

616—001.27/.29—089.5

ANESTEZIOLOGICKÁ PROBLEMATIKA RADIOLOGICKÉHO SMÍŠENÉHO POŠKOZENÍ

Plk. doc. MUDr. Jiří POKORNÝ, CSc., prof. MVDr. Jan POSPÍŠIL, DrSc.

Anesteziologické a resuscitační oddělení ÚVN

(náčelník plk. doc. MUDr. Jiří Pokorný, CSc.)

Biofyzikální ústav FVL UK Praha (přednosta prof. MUDr. Zdeněk Dienstbier, DrSc.)

Rozšíření práce s ionizujícím zářením z laboratoří výzkumných ústavů do průmyslových provozů různého druhu dává i v mírové době možnost výskytu nemocných s akutní nemocí z ozáření, u kterých je indikován chirurgický výkon. Po zavedení jaderných zbraní do výzbroje armád je třeba se připravit na poskytování pomoci raněným, kteří současně budou zasaženi pronikavou radiací. Vzniklý radiologický mixt je velmi závažné smíšené poškození organismu, protože jak samotná akutní nemoc

z ozáření, tak i mechanické trauma nebezpečně ohrožují život raněného. Protože poskytování chirurgické pomoci bez vhodné anestézie je nemyslitelné, je otázka volby nejvhodnějších znečlivujících prostředků a přiměřených způsobů anestézie velmi naléhavým a aktuálním problémem.

Literatura nepřináší dosud uspokojivou a jednoznačnou odpověď na otázku toxicity anesteziologicky významných farmak u ozářeného organismu. Značný škodlivý vliv pronikavého

záření na živou tkáň, diferencovaný u jednotlivých orgánových systémů specificky podle individuální tkáňové odolnosti a podle jejich funkčního významu, se projevuje zřetelně i po zavedení rozličných farmak do organismu. Tak např. Sutton (1960) a Lebedinskij (1958) upozorňují na útlum dýchání a na morfologické změny v plicích po masívním ozáření. Lebedinskij (1958) rovněž uvádí poruchy oběhového ústrojí (zvýšená permeabilita kapilár, jejich větší fragilita, tachykardie, pokles periferního odporu a oslabení kontrakční síly myokardu s následnou hypotenzí). Skupina Grossmannova popsala vliv ozáření na distribuci tekutin v organismu (Grossmann, Chaloupka, Květina, 1960) a studovala podrobně změny účinku a toxicity petidinu (Grossmann, 1957; Grossmann, Chaloupka, 1959; Grossmann, Chaloupka, Květina, 1958; Hradil, 1955) a thiopentalu (Grossmann, 1959; Grossmann, Dostál, Hradil, Triner, 1958; Grossmann, Veselý, 1960). Květina, Grossmann a Chaloupka (1961) a Skalka (1960) si všímali blíže vážných morfologických a funkčních poruch jaterních. Zjistili zejména pokles detoxikační aktivity jaterní buňky (pokles esterolýzy a oxidoredukčních pochodů). Lebedinskij (1958) a Kovalev (1960) prokázali, že u nemoci z ozáření je narušena i funkce ledvin od poruch vylučování až po nekrotickou nefrózu v závislosti na závažnosti onemocnění. Poruchy endokrinního aparátu jsou běžně známy. Změna reaktivity CNS má pak přímý vztah k účinkům některých anestetik.

Anestetika byla dosud převážně studována u ozářeného organismu z hlediska možné chemoprotekce (Antipov, 1959; Betz, 1959; Dienstbier, 1956; Grajevskij, 1959). Ukázalo se, že organismus, který je pod účinkem některých anestetik, je podstatně odolnější vůči ionizujícímu záření. Příčinou ochranného účinku je pravděpodobně tkáňová hypoxie. Zato podání anestetik po ozáření nemá již zřetelně ochranný účinek a spíše zkracuje dobu přežívání pokusných zvířat.

Začátkem šedesátých let jsme zahájili soustavnou výzkumnou činnost, zaměřenou na bližší osvětlení podmínek pro vedení anestézie u ozářeného a raněného organismu. V první fázi jsme se věnovali výzkumu na ozářených, ale neporaněných zvířatech.

Byly studovány změny toxicity nejdůležitějších látek používaných v anesteziologii a aplikovaných parenterálně. Na ozářených myších bylo prověřeno celkem 14 látek, mezi nimi též místní anestetika prokain a mezokain. Nápadným a častým nálezem bylo rozšíření 95 % mezi spolehlivosti, které svědčí pro akcentaci odlišné individuální vnímavosti ozářených zvířat na podaná farmaka. V řadě případů jsou naše výsledky obdobné s výsledky těch autorů, kteří pracovali za podobných pokusných podmínek (např. Dostál, 1962; 1963 a Winne, 1962, u tubocurarinu). Naproti tomu např. u gallaminu (Remyolan) jsme zjistili na rozdíl od Winneho statisticky vý-

znamné snížení relativní toxicity. U chlorpromazinu (Largactil) a u mezokainu jsme zjistili tak značné změny relativní toxicity, že považujeme podání této látky u výraznějšího radiačního poškození organismu za nevhodné. Podrobnější zpráva byla publikována ve VZL v roce 1966.

V současné době studujeme na ozářených myších změny toxicity pěti nejdůležitějších inhalačních anestetik. Jsou prověřovány dietyléter, divinyléter, trichlóretylén, halotan a metoxyfluoran. Ozařovací podmínky, výběr myší podle váhy a pohlaví pro pokusy a jejich režim jsou analogické jako při studii parenterálně podávaných látek. Aplikace par prchavých anestetik je metodicky podstatně obtížnější než podávání látek parenterálně. Bylo nutno překonat řadu technických potíží a některé skupiny pokusů bylo třeba opakovat rozdílnými metodikami, aby bylo dosaženo vyhodnotitelných a vzájemně srovnatelných výsledků. V jedné řadě pokusů byly páry anestetik podávány ve směsi se vzduchem, v druhé řadě pokusů byl vehikulem par anestetik kyslík. Cílem těchto pokusů je nejen stanovení změn účinnosti a toxicity zkoumaných inhalačních anestetik, ale též vliv vehikula par anestetik na jejich účinnost a na letalitu pokusných zvířat. Otázka vlivu vysoké tenze kyslíku v inhalované směsi na ozářených organismech nás zajímá nejen pro samotné vedení anestézie, ale též z hlediska vlivu na průběh akutní nemoci z ozáření, když je známo, že hypoxie v okamžiku ozáření má významný radioprotektivní účinek. Nejnovější poznatky o působení anestetik na celulární úrovni nutí zamýšlet se velmi vážně nad možnými důsledky působení anestetik na radiační lézi vážně narušený metabolismus tkáňové buňky. Popsanou skupinu pokusů letos uzavíráme a v brzké době předložíme podrobnou zprávu.

Kromě pokusů zaměřených na izolované studium jednotlivých látek na malých laboratorních zvířatech věnovali jsme se zkoumání vlivu některých klinických anesteziologických postupů na průběh akutní nemoci z ozáření u psů. Cílem této studie bylo prokázat vhodnost či nevhodnost především těch způsobů celkového znecitlivění, které lze v našich podmínkách uvažovat pro hromadný výskyt smíšených radiologických poškození.

Psi o průměrné váze 30 kg, obojího pohlaví, ve stáří 1–6 let, chováni za standardních podmínek, byli ozáření zdrojem ^{60}Co celotělovou dávkou 300 r, což představuje střední smrtnou dávku za 30 dní.

Byly studovány:

nitrožilní anestézie Thiopentalem
nitrožilní anestézie směsí Thiopental-alkoholovou
inhalační anestézie dietyléterem se vzduchem
inhalační anestézie trichlóretylétem se vzduchem

Pokusné skupiny obsahovaly 6 — 12 zvířat; kontrolní skupinu tvořilo 20 zvířat. Anestézie byla udržována po dobu 1 hodiny v hloubce nezbytné pro chirurgický výkon. V této fázi pokusné práce nebylo operováno, aby bylo možno sledovat vliv samotné anestézie na ozářená zvířata.

Tyto pokusy prokázaly jednoznačně nevhodnost nitrožilní anestézie směsí thiopental-alkoholovou. Ostatní způsoby nezměnily letalitu ozářených pokusných zvířat.

Logickým pokračováním popsané řady pokusů je přechod na výzkum anesteziologických látek a pracovních postupů na modelovém radiologickém mixtu. V roce 1965 byly zahájeny orientační pokusy na ozářených psech, kteří byli zatíženi rozsáhlým zhmožděním hýžďového svalstva. Po 6 hodinách následovala excize zhmožděné svalové tkáně a probatorní laparotomie. Tato práce byla přerušena pro havárii a následnou likvidaci ozařovacího zdroje ^{60}Co . Proto byla od roku 1965 soustředěna pozornost na prostudování změn toxicity anestetik na ozářených myších, jak již bylo uvedeno v první části zprávy.

Pro nejbližší dobu (1969 — 1970) plánujeme vypracování modelu smíšeného radiologického poškození na krysách a na psech. Model úrazu je připravován ve spolupráci s Výzkumným ústavem traumatologickým (VÚT) v Brně. V letošním roce skončil čtyřletý výzkum skupiny farmakologického ústavu LF Komenského university, vedené doc. Kovalčíkem, který byl věnován studiu změn účinnosti některých analgetik na ozářený organismus. Na myších byl prověřen morfin, pethidin a amidopyrin. Práce prokazuje, že u ozářených myší nedochází ke změně vnímavosti algických podnětů a že nedochází k statisticky významným změnám účinnosti u studovaných látek.

V současné době se podařilo dosáhnout v našich výzkumných podmínkách situace, kdy jsou na jedné straně k dispozici osvědčené metodické postupy pro modelování radiačního poškození a na druhé straně byla ukončena velmi nesnadná etapa vytváření modelu standardní porážkové odezvy organismu. Zatímco na našich radiologických pracovištích je ozařovací metodika pro pokusná zvířata již osvědčená a bezpečně prověřená, je třeba považovat vytvoření modelu standardního traumatu jako integrální součásti pokusného radiologického mixtu za úspěch posledních měsíců práce skupiny VÚT. V nejbližší době dojde k soustavné výzkumné práci s pokusným modelem radiologického smíšeného poškození. Budou studovány jak otázky volby anestézie, tak i problémy resuscitace. Do výzkumu anesteziologických metod bude zařazeno i studium elektroanestézie, která podle dosavadních výsledků vykazuje řadu velmi příznivých vlastností a zasluhuje porovnání s konvenčními metodami chemonarkózy.

Závažnost problému volby znečitlivujících prostředků u radiologických smíšených poškození vyžaduje soustavnou výzkumnou práci. Avšak i po prostudování všech důležitých aspek-

tů této otázky v pokuse zůstává velmi složitou otázkou oprávněnost přenosu experimentálních dat do kliniky. Novější údaje z pokusné farmakologie upozorňují na mnohdy velmi závažné rozdíly v biotransformaci látek v závislosti na živočišném druhu, na pohlaví, na stavu výživy a na řadě dalších okolností. Jsme velmi opatrní při vyvozování závěrů pro kliniku. Domníváme se však, že jsme oprávněni vycházet z všeobecně přijaté praxe při zavádění nových léků do kliniky, kdy biologický experiment provedený za velmi přísných podmínek dovoluje při dobrých výsledcích usuzovat na vhodnost a oprávněnost k zahájení klinických zkoušek.

Při přihlédnutí k složitosti zdravotnického zabezpečení raněných a zasažených při hromadném výskytu považujeme za možné soudit, že z dostupných metod znečitlivění bude třeba dávat při místním znečitlivění přednost prokainu před mezokainem a při celkové anestézii po šetrném nitrožilním úvodu malými dávkami thiopentalu bude halotan vhodnějším prostředkem než dietyléter. Elektroanestézie po zavedení do kliniky jakožto metoda netoxická bude mít zřejmě mimořádně široké možnosti uplatnění. Kyslík se jeví pro bezpečnost celkové anestézie nezbytným. Závažnost a složitost poškození organismu u radiologických mixtů staví vysoké nároky na úroveň anesteziologické péče, jestliže má být postižený bezpečně převeden velmi náročným operačním a bezprostředně pooperačním obdobím.

Souhrn

Podán stručný přehled výzkumné práce vynaložené na objasnění podmínek pro bezpečné vedení anestézie u radiologického smíšeného poškození. Zatímco byly poměrně rozsáhle studovány změny toxicity řady anesteziologických farmak a analgetik, nebylo možno ještě studovat různé anesteziologické postupy na modelu radiologického mixtu. Ve VÚT Brno je rozpracována metodika standardního traumatu, o níž se bude opírat další cílený výzkum této problematiky.

Literatura

1. Antipov, V. V., Mašbic, F. D.: O použití phenerganu a megaphenu k profylaxi a léčbě akutní nemoci z ozáření. *Pat. Fysiol. eksp. Ter.*, 3, 1959, 3:77-78.
2. Betz, E. H.: Vliv chlorpromazinu na přežití ozářených krys. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 121, 1959, 1/2:134-135.
3. Dienstbier, Z., Čánský, J., Kofránek, V.: Vliv narkotik a anestetik na hynutí zvířat po letálním ozáření rtg paprsky. *Čas. lék. čes.*, 95, 1956, 889-894.
4. Dostál, M.: Srovnání centrálně tlumivého účinku barbitalu, amobarbitalu a thiopentalu při akutní nemoci z ozáření u krys. *Sborník vědeckých prací VLVÚD*, 1, 1962, 117.
5. Dostál, M.: Tolerance některých léčiv při akutní nemoci z ozáření. V tisku.
6. Grajevskij, E. J., Korčák, L. I.: O faktorech oslablja-

- jušcích povreždnušči je dějstvie jonizirujuščich izlučenií u mlekopitajuščich. Sborník prací Sečenovova ústavu živočišné morfologie. Moskva, Akademie věd SSSR, 1959.
7. Grossmann, V.: Vliv léků na rozvoj nemoci z ozáření. Voj. zdrav. listy, 26, 1957, 489-495.
8. Grossmann, V., Chaloupka, Z., Květina, J.: Změny metabolismu Dolsinu v průběhu rozvoje nemoci z ozáření u krys. Symposium o účinku ion. záření a použití radioizotopů v biologii a medicíně, Praha 1958.
9. Grossmann, V., Chaloupka, Z.: Příspěvek ke změnám metabolismu Dolsinu u krys po ozáření. Sborník prací lékařské fakulty KU v Hradci králové, 2, 1959, 233-236.
10. Grossmann, V.: Závislost mezi toxicitou a způsobem podání některých léčiv v průběhu rozvoje nemoci z ozáření. Čs. Fysiol., 8, 1959, 5:448-449.
11. Grossmann, V., Chaloupka, Z., Květina, J.: Ke změnám distribuce látek v organismu ozářených zvířat. Biofyzikální dny, Brno, 17. — 18. 11. 1960.
12. Grossmann, V., Dostál, M., Hradil, F., Triner, L.: Změny hlavního účinku a vedlejších účinků thiopentalu v průběhu rozvoje nemoci ze záření. — Symposium o účincích ionizačního záření a použití radioizotopů v biologii a medicíně, Praha 1958.
13. Grossmann, V., Veselý C.: Změny v účinku thiopentalu na ekg králíka po ozáření. — Čs. fyziologie, 9, 1960, 78.
14. Hradil, F.: Změny v účinku Dolsinu v průběhu nemoci z ozáření. Symposium o účincích ionizujícího záření a použití radioizotopů v biologii a medicíně. Praha 1958.
15. Kovalev, V. F.: Ob izmenenijach funkcii poček pri ostroj lučevoj bolezni. — Voj. med. Ž., 7, 1960, 51-55.
16. Květina, J., Grossmann, V., Chaloupka, Z.: Změny detoxikačních procesů v játrech u zvířat po ozáření. Čs. fyziologie, 10, 1961, 184.
17. Lebedinskij, A. V. a spol.: Ionizující záření a lékařství. Praha, SZdN 1958.
18. Pokorný, J., Pospíšil, J.: Anestézie u radiologických mixtů. Závěrečná zpráva o splnění výzkumného úkolu ZHN-1-3, 1964.
19. Pokorný, J., Pospíšil, J.: Eksperimentalnyj vklad k vo-prosu anestesii u radiologických mikstov. Sborník věd. prací VLVDÚ, 15, 1965, 2138.
20. Pokorný, J., Pospíšil, J.: Experimentální příspěvek k využitelnosti čtyř základních způsobů celkové anestézie při akutní nemoci z ozáření. — Voj. zdrav. listy, 35, 1966, 1:14-18.
21. Pokorný, J., Pospíšil, J.: Změny toxicity některých farmak užívaných v anesteziologii vlivem akutní nemoci z ozáření v pokuse. Voj. zdrav. listy, 35, 1966.
22. Skalka, M.: Fatty degeneration of the liver after total body X-irradiation. Rad. therap., 1, 1960, 1:132-138.
23. Sutton, M.: The function effect of pulmonary irradiation. Brit. med. J., 5202, 1960, 838-841.
24. Winne, D.: Die Wirkung einiger Schlaf- und Narkosemittel bei Röntgen-bestrahlten Mäusen. Arch. exp. Pathol. Pharmacol., 243, 1962, 212-231.
25. Young, T. M., Carson, S. A., Mezistrano, J., Morris, L. E.: Effect of anesthesia on irradiated animals. Anesthesiology, 23, 1962, 74-80.
26. Kovalčík, 7., Zábojníková, M., Strapeková, O.: Reaktivita ožiareného organizmu na analgetika. Závěrečná zpráva úkolu Z 10-3/75.