



DOI: 10.31636/prmd.v2i1.3

Центральний антихолінергічний синдром (CAS) в анестезіології: огляд літератури

Бортнік Д. І., Дмитрієв Д. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Резюме. Психомоторне збудження, уповільнене пробудження після закінчення загальної анестезії – добре відомі стани, але тільки в літературі Німеччини вперше це було виділено в окремий центральний антихолінергічний синдром (CAS). У даній статті розглядаються основні аспекти та симптоми, які допоможуть диференціювати цей синдром з іншими станами, а також методи купірування цього стану.

Ключові слова: центральний антихолінергічний синдром, галантамін, фізостигмін, холінолітики, мускаринові рецептори, антихолінестераза.

Вступ

Що таке центральний антихолінергічний синдром (CAS)? Це стан, в основі якого лежить абсолютне або відносно зниження холінергічної активності. Вперше термін CAS був запропонований Лонго в 1966 році для об'єднання групи симптомів, які виникають в результаті використання антихолінестеразних або препаратів, які діють на центральну нервову систему [11–15].

Також антималярійні препарати можуть спровокувати цей синдром [17]. Це зумовлено прийомом речовин, що володіють антихолінергічними (холінолітичними) властивостями. Такі препарати мають здатність проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр. Відбувається блокування холінергічних мускаринових рецепторів, внаслідок чого виникають різні клінічні прояви.

Діагноз CAS встановлюється після виключення інших станів і порушень. Таких як тривала анестезія, респіраторні, метаболічні, електролітні, психологічні, неврологічні порушення [1, 2]. Також CAS зустрічається в літературі з психіатрії. Цей синдром може зустрічатися від 1% до 40% випадків у післяопераційний період [14, 15].

Огляд причин

Багато препаратів мають антихолінергічний ефект і можуть бути антагоністами мускаринових рецепторів. Однак не всі можуть викликати CAS. Необхідно, щоб ці препарати були ліпофільними і могли проходити крізь гематоенцефалічний бар'єр. Препарати, які найчастіше можуть викликати CAS: атропін, скополамін, дроперидол, прометазин, фентаніл, пропофол [7]. У минулому CAS був результатом рутинного передопераційного призначення скополаміну і/або атропіну. Тепер скополамін досить часто використовується як протиблювотний засіб, що у свою чергу підвищує ризик розвитку CAS.

Патогенез

CAS виникає тому, що блокуються мускаринові холінергічні рецептори в ЦНС. Ацетилхолін відповідає за активацію двох видів рецепторів: мускаринових і нікотинних. Мускаринові рецептори активуються завдяки постгангліонарним нейронам симпатичної й парасимпатичної

нервової системи. Такі препарати, як скополамін і атропін, блокують дію ацетилхоліну в мускаринових рецепторах, але вони не мають впливу на нікотинові рецептори [6]. Центральний антихолінергічний синдром може виникати за рахунок блокади мускаринових холінергічних рецепторів центральною нервовою системою.

Клініка

Діагноз CAS встановлюється після виключення інших станів. Симптоми можуть мати дуже широкий спектр: від коми до сильної агітації [3]. Клінічні ознаки і симптоми не специфічні при CAS. Ці симптоми поділяються на центральні й периферичні. Вони можуть мати два види: депресивний і гіперактивний. Гіперактивна форма виникає в основному через атропін, а депресивна – через скополамін [5]. Гіперактивна форма проявляється збудженням, галюцинаціями, делірієм, конвульсіями, атаксією і міоклоніями. А депресивна – комою, сонливістю, ступором і пригніченням дихання. Периферичні симптоми можуть проявлятися у вигляді серцевої аритмії, зниженням перистальтики, сухою шкірою, мідріазом, фотофобією, тахікардією [7].

Діагностика базується на симптомах і ознаках, які були виключені при інших станах, або у випадку, коли йде зменшення ознак CAS при введенні фізостигміну. Цей синдром може виключатися в тому випадку, якщо симптоми зменшуються через 15 хвилин після застосування фізостигміну, холінергічного інгібітору. У минулому такий стан мав назви: постоперативний делірій, антихолінергічний синдром, атропінова інтоксикація [4].

Також він не повинен виключатися в ситуаціях, якщо у пацієнта виникли якісь неврологічні прояви після прийняття препаратів центральної антихолінергічної дії [8].

У деяких випадках може виникати гіпердіагностика синдрому через тривалу анестезію [15]. Але недіагностику CAS може призвести до непотрібної інтубації й тривалої вентиляції легень у післяопераційний період [17]. Для диференційної діагностики слід враховувати респіраторні, неврологічні, метаболічні, психіатричні порушення, а також ятрогенні фактори. На даний момент не існує лабораторного тесту для підтвердження CAS.

Лікування

Основним препаратом вибору при цьому стані є антихолінергічні препарати, які здатні проникати через гематоенцефалічний бар'єр, наприклад, такі як фізостигмін або галантамін. Неостигмін має невеликий вплив на центральні симптоми, тому що він погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр; він більше підійде для того, щоб зменшити недеполяризуючу

м'язову релаксацію за рахунок збільшення концентрації ацетилхоліну в нервово-м'язових синапсах. З іншого боку, фізостигмін є ситуативним препаратом для зменшення недеполяризуючої м'язової релаксації, позаяк він здатний проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр. Фізостигмін ефективно зменшує симптоми CAS і периферичну симптоматику, оскільки він підвищує концентрацію ацетилхоліну в місцях холінергічного обміну між ЦНС і периферичною системою [9].

Інгібування ацетилхолінергічної естерази призводить до підвищення концентрації ацетилхоліну в ЦНС. Ацетилхолінергічна естераза відповідає за руйнування ацетилхоліну. Проникаючи крізь гематоенцефалічний бар'єр, фізостигмін підвищує рівень ацетилхоліну, що, у свою чергу, витісняє антагоністи мускаринових рецепторів з ацетилхолінових рецепторів.

Клінічні випадки

Перший клінічний випадок

18-річний хлопець поступив у відділення інтенсивної терапії після прийняття 100 мл органофосфатів перорально із суїцидальною метою. У пацієнта було потьмарення свідомості, негативізм, але орієнтація у просторі збережена. Були відсутні симптоми органофосфатного отруєння. Тиск був 110/70 мм рт.ст., пульс 110/хвилину, й інші вітальні функції були в нормі. Лабораторно: еритроцити – $1,2 \times 10^{12}$, гемоглобін – 16 г/л, тромбоцити – 248×10^9 , печінкові й ниркові функціональні тести не зафіксували відхилення. Електроліти були в нормі. Історія хвороби не давала корисної інформації. Були використані стандартні методи лікування передозування: промивання шлунка, активоване вугілля і проносне. Дослідження очей показало двосторонній міоз. При промиванні шлунка було додано атропін і пралідоксим, оскільки рівень холінергічної естерази в плазмі був 2,7 Од/мл, і це підтверджувало діагноз органофосфатного отруєння. Пацієнт приймав 1600 мг пралідоксиму і 32 мг атропіну протягом двох днів, упродовж цього періоду відзначалися агітація, сплутаність, періодична пітливість. Також пацієнт самостійно витягнув назогастральну трубку і венозний катетер. Температура була 38 °C, пульс 120 за хвилину. Відхилень у лабораторних показниках відзначено не було. Пацієнт був дезорієнтований, загальмований, але, незважаючи на це, міг виконувати прості команди. Ці ознаки і симптоми вказували на делірій; було використано критерії діагностики відповідно до протоколу DSM-IV (4-те видання), і діагноз був підтверджений. Було зроблено висновок, що делірій є результатом лікування атропіном. З цієї причини всі препарати, включаючи атропін і пралідоксим, були скасовані і призначено

10 мг оланзапіну в день. Делірій регресував, і через 24 години стан покращився. Пацієнта було виписано з лікарні через 7 днів, рівень холінестерази в плазмі крові піднявся до 7 Од/мл, і його неврологічна симптоматика повністю регресувала через 10 днів.

Другий клінічний випадок

Пацієнтка 20 років госпіталізована в амбулаторне відділення на планову холецистектомію. Анамнез захворювання включав у себе епігастральний дискомфорт, з приводу якого було кілька звернень до відділення невідкладної допомоги. Було виконано езофагогастродуоденоскопію, яка показала негативний результат. У верхньому правому квадранті на УЗД було виявлено великий камінь жовчного міхура розміром 1,3 на 1,0 см. Індекс маси тіла пацієнтки становив 26. Вона приймала вітаміни і проти-заплідні таблетки. Алергія на кодеїн і морфін. В анамнезі історії хвороби не було нічого незвичайного, окрім дискомфорту в епігастральній ділянці. Пацієнтка була класифікована за ASA як ASA I. Передопераційні аналізи включали в себе розгорнутий аналіз крові і метаболічний профіль. Усі лабораторні показники були в нормі. Ранкове визначення хоріонічного гонадотропіну перед операцією показало нормальний результат.

Під час підготовки пацієнтки в операційній кімнаті проводились неінвазивний моніторинг кров'яного тиску, пульсоксиметрія й електрокардіограма. Частота скорочень серця складала 92 рази за хвилину, тиск 130/82 мм рт. ст. і оксигенація крові була 99 %. Передіндукційна підготовка пацієнтки включала в себе введення 4 мг ондансетрону і 150 мкг фентанілу внутрішньовенно болюсно. Преоксигенація 100 % кисню й індукція анестезії 100 мг пропофолу. Дихальні шляхи були повністю прохідні, і вентиляція через маску була нормальною. Протягом двох хвилин інгаляційно давався 5 % десфлуран, після цього було введено 18 мг мівакуріуму. Коли TOF-індекс знизився до нуля, було проведено інтубацію ендотрахеальною трубкою розміром 7,0. Аускультативно білатерально везикулярне дихання. Ендотрахеальна трубка була встановлена на глибині 21 см. Протягом всієї операції вітальні функції пацієнтки були стабільні. Під час операції було використано: 200 мкг фентанілу, 4 мг дексаметазону, 25 мг димедролу, 30 мг кеторолаку і 2 мг мівакуріуму. В кінці операції пацієнтка мала 2/4 посмикувань за індексом TOF і нестійкий тетанус. З приводу цього було дано 3 мг едрофоніуму з 0,42 мг атропіну для купірування нейром'язової блокади. Вихід з анестезії почався після того, як у пацієнтки були 4/4 посмикувань і стійкий тетанус. Пацієнтка показувала знаками, щоб їй негайно витягли ендотрахеальну трубку. Після того як вона заспокоїлася, всі вітальні

функції стабілізувались і рівень оксигенації становив 100 %.

Під час транспортування пацієнтки в післяопераційну палату у неї виникали ажитації, нерівномірне дихання, ністагм, міоклонії голови і рук, правобічний парез обличчя. Вимірювання показників: пульс становив 109 за хвилину, частота дихання 24 за хвилину, артеріальний тиск 109/66 і оксигенація крові 99 %. Вербальна стимуляція посилювала симптоматику. Але вона могла виконувати команди, наприклад, піднімати голову над подушкою більше ніж на 5 секунд. Шкіра була сухою, теплою і блідо-рожевою. Вона не могла відповідати на питання, але могла просто рухати головою і відповідати на питання "так" або "ні". Диференціальна діагностика включала в себе резистентну нейром'язову блокаду, яка була виключена раніше, гіпоксію, яка не була підтверджена, через те що рівень оксигенації залишався на рівні 99 % протягом всієї операції. Лабораторні дані не показали будь-яких метаболічних, електролітичних, ендокринних порушень; пошкодження нирок, печінки також були виключені. Температура тіла була в нормі, що виключало злоякісну, неврологічну або інфекційну гіпертермію. Було запідозрено CAS і замовлено фізостигмін. Було введено 1 мг внутрішньовенно протягом 60 секунд. Після цього через 1–2 хвилини симптоматика нерівномірного дихання, ністагму, міоклоній, правобічного парезу обличчя почала зменшуватися. До того ж, пацієнтка почала розмовляти. Вітальні функції стабілізувались.

Обговорення

Таким чином, вкрай важлива діагностика CAS у післяопераційному періоді. Потрібно проводити диференціальну діагностику різних неврологічних станів для визначення CAS [2]. Основним методом діагностики є зменшення неврологічної симптоматики після введення антихолінестеразних препаратів. Симптоми мають досить широкий спектр, і специфічного лабораторного тесту не існує. В першу чергу необхідно зняти ефект опіоїдів і нейром'язових релаксантів, а потім аналізувати лабораторні результати й оцінку артеріального тиску, пульсу, оксигенації та рівень глюкози [14]. Якщо не виявлено будь-яких відхилень в результатах, то найправильнішим рішенням буде прийняття галантаміну або фізостигміну [13]. Але галантамін або фізостигмін можна давати тільки після виключення інших причин цих станів.

Висновки

Розглядаючи ці клінічні випадки і загальну концепцію, можна зробити висновки, що використання

галантаміну і фізостигміну як антидота при даному синдромі є досить ефективним. Ці клінічні випадки наочно показують, як змінюється стан пацієнта при введенні цих препаратів. Атропін є антихолінергічним препаратом, який, у свою чергу, блокує мускаринові антихолінергічні рецептори, що викликають клініку, описану раніше: ажитацію, нервово-м'язове порушення, а також порушення мови та іншу неврологічну симптоматику. Галантамін і фізостигмін є антихолінергічними препаратами, які зменшують блокування цих рецепторів, таким чином відновлюючи стан пацієнта. Але позаяк у нашій країні фізостигмін не зареєстрований, то використання галантаміну може бути альтернативним варіантом.

Література

1. Link J, Papadopoulos G, Dopjans D, Guggenmoos-Holzmann I, Eyrich K. Distinct central anticholinergic syndrome following general anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1997 Jan;14(1):15–23. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2346.1997.00004.x>
2. Katsanoulas K, Papaioannou A, Fraidakis O, Michaloudis D. Undiagnosed central anticholinergic syndrome may lead to dangerous complications. *European Journal of Anaesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1999 Nov;16(11):803–9. Available from: <https://doi.org/10.1097/00003643-199911000-00011>
3. RUPREHT J, DWORACEK B. CENTRAL ANTICHOLINERGIC SYNDROME IN ANESTHETIC PRACTICE. *Survey of Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1978 Feb;22(1):22. Available from: <https://doi.org/10.1097/00132586-197802000-00017>
4. Johnson JO. *Autonomic Nervous System Physiology. Pharmacology and Physiology for Anesthesia* [Internet]. Elsevier; 2013;208–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/b978-1-4377-1679-5.00012-0>
5. Martin B, Howell PR. Physostigmine: going . . . going . . . gone? Two cases of central anticholinergic syndrome following anaesthesia and its treatment with physostigmine. *European Journal of Anaesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1997 Jul;14(4):467–70. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2346.1997.00128.x>
6. The Autonomic Nervous System and the Adrenal Medulla. *Pocket Companion to Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* [Internet]. Elsevier; 2012;458–67. Available from: <https://doi.org/10.1016/b978-1-4160-5451-1.00060-8>
7. Brown DV, Heller F, Barkin R. Anticholinergic Syndrome After Anesthesia: A Case Report and Review. *American Journal of Therapeutics* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2004 Mar;11(2):144–53. Available from: <https://doi.org/10.1097/00045391-200403000-0001> Cook B, Spence AA. Post-operative central anticholinergic syndrome. *European Journal of Anaesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1997 Jan;14(1):1–2. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2346.1997.00074.x>
8. Omoigui S. *The Anesthesia Drugs Handbook*. Ed 2. St Louis. MO: Mosby; 1995:270–272.
9. Central anticholinergic syndrome associated with atropine: case report F. Ozlem Orhan, Nimet Şenoğlu, Erman Bağcıoğlu, Hilmi Demirkan.
10. Granacher RP. Physostigmine. *Archives of General Psychiatry* [Internet]. American Medical Association (AMA); 1975 Mar 1;32(3):375. Available from: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1975.01760210109008>
11. HOLZGRAFE RE, VONDRELL JJ, MINTZ SM. Reversal of Postoperative Reactions to Scopolamine With Physostigmine. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1973 Nov;52(6):921–925. Available from: <https://doi.org/10.1213/00005539-197311000-00013>
12. Duvoisin RC. Reversal of Central Anticholinergic Syndrome in Man by Physostigmine. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* [Internet]. American Medical Association (AMA); 1968 Nov 25;206(9):1963. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1968.03150090039008>
13. Schneck HJ, Ruprecht J. Central anticholinergic syndrome in anaesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol Belg* 1989; 40: 219–227.
14. Torline RL. Central anticholinergic syndrome – the forgotten diagnosis? *Anesthesiology Review* 1993; 20:47–50.
15. Speich R, Haller A. Central Anticholinergic Syndrome with the Antimalarial Drug Mefloquine. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 1994 Jul 7;331(1): 57–8. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejm199407073310120>

Central anticholinergic syndrome (CAS) in anesthesia: a narrative review

Bortnik D. I., Dmytriiev D. V.

Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University

Abstract. Psychomotor excitation, delayed recovery of consciousness after general anesthesia – well-known conditions. But only in the literature of Germany, it was first isolated in a separate central anticholinergic syndrome (CAS). This article discusses the main aspects and symptoms that will help to differentiate this syndrome with other conditions, and the methods for relief of this state.

Key words: central anticholinergic syndrome, galantamine, physostigmine, cholinolytics, muscarinic receptors, anticholinesterase.

Центральный антихолинергический синдром (CAS) в анестезиологии: обзор литературы

Бортник Д. И., Дмитриев Д. В.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

Резюме. Психомоторное возбуждение, замедленное пробуждение после окончания общей анестезии – хорошо известные состояния, но только в литературе Германии впервые это было выделено в отдельный центральный антихолинергический синдром (CAS). В данной статье рассматриваются основные аспекты и симптомы, которые помогут дифференцировать этот синдром от других состояний, а также методы купирования этого состояния.

Ключевые слова: центральный антихолинергический синдром, галантамин, физостигмин, холинолитики, мускариновые рецепторы, антихолинэстераза.