

616—099[:546.322.67]—085.836(546.21)
616—099[:546.322.67]—085.836—092.9

ÚSPESNÉ POUŽITIE PRETLAKOVÉHO KYSLÍKA U POKUSNÝCH OTRÁV KYANIDOM DRASELNÝM

MUDr. Štefan ŠIMKO, CSc., MUDr. Vladimír RAMPÁČEK

Naše uspokojivé výsledky z použitia hyperbaroxie u klinických prípadov otráv s kysličníkom uhoľnatým a literárna správa Ivanova (2) o vplyve pretlaku na pokusné otravy s kyanidom draselným vzbudili náš záujem aj o tento druh intoxikácie. Rozhodli sme sa preto zopakovať Ivanovove pokusy, overiť si použiteľnosť hyperbaroxie, prípadne zistiť rozsah jej liečebných možností. Otravou intraperitoneálne podá-

vaného KCN sme sa začali zaoberať preto, že skratovanie fyziologických oxidačných procesov pri zvratnej blokáde transportu a využitia kyslíka vyvolanej rôznymi jedmi (COHb, alebo cytochrom — oxidáza CN) by mohlo mať podľa nášho, síce nie najpovolanejšieho názoru, význam aj pre poľnú službu. Naše klinické a experimentálne skúsenosti s mimotelovým okysličením a hemodialýzou a samotnou hyperbaro-

xiou nám vytvorili veľmi dobré predpoklady pre skúmanie tejto problematiky.

Kyanidový ion, obsiahnutý v kyseline kyanovodíkovej, jej vo vode rozpustných anorganických soliach a iných zlúčeninách je prudko jedovatý. Tento ion pôsobí cytotoxickú anoxiu zvratnou inhibíciou celulárnych oxidačných fermentov obsahujúcich trojmocné železo. Najviac ovplyvneným fermentom je cytochrom — oxidáza, a preto oxidačné procesy závislé od toho fermentu sú kyanidovým iontom blokované. Komplex kyanidu a enzýmu je však štepný, a ak je kyanid v organizme zmenený na netoxický thiokyanid, enzymatická činnosť je znovu obnovená. Nakoľko kyanidový ion sa zlučuje len s trojmocným železom, nereaguje s hemoglobínom. Veľmi ľahko však vstupuje do väzby s trojmocným železom methemoglobínu, tvoriac kyanmethemoglobín. Kyanidový ion má síce omnoho väčšiu afinitu k cytochrom — oxidáze, prestovšetko ak persistuje vysoká koncentrácia methemoglobínu, tak je tvorba komplexu cytochrom — oxidáza — kyanid minimálna (tento fakt je ododávna využívaný u liečby otráv).

V malých dávkach stimuluje kyanidový ion dýchanie, pôsobiac na chemoreceptory v karotickom teliesku a v aortálnych telieskách (táto vlastnosť bola využitá pri jednej z metód mernia obehového času). Predpokladá sa, že kyanidový ion blokuje oxidačné procesy v buňkách spomenutých teliesok a tie reagujú ako pri zníženej tenzii kyslíka. Ak miešne dýchacie centrum je pre afferentné stimuly netečné — ako to býva napríklad pri akapnii — kyanidový ion je relatívne neschopný vyvolať zvýšenie dýchového minutového objemu.

Na oxidačné procesy mozgu sa prejavuje vplyv kyanidového iontu znížením elektrickej aktivity, postupne od kôry cez bazálne ganglia k strednému mozgu. Pons a mozgový kmeň vykazujú len mierne alebo žiadne zmeny. Elektrická aktivita šedivej hmoty miechy je zvýšená. Pri zotavení dochádza k reštitúcii elektrickej aktivity obráteným smerom. Preto môžeme stav pri otrave prirovnáť funkčnej decerebrácii, čomu zodpovedá správanie sa pokusných subjektov. Zmeny na ekg zodpovedajú tým pri anoxii, pritom srdcová činnosť pretrvá ešte niekoľko minút po zastavení dýchania.

Z povedaného je jasné, že kyanidový ion, blokujúc dýchací ferment, vyvoláva anoxiu znemožnením využitia kyslíka, a to všetko bez ohľadu na samotnú saturáciu krvi kyslíkom.

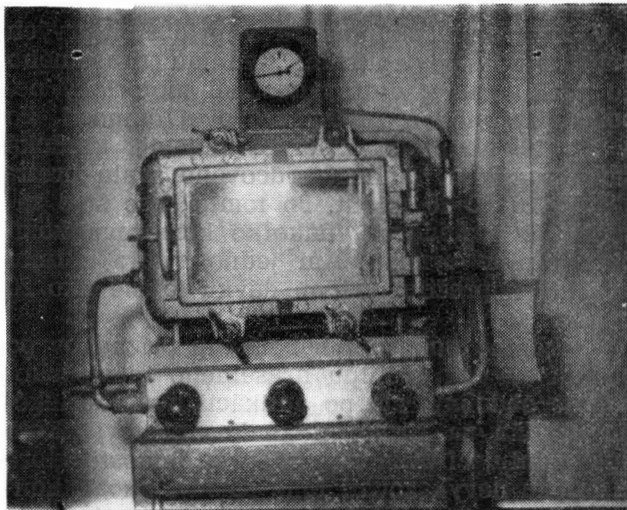
Mechanizmus liečebného vplyvu hyperbaroxie u otráv kysličníkom uhoľnatým je evidentný. Hyperbaroxiou vyvolaná zvýšená hladina, fyzikálne rozpusteného kyslíka v plazme skratuje kysličníkom uhoľnatým blokovaný hemoglobín. Pritom iste pôsobí aj svojou masou, vytlačujúc takto kysličník uhoľnatý z väzby s hemoglobínom. V prípade otravy kyanidom, teda blokady cytochrom-oxidázy, musíme dať priaznivý efekt hyperbaroxie do priamej súvislosti s otázkou vplyvu zvýšeného parciálneho tlaku kyslíka na metabolizmus a na oxidačné deje.

Musíme si však priznať, že len málo vieme o následkoch vznikajúcich zvyšovaním parciálneho tlaku kyslíka, tak dôležitej konstanty pre všetky biologické deje na celulárnej a subcelulárnej úrovni.

Vlastné pokusy:

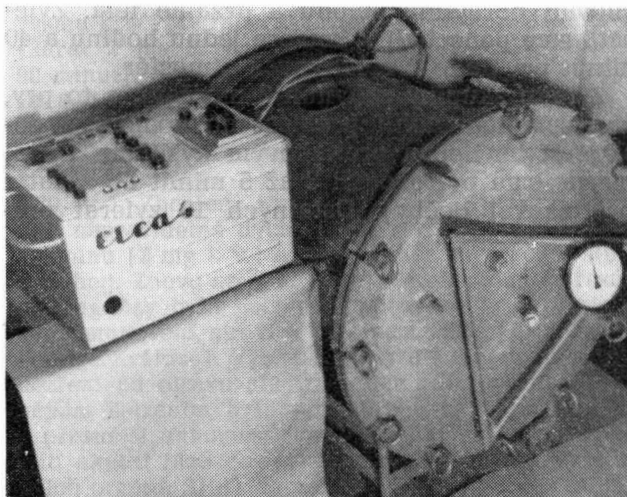
Na piatich morčatách sme sa v predpokuse pokúsili zistiť smrtnú dávku intraperitoneálne podaného izotonického roztoku kyanidu draselného. Skene (5.) a Ivanov (2.) spomínajú dávku 0,85 mg/kg, podľa našich skúseností sa však javí 8,3 mg/kg živej váhy morčata, ako LD 100 (podaná dávka 2,5 mg kyanidu draselného morčatám o priemernej váhe 305 g). Podľa Möllera (3.) je smrtná dávka kyanovodíka 0,7—3,5 mg/kg, a teda 0,12—0,60 g kyanidu draselného by mala byť smrteľná pre 70 kg ťažkého dospelého.

Za účelom pretlakovej liečby sme použili malú a stredne veľkú pretlakovú komoru. Prvá je adaptovaná pretlaková komora na testovanie prístrojov, a druhá zvlášť na tento účel miestnou strojárňou vyrobená pretlaková komora (obrázky číslo 1 a 2). Komory sme napúšťali



Obr. 1

Malá pretlaková komora pre malé pokusné zvieratá



Obr. 2

Stredne veľká pretlaková komora

z kyslíkových bômb zdravotníckym kyslíkom do pretlaku dvoch relat. atmosfér. Želaný pretlak sme dosahovali od 4 do 9 minút po utesnení komory. Komory sa vetrali bežným spôsobom.

Na vlastný pokus sme použili 24 morčatá ženského pohlavia o priemernej váhe 305 g. Rozdelili sme ich do dvoch skupín po 12 a morčatom v prvej kontrolnej skupine sme podali 2,5 mg kyanidu draselného intraperitoneálne. Morčatom v druhej skupine sme podali tú istú dávku a začali okamžitú liečbu pretlakovým kyslíkom. U oboch skupín sme robili sústavné ekg záznamy. V skupine pokusnej sme vkladali zviera do papierového obalu za účelom čiastočného obmedzenia pohyblivosti a ekg sme snímali pravidelne po dvoch, minútových a 5minútových intervaloch končatinovými svodmi, pomocou ihiel zavedených podkožne. Ekg záznamy sme robili aj po odstránení z komory po uplynutí 15 a 30 minút.

Výsledky

V kontrolnej skupine sa v priebehu prvých piati minút po aplikácii kyanidu draselného do peritoneálnej dutiny dostavil motorický nepokoj, dyspnoe a zmeny srdcovej činnosti. Po 8 až 10 minútach zvieratá nejavili klinické známky života. Činnosť srdcového svalu pretrvávala 10 až 20 minút. Po tomto čase sme záznam už nesledovali, nakoľko komorové komplexy úplne vymizli. Ani jedno zviera z tejto skupiny neprežilo podanú dávku dlhšie ako 20 minút.

V skupine pokusnej bol nástup príznakov po podaní 2,5 mg kyanidu draselného intraperitoneálne obdobný, ale po aplikácii hyperbarického kyslíka sa rozvoj príznakov zastavil. Toto dokumentujú i záznamy srdcovej činnosti, ktoré z ďaleka nevykazovali také zmeny, ako u kontrolnej skupiny. Klinické vymiznutie príznakov otravy nastalo medzi 25. a 35. minútou zahájenia pretlakovej liečby. Po tomto čase zvieratá zachovali normálnu polohu a držanie tela. Zvieratá sme ponechali v komore jednu hodinu a 40 minút pri tlaku 2 relatívnych atmosfér.

Z tejto skupiny zahynuli 2 morčatá, a to prv, ako sme ich mohli preniesť do komory a poskytnúť im liečbu pretlakovým kyslíkom (priemerne sme potrebovali 3 až 5 minút do začatia pretlakovej liečby). Ostatných 10 zvierat pre-

žilo bez následkov podanú dávku kyanidu draselného.

Potvrdili sme tak skúsenosť Ivanova, že pretlakom 2 relatívnych atmosfér kyslíka je možné zachrániť morčatá od istej smrti otravou intraperitoneálnym podaním kyanidu draselného.

Z toho usudzujeme, že hyperbaroxia skrýva v sebe ešte aj iné možnosti ako len skratovanie hemoglobínu; ako sme už konštatovali, je len málo známe o vplyve zvýšeného parciálneho tlaku kyslíka na tkanivové dýchanie, metabolizmus a enzymatické deje. Po týchto úvahách si vykladáme liečebný efekt kyslíkového pretlaku tromi možnosťami. Za prvé je možné, že hyperbaroxia vedie k urýchlenej detoxikácii kyanidov a k zvýšenej tvorbe netoxického thiokyanidu.

Za druhé je možné, že pôsobením zvýšeného parciálneho tlaku kyslíka je rovnováha medzi cytochromoxidázou — voľným kyanidom a cytochromoxidázokyanidom vychýlená doľava, oslobodzujúc zvýšené množstvo voľnej cytochromoxidázy pre účely využitia kyslíka tkanivami.

Konečne za tretie je možné, že hyperbaroxia otvára nové cesty využitia kyslíka nezávisle na cytochromoxidáze, teda neovplyvnené toxickým pôsobením kyanidu.

Záver

Autori u 24 morčiat priemernej váhy 305 g podali 2,5 mg kyanidu draselného v izotonickom roztoku intraperitoneálne. Polovicu zvierat po otrave položili do pretlakovej komory na dobu 1 hodiny a 40 minút pri pretlaku 2 relatívnych atmosfér kyslíka. Z 12 takto vyliečených zvierat uhynuli dve, kým ostatné otravu prežili. Z 12 zvierat kontrolnej skupiny zahynulo 100 % do 20 min. Z toho vidíme dokázané, že pretlaková liečba kyslíkom má aj iné možnosti ovplyvňovania oxidačných procesov, ako jednoduché skratovanie hemoglobínu, a že len ďalší výskum povie posledné slovo o použiteľnosti tejto liečebnej metódy.

Literatura

1. Goodman, L. S.: The Pharmacological Basis of Therapeutics New-York, 1956.
2. Ivanov, K. P.: Vlianie povyšennych davlenij kisloroda na životnich, otravlenich cianistim kaliem, Farmakol. Toksikol., 22, 1959, 468.
3. Möller, K. O.: Pharmakologie, Basel 1953.
4. Norman, N. J., Smith, G.: Hyperbaric Oxygen, Postgraduate Med. Jour., 42, 1966, 449—456.
5. Skene, W. G., Norman, N. J., Smith, G.: The Effect of Hyperbaric Oxygen in Cyanide Poisoning. Scot. Med. J., 10, 1966, 87.