

SOUBORNÝ REFERÁT

Fyzostigmin a jeho použití v současné anesteziologii a intenzivní medicíně.

Hess L.¹, Málek J.², Schreiberová J.³

¹Centrum experimentální medicíny, IKEM Praha

²Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a FNKV, Praha

³Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, FN Hradec Králové

Souhrn

Fyzostigmin byl izolován z kalabarských bobů v roce 1864. Dlouho byl používán jen v léčbě glaukomu. V současnosti je jeho hlavní indikací terapie centrálního anticholinergního syndromu, který je relativně častou komplikací celkové anestezie a analgosedace na resuscitačních odděleních a jednotkách intenzivní péče i v urgentní medicíně. V článku jsou uvedeny farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti fyzostigminu a interakce s nejčastěji používanými léky v anesteziologii: s inhalačními anestetiky, propofolem, opioidy, benzodiazepiny a dehydrobenzperidolem. Je podán i přehled příznaků a terapie centrálního anticholinergního syndromu. V přehledu jsou uvedeny i účinky fyzostigminu při terapii svalového třesu, intoxikace alkoholem a Alzheimerově nemoci.

Klíčová slova: fyzostigmin – historie – farmakologie – centrální anticholinergní syndrom

Abstract

Physostigmine and its place in modern anaesthesiology and intensive care

Physostigmine was isolated from Calabar (ordeal) beans in 1864 and used for glaucoma therapy. Nowadays its main indication is the treatment of the central anticholinergic syndrome which is a relatively common complication of general anaesthesia and analgesic sedation in the ICU. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and interactions of physostigmine with drugs commonly used in anaesthesia (volatile anaesthetics, propofol, benzodiazepines, opioids and dehydrobenzperidole) are described. A short review of the central anticholinergic syndrome symptoms and therapy is presented. Physostigmine effects on ethyl alcohol intoxication, muscle shivering and Alzheimer's disease are also mentioned.

Key words: physostigmine – history – pharmacology – central anticholinergic syndrome

Anest. intenziv. Med., 17, 2006, č. 6, s. 287–294.

1. Historie

Fyzostigmin je přírodní alkaloid kalabarských bobů západoafrického keře *Physostigma venenosum* Balf., českým názvem puchýřnatec jedovatý. Roste v tropické západní Africe. Kalabarské boby byly africkými domorodci po staletí používány při tzv. ordáliích, čili božích soudech. Viník po napití nápoje z kalabarových bobů buď zahynul v křečích, anebo se včas vyzvracel, přežil a byl prohlášen za nevinného. Rostlina je ovíjivý polokeř, který má trojčetné listy a červené květy. Plodem je lusk, jehož semena, podobná našim fazolím, obsahují alkaloid fyzostigmin (eserin). Boby byly převezeny do Anglie britským zdravotnickým důstojníkem Daniellem v roce 1840 a jejich extrakt byl testován jako jed. Götz a von Bezold v roce 1867 zjistili, že experimentální zvířata při jeho předávkování zahynula na asfyxii a ne na depresi myokardu. V r. 1876 E. Harnack a L. Witkovski uveřejnili přehled více než 190 publikovaných studií o vlastnostech nově objeveného toxinu. Toxický vliv na myokard nebyl prokázán, jediným kladným jevem byl antiatropinový účinek, který ihned využili oftalmologové

při ošetřování glaukomu [1]. V roce 1864 použil mladý pražský lékař Ludwig Kleinwächter (1839–1906) výtažek z bobů při otravě atropinem. Celkem pět vězňů se v touze po alkoholu těžce přiotrávilo vypitím lihového roztoku s obsahem atropinu. Došlo k hlubokému bezvědomí, které přetrvávalo navzdory tehdejší léčbě. Všichni považovali vězně za ztracené. Kleinwächter použil extrakt z bobů *per os* s překvapujícím výsledkem – všech pět mužů přežilo – a výsledky pozorování publikoval [3]. Domníval se, že extrakt z kalabarových bobů působí jako specifický antagonist při otravě atropinem [1, 2]. Pal v roce 1900 demonstroval při experimentech na psu, že účinek kurare může být antagonizován fyzostigminem.

2. Mechanismus účinku

Čistý alkaloid izolovali v roce 1864 Jobst a Hess. Ukázalo se, že fyzostigmin je totožný s eserinem, který byl již dříve izolován z bobů Fraserem (1863). Název eserin je odvozen z domorodého názvu kalabarových bobů – esére. Tak je nazývají domorodci obývající oblast Kalabarského pobřeží (dnešní Nigé-

rie). Chemickou analýzou byl stanoven sumární vzorec $C_{15}H_{21}N_3O_2$ a přítomnost dusíku ho zařadila mezi alkaloidy. Po chemické stránce patří do skupiny indolových alkaloidů. Od ostatních alkaloidů se však liší přítomností N-methyl karbamylkové skupiny, která z něj činí zcela mimořádnou přírodní látku. Narozdíl od neostigminu a pyridostigminu má terciární, nikoliv kvarterní, amoniovou skupinu, a proto přechází přes hematoencefalickou bariéru. Fyzostigmin je reverzibilním inhibitorem cholinesteráz. S cholinesterázami reaguje tak, že karbamyluje hydroxylovou skupinu serinu, která tvoří esterázovou část jejich katalytického centra. Inhibice je však reverzibilní [4]. Farmakokinetika fyzostigminu je uvedena v tabulce 1. Acetylcholin je jedním z velmi důležitých neurotransmiterů. Byl syntetizován v roce 1867 A. J. van Bayerem, který také syntetizoval jako první kyselinu barbiturovou. Funkce acetylcholinu jako neurotransmiteru byla objasňována postupně až v letech 1910–1933 Dalem a Loewym. V roce 1943 Mendel a Rudney rozlišili pravou cholinesterázu od plazmatické právě pomocí fyzostigminu [1].

Tabulka 1. Farmakokinetika fyzostigminu

Dávkování	0,03–0,04 mg . kg ⁻¹
Nástup účinku po i. v. aplikaci	4–5 min
Délka účinku	20–40 min
Distribuční poločas α	2–3 min
Biologický poločas β	18–30 min
Celková plazmatická clearance	1,5–2,8 ml . min ⁻¹ .kg ⁻¹

3. Cholinesteráza

Plazmatická cholinesteráza je syntetizována v játrech a uvolňována do krve. Jedná se o tetramerní glykoprotein, jehož syntéza a struktura podléhá nejméně čtyřem autozomálním genům na chromozomu 3. Z toho pramení velká genetická variabilita, která je odpovědná za různé varianty plazmatické cholinesterázy. Ty se uplatňují při prodloužené neuromuskulární blokádě po aplikaci suxamethonia a mivakurii. Izoenzymy plazmatické cholinesterázy hydrolyzují acetylcholin a příbuzné estery. Rozlišujeme dva izoenzymy:

1. specifická cholinesteráza štěpí z nervových zakončení uvolněný acetylcholin a tím ukončuje další vedení vzruchu v synapsi na cílový orgán,
2. nespecifická cholinesteráza (pseudocholinesteráza) štěpí kromě esterů cholinu také benzoylcholin, butyrylcholin a esterické vazby alkylové. Vyskytuje se převážně v plazmě, v játrech a bílé hmotě CNS.

4. Centrální anticholinergní syndrom (CAS)

CAS byl poprvé popsán Longem v roce 1966 [2]. Longo v r. 1966 dokázal, že deprese cholinergní transmise v CNS vyvolává patologickou změnu chování postiženého [1]. Může to být forma neklidná – od euforie až po bojovný stav, často pozorovaný po anestezii éterem, nebo to může být naopak nezájem o okolí, netečnost, spavost, až vyslovené kóma. Lon-

go všechny tyto změny zahrnul pod společný pojem centrální anticholinergní syndrom (CAS). Cholinergní transmise v CNS se považuje odpovědnou za krátkodobou paměť, proto postižení CAS mají amnézii na dobu, po kterou CAS v plném rozsahu trval. Poruchy krátkodobé paměti (orientace) mohou přetrvávat i delší dobu, až měsíce i rok [2].

Předpokládaným mechanismem vzniku je trvalý útlum produkce acetylcholinu v CNS způsobený podanými anticholinergiky. Acetylcholin je jedním z nejdůležitějších neurotransmiterů v CNS. V mozku se vyskytují jak inhibiční, tak i facilitační cholinergní synapse. Funkce dependentní na acetylcholinové transmissi jsou uvedeny v tabulce 2. Je známo, že procesy udržování vědomí jsou závislé na spontánní a opakované aktivitě ascendentní retikulární formace, která je závislá na cholinergním systému. Vědomé chování je složitější proces a závisí na mnoha faktorech, které jsou rovněž acetylcholindependentní [5, 6]. Anticholinergní látky, jako beladonové preparáty, mohou modifikovat nebo od sebe oddělit funkci nervové kůry (kortexu) od vědomého chování a pozornosti. Společným patofyziologickým mechanismem CAS je zhoršení centrální cholinergní transmise. Cholinergní blokáda, antagonizace nebo modulace některými látkami používanými v medicíně včetně anesteziologie – butyrofenony, fenothiaziny, atropin a další beladonové preparáty, inhalační anestetika, opioidy, propofol, ketamin, alkohol, nepřímo i benzodiazepiny (které přitom fungují jiným než cholinergním mechanismem) – snižují počet impulzů v cholinergních synapsích, což vede k nekompletní nebo změněné informaci v mozkové kůře a klinicky se projeví změnou odpovědi na zevní stimuly a změněným chováním [5]. Pro CAS nejsou definována žádná přesná kritéria a diagnóza CAS je stanovena *per exclusionem* vyloučením jiných příčin poruch vědomí a chování a odstraněním příznaků podáním fyzostigminu. Incidence CAS po celkové nebo místní anestezii s analgosedací odhadují Ruprecht a Dvořáček mezi 3,3–9,4 %, krajní hodnoty jsou od 1 % do 40 % [7]. Výskyt CAS po anestezii často proběhne nezpůsoben. Link et al. [8] popsali CAS u 18 z 962 pacientů. Diagnóza byla potvrzena odeznáním příznaků po podání fyzostigminu. Je jasné, že vzhledem k tomu, že nejsou dány jednoznačné příznaky ani jiný dostupný objektivní průkaz vedoucí k diagnóze CAS, bude se značně lišit i referované procento výskytu. Normalizace narušené činnosti cholinergní transmise v CNS je farmakologicky snadná, a to podáním inhibitoru cholinesterázy, který projde hematoencefalickou bariérou. Fyzostigmin zůstává látkou první volby při normalizaci muskarinové transmise v CNS. Nežádoucí účinky jsou vesměs málo významné (tab. 3) a dají se většinou eliminovat pomalým intravenózním podáním. Kromě toho je možnost podat fyzostigmin i intramuskulárně, což zaručuje sice pomalejší nástup účinku, ale eliminuje i vedlejší účinky. Základní kontraindikace jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 2. Tělesné funkce, ovlivňované nervovým systémem s muskarinovou (cholinergní) transmisí

Funkce	Funkce
Vnímání zvuku	pracovní (krátká) paměť
Čichové vjemy	převod do trvalé paměti
Kardiovaskulární kontrola	pozornost
Kontrola dýchání	bdělost
Pocit žízně	ovládání bolesti
Pocit celkové spokojenosti	termoregulace
Afektivní chování	koordinace svalové činnosti
Učení (počáteční stadium)	spánek s rychlými pohyby očí (REM fáze)
	adaptační děje

Tabulka 3. Nežádoucí účinky fyzostigminu

Nauzea	bronchospasmus
Salivace	hypertenze
Pocení	křeče
Křeče v břiše	

Poznámka: Nejčastější je nauzea, kterou lze minimalizovat pomalou aplikací ($1 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1}$) a podáním metoklopramidu.

Tabulka 4. Kontraindikace podání fyzostigminu

Absolutní kontraindikace
myotrofické dystrofie
otravy irreverzibilními blokátory cholinesterázy (zemědělství, bojové látky).
Relativní kontraindikace
uzavřená nitrolební poranění a intoxikace barbituráty
se zjištěním vysokých hladin acetylcholinu v CNS
epilepsie
parkinsonismus
bronchiální astma

5. Fyzostigmin a celková anestezie

Fyzostigmin působí bloádou acetylcholinesterázy zvýšení koncentrace acetylcholinu v mozku a tím aktivitu acetylcholinových muskarinových receptorů. Jak již bylo uvedeno, narozdíl od neostigminu a pyridostigminu má terciární amoniou skupinu, a proto přechází přes hematoencefalickou bariéru. Tempel a Schneck [9] testovali použití fyzostigminu v bezprostřední pooperační fázi po výkonech ve všeobecné chirurgii. Zajímalo je především ovlivnění vědomí. Za 10 minut po skončení anestezie podali fyzostigmin v dávce 2 mg ve 100 ml fyziologického roztoku. Následovala vyšetření psychických funkcí (datum narození, bydliště, domácí telefonní číslo, schopnost psaní, spontánní motorika, otevření očí na požádání, vypláznutí jazyka) v období za 5, 10 a 20 minut po jeho aplikaci. Zjistili, že vědomí bylo v průběhu 20 minut od aplikace zřetelně ovlivněno směrem k větší vigilitě. Uzavírají, že fyzostigmin by měl být používán zejména u starších osob, u nichž urychlí zotavení kognitivních funkcí. Novější práce pochází od Lata-sche et al. [10]. Autoři rutinně podávali fyzostigmin pacientům v bezprostřední pooperační době a sledovali ovlivnění bdělosti, kardiovaskulárního systému a dávkování analgetik na JIP. Výsledkem podání bylo zlepšení vigility, menší výskyt svalového chvění

a výrazná redukce spotřeby analgetik v pooperačním období. Kromě toho došlo k poklesu srdeční frekvence a diastolického krevního tlaku. Byl vyšší výskyt nauzey v bezprostředním pooperačním období.

6. Fyzostigmin a opioidy

Fyzostigmin zvyšuje hladinu acetylcholinu v mozku. To může být výhodné k antagonizaci účinků opioidů na ventilaci. Ruppreht [11] podal randomizovaně 10 pacientům chronicky závislých na diacetylmorfinu (heroinu), kteří byli přijmuti na jednotku intenzivní péče pro hypoventilaci a těžkou somnolenci až kóma, naloxon $3 \mu\text{g/kg}$ nebo fyzostigmin $0,04 \text{ mg/kg}$ v průběhu 5 minut. U obou skupin pacientů odezněla hluboká somnolence do 10 minut od aplikace. Rovněž došlo k obnovení ventilace. U pacientů, kteří dostali naloxon, byla patrná „husí“ kůže, u pacientů po aplikaci fyzostigminu to patrné nebylo. Všichni pacienti s fyzostigminem se cítili dobře, zatímco po podání naloxonu špatně. Pacienti po fyzostigminu byli klidní a snadno zvládnutelní, zatímco po naloxonu byli neklidní a agresivní. Hlavní účinek fyzostigminu trval 30 minut, pak postupně nastoupila sedace.

Jsou četné práce, které se experimentálně i klinicky zabývají vztahem fyzostigminu a opioidů. Fyzostigmin má jednak vlastní analgetický účinek daný serotoninergní stimulací, jednak působí analgezií sekundárně zvýšením acetylcholinu v mozku a míše. Tato analgezie není antagonistická naloxonem [5]. Navíc mají metabolity fyzostigminu eserolin a eserolinol morfinovou strukturu a působí výrazně analgeticky, i když si ponechávají významnou cholinesterázovou inhibici [5]. Weinstock et al. [12] v pokusech na psech a králících testovali schopnost fyzostigminu antagonizovat respiračně depresivní účinek morfinu, ale ne analgezií jim navozenou. U psů vedl morfin v dávce 15 mg/kg k poklesu dechové frekvence o 47 % a ke zvýšení parciálního tlaku oxidu uhličitého. Fyzostigmin v nitrožilní dávce $0,1 \text{ mg/kg}$ vedl k antagonizování dechové deprese a k obnovení vědomí, ale neovlivnil morfinovou analgezií. Stejně účinky byly pozorovány u králíka po nitrožilní dávce morfinu 4 mg/kg . Weinstock et al. [12, 13] studovali dále vliv fyzostigminu na dechovou depresi indukovanou morfinem a výskyt somnolence. V dávce 1 mg i. v. vedl k antagonizování dechové deprese po morfinu v nitrožilní dávce 10 mg/60 kg . Během 5–10 minut došlo také k odeznění sedativního účinku morfinu a respirační funkce se vrátily k výchozím hodnotám. Analgezie se po podání fyzostigminu zvýšila. Analgetický účinek trval 40–60 minut. Somnolence po opioidech je způsobena poklesem acetylcholinu v CNS, podobný mechanismus je odpovědný i za respiračně depresivní účinek opioidů. Fyzostigmin byl použit Beilinem et al. [14] při pooperační analgezií morfinem aplikovaným PCA technikou. U pacientů byla v pooperační době podávána kombinace fyzostigminu s PCA analgezií morfinem. Spotřeba morfinu byla výrazně nižší a v pooperačním období byla výrazněji analgezie než ve skupině se samotným morfinem.

Dále byla zjištěna snížená hladina prozánětlivého cytokinu IL-1 beta, který se podílí na indukci hyperalgie v pooperačním období. Byl však větší výskyt nauzey a zvracení, zejména první dvě hodiny v pooperačním období. Na základě těchto výsledků je možno uzavřít, že kontinuální infuze fyzostigminu je užitečnou komponentou v multimodální pooperační analgezii.

7. Fyzostigmin a inhalační anestetika

Fyzostigmin částečně nebo úplně antagonizuje i některá anestetika používaná k celkové anestezii. Plourde et al. [15] zjistili v pokusech na dobrovolnících, že fyzostigmin částečně antagonizuje sevofluran. Skupině 8 dobrovolníků podali sevofluran v koncentraci vedoucí ke ztrátě vědomí. Poté podali fyzostigmin spolu s glykopyrolátem. Ztráta vědomí byla doprovázena snížením sluchových evokovaných potenciálů a snížením BIS (na 70 % bdělých hodnot). U 5 dobrovolníků došlo po fyzostigminu k návratu vědomí. U ostatních 3 subjektů nebyly pozorovány změny v chování. Fyzostigmin značně zvýšil hodnotu sluchových evokovaných potenciálů a také hodnotu BIS z 66 ± 12 na 74 ± 12 . Fyzostigmin tedy alespoň parciálně antagonizoval hypnotické účinky sevofluranu.

8. Fyzostigmin a benzodiazepiny

Fyzostigmin antagonizuje i sedaci navozenou benzodiazepiny. Svědčí o tom některé starší práce z konce 70. let [18], ale i novější studie Eberta et al. [17]. Celkem u 118 pacientek s malými gynekologickými výkony byl testován účinek fyzostigminu na pooperační somnolenci navozenou diazepamem v celkové dávce 25–40 mg při délce výkonu 20 minut. Autoři zjistili, že fyzostigmin v nitrožilní dávce 1–2 mg antagonizuje sedaci po diazepamu. Po 2 mg byl však vysoký výskyt nauzey a zvracení, takže doporučili jako optimální dávku pomalé podání 1 mg. Ve druhé studii dostalo 20 zdravých mužských dobrovolníků 5 mg midazolamu v intravenózní infuzi trávající 15 minut. Za 15 minut po skončení infuze podali flumazenil v dávce 0,4 mg, fyzostigmin v dávce 0,5 mg nebo placebo (fyziologický roztok) randomizovaným způsobem. Koncentrace midazolamu v plazmě byla měřena tekutou chromatografií. Farmakokinetika midazolamu nebyla ovlivněna ani flumazenilem, ani fyzostigminem. Midazolam způsobil na EEG snížení alfa vln ve srovnání s výchozími parametry. Po injekci flumazenilu a fyzostigminu došlo opět ke zvýšení jejich početnosti na EEG. Po placebu otevřeli dobrovolníci oči za $25,2 \pm 1,1$ minuty, po flumazenilu za $6,2 \pm 2,7$ minuty a po fyzostigminu za $15,4 \pm 3,4$ minuty. Fyzostigmin a flumazenil tedy antagonizovaly midazolamem navozenou sedaci. To dokazuje, že na sedativních účincích midazolamu se podílejí reverzibilní centrální anticholinergní mechanismy.

9. Fyzostigmin a dehydrobenzperidol

Bidwai et al. [16] uvádějí příznivé zkušenosti s ovlivněním pooperační somnolence navozené kom-

binací fentanyl-dehydrobenzperidol ve formě neuroleptanalgezie (NLA). V průběhu operačního výkonu podali v průměru 12,5 mg dehydrobenzperidolu a 0,25 mg fentanylu. Obě farmaka byla ovlivněna nitrožilním podáním fyzostigminu v dávce 2 mg. V pokusech na zvířeti prokázali Kubota et al. [19], že fyzostigmin v dávce 0,1 mg $\cdot$ kg⁻¹ intraperitoneálně antagonizuje částečně ketaminovou anestezii laboratorního potkana v dávce 100 mg $\cdot$ kg⁻¹ intraperitoneálně. Fyzostigmin zredukoval délku anestezie a snížil množství noradrenalinu v mediálním prefrontálním kortexu laboratorního potkana.

10. Fyzostigmin a ketamin

Fyzostigmin patrně částečně antagonizuje i účinky disociativního anestetika ketaminu. V britské armádě je po mnoho let používána intravenózní ketaminová anestezie. Polovina z 28 pacientů dostala na konci výkonu směs fyzostigminu s glykopyrolátem a polovina dostala stejný objem fyziologického roztoku. V zotavovacích časech byly statisticky významné rozdíly. Při anestezii u traumatických pacientů může zlepšený zotavovací profil použitím fyzostigminu po ketaminové anestezii vést k časnější evakuaci pacienta [20]. Engelhardt et al. [21] vyšetřovali v klinické studii na dobrovolnících vliv fyzostigminu v dávce 0,012 mg $\cdot$ kg⁻¹ i. v. na S+ ketamin v dávce 0,65 mg $\cdot$ kg⁻¹ i. v. následované infuzí rychlostí 2 mg $\cdot$ kg⁻¹hod⁻¹ v délce 15 minut. Poté aplikovali fyzostigmin v uvedené dávce. Ve srovnání s placebem však nenalezli výrazné rozdíly v rychlosti psychického zotavení. Je tedy zřejmé, že jsou velké difference v získaných výsledcích mezi jednotlivými autory.

11. Fyzostigmin a propofol

Fyzostigminem lze antagonizovat i hypnotický účinek propofolu [21]. U skupiny 17 dobrovolníků byl podán propofol mikroprocesorem řízenou pumpou ve stoupající koncentraci, dokud nedošlo k bezvědomí (neschopnost odpovědět na slovní výzvu, nepřítomnost spontánních pohybů). Propofol způsobil bezvědomí při plazmatické koncentraci $3,2 \pm 0,8$ ng $\cdot$ ml⁻¹. Bezvědomí bylo spojeno s redukcí sluchových evokovaných potenciálů. Fyzostigmin v dávce 28 μ g $\cdot$ kg⁻¹ vedl k návratu vědomí u 9 z 11 subjektů a zároveň došlo ke zvýšení sluchových evokovaných potenciálů. Rovněž BIS se zvýšil. U 6 dobrovolníků vedl skopolamin v dávce 8,6 μ g $\cdot$ kg⁻¹ k blokování fyzostigminem navozenému antagonismu bezvědomí a k poklesu BIS. Tyto nálezy svědčí o tom, že bezvědomí navozené propofolem je zprostředkováno alespoň částečně přerušením centrální cholinergní muskarinové transmise.

Fassoulaki et al. [23] studovali v prospektivní randomizované dvojité slepé studii vliv fyzostigminu na dávku propofolu nutnou ke ztrátě vědomí. U 40 nepremedikovaných žen podali 5 minut před indukcí anestezie propofolem 2 mg fyzostigminu nebo stejný objem fyziologického roztoku. Všechny pacientky dostaly celkovou anestezii pro výkony na prsu.

Fyzostigmin vedl ke zvýšení dávky propofolu nutné k navození bezvědomí z $2,0 \pm 0,4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ na $2,4 \pm 0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. To opět svědčí o účasti cholinergních mechanismů v účincích propofolu.

12. Indikace použití fyzostigminu v anesteziologii a intenzivní péči

A. Terapie centrálního anticholinergního syndromu (CAS)

CAS je relativně častou komplikací celkové anestezie. Po široké publicitě v 70. a 80. letech u nás částečně upadl v zapomnění, pozornost je mu věnována až v posledních letech [2, 24]. V současnosti již v Česku není dostupný domácí firemní preparát Fysostigmin, jehož použití bylo stejně zatíženo „off label“ indikací. Fyzostigmin jako substance je ale zatím stále k dispozici, a injekční roztok tak může být vyroben lékárnou, která má vybavení pro výrobu magistraliter připravených parenterálních přípravků.

Syndrom se manifestuje širokou škálou příznaků kolísajících mezi dvěma extrémy: hyperaktivitou vedoucí až ke křečím a útlumem vedoucím až ke kómatu. Z mnoha projevů lze vyjmenovat amnézii, dezorientaci, úzkost a neklid, bolest hlavy, sopor, útlum dýchání, logoreu, agitovanost, dysartrii, delirium, myoklonus, třes a křeče a ztrátu bezprostřední orientace [2, 5]. Je jasné, že vzhledem k tomu, že příznaky nejsou jednoznačné a není dostupný objektivní průkaz diagnózy CAS, existují značné odlišnosti v udávaném výskytu. Jediným kritériem, vedoucím ke stanovení diagnózy CAS, je odeznění příznaků po podání fyzostigminu. Fyzostigmin je možno vždy využít pro diferenciální diagnostiku v nejasných stavech poruchy vědomí. Pokud nedojde k odeznění stavu do 3–30 minut po aplikaci fyzostigminu, je třeba pátrat po jiné příčině. Podobné příznaky jako CAS může mít celá řada jiných komplikací. Patří sem hypoxie nebo hyperkapnie, předávkování opioidů nebo inhalačních anestetik, distenze močového měchýře, bolest, elektrolytová nebo acidobazická porucha, poruchy termoregulace, neurologická onemocnění, embolie, hormonální změny, abstinenční stavy, pankreatitida apod.

Neurofyziologicky dochází při CAS k bloádě centrálních a periferních muskarinových receptorů a ke snížení nabídky acetylcholinu v synaptické šterbině. Na vzniku CAS se může podílet celá řada lipofilních farmak s přímou vazbou na cholinergní receptory nebo nepřímo anticholinergním účinkem (tab. 5)

Centrální symptomy jsou u agitované formy charakterizovány stavy vzrušenosti, agitací, halucinacemi a delíriem (agitovaná forma). Při komatózní formě dochází ke zhoršení vědomí s amnézií, dysartrií, ataxií, somnolencí a soporem až k manifestnímu kómatu. K periferním symptomům patří suchost v dutině ústní, tachykardie, poruchy vidění, mydriáza, poruchy motility, gastrointestinálního traktu i poruchy mikce. Diagnóza CAS vyžaduje pečlivé vyloučení ostatních příčin, zvláště předávkování použitých anestetik.

Mnohá klinická pozorování prokázala, že centrální účinky jsou antagonistovatelné fyzostigminem. Při atypicky protražovaném probouzení po celkové anestezii nebo u pacientů na JIP se symptomy CAS je jeho iniciační dávka $0,04 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ podaná pomalu nitrožilně, rychlostí $1 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1}$. Nástup účinku je rychlý a poločas plazmatické eliminace je 20–30 minut. Trvání klinického účinku je do 120 minut [2]. Objeví-li se po odeznění účinků fyzostigminu projevy CAS znovu, je třeba dávku fyzostigminu opakovat; někteří autoři [7] doporučují pokračovat infuzí $1\text{--}2 \text{ mg} \cdot \text{hod}^{-1}$. Fyzostigmin vede kromě terapie CAS k rychlejšímu návratu jasného vědomí po inhalačních anestetikách, ketaminu, rychlejšímu návratu spontánní ventilace [25, 26], k lepší analgezii a snížené spotřebě analgetik v pooperačním období [27]. Fyzostigmin má minimum vedlejších účinků. Latasch et al. [10] provedli randomizovanou studii u 100 pacientů po cholecystektomii s cílem ověřit, zda rutinní podání fyzostigminu všem pacientům po operaci má nějaké nežádoucí účinky. Konstatovali, že fyzostigmin je bezpečný, ale vzhledem k frekvenci ho doporučují používat pouze v případech, kdy je přítomna některá ze známek suspektního CAS.

B. Fyzostigmin – svalový třes po operaci

Horn et al. [28] srovnávali vliv klonidinu, petidinu a fyzostigminu na výskyt svalového chvění po izofluranové anestezii. Hypotalamus je dominantní termoregulační centrum u savců a neurotransmitery vazopresin, adrenalin a noradrenalin hrají důležitou roli v kontrole tělesné teploty. Fyzostigmin zvyšuje jejich hladinu, a proto může zasahovat do svalového chvění. Po aplikaci placeba byl výskyt svalového chvění u pacientů ve 40 %, po fyzostigminu v 7 % a po klonidinu nebo petidinu v 0 % u celkem 60 pacientů. Z toho vyplývá, že fyzostigmin hraje roli v genezi a kontrole pooperačního svalového chvění. Je zajímavé, že petidin, který je velmi účinný proti svalovému chvění, se z části váže na α_{2B} adrenergní receptory.

Tabulka 5. Výběr farmak s možností způsobit CAS (příklady)

Nepřímo účinná anticholinergika	Přímo účinná anticholinergika
Opioidy (morfin, fentanyl)	alkaloidy belladony (atropin, skopolamin)
Injekční anestetika (ketamin, propofol)	antipsychotika (haloperidol, DHPB)
Inhalační anestetika (sevofluran, desfluran)	antidepresiva (amitriptylin, imipramin)
Lokální anestetika (mepivacain)	antiparkinsonika (amantadin)
Benzodiazepiny (diazepam, midazolam)	antihistaminika (difenhidramin, clemastin)
Alkohol	rostlinné jedy (durman)
Blokátory H_2 receptoru (cimetidin, ranitidin)	

C. Fyzostigmin – analgetický účinek

Již před několika desetiletími byly popsány cholinergní mechanismy nocicepce. Nikotinové a muskarinové receptory se nacházejí na různých úrovních nociceptivní dráhy. V oblasti míchy je *substantia gelatinosa* bohatá na muskarinové receptory. Fyzostigmin zvyšuje koncentraci acetylcholinu a noradrenalinu při akutní nocicepci (např. pooperační bolest). Také přechodně zvyšuje syntézu oxidu dusnatého a tím dochází k redukci chronické bolesti. A na úrovni mozku se nacházejí presynaptické a postsynaptické muskarinové receptory, které zprostředkují cholinergní analgezii. Také na periferních nervových zakončeních vzniká antinociceptivní účinek aktivací muskarinových receptorů [29]. Bolus 2 mg fyzostigminu má podobný analgetický účinek odpovídající 50 mg petidinu, trvající ovšem kratší dobu. Infuze fyzostigminu rychlostí 1 mg/hod u pacientů s PCA morfinem redukuje podstatně dávku opioidu při stejném analgetickém účinku. Tento efekt je pravděpodobně způsoben tím, že se fyzostigmin v organismu metabolizuje na eserolin, který má strukturu podobnou morfinu. Při použití fyzostigminu je ale třeba vzít v úvahu vyšší riziko výskytu nauzey a zvracení [29].

D. Alkoholová intoxikace

Chronický příjem alkoholu vede k mnohočetným změnám v hustotě receptorů a neurotransmiterových systémů. Dochází k „up regulaci“ DMNA receptorů a „down regulaci“ GABAergních receptorů. Výsledkem jsou excitační projevy při odnětí alkoholu. „Up regulaci“ dopaminergních receptorů v limbickém systému při chybějícím příjmu alkoholu dochází k emočním změnám až k agresivnímu chování. „Up regulace“ beta receptorů vede ke zvýšené citlivosti na katecholaminy při abstinenčním syndromu. Kromě toho dochází vlivem alkoholu ke snížení hladiny acetylcholinu v CNS, takže pacienti mohou mít anticholinergní syndromy. Z těchto patofyziologických úvah se vychází při použití fyzostigminu jak při akutní intoxikaci, tak i v prevenci deliria při odvykání od alkoholu.

Fyzostigmin a morbus Alzheimer

Alzheimerova choroba patří k nejčastěji se vysky-

tujícím demencím u lidí nad 65 let (incidence 5–10 %). Onemocnění se vyznačuje výraznou poruchou paměti a ostatních kognitivních funkcí a sociální maladaptací. Patofyziologicky spočívá snížení kognitivních funkcí v nedostatku acetylcholinu v CNS. Proto se při terapii zkouší inhibitory acetylcholinesterázy, jako je fyzostigmin a tacrin [29, 30]. Na terapii odpovídá asi 40 % pacientů s lehkou nebo středně těžkou demencí. Při dlouhodobé terapii však dochází ke zvýšení syntézy acetylcholinesterázy. V současné době se intenzivně pracuje na účinnějších centrálních inhibitech acetylcholinesterázy.

13. Závěr pro praxi

Centrální antagonist cholinesterázy fyzostigmin nachází uplatnění především při centrálním anticholinergním syndromu. Uplatňuje se jako adjuvanční terapie při intoxikacích antidepresivy, rostlinnými alkaloidy nebo při abstinenčních příznacích po alkoholu. Hlavní indikací však zůstává centrální anticholinergní syndrom. V anesteziologii se uplatňuje fyzostigmin především při léčbě svalového třesu po operaci a při protrahovaném probouzení, zejména u starších osob. Analgetické účinky fyzostigminu slibují perspektivu do budoucnosti.

V současnosti u nás není registrovaný žádný firemní preparát s fyzostigminem. Ze zahraničních preparátů vyrábí Köhler Anticholium[®] Injektionslösung, který obsahuje physostigminsalicylát 2 mg v jedné 5ml ampuli určené k intramuskulárnímu nebo nitrožilnímu podání. Indikací je intoxikace nebo předávkování atropinem, amfetaminem, tricyklickými antidepresivy, fenothiazinem, benzodiazepiny, antihistaminiky a k léčbě centrálního anticholinergního syndromu (podle Rote Liste). Preparát lze teoreticky dovést v rámci specifického léčebného programu, ovšem postup je poměrně složitý (příloha 1). Další možností je nechat přípravek připravit magistraliter v lékárně, která má patřičné oprávnění. Physostigminum jako účinná substance je dosud registrován. Na pracovišti jednoho z autorů (JM) používáme fyzostigmin jako 0,1% roztok k antagonizaci CAS na konci anestezie. (Recept viz příloha 2.)

Příloha 1. Specifické léčebné programy

Dne 6. 5. 2003 byla ve Sbírce zákonů ČR (Ministerstvo vnitra) pod č. 129/2003 zveřejněna novela zákona č. 79/1997 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů (dále jen zákon). Zákon, který nabyl účinnosti 5. 6. 2003, již neobsahuje institut výjimky z registrace a pro možné řešení obdobných případů zavádí „Specifické léčebné programy s využitím registrovaných humánních léčivých přípravků“. Praktická realizace uvedených programů bude podrobněji upřesněna v připravované novele vyhlášky č. 473/2000 Sb. a v pokynech ústavu. Níže uvedená informace je předběžná a bude po zveřejnění vyhlášky v případě potřeby aktualizována.

Podle § 31a zákona umožňují Specifické léčebné programy (dále jen Léčebné programy):

- a) použití,
- b) distribuci,
- c) výdej

humánních léčivých přípravků neregistrovaných, pokud jsou splněny následující podmínky:

- a) nedostupnost registrovaného léčivého přípravku nebo jiná mimořádná potřeba programu,
- b) přípravek je určen pro stavy závažně ohrožující lidské zdraví (jejich léčbu, prevenci či stanovení diagnózy),
- c) Ministerstvo zdravotnictví s přihlédnutím ke stanovisku SÚKL vydalo písemný souhlas s uskutečněním programu,
- d) použití přípravku probíhá podle předem vypracovaného a schváleného léčebného programu.

Předkladatel specifického léčebného programu:

- a) právnická nebo fyzická osoba,
- b) předkládá návrh léčebného programu (v souladu s náležitostmi stanovenými právními předpisy a pokyny ústavu) Ministerstvu zdravotnictví ČR k vydání souhlasu a SÚKL k vydání stanoviska,
- c) je odpovědný za průběh léčebného programu v případě jeho schválení a součinnost s MZ ČR a SÚKL.

Dokumentace předkládaná žadatelem

Dokumentace předkládaná žadatelem k vydání stanoviska SÚKL:

1. Formulář žádosti (pokyn UST-20) o vydání stanoviska k návrhu specifického léčebného programu.
2. Plán specifického léčebného programu se předkládá ve struktuře odpovídající protokolu klinického hodnocení, v českém jazyce, v jedné kopii, v rozsahu maximálně 10 stran.
3. Zdůvodnění programu, zejména odůvodnění opodstatněnosti návrhu léčebného programu, tedy zda předmětem je léčba, prevence či stanovení diagnózy vzácného onemocnění, zda není pro daný účel dostupný registrovaný humánní přípravek, anebo zda jde o jinou mimořádnou potřebu a jedná se o stavy závažně ohrožující lidské zdraví. Za stav závažně ohrožující lidské zdraví je považován stav, který může způsobit smrt, ohrozit život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, může mít za následek trvalé či významné poškození zdraví či vznik pracovní neschopnosti. V této části dokumentace není třeba dokládat vědeckou opodstatněnost podávání přípravku, která je předmětem níže uvedených preklinických a klinických údajů. Zdůvodnění programu může být předloženo samostatně nebo v rámci plánu léčebného programu.
4. Preklinické a klinické údaje v rozsahu odpovídajícím souboru informací pro zkoušejícího předkládané při žádosti o povolení

ní klinického hodnocení; v případě přípravků registrovaných v zahraničí je možné tyto údaje nahradit českým textem souhrnu údajů o přípravku či jinou souhrnnou informací pro zdravotnické pracovníky schválenou příslušným orgánem státu, ve kterém je přípravek registrován. V tomto případě je součástí této části dokumentace i prohlášení žadatele, že český překlad plně odpovídá textu schválenému příslušným orgánem státu, ve kterém je přípravek registrován.

5. Farmaceutické údaje o použitém přípravku v rozsahu odpovídajícím farmaceutickým údajům předkládaným s žádostí o povolení či s ohlášením klinického hodnocení; v případě přípravků registrovaných v zahraničí je možné tyto údaje nahradit předložením specifikací přípravku požadovanou pro jeho propuštění do použití a prohlášení o TSE a virologické bezpečnosti. V případě uskutečnění programu pak bude SÚKL následně vyžadovat před zahájením používání každé šarže doložení certifikátů o propuštění jednotlivých šarží přípravku v zemi výrobce. V případě přípravků registrovaných v některém státě Evropské unie, popř. Evropského hospodářského prostoru se farmaceutické údaje nepředkládají, je-li současně obsahem návrhu léčebného programu souhrn údajů o přípravku či jiná souhrnná informace pro zdravotnické pracovníky schváleny příslušným orgánem státu, ve kterém je přípravek registrován. Blížší podrobnosti ohledně předkládané farmaceutické dokumentace stanovuje pokyn KLH-19 [RTF], dostupný na webové stránce ústavu.
6. Informace pro pacienty v českém jazyce odpovídající přiměřeně informacím určeným subjektům klinického hodnocení (viz příloha č. 2 vyhlášky č. 472/2000 Sb., o klinickém hodnocení léčivých přípravků), popř. příbalové informace (viz příloha č. 3 vyhlášky č. 476/2000 Sb., o registracích léčivých přípravků).
7. Doklad o úhradě nákladů (podle § 65 zákona). Informace o výši úhrady a způsobu platby jsou uvedeny v sekci Správné poplatky a úhrady.

* * *

Příloha 2. Recept

Rp:	
Physostigmini	0,01 (miligrammata decem)
Aquae ad injectionem	ad 10 ml
Da ad lagenam	
Da tales doses No L (quinginta)	
Signa Physostigmin 1 mg/ml	

Poděkování: Děkuje doc. MUDr. B. Dvořáčkovi, CSc. za zpřístupnění některých historických odkazů a doplnění údajů a MUDr. M. Starcovi, CSc., za doplnění recentních farmaceutických informací.

Literatura

1. Dworacek, B., Ruprecht, J. *Physostigmine: Short history and its impact on anaesthesiology*. In Diz, J. C. et al., ed. *The history of Anaesthesia*. Elsevier 2002, p. 87–93.
2. Dvořáček, B. CAS – fyzostigmin a česká anesteziologie. *Anest. intenziv. Med.*, 2003, 14, s. 139–141.
3. Kleinwächter, L. Beobachtung über die Wirkung des Calabar-extracts gegen Atropin-Vergiftung. *Berliner klinische Wochenschrift*, 1864, 1, 38, s. 369–371.

4. Patočka J. Fyzostigmin: lék, který významným způsobem ovlivnil medicínu. *Kontakt*, 2004, 6, s. 224–229.
5. Ruprecht, J., Dworacek, B. *The central anticholinergic syndrome in the postoperative period*. In Prys-Roberts, C. et al., ed. *Internationale practice of anaesthesia*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 132, p. 1–11.
6. Ruprecht, J., Dworacek, B. Central anticholinergic syndrome during postoperative period. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 1990, 9, s. 295–304.
7. Katsanoulas, K., Papaioannou, A., Fridakis, O., Michaloudis, D. Undiagnosed central anticholinergic syndrome may lead to dangerous complications. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 1999, 16, p. 803–809.
8. Link, J., Papadopoulos, G., Dopjans, D., Guggenmoos-Holzmann, I., Eyrich, K. Distinct central anticholinergic syndrome following general anaesthesia. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 1997, 14, p. 15–23.

9. **Schneck, H. J., von Hundelshausen, B., Tempel, G., Brosch, R.** Modification of vigilance in the postanesthetic phase using physostigmine. *Anaesthesist*, 1985, 34, p. 456–461.
10. **Latasch, L., Muller, B., Freye, E.** Postoperative routine use of physostigmine on vigilance, cardiovascular parameters and need of analgesics. *Anesthesiol. Intensivmed. Notfall-med. Schmerzther.*, 2003, 38, p. 528–537.
11. **Ruppreht, J., Valkenburg, M., Dworacek, B., Osthoek, H.** Physostigmin versus naloxone in heroin overdose. *Clin. Toxicol.*, 1984, 21, p. 387–397.
12. **Weinstock, M., Roll, D., Erez, E., Bahar, M.** Physostigmine antagonizes morphine-induced respiratory depression but not analgesia in dogs and rabbits. *Br. J. Anaesth.*, 1980, 52, p. 1171–1176.
13. **Weinstock, M., Davidson, J. T., Rosin, A. J., Schnieden, H.** Effect of physostigmine on morphine-induced postoperative pain and somnolence. *Br. J. Anaesth.*, 1982, 54, p. 429–434.
14. **Beilin, B., Bessler, H., Papismedov, L., Weinstock, M., Shavit, Y.** Continuous physostigmine combined with morphine-based patient-controlled analgesia in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2005, 49, p. 78–84.
15. **Plourde, G., Chartrand, D., Fiset, P., Font, S., Backman, S. B.** Antagonism of sevoflurane anaesthesia by physostigmine: effects on the auditory steady-state response and bispectral index. *Br. J. Anaesth.*, 2003, 91, p. 583–586.
16. **Bidwai, A. V., Cornelius, L. R., Stanley, T. H.** Reversal of Inno-var-induced postanesthetic somnolence and disorientation with physostigmine. *Anesthesiology*, 1976, 44, p. 249–252.
17. **Ebert, U., Oertel, R., Kirch, W.** Physostigmine reversal of midazolam-induced electroencephalographic changes in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2000, 67, p. 538–548.
18. **Bidwai, A. V., Stanley, T. H., Rogers, C., Riet, E. K.** Reversal of diazepam-induced postanesthetic somnolence with physostigmine. *Anesthesiology*, 1979, 51, p. 256–259.
19. **Kubota, T., Hirota, K., Anzawa, N., Yoshida, H., Kushikata, T., Matsuki, A.** Physostigmine antagonizes ketamine-induced noradrenaline release from the medial prefrontal cortex in rats. *Brain Res.*, 1999, 840, p. 175–178.
20. **Hamilton-Davies, C., Bailie, R., Restall, J.** Physostigmine in recovery from anaesthesia. *Anaesthesia*, 1995, 50, p. 456–458.
21. **Engelhardt, W., Stahl, K., Marouche, A., Hartung, E., Dierks, T.** Ketamine racemate versus S-(+)-ketamine with or without antagonism with physostigmine. A quantitative EEG study on volunteers. *Anaesthesist*, 1994, 43, Suppl 2, S76–82.
22. **Meuret, P., Backman, S. B., Bonhomme, V., Plourde, G., Fiset, P.** Physostigmine reverses propofol-induced unconsciousness and attenuation of the auditory steady state response and bispectral index in human volunteers. *Anesthesiology*, 2000, 93, p. 708–717.
23. **Fassoulaki, A., Sarantopoulos, C., Derveniotis, C.** Physostigmine increases the dose of propofol required to induce anaesthesia. *Can. J. Anaesth.*, 1997, 44, p. 1148–1151.
24. **Málek J.** *Centrální anticholinergní syndrom.* In Jiránek, P., ed. *Sborník přednášek a abstrakt III. anesteziologické dny Vysočiny.* Jihlava : MSM 2004, s. 101–102.
25. **Snir-Mor, I., Weinstock, M., Davidson, J. T., Bahar, M.** Physostigmine antagonizes morphine-induced respiratory depression in human subjects. *Anesthesiology*, 1983, 59, p. 6–9.
26. **Berkenbosch, A., Olievier, C. N., Wolsink, J. G., DeGoe-de, J., Ruppreht, J.** Effects of morphine and physostigmine on the ventilatory response to carbon dioxide. *Anesthesiology*, 1994, 80, p. 1303–1310.
27. **Petersson, J., Gordh, T. E., Hartvig, P., Wiklund, L.** A double-blind trial of the analgesic properties of physostigmine in postoperative patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1986, 30, p. 283–288.
28. **Horn, E. P., Standl, T., Sessler, D. I., von Knobelsdorff, G., Buchs, C. et al.** Physostigmine prevents postanesthetic shivering as does meperidine or clonidine. *Anesthesiology*, 1998, 88, p. 108–113.
29. **Kleinschmidt, S., Ziegeler, S., Bauer, C.** Cholinesterase inhibitors. Importance in anaesthesia, intensive care medicine, emergency medicine and pain therapy. *Anaesthesist*, 2005, 54, p. 791–799.
30. **Liston, D. R., Nielsen, J. A., Villalobos, A. et al.** Pharmacology of selective acetylcholinesterase inhibitors: implications for use in Alzheimer's disease. *Eur. J. Pharmacol.*, 2004, 486, p. 9–17.
31. **Coelho, F., Birks, J.** Physostigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2001, CD001499.

Došlo 4. 1. 2006.

Přijato 11. 10. 2006.

Adresa pro korespondenci:
 Doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc.
 CEM IKEM Praha
 Vídeňská 800
 140 00 Praha 4
 e-mail: lahe@medicon.cz