

Применение препарата, влияющего на нейрометаболизм, для профилактики послеоперационных когнитивных расстройств

А. Л. Коваленко^{1*}, О. А. Нагибович², А. Ю. Вишневский³,
Г. А. Белехов⁴, Р. Р. Губайдуллин⁵, Д. В. Попов⁶, А. С. Агафьина⁷

¹ Научно-консультативный центр токсикологии им. С. Н. Голикова ФМБА России
Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Минобороны РФ,
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж

³ Городская Покровская больница
Россия, 199106, г. Санкт-Петербург, Большой проспект В. О., д. 85

⁴ Спб Госпиталь для ветеранов войны,
Россия, 193079, г. Санкт-Петербург, ул. Народная, д. 21, корп. 2

⁵ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ,
Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

⁶ Областная клиническая больница № 3,
Россия, 454021, г. Челябинск, проспект Победы, д. 287

⁷ Городская больница № 40 Курортного района,
Россия, 197706, г. Сестрорецк, ул. Борисова д. 9Б

Для цитирования: А. Л. Коваленко, О. А. Нагибович, А. Ю. Вишневский, Г. А. Белехов, Р. Р. Губайдуллин, Д. В. Попов, А. С. Агафьина. Применение препарата, влияющего на нейрометаболизм, для профилактики послеоперационных когнитивных расстройств. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (2): 12–21. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-2-12-21> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования. Оценка возможности профилактики когнитивных расстройств после длительных хирургических операций у пациентов пожилого возраста с помощью оригинального нейрометаболического сукцинатсодержащего препарата.

Материалы и методы. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании участвовало 200 пациентов 60–80 лет, подвергшихся плановой кардиохирургической, либо ортопедической операции. Пациенты получали либо исследуемый препарат (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота) (основная группа, $n=101$), либо плацебо (контрольная группа, $n=99$) по схеме: раствор для внутривенного введения — 7 дней, с последующим приемом таблеток в течение 25 дней. Критерием эффективности было изменение балла по Монреальской шкале оценки когнитивной функции (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) к концу терапевтического курса по сравнению с дооперационным уровнем.

Результаты. До операции общий балл по шкале MoCA не различался между группами. К концу терапевтического курса (31 день от дня операции) общий балл по шкале MoCA составил $26,4 \pm 1,96$ в основной группе и $25,0 \pm 2,83$ в контрольной группе ($p < 0,001$). Разница между группами по среднему изменению общего балла по шкале MoCA к 31 дню составила в популяции всех рандомизированных пациентов 1,56 балла (95% ДИ 1,015; 2,113; $p < 0,0001$) в пользу исследуемого препарата, при этом нижняя граница этого ДИ (1,015) превышала границу признания превосходства, установленную протоколом (0,97 балла), что позволило принять гипотезу о наличии превосходства исследуемого препарата над плацебо в отношении первичного критерия эффективности. Статистически значимых различий между группами по частоте нежелательных явлений не обнаружили.

Заключение. Сукцинатсодержащий исследуемый препарат продемонстрировал приемлемый профиль безопасности и способствовал уменьшению выраженности когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде у пациентов пожилого возраста после обширных хирургических операций, что позволяет рекомендовать препарат в качестве средства для профилактики послеоперационных когнитивных расстройств у пациентов группы высокого риска.

Ключевые слова: сукцинатсодержащие препараты; янтарная кислота; профилактика послеоперационных когнитивных расстройств

Идентификаторы: NCT03849664 Unique Protocol ID: CYT-COG-16

Финансирование. Спонсор исследования — ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия, г. Санкт-Петербург.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» не оказывало влияния на определение структуры исследования, анализ полученного материала, интерпретацию результатов и написание статьи.

Благодарность. Авторы выражают благодарность коллективу д. м. н. М. С. Фрейдлиной (ГБУЗ СО «Уральский институт кардиологии»), к. м. н. К. Н. Зражевскому (СПб ГБУЗ Городская больница № 38

Адрес для корреспонденции:

Алексей Леонидович Коваленко
E-mail: alleokov@mail.ru

Correspondence to:

Alexey L. Kovalenko
E-mail: alleokov@mail.ru

им. Н. А. Семашко), к. м. н. Д. А. Смирнову (ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России), д. м. н. И. Г. Бельякову (СПб ГБУЗ «Александровская больница»), к. м. н. Б. М. Голощекину (СПб ГБУЗ «Городская больница № 15»), к. м. н. В. В. Гусев (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России), доценту, д. м. н. М. В. Ильину (ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница»), профессору, д. м. н. Н. Н. Масловой (ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России) за оказанную поддержку в проведении исследования.

Use of a Neurometabolism-Targeting Drug in Prevention of Postoperative Cognitive Dysfunction

Alexey L. Kovalenko^{1*}, Oleg A. Nagibovich², Alexander Yu. Vishnevsky³,
Georgy A. Belekhov⁴, Renat R. Gubaidullin⁵, Dmitry V. Popov⁶, Alina S. Agafina⁷

¹ S. N. Golikov Scientific Consulting Center for Toxicology, Federal Medico-Biological Agency of Russia
1 Bechtereva Str., 192242 Saint-Petersburg, Russia

² S. M. Kirov Military Medical Academy,
6 Academician Lebedev Str., 194044 St. Petersburg, Russia

³ Pokrovsky City Hospital
85 Bolshoy Prospekt V. O., 199106 St. Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg Hospital for War Veterans,
21 Narodnaya Str., Bld. 2, 193079 St. Petersburg, Russia

⁵ Central Clinical Hospital with Outpatient, Russian Presidential Administration Department
15 Marshala Timoshenko Str., 121359 Moscow, Russia

⁶ Regional Clinical Hospital No. 3,
287 Pobedy Ave., 454021 Chelyabinsk, Russia

⁷ City Hospital No. 40, Kurortny District,
9B Borisova Str., 197706 Sestroretsk, Russia

Summary

Aim of the study: to evaluate the feasibility of preventing cognitive dysfunction after long-term surgery in elderly patients using an original neurometabolic succinate-containing drug.

Material and methods. A multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial enrolled 200 patients aged 60–80 years who underwent elective cardiac or orthopedic surgery. The patients received either the study drug (inosine + nicotinamide + riboflavin + succinate) (treatment group, $n=101$) or a placebo (control group, $n=99$) intravenously for 7 days then orally for 25 days. Efficacy was assessed by the change in the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) score at the end of the treatment course compared with the preoperative level.

Results. Before surgery, the total MoCA score values did not differ between the groups. By the end of the treatment course (31 days after surgery), the MoCA total score was 26.4 ± 1.96 in the main group and 25.0 ± 2.83 in the control group ($P < 0.001$). The intergroup difference in the mean change in the MoCA total score on day 31 was 1.56 points (95% CI 1.015; 2.113; $P < 0.0001$) favoring the study drug in all randomized population. The lower limit of CI (1.015) exceeded the limit of superiority set by the protocol (0.97 points), which allowed acceptance of the hypothesis of superiority of the study drug over placebo with respect to the primary efficacy criterion. No significant differences in the frequency of adverse events were found between the groups.

Conclusion. The succinate-containing study drug demonstrated an acceptable safety profile and helped to reduce the severity of postoperative cognitive dysfunction in elderly patients who underwent a major surgery, which allows recommending the drug for prevention of postoperative cognitive impairment in high-risk patients.

Keywords: succinate-containing drugs; succinic acid; prevention of postoperative cognitive dysfunction

Identifiers. NCT03849664 Unique Protocol ID: CYT-COG-16

Funding. The study was sponsored by OOO NTFF Polysan company, St. Petersburg, Russia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The OOO NTFF POLYSAN company had no influence on the study design, analysis of the material obtained, interpretation of the results, and preparation of the paper.

Acknowledgements. The authors would like to express their gratitude to the team of M. S. Freidlina, MD, PhD, DSci (Ural Institute of Cardiology), K. N. Zrazhevsky, MD, PhD (N. A. Semashko City Hospital No 38, St. Petersburg), D. A. Smirnov, MD, PhD (I. P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia), I. G. Belenkiy, MD, PhD, DSci (Alexandrov Hospital), B. M. Goloshchekin, MD, PhD (City Hospital #15), V. V. Gusev, MD, PhD (Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia), assoc. prof. M. V. Ilyin, MD, PhD (Yaroslavl Regional Clinical Hospital), professor N. N. Maslova (Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia) for their support in the study conduction.

Full text of the article in Eng. read on www.reanimatology.com

Введение

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) проявляется нарушениями высших корковых функций, трудностями концентрации внимания, что влечет за собой проблемы об-

учения, работоспособности, настроения, иногда способности к самообслуживанию. Развитие когнитивных нарушений в послеоперационном периоде может ухудшать исходы основного заболевания, увеличивать сроки пребывания в

ОРИТ и стационарного лечения, снижать качество жизни пациентов и членов их семей, в том числе в отдаленные сроки после операции [1]. ПОКД является фактором риска летального исхода: наличие этого состояния через 3 месяца после хирургического вмешательства коррелирует с повышенным уровнем смертности в последующие 8 лет [2].

Когнитивные расстройства в послеоперационном периоде чаще возникают у пациентов пожилого возраста, подвергающихся обширным хирургическим вмешательствам. Распространенность этих состояний среди пожилых больных достигает 48–65% в практике абдоминальной, торакальной, ортопедической и сосудистой хирургии [3]. Возраст является более значимым фактором риска, чем тип операции, однако наибольшую актуальность проблема ПОКД приобрела в кардиохирургии и ортопедической хирургии; усредненная частота развития этого осложнения после кардиохирургических операций составляет 48–51% в первые 3 недели, 21–26% в течение полугода, 15–24% в течение года, и, по разным данным, от 24 до 42% в сроки более 1 года [4]. Единного фактора, ответственного за развитие ПОКД, не обнаружено; в рандомизированных исследованиях было показано, что использование аппарата искусственного кровообращения во время операции [5] и выбор метода анестезии [6] не оказывают значимого влияния на частоту послеоперационных когнитивных расстройств. Кроме возраста пациента, предрасполагают к этому осложнению низкий уровень образования и исходный когнитивный дефицит (в частности, на фоне сопутствующих заболеваний ЦНС) [7].

Несмотря на клиническую и социальную значимость проблемы, схем медикаментозной профилактики, либо лечения ПОКД с доказанной эффективностью в настоящее время не существует. Перспективным направлением является применение препаратов с нейропротективной и нейротрофической активностью: была разработана так называемая концепция увеличения нейрокогнитивного резерва, который определяется как активная способность головного мозга с большей эффективностью противостоять повреждающим воздействиям, компенсируя ухудшение когнитивных функций, вызванное той или иной патологией [8]. Стратегия увеличения когнитивного резерва с помощью нейрометаболических средств продемонстрировала свою эффективность на небольших группах пациентов высокого риска развития послеоперационных когнитивных расстройств [9].

Одним из препаратов с нейрометаболическим действием, эффект которого тестировался

при кардиохирургических операциях, является Цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»). Положительное воздействие данного сукцинатсодержащего препарата на когнитивные функции было показано у пациентов при проведении кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце. Применение препарата в ранние сроки после кардиохирургического вмешательства позволяет снизить вероятность и выраженность нарушений интеллекта, речи и внимания, способствует более полному восстановлению спонтанной активности, памяти, эмоционального поведения, волевых актов, а также более быстрому возвращению больных к активной жизни [10, 11].

Цель исследования — оценка возможности профилактики когнитивных расстройств после длительных хирургических операций у пациентов пожилого возраста с помощью оригинального нейрометаболического сукцинатсодержащего препарата.

Материал и методы

Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование проводили под контролем Совета по Этике при МЗ РФ в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Форталеза, 2013 г.), и действующими в РФ нормативными документами. Исследование по протоколу СУТ-сog-16 (clinicaltrials.gov: NCT03849664) выполняли на базе 13 исследовательских центров РФ в период с 13.02.2018 г. (скрининг первого пациента) до 29.11.2019 г. (дата закрытия последнего центра). Спонсор исследования — ООО «НТФФ «ПОЛИСАН».

В исследование включали мужчин и женщин 60–80 лет, подписавших информированное согласие на участие в исследовании, которым планировали проведение кардиохирургической операции, не предполагающей использование аппарата искусственного кровообращения, либо ортопедической операции (эндопротезирование тазобедренного сустава, остеосинтез при переломах проксимальной трети бедра, и др.), в условиях общей, либо комбинированной анестезии; дееспособных, без грубых когнитивных нарушений (балл на скрининге по Монреальской шкале оценки когнитивной функции (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) ≥ 17 [12], по шкале оценки состояния когнитивных функций (Mini mental state examination, MMSE) ≥ 19 [13], не имевших репродуктивного потенциала, либо давших согласие на использование адекватных методов контрацепции.

Критериями невключения были: непереносимость компонентов исследуемого препарата; экстренный характер оперативного вмешательства; повторная операция; уровень анестезиологического

Скрининг: до 7 дней до начала терапии		
Период терапии: 32 дня	За 24 ч до операции	<ul style="list-style-type: none"> • Рандомизация • В/в введение ИП/плацебо: 20 мл раствора ИП/плацебо в 200 мл раствора NaCl внутривенно, капельно
	День операции	<ul style="list-style-type: none"> • В/в введение ИП/плацебо: 20 мл раствора ИП/плацебо в 200 мл раствора NaCl внутривенно, капельно, в течение 30 мин от начала операции
	Ранний послеоперационный период: 5 суток	<ul style="list-style-type: none"> • Ежедневное в/в введение ИП/плацебо: 20 мл раствора ИП/плацебо в 200 мл раствора NaCl внутривенно, капельно, 1 раз в сутки
	Поздний послеоперационный период: 25 суток	<ul style="list-style-type: none"> • Ежедневный пероральный прием ИП/плацебо: по 2 таблетки, перорально, запивая 100 мл питьевой воды комнатной температуры, за 30 минут до приема пищи, 2 раза в день, с интервалом 8–10 часов (второй прием препарата не позднее 18:00)
Период последующего наблюдения: до 60±2 дней	31–91 день после операции	Наблюдение за состоянием здоровья пациентов, регистрация НЯ

Рис. 1. Схема применения исследуемого препарата/плацебо.

Примечание. ИП — исследуемый препарат; в/в — внутривенно; НЯ — нежелательные явления.

риска ASA ≥ 5 [14]; выраженные нарушения зрения, слуха, препятствующие выполнению нейропсихологических тестов; операция в условиях общей анестезии в предшествующие 3 месяца; декомпенсированные почечная, печеночная недостаточность; хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет; терминальная стадия других хронических инкурабельных заболеваний; наличие в анамнезе онкологических заболеваний, психических заболеваний, ВИЧ-инфекции, сифилиса, туберкулеза, алкогольной, лекарственной или наркотической зависимости; употребление 5 и более единиц алкоголя в неделю; установленный диагноз психического либо нейродегенеративного заболевания; постоянный прием психотропных средств; курсовой прием ноотропных средств в предшествующие 3 месяца; коммуникативный, сенсорный, моторный или любой другой дефицит, не позволяющий пациенту выполнять условия протокола исследования; наличие в анамнезе любого другого существенного, по мнению исследователя, состояния, препятствующего участию.

Распределение в основную группу (пациенты получали исследуемый препарат Цитофлавин, содержащий действующие вещества: янтарная кислота+никотинамид+инозин+рибофлавин, производитель ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия, по схеме на рис. 1) либо контрольную (пациенты получали плацебо по аналогичной схеме) производили методом блоковой рандомизации в соотношении 1:1.

Первичным критерием оценки эффективности было изменение оценки по шкале MoCA [12] к концу терапевтического курса (31 день от дня операции)

по сравнению с дооперационным уровнем. Оценку по шкале MoCA производили перед операцией, в конце терапевтического курса и в конце периода последующего наблюдения; в целях исключения эффекта заучивания применяли бланки с набором различных вариантов заданий.

Вторичные критерии оценки эффективности: изменение оценки состояния когнитивных функций по шкале MMSE [13] к концу терапевтического курса (31 день от дня операции) и к концу периода последующего наблюдения (91 день от дня операции) по сравнению с дооперационным уровнем; изменение оценки шкалы MoCA к концу периода последующего наблюдения по сравнению с дооперационным уровнем; доля пациентов, у которых развился послеоперационный делирий за первые 96 ч после оперативного вмешательства; продолжительность пребывания в ОРИТ и стационаре; изменение общего балла по Европейскому опроснику качества жизни (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D) к концу периода последующего наблюдения относительно исходных значений; доля летальных исходов в послеоперационный период; доля пациентов со снижением результата в двух и более нейропсихологических тестах более чем на 20 % от исходных значений к концу терапевтического курса и к концу периода последующего наблюдения.

В батарею нейропсихологических тестов [15] включили ТМТ-тест (субтест А), методику «10 слов», таблицу Шульте, шкалу памяти Векслера, а также шкалы MoCA и MMSE, в отношении которых учитывали наличие снижения балла более чем на 20 % от

исходного. Психодиагностические процедуры осуществлял психолог, обладавший надлежащей профессиональной квалификацией. Предоперационные риски оценивали по шкалам ASA, шкалам оценки риска делирия в общей хирургии [16] и кардиохирургии [17], индексу хрупкости [18]. В раннем послеоперационном периоде регистрировали объем кровопотери и значение гематокрита, развитие делирия в соответствии с оценкой по шкале CAM-ICU (Confusion Assessment Method Intensive Care Unit, CAM-ICU) [19], выраженность послеоперационной боли по визуально-аналоговой шкале, эпизоды клинически значимых изменений показателей АД и насыщения крови кислородом (SpO_2) < 90%, наличие депрессии и тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) [20]; в позднем послеоперационном периоде — степень зависимости в выполнении повседневных функций по индексу Катц [21].

Анализ безопасности проводили на основании оценки частоты нежелательных явлений (НЯ), серьезных нежелательных явлений (СНЯ); отклонения от нормы жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела, SpO_2), лабораторных параметров, ЭКГ и регистрировали, как НЯ. Кодирование НЯ и предшествующих/сопутствующих заболеваний производили с помощью Медицинского словаря терминологии регуляторной деятельности (MedDRA, версия 22.1), кодирование предшествующей и сопутствующей терапии — с помощью классификации АТХ.

Для статистического анализа использовали программное обеспечение SAS 9.4 (SAS Institute Inc, США). Для качественных переменных сравнение между группами проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона или с помощью точного критерия Фишера. Для количественных переменных, подчиняющихся закону нормального распределения, сравнение между группами проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента или *t*-критерия Стьюдента для зависимых выборок; для количественных переменных, не подчиняющихся закону нормального распределения — *U*-критерий Манна-Уитни (для независимых выборок) или *T*-критерий Вилкоксона (для зависимых выборок). Проверку на соответствие нормальному закону распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценку динамики переменных проводили с помощью смешанной модели дисперсионного анализа с повторными измерениями (ANOVA MMRM). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Для оценки первичного критерия эффективности вычислили 95% доверительный интервал (95% ДИ) для разницы среднегрупповых значений индивидуальных изменений общего балла по шкале MoCA к концу терапевтического курса по сравнению с дооперационным уровнем. Для доказательства гипотезы превосходства исследуемого препарата по сравнению с плацебо было необходимо, чтобы нижняя граница 95% ДИ для разности среднегрупповых значений индивидуальных изменений была больше

границы признания превосходства 0,97 балла. Для тестирования гипотезы превосходства тестового препарата по сравнению с препаратом сравнения при уровне значимости 0,05 (5%) для обеспечения мощности 0,8 (80%) рассчитали, что минимальное количество рандомизированных пациентов, которые завершат исследование в соответствии с протоколом, должно равняться 98 (по 49 пациентов в группе). С учетом высокой вероятности выбывания пациентов в ходе проведения исследования планировали рандомизировать не менее 200 пациентов.

Для изучения критериев эффективности в отдельных субпопуляциях пациентов, учитывая большое количество субпопуляций, представляющих интерес, и большое количество изучаемых критериев эффективности, выбрали метод построения дерева решений, что позволило оценить потенциальное влияние всех интересующих факторов на эффективность исследуемой терапии, игнорируя пропущенные значения.

Результаты

Скринировали 209 пациентов, рандомизировали 200 пациентов, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата/плацебо, и составили популяцию ITT (Intent-To-Treat — все рандомизированные пациенты, получившие не менее одной дозы исследуемого препарата); 168 пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом, вошли в популяцию по протоколу (Per Protocol, PP) (рис. 2).

Исследуемые группы были сопоставимы по демографическим характеристикам, сопутствующей патологии, данным медицинского анамнеза и частоте применения сопутствующей терапии, классу риска общей анестезии (табл. 1).

Запланированное оперативное вмешательство провели 99 пациентам в основной группе и 96 пациентам в группе плацебо (табл. 2); 2 и 3 пациента соответственно досрочно выбыли из исследования в предоперационный период.

Приверженность лечению (комплаентность) на этапе внутривенного введения раствора ИП/плацебо составила 100% (введение ИП/плацебо осуществлялось медицинским персоналом), в дальнейшем в обеих группах исследования средняя комплаентность была выше 80%.

Результаты анализа оценок по шкале MoCA и ее изменение к концу терапевтического курса (день 31) и периода последующего наблюдения (день 91) по сравнению с дооперационным уровнем представили в табл. 3. Разница между группой ИП и группой плацебо по среднему изменению общего балла по шкале MoCA к дню 31 составила 1,564 балла (95% ДИ 1,015; 2,113). Таким образом, нижняя граница этого ДИ (1,015) превышала границу признания превосходства, установленную протоколом (0,97 балла). На основании вышеизложенных результатов было

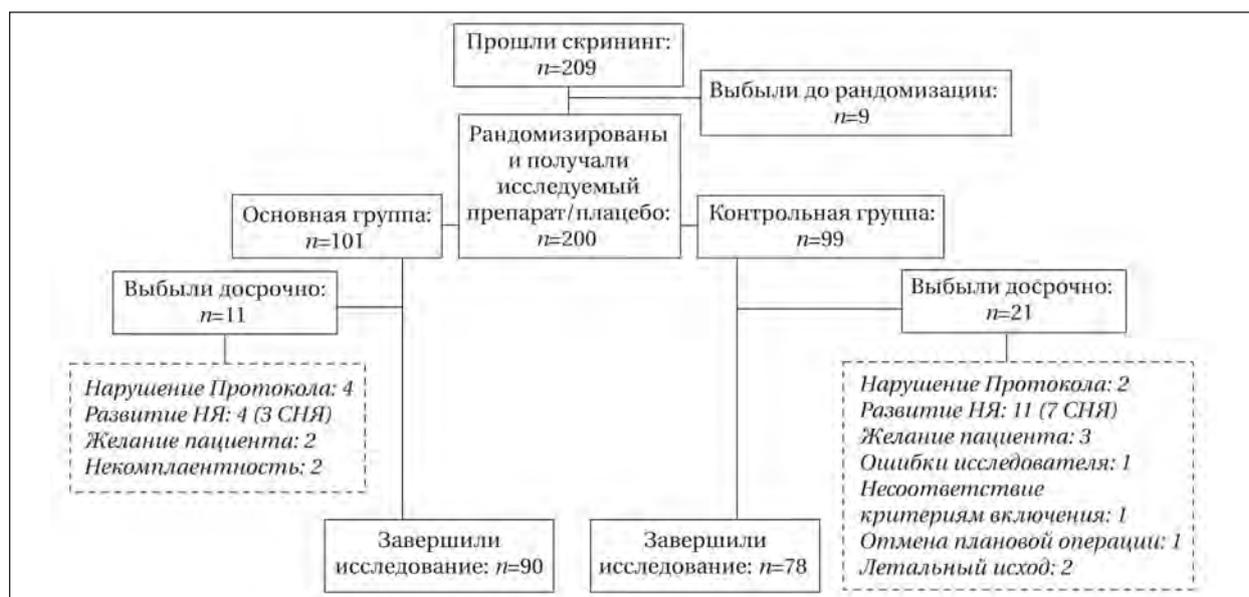


Рис. 2. Поточковая диаграмма распределения субъектов в клиническом исследовании СУТ-cog-16.

Примечание. НЯ — нежелательное явление; СНЯ — серьезное нежелательное явление.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов.

Показатель	Значения показателей в группах		p
	Основная, n=101	Плацебо, n=99	
Возраст, годы (M±SD; Me [Q25; Q75])	68±5,23 67 [65; 71]	68±5,8 66 [63; 72]	0,949
Женский пол, абс (%)	66 (65,3)	55 (55,6)	0,157
Индекс массы тела (M±SD; Me [Q25; Q75])	29,3±4,42 28,9 [26,4; 32,2]	28,7±4,85 28,0 [25,7; 32,2]	0,362
Любое сопутствующее заболевание, абс. (%)	100 (99,01)	98 (98,99)	>0,999
Нарушения со стороны сердца	90 (89,1)	92 (92,9)	0,460
Нарушения со стороны сосудов	33 (32,7)	24 (24,2)	0,212
Нарушения со стороны нервной системы	27 (26,7)	24 (24,2)	0,747
Любая предшествующая терапия за 30 дней	77 (76,2)	77 (77,8)	0,796
Оценка ASA в предоперационном периоде	Class II 31 (30,7) Class III 63 (62,4) Class IV 7 (6,9)	Class II 26 (26,3) Class III 65 (65,7) Class IV 8 (8,1)	0,772
Оценка риска делирия в общей хирургии, средний балл (±SD; n; Me [Q25; Q75])	0,9 (±0,83; 74) 1 [0; 2]	1,3 (±1,01; 70) 1 [0; 2]	0,042
Оценка риска делирия в кардиохирургии, средний балл (±SD; n; Me [Q25; Q75])	0,4 (±0,69; 27) 0 [0; 1]	0,4 (±0,63; 29) 0 [0; 1]	0,681
Индекс хрупкости, средний балл (±SD; n; Me [Q25; Q75])	0,9 (±0,83; 101) 1 [0; 1]	1,1 (±0,81; 99) 1 [0; 2]	0,265

Примечание. Здесь и в табл. 2: n — количество субъектов в группе; абс. — абсолютное значение. Здесь и в табл. 3: M±SD — среднее арифметическое ± стандартное отклонение; Me [Q25; Q75] — медиана [граница нижнего квартиля; граница верхнего квартиля].

Таблица 2. Распределение пациентов по варианту оперативного вмешательства.

Показатель	Значения показателей в группах		p
	Основная, n=101	Плацебо, n=99	
Запланированная операция проведена, абс (%)	99 (98,0)	96 (97,0)	0,982
Кардиохирургическая операция	26 (25,7)	28 (28,3)	0,686
Ортопедическая операция	73 (72,3)	68 (68,7)	0,578
Эндопротезирование	66 (65,3)	59 (59,6)	0,678
Остеосинтез	6 (5,9)	9 (9,1)	0,489
Другое	1 (1,0)	0 (0,0)	0,972

установили превосходство ИП Цитофлавин® над плацебо в отношении первичного критерия эффективности в исследуемых популяциях. К концу терапевтического курса (день 31) группы значимо различались также по абсолютному

значению общего балла по шкале MoCA в пользу исследуемого препарата.

При анализе динамики общего балла по шкале MoCA (ANOVA MMRM) к концу терапевтического курса (день 31) и к концу периода

Таблица 3. Среднегрупповые значения оценок по шкале MoCA и их изменений к концу терапевтического курса и периода последующего наблюдения.

Балл по шкале MoCA	Значения показателей в группах				p
	Основная, n=101		Плацебо, n=99		
	M±SD	Me [Q25; Q75]	M±SD	Me [Q25; Q75]	
Исходный общий	24,9±2,76	25 [23; 27]	24,9±2,63	25 [23; 27]	0,941
на 31-й день	26,4±1,96	27 [25; 28]	25,0±2,83	25 [24; 27]	<0,001
на 91-й день	26,6±1,81	27 [25; 28]	26,3±1,69	26 [25; 27]	0,299
Изменение общего балла по сравнению с дооперационным уровнем					
на 31-й день	1,7±2,4	2 [0; 3]	-0,1±2,5	1 [-1; 2]	<0,001
на 91-й день	1,9±2,60	2 [0; 4]	1,2±2,02	1 [0; 2]	0,121
Разница изменения оценки по шкале MoCA между пациентами основной группы и группы плацебо:					
в популяции ИТТ	1,564 балла		(95% ДИ 1,015; 2,113)		
в популяции РР	1,556 балла		(95% ДИ 1,005; 2,106)		

Примечание. ИТТ — intent-to-treat (все рандомизированные пациенты, получившие не менее одной дозы исследуемого препарата); РР — Per protocol population (все рандомизированные пациенты, завершившие исследование без нарушений протокола).

последующего наблюдения (день 91) по сравнению с дооперационным уровнем с введением кофакторов возрастной группы (моложе 70 лет/70 лет и старше) и типа операции (кардиохирургическая/ортопедическая) установили, что данные кофакторы не оказывали значимого влияния в отношении достижения первичного критерия эффективности.

На 91-й день от начала операции динамика балла по шкале MMSE относительно дооперационного уровня статистически значимо различалась между группами в пользу исследуемого препарата и составила 1,2±2,06 (1; [0; 2]) в основной группе и 0,7±2,26 (1; [0; 2]) в группе плацебо (p=0,0027, ANOVA MMRM), также наблюдали небольшое различие в группах по среднегрупповому баллу шкалы MMSE в пользу исследуемого препарата — 28,8±1,34 (29; [28; 30]) в основной группе и 28,0±1,92 (28; [27; 30]) в группе плацебо (p=0,003, ANOVA). К концу терапевтического курса (31 день от дня операции) доля пациентов со снижением результата в двух и более нейропсихологических тестах более чем на 20% от исходных значений была ниже в группе Цитофлавина — 6,9% (7/101) пациентов против 16,2% (16/99) пациентов в группе плацебо (p=0,041). К концу периода последующего наблюдения (день 91) данный показатель составил 4,0% (4/101) и 9,1% (9/99) в группах препарата Цитофлавин и плацебо, соответственно, различия между группами не достигали статистической значимости (p=0,141). Отношение шансов для «отсутствия ухудшения по двум и более нейропсихологическим тестам» на Визите 9 составило 2,5886 (95% ДИ для ОШ 1,0153; 6,6001), на Визите 10 — ОШ составило 2,4250 (95% ДИ для ОШ 0,7215; 8,1503). В отношении других вторичных критериев эффективности статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявили. Послеоперационный делирий отсутствовал у всех пациентов в обеих группах в каждой точке оценки.

В ходе анализа влияния различных потенциальных факторов на достижение пер-

вичных и вторичных критериев эффективности с применением метода построения дерева решений не выявили значимых влияний в отношении эффектов от применения исследуемого препарата/плацебо со стороны количества интраоперационных эпизодов клинически значимой артериальной гипотензии и снижения насыщения крови кислородом (SpO₂<90%), объема интраоперационной кровопотери, длительности анестезиологического пособия, количества эпизодов клинически значимого изменения АД (потребовавшего назначения корригирующей терапии) во время мониторинга в ОРИТ, значения послеоперационного гематокрита, а также показателей шкальных оценок предоперационного риска делирия, выраженности послеоперационной боли, тревоги, депрессии и степени зависимости в выполнении повседневных функций. В то же время наиболее высокой значимостью в отношении выраженности динамики по шкале MoCA обладала исходная оценка по шкале MoCA до начала терапевтического введения препарата: у пациентов с более выраженными (<23 баллов) когнитивными нарушениями на старте исследования (n=34, 19,4%) наблюдали более выраженную динамику оценки по шкале MoCA к концу терапевтического периода (31-й день) — 3,21 балла против 0,255 балла у пациентов с исходными значениями MoCA≥23 баллов (n=141, 80,6%). Все остальные факторы обладали существенно более низкой значимостью (рис. 3) и не оказывали существенного влияния на достижение первичного критерия эффективности, однако в подгруппе пациентов с более исходно выраженными когнитивными нарушениями наблюдали тенденцию к более выраженной динамике по шкале MoCA к концу терапевтического периода при назначении ИП по сравнению с плацебо.

Анализ безопасности проводили в ИТТ-популяции. Всего в ходе проведения данного исследования после введения первой дозы

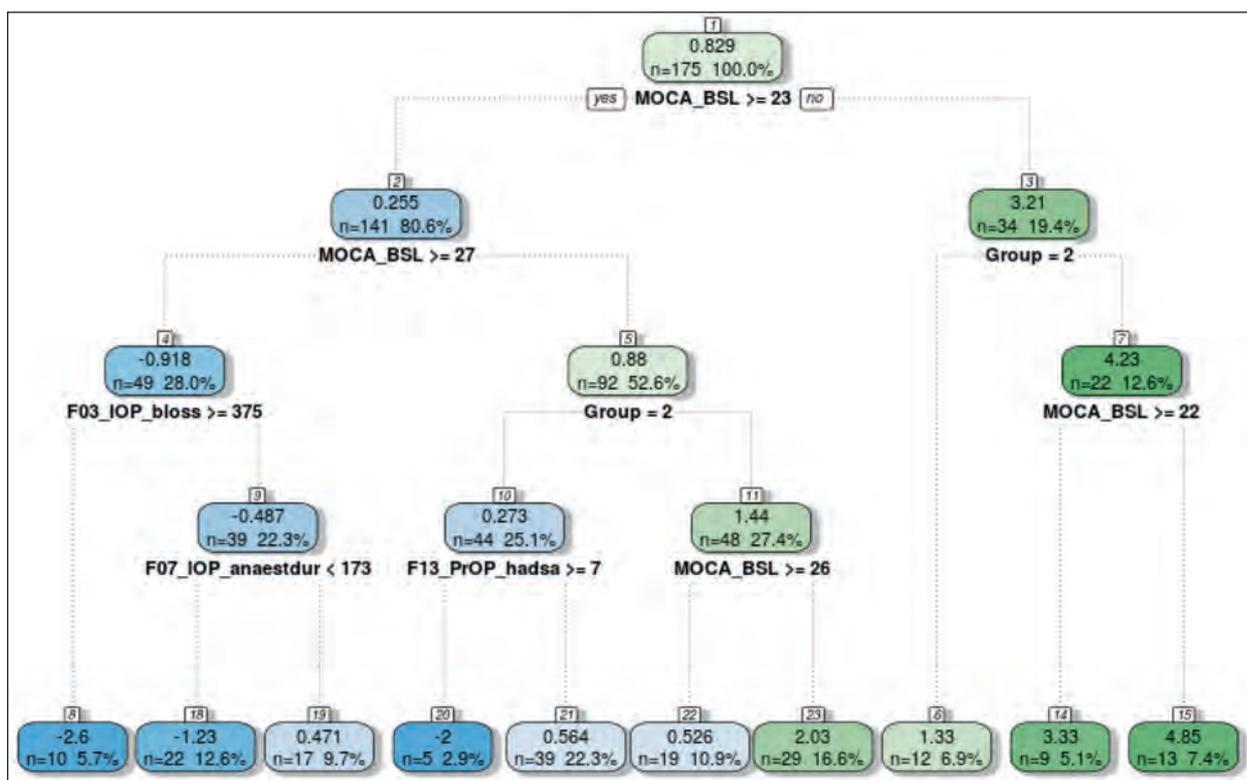


Рис. 3. Дерево решений для первичного критерия эффективности «Динамика оценки по шкале МоСА к концу терапевтического периода».

Примечание. MOCA_BSL — исходная оценка по шкале МоСА; Group — группа терапии; F03_IOP_bloss — объем интраоперационной кровопотери; F07_IOP_anaestdur — длительность общей анестезии; F13_PrOP_hadsa — предоперационная оценка по Госпитальной шкале тревоги и депрессии.

Таблица 4. Сводная таблица по количеству нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ).

Показатель	Значения показателей в группах		p
	Основная, n=101	Плацебо, n=99	
Любое НЯ (включая СНЯ), n (%), число НЯ	63 (62,40), 151	67 (67,68), 156	0,433
НЯ, не имевшие критериев серьезности n (%), число НЯ	59 (58,42), 144	57 (57,58), 141	>0,999
СНЯ, n (%), число НЯ	4 (3,96), 7	10 (10,10), 15	0,103

Примечание. n — количество субъектов в группе; НЯ — нежелательное явление; СНЯ — серьезное нежелательное явление.

исследуемого препарата/плацебо регистрировали 307 НЯ (табл. 3).

Все 22 СНЯ не имели связи с введением исследуемого препарата/плацебо или же имели лишь условную или сомнительную связь. В итоге 5 СНЯ наступил летальный исход — 2 случая в основной группе и 3 случая в группе плацебо. В общей сложности регистрировали 8 НЯ, имевших по крайней мере возможную связь с введенным препаратом. Среди них имел место 1 случай гиперчувствительности, определенно связанный с введением. Также регистрировали 1 случай лейкоцитоза, вероятно связанный, и 1 случай недержания мочи, возможно связанный с введением исследуемого препарата. В группе плацебо отметили 5 НЯ, имевших возможную связь с введением плацебо — по 1 случаю лейкоцитоза, астении, головокружения, боли в животе и диареи. Все межгрупповые раз-

личия по частоте НЯ, имевших, по крайней мере, возможную связь с введением исследуемого препарата или плацебо, были статистически незначимыми. Регистрировали единичные случаи клинически значимых отклонений от нормы со стороны ряда лабораторных показателей, частоты сердечных сокращений и общей оценки ЭКГ, при этом статистически значимых межгрупповых различий по частоте клинически значимых отклонений также не выявили.

Обсуждение

Таким образом, в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании, где провели оценку влияния ежедневного применения сукцинат-содержащего нейрометаболического средства на когнитивную функцию, впервые показана эффективность лекарственного препарата для

профилактики когнитивных расстройств после обширных хирургических операций у пациентов пожилого возраста, превышавшая эффективность плацебо. Теоретически, фармакологическая периоперационная нейропротекция должна уменьшать вероятность появления неврологического, в том числе когнитивного, дефицита в послеоперационном периоде. На практике ранее это не было продемонстрировано: в 25 рандомизированных многоцентровых исследованиях использование лидокаина, кетамин и магния сульфата дало противоречивые результаты (либо сомнительный эффект, либо его отсутствие), для других протестированных препаратов (тиопентал, пропофол, нимодипин, глутамат/аспартат, ксенон, аторвастатин, эритропоэтин, пирасетам, ривастигмин, эстрадиол) различий в отношении ПОКД между пациентами, принимавшими препарат, и контрольной группой выявлено не было [22]. С учетом неоднозначности критериев диагностики ПОКД [23], для оценки эффективности были выбраны не отдельные нейропсихологические тесты, а интегральная шкала MoCA, с помощью которой можно оценить различные когнитивные сферы (внимание и концентрация, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентация), т. е. изменение общего балла по этой шкале возникает при любой форме когнитивной дисфункции. Шкала MoCA обладает высокой чувствительностью и специфичностью (100 и 87% соответственно) в отношении когнитивной дисфункции средней степени тяжести [13], а также имеет преимущество перед другими тестами в выявлении легких когнитивных нарушений [24]. Полученные в исследовании результаты согласуются с данными предыдущих небольших исследований, в которых было показано позитивное влияние препарата Цитофлавин на когнитивную функцию у пациентов при проведении кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце [10, 11].

Для подтверждения ПОКД необходимо повторное нейропсихологическое тестирование до и после оперативного вмешательства, при котором должно быть выявлено снижение когнитивных функций в двух и более функциональных доменах на протяжении не менее двух недель [15]. Что считать клинически значимой степенью этого снижения, однако, является предметом дискуссии, в связи с чем имеет место выраженный разброс частоты регистрации этого состояния, по данным разных исследователей [23]. В проведенном исследовании был использован параметр «Доля пациентов со снижением результата в двух и более нейро-

психологических тестах более чем на 20% к концу терапевтического курса» по результатам выполнения батареи нейропсихологических тестов, включающей 10 субшкал для оценки различных когнитивных доменов, что соответствует консенсусным рекомендациям [15]. Частота ПОКД, согласно этому определению, на 31-й день после операции в популяции исследования составила 11,5% (6,9% пациентов в группе препарата Цитофлавин и 16,2% пациентов в группе плацебо). Данная частота в целом несколько ниже, чем в более ранних исследованиях [25], что может быть связано с небольшой долей в популяции исследования пациентов, перенесших кардиохирургические операции, невключением пациентов, оперируемых с использованием аппарата искусственного кровообращения, совершенствованием методов общей анестезии и периоперационного ведения. Тем не менее, важно отметить, что по данному показателю также наблюдали статистически значимое межгрупповое различие в пользу исследуемого препарата.

Ранее было описано большое количество факторов риска послеоперационных когнитивных нарушений [26], где кроме пожилого возраста, наличия исходного когнитивного дефицита, низкого уровня образования фигурирует негативное влияние периоперационных неблагоприятных воздействий (гиповолемия и церебральная гипоперфузия, аритмии, воспалительные реакции, интраоперационная кровопотеря и объемная гемотрансфузия, снижение гематокрита после окончания операции <30% и т. п.) [26, 27]. Все эти факторы были учтены в проведенном исследовании и изучены в ходе многофакторного анализа результатов, который подтвердил взаимосвязь исходного когнитивного статуса и развития клинически манифестной ПОКД; остальные факторы не оказали значимого влияния на результат, вероятно, по причине редкого развития и слабой выраженности неблагоприятных интраоперационных воздействий в современной плановой хирургии.

Результаты исследования позволяют сделать вывод о приемлемых показателях безопасности препарата Цитофлавин: статистически значимых межгрупповых различий по частоте как НЯ, не имевших критериев серьезности, так и СНЯ различной степени тяжести не выявили, структура исходов НЯ, как серьезных, так и не имевших критериев серьезности, была сопоставима в группах исследования. Ограничением проведенного исследования является невключение кардиохирургических пациентов, оперированных с использованием экстракорпорального кровообращения, в связи с тем, что соблюдение единого протокола интраопера-

Заключение

ционного экстракорпорального кровообращения различными центрами на практике не представлялось возможным. Данное ограничение хотя и исключило из участия больных с наиболее высоким риском развития послеоперационных когнитивных расстройств, однако позволило избежать существенного разброса исходного уровня риска в группах, а также значимого влияния «эффекта центра» на конечный результат. Кроме того, из исследования исключали пациентов с развившимся в послеоперационном периоде ОНМК, поскольку патогенез когнитивной дисфункции в этом случае носит принципиально отличный характер, связанный с морфологическим повреждением конкретных функциональных зон головного мозга.

Сукцинатсодержащий исследуемый препарат Цитофлавин (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота) продемонстрировал приемлемый профиль безопасности и способствовал уменьшению выраженности когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде у пациентов пожилого возраста после обширных хирургических операций, что позволяет рекомендовать препарат в качестве средства для профилактики послеоперационных когнитивных расстройств у пациентов группы высокого риска.

Литература

- Mashour G.A., Woodrum D.T., Avidan M.S. Neurological complications of surgery and anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2015; 114 (2): 194–203. DOI: 10.1093/bja/aeu296.
- Steinmetz J., Christensen K.B., Lund T., Lohse N., Rasmussen L.S., IS-POCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology.* 2009; 110 (3): 548–555. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318195b569.
- Field R.R., Wall M.H. Delirium: past, present, and future. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 17 (3): 170–179. DOI: 10.1177/1089253213476957.
- Rudolph J.L., Schreiber K.A., Culley D.J., McGlinchey R.E., Crosby G., Levitsky S., Marcantonio E.R. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010; 54 (6): 663–677. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2010.02236.x.
- Funder K.S., Steinmetz J., Rasmussen L.S. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2009; 75 (5): 329–332.
- Guay J. General anaesthesia does not contribute to long-term postoperative cognitive dysfunction in adults: a meta-analysis. *Indian J Anaesth.* 2011; 55 (4): 358–363. DOI: 10.4103/0019-5049.84850.
- Feinkohl I., Winterer G., D. Spies C., Pischon T. Cognitive reserve and the risk of postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114 (7): 110–117. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0110.
- Jones R.N., Fong T.G., Metzger E., Tulebaev S., Yang F.M., Alsop D.C. Aging, brain disease, and reserve: implications for delirium. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* 2010; 18 (2): 117–127. DOI: 10.1097/JGP.0b013e3181b972e8.
- Овезов А.М., Лобов М.А., Надькина Е.Д., Мятчин П.С., Пантелеева М.В., Князев А.В. Церебропротекция в профилактике ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии. *Лечащий врач.* 2013; (3).
- Кардаш О.Ф., Шестакова Л.Г., Крачак Д.И., Черноокий О.Г., Зацецкий А.Е., Островский Ю.П. Влияние цитофлавина на восстановление когнитивных функций после операции на сердце в условиях искусственного кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2011; 111 (7): 76–79.
- Суслина З.А., Бокерия Л.А., Пирадов М.А. и др. Нейропротекция в кардиохирургии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2009; 3 (1): 4–8.
- Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53 (4): 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12 (3): 189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- ASA Physical Status Classification System. American Society of Anesthesiologists; 2020.
- Murkin J.M., Newman S.P., Stump D.A., Blumenthal J.A. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1995; 59 (5): 1289–1295. DOI: 10.1016/0003-4975 (95)00106-u.
- Sutton R., Bann S., Brooks M., Sarin S. The Surgical Risk Scale as an improved tool for risk-adjusted analysis in comparative surgical audit. *British Journal of Surgery.* 2002; 89 (6): 763–768. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02080.x.
- Rudolph J.L., Jones R.N., Levkoff S.E., Rockett C., Inouye S.K., Sellke F.W., Khuri S.F., Lipsitz L.A., Ramlawi B., Levitsky S., Marcantonio E.R. Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation.* 2009; 119 (2): 229–236. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.795260.
- Rockwood K., Andrew M., Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62 (7): 738–743. DOI: 10.1093/gerona/62.7.738.
- EQ-5D-3L – EQ-5D [Интернет]. Доступно на: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-3l-about/>.
- Djukanovic L., Carlsson J., Årestedt K. Is the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a valid measure in a general population 65–80 years old? A psychometric evaluation study. *Health Qual Life Outcomes.* 2017; 15 (1): 193. DOI: 10.1186/s12955-017-0759-9.
- Shelkey M., Wallace M. Katz Index of Independence in Activities of Daily Living. *Home Healthcare Nurse.* 2001; 19 (5): 323–324.
- Bilotta F., Gelb A.W., Stazi E., Titi L., Paoloni F.P., Rosa G. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth.* 2013; 110: 113–120. DOI: 10.1093/bja/aet059.
- Borchers F., Spies C.D., Feinkohl I., Brockhaus W.-R., Kraft A., Kozma P., Fislage M., Kühn S., Ionescu C., Speidel S., Hadzidiakos D., Veldhuijzen D.S., Yürek F., Evered L.A., Ottens T.H. Methodology of measuring postoperative cognitive dysfunction: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2021; 126 (6): 1119–1127. DOI: 10.1016/j.bja.2021.01.035.
- Тарасова И.В., Трубникова О.А., Соснина А.С., Сырова И.Д., Кухарева И.Н., Куприянова Д.С., Барбараш О.Л. Гендерные особенности когнитивных функций, оцененных шкалами MMSE и MoCA, у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26 (2): 11–17.
- Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S., Houx P., Rasmussen H., Canet J., Rabbitt P., Jolles J., Larsen K., Hanning C.D., Langeron O., Johnson T., Lauwen P.M., Kristensen P.A., Biedler A., van Beem H., Fraidakis O., Silverstein J.H., Beneken J.E., Gravenstein J.S. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. IS-POCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet Lond Engl.* 1998; 351 (9106): 857–861.
- Berger M., Nadler J.W., Browndyke J., Terrando N., Ponnusamy V., Cohen H.J., Whitson H.E., Mathew J.P. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly. *Anesthesiol Clin.* 2015; 33 (3): 517–550. DOI: 10.1016/j.anclin.2015.05.008.
- Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2015; 2015: 370612. DOI: 10.1155/2015/370612.

Поступила 07.09.2021

Принята 21.10.2021

www.reanimatology.com, принято в печать 10.02.2022