

Эмпирическая диссоциация механизмов забывания при медикаментозной седации

Научный руководитель – Нуркова Вероника Валерьевна

Взорин Г.Д.¹, Чураков В.О.²

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет психологии, Москва, Россия, *E-mail: g.vzorin@mail.ru*; 2 - Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия, *E-mail: g.vzorin@mail.ru*

Применяемые в анестезиологии седативные препараты предоставляют исследователям удобную лабораторную модель для изучения качественно различных внутренних механизмов памяти, обуславливающих внешне схожую феноменологию. Так, например, широко известен амнестический эффект таких препаратов, как пропофол и дексмететомидин [6, 2], проявляющийся в снижении мнемического доступа к материалу, закодированному в момент их воздействия. При седации наблюдаются эффекты снижения внимания и произвольности [1], снижается возможность удержания материала в рабочей памяти, и часть амнестического эффекта связана с потерей информации на этапе кодирования. Однако, как показал ряд исследований [5], данный эффект не может быть объяснен только фактором снижения продуктивности рабочей памяти: дефицит удержания проявляется на более поздних этапах консолидации памяти, а при достаточно больших дозах, применяющихся в наркозе, пропофол способствует амнезии даже тех стимулов, которые были предъявлены незадолго до его введения [4]. Наконец, еще одним из механизмов амнезии, наряду с нарушением рабочей памяти и нарушением консолидации, может являться фактор депрессивного и тревожного состояния [3], вызванного стрессогенной ситуацией (сопутствующая хирургическая операция и/или ситуация внутривенного введения препарата). Мы предполагаем, что при разных дозировках препарата (малой, умеренной и высокой) описанные выше механизмы будут выражены в разной степени: при малой дозировке проявятся в первую очередь механизмы нарушения консолидации (антероградная амнезия) и стресса, при умеренной седации фактор стресса снижается благодаря анксиолитическому воздействию препарата, но добавляется фактор нарушения эффективности рабочей памяти, а при высоких дозах, когда человек находится без сознания, будут наблюдаться эффекты и ретроградного нарушения консолидации, которых не наблюдалось ранее. Целью настоящего исследования эмпирическая проверка данной гипотезы о соотношении вкладов различных механизмов при умеренном уровне седации пропофолом и декмедетомедином («Дексдор»).

В исследовании приняли участие 80 человек (30 мужчин). Средний возраст - 43,8 года (SD = 14,2). Всем участникам исследования проводились хирургические операции с применением спинальной анестезии на нижней части тела. Испытуемые были разделены на 3 группы: 1) контрольная - только спинальная анестезия (N=27), 2) экспериментальная группа 1 - спинальная анестезия + седация препаратом «Пропофол» (N=27), 3) экспериментальная группа 2 - спинальная анестезия + седация препаратом «Дексдор» (N=26).

Оценка продуктивности памяти проводилась на вербальном материале 15 сбалансированных по частотности слов. Участники получали задание на запоминание слов во время проведения хирургической операции. Тесты на активное воспроизведение и узнавание среди дистракторов (всего 10) проводились через сутки после операции. В тесте на активное воспроизведение фиксировались и правильные ответы, и привнесения. Результат теста на узнавание анализировался с поправкой на выбранные дистракторы. Оценка эмоционального состояния осуществлялась за день до назначенной операции при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

Предъявление стимульного материала состояло из трех этапов. Первый этап проходил в первые 15 минут операции. После введения спинальной анестезии и до введения седативных препаратов в наушники дважды подавался набор из пяти слов. После каждого предъявления пациент должен был эти слова повторить.

Второй этап начинался в тот момент, когда пациентам из экспериментальных групп вводился седативный препарат. Контрольная группа препарат не получала. На втором этапе пациентам также дважды повторялись в наушники 5 слов, задачей было их повторить. Однако затем экспериментатор отвлекал пациента беседой на несколько минут и повторно просил повторить только что предъявленные 5 слов.

Третий этап начинался после прекращения инфузии седативного препарата. Ввиду его быстрого выведения из метаболизма уровень бодрствования пациентов повышался. В этот момент через наушники дважды предъявлялись очередные 5 слов, которые нужно было повторить.

Спустя сутки после завершения операции участников просили воспроизвести все слова. После фиксации ответов давался бланк, включавший целевые слова и дистракторы и проводился тест на узнавание.

Пропофол и дексдор оказали амнестическое воздействие на материал, предъявленный на 2 и 3 этапах, но не на 1 этапе (до введения анестетика). Факторы препарата и этапа значимы как для воспроизведения, так и для узнавания: $F(2, 80) = 78.64$, $p < 0.001$ и $F(2, 80) = 69.5$, $p < 0.001$ и наблюдается значимое их взаимодействие $F(4, 80) = 5.23$, $p = 0.001$ и $F(4, 80) = 10.23$, $p < 0.001$. При попарных сравнениях видно, что для материала, предъявленного на втором и третьем этапах под воздействием препаратов, воспроизведение снижено для обоих препаратов по сравнению с контрольной группой (все уровни значимости с поправкой $p \leq 0.05$). Процент объясненной дисперсии фактором продуктивности отсроченного воспроизведения оказался выше на 2 этапе, чем на 1 и 3: для воспроизведения он составил 35% ($p < 0.001$), для узнавания - 54.4% ($p < 0.001$), а вклад фактора эмоционального состояния на 2 этапе незначим. На первом и третьем этапах оказался значимым вклад субшкалы депрессии и количества повторенных после отвлечения во время операции слов. Объем объясненной дисперсии шкалой депрессии на 1-м этапе для воспроизведения составил 9.2% ($p = 0.007$), для узнавания - 7.3% ($p = 0.018$); на 3-м этапе для воспроизведения - 5.6% ($p = 0.036$), для узнавания - 10.7% ($p = 0.004$). Объем объясненной дисперсии количеством правильно повторенных слов после отвлечения во время операции на 1-м этапе для воспроизведения составил 5.6% ($p = 0.043$); на 3-м этапе для воспроизведения - 6.9% ($p = 0.036$), что меньше, чем для 2-го этапа. Вклад данного предиктора в узнавание оказался незначим.

В соответствии с выдвинутым предположением, в нашем исследовании при воздействии умеренных доз пропофола и дексметомедина наблюдался амнестический эффект на закодированный под их воздействием материал, но не на материал, предъявленный до их введения. Из результатов следует, что существенная часть данного эффекта обусловлена снижением эффективности рабочей памяти при седации, а на этапах до и после введения препарата значим вклад депрессивного состояния испытуемых, который нивелируется на этапе введения препаратов благодаря их анксиолитическому воздействию.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 19-29-07069

Источники и литература

- 1) Сорокина Е. Ю. Пропофол в современной поликомпонентной общей анестезии // Медицина неотложных состояний. – 2014. – №. 3 (58). – С. 69-75.
- 2) Hayama H. R. et al. Event-related functional magnetic resonance imaging of a low dose of dexmedetomidine that impairs long-term memory // Anesthesiology. – 2012. – Vol. 117.

– N. 5. – pp. 981-995.

- 3) Kizilbash A. H., Vanderploeg R. D., Curtiss G. The effects of depression and anxiety on memory performance // Archives of clinical neuropsychology. – 2002. – Vol. 17. – N. 1. – pp. 57-67.
- 4) Moon D. U. et al. Propofol modulates early memory consolidation in humans // Eneuro. – 2020. – Vol. 7. – N. 3.
- 5) Veselis R. A. et al. Information loss over time defines the memory defect of propofol: a comparative response with thiopental and dexmedetomidine // The Journal of the American Society of Anesthesiologists. – 2004. – Vol. 101. – N. 4. – pp. 831-841.
- 6) Walsh C. T. Propofol: milk of amnesia // Cell. – 2018. – Vol. 175. – N. 1. – pp. 10-13.