

ANTICHOLINERGIKA, SEROTONERGIKA

MUDr. Josef Gut

Dětské oddělení NsP, Česká Lípa

Další část toxikologického seriálu je věnována dvěma klinicky příbuzným syndromům: otrava léky s anticholinergním účinkem (anticholinergní toxický syndrom) a předávkování léky vyvolávajícími serotoninový exces na receptorech CNS (serotoninový syndrom).

1. Anticholinergní toxický syndrom

Acetylcholin je neurotransmiterem neuromuskulárního spojení, všech autonomních pregangliových nervových vláken, všech parasympatických postgangliových vláken a některých postgangliových sympatických vláken (potní žlázy v kůži) a některých synapsí CNS. Receptory pro něj jsou dvojího typu – nikotinové (ganglia, nervosvalová ploténka) a muskarinové (na všech efektorových buňkách, včetně potních žláz, v CNS pak v míše, extrapyramidovém systému, retikulární formaci, vestibulárním systému a kůře). V současnosti je dostupných několik desítek látek s různým stupněm anticholinergního účinku.

Z toxikologického pohledu hovoříme o anticholinergním toxickém syndromu v případech, ve kterých léky nebo toxiny kompetitivně inhibují acetylcholin na muskarinových receptorech centrálního i periferního nervového systému (7). Vzhledem k tomu, že typickým protagonistou v tomto směru je atropin, někdy je také používán termín atropinový nebo antimuskarinový syndrom. Nikotinové receptory jsou mnohem méně citlivé k působení anticholinergik, a nehrají proto významnou roli při intoxikaci. Děti zvláště kojeneckého a batolecího věku jsou citlivější k účinku anticholinergních látek, mají i delší eliminační poločas (významně větší citlivost je navíc udávána u dětí s Downovým syndromem). Pouze anticholinergika s kvartérní aminoskupinou (např. propanthelin a gastrointestinální spasmolytika) prakticky nepřechází přes hematoencefalickou bariéru (HEB), a proto neprodukuje centrální příznaky, naproti tomu většina anticholinergik (atropin, homatropin...) přes HEB prochází velmi snadno, a proto v klinickém obraze intoxikace dominují centrální příznaky, které často mají protahovaný a undulující charakter, protože některá z nich prochází enterohepatickou recirkulací. Vznik toxických projevů vykazuje významnou interindividuální rozdílnost ve spektru, tíži i v závažnosti na požitou dávku.

Z centrálních příznaků je typická agitovanost, dezorientace, porucha kognitivních funkcí. Klinický obraz intoxikace bývá zpravidla měnlivý: období téměř normální komunikace jsou náhle vystřídána epizodami neadekvátních odpovědí případně nesrozumitelného drmolání, náhlé úzkosti, hledání a sbírání neexistujících předmětů,

kteří signalizují přítomnost halucinací. Pacienti často hovoří s nepřítomnými lidmi a zvířaty. Méně často jsou přítomny ataxie, tremor, rigidita, křeče eventuálně kóma (tabulka 1).

Periferní příznaky jsou především způsobeny bloádou potních a slinných žláz: suchost sliznic i kůže. V důsledku zablokování kožní perspirace a současné tachykardie, která je dalším z vyvolaných příznaků intoxikace, vzniká hypertermie někdy i nebezpečného stupně. Významným diagnostickým příznakem je pak mydriáza bez reakce na osvit, která zpravidla dlouho doznívá i po ústupu celkových příznaků. Je třeba také věnovat pozornost retenci moče.

Spektrum léků s anticholinergním účinkem je široké a nejdůležitější jsou uvedeny v tabulce 2. Substance s tímto efektem jsou navíc obsaženy v celé řadě rostlin (čeleď lilkovitých: Rulík zlomocný – *Atropa belladonna*, smrtelné mohou být u dítěte již 3–4 bobule, *Durman obecný*, *Blín černý*) a hub (*Muchomůrka tygrovitá*).

Antimuskarinové účinky má i celá řada jiných léků, po kterých byly kazuisticky popsány delirantně halucinatorní stavy: po midazolamu, lorazepamu, vincristinu, pentoxifylinu, piperazinu, ketaminu, propranololu, vigabatrinu, topiramátu, acykloviru, antimarialicích, sulfonamidech, cimetidinu a marihuaně. Z pediatrického pohledu k nejčastějším původcům anticholinergního syndromu patří promethazin (Prothazin) a cyproheptadin (Peritol) pro jejich snadnou dostupnost.

V diferenciálně diagnostické rozvaze je třeba zvážit otravu sympatikomimetiky, teofylinovými preparáty a tyreoidálními hormony, abstinenční syndrom, chronickou otravu sali-

cyláty, eventuálně maligní neuroleptický syndrom, serotoninový syndrom (viz dále).

K otravě u dětí dochází zpravidla při náhodném požití léků. V literatuře je ale popsán i malý počet případů intoxikace při aplikaci očních kapek nebo transdermálních forem v běžném dávkování (3, 4, 6). Sami jsme tuto zkušenost také publikovali in extenso v Čs. pediatrii (2).

Na tomto místě je uvedena jen krátká rekapitulace této kazuistiky pro ilustraci anticholinergního syndromu. Jedenáctileté dívce byly 2 měsíce aplikovány kapky s atropinem, zpočátku do každého oka 1 kapka, v posledním týdnu jen 1 kapka do levého oka. Od doby nasazení matka zaznamenala opakovanou nykturii. Den před přijetím upadla při chůzi na WC, následně začala mluvit nepřiléhavě a zmateně, viděla nějaké červy a měla pocit, že je na poli. Přes noc spala klidně, jen se budila k močení. Bez polyurie, nezvracela. Intoxikaci a trauma matka vylučovala. Následný den ráno byla odeslána k hospitalizaci. Při přijetí kardiopulmonálně kompenzována, eupnoe, hydratována, kůže čistě bez eflorescencí. Tělesná teplota: 37,4 °C. Na otázky chvílemi odpovídá přiléhavě s náhlými změnami stavu: odpovídá nepřiléhavě a zmateně a posléze nesrozumitelně drmolí a mumlá. Epizodicky logorhea a agitovanost se stavy úzkosti a hledáním neexistujících předmětů, které dělají dojem halucinatorního stavu. Stoj stabilní, ale kolísavý, chvílemi tah doleva. Bulvy ve střední rovině bez nystagmu. Pravá zornice mydriatická okrouhlá, nereagující na osvit, levá elipsoidní střední velikosti, patrně laterálně synechie, bez reakce na osvit. Suché rty a lehce oschlé sliznice. Bez traumatických známek na hlavě a krku. Dýchání

Tabulka 1.

Centrální příznaky: agitovanost, dezorientace, útlum, halucinace (vizuální, taktilní, sluchové), nesrozumitelná řeč, ataxie, tremor, rigidita svalů, „sbírání předmětů“, svlékání se, křeče

Periferní příznaky: hypertermie, suché sliznice a kůže, mydriáza, tachykardie, červená kůže, flush, vyšší krevní tlak, retence moče i stolice

Tabulka 2. Nejdůležitější léky s anticholinergním účinkem

atropin, homatropin, skopolamin

kvartérní spasmolytika: butylscopolamin, oxyphenon, trospium, flavoxat, oxybutinin, propiverin

fenothiaziny (prometazin, prochlorperazin), difenhydramin

antiparkinsonika: biperidin (Akineton), amantidin, trihexyfenidyl

cyklická antidepresiva

antiarytmika: quinidin, disopyramid

myorelaxancia

antiepileptika: karbamazepin

neuroleptika: perfenazin, chlorpromazin, chlorprothixen

čisté, akce pravidelná 140–150 za minutu. Diagnosticky uzavřeno jako halucinatorně-delirantní stav, který nevyžadoval zklidnění neuroleptiky. Dostatečným opatřením byla observace a vlídné zacházení, které vedlo ke zklidnění bez rizika agrese vůči sobě i okolí. Během následujících 48 hodin skutečně došlo k postupnému zklidnění psychických projevů, tachykardie i mydriázy. Toxikologickým vyšetřením byla prokázána jen přítomnost atropinu v moči.

Zajímavým sdělením je popis případu 3 větších dětí, které byly intoxikovány skopolaminem z nosních kapek, kam se dostal omylem při přípravě magistraliter přípravku (5). Nástup příznaků je rychlý.

V diagnostice vedle typického klinického obrazu může rychle pomoci vyšetření žaludečního obsahu, ale spíše moče na přítomnost toxických látek včetně atropinu. Samozřejmě nutno dle konkrétní situace zvážit i možnost organického poškození CNS (tumor, cévní příhoda, zánět) nebo rozvoj schizofrenního onemocnění.

Základním opatřením je monitorace vitálních funkcí (EKG, TK, tělesná teplota, diuréza) a symptomatická léčba (snížení teploty, sedace, antikonvulziva) a podpůrná léčba (výplach, podání živočišného uhlí). Specifickým antidotem je fyzostigmin, v dávce 0,02 mg/kg i. v. během 5–10 minut, eventuálně v opakovaných dávkách pro krátký poločas účinku. Je vyhrazen jen pro výrazné stavy agitace, refrakterní křeče a supraventrikulární tachykardii s hypotenzí. Prognóza je zpravidla dobrá.

2. Serotoninový syndrom (1)

Anticholinergní syndrom má řadu společných znaků s další jednotkou, která byla definována teprve nedávno. Serotoninový syndrom (SS) je potenciálně život ohrožující jednotkou, vznikající v důsledku nežádoucího lékového efektu při obvyklém dávkování, náhodném nebo sebevražedném požití velkého množství léků a také v důsledku neočekávaných lékových interakcí. Nové generace antidepresiv (především SSRI: selektivní serotonin reuptake inhibitory) jsou významně bezpečnější než klasická tricyklická antidepresiva, ale v souvislosti s velkým rozšířením serotoninergních léků (vedle SSRI i moderní antimigrenika a antiemetika – tabulka 3) v běžné praxi je třeba o možnosti vzniku SS vědět. Spektrum jeho klinických projevů široké a velmi proměnlivé, a proto mnohdy bývá jeho možnost opomíjena a obtíže bývají přičítány jiným příčinám. Příznaky se mohou objevit

právě i v důsledku lékové interakce s preparáty, které mají též serotoninergní efekt (zvyšují množství mediátoru serotoninu v receptorech centrálního i periferního nervstva). V některých případech byly klinické projevy zaznamenány již po užití prvních dávek. SS může být vyprovokován také abúzem excitačních drog.

Serotoninergní receptory jsou umístěny v CNS především v středočárových oblastech od mezimozku po mozkový kmen v strukturách, které se podílejí na regulaci bdění, příjmu potravy, tělesné teploty, emocí, sexuálního chování a zvracení, vedle toho se také podílejí na regulaci svalového napětí a nocicepcie, cévního tonu a gastrointestinální motility. Serotoninové receptory jsou dnes děleny do 7 velkých skupin, které se pravděpodobně při vzniku příznaků SS podílejí v různých kombinacích.

Klinický obraz je široký, od mírných příznaků až po život ohrožující stav. Obecně lze shrnout projevy do triády: změny mentálního stavu, autonomní hyperaktivita a neuromuskulární abnormality. Mezi mírné projevy řadíme tremor, myoklonie, hyperreflexie, akatizii, tachykardii, zvýšené pocení, mydriázu a průjem. Při vystupňování se pak připojuje alterace mentálního stavu: předrážděnost, agitovanost a nespavost, doprovázené zvláštními rotačními pohyby hlavou se sklonem k extenzi krční páteře. V těžkých případech dochází k vystupňování tachykardie, tremoru a agitovanosti až vznikem delirantního stavu. Objevuje se hypertermie 41 °C a trvalá hypertonie až rigidita svalová. Tito jedinci jsou ohroženi vznikem těžké metabolické laktátové acidózy a rhabdomyolýzy, křečemi, akutním renálním selháním a rozvojem diseminované intravaskulární koagulopatie. Dlouhodobě léčení pacienti zpravidla mívají mírné až střední příznaky, které však mohou být akcentovány interakcí s novou další medikací. Těžké případy SS se objevují rychle v průběhu několika hodin od požití velké dávky či od změny dávkování. Diagnózu SS nelze podepřít žádným specifickým laboratorním vyšetřením

Tabulka 3. Proserotoninergní léky

SSRI: např. sertralin, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, citalopram
antidepresiva: buspiron, clomipramin, venflaxin
monoaminoxidasové (MAO) inhibitory:
antikonvulziva: valproát
analgetika: tramadol, fentanyl, pentazocin
antiemetika: ondansetron, granisetron, metoclopramid
antimigrenika: sumatriptan
drogy: amfetamin (ecstasy), LSD
herbální produkty z třezalky, lithium

a lze ji stanovit pouze na základě souhrnu anamnestických, klinických a laboratorních znaků. Mezi nejdůležitější znaky náleží tremor, svalová rigidita, klonus spontánní i indukovatelný, při celkové agitovanosti, suchých sliznicích a kůži, mydriáze, zvýšeném pocení, tachykardii a febrilii až hypertermií a zvýšené peristaltice střev. Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit anticholinergní syndrom (normální svalový tonus, bez průjmu, normální reflexy, bez zvýšeného pocení a svalových klonů), maligní hypertermický syndrom a maligní neuroleptický syndrom.

Léčba je založena na odstranění toxické látky nebo na vysazení medikace a na symptomatické léčbě věnované základním životním funkcím (kardiopulmonální stabilita, dostatečná diuréza, kontrola křečí). Velká část lehkých a středních intoxikací odeznívá spontánně do 24 hodin, ale při požití léků s protražovaným účinkem nutno počítat s delším průběhem. Pacienti s hypertermií vyžadují svalovou relaxaci a zavedení umělé plicní ventilace. Neklid lze kontrolovat benzodiazepiny, vystupňovanou agitaci chlorpromazinem. Je možno též využít serotoninového antagonisty cyproheptadinu.

Nové generace antidepresiv jsou obecně bezpečnější, ale vzhledem k jejich stále vzrůstajícímu rozšíření lze očekávat i stoupající riziko náhodného nebo sebevražedného požití a možných toxických interakcí s dalšími léky. Je vhodné proto zvýšit povědomí v lékařských kruzích o možnosti vzniku serotoninového syndromu.

Literatura

- Boyer E, Shannon M. The serotonin syndrome. *NEJM* 2005; 352: 1112–1120.
- Gut J. Jaká je vaše diagnóza? *Čs. Pediatr.*, 2004; 59, 9: 462.
- Hamborg-Petersen B. Toxic effect of scopolamine in eyedrops in children. *Acta Ophthalmol.* 62, 1984; No. 3: 485–488.
- Kortabarría R. Toxic psychosis following cycloplegic eyedrops. *DICP*, 24, 1990; No. 7–8: 708–709.
- Marx D, Janečková M, Kmínek A. Vícečetná intoxikace skopolaminem obsaženým v magistraliter připravených nosních kapkách. *Čs. Pediatr.*, 47, 1992; No. 9: 553–555.
- Muller J, Wanke K. Toxic psychoses from atropine and scopolamine. *Fortschrift. Neurol. Psychiatr.*, 66, 1998; No. 7: 289–295.
- Selden B, Curry S. Anticholinergics. In Reisdorff E, Roberts M, Wiegenstein J. *Pediatric Emergency Medicine*. W. B. Saunders, Philadelphia 1993: 693–700.