

Sto devadesát let od objevu chloroformu – historie inhalačních anestetik. Část 2

Málek J.^{1,2}, Tůma P.³

¹Klinika anesteziologie a resuscitace 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

²Komise pro historii ČSARIM JEP

³Ústav hygieny 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Článek podává přehled objevu a využití chloroformu jako inhalačního anestetika a látek, které mu předcházely nebo ho následovaly, a také osob, které se do této historie významně zapsaly. Druhá část popisuje vznik a osud inhalačních anestetik, která byla v klinické praxi od začátku 20. století až dosud.

Klíčová slova: historie, inhalační anestetika, oxid dusný, ether, chloroform, ethen, cyklopropan, halogenované uhlovodíky, objev, zneužití.

One hundred and ninety years since discovery of chloroform – history of inhalational anaesthetics. Part 2

The article presents discovery of chloroform and anaesthetic drugs that preceded its use or followed it as well as notable names connected with this history. Part two describes history of inhaled anaesthetics that we used since the beginning of the 20th century up to now.

Key words: history, inhalational anaesthetics, nitrous oxide, ether, chloroform, ethen, cyclopropane, halogenated hydrocarbons, discovery, abuse.

V části 1 byla podána historie prvních třech klinicky užívaných anestetik: etheru, oxidu dusného a chloroformu. Každá látka měla svá negativa: ether byl hořlavý, výbušný, dráždil dýchací cesty a nástup i odeznění z anestezie byly dlouhé. Oxid dusný byl jako monoanestetikum příliš slabý a vyžadoval speciální přístroj na podávání a chloroform byl relativně nebezpečný. Byly tedy hledány další látky, které by je nahradily. Nejprve náhodně, později po poznání vztahu mezi molekulou a účinkem již cíleně.

Ethylchlorid

Poprvé byl ethylchlorid ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$) popsán francouzským chemikem Guillaume-Francoisem Rouellem (1703–1770) v r. 1759. Pravděpodobně první, kdo objevil jeho anestetické vlastnosti, byl německý chirurg Johann Ferdinand Heyfelder (1798–1869) v roce 1847 [1]. Oceňoval jeho rychlý nástup účinku i probouzení, ale problémem zůstávalo jeho skladování a cena. Později, když byl dostupnější, používal se k povrchové anestezii. Ethylchlorid je plyn, který pod zvýšeným tlakem zkapalní (obr. 1). Je-li v kapalném stavu podán na kůži, rychle se odpařuje, což vede k ochlazení v místě aplikace a k znecitlivění. Ke znovu-objevení jeho celkově anestetického působení přispěl švédský dentista H. J. Carlson

v r. 1894, který nastříkal ethylchlorid pacientovi na dásně, aby ji znecitlivěl. Pacient k jeho překvapení upadl do bezvědomí [2]. Látka se začala používat k rychlému úvodu do anestezie, která pak byla dále vedena nejčastěji etherem nebo trichlorethylenem [3]. Ethylchlorid není výbušný, ale při hoření vznikají páry kyseliny solné. K nevhodám patřila malá bezpečnostní šíře, nauzea a zvracení po delší aplikaci. V Československu byl znám pod názvem Kelén [4].

Obr. 1. Skleněná ampule na kapalný ethylchlorid (archiv autora)



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

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

Článek přijat redakcí: 20. 12. 2020; **Článek přijat k tisku:** 27. 1. 2021;

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2021; 32(2): 87–93

Trichlorethylen

Trichlorethylen (ClCH=CCl_2) objevil náhodou německý chemik E. Fisher v r. 1864 jako vedlejší produkt při syntéze tetrachlorethylenu. Německý patent z r. 1905 popsal výrobu trichlorethylenu pro využití jako rozpouštědla a „nedefinované farmaceutické využití“ [5]. V roce 1911 K. B. Lehmann, profesor hygieny na univerzitě ve Würzburgu, objevil anestetické účinky trichlorethylenu během testování par různých halogenovaných uhlovodíků na kočkách. Zpráva prošla nevyužitá a na sedativní účinky, závratě, nevolnost a analgezií v oblasti trigeminu upozornil v r. 1915 na schůzi Berlínské lékařské společnosti W. Plesner při prezentaci nálezů přítomných při chronické intoxikaci pracovníků, kteří používali trichlorethylen k odmašťování různých předmětů. Na schůzi byl i H. Oppenheim, kterého zaujala myšlenka využít trichlorethylen k léčbě neuralgie trigeminu. Prvých 12 pacientů bylo úspěšně vyléčeno a metoda inhalace malých dávek byla široce používána v neurologii. Občasných případů ztráty vědomí si všimlo několik lékařů, ale potenciál k použití v anestezii nepoznali [5].

Jako anestetikum byl trichlorethylen vyzkoušen v r. 1933 D. E. Jacksonem, profesorem farmakologie University Cincinnati, který hledal prostředek na dlouhodobou analgezií místo morfinu. Povzbuzení jeho výsledky C. Striker s kolegy použili trichlorethylen k celkové anestezii pro menší výkony u 304 pacientů. Přes úspěch ho Council on Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association nedoporučil k anestezii kvůli nevyzkoušeným vlastnostem. Další rozvoj tak probíhal ve Velké Británii, kde hledali nehořlavé anestetikum pro využití ve válečné medicíně. Bez znalosti předchozích prací zkoušel v r. 1939 trichlorethylen chemik Chalmers. Protože nebyl lékař, testoval účinky na sobě a potvrdil, že inhalace vede k narkóze. Jeho práce se dostala k vedoucímu redaktoru časopisu Lancet, C. F. Hatfieldovi, který byl současně i členem Joint Anaesthetic Committee of the Medical Research Council a Royal Society of Medicine. Když zjišťoval, zda se dá ve Velké Británii vyrobit trichlorethylen ve větším množství, ke svému překvapení shledal, že se již dávno vyrábí pod názvem Trilene jako prostředek na čištění oděvů. Trichlorethylen, který se začal v medicíně používat za 1. světové války jako analgetikum, se tak stal anestetikem během 2. světové války [5]. Je nehořlavý a nevýbušný, nemá nežádoucí účinky na myokard jako chloroform. V ČSR byl dodáván pod názvem Narcogen. Pro vysoký bod varu ($87,2^\circ\text{C}$) ho nešlo podávat kapáním na masku, ale přidával se buď do dýchacího vaku přístroje, nebo do odpařovače na chloroform. Byly popsány případy hepatotoxicity, ale hlavním problémem byla tvorba toxického dichloracetylenu při průchodu pohlčovačem oxidu uhlíkového – nesměl se používat v uzavřeném okruhu [4].

Ethylen (ethen)

Začátkem 20. století si zahradníci všimli, že ve sklenících v místech, kde unikal ethen, kterým se tam svítilo, nerozkvétají karafiáty [6]. Tato schopnost „uložit květiny ke spánku“ vedla amerického fyziologa Arno Luckardta k pokusu využít ho k anestezii. Ethen ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$) se začal klinicky používat okolo r. 1923. Ačkoliv byl ojediněle používán ještě v 50. letech v USA, byl ve většině nemocnic postupně nahrazen cyklopropanem [6]. Hlavní nevýhodou byla silná výbušnost a nepříjemný pach [4].

Acetylen

Podobně jako ethylen (ethen) byl acetylen ($\text{CH}\equiv\text{CH}$) znám již dlouhou dobu, než byl využíván od 20. let 20. století jako anestetikum. Německý chemik Hermann Wieland ho začal testovat na základě zjištění, že se rozpouští ve vodě ještě lépe než oxid dusný [7]. U pacientů Wieland popisoval rychlý úvod i probuzení, a to i po několikahodinových operacích. Probouzení mělo být velmi příjemné. Je uveden případ pacienta, který si již 10 minut po probuzení z delší anestezie dal s chutí cigaretu [7]. Vzhledem k hořlavosti a výbušnosti acetylenu to byl hrdinský kousek. Další výhodou acetylenu byla možnost použití vyšší frakce kyslíku (20–30 %), než když se k anestezii používal dusík, oxid dusný či ethylen, u kterých se pro úvod do anestezie používala koncentrace kyslíku 0–5 % [8]. Kromě hořlavosti a výbušnosti byly nevýhodou acetylenu i svalová rigidita břišní stěny a vyšší výskyt peroperačního krvácení. Acetylen byl používán hlavně v Německu pod názvem Narcylen.

Divinylether

Na počátku byla inhalační anestetika objevována více méně na základě čisté náhody, teprve ve 30. letech 20. století byly objevovány první principy vztahu mezi strukturou molekuly a jejím účinkem. Asi první látkou, u které byly předpokládány anestetické vlastnosti, byl divinylether ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$). Poprvé ho pravděpodobně připravil v r. 1887 F. W. Semmler z jeho sírového analogu divinylsulfidu, který získal z medvědího česneku [9]. V r. 1931 farmakolog (některé prameny uvádějí, že anesteziolog) Chauncey Leake a jeho kolega Mei-Yu Chen otestovali látku na univerzitě v Berkeley poprvé na myších v naději, že bude kombinovat užitečné vlastnosti jak ethylenu, tak diethyletheru. Přesto, že látka nebyla zcela čistá, nástup i odeznění účinku bylo rychlejší než u etheru. Čistý preparát připravili v r. 1931 Ruigh a Major a posléze otestovali na zvířatech v r. 1933 Leake, Knoefel a Guedel a v téže roce Gelfan a Bell i na lidech [10]. Divinylether je bezbarvá vysoce hořlavá kapalina s nasládlou nedráždivou vůní a bodem varu $28,3^\circ\text{C}$ (MAC 3,7). Je kompatibilní s ostatními anestetickými plyny a může být podáván jak otevřenou kapací technikou, tak i v okruhu s pohlčovačem oxidu uhlíkového. Rozkládá se teplem a světlem, takže musí být uchováván v hnědých lahvích v chladu a stabilizován fenyl-alfa-naftylaminem a alkoholem [10]. U nás byl dodáván pod názvem Vinesthen. Úvod i probouzení byly rychlé a příjemné, pro lehkou anestezii stačila 4% koncentrace, koncentrace 10–12% vedly rychle k zástavě dechu. Nevýhodou byla jeho hořlavost a výbušnost, kontraindikací bylo onemocnění jater. Hlavní uplatnění měl u kratších výkonů, po expozici delší než 30–45 minut dochází k nekróze jaterních lalůček. Pro vysokou cenu se nedoporučovala otevřená kapací metoda, ale podával se zavřeným způsobem z vaku, kam se dalo jednorázově 3–5 ml [4].

Ze stejné myšlenky zkombinovat vlastnosti známých anestetik v jedné hybridní molekule vycházel i John C. Krantz z University of Maryland a testoval etyl-vinyl-ether, cyklopropyl(alkyl)ether a několik dalších sloučenin, ale bez dalšího využití [11].

Cyklopropan

Cyklopropan (C_3H_6) byl syntetizován v r. 1882, ale anestetické účinky byly objeveny až po téměř půl století. Historii využití cyklopropanu

v anesteziologii popsal jeden z jeho objevitelů, George H. W. Lucas [12]. Ve 20. letech 20. století vrcholily snahy o nalezení anestetika, které by bylo lepší než ether, chloroform nebo oxid dusný. V Torontu lékaři Dr. Brown a Dr. Henderson experimentovali v r. 1923 s propylenem, o kterém věřili, že je lepším anestetikem než ethylen (viz výše). Zjistilo se, že čerstvě připravený propylen má výhodné vlastnosti, ale po zkapalnění a ponechání v tlakových zásobnících při pokojové teplotě se v něm objevily toxické látky vyvolávající arytmie a nauzeu. Výzkum byl opuštěn, ale tlakový zásobník s propylenem v laboratoři zůstal. V roce 1928 Dr. Henderson požádal G. Lucase, aby jako zkušený chemik analyzoval, jaká toxická látka se z propylenu tvoří. Ten přesvědčen o tom, že jde o cyklopropan, isomer propylenu, který už dříve v zásobníku prokázal, připravil větší množství tohoto plynu a 22. 11. 1928 ho podal v nízké koncentraci 2 koťatům v uzavřené nádobě. K překvapení obou výzkumníků koťata v klidu usnula a po vynětí z nádoby se rychle a zcela zotavila. Po zopakování pokusu bylo jasné, že cyklopropan není toxický, ale má potentní anestetické účinky. To potvrdily i pokusy s králíky. Henderson o novém plynu referoval v červnu 1929 a dva prominentní anesteziologové, Harold R. Griffith z Kanady (poprvé použil klinicky kurare v r. 1942 a založil prvou poanestetickou jednotku v r. 1943 [13]) a Ralph M. Waters z USA (jeden ze zakladatelů odborného vzdělávání v anesteziologii) projeví o látce zájem. Přes zničení laboratoře výbuchem cyklopropanu dospěl Lucas k výrobě stlačeného a zkapalněného cyklopropanu vhodného k lékařskému použití. Bezpečnost a účinnost tradičně vyzkoušeli zaměstnanci laboratoře na sobě navzájem. První použití v klinice pravděpodobně náleží R. Watersovi, který ho publikoval v r. 1933, a na podzim téhož roku ho začal používat i H. Griffith [12]. K hlavním výhodám patřila možnost podání s vyšší frakcí kyslíku (pro anestezii stačí koncentrace 20–25 %, 40% již vyvolá zástavu dechu), nedráždivost dýchacích cest, rychlé probouzení s malým výskytem nevolnosti a zvracení. K nevýhodám patří výbušnost, výskyt arytmií až srdečních zástav, kontraindikované je současné použití adrenalinu. Na pokoji bylo po anestezii cyklopropanem někdy nebezpečí tak zvaného cyklopropanového kolapsu, který se léčil podáváním infuzí [4].

Halogenovaná inhalační anestetika s fluorem

Chlorované a bromované uhlovodíky jako ethylchlorid, trichlorethylen, směs methylchlorid – dichlormethan a ethylbromid byly testovány a prokázaly anestetické účinky, přesto to nebyly ideální látky [11]. Již začátkem 30. let se ukazovalo, že přidání fluoru do molekuly by mohlo vést k nehořlavým a netoxickým anestetikům s nižším bodem varu, ale dosavadní úroveň techniky neumožňovala jejich masovou výrobu. K technickému řešení přispěla paradoxně druhá světová válka, kdy se fluorovodík začal používat jako katalyzátor při výrobě vysokootanového leteckého paliva, a hexafluorid uranu (UF_6) se používal na obohacení uranu ^{235}U pro výrobu atomové bomby [14]. Další překážkou vývoje nových anestetik byla bezpečnost a jednoduchost anestezie etherem. V r. 1948 profesor Robert Macintosh (je po něm pojmenován nejčastěji používaný typ laryngoskopu) při rozboru příčin úmrtí během anestezie konstatoval, že není důvod testovat nové látky, když ty, které jsou k dispozici, poskytují jak maximální bezpečí pacientovi, tak opti-

mální podmínky chirurgovi [15]. Konečně i ekonomické důvody bránily zavádění nových látek, které by byly pravděpodobně podstatně dražší než ether. V soukromé praxi dostával anesteziolog jen asi 10 % ceny za výkon, zatímco chirurg shrábnul (v originále „pocketed“) zbylých 90 % [15].

Nedostatek zájmu tak mohl být jednou z příčin, proč několik firem ukončilo ve 30. letech vývoj fluorovaných anestetik. Po druhé světové válce farmakolog a farmaceut John Christian Krantz Jr. v Marylandu navázal na předchozí výzkum Ch. Leakeho a Mei-Yu Chena s divinyletherem a nejprve syntetizoval různé hořlavé uhlovodíky a sledoval jejich anestetické vlastnosti. Jeden z nich, ethyl(vinyl)ether, byl používán pod názvy Vinethen, Vinamar a Fluoromare. Krantz později přešel na sloučeniny obsahující fluor, u kterého se předpokládala nehořlavost a nevýbušnost. Prvou látkou byl perfluorethylen, který měl všechny vodíkové atomy nahrazené fluorem. Byl výborný na hašení požárů, ale neměl anestetické vlastnosti, což prokázalo, že nějaký vodíkový atom musí být v molekule přítomen. Výsledkem dalších testů byl trifluorethyl(vinyl)ether, který byl uveden do klinické praxe v r. 1954 pod názvem Fluomar. Ukázalo se, že při delších anesteziích uvolňuje fluorid, takže je potenciálně nefrotoxický, při vysoké koncentraci kyslíku je částečně hořlavý a způsobuje intenzivní pooperační zvracení. Záhy byl překonán halotanem, výroba byla ukončena v r. 1974 [15].

Halotan

Historie halotanu ($\text{CF}_3\text{-CHClBr}$) začíná v Anglii v laboratořích Imperial Chemical Industries, která vyráběla ve 30. letech fluorované uhlovodíky pro chladicí zařízení a testovala je i pro hubení hmyzích škůdců v obilních silech. Některé sloučeniny je nezahubily, ale pouze omráčily. Hlavní vedoucí výzkumu ve firmě si na tyto pokusy vzpomněl v r. 1951 a pověřil mladého chemika Charlese Sucklinga zaměřeného na fluorované uhlovodíky, aby některé z nich vyzkoušel jako anestetika. Šťěstí měl již s 9. sloučeninou z původních 12, později nazvanou halotan [6]. V pokusech na zvířeti látka prokázala vysokou účinnost (MAC 0,71), nedráždivost, rychlý úvod i probouzení a absenci zjevné toxicity. Problémem byly nežádoucí účinky na myokard, byly ale významně slabší než u zbylých 11 sloučenin. U člověka byla sloučenina použita 20. 1. 1956, a to jak bylo tehdy obvyklé bez souhlasu jak etické komise, tak pacienta. Paradoxem bylo, že ke zdárnému průběhu pomohla náhoda. Prvý pacient, na kterém měl být halotan testován, se necítil dobře a jeho operace se odložila – druhý den se u něj objevila žloutenka. Naštěstí proběhl test až na dalším pacientovi, a to bez problémů, jinak by mohl být halotan vyřazen na samém začátku [6]. Po dlouhou dobu byl halotan nejčastěji používaným anestetikem i přes riziko senzibilizace myokardu vůči adrenalinu a velmi vzácné halotanové hepatitidy (obr. 2). U nás byl vyřazen v r. 2009.

Methoxyfluran

Methoxyfluran ($\text{CH}_3\text{OCF}_2\text{CHCl}_2$) byl mezi mnoha sloučeninami vytvořenými během projektu Manhattan (výroba atomové bomby) v r. 1944, ale nezbudil větší pozornost. Až v r. 1960 Joseph Artusio a Alan Van Poznac publikovali výsledky svých pokusů. Methoxyfluran byl extrémně účinný (MAC 0,16 %) a měl výborné analgetické vlastnosti. Nevýhodou

Obr. 2. Odpařovač na halotan. Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)

byla jeho vysoká rozpustnost v krvi, koeficient rozpustnosti krev/plyn (kB/G je 12) neumožňující rychlý úvod a probouzení a vysoký stupeň metabolismu, při kterém vznikal anorganický fluorid vedoucí při delší expozici k poškození ledvin [6]. Jako anestetikum nebyl příliš používán, ale je vhodný k samoobslužné inhalační analgezií. U nás byl znovu v této indikaci registrován v r. 2018 [16].

Enfluran

Enfluran $\text{CHF}_2\text{-O-CF}_2\text{-CHCl}$ vznikl pod vedením Rosse Terrella v laboratořích Ohio Chemical Corporation. Terrell syntetizoval několik sérií molekul a podobně jako jeho předchůdci u nich testoval anestetické a vedlejší účinky. Ethyl(methyl)ether, nazvaný později enfluran, byla jeho 347. molekula, kterou vyzkoušel [6] a úspěšné výsledky publikoval v r. 1966. Porovnejte tento počet testovaných sloučenin se šeststím, jaké měl Ch. Suckling s halotanem. Oproti halotanu a methoxyfluranu neměl enfluran nežádoucí účinky na myokard, játra, ani ledviny, MAC byla 1,58. Nevýhodou byla jeho epileptiformní aktivita a nepříjemný pach, který znemožňoval inhalační úvod u dětí. Do poloviny 70. let byl používán ve většině rozvinutých zemí, v Československu však nebyl příliš rozšířený.

Isofluran

Terrellův tým hledal další látky, které by umožňovaly ještě rychlejší nástup a odeznění účinku než halotan a enfluran, a v 50. a 60. letech syntetizoval a vyzkoušel více než 700 (!) sloučenin. V r. 1965 syntetizoval 469. sloučeninu ($\text{CHF}_2\text{-O-CHCl-CF}_3$), která později dostala jméno isofluran [6]. Přes téměř ideální vlastnosti (B/G 1,4, MAC 1,15) se ukázaly být dva problémy: isofluran bylo těžké vyrobit, což vedlo k vysoké ceně. Dalším problémem bylo, že před uvedením do klinické praxe v r. 1975 vzniklo při testech na myších podezření, že je potenciálně hepatokarcinogenní a bylo třeba dalších rozsáhlých pokusů, aby se tato domněnka vyvrátila [17]. FDA schválila isofluran až v r. 1979.

Sevofluran a desfluran

Z týmu pod vedením R. Terrella vyšla i dvě poslední inhalační anestetika. Desfluran (1,2,2,2-tetrafluorethyl(difluormethyl)ether, $\text{CF}_3\text{CHF-O-CH}_2\text{F}$) byl syntetizován v 70. letech 20. století a hlavní překážkou výroby byl jeho nízký bod varu ($23,5^\circ\text{C}$) a explozivní poslední část syntézy. Je halogenovaný pouze fluorem, ale vysoce stabilní, takže není nefrotoxický. V klinickém používání je od r. 1992 [18]. Sevofluran (1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-fluoromethoxy-propan, $\text{C}_4\text{H}_7\text{F}_7\text{O}$) byl syntetizován v r. 1971, ale vzhledem k popularitě isofluranu a enfluranu o něj nebyl delší dobu zájem, až v 80. letech v Japonsku. V Japonsku byl jako anestetikum registrován v r. 1990, v zemích střední a jižní Ameriky v r. 1994 a v USA a v Evropě v r. 1995 [18].

Inertní plyny

Možnost využití inertních plynů jako anestetik vycházela z pozorování narkotického účinku dusíku u potápěčů. Samotná anestezie čistým dusíkem, či jen s minimálním obsahem vzduchu či kyslíku se používala pro krátké stomatologické výkony, byť autoři popisující tuto metodu připouštějí, že šlo pravděpodobně o účinek hypoxie [8]. Ostatně i oxid dusný se tou dobou podával jen s 5–7 % kyslíku, případně i bez něj [8]. Později se prokázalo, že čím vyšší atomové číslo, tím lépe se látka rozpouští ve vodě a tukách a teoreticky by mohla být účinnější. Zájem o využití plynů z 8. skupiny Mendělejevovy periodické tabulky prvků vznikl již před 2. světovou válkou.

Benke a kol. publikovali v r. 1939 studii, kde prokázali, že argon má při hyper- i normobarickém podání větší účinky na vědomí než dusík [19]. Dalším výzkumem se zabývali Lawrence et al. v 50. letech [11]. Na základě Meyerova-Overtónova pravidla o zvyšujícím se anestetickém účinku látky se stoupajícím rozdělovacím koeficientem rozpustnosti voda/olej testoval vzácné plyny. Helium a neon nemají prakticky žádný anestetický účinek, stejně jako krypton. Jediným anestetikem této skupiny tak zůstává xenon, který má velmi dobrý kardiovaskulární profil, ale limituje ho jeho cena [11]. Vzduch obsahuje pouze 0,0000087 % xenonu [19].

Xenon byl objeven Sirem Williamem Ramsayem (Nobelova cena za chemii v r. 1904) a Morrisem W. Traversem v r. 1898 [19]. První inhalaci xenonu u člověka provedli Cullen a Gross v Iova City, USA, v r. 1951 [20]. Při první anestezii podávali 82letému pacientovi po preoxygenaci 70 % xenonu s kyslíkem pro orchidektomii. Nástup anestezie trval 3 minuty a operace začala po 10 minutách. Anestezie během operace byla dostatečná, byť s pohybem očních bulbů a stahy interkostálních svalů.

Po ukončení podávání xenonu se pacient vzbudil do 2 minut. Druhým pacientem byla 38letá žena operovaná pro založení ligatury vejcovodu 48 hodin po porodu. Inhalace 80 % xenonu v kyslíku vedla do 3 minut ke ztrátě vědomí. Po začátku operace 10 minut od úvodu do anestezie pacientka vokalizovala a měla mírný laryngospasmus. Potíže odezněly po podání 50 mg petidinu i.v. [20]. Pacientka se plně zotavila 2 minuty po vysazení xenonu.

Na mnoho dalších let byl xenon vzhledem ke své ceně prakticky nepoužíván a zapomenut až do 90. let 20. století, kdy začal být opět používán vzhledem k výborné hemodynamické stabilitě během anestezie a suspektní orgánové protekci. Xenon má ze všech anestetik nejmenší kB/G (0,115), dokonce menší než desfluran (0,42), oxid dusný (0,47) nebo sevofluran (0,69), což umožní rychlý úvod i probuzení, nedráždí dýchací cesty [20]. MAC bylo stanoveno na 71 %, bod tunutí je -111,9 °C a bod varu -107,1 °C [20].

Měření účinnosti inhalačních anestetik

Nyní běžně používaná hodnota minimální alveolární koncentrace (MAC) byla poprvé použita při srovnávání účinnosti potenciálního nového anestetika halopropanu s halotanem a publikována v r. 1963 [21]. V té době vyvstala potřeba měření účinnosti inhalačních anestetik způsobem, který by byl jednoduchý a reprodukovatelný. E. I. Eger II. použil sledování motorické odezvy na stížení tlapy u psů a zjistil, že koncentrace látky, která u žádného psa nevyvolá cuknutí končetiny nebo hlavy, je mezi zvířaty pozoruhodně konstantní a nezávislá na trvání anestezie a hemodynamických změnách v rámci fyziologické tolerance (hemoragický šok, závažná hypoxie a metabolická acidóza hodnoty snižovaly) [21]. V roce 1964–1966 Eger publikoval řadu měření i u lidí, jen reakci na stížení psí končetiny nahradil reakcí na kožní řez [21]. Hodnoty MAC inhalačních anestetik dohledatelné v literatuře jsou uvedeny u jednotlivých látek. Mnohé pocházejí pouze z pokusů na zvířatech: na žábách, myších a psech, zejména u starších z nich.

Temné stránky inhalačních anestetik

Experimenty průkopníků anestezie vedly u některých z nich ke vzniku závislosti, byť ne v takové míře jako při začátcích místní anestezie (kokain) a objevování opioidních látek. Již samotný Humphry Davy upozoroval, že stále častěji využívá inhalaci oxidu dusného pro zlepšení nálady a trysku myšlenek a cítí nutkavou potřebu inhalace, kdykoliv ji vidí u někoho jiného [22]. Traduje se, že sám na sobě pocítil následky chronické intoxikace oxidem dusným [22]. Od větších potíží ho uchránila jeho profesionální zvidavost, která ho vedla k jiným výzkumům a oxid dusný ho přestal zajímat. Toto štěstí již neměli další dva objevitelé. Horace Wells po neúspěchu s demonstrací anestetických účinků oxidu dusného začal experimentovat s etherem a později s chloroformem, na který si vypěstoval závislost. Poté, co v „chloroformovém bingu“ postřídal dvě ženy kyselinou (údaje o tomto skutku se mezi různými autory liší v počtu poškozených i v použité látce), byl zatčen a čekal ho soud. Když mu bylo dovoleno stavět se doma pro toaletní věci, propašoval s sebou i lahvičku s chloroformem. Poté co napsal dopisy na rozloučenou, vložil si do úst kapesník nasáklý chloroformem a protal si stehenní tepnu. Podobně také Robert M. Glover (1815–1859), první

objevitel anestetických účinků chloroformu na zvířatech v r. 1842, se cítil zneuznán a zastíněn slávou Simpsona. Po návratu z krymské války zneužíval chloroform, na který i zemřel. Při sekci bylo v žaludku nalezeno množství krvavého hlenu silně páchnoucího chloroformem. Zda šlo o předávkování, suicidium, či neodhadnutou dávku při terapii střevní infekce zůstalo neobjasněno [23].

Inhalační anestetika byla a stále jsou zneužívána k rekreačním účelům i mezi laiky. O využívání oxidu dusného, etheru a „sladké whiskey“ k rekreačním účelům již byla zmínka v úvodu. Zajímavá epizoda abúzu etheru se odehrála v Irsku [24], později i ve Slezsku a v dalších převážně severovýchodních zemích Evropy [25]. Ve 30. a 40. letech 19. století se Irsko utápělo v alkoholu, který byl po zavedení vysokých cel většinou nelegálně pálený z brambor nebo obilí. Na obranu vznikala abstinenční hnutí. The Total Abstinence Society vznikla z iniciativy katolického kněze Theobalda Matthewa. Každý člen musel podepsat přísahu, že se alkoholu ani nedotkne. Dr. Kelly zoufalý z pomýšlení na porušení přísahy si uvědomil, že obveselující ether se dá nejen inhalovat, ale i pít. Okolo r. 1845 začal popíjet malé skleničky etheru, později nabízel i svým přátelům a pacientům jako nealkoholickou náhražku. Nápad se rychle rozšířil a byl obecně tolerován, protože opojení etherem rychle odeznívало a bylo považováno ve srovnání s alkoholem za nevinné. Dokonce i drobní obchodníci dávali panáka etheru dětem jako dárek po nákupu [24] a ve dnech trhu visel etherový oblak nad každou vsí. Protože ether se snadno odpařuje, doporučovalo se před a po vypití dát si doušek ledové vody [26]. Problémem kromě slinění byla nejhorší silná ruminace, která v některých případech při tehdejší osvětlení otevřeným plamenem měla i fatální následky. Simmons [26] uvádí, že při podobné příležitosti v Rusku, kde bylo popíjení etheru rovněž populární, zemřelo při explozi 6 dětí a zraněno bylo 15 dospělých. V Irsku bylo pití etheru legální až do r. 1891, kdy byl ether prohlášen za jed a přísně kontrolován.

V polském Slezsku byla podobná situace od začátku 20. století až do doby po druhé světové válce. Hlavní příčinou byla podstatně nižší cena etheru ve srovnání s alkoholem a částečně i tažení církve proti alkoholismu. Ether se pašoval z Německa a spotřeba byla zejména v odlehlých vsích vysoká. Zachovala se svědectví o tom, že některé vesnice i vesnické kostely byly cítit jako operační sály. Potřeba pití etheru po 2. světové válce zmizela se zlepšujícím se sociálním postavením horníků a rolníků [25].

I v současné době jsou inhalační anestetika zneužívána k rekreačním účelům, stejně jako tomu bylo před dvěma stoletími. Nejčastěji jde o oxid dusný. Je běžně k dostání stlačený v bombičkách pro výrobu šlehačky a podobně jako před více než 200 lety se inhaluje z balónek. Ve Spojeném království je to po kanabisu nejčastější rekreační droga, a i když většinou intoxikace probíhají bez problémů, existují i těžce závislé osoby s halucinací a výskytem neurologických komplikací. Hlavním nebezpečím jsou velmi časté úrazy. Jedním z hlavních center zneužívání je Nizozemsko, kde se dá najít i reklama na dodavatele drogy (obr. 3). V roce 2015 ho užilo 75 % mužů a 68 % žen navštěvujících amsterodamské kluby, z toho většina byla mladistvých okolo 20 let [27].

Vynalézavost mladých lidí při vyhledávání omamujících látek jako by neznala hranic. Kolem r. 1950 se mezi mládeží zejména v USA

Obr. 3. Reklama v Amsterdamu na dodávku oxidu dusného k rekreačním účelům (Tarja van Veldhoven, použito se svolením autorky)



a Švédsku začalo vyskytovat zneužívání dalších těkavých látek schopných ovlivnit vědomí. Tato forma toxikomanie se velmi rychle šířila. Nejprve silně zasáhla Japonsko, později i západní Evropu a Polsko. K rychlému šíření dopomohla snadná dosažitelnost těchto látek [28]. Od 50. let je zneužíván ethylchlorid [29] a stranou nezůstávají ani nejstarší inhalační anestetika. V Brazílii je u středo- a vysokoškolské mládeže rozšířené používání spreje se směsí etheru, chloroformu, případně s alkoholem nebo ethylchloridem pod názvem loló, též lanca perfume [30, 31] a podle místní zprávy její užívání zahubí více osob než střelné zbraně [32]. V Československu byly první případy závislosti na těkavých látkách zjištěny v letech 1966–1970. Zneužíval se ether, benzín, chloroform, Narcogen (čistý trichlorethylen) a tetrachlormethan. Oblíbený býval zejména mezi osobami mladšími 20 let čistě skvrn Čikuli, který obsahoval směs trichlor- a tetrachlormethanu [28] (dnešní přípravek téhož jména má již jiné složení). Mezi roky 1982–1987 bylo z celkového počtu osob závislých na omamných látkách 40–45 % závislých na prchavých syntetických látkách [28]. Fatální případy předávkování vznikaly, pokud se látka nalila do spacího pytle či igelitového sáčku a inhalující si je přetáhnul přes hlavu. V současnosti tvoří zneužívání inhalačních látek v ČR pouze asi 5 % závislosti, většinou jde o toluen.

Konečně je třeba připomenout, že zejména chloroform byl zneužíván ke kriminálním účelům: uspání a oloupení oběti, případně k znásilnění. Hess uvádí, že prvé dva případy publikoval John Snow již v r. 1850 a chloroform používali i bratři Mašínové k uspání obětí během přepadení sanitky a policejní stanice [30]. Okamžitý nástup bezvědomí po přiložení látky nasycené chloroformem na tvář oběti, jak je často vidět ve filmech, je však pravděpodobně fikcí. Úvod do anestezie chloroformem trvá několik minut, jak je vidět na výukovém videu z 30. let [33]. Na druhou stranu obezřetný anesteziologický postup samozřejmě nelze aplikovat na situaci, kde je chloroform podáván oběti kriminálního činu ve vysoké koncentraci a často za podmínek hypoxie.

Budoucnost inhalačních anestetik

Pro vývoj nového anestetika je nezbytné, aby se dalo lacině produkovat v množství přesahujícím 2 000 t/rok a mělo výhodnější vlastnosti než dosud používané látky. Optimální je snadno řiditelný efekt, tedy nízký

koeficient rozpustnosti v krvi. Desfluran prakticky dosáhnul spolu s oxidem dusným možných limitů. Navíc vlastnosti použitelného inhalačního anestetika se dají v současnosti vypočítat, a eliminovat molekuly, které nemá cenu zkoumat [34–36]. Aby se látka snadno odpařovala, nesmí mít více jak 4 uhlíkové atomy. Kritérium nehořlavosti limituje počet vodíkových atomů. Stabilita látky vylučuje skupiny obsahující CH_2ClO . Po aplikaci výše uvedených kritérií zbývá z cca 4 000 sloučenin asi 250 molekul, z nichž téměř všechny byly testovány a nedostaly se do výroby [34–36]. Nová látka se proto najde jen stěží.

Dalším potenciálním problémem je ekologie. Inhalační anestetika přispívají k nárůstu skleníkových plynů, a to (nepočítaje oxid dusný, kde se údaje významně liší) zdaleka nejvíce desfluran. Vzhledem k dlouhému poločasu (14 let) je jeho 100letý potenciál globálního oteplování 2540x větší, než má stejný objem oxidu uhličitého (isofluran 130x a sevofluran 510x větší) [37]. Většina ekologických organizací po jejich eliminaci nevolá, snad z pocitu výlučnosti medicíny. Odborné anesteziologické společnosti se však již tomuto tématu začaly věnovat [37, 38]. Na stránkách britské anesteziologické společnosti najdete kalkulátor, kolik v librách stojí nastavení rotametrů a odpařovačů pro jednotlivá anestetika a kolik přispívají ke globálnímu oteplování (měřeno v ekvivalentech $\text{kg CO}_2/\text{h}$) [39].

Volatilní inhalační anestetika na druhou stranu zažívají rozšíření svých indikací. Používají se k sedaci na jednotkách intenzivní péče, a to i u pacientů s respirační insuficiencí z důvodů infekce covid-19 [40], v ČR je znovu dostupný methoxyfluran pro pacientem řízenou analgezii [16] (obr. 4), používají se topicky na hojení ran [41, 42] a hledá se možnost jejich intravenózního podání [43]. Oxid dusný ve směsi s kyslíkem se stále častěji používá jako analgetikum mimo operační sál (stomatologie, porodnictví).

Závěr

Za téměř dvě století prošla inhalační anestetika dlouhou cestu od prostředku k obveselení až po sofistikované, cíleně vytvářené molekuly. Zde se nabízí paralela se střelným prachem: od původního použití k oslavě čínských svátků se stal jedním z prostředků, které ovlivnily celou historii. Teprve čas ukáže, zda inhalační anestetika došla na konec cesty, nebo naleznou další indikace a jejich využití bude stoupat.

Poznámka: po dokončení rukopisu vyšla v tomto časopise rozsáhlá příloha věnovaná inhalačním anestetikům, která obsahuje i podrobný popis látek, které se v současnosti v České republice používají [44].

Obr. 4. Inhalátor pro samoobslužnou analgezii methoxyfluranem. Zdroj: Mundipharma, použito se svolením



LITERATURA

- www.aimjournal.cz