

616.24—005.98—02—092—08

SOUČASNÉ MOŽNOSTI LÉČBY TOXICKÉHO OTOKU PLÍCÍ

Pplk. MUDr. Pavel BUZEK, II. vnitřní oddělení ÚVN, Praha

(přednosta genmjr. MUDr. Jiří Smrčka),

plk. MUDr. Miroslav KREJCAR, CSc., katedra ochrany proti BCHL a vojenské toxikologie,

VLVDÚ Hradec Králové

(přednosta prof. MUDr. Zdeněk Fink, DrSc.)

Plicní otok je obávaná, doposud často ještě smrtelná komplikace různých onemocnění. Nejčastěji se s ním klinik setkává u chorob kardiovaskulárního ústrojí, zejména u chlopenních vad, u ischemické choroby srdeční a u těžké systémové hypertenze, nejčastěji nefrogenní. Méně často komplikuje onemocnění dýchacích cest a poměrně vzácně se s ním setkáváme u chorob ústředního nervstva, zejména při poškození mozku cévní příhodou, zánětem, tumorem či traumatem. Zvláštní skupinu tvoří toxické plicní otoky vznikající nejčastěji inhalací otravné látky.

Obecně vzniká plicní otok, nastane-li nepoměr mezi transudací tekutiny z kapilár plicních do alveolů a funkcí drenážního lymfatického systému plicního. Zvýšení transudace tekutiny v plicích vzniká prudkým vzestupem kapilárního tlaku v plicích, zvýšením filtrační plochy plic, zvýšením kapilární permeability, bronchostenózou a snížením onkotického tlaku krevních bílkovin. Zpomalení a omezení drenáže plicními lymfatickými cévami je vyvoláno jejich spazmem, absolutním nebo relativním omezením jejich kapacity a jejich obstrukcí. Tyto mechanismy se uplatňují v různé míře podle příčiny plicního otoku. Tak u onemocnění kardiovaskulárního převažuje zvýšení plicního kapilárního tlaku v důsledku zvýšení tlaku v levé síni, u chorob respiračního ústrojí se uplatňuje poškození lymfatických cest a zvýšení kapilární permeability v důsledku anoxie. Plicní edém u nefropatií je podmíněn jednak systémovou hypertenzí, ale podílí se zde i hypoproteinémie a retence natria. Při poruchách ústřední nervové soustavy vznikají cirkulační poruchy v plicích a lokální neurotrofické poruchy. V důsledku poruchy CNS vzniká pak často periferní vazokonstrikce s přesunem krve do plic. Tento neurogenní mechanismus se uplatňuje nejen u tohoto, ale i u všech ostatních druhů plicního otoku a soudí se, že má vždy značný význam.

Toxické plicní otoky, z nichž pro nás nejdůležitější jsou projevem otravy látkami dusivými (fosgen, difosgen, chlorpikrin), se svou etiopatogenezí i léčbou poněkud liší od plicních otoků netoxických. U toxického plicního otoku, vzniklého v důsledku otravy difosgenem, je nejdůležitějším mechanismem jeho vzniku zvýšená propustnost plicních vlásečnic, jejichž stěnu difos-

gen velmi rychle poškozuje [23]. Ve fázi rozvinutého otoku se uplatňují i jiné mechanismy, zejména funkční porucha centrálního nervstva s přesunem krve z periférie do plic s následnou plicní hypertenzí.

Léčení plicního otoku je stále velmi svízelné, i když v poslední době je úspěšnější než dříve. Léčba se zaměřuje na ovlivnění jednotlivých mechanismů, které se podílejí na vzniku a rozvoji otoku. U toxického plicního otoku, který je vyvolán z příčin ležících vně organismu, tedy exogenním jedem, je pochopitelná snaha zabránit jedu v poškození cílové tkáně, tj. plicních kapilár, a nebo jej z organismu odstranit. Protože však difosgen vyvolává velmi rychle ireverzibilní poruchu buněčných membrán krevních vlásečnic plicních, nemáme dosud prostředek, který by v tomto smyslu působil jako specifické antidotum.

Protože nedokážeme zabránit poškození plicních kapilár jedem, snažíme se alespoň snížit jejich zvýšenou propustnost. V současné době nemáme ještě k dispozici doopravdy účinný preparát. Léky, o kterých se soudí, že mají zpevňující vliv na cévní stěny, jako je rutin a kalcium, v léčbě těchto stavů selhaly [23, 20, 9]. Rovněž antihistaminika, jejichž použití vycházelo z předpokladu, že histamin je látkou, která zvyšuje permeabilitu kapilár při otoku, se ukázala jako málo účinná [23].

Protože vlivem jedu vzniká vlastně aseptický zánět ve stěně plicní kapiláry, bylo použito v léčbě toxického plicního otoku dosud nejúčinnějších protizánětlivých prostředků — kortikosteroidů. Kromě mohutného protizánětlivého účinku snižují též propustnost pojiva útlumem hyaluronidázy. V experimentu na zvířeti i při léčbě náhodných otrav u člověka se skutečně tento teoretický předpoklad potvrdil a kortikosteroidy ve vysokých dávkách příznivě ovlivnily průběh toxického plicního otoku [23, 7, 22].

V etiopatogenezi toxického plicního otoku se vedle primárního poškození plicních vlásečnic sekundárně uplatňují i cirkulační změny v plicním řečišti krevním ve smyslu reaktivní plicní hypertenze. Proto druhou oblastí našeho léčebného snažení je kardiovaskulární systém. Protože difosgen primárně nepoškozuje srdce, má na rozdíl od plicních otoků z kardiovaskulárních příčin použití kardiotonik daleko menší význam.

Poškození srdce se projevuje až v terminálních stadiích toxického plicního otoku, a to zejména v důsledku dlouhotrvající hypoxie. Proto kardiotonika používáme jen tehdy, hrozí-li srdeční selhání, nebo k jeho prevenci všude tam, kde srdce bylo poškozeno již před otravou. Použití kardiotonik dříve by naopak mohlo průběh otravy ještě zhoršit, neboť tonizací pravého srdce by se zvýšilo prokrvení plic. Snažíme se naopak snížit návrat krve k srdci, a tím ovlivnit plicní cirkulaci ve smyslu snížení tlaku v plicních kapilárách. V experimentu neúčinnějším léčebným zákrokem je podvaz dolní duté žíly, kterým prakticky zachráníme všechna otrávená zvířata (23). Tento zákrok v této indikaci není pochopitelně možný v klinické medicíně, ale vyvolání mohutné periferní vazodilatace má pro plicní cirkulaci podobné důsledky.

Použití periferních vazodilatancí typu Neopevotonu se neosvědčilo, neboť jejich účinek je zřejmě příliš krátkodobý (23). Výrazně příznivý vliv měla lumbální anestézie (11), jejíž použití, zejména v polních podmínkách není rutinně dobře možné. Léky volby jsou ganglioplegika. Snižují periferní cévní odpor, snižují návrat žilní krve k srdci a přesunem krve na periférii snižují její hromadění v plicích (23, 4, 13). Současně s poklesem tlaku krve v plicnici klesá, i když méně, také systémový krevní tlak, a proto jejich použití je kontraindikováno u stavů hypotenze. Z řady zkoušených preparátů se nejvíce osvědčil zahraniční Pendiomid (23). Na domácím trhu je k dispozici preparát Thiamethon Spofa. Lék podáváme parenterálně.

Stejným mechanismem, tj. snížením žilního návratu k srdci, působí dávno známá krvavá i tzv. nekrvavá venepunkce (5, 9). Má-li být krvavá venepunkce účinná, musí se odebrat 500 až 600 ml krve. Tento výkon jest však jednak technicky i časově náročný a jednak zvyšuje periferní cévní rezistenci a nebezpečí šoku. Proto dáváme vždy přednost nekrvavé venepunkci, tj. podvazu končetin (23, 1, 14). Doporučuje se podvaz tří až všech čtyř končetin tak, aby krev do končetin mohla proniknout, ale aby žilní návrat z nich byl přitom omezen. Proto tlak, pod kterým jsou obinadla přiložena, musí být menší než tlak systolický. Aby se zabránilo vzniku trombózy, nesmí být obinadlo utaženo déle než 10 minut. Proto je nutné provést podvaz na končetinách postupně a rovněž postupně tato obinadla uvolňovat tak, aby nejméně 2 končetiny byly současně podvázány. Je-li třeba, je možné podvaz na končetině po 20–30 minutách opakovat (21).

Třetím hlavním mechanismem, který se uplatňuje v etiopatogenezi toxického plicního otoku, jsou vlivy nervové, a proto také použití látek působících na nervovou soustavu je v léčbě těchto stavů dávno známé (2, 6, 25). Poškození či podráždění CNS do jisté míry stereotypně ovlivňuje plicní cirkulaci. Vzniká periferní vazokonstrikce s přesunem krve do plic, může vzniknout přímo venokonstrikce v plicním řečišti s presor-

ickou reakcí v plicních kapilárách (17, 21). CNS ovlivňuje snad i permeabilitu kapilár plicních a nervové vlivy ovládají i průsvit plicních lymfatických cév (13, 3, 10). Příznivý vliv látek tlumících činnost CNS se vykládá tím, že tyto látky snižují spotřebu kyslíku a centrální regulaci oběhu zmenšují návrat krve k srdci (15). Současně odstraňují úzkostný stav a přerušují patologické reflexy v plicní i periferní cirkulaci. Vhodné je proto použít hypnotik zejména v latentní fázi otoku, neboť pomáhají nemocnému zachovávat tělesný a duševní klid, který je jednou ze základních podmínek úspěšné léčby.

Použití morfia, které rutinně podáváme v obvyklé dávce 15 mg subkutánně zejména u plicních otoků kardiogenních, je u toxického otoku problematické, neboť se zde obáváme útlumu dýchacího centra (8, 19). Skutečně také v pokusu na zvířeti podané morfiu v běžných dávkách nemělo žádný příznivý vliv, spíše naopak. Možné je zde podávat pouze malé dávky morfiu, které mají ještě žádaný tlumivý centrální účinek, snižují průtok krve plicnicí, ale netlumí dýchací centrum (23, 24). Zdá se, že u toxického plicního otoku je vhodnější použít místo morfiu kombinací hypnotik s ganglioplegiky (23).

V pokusu se osvědčila blokáda krčního vago-sympatiku a obstrukce hvězdicové uzliny prokainem (23, 16, 12). Obstrukce stellata tlumí nepříznivé reflexy z plic, odstraňuje bronchospasmus, ovlivňuje snad i permeabilitu kapilár a převádí sympatikotonické ladění plicní cirkulace na vagotonní (18). Blokáda působí příznivě zejména na počátku rozvíjejícího se otoku. Obdobným způsobem, i když značně slaběji, působí též sympatikolytika, zejména námelové alkaloidy (23).

Na rozdíl od léčby plicních otoků jiného původu se ukazují v léčbě toxického plicního otoku po difosgenu jako mimořádně účinná stimulantia dýchacího centra. Příznivý vliv Lobelinu na fosgenovou otravu je znám již velmi dlouho (1). Je však třeba použít velkých dávek a jeho účinek je velmi krátkodobý. Tento nedostatek nemá maďarský preparát Spiraktin (23). Jde o směs 50 mg 1-piperidinometyl-cyklohexanon (2) hydrochloridu, 1,2 mg metyl-p-oxybenzoátu a 5 mg natrium chloridu ve 2 ml destilované vody. Jeho použití v pokusu vedlo k přežití až 50 % pokusných otrávených zvířat (23). Maďarští autoři jej použili s úspěchem též asi u 50 případů léčených toxických plicních otoků u lidí. Spiraktin podávali v dávce 20–200 ml v 500 ml Ringerova roztoku a spolu s vitamínem C, vitamínem B, Strofantinem a kalium chloridu v dlouhodobě pomalé nitrožilní infúzi. Podání uvedené směsi je možné podle jejich údajů opakovat za 6–8 hodin ve stejné dávce. Touto metodou dosáhli dobrých léčebných výsledků.

Nezbytnou součástí léčby plicního otoku jakéhokoli původu je oxygenoterapie, která má být zahájena vždy co nejdříve. Kyslík odstraňuje nejen dušnost, ale zejména anoxii, čímž zabráňuje poškození životně důležitých orgánů a sou-

časně snižuje transudaci z plicních kapilár. Trvá-li jeho aplikace příliš dlouho a je-li ve vysoké koncentraci, dráždí sliznici bronchů a bronchiolů k produkci hlenu, který pak brání v jeho přístupu do alveolů, a tak se může hypoxie ještě zhoršit. Je proto nutné podávat kyslík buď intermitentně 10 minut s 20minutovými až 30minutovými intervaly, nebo je lépe podávat pomocí dýchacího přístroje trvale kyslíkovou směs o konstantní koncentraci, maximálně 60 %. V poslední době, zejména u plicních otoků jiného původu, se velmi osvědčilo dýchání s přerušovaným přetlakem (21), kdy inspirium se provádí při normálním tlaku, ale expirium se provádí proti přetlaku asi 6–20 cm vodního sloupce. Tím se zvyšuje tlak v alveolobronchiálním systému, který přemáhá tlak v kapilárách plicních, a tím se zmenšuje transudace do alveolů.

Účinnost oxygenoterapie rovněž podpoří vdechování kyslíku spolu s protipěnovými látkami, tzv. antifoamy (23, 21). Protože edémová tekutina pronikající do alveolů se promísením se vzduchem snadno pění, její objem se tím rychle zvětšuje. Pěna plní alveoly a dýchací cesty, brání výměně vzduchu ve sklípcích a blokuje pronikání kyslíku průduškami do sklípků. Tvorba a hromadění pěny v plicích ohrožuje nemocného. Proto zabránit tvorbě pěny a odstranit ji je další součástí léčby plicního otoku. Vhodným protipěnovým prostředkem je 95 % etylalkohol, nejlépe v inhalaci nosním katetrem. Páry alkoholu mají být promíseny parami vodními a inhalovány společně s kyslíkem (21). Inhalace musí být přerušována, podobně jako u čistého kyslíku. Výhodnější než etylalkohol je inhalace vodného roztoku silikonu, zejména proto, že prakticky nedráždí bronchiální sliznici (21). Kromě použití antifoamů je nutno též mechanicky odsáváním odstraňovat z dýchacích cest nahromaděnou zpěněnou tekutinu. Proto je vhodná endotracheální intubace, ev. tracheotomie.

Abychom zabránili následnému plicnímu zánehtu, je nezbytnou součástí léčby současná intenzivní léčba antibiotiky již od prvních příznaků otravy.

Z uvedeného přehledu je zřejmé, že v současné době máme již k dispozici četné prostředky, které v kombinovaném použití do značné míry snižují letalitu difosgenové otravy. Nejúčinnějšími se v současné době zdají Spiraktin, ganglioplegika, nekrvavá venepunkce a oxygenoterapie s protipěnovými prostředky. Pro podpůrnou léčbu jsou vhodné kortizonoidy, blokáda hvězdicové uzliny, sympatikolytika a hypnotika. Během celého ošetřování nemocného je nutné zachovávat přísný tělesný i duševní klid, zajistit nemocnému teplo a veškeré transporty provádět jen vleže.

Léčebné postupy u toxického i netoxického plicního otoku jsou v zásadě stejné. Zřetelně se odlišují jen v použití morfia a Spiraktinu a v podávání kardiotonik, jak vyplývá z tabulky hlavních léčebných opatření u obou skupin plicního otoku.

Schéma léčebných opatření v léčbě plicního otoku

Toxický otok	Kardiogenní otok
Zásadní léčba :	Zásadní léčba :
1. Spiraktin	1. Morfium
2. Ganglioplegika	2. Kardiotonika
3. Nekrvavá venepunkce	3. Venepunkce
4. Oxygenoterapie spolu s antifoamy, ev. přetlakové dýchání	4. Oxygenoterapie spolu s antifoamy
	5. Přetlakové dýchání
	6. Ganglioplegika
Pomocná léčba :	Pomocná léčba :
1. Hypnotika	1. Obstřík stellata
2. Kortizonoidy	2. Antibiotika
3. Obstřík stellata	3. V šoku plazma, Noradrenalin
4. Antibiotika	
5. Kardiotonika při selhávání srdce	
6. Infúze plazmy a Noradrenalinu v šoku	

Souhrn

Autoři podali přehled současných poznatků o etiopatogenezi plicního otoku se zaměřením na toxický plicní otok a jeho racionální léčbu. Základní léčebné prostředky a opatření schematizy shrnuli podle jejich důležitosti. Vzhledem ke vzácnému výskytu toxického plicního otoku v mírové klinické praxi vycházeli ve svých závěrech především z experimentální zkušenosti a z klinických poznatků o různých obdobných typech plicního otoku.

Literatura

1. Blum, R.: Pathologie und Therapie der Kamfgaserkrankungen. Fortschritte der Medizin, 52, 1934, 19 : 429–435.
2. Blumenfeld, F.: Erfahrungen über das Verhalten der Luftwege bei Kamfgasvergiftung. Ztschr. Laryngol., 9, 1920 : 21–29.
3. Buchfala, V.: Das zentral bedingte Lungenödem. Fortschr. Röntgenstr., 73, 1950 : 702–713.
4. Daley, R.: The autonomic nervous system in its relation to some forms of heart and lung disease. II. lung disease. Brit. med. J., 1. 1957 : 249–255.
5. Dietze, D.: Das toxische Lungenödem — ein lebensbedrohliches Krankheitsbild durch fahrlässiges Arbeiten mit Salpetersäure. Dtsch. Gesundheitswes., 13, 1958 : 1323–1324.
6. Eichholtz, F., Wachsmuth, H. O.: Zur Pathologie und Therapie der Kamfstoffvergiftungen. Ztschr. ärztliche Fortb., 33, 1936 : 430–434.
7. Englisch, J. M.: A case of probable phosgene poisoning. Brit. med. J., 5574, 1964 : 38.
8. Gebele, Erste Hilfe und Behandlung von Gaserkrankungen. Münch. med. Wschr., 80, 1933, 43 : 1710–1712.
9. Hedenque, A.: Les oedèmes pulmonaires toxiques. Rev. Praticien, 6, 1956 : 399–402.
10. Chura, A. J.: Pneumologické problémy. 1. vyd. Bratislava, SAV, 1962.
11. Johnson, S. R.: The effect of some anaesthetic agents on the circulation in Man. With special reference to the significance of pulmonary blood volume for the circulatory regulation. Acta chir. scand., 101, 1951, suppl. 158 : 501–502.
12. Kubicek, F.: Stellatumblockade beim Lungenödem. Wien. med. Wschr., 105, 1955 : 911–913.
13. Lazaris, Ja. A., Serebrovskaja, I. A.: Sovremennoje sostojanije voprosa ob eksperimentalnoj terapii otěka legkich. Arch. Pat. (Moskva), 20, 1958 : 3–15.

14. Lazaris, Ja., Serebrovskaja, I. A.: Osnovnyje metody terapii pri legočnom otěke i ich patofyziologičeskije predposylki. Klin. Med. (Moskava), 39, 1961 : 7—14.
15. Lazaris, Ja. A., Serebovskaja, I. A.: Otěk legkich Moskva, Medgiz 1962.
16. Luisada, A. A.: The pathogenesis of paroxysmal pulmonary edema. Medicine (Baltimore), 19, 1940 : 475 až 504.
17. Paine, R., Butcher, H., Smith, S. R.: Cardiac factors in „neurogenic“ pulmonary edema. J. Lab. clin. Med., 34, 1950 : 1734.
18. Peirach, A., Stotz, K.: Die Behandlung des Lungenödems mit Novokain-Blockaden des rechten Ganglion stellatum. Dtsch. med. Wschr., 77, 1952 : 1344—1346.
19. Pöhlmann, C.: Betrachtungen über die medikamentöse Kreislaufbehandlung des Lungenödems bei Kamfergasvergifteten. Dtsch. Militärarzt, 5, 1940, 2 : 57—61.
20. Schüttmann, W.: Die Bedeutung der Corticoide in der Behandlung der Reizgasvergiftungen. Ztschr. ärztl. Fortb., 55, 1961, 23 : 1352—1354.
21. Sova, J.: Plicní otok. 1. vydání. Praha, SZdN 1958.
22. Stade, K.: Pharmakologie und Klinik synthetischer Gifte. Berlin, Deutsche Militärverlag 1964.
23. Vávra, R., Vokrouhlický, L.: Experimentální terapie toxického otoku plic při otravě difosgenem. Závěrečná zpráva státního výzkumu Z—12/5. Hradec Králové, 1967.
24. Vasko, J. S., Henney, R. P., Oldham, H. N., Brawley, R. K., Morrow, A. G.: Mechanism of action of morphine in the treatment of experimental pulmonary edema. Amer. J. Cardiol., 18, 1966 : 876—883.
25. Vodzinskij, B. K.: Těrapija snom ostrých vospalitelnych processov legkich. Veterinarija, 30, 1959 : 50 až 54.