

УДК 616.831-008.4.

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.2.9>

ЦЕНТРАЛЬНИЙ АНТИХОЛІНЕРГІЧНИЙ СИНДРОМ

Вахновська Христина Іванівна,
асистент кафедри поліклінічної терапії, сімейної,
військової медицини та фармакології, клінічної фармакології
ДЗ «Луганський державний медичний університет»,
лікар-інтерн 2-го року спеціальності
«Анестезіологія та інтенсивна терапія»
КНП «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради

Шмігач Микола Миколайович,
лікар-анестезіолог 1-ї категорії КНП
«Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради

У статті розкрита проблема порушення пробудження пацієнта після анестезії, яка зустрічається у практиці кожного анестезіолога. У вигляді психомоторного збудження, м'язового тремору, заторможеного пробудження. Тільки в німецькомовних країнах вищевказані стани об'єднані в один патологічний синдром під назвою Центральний антихолінергічний синдром (ЦАС). Частота ЦАС складає близько 10% при загальній анестезії, а при регіонарній з седацією 3,3%. У відділенні інтенсивної терапії у пацієнтів, які знаходяться на ШВЛ, синдром спостерігається близько 5% від всіх випадків. В іспанській медичній літературі теж періодично згадується ЦАС. В той час як англійські анестезіологи стверджують, що стикаються з цим явищем вкрай рідко. З чим же пов'язана така кореляція? Можна стверджувати, що справа не в існуванні чи відсутності ЦАС, а в аналізі симптоматики при пробудженні пацієнта та підході для її купірування.

Ключові слова: CAS, ацетилхолін, псевдохолінестераза, фізостигмін.

Vakhnovska Khrystyna, Shmigach Micola. Central anticholinergic syndrome

The article addresses the problem of patient arousal disturbance after anesthesia, which is encountered in the practice of every anesthesiologist. This can manifest as psychomotor agitation, muscular tremor, or delayed arousal. In German-speaking countries, these states are combined into a single pathological syndrome called the Central Anticholinergic Syndrome (CAS). The frequency of CAS is approximately 10% during general anesthesia and 3.3% during regional anesthesia with sedation. In the intensive care unit, the syndrome is observed in approximately 5% of patients on mechanical ventilation. Spanish medical literature also periodically mentions CAS. English anesthesiologists, on the other hand, claim to rarely encounter this phenomenon. What is the reason for this correlation? It can be argued that the issue is not about the existence or absence of CAS, but about the analysis of symptoms during patient arousal and the approach to its management.

Key words: CAS, acetylcholine, cholinesterase, physostigmine.

Мета роботи – проаналізувати описані випадки ЦАС в англійській літературі, розглянути клінічний випадок пацієнтки з ЦАС та деталізувати симптоматику. Вивести нозології, з якими необхідно проводити диференційну діагностику центрального антихолінергічного синдрому, та критерії постановки цієї патології. Провести оцінку ефективності лікування ЦАС.

Матеріали та методи дослідження: проаналізована медична німецька література, в якій згадувалося про ЦАС, англійські джерела, де клініцисти описують стан, схожий на центральний антихолінергічний синдром. А саме досліджено 2 українських випадки ЦАС та 2 кейси CAS в США. 3 пацієнти є молодого віку (18-20р.) та 1 пацієнт старшого віку (70р.). Жіночої статі – 3 пацієнта, чоловічої статі – 1. Всі пацієнти є відносно здоро-

вими (ASA I-II). Розглянутий клінічний випадок пацієнтки молодого віку (18р.) ASA I з CAS з особистої практики.

Огляд та обговорення:

Необхідно розглянути патогенез центрального антихолінергічного синдрому для об'єктивної оцінки цього стану. ЦАС – це стан, за якого присутня відносна або абсолютна недостатність медіатора ацетилхоліну в нервово-м'язових синапсах. Який необхідний для збудження нервового волокна.

На думку Бортнік Д.І. та Дмитрієва Д.В., обов'язковою умовою для виникнення CAS є те, що фармакологічні засоби мають бути ліпофільними та проходити крізь гематоцефалічний бар'єр, де блокують мускаринові холінергічні рецептори, що призводить до

симптомів центрального антихолінергічного синдрому [13].

В основі ЦАС лежить недостатність ацетилхоліну. Але виникає запитання, чому тоді симптоматика включає в себе протилежні стани? Це пояснюється фармакологією холінорецепторів та їх розташуванням в організмі. Існують М-холінорецептори, які чутливі до мускарину та розташовані у мембранах клітин, які іннервуються постгангліонарними парасимпатичними волокнами (провідна система серця, залози зовнішньої секреції, непосмуговані клітини бронхів, ШКТ, сечовидільних шляхів), нейрони деяких відділів ЦНС (кора головного мозку, ретикулярна формація). Та Н-холінорецептори, які чутливі до нікотину, локалізуються у синокаротидних клубочках, хромафінних клітинах мозкової речовини наднирникових залоз, клітин скелетних м'язів. М-холінорецептори поділяються на 5 підтипів M_1 - M_5 . Також потрібно враховувати локалізацію рецепторів. А саме M_1 -холінорецептори існують в вегетативних гангліях та ЦНС, M_2 -рецептори – серце, M_3 -рецептори – гладкі м'язи та екзокринні залози, M_4 -рецептори – серце, ЦНС, стінки альвеол, M_5 -рецептори – ЦНС, слинні залози, райдужка, мононуклеари крові. Існують G-білки, які відіграють важливу роль у збудженні всіх підтипів М-холінорецепторів. Так, наприклад, ефект АЦХ на $M_{1,3,5}$ відтворюється за допомогою Gq-білка, що буде виражатися в збудженні. Дія ацетилхоліну на $M_{2,4}$ -рецептори реалізується за допомогою Gi-білків – при їх стимуляції розвиваються тормозні ефекти.

Ацетилхолін – складний ефір четвертинного аміноспирту – холіну та оцтової кислоти. Медіатор зв'язується з холінорецепторами постсинаптичної мембрани, викликаючи потенціал дії, тобто відбувається деполяризація нейрону за участі Na-K-насосу, який поширюється на аксон. Існує псевдохінестераза (бутирилхінестераза), яка синтезується у печінці. Основна функція якої – руйнування ацетилхоліну та деяких ЛЗ (атропін, дитилін, атракуріум, новокаїн) [14].

Клініка

Існують центральні та периферичні симптоми центрального антихолінергічного синдрому. Перші включають в себе пригнічення свідомості, дезорієнтацію, емоційну лабільність, паніку, психомоторне збудження, судоми, амнезію, пригнічення дихання. До периферичних відносять: тахікардію, аритмії, фібриляцію та тріпотінню передсердь, мідріаз, сухість шкірних покривів, затримку сечовипускання, зниження моторики кишечника.

В роботі Demet Dogan Erol виділені такі форми ЦАС: коматозна, ажитована, післянаркозне м'язове тремтіння [15]. Перша форма проявляється пригніченням свідомості аж до коми, а також пригніченням дихання, сонливістю, апатією. Ажитована форма – у вигляді галюцинацій, судом, емоційної лабільності, дезорієнтації, психомоторного збудження. Післянаркозне м'язове тремтіння характеризується тремором, емоційною лабільністю.

Клінічний випадок

Пацієнтка 18 років госпіталізована у відділення ЛОР на планову резекцію носової перегородки. З анамнезу захворювання: зміщена носова перегородка від народження. Скарги на утруднене носове дихання, слизові виділення з носу, хрипіння уночі. Передопераційні дослідження включали в себе загальний аналіз крові, глюкозу крові, коагулограму, загальний білок, альбумін, креатинін, сечовину, АЛТ, АСТ, загальний аналіз сечі, кров на групу крові та резус-належність, ЕКГ. Всі аналізи в межах норми. На ЕКГ – синусовий ритм. ІМТ пацієнтки – 21,6. Алергічний анамнез не обтяжений. Хронічні захворювання заперечує. Медикаменти протягом останнього тижня не вживала. За класифікацією за ASA відповідає класу ASA I. Проведений тест на хоріонічний гонадотропін, який негативний. В день операції за 30хв. до оперативного втручання в палаті проведена премедикація: р-н Фентанілу 100 мкг д/м, р-н Атропіну сульфат 0,1% – 0,5 мл д/м. Під час підготовки пацієнтки в операційній виконано неінвазивний моніторинг артеріального тиску – 115/70 мм.рт.ст., пульс – 87/хв., сатурація крові – 99-100%. Під час індукції: преоксигенація киснем 50% через лицеву маску. Дихальні шляхи були провідні, вентиляція адекватна. Індукція проводилася розчином Сібазону 0,5% – 2,0 мл, Фентанілу – 100 мкг, Пропофолу – 150 мг, Атракуріум – 35 мг. Через 2 хв. після настання міорелаксії проведено інтубацію трахеї ендотрахеальною трубкою № 7,5, яка проведена на глибину 22см. Аускультативно везикулярне дихання білатерально. Вітальні показники після ввідної анестезії були в нормі. Під час підтримання наркозу використано Фентанілу – 400 мкг, Пропофолу – 300 мг, Дексаметазону – 4 мг, Парацетамол – 1% – 100,0 мл. Протягом всієї анестезії життєві показники відповідали нормі. Оперативне втручання тривало 45 хв. Вихід з анестезії розпочався з того, що пацієнтка почала спонтанно дихати, у зв'язку з чим переведена на режим СРАР на наркозно-дихальному апараті Capina. Через 10 хв. у пацієнтки відновилося свідомість, виникла

ажитація та тремор нижніх кінцівок, нерівномірне дихання, на прохання відкрити очі реакції немає, підняти голову може на 2-3 сек, показати язик не може, зжати пальці лікаря може тільки злегка та дуже повільно. На цей момент пульс – 110/хв., АТ – 120/80 мм.рт.ст., SpO₂ – 98%. Вербальна стимуляція посилювала збудливість пацієнтки. Шкірні покриви були блідо-рожеві та сухі. Вирішено транспортувати пацієнтку у відділення інтенсивної терапії. В палаті стан залишався попереднім. Температура – 36,7°C. Лабораторні показники та ЕКГ – відхилень не показали. Проведено диференційну діагностику зі злоякісною гіпертермією, але температура була нормальною. Гіпоксія виключена, оскільки проведений аналіз газів артеріальної крові (рН – 7,39 PaCO₂ – 35 мм.рт.ст., PaO₂ – 99 мм.рт.ст., BE – 1,7 мЕкв/л, HCO₃ – 22 ммоль/л, лактат – 1,1 ммоль/л). Порушення функції печінки та нирок лабораторно не підтвердилося. Передозування лікарськими засобами для анестезії та наркотичними анальгетиками неможливе, оскільки дозування титрувалося строго відносно маси тіла пацієнтки. Тому було запідозрено АХС (антихолінергічний синдром). Після чого повільно було введено атропіну сульфат 0,1% – 0,7 мл для профілактики побічних ефектів неостигміну та через 1 хвилину ввели Прозерин 0,05% – 3,0 мл. Через 60 сек дихання стало рівномірним, пацієнтка заспокоїлась та самостійно відкрила очі, тремор зник, підняти голову могла більше чим на 5 сек, показувала язик та зжимала пальці лікаря з однаковою силою як правою та лівою рукою. Пульс нормалізувався до 85/хв. Вирішено екстубувати трахею пацієнтки з попередньою санацією. Після чого пацієнтка дихала самостійно глибоко та адекватно. SpO₂ – 98% при FiO₂ – 0.21. Аускультативно дихання проводилося на всі легеневі поля. Вітальні функції стабілізувалися. Пацієнтка почала розмовляти. Висловлювала скарги на загальну слабкість.

Лікування CAS

Підтримка вітальних функцій пацієнта. Виключення інших причин, які могли призвести до ЦАС. Лікування синдрому одночасно і є критерієм для постановки діагнозу ЦАС. Класичний фармакологічним препаратом для лікування ЦАС є фізостигмін, тобто інгібітор псевдохолінестерази. Цей ЛЗ проникає через гематоцефалічний бар'єр, тому купірує як центральну, так і периферичну симптоматику. Дозування фізостигміну – 0,03-0,04 мг/кг. Дія препарату відмічається на 5-15 хвилин. Якщо є необхідність повторного введення фізостигміну, то вводять 1-2 мг/год за допомогою лінеомату до зникнення симптомів ЦАС. Можна застосовувати Галантамін або Прозерин (Неостигмін). Варто зазначити, що останній погано проникає через ГЕБ, тому центральну симптоматику знімає менше.

У 100% проаналізованих джерелах лікування ЦАС є однаковим. Етіологія та патогенез мають схожість у кожному джерелі, оскільки, синдром на сьогодні недостатньо вивчений.

Висновки

Більшість лікарів-анестезіологів як в Україні, так і в закордонній практиці використовують симптоматичне лікування CAS. В основі розвитку ЦАС лежить недостатність медіатора ацетилхоліну. Найчастіше в анестезіологічному забезпеченні ЦАС викликають такі лікарські засоби: атропіну сульфат, пропофол, мідозолам, фентаніл, ізофлюран. Основний критерій діагностики та «золотий стандарт» способу лікування буде одним і тим самим – введення інгібітора бутирилхолінестерази. Найбільш ефективним засобом лікування є Фізостигмін. За його відсутності можна застосовувати Галантамін або Неостигмін. CAS має великі перспективи дослідження на світовій медичній арені. Адже досі не існує уніфікованого підходу до цього стану, який має місце в практиці кожного лікаря-анестезіолога.

ЛІТЕРАТУРА

1. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. / M.J. Burns [et al.]. *Ann. Emerg. Med.* 2000. Vol. 35, № 4. С. 374–81.
2. Distinct central anticholinergic syndrome following general anaesthesia. *Eur. J. Anaesthesiol.* 1997. Vol. 14, № 1. P. 15–23.
3. Kochs, E. *Anästhesiologie*. Stuttgart-New York : Georg Thieme Verlag, 2008. 1392 p.
4. Longo, V.G. Behavioral And Electroencephalographic Effects Of Atropine And Related Compounds. *Pharmacol. Rev.* 1966. Vol. 18, № 2. С. 965–996.
5. Síndrome anticolinérgico en anestesia / J. Gómez Parra [et al.]. *Rev Mex Anest.* 2003. Vol. 26, № 4. С. 209–216.
6. Katsanoulas K. Papaioannou A. Faidakis O. et al. Undiagnosed central anticholinergic syndrome may lead to dangerous complications. *Eur J Anaesthesiol.* 1999. P. 803–809.
7. Mantri S, Fullard M, Gray SL, Weintraub D, Hubbard RA, Hennessy S, et al. Patterns of Dementia Treatment and Frank Prescribing Errors in Older Adults With Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 2018 Oct 1.

8. Magin PJ, Morgan S, Tapley A, McCowan C, Parkinson L, Henderson KM, et al. Anticholinergic medicines in an older primary care population: a cross-sectional analysis of medicines' levels of anticholinergic activity and clinical indications. *J Clin Pharm Ther.* 2016 Jun 27. P. 582.
9. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/812644-overview>
10. Інструкція Прозерин. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=8943>
11. Інструкція Атракуріум. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=35666>.
12. Інструкція Фентаніл. Посилання URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=5481>.
13. Bortnik D. I., Dmytriiev D. V Central anticholinergic syndrome (CAS) in anesthesiology: a narrative review. URL: <https://core.ac.uk/download/pdf/267991734.pdf>.
14. Daniel D. Moos CRNA, MS Central Anticholinergic Syndrome: A Case Report. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S108994720700158X>.
15. Demet DOĞAN EROL, Ömer GEÇİCİ Central anticholinergic syndrome secondary to atropine treatment of organophosphate poisoning*. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1479-8301.2006.00149.x>.

REFERENCES

1. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. / M.J. Burns [et al.] // *Ann. Emerg. Med.* – 2000. – Vol. 35, № 4. C. 374-81.
2. Distinct central anticholinergic syndrome following general anaesthesia / J. Link [et al.] // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 1997. – Vol. 14, № 1. – P. 15-23.
3. Kochs, E. *Anästhesiologie* / E. Kochs, H.A. Adams, C. Spies. – Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 2008. C. 1392 p.
4. Longo, V.G. Behavioral And Electroencephalographic Effects Of Atropine And Related Compounds / V.G. Longo // *Pharmacol. Rev.* – 1966. – Vol. 18, № 2. C. 965-996.
5. Síndrome anticolinérgico en anestesia / J. Gómez Parra [et al.] // *Rev Mex Anest.* – 2003. – Vol. 26, № 4. C. 209-216.
6. Katsanoulas K. Papaioannou A. Faidakis O. et al. Undiagnosed central anticholinergic syndrome may lead to dangerous complications. *Eur J Anaesthesiol.* 1999; C. 803-809.
7. Mantri S, Fullard M, Gray SL, Weintraub D, Hubbard RA, Hennessy S, et al. Patterns of Dementia Treatment and Frank Prescribing Errors in Older Adults With Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 2018 Oct 1.
8. Magin PJ, Morgan S, Tapley A, McCowan C, Parkinson L, Henderson KM, et al. Anticholinergic medicines in an older primary care population: a cross-sectional analysis of medicines' levels of anticholinergic activity and clinical indications. *J Clin Pharm Ther.* 2016 Jun 27. C. 582.
9. Internet link <https://emedicine.medscape.com/article/812644-overview>
10. Instructions Prozerin. Link <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=8943>
11. Atracurium instruction. Link <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=35666>
12. Instructions Prozerin. Link <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=5481>
13. Bortnik D. I., Dmytriiev D. V Central anticholinergic syndrome (CAS) in anesthesiology: a narrative review. <https://core.ac.uk/download/pdf/267991734.pdf>
14. Daniel D. Moos CRNA, MS Central Anticholinergic Syndrome: A Case Report <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S108994720700158X>
15. Demet DOĞAN EROL, Ömer GEÇİCİ Central anticholinergic syndrome secondary to atropine treatment of organophosphate poisoning*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1479-8301.2006.00149.x>