

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПОСЛЕ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ: ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГАЛАНТАМИНОМ

М.С. Данилов, К.М. Лебединский, И.С. Курапеев

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Данилов М.С., Лебединский К.М., Курапеев И.С. Центральный антихолинергический синдром после общей анестезии: профилактика и лечение галантамином // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 43–48. doi: 10.17816/mechnikov201810143-48

Поступила в редакцию: 13.01.18

Принята к печати: 05.03.2018

♦ Замедленное пробуждение, психомоторное возбуждение и генерализованная дрожь на выходе из общей анестезии хорошо известны, но лишь в германоязычных странах их выделяют в единый центральный антихолинергический синдром (ЦАС), а в литературе на других языках этот термин не связывают с общей анестезией. В РФ, кроме того, отсутствует физостигмин, что делает невозможным лечение ЦАС в соответствии с рекомендациями немецких коллег. В работе рассматривается использование галантамина вместо физостигмина для профилактики и лечения ЦАС в контексте декураризации галантамином. Изучено 130 случаев применения общей анестезии, которые были разделены на группы в зависимости от необходимости и способа декураризации: в I группе ($n = 54$) она не проводилась, во II группе ($n = 29$) использовался галантамин, а в III ($n = 47$) — неостигмин. Во всех группах оценивали частоту ЦАС и эффективность его купирования галантамином. Критерием диагноза коматозной формы ЦАС считали отсутствие пробуждения спустя 5 мин после достижения нулевой конечно-эспираторной концентрации ингаляционного анестетика. Частота встречаемости синдрома в группе I составила 26,9 %, в группе II случаев ЦАС не было выявлено, в группе III он встречался у 14,9 % пациентов. Показано, что галантамин в дозах $0,3\text{--}0,4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ (максимально до $0,78 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) внутривенно эффективен не только для профилактики, но и для купирования ЦАС.

♦ **Ключевые слова:** центральный антихолинергический синдром (ЦАС); ингибиторы ацетилхолинэстеразы; галантамин; неостигмин; декураризация; TOF-мониторинг; энтропия ЭЭГ.

CENTRAL ANTICHOLINERGIC SYNDROME FOLLOWING GENERAL ANAESTHESIA: PREVENTION AND TREATMENT WITH GALANTAMINE

M.S. Danilov, K.M. Lebedinskii, I.S. Kurapeev

North-Western State Medical University names after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Danilov MS, Lebedinskii KM, Kurapeev IS. Central anticholinergic syndrome following general anaesthesia: prevention and treatment with galantamine. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(1):43-48. doi: 10.17816/mechnikov201810143-48

Received: 13.01.18

Accepted: 05.03.2018

♦ Prolonged emergence, excitation and shivering after general anaesthesia are well-known, though only in German-speaking countries they are considered to be forms of single central anticholinergic syndrome (CAS), while in others this term is not associated with general anaesthesia. In Russia the problem is augmented with lack of physostigmine — the first choice for CAS in Germany. We present our analysis of implementing galantamine instead of physostigmine for CAS prevention and management while administering this drug for decurarization. 130 patients undergoing general anaesthesia were divided into three groups depending on decurarization — group I ($n = 54$) without decurarization, in group II ($n = 29$) we used galantamine, in group III ($n = 47$) — neostigmine. In all the groups we assessed CAS incidence and its galantamine treatment effectiveness. Diagnostic criteria for CAS comatose form was unconsciousness 5 min later

reaching inhalational agent zero end-expiratory concentration. Using the criteria we found CAS incidence in group I was 26,9%, in group II there were no cases of the syndrome, in group III the incidence was 14,9%. Thus, galantamine 0,3–0,4 mg · kg⁻¹ (max 0,78 mg · kg⁻¹) IV not only prevents CAS but is also effective in its treatment.

♦ **Keywords:** central anticholinergic syndrome; cholinesterase inhibitors; galantamine; neostigmine; decurarization; TOF-monitoring; EEG entropy.

Введение

Анестезиологи часто сталкиваются с ситуацией, когда пробуждение пациентов после общей анестезии отличается от ожидаемого: одни просыпаются замедленно, другие, наоборот, резко, в состоянии гиперактивности нервной системы. Ряд пациентов после анестезии демонстрируют выраженную мышечную дрожь. И хотя эти ситуации наблюдаются повсеместно, существуют два противоположных подхода к их оценке и, соответственно, к лечению. С одной стороны, в литературе на большинстве европейских языках нет системности в оценке указанных состояний, а практика предполагает симптоматическое лечение. С другой стороны, германоязычные источники (включая руководства по анестезиологии!) расценивают эти ситуации как три различные формы патофизиологически единого состояния — центрального антихолинергического синдрома (ЦАС, ZAS), считая его осложнением общей анестезии, и рекомендуют единый подход к терапии — использование физостигмина — проникающего через гематоэнцефалический барьер ингибитора ацетилхолинэстеразы [1–3]. Частота синдрома оценивается примерно в 9–10 % [1, 2] (по некоторым данным, 40 % [3]). В периодике иных стран ряд статей поднимают проблему ЦАС в связи с анестезией [4–7], но в литературе по анестезиологии он не упоминается или упоминается вскользь. В России проблема ЦАС имеет особенность: в нашей стране не зарегистрирован физостигмин, поэтому лечение синдрома в соответствии с рекомендациями немецких коллег невозможно. В этой связи представляет интерес вопрос о возможности использовать для профилактики и купирования ЦАС доступный в России галантамин. Он давно используется анестезиологами для декураризации [8, 9], но упоминание о его применении для лечения ЦАС мы нашли только в одной работе [5]. Изучению этих вопросов и посвящена наша статья.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 130 пациентов, перенесших плановые операции в условиях общей анестезии. Схемы анестезии включали:

ингаляционную анестезию десфлураном, севофлураном или изофлураном; тотальную внутривенную пропофолом или тиопенталом натрия с кетаминном и комбинированную тиопенталом натрия с закисью азота; аналгезию осуществляли фентанилом. Индукция была более однородной: вводили фентанил 1–1,5 мкг · кг⁻¹, затем пациент получал ¹/₄–¹/₅ дозы недеполяризующего миорелаксанта, далее 1,5–2,5 мг · кг⁻¹ пропофола или 4–5 мг · кг⁻¹ тиопентала натрия и затем 150–200 мг листенона, после чего интубировали трахею. После интубации вводили остаток дозы миорелаксанта. В 7 случаях схема введения релаксантов была иной: у троих пациентов прекураризацию не проводили; еще у четырех выполняли только прекураризацию и введение листенона. Уровень моторного блока контролировали по методике TOF. После анестезии пациентов распределили на следующие группы:

- группа I — декураризацию не выполняли ввиду отсутствия показаний;
- группа II — декураризацию выполняли галантамином (нивалин);
- группа III — декураризацию проводили неостигмином (прозерин).

По завершении анестезии у всех пациентов оценивали нейромышечный блок, а затем распределяли их по вышеупомянутым группам, между II и III группами проводили рандомизацию методом конвертов. Если не было показаний к декураризации (индекс TOF ≥ 90 %), после восстановления сознания пациентов экстубировали; в случае развития у них ЦАС им вводили галантамин в дозе 0,3–0,4 мг · кг⁻¹. Эта группа (I) служила для оценки встречаемости синдрома и эффективности его лечения галантамином. При наличии показаний (2 < TOF < 90 %) декураризацию проводили либо галантамином в дозе 0,3–0,4 мг · кг⁻¹ внутривенно (группа II), либо неостигмином в дозе 0,04–0,05 мг · кг⁻¹ внутривенно (группа III). Если у пациента, получившего неостигмин, развивался ЦАС, ему вводили галантамин в той же дозе, что и пациентам группы I. Схема разделения потока пациентов представлена на рис. 1. Препараты вводили при TOF ≥ 2, при-

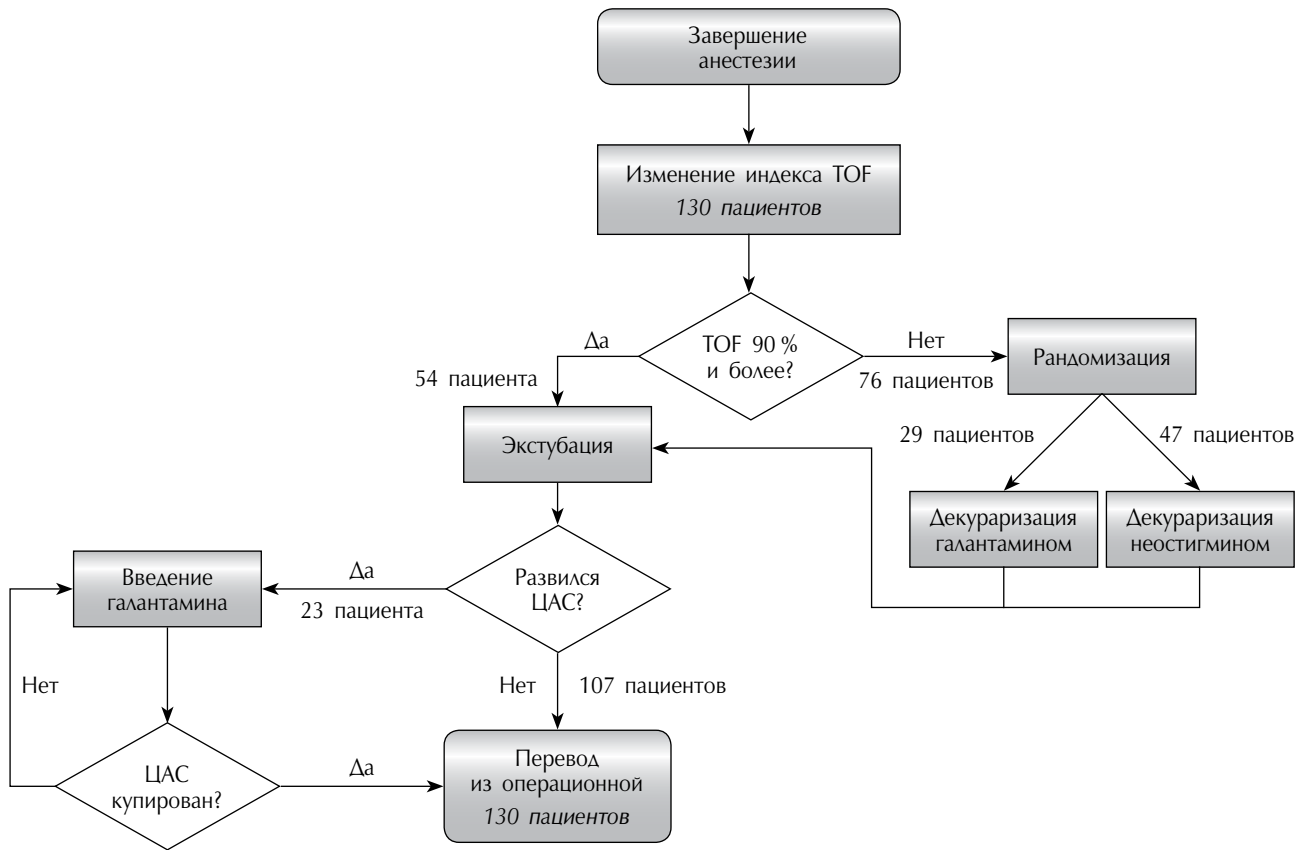


Рис. 1. Схема разделения пациентов по группам: ЦАС — центральный антихолинергический синдром

Fig. 1. Scheme of the division of patients into groups: CAC is the central anticholinergic syndrome

чем перед введением галантамина старались достичь уровня $TOF = 4$.

Галантамин является ингибитором ацетилхолинэстеразы, как и неостигмин, но в отличие от него в эффективных количествах проникает через гематоэнцефалический барьер [9–12], поэтому в группе II оценивали эффективность галантамина для профилактики синдрома, а группа III была контрольной. Во всех группах оценивали частоту ЦАС, фиксируя значение энтропии ЭЭГ и балл по шкале Альдрете на 0, 3, 5 и 10-й минутах от момента достижения нулевой концентрации ингаляционного анестетика на выдохе. Экстубацию выполняли при индексе $TOF \geq 90\%$. Безопасным уровнем восстановления считали оценку по Альдрете 9–10 баллов.

Для выполнения поставленных задач были необходимы четкие критерии диагноза ЦАС, но количественные критерии не описаны, а в немецкой литературе предлагается оценивать центральные и периферические симптомы: необходимо наличие минимум одного центрального и двух периферических [2, 3]. Центральные включают сонливость, кому, судороги, галлюцинации, центральную гипер-

пирексию; из периферических наиболее часты аритмии, артериальная гипертензия, мидриаз, сухость слизистых и кожи. Но периферические симптомы обладают низкой специфичностью, снимаются неостигмином, а иногда могут отсутствовать. В связи с этим приоритет отдавался центральным симптомам, критериями диагностики были психомоторное возбуждение независимо от времени пробуждения, генерализованная мышечная дрожь и замедленное пробуждение.

В целях методической строгости мы ввели количественный критерий ЦАС: отсутствие пробуждения пациента через 5 мин после достижения нулевой конечно-экспираторной концентрации (F_{ET}) ингаляционного анестетика. Критерий был выбран умышленно: с одной стороны, интервалы, кратные 5, проще применять на практике, а с другой — пассивное ожидание пробуждения в течение 10 мин (на фоне $F_{ET} = 0!$) представлялось излишне долгим. Периферические симптомы служили для подтверждения диагноза.

Полученные данные являются качественными (группы сравнивались по признаку наличия

ЦАС), поэтому для обработки результатов использовали непараметрическую статистику: точный критерий Фишера [13] (программа Statistica 6 Portable). Согласно различным данным ЦАС встречается примерно в 10 % случаев применения анестезии, и можно было предположить, что в наблюдаемых группах частота его будет близка к указанной. После анализа данных делали вывод об эффективности профилактики и купирования ЦАС с помощью галантамина.

Результаты

Были исследовано 130 пациентов, распределение которых по группам показано на рис. 1. Группа I (без декураризации) состояла из 54 человек, в группу галантамина (II) вошли 29, а в группу неостигмина (III) — 47. Ни в одной группе не было пациентов со значимыми изменениями в лабораторных анализах. В группе I частота встречаемости ЦАС составила 29,6 % случаев (16 из 54), что заметно выше, чем описано в большинстве источников. Во II группе случаев ЦАС не было вовсе, а в группе III частота его возникновения составила 14,9 % (7 из 47), что меньше, чем в группе I. Ажитированная форма наблюдалась 1 раз, в остальных случаях ЦАС проявлялся коматозной формой. У двоих пациентов из III группы было отмечено длительное восстановление мышечного тонуса после операции, но изолированный моторный блок не является признаком ЦАС, поэтому у этих пациентов синдром не был диагностирован. Из рис. 1 видно, что существуют различия между группами. Следует выяснить, является ли такое распределение

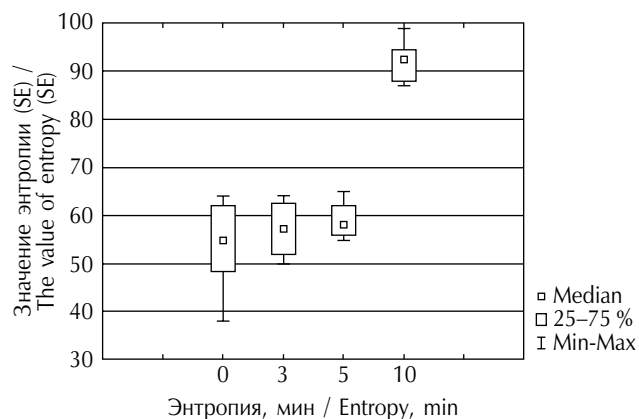


Рис. 2. Динамика М-энтропии электроэнцефалограммы

Fig. 2. Dynamics of the M-entropy of the electroencephalogram

случайным, или оно отражает влияние галантамина и неостигмина на послеоперационное восстановление.

Результаты и их обсуждение

Для анализа данных межгрупповые различия в частоте ЦАС сравнили попарно. Далее для каждой из пар был вычислен точный критерий Фишера. При сравнении групп без декураризации и с декураризацией галантамином он составил 0,0008; при анализе пары «без декураризации» и «декураризация неостигмином» — 0,0980; а при сравнении эффективности галантамина и неостигмина — 0,0397. Таким образом, галантамин оказался эффективен в профилактике ЦАС при 5 % уровне значимости [13]. В то же время, несмотря на различия по частоте синдрома между группами I и III, неостигмин не предотвращает развития ЦАС при уровне значимости 5 %.

После оценки возможности профилактики ЦАС рассмотрим вопрос об использовании галантамина для его купирования. При развитии синдрома пациенту вводили внутривенно 0,3–0,4 мг · кг⁻¹ галантамина и отмечали быстрое обратное развитие симптоматики. На этом этапе не было групп сравнения, всем пациентам вводили только галантамин и у всех синдром был купирован. В двух наблюдениях потребовалось повторное введение галантамина (по принципу немецких авторов *dosierung nach wirkung* — дозирование по действию). Повышение общей дозы галантамина (0,78 и 0,67 мг · кг⁻¹) было существенным отклонением от тактики, которой мы придерживались в остальных случаях, но, с другой стороны, после повторного введения симптоматика была купирована и не рецидивировала. Поэтому, на наш взгляд, оба случая демонстрируют эффективность галантамина, а недостаточный эффект после первого введения может быть связан с индивидуальными особенностями пациентов. Поскольку ажитированная форма синдрома наблюдалась только однажды, оценить действие галантамина конкретно на нее невозможно. Во всех случаях коматозной формы, кроме одного (упомянутый выше случай введения повторной дозы через 2 мин после первой; пробуждение через 40 с после нее), пробуждение наступало в течение 30–90 с после введения препарата.

Эффект галантамина можно проследить по динамике М-энтропии ЭЭГ. У всех пациентов после введения галантамина отмечено быстрое

нарастание энтропии (рис. 2). Из графика видно, что значения М-энтропии мало меняются в течение первых 5 мин. На 5-й минуте, если пробуждение не наступало, пациентам вводили галантамин. Последняя оценка произведена через 5 мин после введения препарата, отличие этой группы от предыдущих очевидно, а значение p в данном случае оказывается меньше 0,05, то есть изменение М-энтропии сигнала ЭЭГ действительно имеет место. Дополнительно состояние пациентов оценивали по шкале Альдрете. На рис. 3 приведено распределение баллов по этой системе при коматозной форме ЦАС. Можно заметить, что до введения на 5-й минуте галантамина оценка мало меняется, а после этого она резко возрастает. Значение $p < 0,05$ говорит о значимом увеличении оценки после введения галантамина.

Для детального изучения вопроса о применении галантамина в лечении ЦАС необходимы дальнейшие исследования, но уже на данном этапе мы считаем, что галантамин эффективно купирует ЦАС, развившийся после общей анестезии, как и ожидалось, исходя из механизма его действия.

В заключение рассмотрим возможность применения галантамина для декураризации. Мы оценивали время, в течение которого TOF достигнет 90 %. У пациентов, которым для декураризации вводили галантамин, время восстановления TOF от исходного уровня (TOF ≥ 4 ; но старались дождаться значения индекса 15 %) составило от 6 до 23 мин. При анализе этих данных получено среднее значение $13,80 \pm 8,20$ мин при ДИ 95 % (9,96–16,04). Это заметно больше, чем время, необходимое для реверсии нейромышечного блока неостигмином (по данным литературы, 10,30 (3,80–28,60) мин [8]), но, тем не менее, вполне приемлемо в повседневной клинической работе.

На основании полученных результатов и проведенного анализа можно утверждать, что галантамин способен устранять холинергические влияния в ЦНС, предотвращая развитие или купируя уже возникший ЦАС. Кроме того, он способен восстанавливать нейромышечную проводимость, выступая неспецифическим антагонистом недеполяризующих релаксантов. Однако скорость восстановления сознания оказывается заметно выше скорости устранения моторного блока: сознание восстанавливается в течение 1,5 мин, нейромышечная передача — в течение 13,8 мин. Заметим, что существует и противоположная точка зрения, что галантамин устраняет нейромышечный блок,

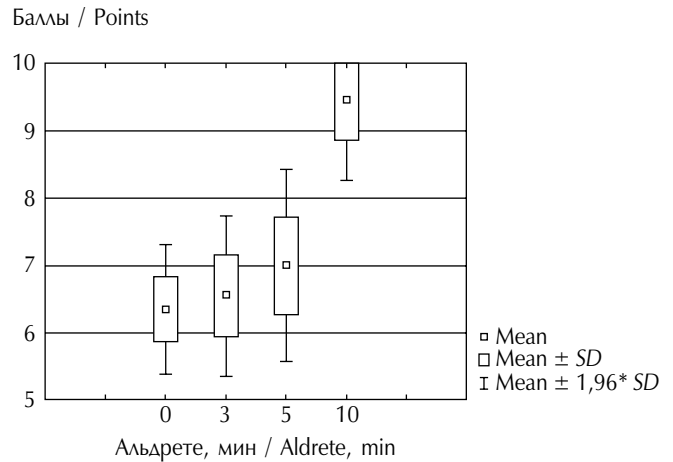


Fig. 3. Распределение баллов по шкале Альдрете при коматозной форме центрального антихолинергического синдрома

Fig. 3. Distribution of scores on the Aldrete scale with comatose form of central anticholinergic syndrome

но не влияет на восстановление сознания [8]. Наш материал не дает никаких оснований для такого вывода.

Важным вопросом является выбор количественного критерия диагностики коматозной формы ЦАС. Очевидно, что в нашей работе вывод о большей, чем указанная в литературных источниках, частоте синдрома связан с избранной величиной временного интервала (пятиминутное отсутствие пробуждения пациента после достижения нулевой конечно-эспираторной концентрации F_{ET} анестетика). Впрочем, это значение имеет такие же права на существование, как и любое другое: в доступной литературе нам не встретились ни пороговые значения временных интервалов для диагноза ЦАС, ни обоснование их выбора. Изучение распределения времени спонтанного восстановления сознания после достижения нулевых концентраций ингаляционных анестетиков в конечной порции выдоха и внутривенных анестетиков в плазме крови пациентов может решить эту проблему и обосновать выбор оптимальной точки разделения нормы и ЦАС.

Рассматриваемая проблема перспективна для дальнейшей разработки, учитывая высокую частоту этого состояния, низкую информированность анестезиологов о его природе, появление новых препаратов для общей анестезии, многокомпонентность самой анестезии, что повышает риск развития ЦАС [14]. Также следует отметить, что при использовании галантамина как универсального препарата для профилактики ЦАС и декураризации уменьшается общее

количество препаратов, которые получает пациент, что целесообразно как клинически, так и экономически.

Выводы

1. Если принять в качестве критерия диагноза коматозной формы ЦАС отсутствие у пациента сознания спустя 5 мин после достижения нулевой концентрации ингаляционного анестетика в конце выдоха, частота его достигает почти 30 %.
2. Внутривенное введение 0,3–0,4 мг · кг⁻¹ галлантамина по завершении анестезии может использоваться для декураризации и предотвращает развитие ЦАС, а дозы до 0,78 мг · кг⁻¹ позволяют купировать проявления синдрома.
3. Учитывая высокую частоту и возможность развития ЦАС при использовании практически всех препаратов для анестезии, целесообразно изучить вопрос о том, может ли коматозная форма ЦАС действительно расцениваться как осложнение общей анестезии.

Литература

1. Bause H, Kochs E, Scholz J, et al. Anästhesie. Stuttgart: Thieme; 2007. 744 p.
2. Rossaint R, Werner C, Zwißler B. Die Anästhesiologie. Berlin-Heidelberg: Springer; 2012. 1758 p.
3. Kochs E, Adams HA, Spies C. Anästhesiologie. Stuttgart; New York: Thieme; 2008. 1392 p.
4. Cook B, Spence AA. Post-operative central anticholinergic syndrome. *European Journal of Anaesthesiology*. 2017;14:1-2.
5. Baraka A, Harik S. Reversal of Central Anticholinergic Syndrome by Galanthamine. *JAMA*. 1977;238(21):2293-2294.
6. Carrillo-Esper R, Ramírez-Rosillo FJ, Garnica-Escamilla MA. Síndrome anticolinérgico. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2012;19(4):244-249.
7. Волков В.П. Антихолинергический синдром (обзор литературы) // Психические расстройства в общей медицине. – 2012. – № 3. – С. 52–58. [Volkov VP. Antiholinergicheskij sindrom (obzor literatury). *Psichicheskie rasstrojstva v obshhej medicine*. 2012;(3):52-58. (In Russ.)]
8. Бунятян А.А. Стамов В.И., Мизиков В.М., Пейкарова А.В. Антихолинэстеразные препараты в анестезиологии: пополнение былого арсенала // Анестезиология и реаниматология. – 2011. – № 1. – С. 4–8. [Buntaian AA, Stamov VI, Mizikov VM, Peykarova AV. Cholinesterase blockers in anesthesiology: a replenishment of formal arsenal. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2011;(1):4-8. (In Russ.)]
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая Волна, 2005. – 1164 с. [Mashkovskij MD. *Lekarstvennye sredstva*. Moscow: Novaja Volna; 2005. 1164 p. (In Russ.)]
10. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 736 с. [Harkevich DA. *Farmakologija: Uchebnik*. Moscow: GJeOTAR-Media; 2006. 736 p. (In Russ.)]
11. Пейдж К., Кертис М. Дж. Фармакология. Клинический подход / Пер. с англ. под ред. Б.К. Романова. – М.: Логосфера, 2012. – 744 с. [Pejdzh K, Kertis M. Dzh. *Farmakologija. Klinicheskij podhod*. Ed by B.K. Romanova. Moscow: Logosfera; 2012. 744 p. (In Russ.)]
12. Evers AS, Maze M, Kharasch ED. Anesthetic pharmacology: Basic Principles and Clinical Practice. Ed by E.D. Kharasch. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. 1194 p.
13. Laake P, Benestad HB, Olsen BR. Research Methodology in the Medical and Biomedical Sciences. Elsevier; 2007. 483 p.
14. Biro P, Vagts D, Emmig U, et al. Anästhesie bei seltenen Erkrankungen. Berlin-Heidelberg: Springer; 2011. 269 p.

♦ Адрес автора для переписки (Information about the author)

Марк Самуилович Данилов / Mark S. Danilov
Тел. / Tel.: +7(921)323-88-49
E-mail: markdani@yandex.ru