

***А.В. Подалинский***  
**ЦЕНТРАЛЬНЫЙ АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ...  
ТАЙНОЕ СТАНОВИТСЯ ЯВНЫМ?**

***Научный руководитель: ассист. А.В. Агаева***  
*Кафедра анестезиологии и реаниматологии*  
*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

***A.V. Podalinsky***  
**CENTRAL ANTICHOLINERGIC SYNDROME...  
THE TRUTH COMES OUT?**

***Tutor: assistant A.V. Agayeva***  
*Department of Anesthesiology and Intensive Care*  
*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** В ежедневной практике врач анестезиолог-реаниматолог эпизодически сталкивается с ситуациями, неподдающимися научному объяснению. Например, случаи длительного пробуждения пациента после общей анестезии на фоне введенных адекватных доз препаратов. Либо ситуации возбуждения и дрожи в операционных и палатах интенсивной терапии.

**Ключевые слова:** ЦАС, физостигмин, АХ, ЦНС.

**Resume.** In daily practice, the anaesthetist is occasionally confronted with situations that cannot be explained scientifically. For example, the case of a patient waking up for a long time after general anaesthesia with adequate doses of anaesthetics administered. Or situations of agitation and shivering in operating theatres and intensive care wards.

**Keywords:** ZAS, physostigmine, AC, CNS.

**Актуальность.** Центральные антихолинергический синдром (далее, ЦАС) – относительно редкая патология, обусловленная абсолютным или относительным снижением холинергической активности в центральной нервной системе. ЦАС может проявляться широким разнообразием признаков и симптомов. Центральные проявления варьируют от симптомов возбуждения, включая делирий и психомоторное возбуждение, до угнетения центральной нервной системы, сопора или комы. Эпидемиологические характеристики в разных источниках различаются, частота встречаемости лежит в пределах от 1 до 11% (по данным других обзоров, 2–9%). Большинство случаев ЦАС возникает после общей (до 9,4%) и регионарной (в сочетании с седацией) анестезии. Частота встречаемости последней составляет около 3,3%.

Актуальность работы заключается в необходимости повышения осведомленности русскоязычного анестезиологического сообщества о вероятном существовании ЦАС с целью формирования дифференциального подхода при оценке вышеуказанных клинических проявлений, обсуждения тактики лечения. Центральные антихолинергический синдром на данный момент отсутствует в отечественных медицинских учебниках, не обсуждается на конференциях. Однако каждый анестезиолог в течение своей карьеры неоднократно встречается с нехарактерными, «странными» клиническими проявлениями общей и регионарной анестезии, седации. Нередко пробуждение пациента в состоянии возбуждения или

наоборот, необъяснимо длительное пробуждение заставляют нас детально анализировать ситуацию. В немецкоязычных источниках всегда можно найти информацию, посвященную ЦАС. В крупных изданиях ему отведены целые главы, так как по мнению немецких авторов частота осложнения достигает 1 случая на 10 общих анестезий. Для немецкой школы анестезиологов ЦАС – рутинно описываемый синдром, с конкретной эпидемиологией, клинической картиной и единообразным подходом к терапии.

**Цель:** демонстрация дифференциального подхода к некоторым осложнениям анестезии с учетом существования ЦАС в структуре вероятных осложнений. Огласка и обсуждение вышеуказанного синдрома в анестезиологическом сообществе. Обсуждение необходимости регистрации физостигмина на территории РБ.

**Задачи:**

1. Повышение осведомленности русскоязычного анестезиологического сообщества о вероятном существовании ЦАС с целью формирования дифференциального подхода при оценке вышеуказанных клинических проявлений, обсуждения тактики лечения.

2. Обсуждение идеи регистрации препарата, обладающего центральной холинергической активностью на территории РБ.

**Материалы и методы.** В качестве материалов исследования использован опыт зарубежных, преимущественно, немецких коллег, изложенный в иностранной литературе, а также статьи и лекции на русском языке проф. Лебединского К.М. и к.м.н. Данилова М.С. Проанализированы случаи вероятного проявления ЦАС у пациентов в отделении анестезиологии и реанимации ГУ «432 ГВКМЦ» и УЗ «4 ГКБ» имени Н. Е. Савченко.

**Результаты и их обсуждение.** Чтобы разобраться в патогенезе данного состояния нужно вспомнить строение холинергического синапса. Он состоит из пресинаптической мембраны, синаптической щели и постсинаптической мембраны. Главным нейромедиатором является ацетилхолин (далее, АХ), осуществляющий передачу нервного возбуждения в центральной нервной системе (далее, ЦНС), вегетативных ганглиях, окончаниях парасимпатических и двигательных нервов. АХ образуется в терминальной части холинергических нейронов из ацетил-коэнзима А и холина при участии холинацетилтрансферазы. После высвобождения в синаптическую щель АХ быстро гидролизует ферментом ацетилхолинэстеразой до холина и ацетата. Помимо нейромедиатора, есть еще и холинорецепторы, которые делятся на 2 типа:

1. N-холинорецепторы (никотинчувствительные);
2. M-холинорецепторы (мускаринчувствительные)

В данной ситуации наибольшую важность представляют M-холинорецепторы. Выделяют 5 типов M-холинорецепторов, M1-M5. Хочется подчеркнуть, что рецепторы M1, M4, и M5 расположены в ЦНС. Стимуляция рецепторов M1 и M5 приводит к деполяризации ЦНС и отвечает за возбуждение нейронов, а стимуляция рецепторов M2 и M4 приводит к гиперполяризации ЦНС и сердечной мышцы,

вызывая торможение нейронов. Патогенез ЦАС заключается в том, что происходит недостаточная стимуляция данных рецепторов, что в свою очередь приводит к таким разнообразным клиническим проявлениям.

Выделяют 3 формы центрального антихолинергического синдрома:

1. Коматозная (M1 и M5 - холинорецепторы);
2. Ажитированная ( M2 и M4 - холинорецепторы);
3. Послеоперационная мышечная дрожь (M3 - холинорецепторы)

Таким образом, при недостаточной стимуляции M1 и M5 рецепторов развивается коматозная форма, а при недостаточной стимуляции M2 и M4 рецепторов - ажитированная форма. Аналогично при недостаточной стимуляции M3 рецепторов наблюдается послеоперационная мышечная дрожь. Не менее важным аспектом патогенеза является специфичность препарата, вызвавшего ЦАС, к какому-то конкретному типу рецепторов.

При постановке диагноза ЦАС следует различать центральные и периферические симптомы:

**Табл. 1.** Клинические симптомы ЦАС

<b>Центральные проявления</b>	<b>Периферические проявления</b>
Дезориентация	Аритмии (тахикардия, в том числе «пируэтная», фибрилляция и трепетание предсердий)
Угнетение сознания	Мидриаз
Эмоциональная лабильность	Нарушение аккомодации
Головокружение	Пониженное потоотделение
Атаксия	Сухость слизистых
Галлюцинации	Сухая красная кожа
Психомоторное возбуждение	Сухость во рту и жажда
Судороги	Задержка мочи
Амнезия	Подавление моторики желудочно-кишечного тракта
Центральная гиперпирексия	Миоклонус
Угнетение дыхания	Артериальная гипертензия
-	Удлинение интервала QT
-	Атриовентрикулярная блокада

Существует большое количество препаратов, способных провоцировать ЦАС. Специалисты используют их в повседневной практике как в операционных, так и в палатах интенсивной терапии, чем объясняется невозможность ограничения их применения с целью предупреждения развития ЦАС. Однако анестезиологи-реаниматологи должны знать о потенциальных рисках, связанных с применением данных фармакологических групп и тщательно наблюдать за пациентами на предмет выявления выше описанных симптомов.

Выделяют вещества с прямым и непрямым антихолинергическим действием.

**Табл. 2.** Вещества с прямым и непрямым антихолинергическим действием

<b>Вещества с прямым антихолинергическим действием</b>	<b>Вещества с непрямым антихолинергическим действием</b>
Антихолинергические препараты (атропин, скополамин)	Барбитураты (тиопентал натрия)
Антагонисты Н1 и Н2-рецепторов (дифенгидрамин, зантак)	Бензодиазепины (мидазолам, диазепам)
Противопаркинсонические (акинетон)	Ингаляционные анестетики (севофлуран, десфлуран)
Нейролептики (галоперидол)	Неингаляционные анестетики (кетамин, пропофол, этомидат)
Три- и тетрациклиновые антидепрессанты (элавил, имипрамин)	Местные анестетики (лидокаин, мепивакаин)
Токсины (инсектициды, ядовитые газы, мескалин)	Мидриатики (гоматропин, тропикамид)
-	Опиоиды (фентанил, морфин)
-	Антиспастические (оксибутинин, толтерондин)
-	Этанол

Каковы дифференциальные аспекты ЦАС? Немецкие коллеги рекомендуют придерживаться следующих правил: при подозрении на ЦАС, на основании клинических симптомов (некоторые авторы требуют не менее одного центрального и двух периферических симптомов), дальнейшая диагностика проводится методом исключения. Важными диагнозами исключения, которые необходимо проверить перед постановкой диагноза ЦАС, являются передозировка и/или длительное воздействие анестетиков или других психотропных веществ, влияние метаболических нарушений или неврологические причины.

**Табл. 3.** Подходы дифференциальной диагностики ЦАС, изложенные в немецкой литературе

<b>Фармакологические причины</b>	<b>Метаболические нарушения</b>	<b>Неврологические причины</b>
Переизбыток анестетиков	Дыхательные расстройства (гипоксия, гиперкапния)	Ишемия головного мозга
Злоупотребление алкоголем	Гипер- или гипотермия	Острый психотический эпизод
Наркотики	Нарушения кислотно-щелочного или водно-электролитного баланса (дегидратация, ацидоз)	Внутричерепное кровоизлияние, отек головного мозга
Отравление	Злокачественная гипертермия	-
-	Сепсис	-

В ходе исследования у троих пациентов был выявлен симптомокомплекс, подозрительный в отношении ЦАС, однако дифференциальная диагностика была затруднена ввиду отсутствия в республике Беларусь препарата, обладающего центральной холинергической активностью и способного проникать через

гематозэнцефалический барьер. ЦАС является диагнозом исключения и фактически не ставится до тех пор, пока не будет достигнут положительный терапевтический ответ на физостигмин, антихолиум или галантамин, которые оказывают центрально активный антихолинэстеразный эффект и способны проникать через ГЭБ.

#### **Выводы:**

1. Проведенное исследование и полученные результаты не позволили достоверно диагностировать данную патологию ввиду отсутствия в Беларуси препарата, обладающего центральной холинергической активностью и способного проникать через ГЭБ.

2. Понимание патофизиологии, клинической картины и лечения ЦАС необходимо для анестезиологов-реаниматологов, назначающих антихолинергические препараты. Они должны знать о потенциальных рисках, связанных с применением данной фармакологической группы и тщательно наблюдать за пациентами на предмет выявления симптомов ЦАС.

3. Раннее распознавание и лечение ЦАС может предотвратить переход в более тяжелые формы и улучшить результаты лечения пациентов.

4. Понимание данной патологии может помочь в разработке более безопасных и эффективных антихолинергических препаратов. Это может быть достигнуто за счет выявления конкретных лекарственных мишеней и разработки препаратов с более благоприятным фармакологическим профилем, снижающим риск развития таких нежелательных явлений, как ЦАС.

#### **Литература**

1. Zentral anticholinerges syndrom (ZAS) – A. Osmer, J. Schmidt
2. European Journal of Anaesthesiology. 14(1):1-2, January 1997 - Cook, B.; Spence, A. A.
3. Shefer R., Eberhardt M., ed. Anesthesiology. [Anesteziologiya]: Transl. from germ. by ed. O.A. Dolina. Moscow: GEOTAR-Media; 2009
4. Патофизиология: учебник / Ф.И. Висмонт[и др.] – Минск : БГМУ, 2015. – 1001 с.