

Влияние анестезиологической тактики на развитие когнитивных расстройств после операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов

М. Е. Политов, С. Ю. Бастрикин, Е. Л. Буланова, А. М. Овечкин

ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
МЗ РФ, 119991, Москва

The influence of anesthesiological tactics on developing of cognitive disorders following endoplastic surgery on hip and knee joints

M. E. Politov, S. Yu. Batrikin, E. L. Bulanova, A. M. Ovechkin

SBEI "I. M. Sechenov First Moscow State Medical University" of MHC of RF, 119991, Moscow

Целью исследования явилось изучение влияния различных анестезиологических подходов на развитие когнитивных расстройств после операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. В исследовании было включено 123 пациента старше 65 лет, которым проводилась операция эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей в условиях различных анестезиологических методик: комбинированной спинально-эпидуральной анестезии и продленной эпидуральной анальгезии (группа СЭА), спинальной анестезии и многокомпонентной послеоперационной анальгезии (СА); общей анестезии и многокомпонентной послеоперационной анальгезии (ОА). Исходный когнитивный дефицит – основной фактор риска когнитивных расстройств после операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, а после-операционный делирий (ПД) является предиктором ранней послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД). Высокая потребность в опиоидных анальгетиках сопряжена с высокой частотой когнитивных осложнений. Выполнение операций эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава в условиях СЭА в первые послеоперационные сутки сопровождается меньшей частотой ПД и ПОКД. *Ключевые слова:* послеоперационная когнитивная дисфункция, послеоперационный делирий, анестезия, эндопротезирование суставов.

Для цитирования: Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015; 9 (4): 21–27

Cognitive disorders are frequent complications of hip and knee joint arthroplasty in aged patients. The goal of the study was to compare effects of different anesthesiological approaches on developing of cognitive disorders following hip and knee joint arthroplastic surgery. The study included 123 patient over 65 years old undergone arthroplastic surgery on large joints of lower extremities using different anesthesiological techniques: combined spinal-epidural anesthesia and continuous epidural analgesia, spinal anesthesia and multicomponent postoperative analgesia, general anesthesia and multicomponent postoperative analgesia. Conclusion. Baseline cognitive deficit was the main risk factor for developing of cognitive disorders after arthroplastic surgery of hip joint. Postoperative delirium (PD) is predictor of early postoperative cognitive dysfunction (POCD). High requirement of opioid analgesics is associated with high frequency of cognitive complications. Performing of hip and knee joint arthroplastic surgery under spinal-epidural anesthesia with continuous combined epidural analgesia during first postoperative days provides reducing of PD and POCD incidence. *Keywords:* postoperative cognitive dysfunction, postoperative delirium, anesthesia, total joint replacement.

Citation: Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2015; 9 (4): 21–27 (In Russ.)

С каждым годом растет количество выполняемых операций эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей. Частыми осложнениями таких операций являются когнитивные расстройства. Согласно данным литературы, делирий после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов у пожилых пациентов отмечается в 10–30%, послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) в 16–45% случаев [1, 2]. Развитие послеопе-

рационного делирия (ПД) и ПОКД сопровождается увеличением летальности, длительности и стоимости стационарного лечения, ухудшением качества жизни пациентов [3–5].

Патогенез послеоперационных когнитивных нарушений до конца не ясен. Основным потенциальным механизмом развития когнитивных расстройств после операции в последнее время рассматривается нейровоспаление и нейрогуморальные изменения как часть системного ответа организма на хирургическую агрессию, анестетик-опосредованное повреждение головного мозга, оксидативный стресс вследствие гипоксии

Для корреспонденции:

Политов Михаил Евгеньевич, e-mail: politov.mikhail@gmail.com

Correspondence to:

Mikhail Politov, e-mail: politov.mikhail@gmail.com

и гипоперфузии, в патогенезе ПД важную роль уделяют нейротрансмиттерным изменениям [6, 7].

Рассматривать анестезию и аналгезию в этом вопросе стоит не только со стороны модуляции хирургического стресс-ответа, но также со стороны влияния анестетиков и аналгетиков на ЦНС. В рамках доказательной медицины в коррекции анестезиологического подхода существуют некоторые общие рекомендации по профилактике послеоперационных когнитивных расстройств:

- пристальный предоперационный осмотр с восстановлением водно-электролитного баланса, возможной отменой ненужных ЛС и дополнительным назначением аналгетиков [8];
- интраоперационная оценка уровня анестезии и седации с помощью BIS-мониторинга [9, 10];
- многокомпонентная периоперационная аналгезия, направленная на снижение дозы опиоидных аналгетиков [7, 11–13];
- пристальный контроль адекватности аналгезии с использованием оценки по ВАШ, при необходимости с углублением эффекта, в том числе за счет опиоидных аналгетиков [11];
- создание благоприятной обстановки в периоперационном периоде, немедикаментозная профилактика расстройств сна [11, 13].

Несмотря на наличие общих рекомендаций по профилактике когнитивных расстройств, нет единого мнения относительно выбора оптимальных методик анестезии и послеоперационной аналгезии при операциях эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей у пожилых [1]. Учитывая многофакторную природу когнитивных расстройств, можно предположить, что различные методики анестезии (и различные препараты) оказывают влияние на различные звенья патогенеза ПОКД.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния различных методов анестезии и аналгезии на развитие когнитивных расстройств после операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты, которым проводилось плановое первичное эндопротезирование коленного или тазобедренного суставов. Всего было обследовано 123 пациента в возрасте от 65 до 90 лет, (в среднем $75,3 \pm 7,23$ лет). Из них 86 женщин и 37 мужчин.

Критерии включения в исследование: показания для эндопротезирования крупных суставов

нижних конечностей, возраст более 65 лет, согласие больного на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие психических заболеваний, деменция, выраженная тревога и депрессия (оценивалась с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии), перенесенная черепно-мозговая травма, прием психотропных препаратов, гемодинамически значимая кардиальная патология, онкологические, аутоиммунные заболевания, анемия (гемоглобин менее 90 г/л), гнойно-септические заболевания. Критерии исключения: развитие гнойно-септических осложнений и большая интраоперационная кровопотеря, повлекшая острую постгеморрагическую анемию (гемоглобин менее 90 г/л).

У больных, включенных в исследование, сопутствующими заболеваниями были: гипертоническая болезнь 1–2 степени (n=81), ишемическая болезнь сердца (n=67), хронические обструктивные заболевания легких (n=12); сахарный диабет, компенсированный на момент включения в исследование (n=18), хронический гастрит в стадии ремиссии (n=11).

В зависимости от избранного метода анестезии и аналгезии, пациенты были разделены на 3 группы:

- группа комбинированной спинально-эпидуральной анестезии и продленной эпидуральной аналгезии (группа СЭА) – 63 пациента;
- группа спинальной анестезии и многокомпонентной послеоперационной аналгезии (группа СА) – 32 пациента;
- группа общей анестезии и многокомпонентной послеоперационной аналгезии (группа ОА) – 28 пациентов.

Пациентам всех трех групп была выполнена стандартная премедикация: 1 мг феназепама внутрь на ночь накануне операции, 1 мг феназепама в/м и кеторолак 30 мг в/м за 30 мин до операции. Нейроаксиальная анестезия предусматривала введение низких доз местных анестетиков и поверхностную седацию пропофолом, в группе ОА проводился эндотрахеальный наркоз на основе севофлюрана, в группе СЭА в послеоперационном периоде в течение первых послеоперационных суток – продленная эпидуральная аналгезия, в остальных группах – многокомпонентная аналгезия (сочетание НПВС, парацетамола, нефопама и промедола) (табл. 1).

До операции и через 5–7 дней после операции с целью оценки когнитивного статуса проводилось нейропсихологическое тестирование на основе монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA). В качестве критерия ПОКД было выбрано послеоперационное снижение по шкале

Таблица 1. Группы пациентов, включенных в исследование

Группы	Характеристика методик анестезии и послеоперационной аналгезии
СЭА (n=63)	Анестезия: интратекально 0,5% бупивакаин 8–10 мг; при необходимости эпидурально – 0,375% ропивакаин болюсно 7,5–10 мг с интервалами 25–30 мин. Седация – пропофол 1,0–1,5 мг/мин под контролем BIS=80–85. Послеоперационная аналгезия: продленная эпидуральная инфузия 0,2% ропивакаина со скоростью 6–10 мг/ч, в/м (или в/в) введение кеторолака 30 мг 3 раза/сут (или нефопама в/м 20 мг 2–3 раза/сут), парацетамол в/в капельно 1000 мг 2–3 раза/сут, при необходимости – промедол по 20 мг в/м
СА (n=32)	Анестезия: интратекально 0,5% бупивакаин 10–12,5 мг. Седация – пропофол 1,0–1,5 мг/мин под контролем BIS=80–85. Послеоперационная аналгезия: в/м (или в/в) введение кеторолака 30 мг 3 раза/сут (или нефопама в/м 20 мг 2–3 раза/сут), парацетамол в/в капельно 1000 мг 2–3 раза/сут, при необходимости – промедол по 20 мг в/м
ОА (n=28)	Анестезия. Премедикация: мидазолам 5 мг. Индукция: пропофол 1,5–2,0 мг/кг, фентанил 2,0–2,5 мкг/кг, атракуриум 0,6 мг/кг. Поддержание анестезии: севофлюран 0,6–1,2 МАК под контролем BIS 45–60, фентанил 100–150 мкг, атракурий 0,1 мг/кг каждые 25–30 мин. Послеоперационная аналгезия: в/м (или в/в) введение кеторолака 30 мг 3 раза/сут (или нефопама в/м 20 мг 2–3 раза/сут), парацетамол в/в капельно 1000 мг 2–3 раза/сут, при необходимости – промедол по 20 мг в/м

МоСА на 2 и более балла (что в среднем составило одно стандартное отведение). Нами была исследована валидность использования шкалы МоСА в оценке ПОКД, тест показал высокую чувствительность и специфичность [14].

В послеоперационном периоде с целью раннего выявления делирия ежедневно до выписки из стационара проводилась оценка когнитивных функций по алгоритму The Confusion Assessment Method (CAM). Опрос проводился 2–4 раза в сутки. Если подразумевалось развитие делирия, диагноз устанавливался на основе диагностических критериев делирия американского психиатрического общества DSM–5 (Diagnostic and statistical manual of mental disorders). Если у пациента диагностировали делирий, на этапе более выраженной симптоматики проводилась ежедневная оценка его тяжести по шкале Delirium Index (DI).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ Stat Soft Statistika 10.0 и Microsoft Excel 2010. В качестве средней величины использовалась средняя арифметическая, в качестве показателя разброса – стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Для оценки статистической значимости различий использовались критерий хи-квадрат (для произвольных таблиц) и критерий Краскела–Уоллиса. Для оценки показателей в динамике использовался критерий Уилкоксона. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Послеоперационный делирий был диагностирован всего у 29 (23,6%) пациентов, при этом в группах ОА и СА его частота была достоверно выше,

чем в группе СЭА (39,3; 25,0 и 15,6% соответственно) ($p < 0,05$) (рис. 1).

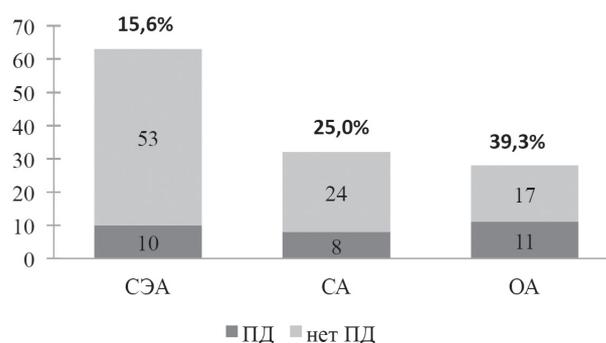


Рис. 1. Частота развития ПД в зависимости от избранной методики анестезии и аналгезии (шкала ординат – количество пациентов)

У 16 пациентов отмечалась смешанная форма делирия (55,2%), несколько реже отмечалась гипоактивная форма — у 11 пациентов (37,9%), гиперактивный делирий наблюдался у 2 пациентов (6,9%) (рис. 2). Влияния анестезиологической тактики на развитие той или иной формы делирия в группах исследуемых пациентов не было отмечено ($p > 0,05$).

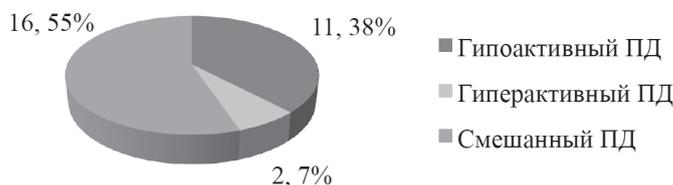


Рис. 2. Психомоторные характеристики ПД

Манифестация делирия отмечалась в первые 3 сут после операции, чаще всего в 1-ю ночь после операции. В среднем длительность ПД составляла

4,8±1,91 сут. Максимальная оценка тяжести делирия по шкале Delirium Index (DI) составляла от 6 до 16 баллов, в среднем – 8,6±2,57 балла. Значимой разницы по продолжительности и тяжести делирия в группах исследуемых пациентов не отмечено.

При анализе результатов нейропсихологического тестирования отмечено снижение когнитивной функциональности ($p < 0,05$). ПОКД была диагностирована у 36 (29,3%) пациентов.

Значительно чаще ПОКД отмечалась в группах ОА и СА (46,4 и 31,3% соответственно), в сравнении с пациентами группы СЭА (20,6%) ($p < 0,05$) (рис. 3).

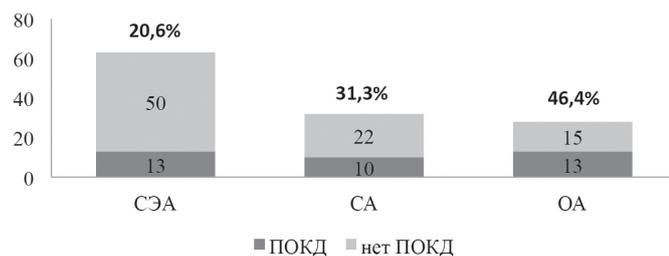


Рис. 3. Частота развития ПОКД в зависимости от избранной методики анестезии и аналгезии (шкала ординат – количество пациентов)

После получения результатов исследования был проведен анализ различных факторов риска когнитивных расстройств: предшествующего когнитивного дефицита, длительности операции, водно-электролитных нарушений, изменений показателей гемоглобина и гематокрита, интраоперационной гипотензии и суммарной дозы опиоидных анальгетиков.

В предоперационном периоде у 83 (67,5%) пациентов были отмечены умеренные когнитивные расстройства (Mild Cognitive Impairment, MCI) с соответствующей оценкой ниже 25 баллов по шкале MoCA. Значимой разницы в базовой когнитивной функциональности среди групп исследуемых не отмечалось ($p > 0,1$).

Было установлено, что среди пациентов с предшествующим синдромом умеренных когнитивных расстройств ПД развивался значительно чаще, чем у пациентов с исходно нормальной когнитивной функциональностью – 28,9 и 12,5% соответственно ($p < 0,05$) (рис. 4).

ПОКД у пациентов с предшествующей когнитивной недостаточностью также наблюдалась чаще – 32,5% против 17,5% случаев ($p < 0,05$). Делирий, развившийся в раннем послеоперационном периоде, послужил предиктором ранней ПОКД: у 53,6% пациентов после ПД к моменту выписки из стационара отмечался когнитивный дефицит, среди тех, у кого не было психических расстройств, ПОКД отмечалась в 21,1% ($p < 0,01$) (рис. 5).

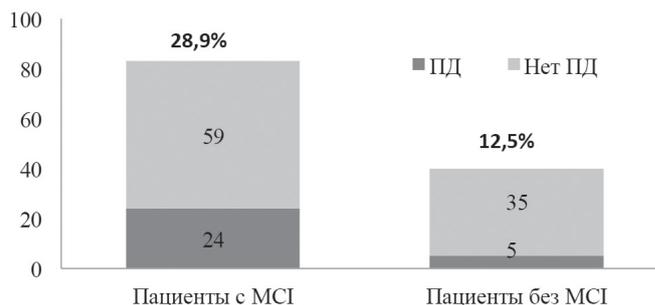


Рис. 4. Влияние базового когнитивного статуса на развитие ПД (шкала ординат – количество пациентов)

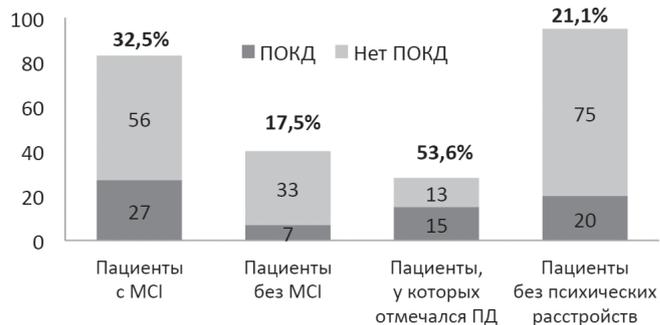


Рис. 5. Влияние предшествующего когнитивного статуса на развитие ПОКД (шкала ординат – количество пациентов)

В среднем продолжительность операций составила 90,34±12,62 мин. Различий по длительности операции среди групп не наблюдалось, влияния длительности операций на развитие когнитивных расстройств не отмечено.

В связи с отсутствием достоверных методов определения кровопотери, влияние этого фактора на развитие когнитивного дефицита анализировалось по послеоперационным показателям концентрации гемоглобина и гематокрита, косвенно отражающим кислородную емкость крови. Во всех группах отмечалось значительное снижение показателей Hb и Ht в послеоперационном периоде. Различий в группах, а также влияния изменений этих показателей на развитие послеоперационных когнитивных расстройств не наблюдалось.

Благодаря тщательной предоперационной подготовке, направленной на восстановление водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, компенсацию хронических заболеваний (например, сахарного диабета), а также использованию сбалансированных кристаллоидных растворов во время анестезии нарушений кислотно-щелочного равновесия в периоперационном периоде не было отмечено. Незначительные водноэлектролитные нарушения не способствовали увеличению частоты послеоперационных когнитивных осложнений.

Значительное интраоперационное снижение среднего артериального давления (>30% от исходного) было отмечено у 30 пациентов (24,4%), а 5 пациентам (3,5%) потребовалась кратковременная вазопрессорная терапия. Минимальные значения артериального давления наблюдались во время развития спинального блока и индукции общей анестезии. Значительно большее количество эпизодов снижения среднего АД (более чем на 30%) наблюдалось в группах ОА и СА (табл. 2).

Таблица 2. Частота интраоперационной гипотензии в зависимости от избранной методики анестезии и аналгезии

Группа	Снижение АД сред >30% от исходного	Критическое снижение АД, количество случаев
СЭА (n= 63)	10 (15,8%)	2 (3,2%)
СА (n = 32)	9 (28,1%)	1 (3,1%)
ОА (n = 28)	11 (39,3%)	2 (7,1%)
Разница в группах СЭА, СА и ОА	$p < 0,05$	$p > 0,1$

Влияния интраоперационной гипотензии на частоту послеоперационных когнитивных расстройств не было отмечено ($p > 0,05$).

Максимальная длительность применения опиоидных аналгетиков составляла 2 сут. Значительно большие дозы опиоидных аналгетиков в первые послеоперационные сут применялись в группах ОА и СА (табл. 3).

Таблица 3. Потребность в опиоидных аналгетиках в 1-е послеоперационные сут

Группа	Количество пациентов, нуждающихся в опиоидных аналгетиках	Средняя доза промедола, мг
СЭА (n= 63)	9 (14,3%)	68,89±26,67
СА (n = 32)	30 (93,8%)	89,23±27,71
ОА (n = 28)	27 (96,42%)	97,86±30,47
Разница в группах СЭА, СА и ОА	$p < 0,05$	

Среди пациентов, у которых отмечалось развитие послеоперационных когнитивных расстройств, было больше нуждающихся в опиоидной аналгезии и применялись большие дозы промедола в 1-е сут после операции (табл. 4).

Таблица 4. Влияние потребности в опиоидных аналгетиках в 1-е сут после операции на развитие когнитивных расстройств

Группы	Количество нуждающихся в опиоидных аналгетиках	Средняя доза промедола, мг
Пациенты, у которых отмечалось развитие ПД (n = 29)	21 (72,4%)	103,4±32,52
Пациенты, у которых отмечалось развитие ПОКД (n= 36)	26 (72,2%)	91,2±38,84
Пациенты без когнитивных расстройств (n = 73)	31 (42,5%)	82,1±26,21
Отличие показателей в группах	$p < 0,05$	

Обсуждение

Оценив базовую когнитивную функциональность пациентов данной возрастной группы, было отмечено, что большинство пациентов (67,5%) имели умеренные когнитивные расстройства (МСІ), для которых характерна оценка по шкале MoCA 19–25 баллов [15]. По завершении исследования был проведен ретроспективный анализ влияния предшествующего когнитивного дефицита на развитие послеоперационных когнитивных расстройств. Оказалось, что у пациентов с МСІ значительно чаще отмечалось развитие ПД (28,9% против 12,5%, $p < 0,05$) и ПОКД (32,5% против 17,5%, $p < 0,05$). Таким образом, представляется полезной предоперационная оценка когнитивных функций и диагностика МСІ как одного из факторов риска послеоперационных когнитивных расстройств.

В целом частота когнитивных расстройств в послеоперационном периоде была выше в группе ОА по сравнению с группами СА и СЭА: развитие делирия отмечалось в 39,3; 25,0 и 15,6% случаев соответственно, ПОКД – 46,4; 31,3 и 20,6% соответственно. При этом у большинства пациентов, перенесших делирий (53,6%), к моменту выписки отмечалось снижение когнитивной функциональности по сравнению с дооперационным уровнем.

Среди рассмотренных факторов риска ПД и ПОКД значимым фактором оказалась потребность в опиоидных аналгетиках в 1-е послеоперационные сут. В группе СЭА применялись значительно меньшие дозы опиоидных аналгетиков в послеоперационном периоде, по сравнению с группами СА и ОА. Среди пациентов, у которых отмечалось развитие послеоперационных когнитивных расстройств, было больше нуждающихся

в опиоидной анальгезии и применялись большие дозы промедола в 1-е сут после операции.

Несмотря на схожие схемы послеоперационного обезболивания и примерно одинаковые дозы опиоидных анальгетиков в группах СА и ОА, частота когнитивных осложнений была несколько выше в группе ОА. Вероятно, это связано с нейротоксическими эффектами препаратов для общей анестезии (опиоидов короткого действия и ингаляционных анестетиков) и недостаточной модуляцией стресс-ответа на хирургическую травму.

Newman S. с соавт. (2007) в своем обзоре описал лишь одно крупное исследование (из 17), в котором общая анестезия ассоциировалась с большим риском развития ранней ПОКД в сравнении с регионарной анестезией, при этом не отмечалась статистическая разница развития поздних когнитивных расстройств [16]. Похожие выводы были сделаны в недавнем систематическом обзоре влияния анестезии на развитие когнитивной дисфункции после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей [17].

В современном метаанализе исследований послеоперационного делирия (2015) J. E. Scott с соавт. подчеркнули, что делирий чаще развивается после операций, выполненных под общей анестезией, но эти различия не имеют статистической значимости [1].

Учитывая многофакторную природу когнитивных расстройств, можно предположить, что различные методы анестезии оказывают влияние на различные звенья патогенеза ПОКД и ПД.

Полученные нами результаты несколько отличаются от представленных в специальной литературе. Возможно, причиной этого явились некоторые особенности нашего исследования, в частности:

- Применение низких доз местных анестетиков при выполнении нейроаксиальных блокад.
- Использование поверхностной седации при нейроаксиальной анестезии.
- Применение продленной эпидуральной анальгезии.
- Использование промедола в послеоперационном периоде.

Имеются данные, что избыточная седация (как впрочем и ее полное отсутствие) ассоциирована с большим риском когнитивных расстройств [9, 10]. Использование поверхностной седации при нейроаксиальной анестезии могло способствовать снижению когнитивных осложнений в группах спинальной и спинально-эпидуральной анестезии.

Позитивное влияние послеоперационной эпидуральной анальгезии определяется не только ее

опиоидсберегающим эффектом, но и блокадой афферентной стимуляции из зоны поврежденных тканей. Также стоит отметить, что системное влияние местных анестетиков может позитивно влиять на развитие когнитивных осложнений за счет иммуномодулирующей способности и снижения стресс-ответа на хирургическую травму [19].

Различные опиоидные анальгетики обладают различной степенью потенцирования когнитивных расстройств. К сожалению, в литературе нами не было найдено ни одного исследования на тему избирательного влияния промедола (тримеперидина). Однако использование сходного с промедолом по своей структуре и механизму действия анальгетика меперидина сопровождается более высоким риском ПД и ПОКД, в сравнении с другими опиоидами (морфин, фентанил) [8, 12, 13]. Возможно, высокая частота когнитивных расстройств связана с нейротоксическим действием N-деметилированного метаболита промедола. Использование промедола могло стать причиной более высокой частоты когнитивных осложнений в группах спинальной и общей анестезии (СА и ОА), в которых были применены значительно большие дозы опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде.

Выводы:

1. Исходный когнитивный дефицит – основной фактор риска когнитивных расстройств после операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, а послеоперационный делирий является предиктором ранней ПОКД.
2. Высокая потребность в опиоидных анальгетиках сопряжена с высокой частотой когнитивных осложнений.
3. Выполнение операций эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава в условиях спинально-эпидуральной анестезии с продленной послеоперационной эпидуральной анальгезией сопровождается меньшей частотой ПД и ПОКД.

Литература

1. Scott J. E., Mathias J. L., Kneebone A. C. Incidence of delirium following total joint replacement in older adults: a meta-analysis. *General hospital psychiatry*. 2015.
2. Scott J. E., Mathias J. L., Kneebone A. C. Postoperative Cognitive Dysfunction after Total Joint Arthroplasty in the Elderly: A Meta-Analysis. *The Journal of arthroplasty*. 2014; 29 (2): 261–267. e1.
3. Monk T. G. et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008; 108 (1):18

4. Steinmetz, J., Christensen, K. B., Lund, T., Lohse, N., Rasmussen, L. S., Group, I., 2009. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. 110: 548–555.
5. Witlox J. et al. Delirium in elderly patients and the risk of post-discharge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *Jama*. 2010; 304 (4): 443–451.
6. Maldonado J. R. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2013; 21 (12): 1190–1222.
7. Krenk L., Rasmussen L. S., Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2010; 54 (8): 951–956.
8. Marcantonio E. R. et al. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001; 49 (5): 516–522.
9. Лозенко С. П. Мониторинг уровня седации как способ оптимизации анестезиологического обеспечения травматологических операций: Дис... канд. мед.наук. 2012.
10. Chan M. T. V. et al. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 2013; 25 (1): 33–42.
11. Panel T. A. G. S. E. et al. Postoperative Delirium in Older Adults: Best Practice Statement from the American Geriatrics Society. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015; 220 (2):136–148. e1.
12. Fong H. K., Sands L. P., Leung J. M. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesthesia & Analgesia*. 2006; 102 (4): 1255–1266.
13. Barr J. et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical care medicine*. 2013; 41(1): 263–306.
14. Политов М. Е., Штайнмец А. А., Красносельский М. Я., Бастрикин С. Ю., Буланова Е. Л., Овечкин А. М. Сравнительный анализ методов оценки когнитивной дисфункции в периоперационном периоде у пациентов пожилого возраста после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. *Российский медицинский журнал*. 2015; 3: 20–25.
15. Petersen R. C., Negash S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS spectrums*. 2008; 13(1): 45.
16. Newman S. et al. Postoperative cognitive dysfunction after non-cardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology*. 2007; 106 (3): 572–590.
17. Zywił M. G. et al. The influence of anesthesia and pain management on cognitive dysfunction after joint arthroplasty: a systematic review. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2014; 472 (5): 1453–1466.
18. Rosenberg P. H., Veering B. T., Urmey W. F. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2004; 29 (6): 564–575.
19. Овечкин А. М. Клиническая фармакология местных анестетиков: классические представления и новые перспективы применения в интенсивной терапии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2013; 3: 7–16.
20. Scott J. E., Mathias J. L., Kneebone A. C. Postoperative Cognitive Dysfunction after Total Joint Arthroplasty in the Elderly: A Meta-Analysis. *The Journal of arthroplasty*. 2014; 29 (2): 261–267. e1.
21. Monk T. G. et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008; 108 (1):18.
22. Steinmetz, J., Christensen, K. B., Lund, T., Lohse, N., Rasmussen, L. S., Group, I., 2009. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. 110, 548–555.
23. Witlox J. et al. Delirium in elderly patients and the risk of post-discharge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *Jama*. 2010; 304 (4): 443–451.
24. Maldonado J. R. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2013; 21 (12): 1190–1222.
25. Krenk L., Rasmussen L. S., Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2010; 54 (8): 951–956.
26. Marcantonio E. R. et al. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001; 49 (5): 516–522.
27. Lozenko S. P. Monitoring of sedation level as a way of optimization of anesthesiological support for traumatologic surgery: diss... Moscow; 2012. (In Russian).
28. Chan M. T. V. et al. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 2013; 25 (1): 33–42.
29. Panel T. A. et al. Postoperative Delirium in Older Adults: Best Practice Statement from the American Geriatrics Society. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015; 220 (2): 136–148. e1.
30. Fong H. K., Sands L. P., Leung J. M. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesthesia & Analgesia*. 2006; 102 (4): 1255–1266.
31. Barr J. et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical care medicine*. 2013; 41 (1): 263–306.
32. Politov M. E., Shtainmets A. A., Krasnosel'skiy M. Ya., Bastrokin S. Yu., Bulanova E. L., Ovechkin A. M. Comparative analysis of the methods of estimation of cognitive dysfunction in perioperative period in elderly patients after arthroplasty of hip and knee joint. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 3: 20–25. (In Russian).
33. Petersen R. C., Negash S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS spectrums*. 2008; 13(1): 45.
34. Newman S. et al. Postoperative cognitive dysfunction after non-cardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology*. 2007; 106 (3): 572–590.
35. Zywił M. G. et al. The influence of anesthesia and pain management on cognitive dysfunction after joint arthroplasty: a systematic review. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2014; 472 (5): 1453–1466.
36. Rosenberg P. H., Veering B. T., Urmey W. F. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2004; 29 (6): 564–575.
37. Овечкин А. М. Клиническая фармакология местных анестетиков: классические представления и новые перспективы применения в интенсивной терапии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2013; VII(3): 7–16. (In Russian).

References

1. Scott J. E., Mathias J. L., Kneebone A. C. Incidence of delirium following total joint replacement in older adults: a meta-analysis. *General hospital psychiatry*. 2015.