

PROBLEM KARDIOTOKSIČNOSTI  
POTISNIH PLINOVA

Z. DURAKOVIĆ i L. ŠTILINOVIĆ

*Klinika za unutarnje bolesti Rebro Medicinskog fakulteta  
Sveučilišta u Zagrebu i Institut za medicinska istraživanja  
i medicinu rada JAZU, Zagreb**(Primitljeno 17. VII 1973)*

Iznesen je problem kardiotoksičnosti, klor-fluornih derivata metana i etana, potisnih plinova (propellants), koji se najčešće upotrebljavaju u aerosolima. U pokusima na životinjama inhalacija potisnih plinova poremetila je srčani ritam. Zbog široke upotrebe aerosola istaknuta je nužnost daljeg istraživanja o toksičnosti potisnih plinova.

Zamisao da se neka tvar rasprši iz posude pod tlakom stlačenog plina potječe još iz prošlog stoljeća. Prava praktična primjena takva postupka ostvarena je istom u vrijeme drugoga svjetskoga rata kada se pojavila potreba da se pesticidi rasprše u što djelotvornijem obliku, u vidu aerosola, u borbi protiv insekata.

S fizikalnog stanovišta, pod aerosolom se razumijeva fina raspršenost čvrstih ili tekućih čestica u zraku ili kojem drugom plinu. Takvi su aerosoli napr. dim i magla gdje su čestice dovoljno sitne da lebde u zraku (1). Veličina čestica u aerosolima iznosi 0,10—10  $\mu$ . U današnje vrijeme pod aerosolom se obično razumijevaju sve komponente osim potisnog plina u posudi koja ima ventil što omogućuje raspršenje tvari u sitne čestice (2).

Nakon već spomenute primjene aerosola u vrijeme drugoga svjetskoga rata, slijedi cijeli niz preinaka i poboljšanja pakiranja različitih tvari s različitim potisnim plinovima. Primjena aerosola veoma se brzo proširila, tako da je 1965. g. u SAD proizvedeno oko 2 milijuna aerosolskih jedinica, što znači da je svaka obitelj potrošila prosječno 24 kutije godišnje (1). Napr., tvrtka Hoechst prodala je 1960. g. 40 milijuna jedinica, 1964. g. prodaja je dosegla 157 milijuna, a 1968. g. prodano je 292 milijuna doza za raspršivanje (2). U 1969. g. britanski su proizvođači prodali 264 milijuna doza za raspršivanje (3). Dakle upotreba aerosola doživljava pravi procvat u gotovo svim područjima ljudske djelatnosti: u industriji, ku-

ćanstvu, farmaciji, medicini i drugdje (4). Iz navedenog postaje jasno golemo značenje problema otrovnosti klor-fluornih derivata metana i etana, jer su upravo to tehnološki najprikladniji potisni plinovi za aerosole i za rashladne uređaje.

Klor-fluorni derivati metana i etana s različitim sastavom klora, fluora i vodika ubrajaju se u spojeve koji su poznati kao potisni plinovi (njemački: Treibgase, engleski: propellants). Ti plinovi dolaze pod različitim trgovačkim imenima: Arcton, Genotron, Isotron, Frigen, Freon, Forane, Algoforenc itd. Prema internacionalnom označavanju ipak se uvijek zna o kojem je plinu riječ, jer se uz trgovačko ime nalazi broj koji točno kemijski karakterizira pojedini potisni plin.

Plinovi koji se upotrebljavaju u rashladnim uređajima i kao potisni plinovi u aerosolima nisu zapaljivi, niti tvore sa zrakom eksplozivnu smjesu u bilo kojoj koncentraciji. Prema gotovo svim tvorničkim projektima navodi se da su ti plinovi praktički neotrovni, da ne podražuju sluznice, da su bez mirisa čak i u koncentraciji od 20 volumnih postotaka u zraku (5). Ta se tvrdnja uglavnom osniva na svojstvu većine fluoralkana da su kemijski inertni zbog veoma stabilne kemijske veze između fluora i ugljika, ali i na temelju pokusa provedenih na životinjama (4).

Tablica 1.

Klasifikacija toksičnosti potisnih plinova (propellants) prema »Underwriter's laboratories« (4)

Toksična skupina	Koncentr. u vol. % u zraku	Djelovanje	Vrijeme djelov.	Formula	Oznaka
1	0,5—1	smrtno	5 min.	SO <sub>2</sub>	sumporni dioksid
2	0,5—1	smrtno	60 min.	NH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> Br	amonijak metilbromid
3	2—2,5	smrtno ili trajno oštećenje	1 sat	CHCl <sub>3</sub> CCl <sub>4</sub>	kloroform tetraklor- ugljikovodik
4	2—2,5	štetno djelovanje	2 sata	CH <sub>3</sub> Cl C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> Cl	klorometil etilklorid
bitno manja toksičnost od grupe 4, malo toksičnija od grupe 5				C <sub>2</sub> F <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub>	Frigen 113
5	do 20	bez štetnog djelovanja	2 sata	CO <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub> F CHClF <sub>2</sub>	ugljični dioksid Frigen 11 Frigen 22
6	iznad 20	bez specifičnog djelovanja	2 sata	C <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub> F <sub>4</sub> CCl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> CClF <sub>3</sub> CBrF <sub>3</sub>	Frigen 114 Frigen 12 Frigen 13 Frigen 13B1

Još 1967. g. upozorila je britanska Komisija za kontrolu lijekova da bronhodilatatori, upotrijebljeni u obliku spraya, mogu djelovati toksično na korisnike (6).

O porastu mortaliteta u Velikoj Britaniji, koji je doveden u vezu upotrebe bronhodilatatorskih aerosola, izvješćuje i *Spezier* (7). O četiri slučaja nagle smrti nakon inhalacije bronhodilatatorskih aerosola izvijestili su i u nas *Mimica* i *Čvorišćec* (8). Međutim, 1970. g. *Bas* (9) upozorava na problem naglih i neočekivanih smrti među 110 adolescenata u SAD. Ti su adolescenti nakon udisanja različitih sprayeva radi dopinga obično još bili tjelesno aktivni, a nakon napora uslijedila je smrt. U tim su sprayevima bili isparljivi ugljikovodici i trikloretan. Isti autor navodi šest slučajeva smrti među mladima u dobi od 15 do 17 godina, kako su ih očevici opisali. Navodi se da je smrt nastala nakon aritmije srca koja je bila pospješena hiperkapnijom, stresom ili tjelesnom aktivnošću. Obdukcijom ni u jednom od tih slučajeva nije nađen uzrok smrti. Autor odbacuje mišljenje da su potisni plinovi izazvali laringealni spazam zbog hlađenja glasnica i plućni edem, a odbacuje i mogućnost nastanka paralize vitalnih centara u meduli oblongati u tih osoba, jer je smrt uslijedila prebrzo nakon udisanja spraya, a da bi se time mogla objasniti smrt. Aritmije srca, koje su vjerojatno uzrokovala smrt, možda su se dogodile zbog senzibiliziranja srca udahnutim freonima na endogene kateholamine.

*Press* i *Done* (10) također opisuju 12 smrtnih slučajeva u SAD, koji su bili povezani s upotrebom spraya.

*Taylor* i *Harris* (11) ispitivali su kardiotoskičnost potisnih plinova na miševima. Životinje su bile anestezirane fenobarbiton natrijem, a EKG je sniman potkožnim elektrodama. Jedna skupina životinja udisala je potisni plin u tri inspirija (Freon 11, 12 i 114). Druga skupina tretirana je asfiksijom, a treća je nakon inhalacije potisnog plina podvrgnuta asfiksiji. U prvoj i trećoj skupini životinje su udisale isoproterenol iz aerosola sa spomenutim potisnim plinovima. U skupini koja je podvrgnuta samo potisnom plinu u vremenu do 15 minuta od početka pokusa nije bilo značajnih EKG promjena osim inverzije T vala. Bitne promjene zabilježene su u skupini koja je nakon udisanja potisnog plina podvrgnuta asfiksiji. Nakon trokratnog udisanja potisnog plina, a samo 25 sekundi nakon primjene asfiksije, uočena je depresija S-T segmenta, produljenje P-R intervala, bradiaritmija, a već nakon 40 sekundi asfiksije razvio se AV blok II stupnja. Zbog bradiaritmije inducirane asfiksijom, a nakon udisanja potisnog plina, sve su životinje uginule u vremenu od 10 do 160 minuta od početka pokusa. Kada su životinje 15 minuta nakon trokratnog udisanja potisnog plina podvrgnute asfiksiji, već nakon 20 do 40 sekundi razvio se AV blok II stupnja. U životinjama koje su uz potisni plin udisale i isoproterenol zabilježene su iste te EKG promjene. Autori su zaključili da su korisnici aerosolskih bronhodilatatora u potencijalnoj opasnosti ako su floroalkani potisni plinovi, a ako nakon udisanja aerosola slijedi asfiksija, opasnost je još veća. U potencijalnoj su opasnosti astmatičari koji previše upotrebljavaju aerosolske bronhodilatatore, jer u njih već postoji hipoksija (1).

Međutim, *Silverglade* (12) smatra da se ti zaključci *Taylor*a i *Harrisa* ne mogu primijeniti na bolesnike koji su pod nadzorom liječnika. Navodi da je činjenica da porast broja smrti prati usporedan porast upotrebe stlačenih aerosola u Velikoj Britaniji, ali pokazuje da je obrnut razmjer u SAD i Kanadi. Autor se poziva na izvještaj Svjetske zdravstvene organizacije, prema kojem je u razdoblju od 1958. do 1967. g. mortalitet od bronhalne astme u opadanju, dok je upotreba aerosola u porastu. Isti autor kritički se osvrće na metode rada *Taylor*a i *Harrisa* i smatra da kombinacija potisnog plina s asfiksijom uz anestetik rezultira tako opsežnim isključenjem zraka iz pluća kakvo se ne događa ni u astmatičkom statusu. Po mišljenju istog autora (12) asfiksija je razlog za nastanak srčanih blokova, a potisni plinovi, koji su teži od zraka, mogli bi izazvati alveolarnu opstrukciju. Dapače u pokusima na životinjama isti autor (12) navodi da nije dobio razlike u EKG-u u skupini životinja koje su udisale potisni plin i u kontrolnoj skupini životinja, koje su samo anestezirane, a nisu udisale potisni plin, unatoč istovrsnoj tehnici koju su upotrijebili *Taylor* i *Harris*. Kada su u pokusu životinje udisale potisni plin nakon čega je slijedila asfiksija ili kad je primijenjena samo asfiksija, uočena je tahikardija, a zatim bradikardija i redukcija QRS kompleksa, a i te su promjene bile reverzibilne. Kad je dan histamin kao spazmomimetik, pa je zatim dijelu te skupine dan i potisni plin, obje su skupine životinja dobile samo umjerenu tahikardiju. Na temelju tih pokusa *Silverglade* (12) zaključuje da nema opasnosti za korisnike sprayeva koji su pod liječničkim nadzorom. U skladu s tim *Joanides* (13) navodi da kod 1000 bolesnika, koji su imali spastičku komponentu bronhitisa, a koji su upotrebljavali aerosol s isoproterenolom 1 do 20 puta na dan nije primijetio nuspojave ili komplikacije zbog upotrebe aerosola.

Međutim, *Bass* (14) smatra da inhalirana smjesa fluorouglika može izazvati hipoksiju u pokusnih životinja, ne samo zbog ometanja difuzije kisika kroz sloj tih plinova, koje autor smatra inertnima, nego i zbog ometanja perfuzijskih odnosa.

U Francuskoj su *Paulet* i suradnici (15) ispitivali djelovanje Freona na ljude i na pokusne životinje. Ispitanici su udisali samo jednom smjesu plinova, a životinje su udisale u vremenu od 5 do 30 minuta. U pokusima je bilo 10 osoba (8 muškaraca i 2 žene) u dobi od 25 do 60 godina. Inhalirana smjesa sadržavala je Freon 12 i 114. Uočeno je da količina zadržanog plina nije bila povezana s udahnutom količinom. Kad su ispitanici udisali isoprenalin i neosynephrin, a volumen i koncentracija smjese plinova bili su jednaki, bronhodilatatori nisu mijenjali količinu odstranjenih potisnih plinova u izdahnutom zraku. Količina izdahnutog zraka određivana je Drägerovim brojačem, a koncentracija plina plinskom kromatografijom. U istih su osoba spirometrijski ispitani ekspiratorni rezervni volumen, respiratorni volumen i vitalni kapacitet. Nađeno je da nije postojala povezanost između vitalnog kapaciteta i trajanja odstranjivanja Freona, a čini se da je postojala obrnuta povezanost između respiratornog volumena i vremena odstranjenja freona iz organizma. Nije nađena povezanost između vitalnog kapaciteta i količine izdahnutih fre-

ona. Udahnuta je smjesa bila sva odstranjena iz organizma u vremenu manjem od 3 minute.

Pokus produljene inhalacije Freona 11, 12, 113 i 114 učinjen je na psima. Nakon anestezije Nembutalom životinje su intubirane i dana im je mješavina plinova koncentracije 0,5% i 1% u vremenu od 30 minuta. Nakon inhalacije 1%-tnog freona tijekom 5 minuta sav je plin bio odstranjen u vremenu do pola sata od početka pokusa. Ako je koncentracija plina iznosila 0,5%, a životinje su plin udisale 30 minuta, odstranjenje iz organizma bilo je dvostruko brže, trajalo je 15 minuta. Značajno je da je ukupno trajanje retencije Freona bilo uvijek kratko: 3 do 20 minuta.

Proučavajući učinak udahnutog Freona 11 na ljudski organizam *Paulet* i suradnici (16) ustanovili su da je vrijeme eliminacije za taj plin dvostruko dulje nego za Freon 12 i 114. Autori drže da razliku u brzini eliminacije između Freona 12, 114 i Freona 11 valja tumačiti fizičkim faktorima, naime Freon 12 ima vrelište na  $-30^{\circ}\text{C}$ , Freon 114 na  $+3,6^{\circ}\text{C}$ , a Freon 11 već na temperaturi od  $+23,7^{\circ}\text{C}$ .

*Paulet* i suradnici (17) ispitali su na životinjama akutnu toksičnost Freona 114 nakon inhalacije od 30 minuta, i kroničnu toksičnost nakon inhalacije kroz 2,5 sata na dan, pet dana u tjednu, kroz dva tjedna i kroz dva mjeseca.

Tablica 2.

*Rezultati ekspozicije Freonu 114 kroz 30 minuta prema Pauletu i sur. (17)*

Ekspozicija Freonu 114 kroz 30 minuta u koncentraciji od (ppm):	Miševi	
	Mortalitet	Vrijeme preživ- ljenja
500 000	0	
700 000	5/10	< 24 sata
800 000	8/10	< 24 sata

U tablici 2. prikazan je mortalitet miševa pri ekspoziciji Freonu 114 različite koncentracije u vremenu od 30 minuta. Nije bilo mortaliteta pri koncentraciji plina od 50% (500 000 ppm), a s većim koncentracijama mortalitet je rastao. Kronični učinak Freona 114 ispitan je na dvije skupine životinja. Jedna je skupina udisala plin u koncentraciji od 100 000 ppm (10%), druga je udisala plin u koncentraciji od 200 000 ppm (20%), a obje skupine bile su izložene plinu dva tjedna. Promatran je učinak na krvnu sliku, a nakon posljednje ekspozicije napravljen je histološki pregled pluća životinja. U obje skupine životinja uginulih nije bilo. U krvnoj slici primijećena je samo lagana poliglobulija. Histološki nalaz na plućima kod doze od 20% plina bio je kongestija i eksudacija, a nije bilo stanične ni strukturalne promjene u bronhima i alveolama. Pri ispitivanju kronične toksičnosti uz ekspoziciju Freonu 114 kroz 2 mjeseca, kad je koncentracija plina iznosila 10%, nakon prvog mjeseca ekspozicije

zamijećen je lagan pad broja eritrocita i lagan porast broja leukocita, ali se nalaz u toku drugog mjeseca ekspozicije poboljšao. Na temelju tih pokusa autori (17) zaključuju da nije postojala akutna toksičnost Freona 114. Pri ekspoziciji životinja kroz 2 tjedna Freonu 114 u koncentraciji od 20% primijećeni su učinci na krvnu sliku, i to blag pad broja neutrofila i blaga limfocitoza, pa autori zaključuju da ni kronična toksičnost nije postojala.

U našim pokusima na štakorima (18) Arcton 12 izazvao je značajne promjene u EKG-u. Nakon anestezije fenobarbiton natrijem, životinje su udisale ili sam potisni plin, ili je poslije udisanja slijedila asfiksija, ili su bile podvrgnute samo asfiksiji, a EKG je praćen gotovo kontinuirano. Jedna skupina životinja udisala je potisni plin 10 sekundi, a druga jednu, odnosno 1,5 minutu. One, koje su udisale plin 10 sekundi nisu imale značajne promjene u EKG-u u promatranom vremenu do pola sata. Kad je udisanje plina iznosilo 1 do 1,5 minutu, sve su životinje uginule u vremenu od 8 do 30 minuta od početka pokusa zbog asistolije, kojoj su prethodile slijedeće promjene: depresija S-T segmenta, aplanacija ili negativnost T vala, AV blok i bradiaritmija. Sama asfiksija, bez udisanja potisnog plina, koja je trajala do 5 minuta, nije izazvala značajne EKG promjene. Asfiksija primijenjena neposredno nakon kratkog ili duljeg udisanja Arctona 12 nije ubrzavala nastajanje EKG promjena. Prema tome naši se rezultati u načelu slažu s rezultatima *Taylor* i *Harrisa* (11) da Arcton 12 značajno utječe na srce pokusnih životinja. U našim su pokusima EKG promjene progredirale, iako je izloženost potisnom plinu bila obustavljena prije pojave srčanih aritmija.

Kardiotoksičnost potisnih plinova uočili su i *Flowers* i *Horan* (19) u pokusima na psima. Nakon anestezije barbituratima životinjama je dan inhalacijom Freon 11 i 12. Uz ostale parametre, mjereni su arterijski parcijalni tlak kisika i EKG. Autori su ustanovili da udisanje aerosola s potisnim plinom dovodi do sniženja arterijskog parcijalnog tlaka kisika u krvi. U drugom pokusu dodavan je kisik uz potisni plin, a ipak je zabilježena aritmija srca u svih pokusnih životinja, premda nije bilo smanjenja arterijskog parcijalnog tlaka kisika u krvi. To se ne slaže s mišljenjem *Silvergladea* (12) koji drži da je asfiksija uzrok aritmija srca. Značajno je da je tip aritmija bio istovjetan u životinja koje su udisale samo potisni plin i u životinja koje su uz potisni plin dobile i kisik. U EKG-u su nađene ove promjene: sinusna bradikardija, AV blok, pa dalje usporenje ritma, nakon čega je slijedila asistolija. *Flowers* i *Horan* (19) odbacuju mogućnost da se tu radi o učincima kateholamina, jer je u pokusima nastajala bradikardija, a ne tahikardija. U pokusima spomenuti slijed EKG promjena nastavio se, premda je ekspozicija potisnom plinu bila obustavljena u trenutku javljanja prve aritmije. Autori ističu da te činjenice znače da korisnici sprayeva udisanjem ne mogu na vrijeme uočiti opasnosti i tako zaustaviti udisanje prije pojave fatalnog događaja. Najnovije epidemiološke studije u Velikoj Britaniji ponovo nalaze uzročnu vezu između upotrebe spray bronhodilatatora i mortaliteta u astmatičara o čemu izvješćuju *Fraser* i suradnici (20). Naime, u

razdoblju od veljače 1968. godine do siječnja 1969. godine u Engleskoj i Walesu zabilježene su 232 smrti od astme u skupini mlađih osoba (5 do 34 godine starosti). Autori su retrogradno proučavali problem naglih i neočekivanih smrti u 52 bolesnika od bronhalne astme navedene dobi, i iznose mišljenje da prekomjerna upotreba bronhodilatatora može uzrokovati iritabilnost klijetki i fatalnu aritmiju srca, te preporučuju da se ne uzima više od 1 do 3 inhalacija bronhodilatatorskih aerosola, u najčešćim razmacima od pola sata, ali ne više od 8 puta na dan isoprenalina, odnosno 12 puta na dan orciprenalina. Oni ne spominju ni jedan drugi faktor koji bi mogao sudjelovati u navedenom mortalitetu.

*Brooks* i suradnici (21) ispitali su djelovanje Freona 132 (diklordifluor etana) na arterijski parcijalni tlak kisika, EKG i zračni otpor u plućima u astmatičara. Bolesnici su inhalirali aerosol s potisnim plinom tijekom 4 minute. Mjeren im je arterijski parcijalni tlak kisika sve do vraćanja na početne vrijednosti, a zatim su bolesnici udisali isoproterenol. Autori su našli da se arterijski parcijalni tlak kisika promijenio za manje od 10 mm Hg. Izmjeren je porast zračnog otpora u plućima nakon udisanja Freona, i pad zračnog otpora nakon udisanja isoproterenola. U EKG-u nije bilo abnormalnosti tijekom pokusa i poslije njih, osim u tri ispitanika koji su imali ekstrasistole.

Zatim su i drugi autori vršili pokuse na ljudima. *Dollery* i suradnici (22) mjerili su koncentraciju Freona 11 u četiri dobrovoljca i dva bolesnika od bronhalne astme. Dva su dobrovoljca udisala 10 do 30 puta, druga dva su udisala jednom u svakih 10 minuta kroz 6 sati, a bolesnici su udisali kratko: jedan samo jednom, a drugi tri puta. Nađeno je da je najviša koncentracija plina u arterijskoj krvi bila 1,7  $\mu\text{g/ml}$  u bolesnika od bronhalne astme. U zdravih su nađene mnogo niže koncentracije plina u venskoj krvi. Uočeno je da je koncentracija plina u venskoj krvi bila niža od koncentracije u arterijskoj krvi, a u tkivima je taj odnos vjerojatno drugačiji.

*Paterson* i suradnici (23) mjerili su razinu Freona 11 u krvi 12 astmatičara i 3 zdrave osobe. Našli su da je koncentracija Freona 11 u krvi bila jednaka u astmatičara i u zdravih osoba. Kad su astmatičari i zdrave osobe dva puta udahnuli Freon 11, koncentracija plina u krvi kretala se od 0,13 do 2,6  $\mu\text{g/ml}$  krvi, a pet minuta nakon inhalacije više nije bilo moguće ustanoviti Freon 11 u krvi. Prema tim autorima dugotrajna upotreba aerosola ne očituje se mjerljivom količinom Freona 11 u krvi, pa se čini da pri prekomjernoj kroničnoj upotrebi aerosola pod tlakom ne raste nivo Freona 11 u krvi toliko da bi srce bilo senzibilizirano za adrenergičke lijekove. Prema *Jacku* (24) koncentracija Freona 11 u krvi mora iznositi 20 do 25  $\mu\text{g/ml}$  da bi se senzibiliziralo srce psa za adrenalinski učinak. To je mnogo viša koncentracija od one koja je nađena u radu *Dolleryja* i suradnika (22), a pogotovo od one u radu *Patersona* i suradnika (23). Međutim, *Paterson* i suradnici (23) smatraju da se ne može potpuno isključiti da i tako mala koncentracija Freona 11 u krvi u astmatičkim stanjima s teškom hipoksijom ipak ne dovede do senzibilizacije srca. Ipak oni smatraju da kronična prekomjerna upotreba aero-

sola pod tlakom ne izaziva tolik porast plina u krvi da bi se srce senzibiliziralo na kateholamine.

Međutim, *Inman* i *Adelstein* (25) smatraju da prekomjerna upotreba aerosola pod tlakom može uzrokovati iritabilnost klijetki i aritmiju srca. Oni smatraju da je u novije vrijeme mortalitet od bronhalne astme smanjen u Velikoj Britaniji ne toliko zbog smanjenja upotrebe aerosola, već zbog širih spoznaja među medicinskim osobljem i među bolesnicima o opasnostima od upotrebe bronhodilatatorskih aerosola.

Zatim je objavljen rad *Azara* i suradnika (26). Oni su dvojici ispitanika dali udisati Freon 12 kroz 2,5 sata, u koncentraciji od 0,1%. Praćenjem koncentracije Freona 12 u zraku na kraju respiratornog volumena uočeno je da je koncentracija plina 30 minuta nakon inhalacije iznosila svega 1/5 od koncentracije plina 1 minutu nakon inhalacije. EKG je kontinuirano praćen i nije bilo abnormalnosti. Zaključeno je da ljudski organizam može podnijeti bez opasnosti ekspoziciju fluorougliku u koncentraciji od 1% kraće od 2,5 sata.

Dakle, u pokusima na ljudima o kojima je netom bilo riječi, nije dokazana kardiotsičnost iz aerosolskih bronhodilatatora. U tim pokusima koncentracija plina bila je veoma niska što je sasvim razumljivo, pa prema tome ostaje otvoreno pitanje o kardiotsičnosti potisnih plinova u ljudi.

U najnovije vrijeme *Egle* i suradnici (27) ispitivali su učinak Freona 11 i 12 na miševima, bilo sam plin, bilo u kombinaciji s isoproterenolom ili s albuterolom. Inhalacija plina trajala je 5 sekundi, a zatim je slijedila asfiksija do 2 minute. Kontrolna skupina životinja podvrgnuta je samo asfiksiji. Tijekom asfiksije nastajala je bradikardija, a ekspozicija potisnom plinu nije skraćivala vrijeme nastanka bradikardije. Autori su na osnovi toga zaključili da je asfiksija odgovorna za EKG promjene, a ne potisni plin, što je u suprotnosti s rezultatima *Taylor*a i *Harrisa* (11). Broj AV blokova u životinja koje su udisale potisni plin i u onih s asfiksijom nije se statistički značajno razlikovao, ali je ipak u životinja podvrgnutih asfiksiji taj broj bio niži. Autori na kraju zaključuju da inhalacija potisnih plinova ne senzibilizira srce za aritmiju koja je uzrokovana asfiksijom. To se slaže sa *Silvergladeom* (12), ali se ne slaže s radom *Taylor*a i *Harrisa* (11), s radovima *Flowers*a i *Horana* (19, 29), niti s našim rezultatima (18).

Ipak *Egle* i suradnici (27) na kraju vjeruju da asfiksija i aerosolski bronhodilatatori mogu biti dva superponirajuća faktora, kojima se onda može objasniti nagla smrt astmatičara.

Nakon ovog rada, *Silverglade* (28) se opet kritički osvrće na rad *Taylor*a i *Harrisa* (11) i piše da asfiksija, ako traje 3—4 minute, izaziva prvo tahikardiju, pa bradikardiju, pa AV blok. On se poziva na nekoliko publikacija u kojima nisu opisane EKG promjene nakon inhaliranja aerosola. Naveden je rad *Fabela* i suradnika koji su bolesnicima s bronhopulmonalnom bolesti dali da udišu smjesu Freona 11 i 12 u 10 udisaja, a nije bilo značajnijih EKG promjena iako je u tih bolesnika parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi bio svega 54,9 mm Hg. Iako je *Silverglade* (28)



podvrgao oštroj kritici metode rada i zaključke *Taylor*a i *Harrisa*, njegov je zaključak osobito u drugom osvrtu mnogo umjereniji, jer smatra da potisni plinovi mogu biti opasni ako su namjerno zloupotrijebljeni.

U netom objavljenom radu *Flowers* i *Horan* (29) opisali su pokuse na 30 pasa. Nakon inhalacije Freona 11 i 12 praćeni su: EKG, respiracije i acidobazni status. U literaturi koja nam je dostupna to je prvi rad u kojem je praćen acidobazni status. Točno polovica pokusnih životinja imala je poremetnje ritma srca: sinusnu bradikardiju, ventrikularni ritam na kraju s asistolijom, a u 4 životinje s fibrilacijom klijetki. Analizom acidobaznog statusa nađeno je da su preživjele životinje bile u acidozi. Imale su sniženi pH krvi, viši  $\text{CO}_2$  i viši deficit baza. Značajno je da je u svih pokusnih životinja zasićenost krvi kisikom bila iznad 95%, pa se prema tome hipoksija kao uzrok aritmiji može isključiti. Ističe se da acidoza koja je bila i respiratorna i metabolička povećava nivo potencijala Purkinjeovih niti, smanjuje nivo dijastoličke depolarizacije i koči spontanu aktivnost miokarda. Autori (29) drže da se vjerojatno ne radi o senzibilizaciji miokarda na kateholamine, jer je u većini slučajeva nastala asistolija, a ne ektopična tahikardija ili fibrilacija klijetki. Napominje se da mogu postojati brojne varijacije kao odgovor na aerosolsku inhalaciju. Tako su mlade osobe mogle udisati nekoliko sati potisni plin i jedino se osjećati intoksiciranima, ali je u nekih osoba već prva ekspanzija izazvala naglu smrt. Na temelju vlastitih radova oni zaključuju da jedan od važnih činitelja koji bi mogao odlučivati o preživljavanju ili smrti nakon udisanja potisnih plinova jest poremetnja acidobazne ravnoteže.

#### ZAKLJUČAK

U svijetu je do sada zabilježen velik broj naglih i neočekivanih smrti nakon udisanja aerosola, koji su sadržavali klor-fluorne derivate ugljikovodika kao potisni plin. Smrt je zabilježena kako među zdravim osobama tako i među bolesnicima od bronhalne astme. Donedavno smatrani neopasnim, inhalirani potisni plinovi su u većini pokusa na životinjama poremetili srčani ritam. Značajne EKG promjene zabilježene u životinja vjerojatno nisu posljedica asfiksije ni kateholamina.

U pokusima na ljudima kardiotoxicnost potisnih plinova nije dokazana. Ipak smatramo da se ne smije prekoračiti doza koju propiše liječnik, i da svaki bolesnik koji upotrebljava aerosolski bronhodilatator mora biti pod liječničkom kontrolom (ordiniranje u strogo indiciranim slučajevima, praćenje učinka lijeka funkcionalnom dijagnostikom). Zbog veoma široke upotrebe, nužno je potanje istražiti otrovnost potisnih plinova.

## Literatura

1. Theorie und Praxis der Aerosole, Auflage, Dragoco 1967.
2. Informacijska služba »Frigyn« tvrtke Farbwerke Hoechst AG 6230, Frankfurt (M) CH 10002.
3. Aerosol Review, Morgan-Grampian, London, 1970.
4. Herzka, A.: International Encyclopaedia of Pressurized Packaging (Aerosols), Pergamon Press, Oxford, 1966.
5. Frigen: Handbuch für die Kalte und Klimatechnik, Hoechst, 1969.
6. Beritić, T., Vurdelja, B.: Lij. vjes., 8 (1969) 900.
7. Spezier, F. E., Doll, R., Heaf, P. J.: Brit. Med. J., 1 (1968) 339.
8. Mimica, M.: usmeno sapćenje, 1973.
9. Bass, M.: J. A. M. A., 212 (1970) 2075.
10. Press, E., Done, A. K.: Pediatrics, 39 (1967) 451.
11. Taylor, C. J., Harris, W. S.: J. A. M. A., 214 (1970) 81.
12. Silverglade, A.: J. A. M. A., 215 (1971) 118.
13. Joanides, M.: J. A. M. A., 215 (1971) 119.
14. Bass, M.: J. A. M. A., 215 (1971) 118.
15. Paulet, G., Chevrier, R., Paulet, J., Duchene, M., Chappet, J.: Arch. Mal. Prof., 30 (1969) 101.
16. Paulet, J., Chevrier, R.: Arch. Mal. Prof., 30 (1969) 251.
17. Paulet, G., Desbrousses, S.: Arch. Mal. Prof., 30 (1969) 477.
18. Štilinović, L., Duraković, Z., Vukadinović, Đ., Beritić, T.: Arh. hig. rada, 23 (1972) 19.
19. Flowers, N. C., Horan, L. G.: J. A. M. A., 219 (1972) 33.
20. Fraser, P. M., Spezier, F. E., Waters, S. D. M., Doll, R., Mann, N. M.: Brit. J. Dis. Chest, 65 (1971) 71.
21. Brooks, S. M., Mintz, S., Weis, E.: Amer. Rev. Resp. Dis., 105 (1972) 640.
22. Dollery, C. T., Draffan, G. H., Davies, D. S., Williams, F. M., Conolly, M. E.: Lancet, 2 (1970) 1164.
23. Paterson, J. W., Sudlow, M. F., Walker, S. R.: Lancet, 2 (1971) 565.
24. Jack, B.: Brit. Med. J., 11 (1970) 708, cit. Paterson (23).
25. Inman, W. H. W., Adelstein, A. M.: Lancet, 2 (1969) 279.
26. Azar, A. A., Reinhardt, C. D., Maxfield, M. E., Smith, P. E., Mullin, L. S.: Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 33 (1972) 207.
27. Egle, J. L., Putney, J. W., Borzelleca, J. F.: J. A. M. A., 222 (1972) 786.
28. Silverglade, A.: J. A. M. A., 222 (1972) 827.
29. Flowers, N. C., Horan, L. G.: Chest, 63 (1973) 74.

## Summary

## CARDIOTOXICITY OF PROPELLANTS

The paper deals with the problem of cardiotoxicity of propellants — the chloro-fluoro derivatives of methane and ethane — which have found a large application in the production of aerosols. In animal experiments the inhalation of propellants was found to disturb the heart rhythm. Owing to extensive use of aerosols the necessity for further research into the toxicity of propellants is pointed out.

Received for publication  
July 17, 1973

Department of Medicine,  
University Hospital, and  
Institute for Medical Research and  
Occupational Health, Zagreb