

Марков Ю.І.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

## Антихолінергічний синдром (лекція)

**Резюме.** У лекції розглянуто питання етіології, патогенезу, діагностики, диференціальної діагностики та лікування антихолінергічного синдрому.

**Ключові слова:** антихолінергічний синдром; отруєння; діагностика

### Вступ

Стан здоров'я населення є одним з індикаторів суспільного прогресу, потенціалом економічного зростання та безпеки держави, що посідає чільне місце в системі цінностей будь-якої цивілізованої країни [1]. На стан здоров'я населення впливає низка соціально-економічних, екологічних, біологічних та інших детермінант [2].

Бурхливий прогрес хімічної та фармацевтичної промисловості призвів до перенасичення побуту лікарськими засобами та речовинами, здатними за певних умов здійснити негативний вплив як на навколишнє середовище, так і на здоров'я окремо взятого індивідуума. У таких випадках нерідко виникають отруєння, що є постійною проблемою клінічної медицини [3]. З кожним роком відзначають стрімке зростання техногенної, екологічно обумовленої патології та захворюваності. Актуальність цих проблем укотре підтвердилася в Україні у зв'язку з аварією потяга з жовтим фосфором 16.07.2007 р. біля с. Ожидів (Буський район Львівської області) [4].

На госпітальному етапі випадки гострих отруєнь найчастіше попадають у поле професійної діяльності лікарів-токсикологів чи анестезіологів. З іншого боку, поширення таких випадків вимагає від лікарів інших спеціальностей (насамперед медичних працівників першого контакту — лікарів загальної практики — сімейної медицини чи медицини невідкладних станів (догоспітальний етап)) професійної компетенції та швидкого вирішення організаційних і клінічних завдань.

Складні клінічні випадки нерідко потребують консультації та лікування в психіатра чи нарколо-

га (наприклад, у випадках токсикоманії та коморбідних поведінкових розладів і девіації; судомного синдрому внаслідок вживання психоактивних речовин) [5]; лікаря-дерматолога (у разі появи токсикодермій) [6], інфекціоніста, окуліста, отоларинголога, невролога (наприклад, у разі появи нейропаралітичного чи офтальмоплегічного синдромів, паралічу м'язів глотки, язика, гортані при ботулізмі) [7] тощо.

Серед продуктів харчування надзвичайно важливими є продукти рослинного походження. Самі рослини є також корисними як харчові продукти. Проте деякі рослини мають значний потенціал токсичності [8–10].

З давніх часів люди знали рослини, зокрема такі, як беладонна звичайна (*Atropa belladonna*), дурман звичайний (*Datura stramonium*), блекота чорна (*Hyoscyamus niger*), що відомі своїми нейротропними властивостями. Речовини, що входять до складу цих рослин, при потраплянні в шлунок та слизові оболонки рота, носа, очей можуть зумовити сильні отруєння, інколи, особливо в дітей, надто тяжкі, аж до летальних наслідків [11–14].

Центральний антихолінергічний синдром (АХС) після загальної анестезії з'являється і в дітей, і в дорослих. Такі інтраопераційні випадки, як гіпоксія або зупинка серця, можуть відігравати роль тригерів для його виникнення [15].

Загальновідомі проблеми фармакотерапії в пацієнтів похилого віку — насамперед поліпрагмазія, недотримання дозування, безконтрольний прийом ліків та побічні реакції при цьому [16, 17], що створюють передумови виникнення в них ускладнень. Серед таких нерідко спостерігають АХС.

## Аспекти патогенезу

Антихолінергічні агенти (М-холінолітичні засоби) є антагоністами М-холінергічних рецепторів. Механізм дії речовин цієї групи полягає в тому, що вони усувають ефекти ацетилхоліну внаслідок блокування М-холінореактивних систем (рецепторів) нейронів центральної (ЦНС) та вегетативної нервової системи. На периферії до них відносять холінореактивні системи клітин, що отримують інервацію від постгангліонарних парасимпатичних нервів (серце, гладенькі м'язи, залози). Деякі постгангліонарні симпатичні волокна, що активують потові залози та здійснюють вазодилатацію, також секретують ацетилхолін. Ацетилхолін — один із найважливіших нейротрансмітерів в організмі. Він активує переважно М-холінореактивні рецептори, за умови швидкого та масивного надходження в кров діє також і на Н-холінореактивні системи (вегетативні ганглії, наднирники, скелетні м'язи), що пояснюється нестійкістю медіатора, що швидко розкладається ацетилхолінестеразою. Дія ацетилхоліну на периферичні М-холінореактивні рецептори супроводжується розширенням кровоносних судин, уповільненням серцевої діяльності, зниженням артеріального тиску, звуженням зіниць, посиленням перистальтики, а також посиленням скорочень гладеньких м'язів бронхів (бронхоспазм), матки, жовчного та сечового міхурів, посиленням секреції бронхіальних, слинних і потових залоз. Прояви дії М-холінореактивних систем на периферії призводять до протилежних ефектів. У ЦНС холінергічні нейрони розташовані хаотично. Переважна їх локалізація — кора головного мозку, гіпокамп, стріатум, ядра ретикулярної формації мозкового стовбура. Центральна ацетилхолінова система здійснює вплив на регуляцію сну та бадьорості, увагу та пам'ять, почуття спраги, больову чутливість, терморегуляцію, а також деякі аспекти локомоторної активності (включаючи модуляцію ефектів дофаміну). Останнім часом прискіплює увагу дослідників прикуто до гормональних (поза нервової системи) ефектів ацетилхоліну. На сьогодні ацетилхолін розглядають як нейрогуморальний нейротрансмітер, оскільки він може функціонувати і як медіатор (локальний клітинний сигнальний агент), і як гормон. Механізм розвитку АХС пояснюється не повністю. Маніфістація антихолінергічного синдрому з боку ЦНС — це результат антагонізму ацетилхоліну та М-холінергічних систем у центральних кіркових та підкіркових М-рецепторах як наслідок недостатнього вивільнення ацетилхоліну. Ступінь вираженості проявів АХС із боку ЦНС пов'язаний зі здатністю відповідних агентів проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Важливо також те, що синапси, що містять М-рецептори, можуть локалізуватися на гальмівних нейронах як кори, так і базальних гангліїв. У зв'язку з цим наслідки блокади або активації М-рецепторів на поведінковому рівні виявляються надто індивідуально, їх вираженість та направленість залежать від конкретної хімічної структури того чи іншого препарату. Крім того, депресія

М-холінергічної трансмісії (блокада М-рецепторів) не тільки обумовлена дією М-холінергічних систем, але й залежить від патологічних ефектів із боку інших нейротрансмітерних систем.

## Виклад основного матеріалу

Видатні досягнення науки в галузі холінергічної медіації обернулися в певному значенні зворотним боком медалі. Так, під час Другої світової війни стало відомо, що гітлерівські війська мали на озброєнні нервово-паралітичні гази. Виявилось, що ці отрути є сильними незворотними інгібіторами холіністерази, що викликають, згідно з механізмом дії, сильний міоз (функціональну сліпоту), гіперсаливацію, бронхоспазм, діарею, розлади свідомості, паралічі, летальні наслідки. На щастя, застосувати ці бойові отруйні речовини гітлерівським військам не вдалося. Однак вони знову нагадали про себе, коли в 1995 році в токійському метрополітені в диверсійних цілях був використаний зарин. За хімічною природою ці гази є фосфорноорганічними сполуками (ФОС) [18].

До специфічних бойових отруйних речовин серед інших відносять нервово-паралітичні отрути: табун (GA), зарин (GB), зоман (GD), циклозарин або циклогексил зарин (GF) і метилфосфонову кислоту (VX). Механізм дії: нервово-паралітичні отрути, які зв'язуються з наявною в організмі ацетилхолінестеразою, що призводить до накопичення ацетилхоліну. Унаслідок цього виникають: міоз, нежить, утруднене дихання, втрата свідомості, апное, судоми, параліч і рясна секреція [19].

Токсикологи зі стажем пам'ятають про поширені серед підлітків отруєння тареном, що знаходився в індивідуальних аптечках на складах цивільної оборони для застосування як протиотрути бойових отруйних речовин. Так звані дігери та сталкери знаходили цей препарат та використовували для отримання психотичного галюцинаторного ефекту, оскільки, крім основної дії, препарат викликав розлади свідомості та реалістичні галюцинації.

**Диференціальна діагностика АХС** проводиться у двох напрямках. Перший: розпізнавання токсиндромів, що є подібними до АХС. Другий: диференціальна діагностика окремих клінічних діагнозів, для яких притаманним є АХС (тобто уточнення самого АХС).

Серед відомих медіаторних токсиндромів, крім АХС, розрізняють: М-холінергічний (мускариновий), Н-холінергічний (нікотинний), змішаний М- та Н-холінергічний,  $\alpha$ -адренергічний,  $\beta$ -адренергічний, змішаний  $\alpha$ - та  $\beta$ -адренергічний, симпатолітичний [20]:

— артеріальна гіпотензія, брадикардія та звуження зіниць є типовими для М-холінергічного (мускаринового) та симпатолітичного токсиндромів і не характерними для АХС (симпатолітичний синдром спостерігають при отруєннях клофеліном (клонідином), опіатами, фенотіазинами; М-холінергічний синдром є характерним, наприклад, при отруєннях мухоморами);

— виражена сухість шкірних покривів та зниження перистальтики кишечника — типові ознаки АХС та симпатолітичного синдрому, проте в першому

випадку ці прояви більш виражені, а перистальтика може бути відсутньою;

— основні прояви Н-холінергічного (нікотинового) синдрому: збудження, тахікардія або брадикардія, тремор, міофібриляції, параліч м'язової активності, зіниці інтактні, перистальтика збережена (такі прояви можуть бути, наприклад, при отруєннях ФОС);

— змішаний Н-, М-холінергічний синдром проявляється: збудженням, міозом, гіпергідрозом, посиленням перистальтики кишечника, міофібриляції, тенденцією до брадикардії та зниженням артеріального тиску (наприклад, отруєння ФОС, карбаматами, барбітуратами, серцевими глікозидами, метіоніном, передозування аміностигміну);

— при  $\alpha$ -адренергічному синдромі відсутні тахікардія (типова — артеріальна гіпертензія з рефлекторною брадикардією) та сухість шкірних покривів, що є симптомами АХС. При цьому також слід урахувати те, що в останньому випадку вираженіше ослаблення перистальтики кишечника ( $\alpha$ -адренергічний синдром спостерігають при отруєннях ефедрином);

— для  $\beta$ -адренергічного синдрому типовими є артеріальна гіпотензія з рефлекторною тахікардією; інтактні зіниці або їх розширення (отруєння амінофіліном (еуфіліном), кофеїном, сальбутамолом);

— для змішаного  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренергічного синдрому характерними проявами є: артеріальна гіпертензія з тахікардією, розширення зіниць, гіпергідроз, сухі шкірні покриви та слизові оболонки (наприклад, при отруєнні амфетаминами, кокаїном, ефедрином, амітриптиліном (у ранній фазі дії), засобами від нежиті з адреноміметиками, амінофіліном (еуфіліном), кофеїном, фенциклідином, ЛСД, інгібіторами моноаміноксидази, тиреоїдними гормонами).

Ще виділяють опіюїдний синдром, основні клінічні прояви якого — артеріальна гіпотензія, прояви начебто проведеної седації (кома), гіповентиляція, гіпотермія. Але такі прояви не відмічаються при АХС.

## Клінічні прояви та діагностика

Знання топіки та функції М-, Н-,  $\alpha$ - і  $\beta$ -рецепторів, класифікації токсикантів за вибірковою токсичністю та ретельна оцінка таких параметрів, як артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, розміри зіниць у міліметрах, наявність/відсутність гіпергідрозу та активність перистальтики кишечника [20], та наявність практичного досвіду в клінічній токсикології суттєво спрощують діагностику медіаторного токсиндрому [21].

Клінічні прояви АХС: делірій, тахікардія, гіпер-, нормотензія, мідріаз, сухість шкіри, її почервоніння, зниження перистальтики, затримка сечовипускання, гіперкінези (наприклад, при отруєннях антигістамінними засобами, антидепресантами, седативними нейролептиками, беладоною, дурманом, блекотою) [11].

Гостра інтоксикація медикаментами — основна причина делірію, особливо в пацієнтів стаціонару, оскільки вони найчастіше приймають велику кількість ліків. У цьому разі їм насамперед слід відмінити практично всі препарати, окрім необхідних для

підтримки життєдіяльності, — це як діагностичний, так і лікувальний метод [22].

Важливе значення в діагностиці має токсикологічний анамнез. Такі анамнестичні дані, як відомості про прийом певних лікарських препаратів (антигістамінні засоби, антидепресанти, нейролептики, холіноблокатори, алкалоїди беладонни), спрощують діагностичний процес. Але слід урахувати також можливість прийому хворими і комбінованих препаратів, таких як беласпон, белатамінал, белоїд. При цьому діагностика токсиндрому на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах суттєво утруднюється через фазність дії препаратів. Так, при отруєнні белоїдом збудження через дію холіноблокатора самостійно змінюється пригніченням ЦНС, що зумовлено дією барбітурату [20]. На правильність діагностики негативно може вплинути запізніла (а інколи і її відсутність) лабораторна верифікація. Слід урахувати також можливість токсикологічної лабораторії, що нерідко мають обмежений спектр якісної ідентифікації токсиканту, а кількісно встановити його наявність на біосередовищах взагалі нерідко неможливо.

У деяких випадках отруєння виникають при прийомі суміші ліків, компоненти яких можуть мати протилежні механізми дії на автономну нервову систему. Відповідно токсиндроми можуть змінюватися в часі [20]. Трапляються випадки одночасного прийому медикаментів та етилового алкоголю (чи його сурогатів) або наркотичних речовин, що становить не тільки клінічну, а й соціальну проблему певних груп населення.

У клінічній практиці автора був випадок, коли доводилося відмінити діагноз «ботулізм» на догоспітальному етапі, виставлений колегами, оскільки ретельний збір токсикологічного анамнезу в поєднанні з даними клінічного огляду з відповідним аналізом усіх симптомів свідчив про наявність у пацієнта АХС. Це дозволило спростувати діагностичні сумніви та констатувати отруєння атропіноподібною речовиною, що підтвердилося на стаціонарному етапі дообстеження та лікування [21].

Частіше лікувальні заходи в разі виникнення АХС унаслідок отруєння здійснюють медичні працівники медицини невідкладних станів згідно з Уніфікованим клінічним протоколом екстреної медичної допомоги «Гострі отруєння» (наказ Міністерства охорони здоров'я від 15 січня 2014 року № 34 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації екстреної медичної допомоги»).

Алгоритм надання допомоги передбачає: визначення АХС, нормалізацію серцевої діяльності та дихання, застосування антидотної терапії (галантамін дорослим пацієнтам по 10–20 мг/добу), промивання шлунка зондовим методом.

Оскільки пацієнти здатні здійснювати непередбачувані дії, які можуть завдати шкоди як власному здоров'ю і життю, так і оточуючим, слід їх обов'язково фіксувати, що особливо важливо для здійснення таких лікувальних заходів, як штучна вентиляція легень та промивання шлунка.

Пацієнти підлягають госпіталізації передусім у центри (відділення), де можливе проведення антидотної терапії та штучної детоксикації, що надають вторинну медичну допомогу, із найбільшими терапевтичними можливостями. У випадках, коли стан пацієнта стабілізований після проведення детоксикації та антидотної терапії за місцем пригоди, або у випадках масових отруєнь, що не потребують спеціального лікування, можливо транспортування пацієнтів в інші стаціонари.

Важливе значення на госпітальному етапі в умовах відділення інтенсивної терапії відведено методам інтенсивної терапії, таким як інфузійна терапія, за показаннями — гемосорбція, гемодіаліз.

У кожному закладі охорони здоров'я обов'язково повинен бути розроблений і затверджений локальний протокол медичної допомоги.

Локальний протокол медичної допомоги повинен бути доведений до кожного, хто бере участь у наданні медичної допомоги пацієнтам із гострими отруєннями на догоспітальному етапі.

## Список літератури

1. *Реальное богатство народов: доклад о развитии человека.* — Нью-Йорк: Программа развития организации Объединенных Наций, 2010 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [www.un.org/ru/development/hdr/2010/hdr\\_2010\\_complete.pdf](http://www.un.org/ru/development/hdr/2010/hdr_2010_complete.pdf). — Название с экрана.

2. *Комиссия по социальным детерминантам здоровья. Ликвидировать разрыв в течение жизни одного поколения. Соблюдение принципа справедливости в здравоохранении путем воздействия на социальные детерминанты здоровья: заключительный доклад Комиссии по социальным детерминантам здоровья.* — Женева: ВОЗ, 2009 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [www.who.int/social\\_determinants/thecommission/finalreport/ru/index.html](http://www.who.int/social_determinants/thecommission/finalreport/ru/index.html). — Название с экрана.

3. *Интенсивная терапия острых отруєнь: Навч. пос. / А.В. Говенко, Р.М. Кішко, Т.М. Левченко, Г.П. Хитрий; за ред. В.І. Зубкова.* — К.: Віпол, 2010. — 188 с.

4. *Зербіно Д.Д., Колінковський О.М., Петрук С.О., Похлебаєв О.О. Гостре інгаляційне отруєння продуктами горіння жовтого фосфору: клініко-лабораторні прояви // Укр. мед. час.* — 2008. — 1/63. — I–II. — С. 71–78.

5. *Чуприков А.П., Педак А.А. Клиническая наркология.* — К.: Институт нейропсихиатрии А. Чуприкова; Николаев: Атолл, 2006. — 362 с.

6. *Радионов В.Г. Энциклопедический словарь дерматовенеролога.* — Луганск: ЛОТ, 2009. — 616 с.

7. *Шлапак І.П., Голубовська О.А., Галушко О.А. Инфузійна терапія інфекційних хвороб: Посібник-довідник для лікарів-інтернів і слухачів курсів удосконалення вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації.* — К., 2015. — 288 с.

8. *Krenzelok E.P., Mryos R. Friends and foes in the plant world: a profile of plant ingestions and fatalities // Clin. Toxicol. (Phil.).* — 2011 Mar. — 49(3). — 142–149.

9. *Awada A., Atallah D., Zoghbi A. Anticholinergic syndrome after intoxication by lupine seeds (Tourmos) // J. Med. Livan.* — 2011 Oct–Dec. — 59(4). — 233–4.

10. *Sriapha C., Tongpoo A., Wongvisavakorn S., Rittitert P., Trakulsrichai S., Srisuma S., Wananukul B. Plant poisoning in thailand: a 10-year analysis from ramathibodi poison center // Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* — 2015 Nov. — 46(6). — 1063–76.

11. *Семенов Е.В., Спринц А.М., Бучко В.М. Клиническая токсикология лекарственных средств. Холинотропные препараты.* — СПб.: Лань, 1999. — 160 с.

12. *Nikolaou P., Papoutsis I., Stefanidou M., Dona A., Maravelias C., Spiliopoulou C., Athanasis S. Accidental poisoning after ingestion of «aphrodisiac» berries: diagnosis by analytical toxicology // J. Emerg. Med.* 2012 Jun. — 42(6). — 662–5.

13. *Melvin K., Hourani D. Datura stramonium toxicity mistakenly diagnosed as «bath salt» intoxication: a case report // W.V. Med. J.* — 2014 Jan–Feb. — 110(1). — 22–5.

14. *Glatstein M., Danino D., Wolyniez I., Scolnik D. Seizures caused by ingestion of Atropa belladonna in a homeopathic medicine in a previously well infant: case report and review of the literature // Am. J. Ther.* — 2014 Nov–Dec. — 21(6). — 196–8.

15. *Gharavifard M., Razavi M., Ghandehari Motlagh M., Ziyaeifard M. Central Anticholinergic Syndrome due to Hypoxia-Induced Bradycardia in a Child with Difficult Intubation Undergoing Complete Dental Restoration: A Case Report // J. Dent (Tehran).* — 2014 Sep. — 11(5). — 610–2.

16. *Lukazewski A., Mikula B., Servi A., Martin B. Evaluation of a web-based tool in screening for medication-related problems in community-dwelling older adults // Consult. Pharm.* — 2012 Feb. — 27(2). — 106–13.

17. *Hanlon J.T., Semla T.P., Schmader K.E. Medication misadventures in older adults: literature from 2013 // J. Am. Geriatr. Soc.* — 2014 Oct. — 62(10). — 1950–3.

18. *Машковский М.Д. Лекарства XX века.* — М.: Новая волна, 1998. — 320 с.

19. *Невідкладна військова хірургія: Пер. з англ. Розділ 30. Хімічні ураження.* — Київ: Наш формат, 2015. — С. 395–400.

20. *Афанасьев В.В. Неотложная токсикология.* — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 384 с.

21. *Марков Ю.І. Гострі отруєння: спадкоємність у наданні невідкладної допомоги між догоспітальним і стаціонарним етапами // Матеріали наук.-пр. конф. «Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій», м. Чернівці, 13–14 жовтня, 2009.* — С. 51–55.

22. *Делирий // Тейлор Р.Б. Трудный диагноз: В 2 т. — 2-е изд.* — М.: Медицина, 1992. — Т. 1: Пер. с англ. — С. 452–464.

Отримано 18.12.2016 ■

Марков Ю.И.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.А. Шупика, г. Киев, Украина

### Антихолинергический синдром (лекция)

**Резюме.** В лекции рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения антихолинергического синдрома.

**Ключевые слова:** антихолинергический синдром; отравление; диагностика

Yu.I. Markov

Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv, Ukraine

### Anticholinergic syndrome (lecture)

**Abstract.** The lecture covered questions of pathogenesis, etiology, diagnostics, differential diagnostics and treatment of anticholinergic syndrome.

**Keywords:** anticholinergic syndrome; poisoning; diagnostics