

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ ЦИТИКОЛИНА И ПИРИБЕДИЛА НА СОСТОЯНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

М.М. Петрова<sup>1\*</sup>, С.В. Прокопенко<sup>1</sup>, О.В. Еремина<sup>1</sup>, Г.В. Матюшин<sup>1</sup>, В.А. Сакович<sup>2</sup>, Д.Б. Дробот<sup>1,2</sup>, Е.Ю. Можейко<sup>1</sup>, Д.С. Каскаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

<sup>2</sup> Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии 660020, Красноярск, ул. Караульная, 45

**Цель.** Выявление когнитивного дефицита, развивающегося после операции коронарного шунтирования (КШ) в условиях искусственного кровообращения, оценка влияния цитиколина, пирибедила на состояние высших мозговых функций в ранний и более поздний периоды после перенесенного оперативного вмешательства.

**Материал и методы.** Обследовано 94 пациента с диагнозом ИБС. Все пациенты были разделены на 3 группы. В 1 группе (n=30) в качестве средства церебральной нейропротекции использовали препарат цитиколин. Во 2 группе (n=32) в дополнение к проводимой терапии назначался пирибедил. В контрольной группе (n=32) проводилось стандартное лечение без использования нейропротекторов. Всем пациентам была проведена операция КШ. У больных оценивались когнитивные функции до операции, на 10 сутки и через шесть месяцев после КШ.

**Результаты.** В группах 1 и 2 через 6 месяцев после КШ пациенты достигли дооперационного уровня по всем тестам. В контрольной группе когнитивные нарушения достигли дооперационного уровня лишь по трем тестам: при исследовании зрительной памяти (непосредственное восприятие; p=0,008), категориальных ассоциаций (p=0,002), тест рисования часов (тест Вилкоксона; p=0,005), а остальные показатели оставались сниженными по сравнению с исходным тестированием.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют рассматривать изучаемые препараты как протекторы послеоперационной когнитивной функции. Для подтверждения полученных результатов необходимо проведение исследований с заслепленным дизайном на большем количестве больных.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, когнитивные нарушения, коронарное шунтирование.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):391-397**

### Pilot study results of the influence of citicoline and piribedil on cognitive function in patients with ischemic heart disease after coronary artery bypass surgery

M.M. Petrova<sup>1\*</sup>, S.V. Prokopenko<sup>1</sup>, O.V. Eremina<sup>1</sup>, G.V. Matjushin<sup>1</sup>, V.A. Sakovich<sup>2</sup>, D.B. Drobot<sup>1,2</sup>, E.Yu. Mozhejko<sup>1</sup>, D.S. Kaskaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenyetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

<sup>2</sup> Federal Center of Cardiovascular Surgery. Karaul'naya ul. 45, Krasnoyarsk, 660022 Russia

**Aim.** To reveal cognitive deficit after coronary artery bypass, the influence of citicoline, piribedil on the state of higher cerebral functions in the early and late periods after surgery.

**Material and methods.** The study included 94 patients with ischemic heart disease. All patients were divided into 3 groups. Patients of the first group (n=30) were prescribed citicoline as a cerebral neuroprotective drug. Patients of the second group (n=32) had piribedil in addition to standard therapy. Patients of the control group (n=32) had only a standard treatment without any neuroprotective drugs. All patients underwent coronary artery bypass surgery. The cognitive function was assessed before, 10 days after and six months after coronary artery bypass.

**Results.** Patients of group 1 and 2 had achieved pre-surgical levels of cognitive tests results 6 months after coronary artery bypass. The control group had achieved initial levels only in three tests: visual memory (immediate simulation; p=0.008), categorical association (p=0.002), clock drawing test (Wilcoxon test; p=0.005), while other indices were reduced in comparison with the initial ones.

**Conclusion.** The obtained results allow considering the studied drugs as a protectors of cognitive function after surgery. Randomized controlled double-blind studies on large samples are needed to confirm these results.

**Key words:** ischemic heart disease, cognitive impairments, coronary artery bypass.

**Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(4):391-397**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): stk99@yandex.ru

#### Сведения об авторах:

**Петрова Марина Михайловна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО КрасГМУ

**Прокопенко Семен Владимирович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО КрасГМУ

**Еремина Оксана Васильевна** – к.м.н., докторант кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО КрасГМУ

**Матюшин Геннадий Васильевич** – д.м.н., профессор, зав кафедрой кардиологии и функциональной диагностики КрасГМУ

**Сакович Валерий Анатольевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии института последипломного образования, гл. врач ФЦССХ  
**Дробот Дмитрий Борисович** – д.м.н., профессор кафедры и клиники сердечно-сосудистой хирургии института последипломного образования, руководитель научно-методического отдела ФЦССХ

**Можейко Елена Юрьевна** – д.м.н., доцент, кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО КрасГМУ, руководитель кабинета профилактики инсульта, диагностики когнитивных нарушений СКЦ ФМБА России

**Каскаева Дарья Сергеевна** – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО КрасГМУ

Стремительное развитие кардиохирургии поставило перед современной медициной ряд принципиально новых проблем, порождаемых как самим фактором хирургической агрессии в отношении сердца, так и многообразным, нередко остродраматическим влиянием таких вмешательств на органы и системы организма человека [1]. Повреждение головного мозга после оперативного вмешательства на сердце является актуальной проблемой, несмотря на улучшение хирургических и внедрение нейропротективных методов, и, если цереброваскулярные осложнения 1-го типа (инсульт, транзиторные ишемические атаки, ступор, кома) развиваются в 2-5% случаев, то послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) значительно варьирует от 50% до 70% в первую неделю после операции, достигая снижения от 30% до 50% через 2 мес [2-4]. Наличие у пациентов ПОКД после перенесенного коронарного шунтирования (КШ) ассоциируется со снижением качества жизни, низкой комплаентностью и неблагоприятным прогнозом по сравнению с пациентами без послеоперационной когнитивной дисфункции [5-7]. До сих пор отсутствует единая позиция в отношении послеоперационной когнитивной дисфункции. Несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие значимость данной проблемы [8-10], существует мнение ряда авторов, которые считают когнитивное снижение после КШ не значимым и полностью обратимым [11, 12]. Однако большинство исследований по оценке факторов, влияющих на развитие ПОКД после КШ, были проведены в смешанных выборках, не выделяющих пациентов с коморбидной патологией, поэтому такая оптимистичная точка зрения на течение ПОКД не может считаться окончательной.

Представленные выше факты обосновывают актуальность профилактики послеоперационной церебральной дисфункции. Вместе с тем, вопросы профилактики нарушений когнитивных функций при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения (ИК) до сих пор остаются во многом нерешенными [4, 8, 13].

На сегодняшний день имеются различные фармакологические и нефармакологические методы воздействия с целью профилактики и лечения ПОКД.

Цель нашего исследования состояла в выявлении когнитивного дефицита, развивающегося после операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения, оценке влияния цитиколина и пирибедила на состояние высших мозговых функций в ранний и более поздний периоды после перенесенного оперативного вмешательства.

## Материал и методы

В открытое нерандомизированное исследование, проводимое на базе ФГБУ ФЦССХ (г. Красноярск),

включено 94 пациента с верифицированным диагнозом ИБС. Критериями включения в исследование были: возраст пациента до 70 лет, планируемое коронарное шунтирование, согласие пациента на проведение исследования. Из исследования исключались пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, хронической почечной недостаточностью, онкопатологией, при сочетании ИБС с клапанными пороками сердца, с сахарным диабетом любого типа, фибрилляцией предсердий, стеноокклюзирующим поражением брахиоцефальных артерий, эпизодами острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Кроме того, причиной исключения из настоящего исследования были низкие предоперационные показатели по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE) – менее 24 и/или менее 11 баллов по батарее тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery – FAB).

Дооперационное обследование включало: общее соматическое обследование, методы функциональной диагностики (эхокардиография, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий), нейропсихологическое тестирование при включении в исследование. Аналогичное обследование проводилось через 3-6 мес после оперативного вмешательства.

Больные были обследованы с использованием стандартной схемы неврологического осмотра. Когнитивный дефицит выявляли по шкале MMSE, согласно которой количество баллов <28 свидетельствует о наличии умеренного когнитивного расстройства. Состояние когнитивных функций оценивали с помощью батареи тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery – FAB), теста рисования часов, исследования умственной работоспособности и темпа психической деятельности (таблицы Шульте), непосредственного и отсроченного воспроизведения слухового и зрительного материала, теста ассоциаций (семантическая речевая активность). Методика «Заучивание 10 слов» проводилась в несколько этапов; 1 этап – с первого предъявления, 2 этап – суммарное воспроизведение в 5 повторениях, 3 этап – отсроченное воспроизведение. Эмоциональное состояние больных оценивали с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

Всем пациентам выполнена операция КШ в условиях ИК. Анестезию и перфузию проводили по стандартной схеме.

Все пациенты были разделены на 3 группы. В 1 группе (n=30) в дополнение к стандартной терапии в качестве средства церебральной нейропротекции использовали препарат цитиколин (Цераксон): внутривенно за сут до операции, в дозе 1000 мг, растворенный в 200 мл 0,9% раствора NaCl, затем в течение 7 сут после операции с последующим приемом препарата в дозе 900 мг/сут внутрь в течение 2 мес. Во 2 группе

(n=32) восстановительная нейропротективная терапия начиналась позднее, с 10-12 дня после операции назначался пирибедил (Проноран) в дозе 50 мг ежедневно однократно в течение 3 мес. В 3 группе (контроль; n=32) пациенты в послеоперационном периоде получали только стандартную терапию.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами непараметрической статистики при помощи программы Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). В сравнительном анализе для проверки гипотезы о различии двух зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, для независимых выборок – критерий Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи количественных признаков использовали непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Различия считались значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов и основные характеристики КШ сравниваемых групп представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, статистически значимых различий между группами по возрасту, времени ИК, функциональному классу стенокардии между сравниваемыми группами не выявлено.

При обследовании сердечно-сосудистой системы у пациентов всех групп при дуплексном сканировании сонных и позвоночных артерий выявлены признаки атеросклероза без гемодинамически значимых изменений.

При первичном неврологическом осмотре были выявлены изменения практически у всех включенных в исследование пациентов. Жалобы на снижение памяти выявлены у 63% (19/30) пациентов 1 группы, во 2 группе – у 68% (22/32), в контрольной группе – у 59% (19/32). В 1 группе снижение работоспособности выявлено у 60% (18/30), во 2 группе – 53% (17/32), в 3 группе – 47% (15/32). Жалобы на головную боль от-

мечались в 1 группе у 33% (10/30) пациентов, во 2 группе – у 41% (13/32), в контрольной группе – у 47% (15/47) пациентов. В неврологическом статусе пациентов всех обследованных групп наблюдалась рассеянная неврологическая симптоматика в виде вестибулоатактических нарушений (в 40%, 42% и 38,7% в 1, 2 и 3 группах, соответственно), псевдобульбарного синдрома (в 5%, 2% и 5%), пирамидных симптомов (у 7%, 9%, 12%, соответственно).

Снижение по результатам нейропсихологического тестирования показателей на 20% от нормы в 2 и более тестах расценивалось как когнитивный дефицит. Показатели когнитивных функций в предоперационном периоде были сопоставимы: в основной группе когнитивные нарушения выявлены у 16 (50%), в группе сравнения – у 15 (46,8%), в контрольной группе – у 16 (53,3%) пациентов.

В соответствии с критериями включения в исследование уровень когнитивных нарушений у пациентов до операции соответствовал умеренным когнитивным нарушениям. Динамика показателей когнитивных функций в исследуемых группах представлена в табл. 2-4.

В 1 группе отмечалась положительная динамика в послеоперационном периоде на 8-10-е сут при пробах на запоминание 10 слов, MMSE и FAB. (табл. 2). Мы не отметили статистически значимого изменения когнитивных функций по показателям внимания и беглости речи (латеральные и категориальные ассоциации) при сравнении результатов тестирования до и после операции. Отмечались выраженные колебания уровня непосредственного воспроизведения 10 слов (после 2-4 попыток), что говорит о флуктуации, снижении темпа интеллектуальной деятельности, характерной для поражения структур I функционального блока по А.Р. Лурия. Через 6 мес после КШ отмечен регресс выраженности и субъективных неврологических симптомов. В большей степени эффект касался вестибулярных нарушений – жалобы на головокружение и неустойчивость при ходьбе. В неврологическом статусе пациентов 1 груп-

Таблица 1. Клинико-демографические показатели пациентов с ИБС

Параметр		1 группа (n=30)	2 группа (n=32)	3 группа (n=32)
Возраст, лет		61,6±1,2	58,8±1,11	58,9±1,18
Время ИК, мин		76,6±3,8	76,4±4,42	76,8±4,81
Время пережатия аорты, мин		51,30±4,89	45,1±3,92	40,7±3,6
ФК стенокардии, n (%)	II	20 (66)	17 (53)	21 (66)
	III	10 (34)	15 (47)	11 (34)
ФК ХСН по NYHA, n (%)	II	14 (47)	20 (62)	17 (53)
	III	16 (53)	12 (38)	15 (47)
Перенесенный ИМ, n (%)		27 (90)	25 (78)	28 (87)

$p > 0,05$  при сравнении между группами по всем параметрам  
 ИК – искусственное кровообращение; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда  
 Данные представлены в виде  $M \pm m$ , если не указано иное

Таблица 2. Динамика показателей когнитивных функций в группе 1 (n=30)

Нейropsychологический тест		Исходно	8-10 сут после операции	Через 6 мес после операции
MMSE, баллы		27,0 ± 1,8	27,7 ± 1,3*	28,1 ± 0,9*
FAB, баллы		15,5 ± 0,9	16,2 ± 0,7**	16,4 ± 0,9*
Тест рисования часов, баллы		9,2 ± 1,04	9,1 ± 0,91	9,3 ± 0,54
Проба на запоминание 10 слов, баллы	1 этап	4,76 ± 1,16	5,6 ± 1,0*	5,76 ± 0,77
	2 этап	32,1 ± 5,97	35,0 ± 4,8	35,2 ± 4,6
	3 этап	5,03 ± 1,19	5,6 ± 1,1	5,7 ± 0,83
Зрительное запоминание (непосредственное воспроизведение), баллы		4,5 ± 0,77	4,4 ± 0,56	4,6 ± 0,56
Зрительное запоминание (отсроченное воспроизведение), баллы		2,7 ± 1,07	2,8 ± 1,11	2,9 ± 0,61
Тест ассоциации, баллы		16,1 ± 1,6	16,5 ± 1,77	16,8 ± 1,18
Тест Шульце, баллы		48,3 ± 10,7	50,9 ± 11,1	49,2 ± 7,57

\*p<0,05; \*\*p<0,01 по сравнению с исходным значением (тест Вилкоксона)  
Данные представлены в виде M±m

Таблица 3. Динамика показателей когнитивных функций во 2 группе (n=32)

Нейropsychологический тест		Исходно	8-10 сут после операции	Через 6 мес после операции
MMSE, баллы		27,6 ± 1,47	27,0 ± 1,79	27,8 ± 1,26***
FAB, баллы		16,2 ± 1,06	15,3 ± 1,09***	17,2 ± 0,59***
Тест рисования часов, баллы		9,43 ± 0,71	9,18 ± 0,85	9,46 ± 0,56*
Проба на запоминание 10 слов, баллы	1 этап	5,65 ± 0,93	5,0 ± 0,91**	5,78 ± 0,70**
	2 этап	35,2 ± 3,25	31,5 ± 3,57***	35,1 ± 3,25***
	3 этап	5,65 ± 1,06	4,87 ± 1,28*	5,7 ± 0,90***
Зрительное запоминание (непосредственное воспроизведение), баллы		4,3 ± 0,68	3,9 ± 0,12*	4,5 ± 0,56*
Зрительное запоминание (отсроченное воспроизведение), баллы		3,03 ± 0,93	2,46 ± 0,8**	3,09 ± 0,53***
Тест ассоциации, баллы		17,5 ± 3,2	15,8 ± 3,4*	17,8 ± 1,49***
Тест Шульце, баллы		50,3 ± 9,39	58,2 ± 11,5*	50,1 ± 4,71**

\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 по сравнению с исходным значением (тест Вилкоксона)  
Данные представлены в виде M±m

Таблица 4. Динамика показателей когнитивных функций в 3 группе контроля (n=32)

Нейropsychологический тест		Исходно	8-10 сут после операции	Через 6 мес после операции
MMSE, баллы		27,3 ± 1,38	26,2 ± 1,81***	27,2 ± 1,5***
FAB, баллы		16,4 ± 1,31	15,2 ± 0,85***	16,1 ± 1,19***
Тест рисования часов, баллы		9,06 ± 0,91	8,71 ± 1,02	9,25 ± 0,56**
Проба на запоминание 10 слов, баллы	1 этап	5,8 ± 1,05	5,0 ± 0,87**	5,31 ± 0,73
	2 этап	36,2 ± 5,45	31,3 ± 4,35***	32,8 ± 1,84
	3 этап	5,59 ± 1,41	4,9 ± 1,22**	5,12 ± 0,83
Зрительное запоминание (непосредственное воспроизведение), баллы		4,28 ± 0,58	3,87 ± 0,75**	4,4 ± 0,49**
Зрительное запоминание (отсроченное воспроизведение), баллы		3,43 ± 0,76	2,71 ± 0,63***	3,34 ± 0,6*
Тест ассоциации, баллы		17,0 ± 2,73	15,6 ± 2,64*	17,3 ± 1,11**
Тест Шульце, баллы		50,4 ± 16,03	57,3 ± 17,01***	54,5 ± 8,2

\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 по сравнению с исходным значением (тест Вилкоксона)  
Данные представлены в виде M±m

пы за время исследования статистически значимой динамики не отмечалось.

Корреляционный анализ данных, проведенный в 1 группе, свидетельствовал о связи степени снижения внимания с выраженностью нарушения памяти как при непосредственном ( $r=-0,39$ ;  $p<0,05$ ), так и отсроченном воспроизведении ( $r=-0,36$ ;  $p<0,05$ ). Выявлена обратная зависимость между длительностью ИК и послеоперационными результатами FAB ( $r=-0,42$ ;  $p<0,05$ ), что косвенно может указывать на появление или усиление дисфункции лобно-подкорковых систем.

Во 2 и 3 группах после операции КШ отмечалось снижение показателей практически по всем нейропсихологическим тестам (табл. 3,4) и сохранение выраженности общеневрологических симптомов на исходном уровне.

Мнестические нарушения, выявляемые у больных на 8-10 сут после операции, характеризовались снижением уровня непосредственного и отсроченного воспроизведения. В тесте на заучивание и воспроизведение 10 слов у пациентов обеих групп отмечалось уменьшение объема активного воспроизведения вербального материала. Пациенты после операции КШ допускали большое количество ошибок как при непосредственном воспроизведении во 2 ( $5,0\pm 0,91$ ;  $p=0,006$ ) и 3 группе ( $5,0\pm 0,87$ ;  $p=0,0063$ ), так и при отсроченном воспроизведении: во 2 группе  $4,87\pm 1,28$ , ( $p=0,025$ ), в 3 группе  $4,9\pm 1,22$  ( $p=0,042$ ; тест Вилкоксона).

При исследовании зрительной памяти (заучивание пяти слов) на 8-10 сут после операции КШ выявлено статистически значимое снижение уровня непосредственного воспроизведения во 2 группе ( $p=0,042$ ) и в 3 группе ( $p=0,007$ ), отсроченного воспроизведения в 1 группе ( $p=0,008$ ), в 3 группе ( $p=0,001$ ; тест Вилкоксона). Кроме того, отмечается снижение количества категориальных ассоциаций после операции в виде статистически значимого во 2 группе ( $p=0,029$ ) и в 3 группе ( $p=0,014$ ). Ухудшение функции внимания после проведенного КШ характеризовалось увеличением времени выполнения пробы Шульте, отмеченном в обеих группах ( $p<0,05$ ).

При сравнении показателей нейропсихологического тестирования на 8-10 сут в изучаемых группах выявлено преимущество в состоянии когнитивных функций практически по всем тестам в 1 группе.

В 1 и 2 группах значимые различия выявлены по FAB ( $p=0,0013$ ), MMSE ( $p=0,0231$ ), на запоминание 10 слов – непосредственное воспроизведение ( $p=0,042$ ), общее количество слов в 5 попытках ( $p=0,0050$ ), отсроченное воспроизведение ( $p=0,0377$ ), при зрительном запоминании 5 слов – непосредственное воспроизведение ( $p=0,023$ ). При сравнении 1 и 3 групп статистически значимые различия были по тестам FAB

( $p=0,0013$ ), MMSE ( $p=0,0006$ ), на запоминание 10 слов – непосредственное воспроизведение ( $p=0,0220$ ), общее количество слов в 5 попытках ( $p=0,0018$ ), при зрительном запоминании 5 слов – непосредственное воспроизведение ( $p=0,015$ ). Статистически значимых различий между 2 и 3 группами не выявлено (тест Краскела-Уоллиса).

В 1 и 2 группах после операции отмечался регресс вестибулоатактических нарушений (у 23% и 18% пациентов соответственно), незначительное уменьшение псевдобульбарного синдрома у 2% пациентов в 1 и 3% во 2 группах, а также пирамидных симптомов – 2% и 5%, соответственно. В 3 группе пациентов неврологическая симптоматика не изменилась и оставалась на дооперационном уровне.

С целью выявления взаимосвязей между полученными данными нами проведен корреляционный анализ по методу Спирмена, который показал, что с увеличением возраста ухудшались результаты тестирования по шкалам FAB ( $r=-0,47$ ,  $p<0,05$ ), по тесту рисования часов ( $r=-0,45$ ,  $p<0,05$ ). С увеличением времени искусственного кровообращения ухудшались результаты тестирования по шкалам отсроченного воспроизведения при заучивании 10 слов ( $r=-0,46$ ;  $p<0,05$ ).

Через 6 мес в 1 группе у пациентов после КШ отмечена положительная динамика по всем тестам, но статистически значимые изменения когнитивных функций выявлены только по тестам MMSE ( $p=0,033$ ) и шкале FAB при ( $p=0,043$ ), в субтестах на «динамический прaxis», а также при исследовании зрительной памяти на запоминание 5 слов (непосредственное воспроизведение,  $p=0,001$ ).

Во 2 группе, где с 10-12 дня после операции начата симптоматическая терапия пирибедилом, к шестому мес лечения когнитивные нарушения также достигли дооперационного уровня по всем используемым тестам. Так, статистически значимые изменения когнитивных функций выявлены по шкале FAB ( $p=0,038$ ), а также при исследовании зрительной памяти на запоминание 5 слов, непосредственное воспроизведение ( $p=0,015$ ), отсроченное воспроизведение ( $p=0,039$ ), тест на запоминание 10 слов при непосредственном воспроизведении ( $p=0,04$ ); при оценке общего количества слов ( $p=0,0008$ ), при исследовании внимания по таблицам Шульте ( $p=0,035$ ) (тест Вилкоксона).

В группе контроля через шесть мес наблюдения показатели когнитивных функций статистически значимо улучшились: по показателям FAB ( $p=0,001$ ), MMSE ( $p=0,0002$ ), при исследовании зрительной памяти (непосредственное воспроизведение;  $p=0,008$ ), отсроченное воспроизведение;  $p=0,038$ ), ассоциативного мышления ( $p=0,002$ ), тест рисования часов ( $p=0,005$ ) (тест Вилкоксона). При этом показатели достигли дооперационного уровня только по трем тестам: при ис-



следовании зрительной памяти (непосредственное воспроизведение;  $p=0,008$ ), категориальных ассоциаций ( $p=0,002$ ), тест рисования часов ( $p=0,005$ ) (тест Вилкоксона), остальные показатели оставались сниженными, по сравнению с исходным тестированием (табл. 3).

При сравнении показателей нейропсихологического тестирования между 1 и 2 группами через 6 мес после КШ значимые различия выявлены только по трем тестам: FAV ( $p=0,004$ ), при зрительном запоминании 5 слов (непосредственное воспроизведение;  $p=0,001$ ), категориальных ассоциаций ( $p=0,0113$ ). При сравнении показателей 1 и 2 групп с группой контроля статистически значимые различия выявлены практически по всем тестам.

В 1 и 3 группах значимые различия выявлены по FAV ( $p=0,006$ ), на запоминание 10 слов, непосредственное воспроизведение ( $p=0,0004$ ), общее количество слов в 5 попытках ( $p=0,02$ ), при зрительном запоминании 5 слов (непосредственное воспроизведение;  $p=0,001$ ), отсроченное воспроизведение ( $p=0,001$ ). При сравнении 2 и 3 групп выявлено значимое различие по тестам FAV ( $p=0,001$ ), Шульте ( $p=0,001$ ), запоминание 10 слов – непосредственное воспроизведение ( $p=0,0001$ ), при зрительном запоминании 5 слов – непосредственное воспроизведение ( $p=0,003$ ), отсроченное воспроизведение ( $p=0,001$ ; тест Краскела-Уоллиса).

За весь период наблюдения у пациентов, включенных в исследование, не отмечалось серьезных нежелательных явлений и летальных исходов.

Проведена оценка взаимосвязи показателей нейропсихологического тестирования с уровнем тревоги, корреляционный анализ подтвердил отсутствие зависимости между выраженностью тревоги и качеством выполнения нейропсихологических тестов ( $r=0,02$ ;  $p>0,05$ ).

Среди пациентов, которые получали церебропротективную терапию до операции (цитиколин) через 6 мес после КШ, когнитивные нарушения отмечались у 20% (6/30). У пациентов, получавших дополнительно к стандартной терапии после оперативного вмешательства пирибедил, когнитивные нарушения выявлены в 18,7% (6/32) случаях. В контрольной группе когнитивные нарушения зарегистрированы у 31% (10/32) пациентов.

## Обсуждение

Развитие ПОКД у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК, является актуальной медико-социальной задачей. На сегодняшний день недостаточно данных о механизмах, а также факторах, определяющих развитие ПОКД у пациентов, подвергшихся операции КШ в условиях ИК.

В результате проведенного нами исследования не менее чем у 50% больных, направленных на кардиохирургические операции, исходно имелись когнитивные расстройства в виде снижения объема долговременной и (в меньшей степени) оперативной памяти, а также снижение уровня активного внимания.

Анализ данных исследования позволил сделать вывод о высоком риске снижения исходного уровня когнитивных функций через 8-10 дней после коронарного шунтирования без использования нейропротекции.

В группе применения ранней нейропротекции цитиколином результаты тестирования показали наиболее значимое сохранение дооперационного уровня когнитивного функционирования, несмотря на проведенное оперативное вмешательство. Отмечено даже улучшение показателей некоторых тестов, касающихся подкорково-лобной дисфункции. На наш взгляд, это происходит за счет влияния цитиколина на улучшение холинергической передачи, а также благодаря модулирующему действию на глутамат- и дофаминергические нейротрансмиттерные системы [6,7].

При начале лечения ПОКД в ранний послеоперационный период пирибедилом к 6-му мес после оперативного вмешательства удалось вернуть показатели когнитивных функций к исходным значениям. Обоснованием для применения пирибедила послужил профиль когнитивных расстройств – у значительной части пациентов были выявлены регуляторные и нейродинамические нарушения, так как результаты тестирования указывали на преобладающую дисфункцию лобно-подкорковых структур. Кроме того, мы опирались на известные данные о положительном эффекте пирибедила в отношении когнитивных нарушений у пожилых пациентов [5], а также при сосудистых когнитивных и речевых нарушениях [4,5].

Учитывая достоверное улучшение результатов, обнаруживаемое у пациентов, принимавших в дополнение к стандартной терапии пирибедил, такой вариант лечения постоперационной когнитивной дисфункции можно считать эффективным. Курс лечения пирибедилом, начиная с 10-12 дня после КШ, в дозе 50 мг/сут оказался безопасным и способствовал уменьшению общей выраженности когнитивных расстройств, нарушений зрительной и слуховой памяти (краткосрочной и долговременной), динамического и пространственного праксиса, ассоциативного мышления, а также улучшению внимания.

В контрольной группе через 6 мес после операции КШ большинство показателей не достигли исходного уровня, что говорит о достаточно стойком

характере ПОКД без назначения специфической коррекции.

Улучшение когнитивных функций в 1 и 2 группах может быть связано и с эффектом операции: позитивным действием коронарного шунтирования на увеличение сократительной способности сердца, а, следовательно, и церебральную перфузию. При этом дополнительное применение цитиколина, пирибедила, вероятно, уменьшило негативное воздействие различных факторов оперативного вмешательства.

Для полного восстановления когнитивных функций необходимы комплексные реабилитационные мероприятия, касающиеся дооперационного планирования вида и объема вмешательства, а также до-, интра- и послеоперационного медикаментозного сопровождения и целенаправленной когнитивной стимуляции.

## Литература

1. Postnov V.G., Kras'kov V.V., Lomivorotov V.V. Neurology in cardiosurgery: guidelines for doctors. Novosibirsk: Sibregioninfo; 2007. Russian (Постнов В.Г., Караськов В.В., Ломиворотов В.В. Неврология в кардиохирургии: руководство для врачей. Новосибирск: Сибрегионинфо; 2007).
2. Akimova N.S., Martynovich T.V., Pershshvili D.G., Shvarts Yu.G. Peculiarities of piribedil use in the treatment of cognitive disorders in patients with chronic cardiac failure. Ration Pharmacother Cardiol 2014; 10 (4); 406-10. Russian (Акимова Н.С., Мартынович Т.В., Персашвили Д.Г., Шварц Ю.Г. Особенности применения пирибедила в лечении умеренных когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10 (4);406-10).
3. Bokeriya L.A., Goluhova E.Z., Polunina A.G., et al. Cognitive function after coronary artery bypass in the early and long-term period. Kreativnaya Kardiologiya; 2011; 2; 71-88. Russian (Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Полунина А.Г., Лефтерова Н.П., Бегачев А.В. Когнитивные функции после операций с искусственным кровообращением в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Креативная Кардиология; 2011; 2; 71-88).
4. Zaharov V.V. The use of pronoran in the treatment of non-dementia cognitive disorders Nevrologicheskij Zhurnal; 2008; 2: 38-42. Russian (Захаров В.В. Использование пронорана в лечение недементных когнитивных нарушений. Неврологический Журнал; 2008; 2: 38-42).
5. Eremina O.V., Petrova M.M., Prokopenko S.V., et al. Cognitive disorders in patients with ischemic heart disease. Bjulleten' Sibirskoj Mediciny 2014;13(6): 48-56. Russian (Еремина О.В., Петрова М.М., Прокопенко С.В., Исаева Н.В., Каскаева Д.С. Когнитивные нарушения у пациентов с ишемической болезнью сердца. Бюллетень Сибирской Медицины 2014;13(6): 48-56).
6. Ovezov A.M., Lobov M.A., Nad'kina E.D. et al. Citocoline in the prophylaxis of postoperative cognitive dysfunction in total intravenous anaesthesia. Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Neurologii; 2013; 7: 27-32. Russian (Обезов А.М., Лобов М.А., Надкина Е.Д. и др. Цитиколин в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии. Анналы Клинической и Экспериментальной Неврологии 2013; 7: 27-32).
7. Bonser P.M., Pagano D., Haverich A., eds. Brain Protection in Cardiac Surgery. London: Springer-Verlag; 2011.
8. Evered L., Scott D.A., Silbert B., Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. Anesth Analg 2011;112; 1179-85.
9. Fontes M.T., Swift R.C., Phillips-Bute B., et al. Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center. Predictors of cognitive recovery after cardiac surgery. Anesth Analg 2013;116:435-42.
10. Selnes O.A., Gottesman R.F., Grega M.A., et al. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med 2012;366:250-7.
11. Hudetz J.A., Gandhi S.D., Iqbal Z., et al. Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short- and medium-term cognitive dysfunction after coronary artery surgery. J Anesth 2011;25; 1-9.
12. McKhann G.M., Grega M.A., Borowicz L.M. Jr. et al. Is there cognitive decline 1 year after CABG? Comparison with surgical and nonsurgical controls. Neurology 2005;65:991-9.
13. Petrova M.M., Prokopenko S.V., Eremina O.V., et al. Use of cytolin after coronary artery bypass surgery. Vrach 2014; 8; 75-8. Russian (Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В. и др. Применение цитиколина после операции коронарного шунтирования. Врач 2014; 8; 75-8).

Поступила: 01.06.2015

Принята в печать: 11.06.2015