

На правах рукописи

ДАНИЛОВ
Марк Самуилович

**ГАЛАНТАМИН В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ
ЦЕНТРАЛЬНОГО АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКОГО СИНДРОМА
ПОСЛЕ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Лебединский Константин Михайлович, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Александрович Юрий Stanisлавович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Левшанков Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «14» июня 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.087.07 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России (191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41) и на сайте ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России <http://szgmu.ru/>

Автореферат разослан «____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, доцент

Ткаченко Александр Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Анестезиологам всего мира хорошо известны нередкие клинические ситуации, когда пробуждение пациентов после общей анестезии протекает с теми или иными отклонениями от ожидаемого. Часть пациентов длительное время не просыпаются, а само пробуждение протекает замедленно, несмотря на истечение времени, обычно необходимого для восстановления сознания. У других пациентов, напротив, пробуждение сопровождается психомоторным возбуждением, они просыпаются резко, пытаются встать с операционного стола, снять с себя различные датчики, удалить катетеры и дренажи, мало реагируют или не реагируют вовсе на обращённую речь. Ещё у части пациентов в постнаркозном периоде возникает генерализованная мышечная дрожь. И несмотря на то, что эти состояния встречаются в любой операционной в мире, существуют два диаметрально противоположных подхода к их трактовке и лечению.

С одной стороны, источники на немецком языке четко определяют эти состояния как три различные формы единого осложнения общей анестезии – центрального антихолинергического синдрома (ЦАС, ZAS) – и рекомендуют единообразную терапию – использование ингибитора холинэстеразы физостигмина, свободно проникающего через гематоэнцефалический барьер (Kochs, E. et al., 2008; Bause, H. et al., 2011; Rossaint, R. et al., 2012; Heck, M. et al., 2016). ЦАС обязательно упоминается в руководствах по анестезиологии: независимо от обширности руководства, этому синдрому посвящён свой раздел, более или менее подробный (Larsen, R., 1995; Heck, M., Fresenius, M., 1998; Schulte am Esch, J. et al., 2007; Heck, M., Fresenius, M., 2008; Kochs, E. et al., 2008; Bause, H. et al., 2011; Rossaint, R. et al., 2012; Heck, M. et al., 2016). Частота этого осложнения после общей анестезии оценивается весьма высоко – примерно в 9-10% (Kochs, E. et al., 2008; Sütterlin, I., 2011; Rossaint, R. et al., 2012), а по некоторым данным, достигает до 40% (Schulte am Esch, J. et al., 2007).

В противоположность этому, в англосаксонской, русской и романской литературе нет системного подхода к рассматриваемой проблеме. В этих странах ряд статей затрагивает ЦАС (Baraka, A., Harik, S., 1977; Cook, B., Spence, A.A., 1997; Gómez Parra, J. et al., 2003; Carrillo-Esper, R. et al., 2012; Волков, В.П., 2012), но в руководствах по анестезиологии он упоминается лишь изредка и поверхностно; например, во всемирно известном руководстве Р. Миллера этому синдрому посвящён лишь один абзац (Miller, R.D. et al., 2014).

В отечественной клинической практике проблема ЦАС имеет две главных особенности. Во-первых, как и во многих других странах, у

анестезиологов отсутствует представление о названных состояниях как о едином синдроме. Во-вторых, на фармакологическом рынке России отсутствует физостигмин, что делает невозможным лечение синдрома в соответствии с рекомендациями немецких коллег.

В связи с вышеизложенным, практический интерес представляет вопрос о том, можно ли использовать для профилактики и купирования этих центральных проявлений избыточного подавления холинергической активности нейронов препаратами общей анестезии доступный в нашей стране (в отличие от физостигмина) галантамин. Этот препарат уже длительное время применяется в практике анестезиологии для восстановления нейромышечной проводимости (Бунятян, А.А. и др., 2011; Машковский, М.Д., 2005), но по вопросу использования его для лечения центрального антихолинергического синдрома нам встретилась только одна статья (Baraka, A., Narik, S., 1977).

Кроме того, принимая во внимание механизм и причинные факторы, приводящие к развитию ЦАС, было бы интересно ответить на вопрос, является ли это состояние действительно лишь синдромом, возникающим у отдельных пациентов, или подавление центральной холинергической активности – это неизбежный и нормальный компонент общей анестезии, который иногда просто не успевает завершиться к моменту, когда мы ожидаем штатного пробуждения пациента.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что с явлением, описываемым в настоящей работе, знакомы анестезиологи всего мира, существует труднообъяснимый дисбаланс научной и клинической информации о нём. С одной стороны, о центральном антихолинергическом синдроме рутинно пишут все немецкие руководства по анестезиологии, с другой стороны, в остальных странах мира о нём как о синдроме пишут мало, в руководствах и учебниках этот термин встречается крайне редко, и можно найти только отдельные научные статьи, посвящённые этому вопросу. Современной информации о синдроме на русском языке почти нет; интерес представляет обзорная статья В.П. Волкова в журнале «Психические расстройства в общей медицине» (Волков, В.П., 2012).

Впервые ЦАС был описан в 1958 г. G. Forrer в психиатрической клинике во время проведения атропинокоматозной терапии (Forrer, G.R., Miller, J.J., 1958), а сам термин предложен в 1966 г. V. Longo (Longo, V.G., 1966). За прошедшие 60 лет объём публикаций по этой теме остаётся сравнительно небольшим: так, англоязычная база данных PubMed по запросу «central anticholinergic syndrome» выдаёт 186 результатов с 1968 года, а по запросу «central anticholinergic syndrome anesthesia» – 23 статьи, начиная с 1979 года. Настоящее исследование призвано не только способствовать развитию знаний о

ЦАС, но и повысить информированность отечественных анестезиологов о существовании такого синдрома и возможностях его профилактики и лечения.

Цель исследования

Повышение безопасности общей анестезии путём профилактики и лечения центральных проявлений подавления холинергической активности в результате общей анестезии.

Задачи исследования

1. Оценить частоту центральных проявлений подавления холинергической активности, наблюдаемых у пациентов после общей анестезии.
2. Оценить возможность профилактики центральных проявлений подавления холинергической активности после общей анестезии с помощью галантамина.
3. Оценить возможность применения галантамина для купирования центральных проявлений подавления холинергической активности после общей анестезии.
4. Описать показания к применению галантамина с целью профилактики и купирования центральных проявлений избыточного подавления холинергической активности после общей анестезии.

Научная новизна

Предложен и обоснован количественный критерий диагностики коматозной формы центрального антихолинергического синдрома в виде пятиминутного отсутствия пробуждения пациента после достижения нулевой концентрации летучего ингаляционного анестетика в конце выдоха. Установлены эпидемиологические характеристики избыточного подавления центральной холинергической активности после общей анестезии, основанные на количественном критерии диагностики коматозной формы центрального антихолинергического синдрома. Наблюдаемая на основании этого критерия частота встречаемости синдрома оказалась выше, чем приводимая в большинстве источников, но при этом не превысила максимальной описанной в литературе частоты.

Доказана возможность профилактики и купирования центрального антихолинергического синдрома галантамином.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическое значение работы заключается в том, что, во-первых, выдвинуто положение о неизбежности нарушения баланса ацетилхолина в центральной нервной системе при развитии общей анестезии независимо от применяемого анестетика. Далее, сформулирована гипотеза о том, что коматозная форма центрального антихолинергического синдрома является по своей сути не осложнением, т.е. качественно новым патологическим

состоянием, а непременным проявлением общей анестезии, которое у части пациентов затягивается и выражается в нарушенном пробуждении. Указанной гипотезе, однако, ещё предстоит пройти окончательную проверку в ходе дальнейших исследований.

С практической точки зрения значимость представленной работы определяется:

- введением количественного критерия диагностики коматозной формы ЦАС в виде пятиминутного отсутствия пробуждения после завершения элиминации анестетика;
- подтверждением предположения об эффективности галантамина в профилактике и купировании ЦАС;
- разработкой методики использования галантамина в качестве универсального препарата для профилактики и коррекции центральных (ЦАС) и устранения периферических (нейромышечный блок) антихолинергических эффектов; предложены практические рекомендации по клиническому применению галантамина.

Область применения результатов работы – анестезиология и реаниматология. Полученные в ходе настоящего исследования данные рекомендованы для практического использования в рамках анестезиологического пособия.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой проспективное одноцентровое рандомизированное исследование, выполненное на базе Больницы им. Петра Великого. В исследование вошло 130 пациентов, перенесших плановые оперативные вмешательства в условиях общей анестезии.

Пациенты были разделены на три группы по признаку необходимости декураризации, затем в каждой группе оценивалась частота встречаемости ЦАС. При развитии у любого из пациентов этого синдрома ему вводился галантамин и оценивалась его эффективность.

В работе последовательно применялись методы научного познания, адекватные поставленным задачам. Эти методы включали:

- общеклиническое исследование;
- мониторинг витальных функций;
- оценку нейромышечной проводимости;
- оценку глубины анестезии;
- оценку восстановления после анестезии.

Для оценки значимости полученных результатов использовалась непараметрическая статистика. Поскольку для основного анализа были использованы качественные характеристики (наличие/отсутствие ЦАС в разных группах пациентов), а полученные выборки имеют относительно небольшой объём, в качестве основного статистического метода был выбран точный критерий Фишера.

Положения, выносимые на защиту

1. При выборе количественного критерия диагноза коматозной формы центрального антихолинергического синдрома в виде отсутствия пробуждения пациента спустя 5 мин после достижения нулевой конечно-экспираторной концентрации ингаляционного анестетика, частота развития этого осложнения после общей анестезии составляет 15-30%.
2. Галантамин в дозах $0,3-0,4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ внутривенно эффективен не только для декураризации, но также в профилактике и лечении центрального антихолинергического синдрома.

Степень достоверности и апробация результатов

В исследование включены 130 пациентов, оперированных в плановом порядке в клинике хирургии Больницы им. Петра Великого. Исследование проводилось на современном оборудовании с соблюдением указаний по его эксплуатации. Все вводимые пациентам лекарственные препараты были проверены на предмет срока годности. Перед проведением исследования получено информированное согласие пациентов на участие в нём. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Выводы и практические рекомендации, представленные в работе, сформулированы на основе результатов статистической обработки данных при уровне значимости 5%.

Результаты работы опубликованы в двух статьях в журналах, рекомендованных ВАК. Кроме того, основные результаты исследования были представлены в докладах:

1. Возможности профилактики и лечения центрального антихолинергического синдрома. XII Всероссийская научно-методическая конференция «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии», Геленджик, 17–19.05.2015.
2. Возможность использования галантамина в лечении центрального антихолинергического синдрома после общей анестезии. Постерный доклад. XIII Всероссийская научно-методическая конференция «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии», Геленджик, 15-17.05.2016.

3. Центральный антихолинергический синдром: частота встречаемости и возможности профилактики. XIV Всероссийская научно-методическая конференция «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии», Геленджик, 13-15.05.2017.
4. Место галантамина в профилактике и лечении центрального антихолинергического синдрома после общей анестезии. Доклад на заседании Санкт-Петербургского научно-практического общества анестезиологов и реаниматологов 28.06.2017.

Результаты настоящего исследования внедрены в клиническую практику ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ. Практические рекомендации, приводимые в диссертации, применяются в работе отделений анестезиологии и реанимации клиники им. Петра Великого и клиники им. Э.Э. Эйхвальда. Также полученные данные, предложенная методика и теоретические заключения используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии и реаниматологии им. В.Л. Ваневского СЗГМУ им. И.И. Мечникова при подготовке студентов, интернов и клинических ординаторов.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 111 страницах и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Библиографический указатель включает 100 работ, в том числе 20 отечественных и 80 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 17 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе клиники им. Петра Великого ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. При его планировании и проведении использовались приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 N266 "Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации" и ГОСТ Р 52379-2005 о надлежащей клинической практике (2005). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

По типу исследование является одноцентровым одномоментным проспективным рандомизированным. Всех пациентов оценивали в соответствии с критериями исключения: несогласие пациента на участие в исследовании; аллергические реакции или иные противопоказания для применения исследуемых препаратов; возраст моложе 18 лет и старше 70 лет. В соответствии с критериями (возраст старше 70 лет) были исключены 2 пациента.

Всего в исследование было включено 130 пациентов в возрасте от 19 до 70 лет; из них 58 мужчин и 72 женщины. Наблюдения разделили на 3 группы, критериями деления были необходимость и способ декураризации. Все пациенты перенесли плановые оперативные вмешательства в условиях общей анестезии по различным схемам: ингаляционная анестезия летучими анестетиками; смешанная анестезия тиопентал-натрием с закисью азота и тотальная внутривенная анестезия пропофолом или тиопентал-натрием с кетамин. В качестве анальгетика во всех случаях использовали фентанил.

В отличие от анестезии, индукция была относительно однородной: вводили фентанил $1\text{--}1,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1}$ массы тела, после этого пациент получал $1/4\text{--}1/5$ дозы недеполяризующего миорелаксанта, $1,5\text{--}2,5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ пропофола или $4\text{--}5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ тиопентал-натрия и $150\text{--}200 \text{ мг}$ сукцинилхолина. После преоксигенации и развития моторного блока выполняли интубацию трахеи, затем вводили остальную часть расчётной дозы миорелаксанта.

В большинстве случаев анестезии не требовалась глубокая миоплегия, нейромышечный блок поддерживали на уровне, позволяющем без помех выполнять хирургическое вмешательство. Нейромышечную проводимость оценивали по методике TOF.

По окончании анестезии все пациенты были разделены на группы:

- Группа I (54 наблюдения), декураризация не выполнялась ввиду отсутствия показаний.
- Группа II (29 наблюдений), декураризация выполнялась галантамином (Нивалин).
- Группа III (47 наблюдений), декураризация выполнялась неостигмином (Прозерин).

По завершении анестезии оценивали нейромышечный блок. Если не было показаний к декураризации (индекс TOF $\geq 90\%$), после восстановления сознания пациентов экстубировали; при развитии ЦАС им внутривенно вводили галантамин $0,3\text{--}0,4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$. Эта группа служила для оценки встречаемости синдрома и эффективности его лечения галантамином. При наличии показаний (число ответов TOF ≥ 2 , а при наличии 4 ответов – индекс TOF $< 90\%$) декураризацию проводили либо галантамином в дозе $0,3\text{--}0,4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ в/в, либо неостигмином в дозе $0,04\text{--}0,05 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ в/в. Если у пациента, получившего неостигмин, развивался ЦАС, ему вводили галантамин в той же дозе, что и пациентам, составившим первую группу. Распределение пациентов между группами II и III рандомизировали методом конвертов. Галантамин и неостигмин являются ингибиторами АХЭ, но в эффективных количествах через ГЭБ проникает только галантамин, поэтому в группе II оценивали

эффективность галантамина для профилактики синдрома, а группа III была контрольной.

Во всех трёх группах оценивали частоту ЦАС. Контрольные параметры отмечали на 0, 3, 5 и 10 минутах: фиксировалось значение TOF и суммарный балл по шкале Aldrete (1995). Экстубацию выполняли при индексе TOF $\geq 90\%$. Безопасным уровнем восстановления после анестезии считалась оценка по Альдрете 9–10 баллов.

Выбор критериев диагностики ЦАС

Для решения поставленных задач было необходимо чётко определить диагностические критерии ЦАС, но в доступной литературе нет указаний на количественные критерии диагноза коматозной формы. В немецкой литературе указывается, что для постановки диагноза: необходимо минимум один центральный и два периферических симптома. Кроме того, диагноз может быть поставлен *ex juvantibus* на основании эффективности в/в введения физостигмина при разнообразных нарушениях пробуждения после общей анестезии. В настоящем исследовании приоритет отдавали центральным симптомам, критериями диагностики были следующие:

- психомоторное возбуждение независимо от времени пробуждения,
- мышечная дрожь
- замедленное пробуждение пациента.

Учитывая вышесказанное, мы предложили считать критерием коматозной формы ЦАС отсутствие признаков пробуждения спустя 5 мин после достижения нулевой конечно-экспираторной концентрации ингаляционного анестетика. Такой интервал был выбран, исходя из нескольких соображений. Во-первых, в литературе нет указаний, сколько стоит ждать восстановления сознания, прежде, чем диагностировать ЦАС, поэтому анестезиолог может предложить любой временной интервал. Во-вторых, интервалы, кратные 5, удобны с практической точки зрения, но более длительное ожидание пробуждения (10 мин и более) может привести к выпадению из исследования части случаев синдрома, поскольку у таких пациентов он может разрешиться к моменту принятия решения о диагнозе.

Помимо уже описанных методов, в настоящей работе были использованы клинические и инструментальные методы оценки состояния пациентов. Затем полученный в ходе исследования материал был подвергнут статистической обработке для объективной оценки данных и исключения влияния на результаты различных возможных помех.

Клинические методы

В процессе наблюдения за пациентами в периоперационном периоде проводили физикальное исследование для оценки состояния после

выполненной операции и наркоза по шкале Альдрете (Aldrete's Scoring System) – балльной системе, разработанной для оценки восстановления функций организма после проведения общей анестезии. Шкала в редакции 1995 г. включает пять критериев: сознание, активность, артериальное давление, дыхание и SpO_2 . Каждый из них оценивается от 0 до 2 баллов, затем баллы по каждой позиции суммируют и делают вывод о степени восстановления пациента после анестезии.

Инструментальные методы

В эту группу вошли методы, в целом составляющие периоперационный мониторинг, в том числе, анализ дыхательной смеси газов с определением концентрации анестетика в выдыхаемой порции газа. Этот параметр являлся одним из ключевых, так как в нашей работе именно с момента, когда конечно-экспираторная концентрация анестетика становится равной нулю, отсчитывали пятиминутный интервал. Кроме того, использовали дополнительные методы наблюдения за состоянием пациента, которые стали основным инструментом получения данных для этой работы: мониторинг нейромышечной проводимости с помощью методики TOF и определение глубины анестезии с помощью обработки ЭЭГ (методика М-энтропии). Мониторинг нейромышечной проводимости осуществляли прибором TOF-Watch® S (Organon, Нидерланды). Электроды крепили на предплечье в проекции локтевого нерва, а датчик на ладонной поверхности дистальной фаланги первого пальца. Мониторинг глубины анестезии проводили с помощью модуля М-энтропии для монитора CARESCAPE® Monitor B650 и электродов GE Entropy Sensor.

Искусственную вентиляцию лёгких во время анестезии у всех пациентов проводили аппаратом Datex-Ohmeda Avance (GE Healthcare, США) в режимах PCV и SIMV-PC. Параметры респираторной поддержки подбирали в соответствии с потребностями пациента, однако во всех случаях использовали положительное давление в конце выдоха 7 см вод. ст. и минутный объём 6–7 $мл \cdot кг^{-1}$ «идеальной» массы тела (кроме случаев использования двухпросветной интубационной трубки для операций с однолёгочной вентиляцией, когда параметры подбирали индивидуально), а частоту аппаратных вдохов исходно устанавливали в диапазоне 12–14 $мин^{-1}$. Стартовая F_{IO_2} составляла 0,3–0,4 в зависимости от состояния пациента, значения SpO_2 и вида операции. За время проведения исследования у пациентов не отмечено снижения значения SpO_2 ниже 90%.

Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили в два этапа. На первом этапе сопоставили наблюдаемую в исследовании частоту ЦАС с ожидаемой

частотой, для чего использовали метод χ^2 («хи-квадрат») Пирсона. После этого сформулировали нулевую гипотезу о том, что различия между исследуемыми группами носят случайный характер.

Полученные данные носят качественный характер; выборки независимы и имеют малый объём. Эти особенности обусловили выбор в качестве метода анализа точного критерия Фишера. Сравнение групп выполнено при 5% уровне значимости.

Формирование базы данных и хранение результатов производили с помощью «Microsoft Excel-2003» фирмы «Microsoft Corporation» (США). Статистическая обработка данных производилась в программе «STATISTICA» («StatSoft Inc», версия 5.5 лицензия № AXXR402C29502 3FA, США) и Fisher_TK. После анализа полученных данных сделали вывод об эффективности профилактики и купирования ЦАС с помощью галантамина.

Результаты и их обсуждение

Полученные данные

В ходе выполнения работы были исследованы 130 пациентов. Распределение их по группам в соответствии с дизайном исследования показано в таблице 2. Группа пациентов без декураризации (I) состоит из 54 человек. В группу декураризации галантамином (II) вошли 29 пациентов, а группа пациентов, получавших неостигмин (III), составила 47 человек.

Таблица 1. Распределение пациентов по группам в зависимости от необходимости и способа декураризации

	Без декураризации	Галантамин	Неостигмин	Всего
Был ЦАС	16	0	7	23
Не было ЦАС	38	29	40	107
Всего	54	29	47	130

В первой группе регулярно наблюдали случаи ЦАС. В эту группу вошли 54 пациента: 16 мужчин и 38 женщин. С одной стороны, такая частота встречаемости синдрома оказалась выше, чем указано в большинстве источников: он наблюдался в 16 случаях из 54, то есть, у 29,6% пациентов; но, в то же время, она не превышала наибольшей описанной в литературе частоты в 40%. Во второй группе случаев ЦАС не было вообще; в ней из 29 человек было 14 женщин и 15 мужчин. В третьей группе частота встречаемости ЦАС составила 14,9% (7 случаев из 47), что меньше, чем в первой группе, но также выше, чем ожидалось на основании данных литературных источников. В эту группу вошли 27 мужчин и 20 женщин. Ни в одной из групп не отмечено наблюдений рекураризации в послеоперационном периоде.

Из приведённой выше таблицы (табл. 1) видно, что существуют различия между исследуемыми группами. Чтобы полнее представить, какими были различия между группами, представим полученные данные в виде диаграммы (рисунок 1).

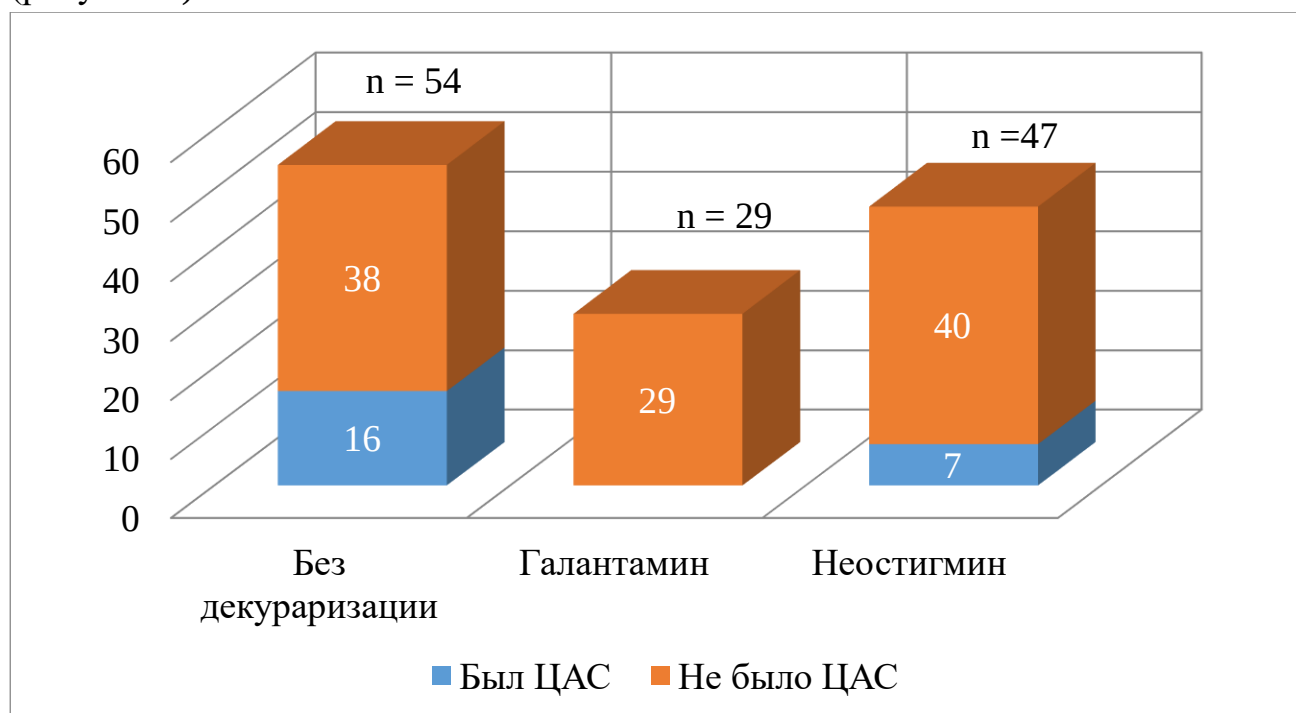


Рисунок 1. Распределение пациентов по группам в зависимости от необходимости и способа декураризации

Далее, в таблицах 2 и 3 приводится общая структура синдрома, полученная при выполнении данного диссертационного исследования: распределение случаев синдрома по формам представлено в таблице 2, а в зависимости от пола – в таблице 3.

Таблица 2. Структура ЦАС, наблюдаемая в настоящем исследовании.

	Коматозная форма	Ажитированная	Генерализованная дрожь	Всего
Мужчины	4	0	0	4
Женщины	16	1	2	19
Всего	20	1	2	23

Таблица 3. Распределение случаев ЦАС в зависимости от пола

	Мужчины	Женщины	Всего
Был ЦАС	4	19	23
Не было ЦАС	54	53	107
Всего	58	72	130

В первую очередь следует выяснить, является ли полученное распределение случайным или оно действительно отражает влияние

галантамина и неостигмина на послеоперационное восстановление. Сначала было выполнено сравнение наблюдаемых частот ЦАС с ожидаемыми (в качестве ожидаемой частоты было выбрано значение в 10%). Для такого сравнения используется метод χ^2 Пирсона, в силу особенностей которого сравнение произведено только для I и III групп пациентов. В результате для группы пациентов, не получавших никаких препаратов для декураризации, получено значение критерия χ^2 26,66939. При степени свободы, равной 1, значение p оказывается меньше 0,05. Таким образом, наблюдаемое отличие в частоте встречаемости ЦАС от ожидаемой действительно имеет место. Для группы пациентов, получивших неостигмин, значение p оказалось равным 0,116832, что больше, чем 0,05. Поэтому для этой группы сделан вывод, что при уровне значимости $p < 0,05$ наблюдаемая частота не отличается от ожидаемой. То есть, если экстраполировать результат на генеральную совокупность, среди пациентов, которым для декураризации вводился неостигмин, частота встречаемости ЦАС будет близка к приводимой в литературных источниках.

Оценка возможности профилактики ЦАС

После сравнения ожидаемых и наблюдаемых частот провели анализ полученных данных с использованием точного критерия Фишера. Для этого была сформулирована нулевая гипотеза о случайном характере полученных данных. Затем исходная таблица (таблица 2) была разбита на три, отражающие различия в частоте наблюдения ЦАС:

- между группами I и II – таблица 4;
- между группами I и III – таблица 5;
- между группами II и III – таблица 6.

Далее приведены получившиеся вторичные таблицы, в которых сравнивается частота наблюдения ЦАС в разных группах пациентов. Для большей наглядности после каждой из этих трёх таблиц приведены диаграммы, иллюстрирующие распределение пациентов по группам (рисунки 2-4).

Таблица 4. Распределение пациентов по частоте ЦАС в первой и второй группах.

	Без декураризации	Галантамин	Всего
Был ЦАС	16	0	16
Не было ЦАС	38	29	67
Всего	54	29	83

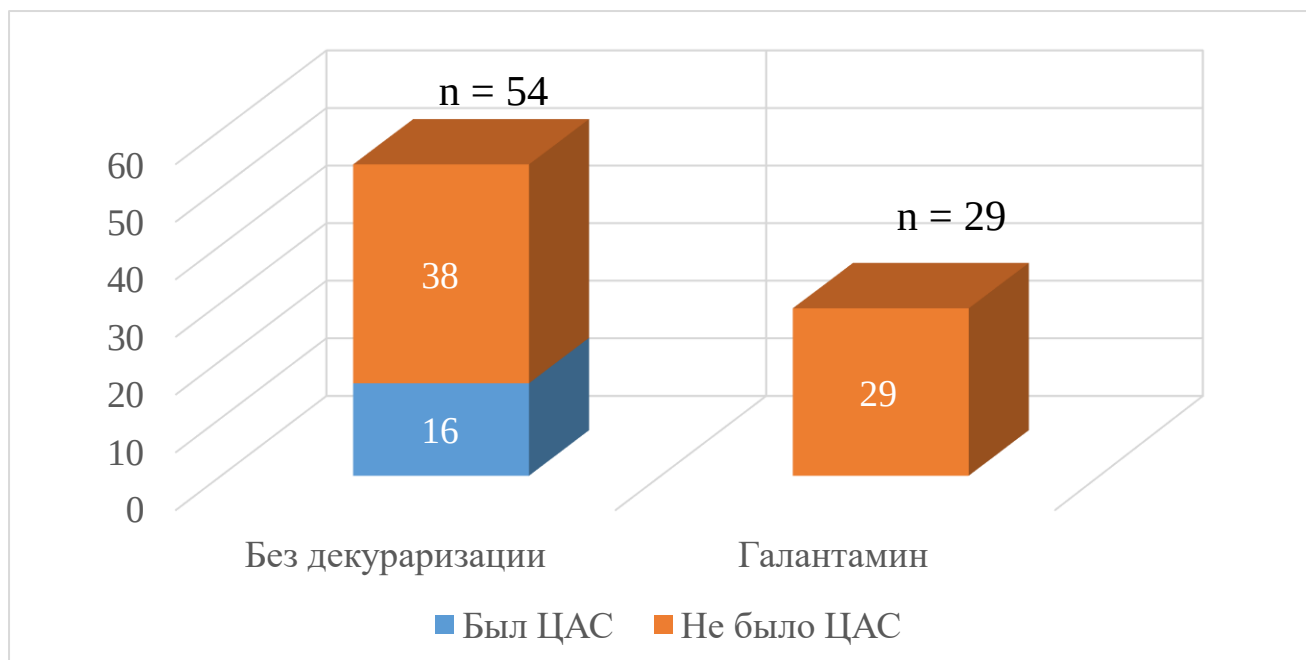


Рисунок 2. Распределение пациентов по частоте ЦАС в первой и второй группах.

Таблица 5. Распределение пациентов по частоте ЦАС в первой и третьей группах.

	Без декураризации	Неостигмин	Всего
Был ЦАС	16	7	23
Не было ЦАС	38	40	78
Всего	54	47	101

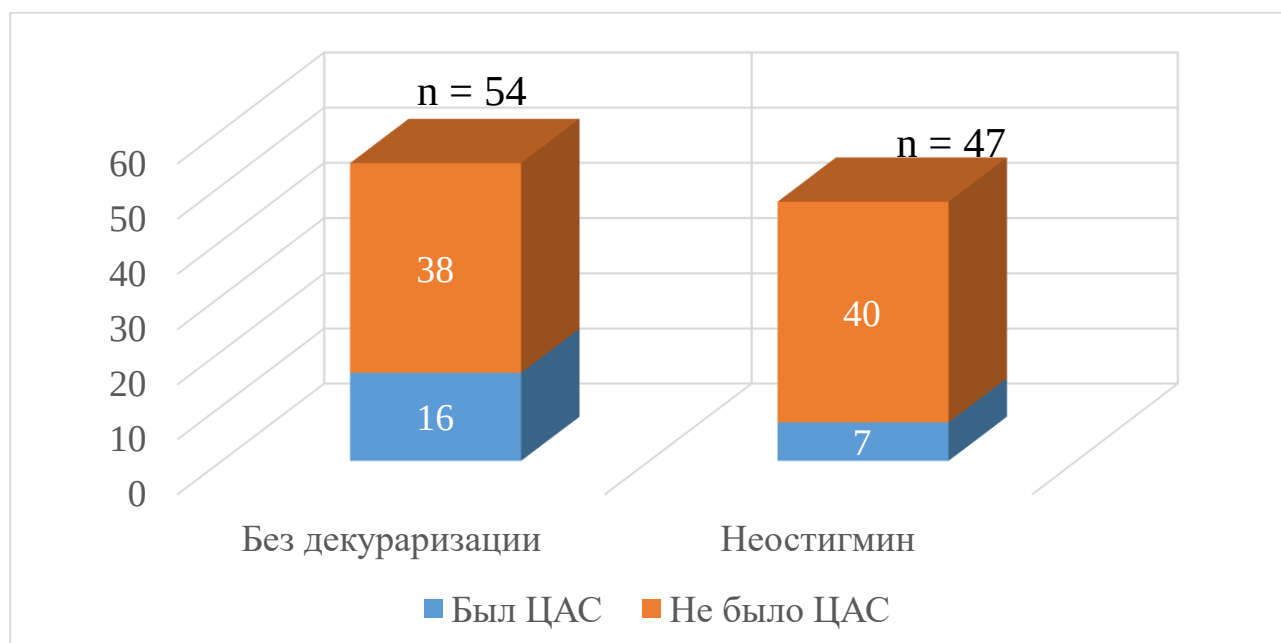


Рисунок 3. Распределение пациентов по частоте ЦАС в первой и третьей группах.

Таблица 6. Распределение пациентов по частоте ЦАС во второй и третьей группах.

	Галантамин	Неостигмин	Всего
Был ЦАС	0	7	7
Не было ЦАС	29	40	69
Всего	29	47	76

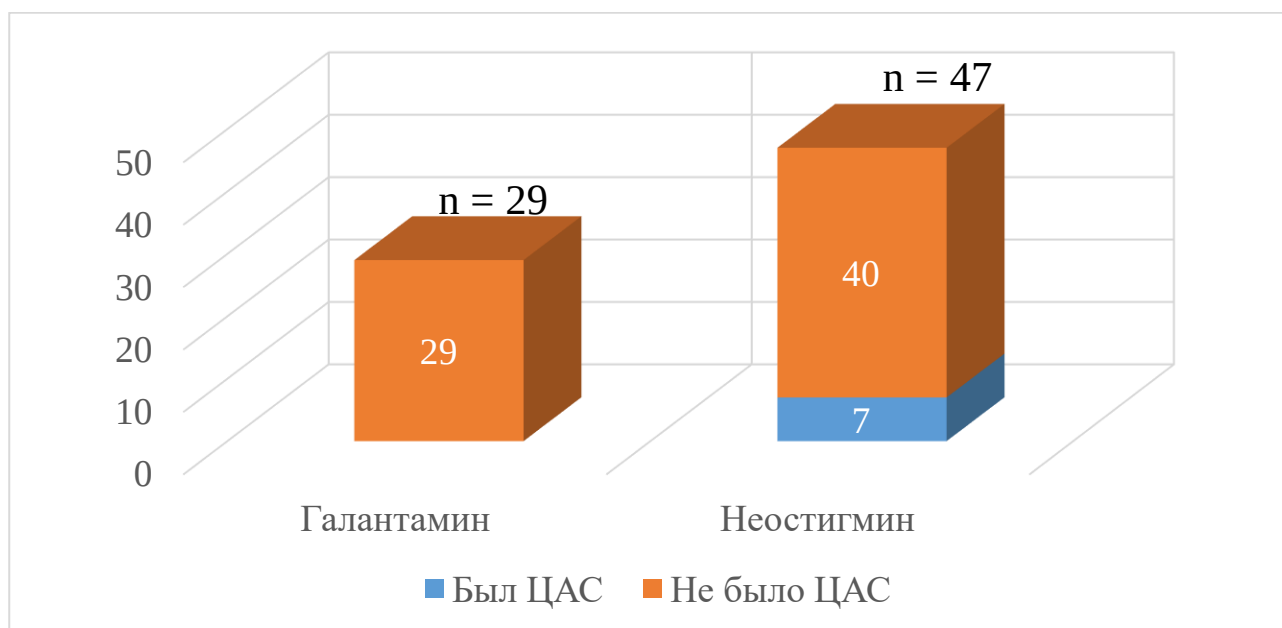


Рисунок 4. Распределение пациентов по частоте ЦАС во второй и третьей группах.

После этого для каждой из пар было вычислено значение точного критерия Фишера, на основании чего делался вывод о том, являются ли наблюдаемые различия статистически значимыми. Так, вычисленное для пары «группа пациентов, получивших галантамин» – «группа пациентов, которым не проводилась декураризация» значение точного критерия Фишера составило 0,0008, что значительно меньше 0,05. Отсюда можно заключить, что в группе пациентов, которые получали в качестве препарата для декураризации галантамин, отсутствие случаев ЦАС оказывается статистически значимым при уровне значимости 5%.

При анализе второй пары значение составило 0,0980, наблюдающиеся различия не являются статистически значимыми, т.е. неостигмин не оказывает влияния на частоту ЦАС.

При сравнении эффективности в отношении профилактики ЦАС препаратов галантамина и неостигмина между собой, получено значение 0,0397, что меньше, чем 0,05. Исходя из этого, можно сделать вывод, что наблюдаемая в группе пациентов, получавших галантамин, более низкая частота ЦАС статистически значима при 5%-уровне значимости.

На основании приведённого анализа можно заключить, что применение галантамина в послеоперационном периоде является эффективным способом предотвратить развитие ЦАС ($p < 0,05$). Вместе с тем, несмотря на различия в частоте встречаемости этого синдрома между группами пациентов без декураризации и с декураризацией неостигмином, неостигмин не оказывает статистически значимого эффекта в отношении профилактики развития ЦАС ($p > 0,05$).

Оценка возможности купирования ЦАС

При развитии у пациента клинической картины ЦАС ему вводили галантамин из расчёта $0,3\text{--}0,4 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ массы тела. В результате у всех пациентов отмечено быстрое обратное развитие соответствующей симптоматики. На этом этапе исследования не было групп сравнения, так как независимо от того, у пациентов из каких групп возникла клиническая картина ЦАС, все они получали с лечебной целью галантамин, и у всех пациентов наблюдалось обратное развитие синдрома. В двух случаях доза вводимого галантамина была выше, чем у остальных пациентов (в первом случае ажитированная форма, суммарная доза галантамина составила $0,78 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$, и коматозная во втором, суммарная доза $0,67 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$).

Во всех случаях коматозной формы, кроме описанного выше, пробуждение наступало в течение 30–90 с после введения галантамина. Оценить действие галантамина на ажитированную форму синдрома и сделать вывод о его эффективности в этом отношении не представляется возможным, поскольку в нашем исследовании такая форма наблюдалась только у одного пациента.

Эффект галантамина хорошо заметен по динамике показателя энтропии ЭЭГ. У всех пациентов, которым вводился галантамин для профилактики ЦАС или купирования его коматозной формы, отмечено быстрое увеличение значений энтропии. Приведём график распределения энтропии среди пациентов с коматозной формой ЦАС (см. рисунок 5). Значение энтропии оценивалось на 0, 3, 5 и 10 минутах.

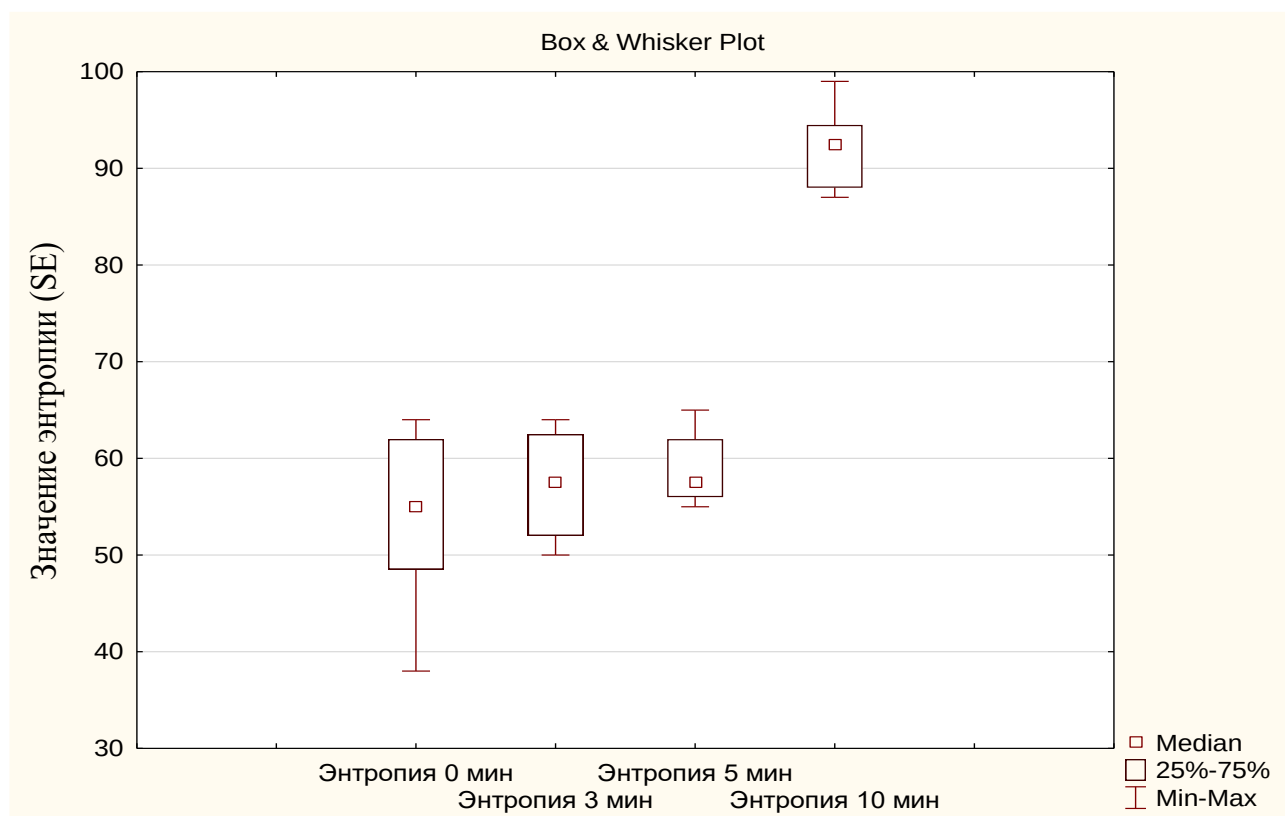


Рисунок 5. Значение энтропии в контрольных точках; Median – медиана, 25%-75% - границы процентилей, Min-Max – наименьшее и наибольшее значения параметров.

Из представленного графика видно, что значения энтропии мало меняются в течение первых 5 минут. Видна тенденция к некоторому увеличению энтропии, но сравнительный анализ первых трёх групп не выявляет статистически значимых различий. На 5 минуте, когда пробуждение не наступало, пациентам вводили галантамин. Последняя оценка энтропии произведена через 5 минут после введения галантамина, отличие этой группы от предыдущих очевидно, а вычисленное с помощью Т-теста значение p в данном случае оказывается меньше 0,05, то есть изменение энтропии сигнала ЭЭГ действительно имеет место после введения галантамина.

Рассмотрим далее оценку по шкале Альдрете. Как и в случае энтропии, оценка проводилась на 0, 3, 5 и 10 минутах. Ниже на рисунке 6 приведено распределение баллов по шкале Альдрете при коматозной форме ЦАС в этих временных точках.

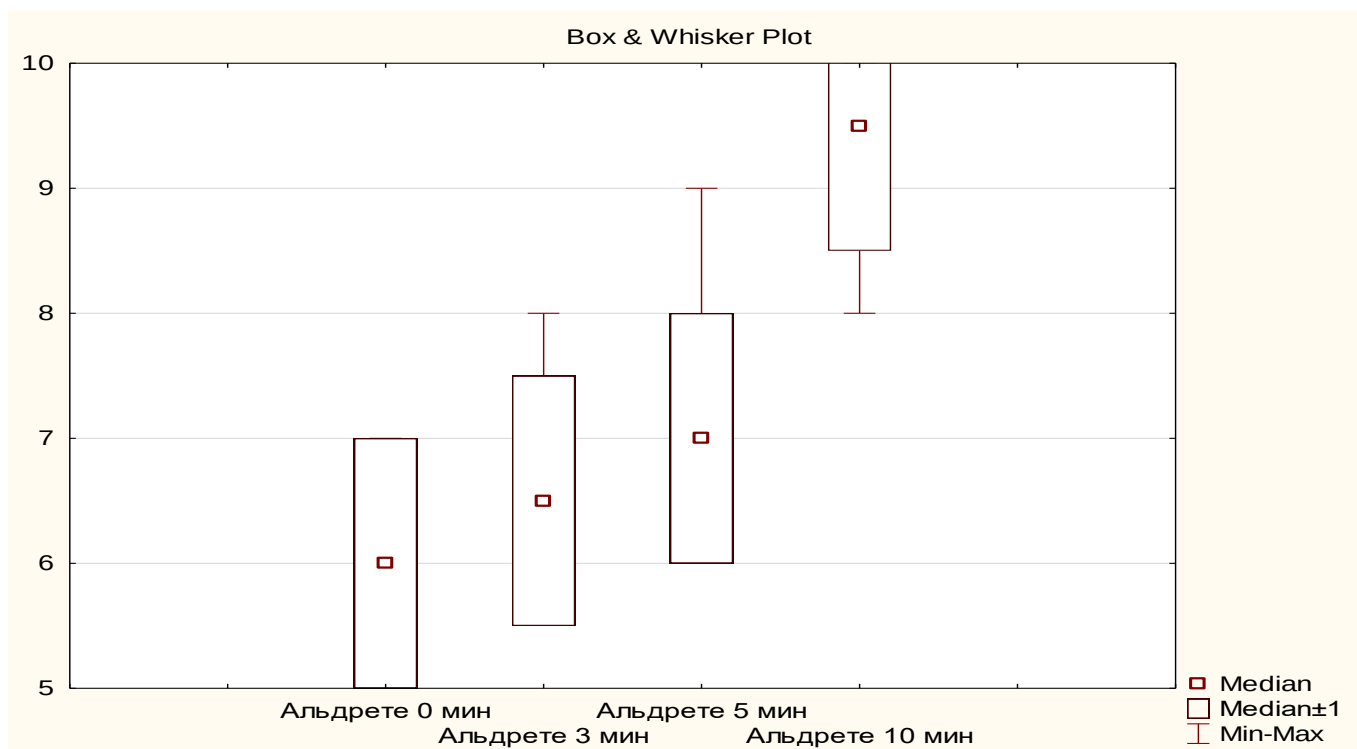


Рисунок 6. Оценка по шкале Альдрете в контрольных точках; Median – медиана, Median $\pm$ 1 – диапазон значений параметра, на 1 балл отличающихся от медианы, Min-Max – наименьшее и наибольшее значения параметров.

Можно заметить, что до введения на 5 минуте галантамина оценка мало меняется со временем. Однако после этого она резко повышается, причём значение p и в данном случае оказывается меньше 0,05, что говорит о статистически значимом увеличении балльной оценки по шкале Альдрете после введения галантамина.

В контексте профилактики и лечения ЦАС важным вопросом является выбор оптимального значения количественного критерия диагностики его коматозной формы. Нам представляется очевидным, что в нашей работе вывод о бóльшей, чем указанная в большинстве литературных источников, частоте синдрома, связан с избранной величиной временного интервала (пятиминутное отсутствие пробуждения пациента после достижения нулевой концентрации ингаляционного анестетика в конце выдоха). Изучение распределения времени спонтанного восстановления сознания после достижения нулевых концентраций анестетиков в организме пациентов даст возможность не только обосновать оптимальный выбор точки разделения нормы и ЦАС, но и позволит ответить на важный фундаментальный вопрос о трактовке этого синдрома,

поскольку изложенные в настоящей работе данные о ЦАС приводят к мысли о том, что он не является синдромом в строгом смысле. Во-первых, он встречается слишком часто для патологического отклонения, причём частота встречаемости не зависит от продолжительности операции. Во-вторых, клиническая картина его чрезвычайно полиморфна. Кроме того, даже в немецкой литературе отсутствуют чёткие критерии диагностики этого состояния. Вопросы этиопатогенеза ЦАС изучены недостаточно, но тем не менее, следует отметить два важных момента: приводить к развитию синдрома может большое количество препаратов, отличающихся по фармакокинетике и фармакодинамике; антихолинергические препараты сами по себе обладают способностью вызывать состояние анестезии. Исходя из этого, можно предположить, что угнетение холинергической передачи сигнала между нейронами головного мозга является неотъемлемой составляющей общей анестезии вообще, независимо от используемого гипнотика. То есть, гипнотический компонент общей анестезии является результатом дисбаланса эффектов нейромедиаторов в ЦНС. С другой стороны, в основе развития ЦАС лежит недостаточность эффектов ацетилхолина. В этой связи нам представляется сложной задачей провести границу между нормальным течением общей анестезии и развитием ЦАС. Суммируя приведённые положения, можно сделать вывод о том, что ЦАС, вероятно, является обязательным компонентом общей анестезии, а не самостоятельным синдромом.

Оценка применения галантамина для декураризации

При анализе эффективности декураризации галантамином мы брали за основу время, в течение которого значение индекса TOF достигнет 90%. Время восстановления TOF от исходного уровня (в этой группе проводили декураризацию не ранее, чем достигали значения индекса TOF = 4, а в большинстве случаев старались дожидаться значения этого показателя 15%) составило от 6 до 23 минут. При анализе этих данных получено среднее значение $13,8 \pm 8,2$ мин, при доверительном 95% интервале. Это заметно больше, чем время, необходимое для реверсии нейромышечного блока неостигмином. Однако основной задачей выполненной работы была оценка профилактики и устранения центральных холинолитических эффектов, кроме того, даже такое время восстановления нейромышечной проводимости мы полагаем приемлемым в повседневной клинической практике.

Итак, на основании полученных результатов и проведённого анализа данных можно сформулировать заключение о том, что галантамин, являясь третичным амином, проникает через гематоэнцефалический барьер и способен устранять холинолитические влияния в ЦНС, предотвращая развитие или

купируя уже возникший ЦАС. Кроме того, этот препарат способен восстанавливать нейромышечную проводимость, выступая здесь в роли антагониста недеполяризующих релаксантов.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Тема данной работы перспективна для дальнейшей разработки, учитывая прежде всего частоту наблюдения этого состояния, которая оказалась выше ожидаемой, низкую информированность отечественных анестезиологов о нём, появление новых лекарственных препаратов для общей анестезии и многокомпонентность самой анестезии, что повышает риск развития ЦАС. Перспективным направлением дальнейших исследований можно считать и решение теоретического вопроса о природе этого синдрома и, если статус коматозной формы как разновидности ЦАС будет подтверждён, то практическое значение будет иметь поиск более надёжных критериев диагностики. Кроме того, возможно, предлагаемая методика лечения и профилактики будет эффективна и у пациентов, которым проводятся процедуры на фоне седации, а также у пациентов после седации, в том числе продлённой, в ОРИТ. Однако подтверждение указанных гипотез требует проведения дальнейших исследований в этом направлении. ЦАС – состояние потенциально опасное для пациентов, поэтому развитие знаний о нём, разработка новых путей профилактики и лечения может заметно уменьшить количество осложнений в послеоперационном периоде.

Выводы

1. Частота развития центрального антихолинергического синдрома после общей анестезии составила 14,9–29,6% при условии, что критерием диагноза коматозной формы принимается отсутствие пробуждения пациента спустя 5 мин после достижения нулевой конечно-экспираторной концентрации ингаляционного анестетика.
2. Эффективно профилактировать развитие центрального антихолинергического синдрома позволяет внутривенное введение галантамина в дозе $0,3\text{--}0,4 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ на этапе завершения анестезии.
3. Внутривенное введение галантамина в дозе $0,3\text{--}0,4 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ эффективно купирует центральный антихолинергический синдром после общей анестезии.
4. Показаниями к внутривенному введению галантамина в дозе $0,3\text{--}0,4 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ являются декураризация, профилактика центрального антихолинергического синдрома, отсутствие пробуждения пациента спустя 5 мин после достижения нулевой конечно-экспираторной концентрации ингаляционного анестетика, психомоторное возбуждение и генерализованная мышечная дрожь после общей анестезии.

Практические рекомендации

1. С целью профилактики развития ЦАС галантамин следует вводить на этапе завершения анестезии после достижения нулевой конечно-экспираторной концентрации ингаляционного анестетика ($F_{ET} = 0$). Препарат вводится внутривенно из расчёта $0,3\text{--}0,4 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$. При этом на эффективность декураризации галантамином влияет скорость введения препарата. При быстром введении значительный объём препарата в виде болюса достигает головного мозга и связывается в нём с АХЭ. Медленное введение, напротив, увеличивает объёма распределения галантамина, способствуя более равномерному распространению его в организме с током крови и, соответственно, большей степени связывания с АХЭ в скелетных мышцах, обеспечивая реверсию нейромышечного блока.
2. Поскольку галантамин восстанавливает функцию ЦНС заметно быстрее, чем нейромышечную проводимость, рекомендуемый уровень TOF к моменту введения его – не менее 15%. В противном случае эффективность декураризации галантамином оказывается низкой, что уменьшает общую пользу от применения препарата и требует дополнительно введения неостигмина.
3. В отличие от неостигмина, нет необходимости вводить атропин перед инъекцией галантамина. Это требуется только при развитии брадикардии менее 50 мин^{-1} к моменту введения галантамина или при её появлении впоследствии. Доза атропина определяется конкретной клинической ситуацией и степенью выраженности холинергической стимуляции; в рассмотренных случаях был получен устойчивый эффект от однократного введения атропина в дозе 0,5 мг после развития брадикардии.
4. Для купирования ЦАС галантамин применяется внутривенно, рекомендуемая доза составляет $0,3\text{--}0,4 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ (максимально до $0,78 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$). Основными критериями диагноза (в зависимости от формы) являются:
 - отсутствие пробуждения пациента в течение 5 мин после достижения нулевой F_{ET} ингаляционного анестетика,
 - психомоторное возбуждение,
 - мышечная дрожь.
5. Доза галантамина не зависит от конкретной клинической формы синдрома. В большинстве случаев восстановление функции ЦНС происходит в течение 1-3 минут после введения препарата, однако

восстановление после коматозной формы может занять более длительное время, чем купирование ажитированной формы синдрома.

6. Вне зависимости от формы синдрома и скорости и эффективности его купирования после введения галантамина рекомендуется наблюдать пациента в течение 2 часов после разрешения ЦАС. Необходимо иметь в виду теоретическую возможность рецидивирования синдрома даже после полного исчезновения симптомов.
7. Абсолютные противопоказания к введению галантамина: аллергия на препарат, паркинсонизм, пароксизмальные состояния.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Данилов, М.С. Центральный антихолинергический... синдром? / М.С. Данилов, К.М. Лебединский // **Анестезиология и реаниматология.** – 2015. – Т. 60, №6. – С. 75-78.
2. Данилов, М.С. Возможность использования галантамина в лечении центрального антихолинергического синдрома после общей анестезии / М.С. Данилов, К.М. Лебединский // **Вестник интенсивной терапии.** – 2016. – Приложение к №2. – С. 17-18.
3. Данилов, М.С. Центральный антихолинергический синдром: частота встречаемости и возможности профилактики / М.С. Данилов, К.М. Лебединский // **Вестник интенсивной терапии.** – 2017. – Приложение. – С. 25-26.
4. Данилов, М.С., Лебединский, К.М., Курапеев, И.С. Центральный антихолинергический синдром после общей анестезии: профилактика и лечение галантамином / М.С. Данилов, К.М. Лебединский, И.С. Курапеев // **Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.** – 2018. – Т. 10, №1. – С. 43–48

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

F_{ET} – фракция одного из газов в смеси в конце выдоха

$F_{I}O_2$ – фракция кислорода во вдыхаемом газе

PCV – Pressure Control Ventilation – механическая вентиляция с контролем по давлению

SIMV-PC – Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation-Pressure Control – синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция с контролем по объёму

SpO_2 – сатурация гемоглобина кислородом по данным пульсоксиметрии

TOF – Train of Four – метод оценки выраженности нейромышечного блока

VT – Tidal Volume – дыхательный объём

ZAS – Zentrales anticholinerges Syndrom – центральный антихолинергический синдром

АД – артериальное давление

АХЭ – ацетилхолинэстераза

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ЦАС – центральный антихолинергический синдром

ЦНС – центральная нервная система

ЭЭГ – электроэнцефалограмма