

Centrální anticholinergní syndrom – zapomenutá diagnóza?

Málek J.^{1,2}

¹Klinika anesteziologie a resuscitace 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

²Komise pro historii ČSARIM JEP

Se zájmem jsem si přečetl článek J. Vágnera a kol: Centrální anticholinergní syndrom – zapomenutá diagnóza [1] a rád bych k němu doplnil několik údajů. Centrální anticholinergní syndrom (CAS) je nyní skutečně něco jako zapomenutá diagnóza, ačkoliv byl uváděn standardně ve všech starších učebnicích jak našich [2], tak i zahraničních [3]. Pak postupně z učebních textů z neznámých důvodů zmizel – možná v důsledku snížení dostupnosti fyzostigminu – a v současnosti již jako samostatná kapitola v učebnicích není a spíše ho najdeme zmíněný v literatuře o intoxikacích (anticholinergní toxidrom). Přitom CAS i fyzostigmin jsou historicky úzce spojeny s českou medicínou.

S výzkumem a propagací CAS i použitím fyzostigminu je neoddělitelně spojeno jméno doc. MUDr. Dvořáčka (5. 12. 1920, Ústí nad Labem – 25. 10. 2014, Rotterdam, **obr. 1**), významné osobnosti československé, ale díky výzkumům a publikacím o CAS i světové anesteziologie [4]. Doc. Dvořáček byl za přínos k našemu oboru oceněn medailí Celestýna Opitze a je po něm pojmenována cena za nejlepší publikaci v oblasti anesteziologie a perioperační medicíny. Přesto nebyl prvním lékařem z českých zemí, který k historii využití fyzostigminu přispěl.

Fyzostigmin je jedním z alkaloidů plodu liány *Physostigma venenosum* (puchýřnatec jedovatý, **obr. 2**), který roste v Západní Africe. Chirurg a botanik William Freeman Daniell (1817–1865), který po nějakou dobu žil v Západní Africe v kalabarské oblasti (nyní část Nigérie), popsal jejich použití v r. 1846 (před 175 lety) na zasedání Etnologické společnosti [5]. Domorodci takzvané kalabarské boby využívali k božím soudům: obvi-

něný byl nucen vypít odvar z uvedených plodů, a byl-li vinen, zemřel. Pokud nápoj včas vyzvrátil, přežil a prokázal svoji nevinu. O několik let později popsal totéž, spolu s příznaky otravy počínající hypersalivací, svalovou slabostí a nakonec smrtí, skotský misionář reverend Zerub Baillie (1831–1865) pobývajících ve stejné oblasti. Navíc zaslal několik semen svému učiteli Johnu Huttonu Balfouru (1808–1884), profesoru medicíny a botaniky na univerzitě v Edinburghu, a ten je předal k dalšímu zkoumání profesoru farmacie Siru Robertu Christisonovi (1797–1882). Profesor Christison testoval v r. 1846 účinek kalabarských bobů na sobě s téměř fatálním výsledkem [5].

Další pokusy na zvířeti prováděl jeho žák Dr. Thomas Richard Fraser (1841–1920), který nenalezl žádné praktické využití kromě antagonizace účinku atropinu na oko. Toho využil oftalmolog Dr. Douglas Argyll Robertson (1837–1909, mj. je po něm pojmenovaná patologická reakce zornic při neurosyfilis) v klinice k antagonizaci nepříjemné mydriázy po podání atropinu do oka za účelem jeho vyšetření a publikoval své výsledky v březnu 1863. Za pouhých 18 měsíců poté došlo k prvnímu systémovému použití výtažku z plodu *Physostigma venenosum*, a to v Praze Dr. Ludwigem Kleinwächterem (1839–1906) a Dr. Niemetschkem [5–7].

Pokusnou osobou byl jeden ze 4 vězňů, kteří se během úklidu v tehdejší pražské k. k. Allgemeines Krankenhaus vloupali do skříně s léky a požili obsah lahviček, o kterých se domnívali, že obsahují alkohol. Ve skutečnosti v nich byl roztok atropinu. Dr. Kleinwächter byl zavolán k jejich ošetření. U prvních dvou byly příznaky otravy nevýznamné, třetí a zejména čtvrtý intoxikovaný vězeň jeví příznaky těžké intoxikace s poruchou vědomí, deliriem, hypertermií a poruchami oběhu. Po neúspěšném pokusu o vyvolání zvracení přizval Dr. Kleinwächter ke konziliu svého kolegu Dr. Niemetschka, který pracoval na očním oddělení a měl zkušenosti s lokální aplikací výtažku z kalabarských bobů jako antidota při systémové reakci. Pacientovi, který vypadal nejhůře, a zdálo se, že otrava skončí fatálně, vpravili roztok s fyzostigminem do úst a již po 15 minutách začal zvracet a jeho stav se viditelně zlepšoval. Druhý den již byl téměř bez příznaků, na rozdíl od muže, který měl původně lehčí příznaky, ale antidotum nedostal. Článek, který Dr. Kleinwächter publikoval, končí doporučením, že by se extrakt s fyzostigminem mohl používat ve

Obr. 1. doc. MUDr. Bořivoj Dvořáček, CSc., archiv autora



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

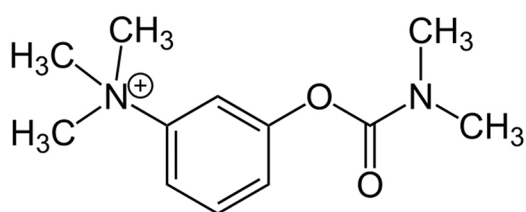
doc. MUDr. Jiří Málek, CSc., malekj@fnkv.cz

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2021; 32(4–5): 237–239

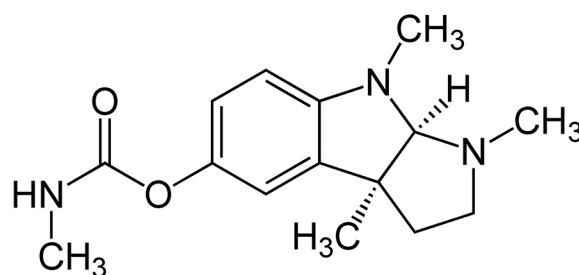
Obr. 2. *Physostigma venenosum*, Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0) a Dressler S, Schmidt M. *African Plants – A photo guide* (použito se svolením prvního autora)



Obr. 3. Chemické vzorce neostigminu a fyzostigminu. Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



neostigmin



fyzostigmin

všech případech intoxikace belladonovými alkaloidy. Anglický překlad původního německého článku [6] publikoval RWD Nickals [5].

Fyzostigmin byl z kalabarských bobů izolován v r. 1864 německými chemiky Juliem von Jobstem (1839–1920) a Oswaldem Hessem (1835–1917) a bylo zjištěno, že je shodný s eserinem, který izoloval o rok dříve Fraser [8]. Přesto, že byl používán při výzkumu acetylcholinových receptorů a jako antidotum při použití kurare, byl v této indikaci nahrazen neostigminem a pyridostigminem a hlavním využitím zůstala terapie CAS.

CAS je definován jako absolutní či relativní snížení cholinergní aktivity v centrálním nervovém systému. Příznaky i diferenciální diagnostika byly zevrubně popsány v kazuistice J. Vágnera a kol. [1]. Stav nerovnováhy neurotransmiterů v CNS vyvolaný nedostatkem acetylcholinu, který se projeví agitovaností a hyperkinetickým neklidem nebo naopak hypoaktivní ospalostí až kómatem, byl poprvé popsán Longem v r. 1966 (cit. v [7]), který ho nazval centrální anticholinergní syndrom. Nabízela se snadná normalizace – podat blokátor acetylcholinesterázy, který by proniknul přes hematoencefalickou bariéru a zvýšil množství dostupného acetylcholinu. Touto látkou je fyzostigmin, který na rozdíl od neostigminu a pyridostigminu má v molekule terciární, nikoliv kvarterní amoniovou vazbu (obr. 3), takže může do CNS proniknout.

V anesteziologii byl CAS i přes rutinně používanou premedikaci skopolaminem a atropinem opomíjen a byl spíše v zájmu psychiatrů a toxikologů. Průlom začal až s pokusy B. Dvořáčka (tou dobou od r. 1968 v exilu v Rotterdamu) a jeho žáka Josepha Rupprehta, kteří dokázali významně zlepšit poanestetický stav podáním fyzostigminu. Prvá rozsáhlá publikace byla mnoha odbornými časopisy odmítnuta, až vyšla v *Acta Anaesthesiologica Belgica* [9]. Tato práce byla později označena za průlomovou v poznání CAS. Později se CAS stal uznávanou komplikací celkové anestezie. Jeho výskyt se uváděl mezi 3,3 až 9,4 %, s krajními hodnotami 1–40 %. Oba autoři pak publikovali o fyzostigminu i CAS mnoho dalších článků.

Ve shodě s autory kazuistiky [1] je třeba si uvědomit, že CAS je opravdu diagnóza *per exclusionem*, tj. delirantní či katatonický stav, který se rychle lepší po podání fyzostigminu. Naše pracoviště ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady se s fyzostigminem seznámilo díky doc. Dvořáčkovi, který ani po emigraci nepřerušil kontakt se svým bývalým mateřským pracovištěm, které založil. Fyzostigmin byl tehdy používán hojně a s velkým úspěchem u pacientů, kteří se po anestezii neprobouzeli v běžném časovém intervalu, nebo naopak se budili do deliria (osobní vzpomínky autora). S omezením dostupnosti fyzostigminu se tato možnost snižovala. Nejprve byl fyzostigmin vyráběn československou farmaceutickou firmou Spofa,

později mohl být ještě připravován magistraliter a nyní je dostupný pouze ve specifickém léčebném programu, i když v indikacích je stále uváděna postanestetická problematika: především léčba pooperačních poruch (centrální anticholinergní syndrom, zpomalené pooperační probouzení, zimnice a třes) a z intoxikací mj. předávko-

vání benzodiazepiny, inhalačními anestetiky a ketaminem [10]. Je to pravděpodobně obtížná dostupnost fyzostigminu spolu s rozšířením využívání pooperačních zotavovacích (dospávacích) pokojů a jiným spektrem využívaných látek v premedikaci, která udělala z CAS zapomenutou, leč nikoliv vymizelou diagnózu.

LITERATURA

1. Vágner J, Votava J, Spálený A. Centrální anticholinergní syndrom – zapomenutá diagnóza. *Anest. intenziv. Med.* 2021; 32(3): 164–167.
2. Páchl J, Roubík K. Základy anesteziologie a resuscitační péče. Karolinum, UK Praha, 2003, s. 84.
3. Miller RD. *Anesthesia*, Churchill Livingstone, New York, 1981, s. 558.
4. Málek J. Doc. MUDr. Bořivoj Dvořáček, CSc. *Anest. intenziv. Med.* 2015; 26(1): 46.
5. Nickalls RWD, Nickalls EA. The first use of physostigmine in the treatment of atropine poisoning. A translation of Kleinwächter's paper entitled 'Observations on the effect of Calabar bean extract as an antidote to atropine poisoning. *Anaesthesia* 1988; 43: 776–779.
6. Kleinwächter L. Beobachtung über die Wirkung des Calabar-Extracts gegen Atropin-Vergiftung. *Berliner Klinische Wochenschrift* 1864; 369–371.
7. Dvořáček B, Ruprecht J. Trochu z historie fyzostigminu a navíc v Praze. *Anest. Intenziv. Med.* 2004; 15(6): 299–302.
8. Hess L, Málek J, Schreiberová J. Fyzostigmin a jeho použití v současné anesteziologii a intenzivní medicíně. *Anest. intenziv. Med.* 2006; 17(6): 287–294.
9. Ruprecht J, Dworacek B. Central anticholinergic syndrome in anesthetic practice. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1976; 27(2): 45–60. PMID: 1024454.
10. Státní ústav kontroly léčiv. Anticholinium. Dostupné na: www.sukl.cz.

PROHLÁŠENÍ AUTORA: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Prohlašuji, že nemám střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Financování:** Podpořeno projektem Karlovy Univerzity Progres Q37.