

Sto šedesát let od izolace kokainu a 115 let od syntézy prokainu – historie lokálních anestetik a jejich objevitelů

Málek J.

Klinika anesteziologie a resuscitace 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady Praha
Komise pro historii ČSARIM JEP

Článek podává přehled objevu kokainu, jeho anestetických i stimulačních účinků a historii syntézy a použití dalších významných lokálních anestetik včetně osob, které se do této historie významně zapsaly.

Klíčová slova: historie, lokální anestetika, kokain, prokain, lidokain, Karl Koller, William Halsted, Torsten Gordh.

One hundred and sixty years since isolation of cocaine and 115 years since synthesis of procaine – history of local anaesthetics and their pioneers

The article presents discovery of cocaine, its anaesthetic and stimulative effects, history of synthesis and use of other significant local anaesthetics as well as notable names connected with this history.

Key words: history, local anaesthetics, cocaine, procaine, lidocaine, Karl Koller, William Halsted, Torsten Gordh.

Od listů koky k izolaci kokainu

Domorodí Indiáni z Peru žvýkali listy z koky (*Erythroxylum coca*, obr. 1) nejméně tisíc let před tím, než tento keř objevili Evropané. Zbytky lístků koky byly objeveny na mumiích, tváře deformované žvancem koky jsou zobrazené na keramice [1]. Kromě stimulačních účinků se předpokládá, že domorodci znali i lokálně anestetické účinky drogy a sliny s rozžvýkanou kokou byly používány ke zmírnění bolesti při provádění trepanace lebek, ve které inčtí odborníci dosáhli pozoruhodných úspěchů (více než dvojnásobné přežití oproti trepanovaným vojákům z občanské války Severu proti Jihu) [2]. Za první zmínku v evropské literatuře je považována zpráva Vincenta de Valdeverde, který se zúčastnil dobovatelské výpravy Francisca Pizzara v r. 1539 [3]. Napsal: „Koka. . . listy malého stromu. . . je věc, kterou mají Indiáni stále v ústech, o které říkají, že je posiluje, občerstvuje, takže ani pod sluncem necítí horko, a která je v těchto končinách vyvažována zlatem“. Původně ji chtěli Španělé zakázat, biskup v Cuzcu ji prohlásil za nástroj Dábla [1], ale poté, co zjistili, že bez koky výkon domorodců ve stříbrných dolech a dalších místech otrocké práce Indiánů klesá, opět ji povolili, ale alespoň na ni zavedli 10% daň [4].

Evropané oceňovali tedy především stimulační účinky kokainu a jeho schopnost zahnat hlad. Přesto mnozí z nich věděli, že po žvýkání koky dochází ke znecitlivění úst, ale neuvědomovali si možnost me-

Obr. 1. *Erythroxylum coca*. Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Jiří Málek, CSc., malekj@fnkv.cz

Článek přijat redakcí: 21. 7. 2020; **Článek přijat k tisku:** 13. 8. 2020;

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2020; 31(4): 157–164

dicínského využití. V roce 1653 vydal španělský jezuita Bernarbé Cobo 43dílný spis *Historia del Nuevo Mundo*, kde mimo jiné popisuje, jak si pomocí koky vyléčil bolest zubu [3]. „Jednou se mi přihodilo, že jsem se vypravil k bradýři, aby mi vytrhl zub, který se viklal a bolel, ale bradýř mi řekl, že by to byla škoda, protože je zub zdravý. Můj přítel mnich, který tam náhodou byl a vše vyslechl, mi poradil žvýkat pár dní koku. A vskutku, brzy na to mě bolest zubu přešla.“ Dále se však možnostem využití kokainu nevěnoval a příležitost k objevu lokální anestezie tak byla promarněna.

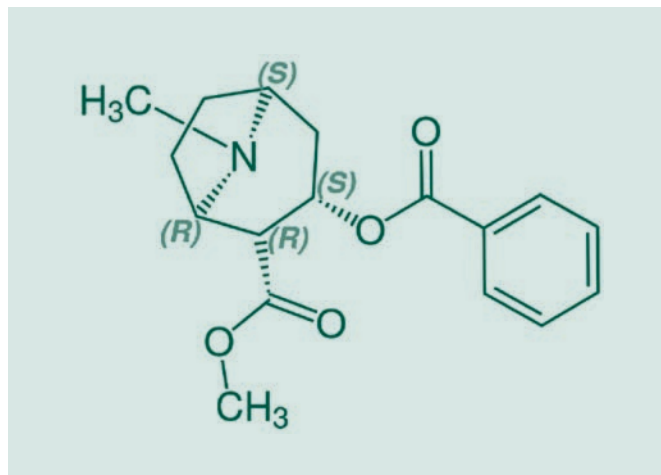
O izolaci účinné látky se pokoušelo několik chemiků [5]. V r. 1853 německý chemik Heinrich Wackenroder vyrobil zahuštěný nazelenalý extrakt obsahující aktivní látku z listů koky. O dva roky později Friedrich Gaedecke z extraktu vyrobil zažloutlé krystaly s množstvím nečistot. Objev čistého kokainu je spojen s plavbou rakousko-uherské fregaty Novara kolem světa. Kromě toho, že hlavním cílem bylo „ukázat vlajku“ habsburské monarchie celému světu, dílčím cílem byly i vědecké výzkumy. Na palubě byl mezi vědci i rakouský botanik Karl von Scherzer, kterého požádal slavný chemik Friedrich Wöhler, aby mu přivezl alespoň 60 liber listů koky. Von Scherzer úkol splnil. Protože Novara změnila plán a do Peru neplula, vystoupil v chilském Valparaísu, samostatně putoval do Limy, listy opravdu získal a po návratu je Wöhlerovi v r. 1859 předal. Friedrich Wöhler, profesor chemie na univerzitě v Göttingenu, se proslavil syntézou močoviny a objevem hliníku, křemíku, yttria, beryllia a titanu. Wöhler předal listy k analýze svému doktorandovi Albertu Niemannovi. Ten práci úspěšně dokončil a publikoval v r. 1860 jako disertační práci s názvem *Über eine neue Base in der Kokablättern* (Nová organická látka v listech koky). Látku nazval kokain a popsal ji jako bezbarvé nahořklé krystalky, které po rozplynutí na jazyku zanechávají otupující pocit [3, 4]. Využití pro anestezii nikde zmíněno nebylo. Niemann v následujícím roce zemřel a v jeho práci pokračoval Wilhelm Lossen, který v r. 1862 publikoval svoji disertační práci o kokainu, kde uveřejnil jeho chemický vzorec. Ten byl ale nepřesný. Definitivní strukturální vzorec kokainu (obr. 2) publikoval další chemik, Richard Willstätter, až v r. 1898 [5] (některá data udávají rok 1894 [6]) a tento objev pak umožnil Einhornovi vyrobit v roce 1905 první syntetický derivát kokainu – prokain (viz dále). Na základě výzkumu Niemann a Willstättera začala kokain z kových listů vyrábět chemická továrna E. Merck v Darmstadtu, ale vzhledem k malému zájmu byla její roční produkce nízká, do 50 gramů [7]. Kokain od firmy Merck používali ve svých experimentech i S. Freud a K. Koller a řada dalších [8].

Předchůdci Karla Kollera

Objev anestetických účinků kokainu Karl Kollerem je typický případ serendipity. Tyto účinky pocítilo mnoho osob před K. Kollerem a popsalo je i několik lékařů, ale možnost praktického využití nenapadla nikoho z nich.

Od izolace kokainu se dalších dvacet let příliš nedělo. Objevovaly se práce o možnosti využití kokainu k léčbě závislosti na morfinu a především se oceňovaly jeho stimulační vlastnosti. Například Theodor Aschenbrandt v Německu zkoušel použít kokain ke zvýšení akceschopnosti a vytrvalosti vojáků. V r. 1868 Moreno y Maiz popsal kokainem navozené křeče u zvířat a poznamenal, že by kokain mohl být použit

Obr. 2. Chemická struktura kokainu. Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



k místní anestezii [3, 9]. Thomas Moreno y Maiz byl peruánský chirurg, který získal své vzdělání v Paříži. Jeho národnost i kultura ho vedly k tomu, že si za téma své vědecké práce vybral koku. Pokusy dělal na různých zvířatech (potkani, morčata a žáby) a popsal mydriázu a křeče po injekci vysokých dávek kokainu. Kromě toho pozoroval motorickou blokádu. Podle klasického schématu, které použil Claude Bernard při výzkumu svalových relaxancí, izoloval jednu žabí končetinu ligaturou od krevního oběhu a demonstroval, že lokální účinek kokainu je nezávislý na systémovém účinku. Ve své vědecké práci na s. 77 položil otázku, zda by se této vlastnosti nedalo využít k místní anestezii, ale ačkoliv byl chirurg, dále se tomuto tématu nevěnoval [2]. Další příležitost k objevu místní anestezie tak byla promarněna.

Vasilij von Anrep byl ruský vojenský lékař i politik, který po rusko-turecké válce (1877–1878) odešel do Würzburgu [10]. Tam studoval účinky alkaloidů u profesora Michaela Rossbacha, který publikoval o účincích kokainu v r. 1880. Jeho pokusy se týkaly stimulačních účinků látky, později ale i lokálně anestetických. V porovnání s Morenem byly pokusy von Anrepa detailnější [10]. Prováděl i pokusy na sobě a po injekci kokainu do podkoží na stehně byl první, kdo popsal jeho znecitlivující efekt, který trval 25–30 minut. Rovněž popsal znecitlivění jazyka a tváře po podání na jazyk. Podobně jako Moren ukončil výzkum tím, že kokain je možné využívat k místní anestezii, ale že pro nedostatek času nemůže ve výzkumu pokračovat. Pravděpodobně se kokainu věnoval i po návratu do St. Peterburgu, protože v listopadu, krátce po Kollerově zprávě, uveřejnil v ruském časopise *Лéкарь* (Bpач) zprávu o tom, že použil opakované (vzhledem ke krátkému účinku) injekce kokainu k analgezii při pleuritidě, uretritidě a bolestivých ranách, a to pravděpodobně ještě před publikací Kollera [3, 10]. V každém případě svým popisem předběhnul injekční podání publikované Halstedem a Hallem (viz dále). Jeho publikace však byla „ve špatném časopise a ve špatném jazyce“ [10], takže v dějinách zapadnul podobně jako první použití éteru v anestezii Crawfordem Williamem Longem v r. 1842, 4 roky před první úspěšnou veřejnou demonstrací WTG Mortonem. Zdá se, že historie více oceňuje osoby, které vypadají, že dělají něco poprvé a řeknou o tom dalším, než osoby, které skutečně něco udělají poprvé, ale nezveřejní to [10].

Karl Koller a objev místní anestezie

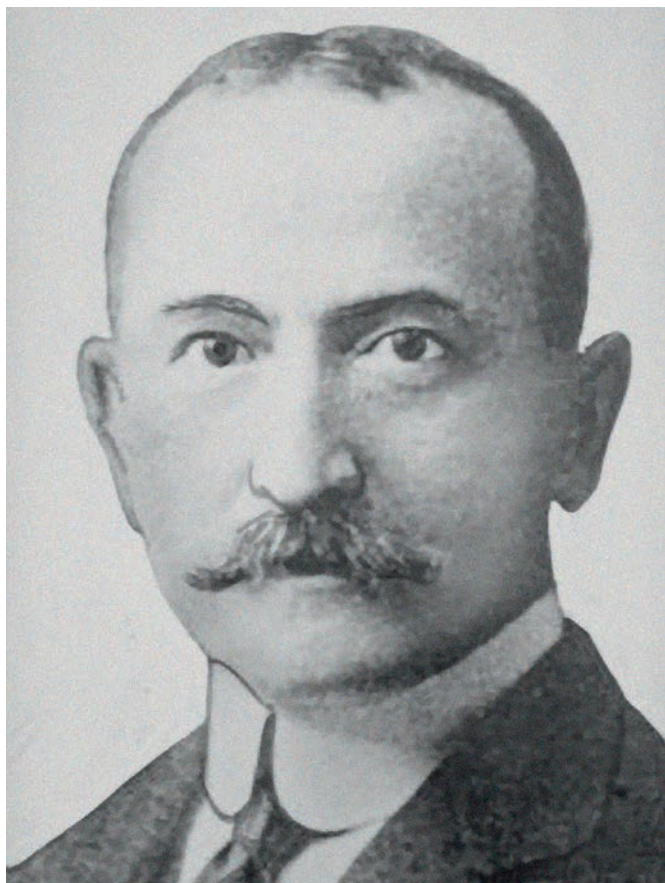
Oba protagonisté objevu místní anestezie pocházejí z historických českých zemí na území Rakouska-Uherska. Rodina Karla Kollera pocházela z Teplic v Čechách, ale K. Koller (**obr. 3**) se narodil až po jejich přestěhování do Sušice [11]. Sigmund Freud se narodil v Příboru na Moravě. Na počátku experimentů stál pravděpodobně Freud, který byl nadšen centrálními účinky kokainu, propagoval ho jako bezpečnou látku pro odvykání ze závislosti na morfinu a doporučoval ho na celou řadu dalších stavů. Ve své monografické práci *Über Coca* (O koce), kterou napsal v květnu 1884 a která vyšla v červenci téhož roku, viděl v kokainu lék proti melancholii, zvracení, na léčbu srdečních onemocnění, diabetu, kachexie, závislosti na morfinu a alkoholu, astmatu, k sedaci. Na konci knihy Freud konstatoval, že: „vlastnost kokainu a jeho solí, tj. necitlivost kůže a sliznic, které byly v kontaktu s koncentrovaným roztokem této látky, by mohly v budoucnu vést k dalšímu využití, zvláště v léčbě lokálních infekcí... Vzhledem k anestetickým vlastnostem může být využití kokainu široce rozšířené“ a „...lze čekat další možnosti využití jeho anestetického účinku“ [12]. Tuto vlastnost poznalo předtím již více osob, ale stále ještě ani Freud nedospěl k využití kokainu jako anestetika. Historie ukazuje, že toho později litoval. Ke svým experimentům zval i přátele, mezi jinými i Kollera, který pracoval na oční klinice. Celková anestezie přinášela problémy s imobilizací oka, navíc časté pooperační zvracení po éteru ničilo jemné stehy na rohovce. Koller se problému lokální anestezie oka věnoval již delší dobu, zkoušel morfin i chloralhydrát, ale bez efektu. Vlastní objev se stal v době, kdy S. Freud byl mimo Vídeň u své snoubenky v Německu. Objev je popisován v různých

pramenech mírně odlišně. Podle jedné verze [13] jeden z účastníků kokainové seance, Dr. Engel, poznamenal, že mu znecitlivěl jazyk a Koller mu odpověděl, že to ví přece každý, a v ten okamžik ho napadlo využít kokain k anestezii oka. Druhá varianta je ta, že Koller, který se stále snažil nalézt vhodnou znecitlivující látku na operaci oka, si přečetl Freudovu práci a farmakologické kompendium, kde se dočetl, že po aplikaci na jednu stranu jazyku je nemožné rozeznat cukr a sůl a dokonce ani dotek špendlíku a že tento jev trvá 25–100 minut. Podle jeho osobních vzpomínek, které publikovala jeho dcera v r. 1924 (citace v [12]), se rozhodl ihned tento objev ověřit.

Běžel hned do Anatomického ústavu prof. Solomona Strickera s malým množstvím bílého prášku a řekl mladému asistentovi Gärtnerovi, že věří, že tento prášek znecitliví oko. „Vyzkoušíme to hned.“ Gärtner jako jediný další účastník pokusu v r. 1919 popisoval, jak byl účinek ověřen na žábě [12, 14]. Kokain byl rozpuštěn v destilované vodě a kápnut do jednoho oka. Vždy po několika sekundách sledovali korneální reflex. Asi minutu se nic nedělo, ale pak došlo k očekávané události. Oka bylo možné se dotýkat, poranit ho špendlíkem i skalpelem a nic se nedělo, zatímco na druhém oku byl obranný reflex zachován. Pokus zopakovali na králíkovi, psovi a nakonec vzájemně i na sobě. Celý výzkum netrval déle, než hodinu. Prvou operaci katarakty v lokálním znecitlivění kokainem provedl Koller 11. září 1884. S publikací musel spěchat, protože mezinárodní kongres Německé oftalmologické společnosti v Heidelbergu se konal již 15. a 16. září [12, 14]. První veřejná prezentace Kollerova objevu se vešla na jeden list papíru. Přednesl ji 15. 9. 1884 Dr. Josef Brettauer, oftalmolog z Terstu, který se více méně náhodou staval cestou na kongres ve Vídeňské nemocnici, kde po promoci začínal. Koller si z finančních důvodů nemohl cestu dovolit, k objevu navíc došlo pouhé 4 dny před kongresem. Při čtení prezentace přišla žádost z auditoria o demonstraci, která byla opravdu zorganizována místními oftalmology. Druhý den byla na kongresu provedena první veřejná operace oka v topické kokainové anestezii, která vyvolala mezi přítomnými nadšení [14]. Koller osobně objev přednesl až 17. 10. 1884 na kongresu Vídeňské lékařské společnosti, kde o svém používání kokainu referoval i Dr. Königstein [12], který se také zpočátku hlásil k prvenství.

Podobně jako u objevu celkové anestezie byla priorita objevu zpochybňována a Karl Koller napsal několik dopisů různým redakcím, aby své prvenství obhájil [15]. Dr. Brettauer Kollerovo prvenství nezpochybňoval, nejisté byly zpočátku vztahy mezi Freudem a Kollerem. Freud si byl vědom, že mu objev unikl o pověstný vlas, nakonec se však stav urovnal a Freud přiznal, že Koller poprvé prakticky využil to, co bylo obecně známo, ale nikdo to dosud nevyužil. Napsal: „Kokain mi přinesl prestiž, ale její největší část mi unikla“ [11]. Rozdíl byl v jejich odborném zaměření: Freud studoval psychické procesy, zatímco Koller již dlouho předtím hledal látku, která by znecitlivěla oko. Freud ke konci své kariéry poznal, že anestezie je jediný opravdový medicínský užitek látky, kterou tak propagoval. Podobně nakonec písemně prvenství Kollerovi přiznal i M. J. Rossbach, ředitel Farmakologického ústavu ve Würzburgu, kde prováděl své pokusy von Anrep. Koller ve své odpovědi mimo jiné zmínil: „Nikdy jsem si nepřivlastňoval prvenství v objevu těchto užitečných fyziologických vlastností kokainu, ačkoliv jeho účinek na rohovku nikdy dříve nebyl testován. Pouze jsem uskutečnil správné

Obr. 3. Karl Koller. Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



kroky, aby mohly být známé účinky kokainu využity v lékařské praxi, zvláště v oftalmologii“ [11].

Přes slávu, kterou mu objev přinesl, Koller musel Vídeň opustit. Ve vypjaté protižidovské atmosféře (K. Koller byl Žid) se dostal do sporu s Dr. Zimmerem, asistentem prof. Billrotha, když uvolnil zatažený turniket na poraněném prstu jednoho pacienta, aby nedošlo k ischemii. Byl za to nazván hnusným Židem, což oplatil Zimmerovi fackou. Jediným řešením v té době, kdy oba lékaři byli důstojníky v záloze, byl souboj šavlemi [16]. Ten se odehrál 6. 1. 1885. Koller svého soupeře poranil na hlavě a na paži, takže skončil v nemocnici [11]. Oba byli obviněni, ale nakonec soudní proces skončil osvobozením. Zimmer vypověděl, že jako důstojníci v záloze neměli jinou cestu, aby neztratili čest. Koller přesto Vídeň v r. 1887 opustil a přes Holandsko, Francii, Německo a Anglii se nakonec usídlil v USA [11, 16]. Publikoval několik rukopisů o svém objevu, od r. 1921 byl několikrát navržen na Nobelovu cenu, ale nikdy ji nezískal na rozdíl od mnoha medailí a ocenění od národních společností [11].

Kokain jako anestetikum

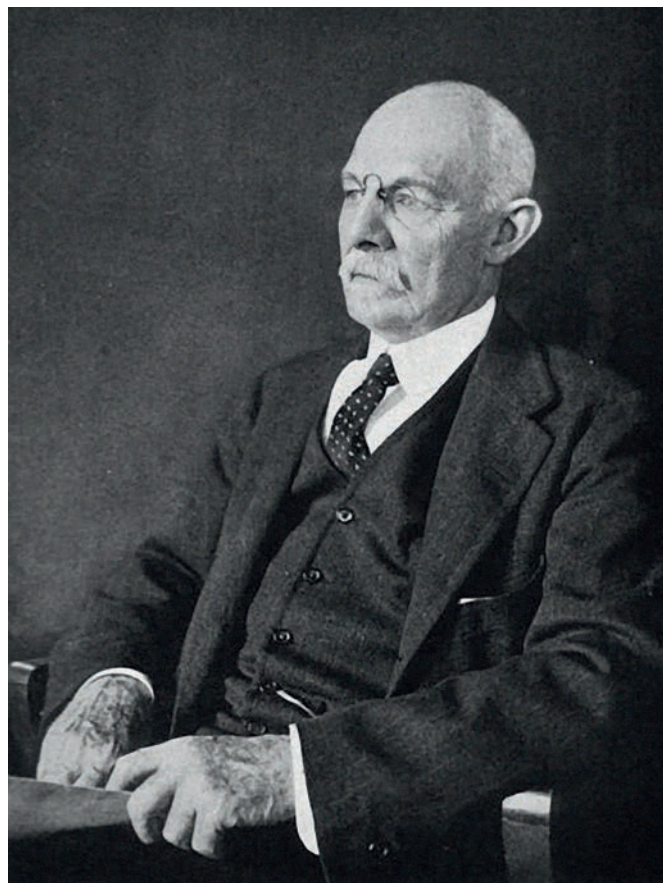
Pro jiné než topické použití kokainu bylo potřeba dalšího vynálezu: injekční jehly a stříkačky. Stříkačka je vynález starší. Již z antiky jsou známy popisy dutých nástrojů, kterými se na/do těla aplikoval olej a masti (Galén: 129–200), Egyptan Ammar bin Ali al-Mawsili okolo r. 900 popsal skleněnou stříkačku na odsávání během operace katarakty [17]. Prvá moderní stříkačka pro podávání léků je připisována Blaisi Pascalovi, který ji zkonstruoval okolo r. 1650 pro své výzkumy v hydraulice. Cristopher Wren podával v r. 1856 opium rozpuštěné ve víně po venesekci do žíly psům seříznutým husím brkem spojeným s měchýřem nebo stříkačkou. Podobné pokusy ve větším měřítku prováděli Boyle, Esholtz a Major v r. 1860, opium a další látky aplikovali přímo stříkačkou do vypreparované žíly. Prvé úmrtí spojené s podáním i. v. transfuze ve Francii r. 1866 však na dlouho zabrzdlilo jakoukoliv intravenózní aplikaci [17]. Další aplikace pak byly zprvu pouze do podkoží, to ale bylo možné až po vynálezu injekční jehly (proto v angličtině hypodermic needle). Prvou použitelnou injekční jehlou pravděpodobně vyrobil Francis Rynd v Dublinu v r. 1844 a prvá aplikace v r. 1853 je připisována Alexandru Woodovi z Edinburghu, který podal tímto způsobem pacientům morfin [18]. V témže roce ve Francii Charles Pravaz podával injekční jehlou a stříkačkou koagulační látky ovčím při výzkumu léčby mozkových aneurysmat [17].

Přes problémy s nestandardizovaným spojením jehly se stříkačkou (často docházelo k únikům [6]) bylo v r. 1888 již potřebné instrumentarium k dispozici a kokain mohl být aplikován při svodné anestezii nervů. Prvé práce vznikaly velmi záhy po Kollerovi, a to v USA. Profesor oftalmologie Henry D. Noyes z New Yorku, který byl jako host na mezinárodním oftalmologickém kongresu v Heidelbergu, referoval o Kollerově objevu v New York Medical Record [3]. Zde si článek přečetli William Stewart Halsted (1852–1922, obr. 4) a jeho spolupracovník Richard John Hall (1867–1897). Hall již 6. 12. 1884 publikoval úspěšnou blokádu n. infraorbitalis 8 „minims“ (kapkami) 4% hydrochloridu kokainu pro extrakci řezáků a Dr. Halsted provedl u studenta medicíny blokádu n. dentalis inferior 9 kapkami téhož roztoku [3]. Oba se dále věnovali experimentům s blokádou dalších nervů a nervových pletení (1884, 1885). Protože nebylo známo dávkování ani další farmakologické údaje,

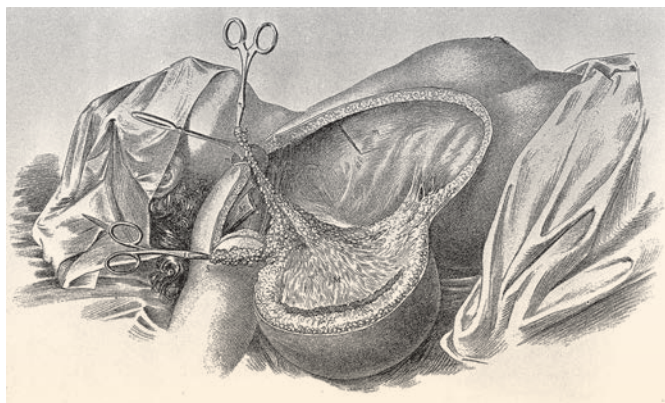
prováděli lékaři tou dobou mnoho experimentů na sobě, aby si ověřili, co lze použít u pacientů. Výsledkem byl u mnohých z nich vznik závislosti. Halsted provedl přes 1000 operací v kokainové anestezii, ale než stačil většinu svých prací publikovat, jeho zdravotní stav se zhoršil díky závislosti na kokainu. Traduje se, že vzhledem ke stimulačním účinkům kokainu vyžadoval i po svých rezidentech až 30hodinovou aktivitu.

Po dvou odvykacích kúrách z kokainu se stal doživotně závislý na morfinu, což ale nevedlo ke konci jeho kariéry. Halsted je považován za jednoho z hlavních pionýrů chirurgie, jako jeden z prvních v USA využil gumové rukavice u asistence během operace. Paradoxně nikoliv kvůli aseptickému přístupu, ale protože chirurgická instrumentárka Caroline Hamptonová (nejprve jeho milénka, později manželka) měla dermatitidu způsobenou dezinfekčním roztokem, ve kterém si všichni před operací namáčeli ruce („Amor pomohl Aeskulapovi“ [20]). Poté řada dalších Halstedových asistentů začala rukavice z důvodu ochrany svých rukou používat, ale až Dr. Joseph Bloodgood si po 3 letech používání všimnul, že při operacích kýly s použitím rukavic je méně infekčních komplikací. Halsted tento poznatek akceptoval a rozšířil dále jako standard. Halsted byl průkopníkem šetrného operování a hemostázy, byl po něm pojmenován jeden typ operace kýly a mimořádně radikální operace prsu s odstraněním pectorálních svalů a všech lymfatických uzlin pod klíčkem a v axile (v současnosti již nepoužívaný, obr. 5) [20]. Jako chirurg postupoval velmi šetrně k tkáním a brojil proti rychlému operování. Dr. William Mayo, jeden ze zakladatelů Mayo Clinic, jednou poznamenal, že Dr. Halsted operuje tak pomalu, že se pacient zahojí dřív,

Obr. 4. William Stewart Halsted (1852–1922). Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



Obr. 5. Radikální mastektomie dle Halsteda. Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



než dokončí poslední steh [20]. Konečně Harvey Cushing (1869–1939), Halstedův student, později „otec“ neurochirurgie, zavedl termín regionální anestezie (regional anesthesia) pro techniku používající kokain, jako protiklad k celkové anestezii (general anesthesia) vyvolané inhalačními anestetiky. Termín svodná (conductive) anestezie použil François Franck v r. 1892 v souvislosti s přerušáním vedení (conduct) v nervu [3].

Prvé neuroaxiální podání je připisováno Jamesi Leonardu Corningovi, neurologovi v New Yorku, který, obdařen pionýrským duchem a vyzbrojen stříkačkou, podal injekci kokainu do páteře nejprve psovi, který měl po injekci motorickou blokádu pánevních končetin, pak relativně mladému muži, který trpěl „závislostí na masturbaci, spinální slabostí a seminální inkontinencí“. U něj se zhruba po 20 minutách vyvinula anestezie, takže necítil stimulaci drátěným kartáčem na penisu a skrotu [6]. Po odeznění blokády byl jistě na nějakou dobu vyléčený. Vzhledem k objemu dávky kokainu (Corning podal celkem během 8 minut 120 mg kokainu) a latenci nástupu většina historiků pokládá tento způsob za epidurální anestezii, nikoliv subarachnoidální. V každém případě byl první, kdo použil termín spinální anestezie, ačkoliv jeho cíl byl jiný: nechtěl metodu využít ke znecitlivění během operace, ale vycházel z představy, že spolu komunikují cévy v míše a páteřním kanálu, a chtěl kokainem ovlivnit některá neurologická onemocnění [6, 21]. Je jen šťastnou náhodou, že tento pokus neskončil katastrofou.

Za objevitele subarachnoidální anestezie je tak považován chirurg August Karl Gustav Bier. Slavným se stal jeho pokus z 24. 8. 1898, kdy si na sobě navzájem s asistentem profesora von Esmarcha, Augustem Hildebrandtem, zkoušeli účinky subarachnoidálně aplikovaného kokainu [6, 21].

Vzestup a pád kokainu

Kromě využití jako anestetika měl kokain pověst posilujícího léku, tonika a obecně životabudiče. V téměř univerzálně prospěšné používání kokainu vybízel zpočátku i S. Freud – dokonce ještě dlouho poté, co se začaly objevovat články o nebezpečí vzniku závislosti a toxicity. Již koncem 60. let 19. století korsický lékárník Angelo Mariani uvedl na trh Vin Mariani – nápoj z listů koky marinovaných v dobrém víně z Bordeaux (obr. 6), který užívala a chválila řada prominentů: Jules Verne, H. G. Wells, Thomas Edison a papež Leo XIII. [1]. Frederic-Auguste Bartholdi, architekt sochy Svobody v USA, údajně řekl, že kdyby v době jejího

projektu pil Vin Mariani, měřila by několik set metrů [1]. Obsah kokainu byl však pravděpodobně velmi nízký a riziko intoxikace, ani závislosti uživatelům nehrozilo. Totéž platí o dalším slavném nápoji z koky – Coca-Cole. Původně lékárník John Stith Pemberton vyráběl z listů koky, vína a kolového oříšku obsahujícího kofein nápoj zvaný French Wine Coca, který kromě jiného měl být používán k odvykání závislosti na morfinu, kterou sám trpěl od Občanské války [1, 5]. Poté, co byl v Atlantě zakázán alkohol, odstranil z nápoje víno, přidal cukr a kofein, přejmenoval ho na Brain Tonic a inzeroval ho jako lék na všechna nervová onemocnění. Po přidání oxidu uhličitýho vznikla Coca-Cola a byla nabízena jako všelék na všechny nemoci (obr. 7). Pemberton v r. 1887 onemocněl a recept prodal několika lidem. Nakonec firmu Coca-Cola Company převzal další lékárník, Asa Candler, který ji přivedl ke světové slávě [5]. Původní obsah kokainu byl 9 mg na sklenici, což není až tak zanedbatelné množství [4]. Na přelomu 19. a 20. století však kokain začal získávat nežádoucí stigma, množily se zprávy o vzniku závislosti a ať už přímo či nepřímo zvýšené kriminalitě spojené s jeho užíváním (viz dále). Coca-Cola Company tak začala potichu dekokainizovat listy koky, čímž snížila, až eliminovala obsah kokainu, a přidala cukr. V roce 1903 došlo ke kuriózní situaci, kdy byla zažalována za falešnou reklamu, tedy ne proto, že používá kokain, ale proto, že nápoj neobsahuje účinnou látku [1]. Nakonec v r. 1914 společnost spor vyhrála, zvýšila množství dekokainizovaných listů, a to často natolik (v r. 2007 to bylo 100 tun sušených listů peruánské koky), že množství takto získaného kokainu vysoce převýšilo potřeby použití v medicíně a nadbytečný kokain byl ničen pod dohledem federálních zástupců [4].

Po izolaci kokainu bylo možné používat čistou látku. Produkce i ceny po Kollerově objevu se zvýšily: Merck prodával v r. 1883 1 g za 6 marek, v r. 1885 za 23 marek. V USA vyrostla mocná konkurence ve firmě Parke-Davis, mnoho dalších firem začalo vyrábět kokain, což významně snížilo ceny. Například v r. 1887 gram kokainu od firmy Merck stál méně než 1 marku. Problém byl v tom, že listy koky byly náročné na skladování a cestou z Jižní Ameriky jejich obsah kokainu významně klesal. Proto začaly vznikat výroby surového kokainu přímo v Peru a Bolívii s dalším zvýšením produkce. Od původních 50 g firma Merck zvýšila produkci v r. 1900 na 1 564 kg [7]. Mnoho dalších lékárníků se

Obr. 6. Vin Mariani s peruánskou kokou. Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



Obr. 7. Reklama na Coca-Colu ještě obsahující kokain, okolo r. 1890. Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



připojilo ke kokainovému boomu a kokain byl po určitou dobu považován za lék na všechno, od tlášení bolesti zubů u dětí (**obr. 8**) až po náhradu jídla, tonikum, afrodiziakum a lék astmatu, únavy a závislosti na morfinu [1, 4]. Přes masovou dostupnost kokainu a víru v jeho bezpečnost a nezávadnost se již od konce 80. let objevovaly zprávy o jeho nebezpečnosti a vzniku závislosti. Zatímco koncem 19. století převažovaly zprávy o bezpečnosti a prospěšnosti používání kokainu, začátkem 20. století se situace změnila. Ve Spojených státech začal převažovat obraz „kokainového fetišáka“, který se vracel ze španělsko-americké války a páchal trestnou činnost. Později se veřejné mínění začalo měnit v tom, že typickým uživatelem kokainu se stali chudí černošští obyvatelé jihu USA, kterým kokain umožnil pracovat dlouhé hodiny bez pořádného jídla, ale také umožnil nebezpečné excesy ve chvílích volna. Zprávy o „zkoksovaném negrovi“, který znásilnil bílou ženu [1, 22], vedly ke snahám o omezení používání kokainu. Ten byl považován za látku, která vedla ke zvýšenému násilí i u dosud „dobrých černochoů“. Množily se zprávy o nadlidské síle, kterou kokain lidem poskytuje. „Běžná kulka ho nezabije“ – některé jižanské policejní složky žádaly o změnu standardní ráže policejních zbraní na ráži 38, aby měly větší šanci se ubránit [1]. Ve většině států byl volně dostupný kokain zakázán okolo r. 1914. Jako kuriozitu lze uvést, že i jeden z nejslavnějších kokainistů, Sherlock Holmes, byl Arthurem Doylem, aby obstál v očích čtenářů, zbaven s pomocí Dr. Watsona své závislosti [22]. Pro lékařské účely je kokain stále dostupný ve Velké Británii jako 10% roztok pro anestezii v oblasti ORL. Nelegální spotřeba však nestaguje. Zatímco v době kokainového boomu okolo r. 1910 byla 10 tun, na začátku 21. století je to 800 tun [7].

Nežádoucí účinky kokainu

Přes nesporný přínos kokainu jako lokálního anestetika nebylo možné přehlédnout jeho nežádoucí účinky. Především trvání účinku bylo velmi krátké, prakticky využitelné trvání anestezie bylo 10–15 minut a rychlá absorpce omezovala dávku kokainu na 30 mg [23]. Další překážkou použití kokainu bylo to, že ho nebylo možné sterilizovat, a především jeho toxicita. Kokain působí kromě účinku na několik napětově řízených iontových kanálků (anestetický účinek) i inhibici zpětného vstřebávání noradrenalinu, dopaminu (hlavní psychostimulační účinek) a serotoninu, dále na muskarinové acetylcholinové receptory a sigma receptory [24]. Kokain se váže na albumin jen asi z 10 %, a jakmile koncentrace překročí vazebnou kapacitu séra (asi 10 mikromolů/l), dramaticky stoupne koncentrace volné frakce. Kokain je metabolizován různými cholinesterázami. Předávkování se projevuje křečemi, tachykardií, hypertermií a ischemií myokardu [24].

Mezi lety 1884 až 1891 bylo popsáno 200 případů závažné intoxikace včetně 13 úmrtí a řada chirurgů se vrátila zpět k inhalačním anestetikům [25]. Kromě toho několik průkopníků včetně Halsteda se stalo na kokainu závislých. Mnoho dalších se snažilo snížit riziko intoxikace používáním speciálních technik s nižšími koncentracemi. V Německu Maximilian Oberst z Halle (1849–1925) použil v r. 1890 kompresi prstů infiltrovaných lokálním anestetikem, takže zpomalil systémovou absorpci. Metodu publikoval jeho spolupracovník Ludwig Pernice. V roce 1892 berlínský chirurg Carl Ludwig Schleich (1859–1922) publikoval metodu s infiltrací jednotlivých vrstev tkáně roztokem 0,1–0,2% roztoku kokainu

Obr. 8. Kokainové kapky pro děti při bolestech zubů. Okolo r. 1885. Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



za současného ochlazování oblasti éterovým aerosolem [21]. To vedlo k prodloužení účinku a sníženému vstřebávání kokainu. Po dlouhých sporech s kolegy byla jeho metoda později oceněna jako největší přínos německé chirurgie [21]. Usiloval také (marně) o zavedení anesteziologie jako specializace. V Paříži chirurg Paul Reclus (1847–1914) publikoval v r. 1895 článek, kde doporučoval snížit koncentraci kokainu z 2 % na 0,5 % [22]. V Lipsku a později ve Cvikově pracoval další chirurg, Heinrich Friedrich Braun (1862–1934), který v r. 1902 použil k prodloužení efektu kokainu přídatek adrenalinu.

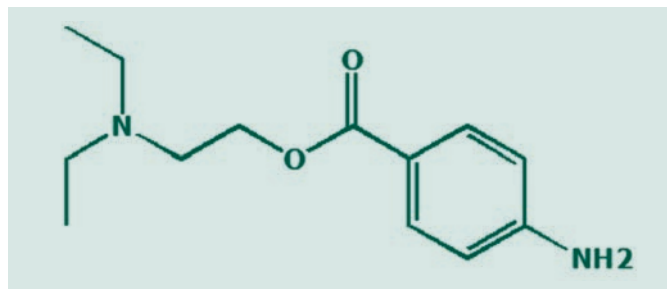
Kromě těchto pokusů byla hledána bezpečnější alternativa. Byla vyzkoušena celá řada přípravků.

V r. 1890 byl syntetizován benzokain (Ritsert) – lokální anestetikum pro topickou anestezii v trvání asi 15 minut. Benzokain se používá dodnes jako anestetikum přidávané do prezervativů k oddálení ejakulace (například Performa Durex nebo MAX. LOVE Condomi) [22]. V r. 1891 byl izolován z listů druhu koky rostoucího na Jávě tropokokain (tropakain), ale účinek nebyl lepší než u kokainu z Jižní Ameriky. V letech 1898–1900 Alfred Einhorn z univerzity v Mnichově syntetizoval řadu preparátů vycházejících z ještě původní chybné struktury kokainu (Nirvanin, Eucaín, Orthoform, Holocain), které sice byly vyráběny (Nirvanin), ale nebyly klinicky použitelné, většinou pro lokální iritaci či vyšší toxicitu [26].

V roce 1904 se prosadil především pro spinální anestezii amylokain (Stovaine), vyrobený ve Francii Ernestem Fourneau (1872–1949). Název Stovain je kuriózním překladem jména objevitele do angličtiny (ve francouzštině fourneau i v angličtině stove znamená totéž – sporák). Amylokain se používal ještě delší dobu i po objevu nejrozšířenějšího lokálního anestetika před druhou světovou válkou – prokainu [26].

Prokain

Prokain (p-amino-benzoyl-diethyl-amino-ethanol) (**obr. 9**) byl syntetizován v letech 1904/5 Alfredem Einhornem, jako jedna z dalších látek odvozených od esterů aromatických kyselin, se kterými Eichhorn experimentoval již dříve a vyřadil je (viz výše) [26]. Látka dostala obchodní název Novocaine, z latinského Novo – nový a caine – připomínka kokainu. Prvé použití prokainu u člověka publikoval v r. 1905 Heinrich Friedrich Braun, který je známý svým výzkumem v oblasti místní anestezie (subarachnoidální podání, intravenózní regionální anestezie, některé další regionální blokády) a který v r. 1905 vydal učebnici Lokal Anästhesie [22].

Obr. 9. Chemická struktura prokainu. Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)

Ačkoliv účinek prokainu byl krátkodobý a vyvolával alergické reakce, díky své bezpečnosti vytlačil záhy všechna ostatní lokální anestetika. Byl rozpustný ve vodě, dal se sterilizovat a byl málo toxický. Braun používal až 500 ml 0,5% prokainu a krátkodobost efektu překonal přidavkem tehdy čerstvě objeveného adrenalinu [27]. Několik případů toxicity mohlo být i vrub špatné techniky a nitrožilního podání [27]. Několik kuriózních případů úmrtí v USA a Austrálii bylo způsobeno verbální záměnou prokainu za kokain, kdy lékař chtěl prokain a sestra mu podala kokain [27]. Ve snaze prodloužit účinek prokainu se užívaly kombinace s dalšími látkami. Kromě adrenalinu byl prokain kombinován s bikarbonátem, fosfáty či boráty, které ale byly lokálně toxické a 0,4% KCl, který byl považován za bezpečný. K nevýhodám prokainu patřilo to, že se musel před použitím ředit a nebylo ho možné uchovávat s přidaným adrenalinem, protože se degradoval. Adrenalin se musel přidávat po kapkách těsně před injekcí [28].

Další rozvoj

I po objevu prokainu pokračovala snaha o syntézu lokálních anestetik, která by měla ještě výhodnější vlastnosti (tab. 1). Z nich nejužívanější je pravděpodobně lidokain. Lidokain byl objeven díky systematickému výzkumu Chemického ústavu Stockholmské univerzity. Výzkum se původně týkal vztahu mezi genetickými vlastnostmi a čistě chemickými vlastnostmi alkaloidů u genetických mutací trav. Jedním z enzymů byl indol – gramin, látka pojmenovaná po latinském názvu lipnicovitých (Gramineae, nyní Poaceae) [28]. Holger Erdtman pracující v laboratoři nositele Nobelovy ceny za r. 1929 za fermentaci alkoholu, Hanse von Euler-Chelpina, dostal za úkol připravit jeho isomer – isogramin. Jak bylo tehdy zvykem, látku ochutnal a zjistil, že anestetizuje jazyk. Ve spolupráci se studentem chemie Nilsem Löfgrenem a synem zakladatele laboratoře Ulfem von Eulerem (Nobelova cena 1970 za objev noradrenalinu a prostaglandinů) vyrobil několik analogů, ale zjistil, že anestetické účinky nejsou lepší, než u prokainu a výzkumu zanechal. V r. 1943 se Löfgren spolu s Bengtem Lundqvistem k výzkumu vrátili a zjistili, že jeden z jejich nových analogů nazvaný LL30 je aktivní a má delší účinek než prokain [28]. Látka dostala firemní název Xylocaine podle xylidinu – hlavní suroviny a druhá část – caine opět byla upomínka na kokain [28]. Prvé testy na lidech prováděli Torsten Gordh (tou dobou jediný anesteziolog ve Švédsku) a jeho školenc Bengt Lagergrén v r. 1944. Gordh (1907–2010, emeritní profesor Karolinska Institutet) vzpomínal, že dobrovolníci dostávali 5 švédských korun a studenti si mohli vybrat mezi krabičkou cigaret (Camel nebo

Tab. 1. Přehled objevu místních anestetik [21, 25, 26, 29]

rok objevu nebo použití	událost
1859/60	göttingenský chemik Alfred Niemann izoloval kokain
1890	syntéza benzokainu (Ritsert)
1891	izolován tropakokain z listů koky z Javy
1898–1900	Alfred Einhorn syntetizoval řadu preparátů (nirvanin, eucaín, orthoform, holocain), které sice experimentálně testoval, ale nebyly klinicky použitelné
1903	lipský chirurg Braun prodloužil účinek benzokainu přidáním adrenalinu
1904	Ernest Fourneau vyrobil amylokain (Stovaine)
1904/05	Alfred Einhorn syntetizoval prokain, který Braun pojmenoval novokain
1930	dibukain
1931	cinchokain
1932	tetrakain
1943/44	lidokain (Nils Löfgren a Bengt Lundquist)
1957	mepivakain a bupivakain (klinicky použit v r. 1963)
1960	prilokain (používán od r. 1969)
1971/72	etidokain
1972	artikain
1996	ropivakain (prvé klinické pokusy v r. 1990)
1999	levobupivakain (prvé klinické pokusy v r. 1996)

Lucky Strike) a jeho diplomovou prací. Většina prý zvolila cigarety [28]. Bylo provedeno celkem 175 infiltračních testů, anestezie kůže po prokainu trvala přibližně 17 minut, po lidokainu v průměru 70 minut [28]. Výsledky byly publikovány v Swedish Anaesthesia Club (nyní The Swedish Society of Anaesthesiology and Intensive Care) v r. 1947 a mezinárodně pak v britském časopise Anaesthesia v r. 1949. Ještě předtím však prosáklý zprávy o novém vynikajícím lokálním anestetiku do zahraničí. Patent byl udělen v r. 1948 a v témže roce ho FDA schválila i pro použití v USA.

Seznam lokálních anestetik zatím končí u levobupivakainu, ale výzkum dále pokračuje. Ve snaze prodloužit délku účinku se používají tři způsoby [29]. Jednak je to úprava anesteziologických technik (katetrové postupy), jednak úprava stávajících molekul (liposomální a mikrosferické technologie), jednak i hledáním nových látek. V Indii byl testovaný a používán centbucridin (Rekseal Tissue Injection) – chinolinový derivát s anestetickým účinkem, který je 5–8× silnější než u lidokainu a má stejný rychlý nástup a trvání účinku jako lidokain [30, 31]. Další látkou stejného provenience je oxethazaine (oxetakain) registrovaný především v Indii, Taiwanu a v Pákistánu [32]. Prvé použití bylo publikováno v r. 1990 [31]. Oxetakain má být 2000× účinnější než lidokain a 500× účinnější než kokain. Je účinný i ve velmi kyselém prostředí. Recentní použití je především jako součást topických směsí s antacidou pro úlevu bolesti při hiátové kýle a podobných potížích [31]. Dosavadní výzkum zaměřený na dlouhodobě působící biologické látky ze čtverozubců (tetrodotoxiny) a z prvků a řas (saxitoxiny) zatím selhává pro jejich vysokou toxicitu [33].

Závěr

Historie objevu místních anestetik je podobně jako historie celkových anestetik plná náhodných objevů, šťastných omylů a kuriózních postupů. Podobně jako dějiny celkové anestezie ještě není ukončena a další objevy lze očekávat.

PROHLÁŠENÍ AUTORA: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Prohlašuji, že nemám střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Obrazová dokumentace:** Zdroj: Wikimedia Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), bez úprav. **Financování:** Žádné.

LITERATURA

1. Frankenburg FR. Cocaine. In: Frankenburg FR. Brain-Robbers: How alcohol, cocaine, nicotine, and opiates have changed human history (Praeger series on contemporary health and living) 1st Edition. Sanra Barbara, California: Praeger; 2014, s. 91–114.
2. Geggel L. The Incas mastered the grisly practice of drilling holes in people's skulls. Live Science [online]. 2018. [cit. 2020-06-15]; Dostupné z: <https://www.livescience.com/62793-inca-skull-surgery-trepanation.html>
3. Calatayud J, Gonzales A. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. Anesthesiology 2003; 98: 1503–1508.
4. Goldstein RA, DesLauriers C, Burda AM. Cocaine: history, social implications, and toxicity - a review. Dis Mon. 2009; 55(1): 6–38. doi:10.1016/j.disamonth.2008.10.002
5. Dronsfield A, Ellis P. Cocaine - a short trip in time. [online]. 2007. [cit. 2020-06-15]; Dostupné z: <https://edu.rsc.org/feature/cocaine-a-short-trip-in-time/2020119.article>
6. Warman P, Conn D, Nicholls B, Wilkinson D. A brief history of regional anaesthesia [online]. 2004. [cit. 2020-06-15]; Dostupné z: https://books.google.cz/books?id=icySBQAAQBAJ&pg=PA3&dq=Paul+Warman,+David+Conn,+Barry+Nicholls,+and+David+Wilkinson.+History+of&source=bl&ots=TnelVF-1Af&sig=ACfU3U2Pq1FdnSNOATkCMO1_rzBDafssA&hl=cs&sa=X&ved=2ahUKewiOjvfx8_HpAhUB3aQKHXYIAF4Q6AEwAXoE-CAoQAQ#v=onepage&q=Paul%20Warman%2C%20David%20Conn%2C%20Barry%20Nicholls%2C%20and%20David%20Wilkinson.%20History%20of&f=false DOI: 10.1093/med/9780199559848.003.000 2014.
7. Gootenberg P. Cocaine. Global histories. London: Routledge, Taylor and Francis group; 1999.
8. Sherman IW. Drugs That Changed the World. San Diego: Taylor & Francis Ltd., 2018.
9. Marret E, Gentili M, Bonnet F. Moreno y Maíz: A missed rendezvous with local anesthesia. Anesthesiology 2004; 100(5): 1321–1322.
10. Yentis SM, Vlassakov KV. Vassily von Anrep, forgotten pioneer of regional anesthesia. Anesthesiology 1999; 90: 890–895.
11. Gimunová O. Carl Koller. [online]. [cit. 2020-06-15]; Dostupné z: <https://www.csarim.cz/content/uploads/2018/11/karl-koller.pdf>
12. Reis Jr. A. Sigmund Freud (1856–1939) and Karl Köller (1857–1944) and the discovery of local anesthesia. Rev Bras Anestesiol 2009; 59(2): 244–257.
13. Griffiths WH. The History of Local Anaesthesia. [online]. 2017. [cit. 2020-06-15]; Dostupné z: <https://www.gresham.ac.uk/lectures-and-events/the-history-of-local-anaesthesia>
14. Goerig M, Bacon D, van Zundert A. Carl Koller, Cocaine, and local anesthesia – some less known and forgotten facts, Regional Anesthesia and Pain Medicine 2012; 37(3): 318–324.
15. Seelig MG. History of cocaine as a local anesthetic. Jour. A.M.A. [online]. 1941. [cit. 2020-06-15]; Dostupné z: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/251431>
16. Goerig M. Aus dem Nachlass von Carl Koller Aufzeichnungen zu seinen Experimenten mit Kokain. Anaesthesist 2015; 64: 469–477. Doi 10.1007/s00101-015-0021-y
17. Craig R. A history of syringes and needles. [online]. 2018. [cit. 2020-06-15]; Dostupné z: <https://medicine.uq.edu.au/blog/2018/12/history-syringes-and-needles>
18. Brunton D. A question of priority: Alexander Wood, Charles Hunter and the hypodermic method. Proc R Coll Physicians Edinb 2000; 30: 349–351.
19. Lathan SR. Caroline Hampton Halsted: the first to use rubber gloves in the operating room. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2010; 23(4): 389–392. doi:10.1080/08998280.2010.11928658
20. Wikipedia. William Stewart Halsted [online]. [cit. 2020-06-15]; Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/William_Stewart_Halsted
21. Gimunová O, Málek J. Anestezie v Rakousko-Uhersku během I. světové války a po vzniku samostatného československého státu. Část III – Intravenózní regionální anestezie a neuroaxiální metody anestezie. Anest intenziv Med 2017; 28(6): 381–385.
22. Jay M. Císařové snů. Příběh drog v devatenáctém století. Praha: Volvox Globator; 2015.
23. Brown DL. Local anesthetic toxicity. In Finucane BT, editor. Complications of regional anesthesia, 2nd edition. New York: Springer Science + Business media, LLC; 2007, s. 61–73.
24. Heard K, Palmer R, Zahniser NR. Mechanisms of acute cocaine toxicity. Open Pharmacol J. 2008; 2(9): 70–78. doi:10.2174/1874143600802010070.
25. Vandam LD. Some aspects of the history of local anesthesia. In: Strichartz GR ed. Local anesthetics. Berlin: Springer Verlag; 1987. s. 1–19.
26. Sneader W. Chapter 11 Plant product analogues and compounds derived from them. In Sneader W. Drug Discovery: A History. Wiltshire: John Wiley & Sons Ltd.; 2005, s. 115–150.
27. Ball C, Westhorpe R. Local anaesthetics–procaine (novocaine, ethocaine). Anaesthesia and Intensive Care, 2004; 32(3): 303.
28. Gordh T, Gordh TE, Lindqvist K. Lidocaine: The origin of a modern local anesthetic. Anesthesiology 2010; 113: 1433–1437.
29. Ruetsch YA, Böni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. Curr Top Med Chem. 2001; 1: 175–182.
30. Goyal A, Gourav J, Ankit J, Tarique A, Swapnil B. A New Era of Local Anaesthetic Agent: Centbucridine. Archives of CraniOroFacial Sciences. 2013; 1: 40–43.
31. Shah J, Votta-Velis EG, Borgeat A. New local anesthetics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2018; 32(2): 179–185. doi:10.1016/j.bpa.2018.06.010
32. Drugs.com. Oxetacaine. [online]. [cit. 2020-06-15]; Dostupné z: <https://www.drugs.com/international/oxetacaine.html>
33. Kohane DS, Yieh J, Lu NT, Langer R, Strichartz GR, Berde CB. A Re-examination of tetradotoxin for prolonged duration local anesthesia. Anesthesiology 1998; 89(1): 119–131.