

5. Rosner M.J. Pathophysiology and management of increased intracranial pressure. In: Andrews B.T., ed. Neurosurgical intensive care. New York: McGraw Hill; 1993: 57—112.
6. Rosner M.J., Becker D.P. Origin and evolution of plateau waves. Experimental observations and a theoretical model. J. Neurosurg. 1984; 60: 312—24.
7. Hayashi M., Kobayashi H., Kawano H., Yamamoto S., Maeda T. Cerebral blood flow and ICP patterns in patients with communicating hydrocephalus after aneurysm rupture. J. Neurosurg. 1984; 61: 30—6.
8. Muhametzhonov H. Intracranial hypertension in acute severe traumatic brain injury: (According to the data the clinical examination, CT control and intracranial pressure. Ph.D. med. sci. Diss. Moscow; 1987 (in Russian).
9. Shahnovich A.R., Shahnovich V.A. Diagnosis of stroke. Transcranial Doppler. Moscow; 1996: 446 (in Russian).
10. Hayashi M., Kobayashi H., Kawano H., Handa Y., Yamamoto S., Kitano T. ICP patterns and isotope cisternography in patients with communicating hydrocephalus following rupture of intracranial aneurysm. J. Neurosurg. 1985; 62: 220—6.
11. Renier D., Sainte-Rose C., Marchac D., Hirsch J.F. Intracranial pressure in craniostenosis. J. Neurosurg. 1982; 57: 370—7.
12. Matsuda M., Yoneda S., Handa H., Gotoh H. Cerebral hemodynamics changes during plateau waves in brain-tumor patients. J. Neurosurg. 1979; 50: 483—8.
13. Gjerris F., Børgesen S.E., Hoppe E., Boesen F., Nordenbo A.M. The conductance to outflow of CSF in adults with high-pressure hydrocephalus. Acta Neurochir. (Wien). 1982; 64: 59—67.
14. Amcheshlavskij V.G. Intensive care management of secondary brain insult in acute traumatic brain injury. Dr. med. sci. Diss. Moscow; 2002 (in Russian).
15. Gajtur E.I. Secondary mechanisms of brain damage in traumatic brain injury (diagnosis, treatment strategy and prognosis). Dr. med. sci. Diss. Moscow; 1999 (in Russian).
16. Kornienko V.N., Potapov A.A., Pronin I.N., Zaharova N.E. Diagnostic capabilities of computer and magnetic resonance imaging in traumatic brain injury. In: Evidence Base Medicine in Neurotraumatology. Ed. A.A. Potapov et al. Moscow; 2003; 408—61 (in Russian).
17. Potapov A.A. Pathogenesis and differential treatment of focal and diffuse brain damage. Dr. med. sci. Diss. Moscow; 1989 (in Russian).
18. Potapov A.A., Zaharova N.E., Pronin V.N., Kornienko V.N., Gavrilov A.G., Oshorov A.V. et al. The prognostic value of monitoring intracranial pressure and cerebral perfusion pressure, indicators of regional blood flow in diffuse and focal brain damage. Voprosy neirohirurgii. 2011; 3: 3—18 (in Russian).
19. Czosnyka M., Richards H.K., Czosnyka Z., Piechnik S., Pickard J.D., Chir M. Vascular components of cerebrospinal fluid compensation. J. Neurosurg. 1999; 90: 752—9.
20. Shevchikovskij E., Shahnovich A.R., Kononov A.N. et al. The use of computers for intensive monitoring of the state of patients in the neurosurgical clinic. Vopr. neirohir. 1980; 3: 7—16 (in Russian).
21. Smielewski P., Czosnyka M., Steiner L., Belestri M., Piechnik S., Pickard J.D. ICM+: software for on-line analysis of bedside monitoring data after severe head trauma. Acta Neurochir. Suppl. (Wien) 2005; 95: 43—9.
22. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Indications for intracranial pressure monitoring. J. Neurotrauma. 2000; 17 (6—7): 479—91.
23. Czosnyka M., Pickard J.D. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004; 75: 813—21.
24. Marshall L.F., Marshall S.B., Klauber M.R., van Berkum Clark M., Eisenberg H.M. et al. A new classification of head injury based on computerized tomography. J. Neurosurg. 1991; 75 (Suppl.): S14—20.
25. Marmarou A., Maset A.L., Ward J.D., Choi S., Brooks D., Lutz H.A. et al. Contribution of CSF and vascular factors to elevation of ICP in severely head-injured patients. J. Neurosurg. 1987; 66: 883—90.
26. Kontos H.A. Regulation of the cerebral circulation. Annu Rev. Physiol. 1981; 43: 397—407.
27. Kontos H.A., Wei E.P., Navari R.M., Levasseur J.E., Rosenblum W.I., Patterson J.L. Jr. Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. Am. J. Physiol. 1978; 234: H371—83.
28. Kontos H.A., Wei E.P., Raper A.J., Rosenblum W.I., Navari R.M., Patterson J.L. Jr. Role of tissue hypoxia in local regulation of cerebral microcirculation. Am. J. Physiol. 1978; 234: H582—91.
29. Castellani G., Zweifel C., Kim D.J., Carrera E., Radolovich D.K., Smielewski P. et al. Plateau waves in head injured patients requiring neurocritical care. Neurocrit. Care. 2009; 11 (2): 143—50.
30. Sorrentino E., Diedler J., Kasprovicz M., Budohoski K.P., Haubrich C., Smielewski P. et al. Critical thresholds for cerebrovascular reactivity after traumatic brain injury. Neurocrit. Care. 2012; 16 (2): 258—66.
31. Zweifel C., Lavinio A., Steiner L.A., Radolovich D., Smielewski P., Timofeev I. et al. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity in patients with head injury. Neurosurg. Focus. 2008; 25 (4): E2.

Поступила 10.04.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 615.217.34.03:616.89-02:616.831-089

К.А. Попугаев, И.А. Савин, Е.Ю. Соколова, А.В. Ошоров, Б.А. Кадашев, П.Л. Калинин, М.А. Кутин

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИТИКОЛИНА В СТРУКТУРЕ ТЕРАПИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ДЕЛИРИЯ У НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

ФГБУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва

Делирий — это клиническое проявление острой церебральной дисфункции, характеризующееся развитием изменения сознания в сочетании со снижением внимания или дезорганизацией мышления. Частота делирия у общереанимационных пациентов составляет 40—80%, достигая еще большего уровня в популяции нейрореанимационных больных. Оптимизация терапии делирия является актуальной задачей реаниматологии.

Цель исследования — определить безопасность и эффективность использования цитиколина в структуре терапии послеоперационного делирия у больных с опухолями хиазмально-селлярной области. Исследование проводили в отделении реанимации и интенсивной терапии Института нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко в период с января 2011 г. по июнь 2012 г. Критериям включения соответствовало 30 больных, критериям исключения — 10 пациентов. В качестве холиномиметического препарата использовали цераксон (цитиколин, Никомед). Вошедшие в исследование пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу (не получавших цитиколин) составили 8 пациентов, 2-ю группу (получавших цитиколин) — 12.

В обеих группах смешанный делирий развивался наиболее часто: в 75 и 83,3% соответственно. Цитиколин не влиял на продолжительность делирия. Медиана длительности проведения ИВЛ в группах составила 1,5 и 6 сут, среднее значение и стандартное отклонение — 17,5 ± 27,9 и 10,5 ± 15,4 сут соответственно. Медиана длительности пребывания пациентов в реанимации в группах составила 7 и 9,5 сут, среднее значение и стандартное отклонение — 25,4 ± 33,1 и 14,9 ± 15,1 сут соответственно. Эти результаты свидетельствуют об отсутствии влияния цитиколина на продолжительность ИВЛ и время пребывания пациентов в реанимации. Группы не отличались по частоте развития благоприятного (ШИГ 4,5), неблагоприятного (ШИГ 3,2,1) и летального (ШИГ 1) исхода. Однако в группе, в которой использовали цитиколин, частота полного функционального восстановления (ШИГ 5) была достоверно выше: в 2 (25%) и 5 (41,7%) наблюдениях соответственно (p < 0,05).

Таким образом, использование цитиколина у пациентов с опухолями хиазмально-селлярной локализации в структуре терапии послеоперационного делирия безопасно и приводит к повышению вероятности полного функционального восстановления. Необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: делирий, опухоль хиазмально-селлярной области, осложненный послеоперационный период, цитиколин.

CITICOLINE AS COMPONENT OF THE THERAPY OF POSTOPERATIVE DELIRIUM IN NEUROSURGICAL PATIENTS.

K.A. Popugaev, I.A. Savin, E. Yu. Sokolova, A.V. Oshorov, B.A. Kadashev, P.L. Kalinin, M.A. Kutin

FGBU Burdenko Neurosurgery Institute RAMS, Moscow, Russian Federation

Delirium is a clinical sign of acute cerebral dysfunction. It is characterized by consciousness alterations with attention impairment and mentally disorganization. Frequency of delirium is 40-80% in general intensive care and more in patients in neurointensive care unit. We tried to assess citicoline (Ceraxon®, Nycomed) safety and efficacy in treatment of postoperative delirium in patients with tumors of chiasm-sellar area of brain. 12 patients were included in citicoline group and 8 — in control group. In both group combined type of delirium was common: 83,3% and 75%, accordingly. Citicoline didn't influence on delirium duration. Median of duration of mechanical ventilation was 1,5 and 6 days; mean and standard deviation were 10,5±15,4 and 17,5±27,9 days. Median of length of stay in ICU was 7 and 9,5 days; mean and standard deviation were 25,4±33,1 and 14,9±15,1 days. These results show that citicoline didn't influence on duration of mechanical ventilation and length of stay in ICU. Outcomes were similar in both groups, but frequency of full functional state recovery in citicoline group was significantly higher: 5 (41,7%) to 2 (25%) in control group (p<0,05). We consider that citicoline therapy is safe for patients with tumors of chiasm-sellar area and lead to increasing of frequency of full functional state recovery.

Key words: delirium, tumors of chiasm-sellar area, complicated postoperative period, citicoline.

Ведение. Делирий является клиническим проявлением церебральной дисфункции и диагностируется при наличии у пациента измененного сознания в сочетании со снижением внимания или дезорганизацией мышления [1]. Разработаны специальные, относительно простые в использовании тесты, позволяющие оценить уровень внимания и адекватность мышления у пациента в отделении реанимации [2]. Сознание оценивается при помощи Ричмондской шкалы седации и агитации (RASS) [2]. При наличии у делириозного пациента возбуждения (RASS +1/+4) диагностируется гиперактивный делирий, при угнетении сознания (RASS -1/-3) — гипоактивный, а при неустойчивости уровня сознания (RASS +4/-3) — смешанный делирий [3].

В зависимости от тяжести состояния пациента, основной патологии и наличия факторов риска развития делирия его частота у общереанимационных пациентов составляет 40—80% [3—11]. У нейрореанимационных пациентов частота делирия превышает эти значения [12]. Это объясняется непосредственным повреждением таких отделов мозга у нейрореанимационных пациентов, как кора больших полушарий, диэнцефальные и стволовые структуры [12, 13].

Делирий приводит к удлинению времени проведения ИВЛ и пребывания пациента в отделении реанимации, увеличению частоты различных инфекционных осложнений, повышению риска развития неблагоприятного исхода основного заболевания и формированию когнитивных расстройств, длительно сохраняющихся после выписки пациента из клиники [7, 8, 10, 11]. Эти данные свидетельствуют о высокой актуальности проблемы делирия для нейрореанимационных пациентов.

Лечение делириозных состояний у нейрореанимационных пациентов является непростой задачей, особенно у больных с гипоактивным и смешанным вариантом делирия [3, 8]. В настоящее время выделено два основных направления в структуре терапии делирия. Это профилактика и коррекция факторов риска его развития и использование нейролептических препаратов [14—16]. Однако, учитывая сохраняющуюся высокую частоту развития делирия, поиск других терапевтических решений является оправданным. Этому посвящено представленное ниже исследование.

Материал и методы. Цель исследования — определить безопасность и эффективность использования цитиколина в структуре терапии послеоперационного делирия у больных с опухолями хиазмально-селлярной области (ХСО).

Задачи исследования заключались в определении влияния цитиколина на длительность делириозного состояния, проведения ИВЛ, пребывания пациента в отделении реанимации и на исходы заболевания.

Информация для контакта:

Попугаев Константин Александрович (Popugaev Konstantin Aleksandrovich), e-mail: Stan.Popugaev@yahoo.com

Критерии включения в исследование: взрослые пациенты с опухолью ХСО; послеоперационный делирий, развившийся в течение 7 сут после операции и необходимость нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Критериями исключения явились: 1) кома в течение раннего послеоперационного периода (7 сут и более); 2) необходимость проведения седации пропофолом, мидазоламом, фентанилом; 3) острый инфаркт миокарда, сепсис, резистентная к терапии артериальная гипотензия, некупируемый болевой синдром, ТЭЛА в раннем послеоперационном периоде; 4) менингит; 5) острое нарушение мозгового кровообращения в структурах мозга, не связанных с диэнцефальной областью.

Исследование проводили в отделении реанимации и интенсивной терапии Института нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН. Состояние пациентов с опухолями ХСО и осложненным течением раннего послеоперационного периода ежедневно оценивалось методом САМ-ICU, который является золотым стандартом в диагностике делирия у реанимационных пациентов [5, 9]. Вошедшие в исследование в соответствии с критериями включения и исключения пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе пациенты получали базовую интенсивную терапию, во 2-й группе в дополнение к ней — цитихолин (цераксон, Никомед) в дозе 2 г/сут внутривенно в течение всего времени пребывания пациента в реанимации, но не более 28 сут. Все больные получали стандартный комплекс интенсивной терапии, включавший заместительную полигормональную терапию (200 мг/сут гидрокортизона, 2 мг/кг/сут L-тироксина), противосудорожную (15—20 мг/кг/сут вальпроатов), инфузионную (сбалансированные кристаллоидные растворы со скоростью введения 50—100 мл/ч, коллоидные растворы при признаках гиповолемии), гастропротективную (80—160 мг омепрозола внутривенно) и антикоагулянтную (40—80 мг/сут клексана подкожно начиная с 3-х суток после операции) терапию. Среднее АД у всех пациентов поддерживали на уровне 85—110 мм рт. ст.; внутрибрюшное давление — не выше 15 мм рт. ст. Алгоритмы коррекции артериального и внутрибрюшного давления соответствовали описанным ранее [17, 18].

Регистрировали длительность делириозного состояния и время проведения ИВЛ, а также длительность пребывания пациента в отделении реанимации. Исход заболевания оценивали по шкале исходов Глазго (ШИГ). При развитии летального исхода анализировали его причины.

Результаты исследования и их обсуждение. Исследование проводили в период с января 2011 г. по июнь 2012 г. Критериям включения соответствовало 30 больных, критериям исключения — 10: у 3 пациентов была кома, у 7 — менингит. 1-ю группу (пациенты, не получавшие цитихолин) составили 8 больных, 2-ю группу (пациенты, получавшие цитихолин) — 12. Эпидемиологические данные для обеих групп приведены в табл. 1. Группы не отличались по полу, возрасту и спектру нейрохирургической патологии.

Таблица 1

Характеристика групп нейрохирургических пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа
Число больных	8	12
Пол (муж/жен)	6/2	6/6
Возраст (медиана), годы	39	44,5
Нейрохирургическая патология:		
краниофарингиома	2	5
аденома гипофиза	3	3
менингиома ХСО	1	3
хордома ХСО	1	1
герминома	1	—

Исследуемая группа пациентов представляет собой клиническую модель изолированного повреждения диэнцефальных структур. По данным литературы, известно, что повреждение этой области мозга действительно приводит к развитию делирия [12, 13]. Однако в клинических условиях, как правило, чрезвычайно трудно выделить клиническую симптоматику повреждения диэнцефальных структур, поэтому описание спектра нарушений сознания, развивающихся при повреждении диэнцефальной области, зачастую носит спекулятивный характер. Из проведенного исследования были исключены пациенты, у которых к развитию делирия могло привести как повреждение других отделов головного мозга вследствие менингита или острого периперационного нарушения мозгового кровообращения в областях мозга, не связанных с диэнцефальными структурами, так и такие типичные для реанимационных пациентов факторы риска, как сепсис, гипоксемия, резистентная к терапии артериальная гипотензия, некупируемый болевой синдром, необходимость использования седативных препаратов. Построенный таким образом дизайн позволил изучить влияние цитиколина на патогенетический механизм развития делирия, заключающийся в первичном повреждении диэнцефальных структур, что делает проведенное исследование уникальным.

В табл. 2 показаны частота различных вариантов делирия в группах и его длительность, длительность пребывания пациентов в ОРИТ, а также исходы заболевания по ШИГ.

В обеих группах смешанный делирий развивался наиболее часто, что соответствует данным литературы [8]. Цитиколин не влиял на продолжительность этого варианта делирия. Гипоактивный и гиперактивный делирий развивался редко, что не дает возможности сделать каких-либо выводов о влиянии цитиколина на их длительность у изучаемой категории пациентов.

Медиана длительности проведения ИВЛ в 1-й группе составила 1,5 сут, а во 2-й — 6 сут. Не смотря на то что это отличие не достигло уровня достоверности, при анализе медианы можно было говорить о тенденции увеличения длительности ИВЛ у пациентов, получавших цитиколин. Однако среднее значение длительности ИВЛ, наоборот, было больше в 1-й группе — 17,5 и 10,5 сут соответственно. Среднее стандартное отклонение в обеих группах было высоким: 27,9 и 15,4 сут соответственно, что свидетельствует о большом разбросе показателей длительности ИВЛ в группах. Причем меньшее стандартное отклонение во 2-й группе говорит о меньшем разбросе значений длительности ИВЛ в этой группе. Именно с этим фактором связано большее значение медианы во 2-й группе. Таким образом, цитиколин достоверно не влиял на длительность проведения ИВЛ.

Подобная статистическая ситуация была выявлена и при анализе длительности пребывания пациентов в ОРИТ. Так, медиана этого показателя в 1-й группе была несколько ниже, чем во 2-й — 7 и 9,5 сут. Однако средняя длительность пребывания пациентов в ОРИТ в 1-й группе была больше: 25,4 и 14,9 сут соответственно. При этом в 1-й группе стандартное отклонение длительности пребывания пациентов в ОРИТ также существенно превышало этот показатель 2-й группы: 33,1 и 15,1 сут соответственно. Это свидетельствует лишь о большем разбросе показателей длительности пребывания пациентов в ОРИТ в 1-й группе. Таким образом, применение цитиколина не влияло на этот показатель.

Таблица 2

Частота различных вариантов делирия, их длительность, длительность пребывания пациентов в ОРИТ, исходы и причины летального исхода

Показатель	1-я группа	2-я группа
Гиперактивный делирий (его частота и длительность, медиана)	1 (12,5%) (4 сут)	—
Гипоактивный делирий (его частота и длительность, медиана)	1 (12,5%) (5 сут)	2 (8,5 сут)
Смешанный делирий (его частота и длительность, медиана)	6 (75%) (6,5 сут)	10 (83,3%) (6 сут)
Длительность ИВЛ, медиана (среднее значение ± станд. откл.)	1,5 (17,5 ± 27,9) сут	6 (10,5 ± 15,4) сут
Длительность пребывания в ОРИТ, медиана (среднее значение ± станд. откл.)	7 (25,4 ± 33,1) сут	9,5 (14,9 ± 15,1) сут
Исходы, ШИГ, медиана	4	4
ШИГ 5	2 (25%)	5 (41,7%)*
ШИГ 4	4 (50%)	5 (41,7%)
ШИГ 3	1 (12,5%)	1 (8,3%)
ШИГ 2	—	—
ШИГ 1	1 (12,5%)	1 (8,3%)
Причины летального исхода:		
ОНМК в диэнцефальной области		1
сепсис	1	

Примечание. * — $p < 0,05$.

По данным литературы, делирий увеличивает длительность ИВЛ и время пребывания в отделении реанимации [5, 7]. В проведенном нами исследовании не было выявлено улучшения этих параметров на фоне терапии цитиколином. Эти результаты соответствуют результатам двух недавно выполненных многоцентровых слепых плацебо-контролируемых исследований, проведенных у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения и у пострадавших с черепно-мозговой травмой [18, 19].

Медиана ШИГ в группах была одинаковой. Группы также не отличались по частоте развития благоприятного (ШИГ 4,5), неблагоприятного (ШИГ 3,2,1) и летального (ШИГ 1) исхода. Однако в группе, в которой использовали цитиколин, частота полного функционального восстановления (ШИГ 5) была достоверно выше ($p < 0,05$). Таким образом, применение цитиколина в нашем исследовании не приводило ни к ухудшению исходов заболевания, ни к удлинению пребывания пациента в ОРИТ. С одной стороны, это свидетельствует о безопасности использования цитиколина у пациентов с опухолью ХСО и развившимся после операции делирием. Вместе с этим применение цитиколина может увеличить вероятность полного функционального восстановления у изучаемой категории пациентов.

Классической нейромедиаторной гипотезой развития делирия является дисбаланс между дофаминергической и холинергической системой мозга, когда формируется относительный или абсолютный дефицит холина и избыток дофамина [20—24]. Справедливость этой гипотезы подтверждается эффективностью галоперидола [14]. Вместе с дофамином и холином в патогенезе делирия определенную роль играют норадреналин, серотонин, гистамин и другие нейротрансмиттеры [25,26]. Клинически это подтверждается воздействием атипичных нейролептических препаратов [26]. Как типичные, так и атипичные нейролептики,

эффективные при гиперактивном делирии, могут быть показаны и при смешанном делирии и противопоказаны при гипоактивном делирии [14, 26]. Такой дифференцированный подход к применению нейролептических препаратов обусловлен исключительно уровнем сознания пациента. Для пациентов с гиперактивным делирием определенное угнетение сознания является желаемым результатом проводимой терапии, для пациентов со смешанным делирием в ряде ситуаций допустимо умеренное угнетение сознания, а для больных с гипоактивным делирием любая депрессия сознания опасна и абсолютно неприемлема. Поэтому для всех пациентов с гипоактивным делирием и как минимум для части больных со смешанным делирием единственным эффективным на сегодня методом коррекции является его профилактика, заключающаяся в купировании факторов риска. Непосредственная патогенетически обусловленная и клинически доказанная фармакологическая терапия гипоактивного и смешанного делирия отсутствует.

Холиномиметические препараты, исходя из представлений патогенеза делирия, гипотетически могут претендовать на то, чтобы занять свою нишу в терапии делириозных состояний, особенно гипоактивного и смешанного делирия. В проведенном исследовании при использовании цитиколина была достоверно выше вероятность полного функционального восстановления (ШИГ 5). Это чрезвычайно важное обстоятельство, которое заслуживает отдельного внимания и обсуждения.

Полученный результат в отличие от данных тех исследований, которые мы упоминали выше, выявил определенную эффективность цитиколина. Безусловно, данные цитируемых исследований представляются намного более валидными по сравнению с нашими, поскольку превосходство многоцентровых слепых плацебо-контролируемых исследований очевидно. Однако следует учитывать, что состояние пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения и пострадавших с черепно-мозговой травмой представляет модель многоуровневого повреждения головного мозга. Тогда как состояние наших пациентов представляет модель изолированного повреждения диэнцефальной области.

В цитируемых исследованиях цитиколин применялся с нейропротективной целью [19, 20]. Известно, что на сегодня только у гипотермии доказан церебропротективный эффект [28—30], тогда как ни один из фармакологических препаратов не показал, что обладает свойствами нейропротектора. В этом свете полученный авторами [19, 20] результат являлся вполне предсказуемым еще на этапе планирования дизайна исследований. В нашем исследовании цитиколин использовался не с целью нейропротекции, а для лечения делирия, развитие которого было одним из критериев включения. При таком дизайне исследования и была показана определенная эффективность цитиколина. Однако в проведенное исследование были включены пациенты со всеми вариантами делирия. Возможно, включение только пациентов с гипоактивным и смешанным делирием повысило бы убедительность полученных результатов. Дальнейшие исследования необходимы, они должны акцентировать внимание на наиболее проблемных пациентах, у которых холиномиметические препараты могут оказаться чрезвычайно эффективными. Речь идет о больных с гипоактивным и смешанным делирием. Кроме этого, наряду с цитиколином целесообразно исследовать клиническую значимость и других холиномиметических препаратов, поскольку цитиколин влияет не только на холинергическую нейротрансмиттерную систему, но и на дофаминовую, норадренергическую и сератолиновую системы [27, 31—40]. Этот факт может влиять на эффективность различных препаратов с холиномиметической активностью у пациентов с послеоперационным делирием.

Заключение

Использование цитиколина в структуре терапии послеоперационного делирия у пациентов с опухолью хиазмально-селлярной локализации безопасно и приводит к повышению вероятности полного функционального восстановления. Дальнейшие исследования в этой области необходимы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ely E.W., Inouye S.K., Bernard G.R. et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *J.A.M.A.* 2001; 286: 2703—10.
2. www.icudelirium.org

3. Peterson J.F., Pun B.T., Dittus R.S. et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006; 54: 479—84.
4. McNicoll L., Pisani M.A., Zhang Y. et al. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003; 51: 591—8.
5. Ely E.W., Stephens R.K., Jackson J.S., Thomason J.W., Truman B., Gordon S., Dittus R.S., Bernard G.R. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 1912 healthcare professionals. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 106—12.
6. Bergeron N, Dubois M.J., Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 859—64.
7. Thomason J.W., Shintani A., Peterson J.F. et al. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 nonventilated patients. *Crit. Care.* 2005; 9: R375—81.
8. Pandharipande P, Cotton B.A., Shintani A. et al. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 1726—31.
9. Ely E.W., Margolin R., Francis J. et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.* 2001; 29: 1370—9.
10. Ely E.W., Shintani A., Truman B. et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *J.A.M.A.* 2004; 291: 1753—62.
11. Dubois M.J., Bergeron N., Dumont M. et al. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 1297—304.
12. Frontera J.A. Delirium and sedation in the ICU. *Neurocrit. Care.* 2011; 14: 463—74.
13. Figueroa-Ramos M.I., Arroyo-Novoa C.M., Lee K.A. et al. Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med.* 2009; 35: 781—95.
14. Page V, Ely E.W. Delirium in critical care. Cambridge. 2011.
15. Cohen I.L., Gallagher T.J., Pohlman A.S. et al. Management of the agitated intensive care unit patient. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (Suppl.): S97—123.
16. Laureys S., Owen A.M., Schiff N.D. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 537—46.
17. Popugaev K.A., Savin I.A., Goriachev A.S., Kadashev B.A. Hypothalamic injury as a cause of refractory hypotension after sellar region tumor surgery. *Neurocrit. Care.* 2008; 8: 366—73.
18. Popugaev K.A., Savin I.A., Lubnin A.U., Goriachev A.S., Kadashev B.A., Kalinin P.L. et al. Intra-abdominal hypertension in patients with sellar region tumors. *Ann. Intensive Care.* 2012; 2 (Suppl. 1): S2.
19. Zafonte R.D., Bagiella E., Ansel B.M. et al. Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). *J.A.M.A.* 2012; 308: 1993—2000.
20. Dávalos A., Alvarez-Sabín J., Castillo J. et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet.* 2012; 380: 349—57.
21. Trzepacz P.T. Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1999; 10: 330—4.
22. Trzepacz P.T. Delirium. Advances in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Psychiatr. Clin. N. Am.* 1996; 19: 429—48.
23. Dysken M.W., Skare S.S., Burke M.S., Mach J.R. Jr, Galka T., Billington C.J. Intrasubject reproducibility of growth hormone-releasing hormone-stimulated growth hormone in older women, older men, and younger men. *Biol. Psychiatry.* 1993; 33: 610—7.
24. Tune L., Carr S., Cooper T., Klug B., Golinger R.C. Association of anticholinergic activity of prescribed medications with postoperative delirium. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1993; 5: 208—10.
25. Flacker J.M., Lipsitz L.A. Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 1999; 54: B239—46.
26. Mirski M.A., Lewin III J.J., LeDroux S. et al. Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake and responsive patients: the Acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST). *Intensive Care Med.* 2010; 36: 1505—13.
27. Gareri P., De Fazio P., Stilo M. et al. Conventional and atypical antipsychotics in the elderly: Atypical antipsychotics. *Clin. Drug Invest.* 2003; 23: 287—322.
28. Sagalyn E., Band R.A., Gaieski D.F. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest in clinical practice: Review and compilation of recent experiences. *Crit. Care Med.* 2009; 37: S223—6.

29. Shankaran S. Neonatal encephalopathy: treatment with hypothermia. *J. Neurotrauma*. 2009; 26: 437—43.
30. Polderman K.S. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intensive Care Med*. 2004; 30 (4): 556—75.
31. Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update. *Meth. Find Exp. Clin. Pharmacol*. 2006; 28: S1—56.
32. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2005; 18: CD000269.
33. Plataras C., Taskiris S., Angelogianni P. Effect of CDP-choline on brain acetylcholinesterase and Na⁺/K⁺-ATPase in adult rats. *Clin. Biochem*. 2000; 33: 351—7.
34. Saligaut C., Daoust M., Chadelaud M., Moore N., Chretien P., Boismare F. Oxotremorine-induced cholinergic syndrome: modifications by levodopa and/or oral cytidine diphospho-choline. *Meth. Find Exp. Clin. Pharmacol*. 1985; 7: 5—8.
35. Petkov V.D., Stancheva S.L., Tocuschieva L., Petkov V.V. Changes in brain biogenic monoamines induced by the nootropic drugs adafenoxate and meclofenoxate and by citicholine (experiments on rats). *Gen. Pharmacol*. 1990; 21: 71—5.
36. Cavun S., Savci V., Ulus I.H. Centrally injected CDP-choline increases plasma vasopressin levels by central cholinergic activation. *Fundam. Clin. Pharmacol*. 2004; 18: 71—7.
37. Cavun S., Savci V. CDP-choline increases plasma ACTH and potentiates the stimulated release of GH, TSH and LH: the cholinergic involvement. *Fundam. Clin. Pharmacol*. 2004; 18: 513—23.
38. Savci V., Cavun S., Goktalay G., Ulus I.H. Cardiovascular effects of intracerebroventricularly injected CDP-choline in normotensive and hypotensive animals: the involvement of cholinergic system. *Nauyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. 2002; 365: 388—98.
39. Jochem J., Savci V., Filiz N. et al. Involvement of the histaminergic system in cytidine 5'-diphosphocholine-induced reversal of critical hemorrhagic hypotension in rats. *J. Physiol. Pharmacol*. 2010; 61: 37—43.
40. Yilmaz Z., Ozarda Y., Cansev M. et al. Choline or CDP-choline attenuates coagulation abnormalities and prevents the development of acute disseminate intravascular coagulation in dogs during endotoxemia. *Blood Coagul Fibrinolys*. 2010; 21: 339—48.

Поступила 10.05.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.831-005.1-07

Ю.В. Титова, С.С. Петриков, А.А. Солодов, В.В. Крылов

ВЛИЯНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПЕРФУЗИОННОГО ДАВЛЕНИЯ И СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА НА ОКСИГЕНАЦИЮ И МЕТАБОЛИЗМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Представлены результаты исследования взаимосвязи параметров системной гемодинамики, оксигенации и метаболизма головного мозга у больных с внутричерепными кровоизлияниями. Сопоставили различные уровни сердечного индекса и церебрального перфузионного давления с показателями оксигенации и метаболизма головного мозга у 8 больных с внутричерепными кровоизлияниями (выполнили 137 одновременных измерений). Выявили, что у пострадавших с черепно-мозговой травмой изменение сердечного индекса не оказывало влияния на напряжение кислорода в веществе головного мозга, концентрацию глюкозы и отношение лактат/пируват в интерстициальной жидкости головного мозга, а увеличение церебрального перфузионного давления сопровождалось улучшением церебрального метаболизма. Наилучшие показатели метаболизма головного мозга были отмечены при церебральном перфузионном давлении более 80 мм рт. ст. У больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва артериальной аневризмы головного мозга увеличение церебрального перфузионного давления сопровождалось изолированным ростом напряжения кислорода в веществе головного мозга, что может свидетельствовать о повреждении механизмов ауторегуляции мозгового кровотока. В этих условиях повышение сердечного выброса сопровождалось ухудшением аэробного метаболизма в условно интактных отделах и его улучшением в поврежденных отделах головного мозга.

Ключевые слова: ауторегуляция мозгового кровотока, церебральное перфузионное давление, сердечный выброс, оксигенация головного мозга, церебральный метаболизм, черепно-мозговая травма, субарахноидальное кровоизлияние, отношение лактат/пируват, PbrO₂.

INFLUENCE OF CEREBRAL PERFUSION PRESSURE AND CARDIAC OUTPUT ON BRAIN OXYGENATION AND METABOLISM

Yu. V. Titova, S.S. Petrikov, A.A. Solodov, V.V. Krylov

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

The article contains results of examination of correlation between systemic hemodynamic and brain oxygenation and metabolism in patients with intracranial hemorrhage. Cardiac index (CI) and cerebral perfusion pressure (CPP) levels were compared to brain oxygenation and metabolism in 8 patients with intracranial hemorrhage (137 measurements). CI alterations didn't influence on PbrO₂, glucose level or lactate/pyruvate ratio in the brain interstitial fluid in patients with traumatic brain injury. CPP elevation led to cerebral metabolism improvement. Optimal metabolic state was mentioned in CPP > 80 mm Hg. CPP elevation led to PbrO₂ increasing in patients with subarachnoid hemorrhage due to aneurism rupture. This phenomenon can be explained by damage mechanisms of cerebral blood flow autoregulation. In these cases CI elevation was accompanied by worsening of aerobic metabolism in theoretically intact regions and improving it in injured brain regions.

Key words: cerebral blood flow autoregulation, cerebral perfusion pressure, cardiac output, brain oxygenation, cerebral metabolism, traumatic brain injury, subarachnoid hemorrhage, lactate/pyruvate ratio.

Введение. Поддержание перфузии головного мозга является одной из основных задач интенсивной терапии больных с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями

(ВЧК) и пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ), находящихся в критическом состоянии [1—9]. Наиболее важными параметрами системной гемодинамики, ока-