

Centrální anticholinergní syndrom – zapomenutá diagnóza

Vágner J.¹, Votava J.¹, Spálený A.¹

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice Praha

Náš článek prezentuje kazuistiku pacientky s přetrvávající poruchou vědomí po vyvedení z celkové anestezie. 65letá pacientka s Crohnovou nemocí byla indikována k plánované laparoskopicky asistované ileocékální resekci. Operace proběhla bez komplikací v celkové anestezii. V bezprostředním poanestetickém období dominovala kvantitativní porucha vědomí charakteru výrazné somnolence až soporu. Stav vědomí se s postupujícím časem nelepšil, a proto byly pacientce s podezřením na protrahovaný účinek opioidů aplikovány naloxon a aminofylin. Jejich podání však nevedlo k úpravě stavu vědomí. Po vyloučení všech ostatních příčin poruchy vědomí jsme pomýšeli na centrální anticholinergní syndrom (CAS) a přistoupili k podání fyzostigminu. U pacientky došlo během minut k obnovení plné vigility, zrychlení psychomotorického tempa a zlepšení svalové síly. Další průběh hospitalizace probíhal bez pozoruhodností.

Klíčová slova: prodloužené zotavení z anestezie, fyzostigmin, anticholinergní syndrom.

Central anticholinergic syndrome – forgotten diagnosis

Our article presents a case report of patient with persistent impaired consciousness on awakening from general anesthesia. A 65-year-old patient with Crohn's disease was indicated for scheduled laparoscopic assisted ileocecal resection. The operation was performed without complications under general anesthesia. In the immediate post-anesthetic period, a quantitative disorder of consciousness of the nature of significant somnolence to sopor dominated. The state of consciousness did not improve over time and therefore naloxone and aminophyllin were administered to patients with a suspected prolonged opiate effects. However, their administration did not lead to an adjustment of the consciousness. After excluding all other causes of disturbances of consciousness, we considered central anticholinergic syndrome (CAS) and proceeded to the administration of physostigmine. Patients regained full alertness, accelerated psychomotor pace, and improved muscle strength within a minute. Further course of hospitalization without any sights.

Key words: prolonged recovery from anesthesia, physostigmine, anticholinergic syndrome.

Úvod

Po celkové anestezii dochází zpravidla během 15 minut k úpravě poruchy vědomí, pacient bývá lehce probuditelný a orientován osobou i místem. Nedojde-li k úpravě poruchy vědomí ani po 60–90 minutách od ukončení celkové anestezie, můžeme již hovořit o prodlouženém zotavení [1]. Pro anesteziologa představuje tento problém určitou výzvu zejména díky množství faktorů, jež se mohou podílet na jeho vzniku. Pro lepší přehlednost tyto faktory můžeme rozdělit do čtyř kategorií, jak je znázorněno v **tabulce 1** [1]. V rámci diagnostické rozvahy při poruše vědomí musíme v prvé řadě vyloučit pokračující vliv anestetik a podaných léčiv, následně ostatní metabolické a organické příčiny uvedené v **tabulce 2**. Nepodaří-li se nám příčinu objasnit a nadále pře-

trvá porucha vědomí, měli bychom pomýšlet na blokádu cholinergní transmise v centrálním nervovém systému (centrální anticholinergní syndrom – CAS) a vyzkoušet podání léku fyzostigmin. Ten způsobí blokádu acetylcholinesterázy zvýšením koncentrace acetylcholinu v mozku a tím zvýšenou aktivitu muskarinových receptorů. Acetylcholin je jedním z nejdůležitějších neurotransmiterů v CNS. Je známo, že procesy udržování vědomí jsou závislé na funkci retikulární formace, která je závislá na cholinergním systému [2]. Široce exprimované acetylcholinové receptory (muskarinové i nikotinové) se v CNS podstatným způsobem též podílejí na modulaci celé řady kortikálních aktivit, zejména bdění, spánku a konsolidace paměťových stop [3]. Inhibici centrální cholinergní neurotransmise buď přímým účinkem, nebo nepřímo modulací

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jan Votava, Jan.Votava@uvn.cz

Článek přijat redakcí: 18. 3. 2021; Článek přijat k tisku: 24. 5. 2021;

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2021; 32(3): 164–167

Tab. 1. Faktory podílející se na prodlouženém zotavení se z anestezie [1]

Osoba pacienta	Použité léky	Operační výkon / anestezie	Metabolické poruchy
Vysoký věk	Dávkování	Délka anestezie	Hypo/hyperglykemie
Pohlaví	Čas podání	Použití relaxancií	Hypo/hyponatremie
Genetická variabilita	Rozpustnost krev/plyn	Hypotenze	Hypotermie
Komorbidity	Metabolismus	Hypoxie	Hypotyreóza
Habitus	Exkrece	Embolizace	Jaterní/renální selhání
Kognitivní dysfunkce	Lékové interakce	Kardio/neurochirurgie	Acidóza
Epileptické záchvaty	Přetížení tekutinami		Koagulační porucha
CMP	Toxicita lok. anestetik		

Tab. 2. Diferenciální diagnostika CAS [10]

Metabolické	Hypo/hyperglykemie Těžká iontová porucha Jaterní selhání Ledvinové selhání Maligní hypertermie Feochromocytom Sepse
Respirační	Hypoxie Hyperkapnie
Neurologické	Hypoxické poškození Epilepsie Embolie
Psychiatrické	Narkolepsie Akutní psychóza
Iatrogenní	Reziduální kurarizace Relativní předávkování anestetiky

ostatních neurotransmiterů způsobují stovky farmak procházejících hematoencefalickou (HE) bariérou [4], včetně léků užívaných v běžné anesteziologické praxi, vyjma svalových relaxancií. Konkrétně se jedná o atropin, fentanyl, propofol, oxid dusný, inhalační anestetika a benzodiazepiny. Při aplikaci fyzostigminu v bezprostředním pooperačním období bylo studiem prokázáno zlepšení vigily s výraznou redukcí spotřeby analgetik [2]. Zvýšení hladiny acetylcholinu je možné využít k antagonizaci účinku opioidů na ventilaci a vědomí, bez ovlivnění jejich analgetického efektu. Dále fyzostigmin částečně nebo úplně antagonizuje i některá inhalační anestetika, benzodiazepiny, ketamin a dokonce propofol [2]. Lék má potenciálně příznivý vliv při použití u poruch vědomí, jako je delirium nebo kóma, zejména v případech, kdy je možnou příčinou otrava anticholinergními látkami. Je podáván pomalou intravenózní infuzí rychlostí 0,5 ml/h v dávce 2 mg u dospělých. Pomalá aplikace zajišťuje přednostní působení v CNS a minimalizuje vedlejší účinky v periferním nervovém systému. Použití fyzostigminu u poruch vědomí (delirium, kóma) bylo publikováno po šestileté retrospektivní studii a roční prospektivní studii autory J. J. Rasimas et al. Lék byl v jejím průběhu aplikován celkem 1197 pacientům a jeho účinnost na úpravu poruchy vědomí byla prokázána u téměř 80 % [5]. Četnost vedlejších účinků byla překvapivě nízká: arytmie 0,17 %, epileptické záchvaty 0,75 % a cholinergní příznaky (nauzea, zvracení, pocení, inkontinence) 6,4 % [5].

Kazuistika

Pacientka, 65 let, s prokázanou multifokální stenózou terminálního ilea při morbus Crohn byla indikována k plánované laparoskopicky asistované ileocekální resekci pro recidivující bolesti břicha a poruchu příjmu tuhé stravy s výrazným váhovým úbytkem (ztráta 10 kg během

3 měsíců, body mass index – BMI – 22 kg/m²). Pacientka se současně léčila s esenciální arteriální hypertenzí, depresivním syndromem a žaludeční dyspepsií při refluxní jícnové chorobě a hiátové hernii a byla sledována s diabetes mellitus II. typu kompenzovaném dietou. Z farmak užívala chronicky mesalazin, escitalopram, omeprazol, nebivolol, při bolestech metamizol a při poruše usínání alprazolam. Před více než 10 roky prodělala resekci děložního hrdla pro karcinom čípku, exstirpaci křečových žil dolních končetin a laparoskopickou cholecystektomii pro litiázu, všechny předcházející operační výkony proběhly v celkové anestezii bez komplikací. Předanestetické vyšetření hodnotilo perioperační riziko jako ASA II, zvolena byla celková anestezie s endotracheální intubací. Zavedení epidurálního katétru k pooperační analgezií pacientka odmítla. V den operace byla podána chronická medikace a k premedikaci midazolam 3 mg a atropin 0,5 mg intramuskulárně. K úvodu do anestezie pacientka dostala intravenózně propofol 150 mg, sufentanil 20 µg, rocuronium 40 mg a dýchací cesty byly hladce zajištěny endotracheální intubací. Anestezie byla dále vedena inhalačně isofluranem v rozmezí 0,8–1,2 obj % bez použití oxidu dusného. Doplněována byla sufentanilem (kont. 20 µg/hod i.v., podání ukončeno 30 min před koncem operace) a rocuroniem (celkem podáno 55 mg, poslední dávka 10 mg podána 35 min před koncem operace). Chirurgicky nekomplikovaná operace s minimální krevní ztrátou proběhla v klidné celkové anestezii a trvala 140 minut. S koncem výkonu byla antagonizována reziduální nervosvalová blokáda (sugammadex 200 mg i.v.) a pacientka byla při dostatečné spontánní ventilaci a po obnově ochranných reflexů dýchacích cest extubována. V bezprostředním poanestetickém průběhu dominovala výrazná somnolence až sopor, kdy na důrazný taktilní podnět pootevřela oči, pohledem nefixovala, intermitentně byly vyjádřeny bloudivé pohyby bulbů. Zornice byly izokorické, mydriatické, se zachovanou fotoreakcí. Na dotaz s latencí odpovídala pomalu, velmi tiše, jednoslovně. Byla orientována osobou a místem. Vyplázla jazyk, cíleně zvedla horní končetiny nad podložku a flektovala dolní končetiny v kyčlích a kolenou bez známek lateralizace se symetricky sníženou svalovou silou. Spontánní dýchání bylo eupnoické s dobrou mechanikou a oxygenací, na výzvu zvládla efektivně odkašlat. Oběh byl stabilní, TK mírně vyšší (v pásmu hypertenze předoperačních hodnot), pulz pravidelný okolo 80/min, dobře plněný. S úvahou o prodlouženém účinku anestetik byla pacientka sledována 45 minut na dospávacím pokoji. Ke zlepšení neurologického deficitu však nedošlo, a to ani po antagonizaci opioidu naloxonem 0,2 mg i.v., ani po podání nespecifického psychostimulancia aminofylinu 480 mg i.v. Proto byla pacientka k další péči přijata na chirurgickou jednotku intenzivní péče

(JIP), kde bylo provedeno kompletní laboratorní biochemické vyšetření včetně vyšetření krevních plynů, ve kterém nebyla nalezena žádná vysvětlující patologie. Po 2 hodinách od ukončení anestezie bylo pro přetrvávající výraznou somnolenci a adynamii doplněno neurologické vyšetření, které ozřejmilo diskrétní levostrannou faciální parézu a bylo vysloveno podezření na možnou cévní mozkovou příhodu (NIH Stroke Scale 2 body). Doplnili jsme tedy nativní CT mozku, které však bylo též s negativním nálezem. V diagnostické rozvaze bylo dále pomýšleno na možnou idiosynkrastickou reakci na podané léky [6] a též na centrální anticholinergní syndrom. Z toxikologického informačního střediska byl dovezen fyzostigmin, který není běžně dostupný a po 4 hodinách od konce operace byl pomalu intravenózně aplikován v dávce 2 mg. Za tři minuty od jeho podání došlo k obnovení plné vigility, zrychlení psychomotorického tempa, úpravě okulomotorické poruchy a ozřejmila se retrográdní amnézie. Došlo taktéž ke zlepšení svalové síly, tedy subjektivně, neboť tato skutečnost nebyla objektivizována žádným měřením. Nežádoucí účinky fyzostigminu se dostavily za 20 minut. Jednalo se o úporné kolikovitě bolesti břicha a zvracení, které odezněly po intravenózním podání 0,5 mg atropinu. Jiné obtíže se nevyskytly. Po 90 minutách začala být pacientka opět somnolentní a adynamická. Při srovnání se stavem před podáním fyzostigminu na tom byla lépe, a proto jsme již aplikaci neopakovali. Úplnou restituci neurologického stavu jsme pozorovali až po 12 hodinách od ukončení celkové anestezie. Další průběh hospitalizace byl již bez pozoruhodností a pacientka byla 5. pooperační den propuštěna do domácí péče.

Diskuze

Naše kazuistika nápadně připomíná v minulosti již popsané případy centrálního anticholinergního syndromu. Symptomy CAS se projevují ve dvou formách, formě delirantní a somnolentní. Příznaky delirantní formy zahrnují strach, neklid, zmatenost, křeče, zrakové či sluchové halucinace a také poruchy hybnosti a případně i záchvaty s křečemi. Pro somnolentní formu je typická únava, spavost, porucha hloubky vědomí charakteru soporu či koma, a také deprese dýchání až jeho zástava. K centrálním příznakům se také mnohdy přidávají příznaky periferní, které zahrnují typicky sucho v ústech, suchou, zarudlou a horkou pokožku, žízeň, zastřený zrak, mydriázu, obtížné močení a sníženou motilitu trávicího traktu [3]. Nespecifita těchto příznaků spolu s absencí jakýchkoli diagnostických testů má za následek, že dodnes chybí diagnostická kritéria a stanovení diagnózy je stále „ex juvantibus“ podáním fyzostigminu při klinickém podezření a vyloučení jiných pravděpodobných příčin poruchy vědomí (tab. 2) [1]. Někteří kritici z toho důvodu s nadsázkou

označují CAS za „central physostigmine responsive syndrome“, zároveň však nerozporují nutnost jeho léčby [7]. Zaměřit se slepě na CAS v rané fázi diagnostického procesu a opomenout například hypoglykémii, jež by se mohla prezentovat totožnými příznaky, by bylo závažným pochybením. V námi prezentovaném případě byla většina poruch, které mohou CAS imitovat, vyloučena. CT vyšetření mozku vyloučilo organické poškození, byť jsme si vědomi, že výpovědnější by bylo kontrastní vyšetření, či magnetická rezonance. Biochemické vyšetření krve (bilirubin, ALT, AST, ALP, GMT, urea, kreatinin, iontoqram, glykemie, astrup) vyloučilo závažný metabolický rozvrat i respirační insuficienci. Vzhledem k charakteru poruchy vědomí i topickému neurologickému nálezu nebylo zvažováno epileptické onemocnění a nebylo provedeno EEG vyšetření. Taktéž se nebyla vzhledem k velmi časnému vzniku poruchy po výkonu zvažována jako možná příčina. Inhalační anestetikum bylo již v době transportu na JIP eliminováno, stejně tak propofol a opioidy byly antagonistovány. Co tedy bylo příčinou klinického stavu pacientky? Klinické příznaky pozorované u pacientky jsou pro CAS sice typické, ale také velmi nespecifické. Proč by to tedy mohl být CAS? Pacientce byly podány léky, které mají potenciál daný syndrom vyvolat, dokonce jejich kombinace. Jednak užila alprazolam na noc před operací, ráno s premedikací pak byl podán intravenózně midazolam a intramuskulárně atropin, v průběhu anestezie pak bylo použito inhalační anestetikum i opioid. Tato kombinace léků, ačkoli není nijak neobvyklá, může CAS navodit, přičemž efekt podaného fyzostigminu tuto domněnku v našich očích potvrzuje. Časná aplikace fyzostigminu se vzhledem k jeho účinnosti a bezpečnosti jeví jako naprosto oprávněná nejen v námi prezentovaném případě. Fyzostigmin je jediným léčebně užívaným kompetitivním inhibitorem acetylcholinesterázy, který jakožto terciální amin prochází hematoencefalickou bariérou a zvyšuje svým účinkem hladinu acetylcholinu v CNS. Je prokázáno, že podání fyzostigminu také ruší centrálně depresivní účinek většiny anestetik (volatilní anestetika, oxid dusný, ketamin, opioidy, benzodiazepiny) a zkracuje dobu zotavení po celkové anestezii [2, 8]. Výše zmíněná Rasimasova studie [5] prokazuje i příznivý bezpečnostní profil. Podání fyzostigminu se v našem případě ukázalo jako užitečné s akceptovatelnými vedlejšími účinky. Vrátime-li se k CAS, zjistíme, že zmínky o něm nacházíme v literatuře velmi zřídka, poslední jsou z roku 2018 [9]. Stejně tak i zkušenosti kolegů anesteziologů s výskytem obdobných případů prakticky neexistují. Nabízí se tedy otázka, proč je centrální anticholinergní syndrom tak vzácným. Existuje vůbec? Byli jsme v námi popisované kazuistice svědky mizejícího CAS, nebo pouze očekávané odpovědi na fyzostigmin? Odpověď neznáme.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zasílána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. Vágner J. – tvorba článku, práce se zdroji, Votava J. – výběr kazuistiky, práce se zdroji, Spálený A. – odborný garant. **Financování:** Žádné. **Souhlas pacientky:** Pacientka byla poučena o charakteru článku a s jeho publikací vyjádřila souhlas.

LITERATURA

- Misal US, Joshi SA, Shaikh MM. Delayed recovery from anesthesia: A postgraduate educational review. *Anesth Essays Res.* 2016 May-Aug; 10(2): 164–172.
- Hess L, Málek J, Schreiberová J. Fyzostigmin a jeho použití v současné anesteziologii a intenzivní medicíně. *Anest. Intenziv.Med.* 2006; 17(6): 287–294.
- Ruprecht J, Dworacek B. Centrální anticholinergní syndrom (CAS) v pooperačním období. *Anesteziologie a neodkladná péče.* 1999; 10(3): 94–100.
- Mark Su, MD, MPH. Matthew Goldman, MD. Anticholinergic poisoning. UpToDate. 2020 [cit. 2020-03-24]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/anticholinergic-poisoning>.

5. Rasimas JJ, Sachdeva KK, Donovan JW. Revival of an antidote: bedside experience with physostigmine. *Toxicology Communications*. 2018; 2(1): 85–101. doi: 10.1080/24734306.2018.1535538
6. Cao X, Cui Y, White PF, Tang J, Ma H. Central anticholinergic syndrome vs. idiosyncratic reaction triggered by a small IV dose of atropine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016; 60(2): 270–273.
7. Cook B, Spence AA. Post-operative central anticholinergic syndrome. *Eur J Anaesthesiol*. 1997 Jan; 14(1): 1–2.
8. Piper SN. Do patients profit from physostigmine in recovery from desflurane anaesthesia? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51(3): 278–283.
9. Cho H, Kim J. Development of postoperative central anticholinergic syndrome due to low-dose intravenous fentanyl. *Saudi J Anaesth*. 2018; 12(2): 328–331.
10. Moos DD. Central anticholinergic syndrome: a case report. *J Perianesth Nurs*. 2007 Oct; 22(5): 309–321. doi: 10.1016/j.jopan.2007.05.006.