Влияние цитофлавина на восстановление когнитивных функций после операции на сердце в условиях искусственного кровообращения

К.м.н. О.Ф. КАРДАШ*, д.м.н. Л.Г. ШЕСТАКОВА, Д.И. КРАЧАК, О.Г. ЧЕРНООКИЙ, А.Е. ЗАСЕЦКИЙ, д.м.н., проф., член-корр. НАН Беларуси Ю.П. ОСТРОВСКИЙ

Effect of cytoflavin on the recovery of cognitive function after the cardiac surgery with artificial blood circulation

O.F. KARDASH, L.G. SHESTAKOVA, D.I. KRACHAK, O.G. CHERNOOKY, A.E. ZASETZKY, Y.P. OSTROVSKY

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Республика Беларусь, Минск

Ключевые слова: *цитофлавин, когнитивные расстройства, искусственное кровообращение.*

Key words: *cytoflavin, cognitive decline, cardiopulmonary bypass.*

В настоящее время успех операции не может быть оценен только по результатам выживаемости. Операция по устранению стеноза коронарной артерии или замене пораженного клапана сердца не может считаться успешной, если пациент во время нее перенес церебральное повреждение, вызывающее изменение его личностных особенностей или интеллектуальных способностей, когнитивный дефицит [5].

Когнитивные расстройства (КР) являются осложнением, связанным с применением общей анестезии и искусственного кровообращения (ИК). У пациентов, оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения, КР в послеоперационном периоде в стационаре встречаются в 80% случаев, а спустя 3—5 лет после операции могут быть обнаружены у 42% больных [2, 11].

Это заставляет специалистов искать объяснения и способы профилактики указанных явлений. Наибольшее значение придается грамотно проведенной анестезии, тщательному выхаживанию больного и симптоматическому медикаментозному лечению [13].

В настоящее время в неврологической практике при ишемии головного мозга все большее применение находят препараты с антигипоксическим и антиоксидантным действием. Среди фармакологических веществ, оказывающих антигипоксическое, мембранопротекторное и энергизующее действие в практике интенсивной терапии, неврологии, офтальмологии, онкологии широко применяется цитофлавин. Цитофлавин является комплексным препаратом, содержащим янтарную кислоту, рибоксин, никотинамид, рибофлавина мононуклеотид натрия. Антигипоксическая и антиоксидантная активность определяется взаимопотенцирующими свойствами его составляющих. Клинический интерес к цитофлавину заключается в том, что все перечисленные свойства препарата проявляются быстро, иногда в 1-е сутки после назначения, причем у больных самого разного профиля [1].

Влияние цитофлавина на когнитивные функции после операций на открытом сердце изучалось З.А. Суслиной и соавт. [8]. У пациентов с протезированием сердечных клапанов и после аортокоронарного шунтирования при применении цитофлавина в до- и послеоперационном периоде выявлено улучшение долговременной и оперативной памяти, нейрофизиологических параметров когнитивных вызванных потенциалов P_{300}.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния интраоперационного и послеоперационного применения цитофлавина на восстановление когнитивных функций после операции на открытом сердце.

Материал и методы

В исследование были включены 50 пациентов (48 мужчин и 2 женщины): 22 — с ишемической болезнью сердца (ИБС) и 28 — с приобретенными пороками сердца ревматической этиологии, которым было выполнено кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК. Все пациенты имели примерно одинаковый образовательный уровень. В исследование не включались больные, имеющие в анамнезе врожденные, приобретенные или посттравматические повреждения ЦНС.

Основным критерием включения в исследование являлось «гладкое» течение интра- и послеоперационного периода: по оценке анестезиолога отсутствовали признаки неэффективной интраоперационной защиты; при мо-

© Коллектив авторов, 2011

*Тел.: +375 (17) 256-0769

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2011;111:7:76

ниторинге в объеме Гарвардского стандарта (частота сердечных сокращений, электрокардиограмма, инвазивное измерение артериального давления, оценка адекватности диуреза, ректальный мониторинг температуры тела) не наблюдалось резких колебаний анализируемых показателей. Кроме того контролировалось центральное венозное давление. В обязательном порядке проводилась лабораторная экспресс-диагностика водно-электролитного обмена, газового состава артериальной и венозной крови, уровня гемоглобина, лактата. Адекватность искусственной вентиляции легких оценивалась с учетом газового состава выдыхаемого воздуха, комплаенса легких, данных кислотно-основного состояния. Глубину гипнотического сна контролировали с помощью мониторинга биспектрального индекса, для оценки адекватности мозгового кровообращения применяли церебральный оксиметр. Изменения мониторируемых параметров не выходили за рамки обычных для данного типа операций.

Всем больным применялся стандартный протокол анестезии и ИК. Накануне оперативного вмешательства больные получали премедикацию, включавшую препарат с седативным эффектом (соннат 7,5 мг) и ингибитор протонной помпы (омепразол 20 мг). Для создания эмоционального комфорта пациентам за полчаса до анестезии внутримышечно вводили лекарственное средство бензодиазепинового ряда (дормикум 5 мг). Индукцию анестезии проводили дормикумом (0,05—0,2 мг/кг) и наркотическим анальгетиком фентанилом (5 мкг/кг). М-холинолитики (атропин) не использовали. Миоплегия осуществлялась недеполяризующим миорелаксантом аркуроном. Искусственная вентиляция легких проводилась в режиме нормовентиляции с контролем по давлению (PCV) низкопотоковой воздушно-кислородной смесью по полузакрытому контуру. Для поддержания анестезии использовали фентанил (3—10 мкг/кг/ч), дормикум (0,03 — 0,05 мг/кг/ч). Операции проводились в условиях нормотермической перфузии (36,0—36,9 °С). В первичное заполнение аппарата ИК включались растворы коллоидов, кристаллоидов, маннитол, солу-медрол, а также апротинин в дозе 2 млн КИЕ. Для системной гепаринизации использовалась «схема эмпирической дозы» (300 ЕД гепарина на 1 кг веса больного) с дополнительной гепаринизацией в зависимости от времени активированного свертывания крови, которое поддерживалось на уровне не менее 480 с. Перфузионный индекс составлял 2,4—2,6 л/мин/м^2. По окончании ИК нейтрализация гепарина осуществлялась протамином в соотношении 1:1.

В течение первых 3 дней послеоперационного периода проводилось обезболивание нестероидными противовоспалительными препаратами. Антибиотикопрофилактика осуществлялась цефалоспоринами III поколения в течение 7 дней после операции. 22 пациентам с ИБС в 1-е сутки после аортокоронарного шунтирования назначались ацетилсалициловая кислота (150 мг в сутки) и аторвастатин (20 мг в стуки). С 1-х суток после протезирования клапанов сердца 28 больным с ревматическими пороками сердца проводилась антитромботическая терапия гепарином с последующим переходом на прием варфарина. Все прооперированные получали бета-блокаторы (бисапролол 2,5—5 мг/сут), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл 2,5—10 мг в сутки).

В зависимости от применения антиоксиданта цитофлавина пациенты были разделены на 2 группы: 18 (17 мужчин и 1 женщина) — в основной группе и 32 (31 мужчина и 1 женщина) — в контрольной. Пациентам основной группы в дополнение к базисной терапии был назначен цитофлавин. Препарат вводился во время первичного заполнения аппарата ИК, затем 1 раз в сутки внутривенно по 10 мл в 200 мл 5% раствора глюкозы в течение 5 дней после операции. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям, классу сердечной недостаточности, времени операции, длительности периода ИК (табл. 1).

Для установления наличия и выраженности КР до операции и на 7—10-е сутки после нее применялись нейропсихологические методы, позволяющие оценить концентрацию внимания, оперативную, длительную и ассоциативную память, интеллект пациентов [3, 9] по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination — MMSE), таблицам Шульте, методике Мюнстерберга, тесту на запоминание 10 слов. Оценку аффективных нарушений проводили по шкале депрессии Бека [10], оценку качества жизни — по опроснику «Ноттингемского профиля здоровья» [12].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (США) с использованием теста Манна—Уитни и *t*-критерия Стьюдента. Параметрические данные в тексте и таблицах представлены в виде среднее значение±средняя ошибка, непараметрические — медиана (1-й; 3-й квартили). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Таблица 1. **Распределение больных по демографическим и клиническим показателям**

Показатель	Группа	
	основная	контрольная
Число больных	18	32
Средний возраст, лет	54,9±9,0	55,0±7,8
Число больных		
с ИБС	10	18
ревматическими пороками клапанов сердца	8	14
постинфарктным кардиосклерозом	5	8
артериальная гипертензией	2	4
сахарным диабетом	1	2
Функциональный класс сердечной недостаточности (NYHA)	2,2±0,8	2,3±0,9
Длительность операции, мин	290,5±59,8	301,7±67,4
Длительность искусственного кровообращения, мин	108,6±39,8	113,2±48,7

Таблица 2. **Оценка нейропсихологических показателей на 7-е сутки после операции**

Показатель	Группа	
	основная	контрольная
MMSE, баллы	30 (28; 31)	22 (21; 22)
Нейродинамические функции (кодирование), баллы	10 (9; 10)	5 (4,5; 6)
Память (тест на запоминание 10 слов), из них:		
немедленное воспроизведение	9 (8; 9)	7 (6; 7)
отсроченное воспроизведение	9 (8; 9)	7 (6; 7)
узнавание	10 (9; 10)	5 (4,5; 6)

Примечание. В скобках — колебания показателя.

Результаты и обсуждение

При нейропсихологическом тестировании исходно у всех пациентов были выявлены повышенный уровень невротизации и снижение концентрации внимания. Нарушение внимания по тесту Шульте отмечались у 7 (38,9%) и 11 (34,4%) пациентов в основной и контрольной группах соответственно, кратковременной памяти — у 8 (44,4%) и 13 (40,6%), долговременной памяти — у 10 (55,6%) и 17 (53,1%), ассоциативной памяти — у 8 (44,4%) и 15 (46,9%) больных соответственно.

Сразу после выполнения оперативного вмешательства когнитивные функции больных контрольной группы снижались, в отличие от основной группы, где достоверной динамики по большинству тестируемых показателей не отмечалось. Характерно, что в основной группе отсутствовали признаки раннего послеоперационного делирия, тогда как в контрольной группе психотическое расстройство отмечено у 2 (6,3%) больных.

Результаты нейропсихологического исследования свидетельствовали о снижении всех параметров когнитивной функции у пациентов контрольной группы на 7-е сутки после операций на открытом сердце. К 7-м суткам у 27 (84,4%) пациентов контрольной группы определялись КР, в том числе легкие — у 65,6%, умеренные — у 25,0%, выраженные — у 9,4%.

Исследование когнитивного статуса на 7-е сутки после операции в основной группе показало в первую очередь улучшение внимания и памяти. Динамика показателей по тесту Шульте продемонстрировала, что время прохождения теста достоверно ($p<0,05$) уменьшалось на 18% по сравнению с дооперационным, тогда как у больных контрольной группы длительность поиска чисел не изменялась. Кроме того, у больных основной группы возрастала психическая устойчивость к выполнению задания, определяемая по индексу психической устойчивости. Отмечено, что у больных основной группы к 7-м суткам после операции достоверно ($p<0,01$) повысились значения кратковременной и долговременной памяти (табл. 2), тогда как в контрольной группе существенного изменения этих показателей по данному тесту не отмечено. Субъективно после курса лечения цитофлавином 5 (27,8%) пациентов основной группы отчитывались об улучшении мнестических возможностей.

К 7-м суткам после операции в контрольной группе в 59,4% случаев выявлено снижение ассоциативного мышления и активности нейродинамических процессов. В основной группе ассоциативное мышление на 7-е сутки после операции не отличалось от дооперационного уровня, тогда как способность к кодированию значительно улучшилась (см. табл. 2). Это отразилось в достоверных различиях ($p<0,05$) показателей тестов немедленного воспроизведения, кодирования, узнавания. На фоне лечения в основной группе отмечено улучшение нейродинамических функций. В меньшей степени улучшились логическая и зрительная память, прежде всего отсроченное воспроизведение, фонетически опосредованная речевая активность.

Таким образом, лечение цитофлавином предотвращало развитие раннего послеоперационного делирия и способствовало существенно меньшей частоте развития КР в раннем послеоперационном периоде. Отдельно следует отметить положительное влияние цитофлавина на умеренные аффективные нарушения у пациентов с КР. Оценка по шкале депрессии Бека в основной группе к 7-м суткам после операции достоверно ($p<0,01$) снизилась с 14 до 11,5 балла.

При оценке качества жизни у больных, получавших цитофлавин, отмечена тенденция к повышению общего уровня качества жизни с преобладанием положительной динамики по шкалам физического и психического благополучия, что проявилось достоверным улучшением таких показателей, как энергичность, физическая активность и сон.

Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают результаты других авторов [4, 6], отметивших эффективность цитофлавина у пациентов с КР на фоне токсической энцефалопатии и после острого нарушения мозгового кровообращения.

Все пациенты указывали на хорошую переносимость цитофлавина, каких-либо нежелательных эффектов препарата не зарегистрировано. Кроме того, использование цитофлавина в комплексе с другими фармакологическими средствами не вызывало побочных действий, обусловленных взаимодействием препаратов.

В заключение следует отметить, что проведенное исследование выявило частоту развития КР после операции на открытом сердце до 84,4%. Применение цитофлавина интраоперационно и продленно на ранних сроках после операции в условиях ИК позволяет снизить появление у пациентов в раннем послеоперационном периоде выраженных нарушений интеллекта, речи, внимания; способствует более полному восстановлению памяти и эмоционально-волевой сферы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю.* Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике. Ст-Петербург 2010; 79.
2. *Ботнарь Ю.М.* Риск церебральных осложнений после операции реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с мультифокальным атеросклерозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1994.
3. *Ильин Е.П.* Дифференциальная психофизиология. Ст-Петербург: Питер 2001; 454.
4. *Ливанов Г.А. и др.* Использование метаболического антиоксиданта — цитофлавина в интенсивной терапии острых отравлений нейротропными ядами. Вестник СПб ГМА им. Мечникова 2003; 3: 110—112.
5. *Сигаев И.Ю.* Реваскуляризация миокарда у больных ишемической болезнью сердца с мультифокальным атеросклерозом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2000.
6. *Суслина З.А.* Энергокорригирующая терапия цитофлавином хронической ишемии головного мозга. Вестник СПб ГМА им. Мечникова 2005; 2: 92.
7. *Суслина З.А., Румянцева С.А.* Нейрометаболическая терапия хронической ишемии мозга. М 2005.
8. *Суслина З.А. и др.* Нейропротекция в кардиохирургии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2009; 3: 1: 4—9.
9. *Шнайдер Н.А., Шпрах В.В., Салмина А.Б.* Постоперационная когнитивная дисфункция (диагностика, профилактика, лечение). Красноярск: Новые компьютерные технологии 2005; 95.
10. *Beck A.T. et al.* An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiat 1961; 4: 561—71.
11. *Edell-Gustafsson U.M., Helta J.E.* Anxiety, depression and sleep in male patients undergoing coronary artery bypass surgery. Scand J Caring Sci 1999; 13: 2: 139.
12. *Gauthier S., Touchon J.* Subclassification of mild cognitive impairment in research and in clinical practice. Alzheimer's Disease and Related Disorders Annual 2004; 61—70.
13. *Milisen K. et al.* A nurse-led interdisciplinary intervention program for delirium in elderly hip-fracture patients. J Am Geriatr Soc 2001; 49: 523—532.