

FOSGEN: ZDRAVOTNÍ RIZIKA

Magdaléna HORÁKOVÁ, Miroslava JANDOVÁ, Helena KOCIÁNOVÁ
Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity, České Budějovice

Souhrn

Fosgen (karbonyl chlorid, CAS 75-44-5) je vysoce reaktivní, dříve bojový otravný plyn, dnes již historického významu, v současnosti má však význam průmyslový. Je to silný plicní iritant, který může vyvolat apoptózu epitelálních a endotelálních plicních buněk, což je zřejmě mechanismus vzniku fosgenem indukovaného plicního edému. Tento článek se zabývá stručnou historií, toxicitou, klinickými projevy a obecnými principy terapie fosgenových intoxikací.

Klíčová slova: Fosgen; Plicní edém; Toxicita; Terapie.

Phosgene: Health Hazard

Summary

Phosgene (carbonyl chloride, CAS 75-44-5) is highly reactive, formerly warfare toxic gas of historical significance but current industrial importance. It is a strong lung irritant which can induce pulmonary epithelial and endothelial cell apoptosis, suggesting that the mechanism of phosgene-induced pulmonary edema causes apoptosis of lung cells. This article deals with history, toxicity, clinical symptoms of the disease, and general concepts in therapy of phosgene intoxications.

Key words: Phosgene; Pulmonary edema; Toxicity; Therapy.

Úvod

Fosgen poprvé připravil v roce 1812 anglický chemik John Davy a spolu se starším bratrem Sirem Humpreym popsal jeho dusivé účinky. Jako bojová chemická látka byl fosgen poprvé použit 19. prosince 1915 na bojišti 1. světové války. Německá armáda tehdy poprvé použila granáty plněné kapalným fosgenem (11). Bylo zasaženo 1069 vojáků, z nichž 120 zemřelo (10). Přestože v období před 2. světovou válkou všechny mocnosti vyrobily značné zásoby dělostřelecké munice a leteckých bomb plněných fosgenem, nebyl v průběhu 2. světové války fosgen již bojově použit. Dnes je jeho význam jako bojové otravné látky minimální a je považován za obsoletní. V současné době je fosgen především významnou surovinou chemického průmyslu, kde se používá při výrobě pesticidů, barviv a léčiv. Vzhledem k jeho snadné dostupnosti není vyloučeno ani jeho zneužití teroristy.

Fosgen

Název fosgen je odvozen z řeckých slov *fós*, φῶς (*světlo*) a *gennaó*, γεννάω (*tvořím*). Fosgen se

dá opravdu snadno vyrobit tak, že směs oxidu uhelnatého a chlóru ozáříme slunečním světlem. Fosgen (CAS 75-44-5), dichlorid kyseliny uhličitě, COCl_2 , molekulová hmotnost 98,91 je za nízkých teplot bezbarvá kapalina o bodu varu 8 °C, bodu tání -118 °C, hustotě 1,37 a tenzi par 157 kPa/20 °C. Je dobře rozpustný ve vodě i organických rozpouštědlech, ale ve vodném prostředí se rychle rozkládá na oxid uhličitý a kyselinu chlorovodíkovou (14). Průmyslově se fosgen vyrábí vedením směsi chlóru a oxidu uhelnatého přes aktivní uhlí nebo jiný vhodný katalyzátor při teplotě 200 °C (12). Již v nízkých koncentracích je možno ho rozeznat čichem podle slabého zápachu po zatuchlém senu nebo tlejícím listí.

Toxicita fosgenu

Fosgen je řazen mezi dusivé otravné látky. Za běžných teplot se vyskytuje jako bezbarvý, nehořlavý plyn, jehož vdechování způsobuje dušení. Za hlavní příčinu toxického účinku fosgenu na lidský organismus byl považován proces jeho hydrolýzy: ve styku s vlhkostí sliznic se rozkládá na CO_2 a HCl a vznikající kyselina chlorovodíková leptá sliz-

nice. Při vdechnutí do plic dochází k jejich poškození a vzniku plicního edému a kardiovaskulárního selhání s možným následkem smrti (17). Biologické účinky fosgenu jsou však mnohem komplexnější. Jde o látku s vysokou chemickou reaktivitou, která reaguje s volnými aminoskupinami $-NH_2$, hydroxylovými skupinami $-OH$ nebo sulfhydrylovými skupinami $-SH$ v molekulách bílkovin v buněčných membránách. To rovněž vede k porušení plicních epiteliálních buněk. Fosgen je vysoce lipofilní látka a stimuluje v buněčných membránách metabolické procesy v buňce vedoucí k postupnému vyčerpání zásob buněčné energie (3). Nejnovější výzkumy čínských autorů ukazují, že fosgen vyvolává apoptózu alveolárních buněk typu II (7–9). Fosgen v koncentracích vyšších než $10 \text{ mg} \cdot \text{min} / \text{m}^3$ působí podráždění očí a horních cest dýchacích. Hodnota LC_{t50} pro člověka pro pětiminutovou expozici se udává $3200 \text{ mg} \cdot \text{min} / \text{m}^3$.

Fosgen jako bojová otravná látka

Fosgen patří do skupiny toxických látek vyvolávajících celkové onemocnění organismu s nejvýznamnějšími změnami v dýchacích orgánech. Nejzávažnějším projevem intoxikace fosgenem je toxický otok plic, a je proto řazen mezi dusivé otravné látky. Do organismu vstupuje dýchacími cestami. Spolehlivou ochranou před jeho účinkem je ochranná maska s účinným filtrem. Význam fosgenu jako bojové otravné látky je dnes minimální (14).

Fosgen jako nástroj terorismu

O možnostech zneužití fosgenu pro teroristické účely se uvažuje zejména pro jeho snadnou dostupnost (2) a nesnadnou terapii při hromadných otravách (13). Pravděpodobně by byl vhodný pro vedení útoku v uzavřených prostorech, kde by se dalo rychle dosáhnout smrtící koncentrace.

Fosgen při průmyslových haváriích

Protože fosgen je významnou chemickou surovinou pro přípravu řady důležitých chemických produktů a je vyráběn ve velkých množstvích, mohla by být havárie spojená s jeho únikem velkým rizikem pro mnoho lidí (1). Například v Polsku je fos-

gen považován za jednu z nejrizikovějších průmyslových chemikálií (6).

Příznaky otravy fosgenem

Symptomatologie otravy fosgenem je dosti závislá na inhalované dávce. Při vdechnutí vysokých koncentrací dochází k superakutní otravě, charakterizované prudkým podrážděním dýchacích cest, těžkou dušností, dezorientací, šokem a rychlou smrtí. K smrti dochází v průběhu několika minut v důsledku reflektorické blokády dechového centra. Akutní otrava způsobená nižší dávkou fosgenu probíhá v několika fázích. Bezprostředně po vniknutí fosgenu do plic se objeví nevýrazné subjektivní příznaky, k nimž patří škrábání a pálení v nosohltanu, pocit tísně na hrudníku, zvracení, bolest hlavy a pocit celkové slabosti. Tyto počáteční příznaky asi do jedné hodiny mizí a nastupuje období latence, kdy se postižený subjektivně cítí zcela zdravý. Objektivně lze pozorovat jen mírnou cyanózu rtů a ušních lalůčků, ale při zvýšené námaze se rychle objevuje dušnost a tachykardie. Toto bezpříznakové období obvykle trvá 3 až 6 hodin a poté dochází k narůstání klinických příznaků, mezi něž patří zejména zrychlené dýchání, dušnost, kašel a cyanóza. K období plného rozvoje klinických příznaků dochází 6–12 hodin od začátku intoxikace a toto období trvá 2 až 3 dny. Otrávený je silně dušný, povrchové žíly obličeje, krku a hrudníku jsou přeplněny krví, dýchání je povrchní a namáhavé a jeho frekvence zrychlená (50–60 dechů/min). Tep je zrychlený, ale krevní tlak je normální. Na plicích lze poslechem zjistit záplavu chropů a intoxikovaný vykašlává velké množství tekutiny s příměsí krve (1–1,5 litru/24 h). Viditelné sliznice jsou namodralé, proto je tento typ intoxikace nazýván modrý typ hypoxie. Prognóza tohoto typu otravy je relativně dobrá.

Někdy ale probíhá intoxikace fosgenem jinak. Intoxikovaný má velmi rychlý nitkovitý a často nepravidelný tep (130–160/min), je pokryt studeným lepkavým potem a sliznice a kůže mají šedivou barvu. Tento typ intoxikace bývá označován jako šedý typ hypoxie. Je charakterizován prudkým poklesem tlaku, povrchním a zrychleným dýcháním a rychlým rozvojem plicního edému za současného selhávání periferního krevního oběhu. Většina těchto případů končí smrtí do 24 až 48 hodin. Prežije-li intoxikovaný akutní stadium otravy, začíná se tekutina v plicích vstřebávat a celkový stav se zlepšuje.

Prognózu ale zhoršuje následná infekce, která probíhá pod obrazem pneumonie nebo bronchopneumonie (14).

Diagnóza a terapie otrav fosgenem

Na otravu fosgenem může upozornit zápach, přechodné podráždění očí a sliznic a typické latentní období se sklonem k tachykardii a dušnosti již při minimální námaze. Diagnosticky cenný je RTG nález na plicích, zatímco biochemické nálezy jsou jen málo průkazné. První pomoc spočívá v co nejrychlejším přerušení kontaktu intoxikovaného s toxickou látkou a zajištění absolutního klidu. Je nutno aplikovat protišoková opatření. Základem lékařské pomoci je nepřetržitý přívod kyslíku až do trvalého odstranění cyanózy. Oxygenoterapie má být zahájena co nejdříve a u těžších případů se doporučuje podávat kyslík pod tlakem. Inhalaci kyslíkem je vhodné doplnit současným podáváním látek snižujících povrchové napětí (antifoamů), které brání zpěnění edémové tekutiny v alveolech (4). Vhodnou antifoamovou látkou je alkohol, přes který je možno nechat probublávat kyslík podávaný při oxygenoterapii. Je možné farmakologicky podpořit dýchání, např. podáváním aminofylinu, a podávat v malých množstvích kardiotonika. Vhodnou metodou může být i nekrvavá venepunkce, desetiminutový podvaz dolních končetin. Standardní metodou léčby plicního edému je dlouhodobé podávání vysokých dávek steroidů. Doporučuje se podat co nejdříve po intoxikaci i. v. nebo i. m. 2000 mg methylprednisolonu a tutéž dávku pak opakovat každých 12 hodin po dobu až 5 dnů. Aby se zabránilo sekundární infekci, doporučuje se podávat antibiotika (14). Po celou dobu terapie je nezbytné dodržovat přísný klid na lůžku!

Hledání nových možností terapie

V poslední době se hledají i jiné možnosti terapie, které však dosud nepřekročily rámec laboratorního testování. Byl např. testován N-acetylcystein nebo ibuprofen (15). N-acetylcystein vykazuje rovněž protektivní účinek a mohl by být snad využit také jako profylaktické antidotum (16). Jako zcela nová možnost se jeví podávání kolchicinu, který potlačuje účinky fosgenu tím, že snižuje influx neutrofilů, akumulaci proteinů a snižuje dýchací odpor (5).

Závěr

Fosgen jako bojová otravná látka již dávno ztratil svůj očekávaný význam, dokonce ještě dříve, než jej mohl plně osvědčit. Jeho bojový potenciál byl překonán vývojem nových, toxičtějších látek a fosgen skončil mezi záložními bojovými otravnými látkami. Uvažuje se však o tom, že by mohl být zajímavý pro teroristy. Zcela určitě bychom ale neměli podceňovat fakt, že fosgen jako významná chemická surovina je vyráběn na mnoha místech v celém světě, je často přepravován po silnici a železnici na velké vzdálenosti a při haváriích spojené s jeho únikem může vážně ohrozit zdraví a životy lidí.

Poděkování

Děkujeme prof. RNDr. Jiřímu Patočkovi, DrSc. za vedení a cenné připomínky při úpravě textu.

Literatura

1. BAJPAI, S. – GUPTA, JP. Site security for chemical process industrie. *J. Loss Prevent. Process Ind.*, 2005, vol. 18, p. 301–309.
2. BISMUTH, Ch., et al. Chemical weapons: documented use and compounds on the horizon. *Toxicol. Lett.*, 2004, vol. 149, p. 11–18.
3. CURRIE, WD. – PRATT, PC. – FROSOLONO, MF. Response of pulmonary energy metabolism to phosgene. *Toxicol. Ind. Health*, 1985, vol. 1, p. 17–27.
4. DILLER, WF. – ZANTE, R. A literature review: therapy for phosgene poisoning. *Toxicol. Ind. Health*, 1985, vol. 1, p. 117–128.
5. GHIO, A., et al. Colchicine decreases airway hyperreactivity after phosgene exposure. *Inhal. Toxicol.*, 2005, vol. 17, p. 277–285.
6. KRAJEWSKI, JA. Chemical accidents and catastrophes as a source of the greatest hazard to the environment and human health in Poland [Article in Polish]. *Med. Pr.*, 1997, vol. 48, p. 93–103.
7. LI, WL., et al. Apoptosis of ATII cells in mice induced by phosgene. *Inhal. Toxicol.*, 2006, vol. 18, p. 71–77.
8. LI, WL., et al. Effect of phosgene on apoptosis of alveolar type II cells and vascular endothelial growth factor in exposed mice. [Article in Chinese] *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 2004, vol. 22, p. 197–199.
9. LI, WL., et al. Apoptosis of pulmonary epithelial cells and endothelial cells in mice exposed to phosgene. [Article in Chinese] *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2005, vol. 25, p. 983–985, 990.
10. MĚRKA, V. – PATOČKA, J. Chloor, fosgeen en yperiet een treurig overzicht. *Neder. Milit. Geneesk. T.*, 2006, vol. 59, p. 16–18.

11. MĚRKA, V. – PATOČKA, J. K historii chemických válek s nasazením chlóru, fosgenu a yperitu. *Zprav. voj. Farm.*, 2005, roč. 15, č. 2/3, s. 9–13.
12. OLBERT, G., et al. Method for producing phosgene. Patent number EP1485195, Publication date 2004-12-15.
13. PARRISH, JS. – BRADSHAW, DA. Toxic inhalational injury: gas, vapor and vesicant exposure. *Respir. Care Clin. N. Am.*, 2004, vol. 10, p. 43–58.
14. PATOČKA, J., aj. *Vojenská toxikologie*. Praha, Grada Publ., 2004. 178 s. ISBN 80-247-0608-3.
15. SCIUTTO, AM. – HURT, HH. Therapeutic treatments of phosgene-induced lung injury. *Inhal. Toxicol.*, 2004, vol. 16, p. 565–580.
16. SCIUTO, AM., et al. Protective effects of N-acetylcysteine treatment after phosgene exposure in rabbits. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 1995, vol. 151, p. 768–772.
17. WYATT, JP. – ALLISTER, CA. Occupational phosgene poisoning: a case report and review. *J. Accid. Emerg. Med.*, 1995, vol. 12, p. 212–213.

Korespondence: Miroslava Jandová
Budovatelská 912
374 01 Trhové Sviny

Do redakce došlo 10. 3. 2006