

ANTIDOTA PROTI BOJOVÝM OTRAVNÝM LÁTKÁM (BOL) V AČR A MOŽNOSTI JEJICH VÝVOJE

JIŘÍ BAJGAR¹, JIŘÍ KASSA¹, KAMIL KUČA², JOSEF FUSEK¹, RUDOLF ŠTĚTINA¹

¹ Katedra toxikologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, ² Centrum pokročilých studií, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany

Abstrakt

V práci jsou stručně charakterizovány účinky bojových otravných látek (BOL) a možnosti terapie s důrazem na takové látky, u kterých je možnost specifické antidotní léčby/profylaxe. Pro tyto látky jsou uvedena antidota dostupná v AČR a možnosti jejich vývoje.

Klíčová slova: bojové otravné látky – účinky – terapie – profylaxe – vývoj

Abstract

Antidotes against chemical warfare agents (CWA) in the Czech Army and possibilities of their development

The effects of CWA are briefly characterized including therapeutic possibilities focusing on those agents where specific antidotal/prophylactic countermeasures are available. For these agents, antidotes introduced in the Czech Army are summarized and possibilities for further development are discussed.

Key words: chemical warfare agents – effects – therapy – prophylaxis – development

Úvod

Bojové otravné látky (BOL) jsou chemické sloučeniny nebo jejich směsi, které jsou určeny k bojovým účelům (válečným, diverzním apod.) proti člověku, zvířatům i rostlinám. Jsou však zneužitelné i teroristy. Podle obecného účinku se dělí na látky smrtící (působí v krátké době usmrcení či těžké poškození zdraví), zneschopňující a oslabující (zneschopnění psychické nebo fyzické) a látky k zasažení rostlinstva (likvidace zelených částí rostlin, sterilizace půdy). Podle povahy poškození lidského organismu se dělí na několik skupin:

Bojové otravné látky (BOL)

Látky nervově paralytické: synonymum: nervové plyny, látky G a V, bojové organofosfáty.

Jedná se o organofosforové sloučeniny – sarin, soman, tabun, cyklosarin (G látky); VX, ruská VX, čínská VX (V látky). Existuje i látka se střední těkavostí (IVA, také GV nebo GP), jejíž vlastnosti jsou kombinací vlastností G a V látek. Jedná se o neúčinnější bojové chemické látky ve formě kapalin, aerosolů nebo par. V zamořeném terénu přetrvávají dny (G látky) nebo týdny až měsíce (V látky).

Tyto látky narušují cholinergní přenos nervového vzruchu cestou ireverzibilní inhibice cholinesteráz, především acetylcholinesterázy (AChE, EC 3.1.1.7). Toxicita je vysoká a vstřebávají se rychle všemi branami vstupu s možností kumulace v organismu a s pomalou detoxikací (V látky). Perkutánní letální dávka pro dospělého člověka asi 1–2 g

(látky G), u látky VX 30–60 mg.

V klinickém obraze se jedná o příznaky muskarinové, nikotinové a centrální. Průběh otravy je rychlý, během 15–30 minut dochází k exitu důsledkem respiračního a srdečního selhání, v závislosti na dávce může být rychlejší a intenzivnější. Opožděná neurotoxicita bývá pozorována jen někdy u G látek.

V **terapii** je důležitá rychlá první pomoc: podání antidota (atropin a reaktivátor), a diazepam (obvykle v autoinjektoru), dekontaminace kůže – v ozbrojených silách a u civilní ochrany DESPRACH; výplach očí. V prvních 2–3 hodinách jsou obvykle nutné vysoké dávky atropinu do příznaků atropinizace, při centrálních příznacích benaktyzin, proti křečím se používají běžná antikonvulsiva (benzodiazepiny). Přípravky v armádě pro první pomoc jsou autoinjektory **ComboPen** (atropin a obidoxim) a autoinjektor **Diazepam**. Pro lékařskou pomoc jsou to **CHONOL I a II** (atropin, benaktyzin), **RENOL, ANTIVA** (reaktivátory methoxim a HI-6). Je možná farmakologická profylaxe, v armádě přípravky **PANPAL** (tablety pyridostigmin a benaktyzin s trihexyfenidylem) a **TRANSANT** (transdermální podání HI-6).

Látky zpuchýřující: např. sírný yperit a jeho deriváty, lewisit, ethyldichlorarsin, dusíkaté yperity. Mají cytostatické a cytotoxické účinky – látky zasahují primárně do metabolismu nukleových kyselin a bílkovin; detailní mechanismus účinku není dosud známý. Lokálně působí na oči, kůži a plíce (nekróza s následnou vazivovou degenerací v místě

kontakt), na kůži je typická tvorba puchýřů. U lewisitu je nebezpečí otravy arsenem. U yperitů neexistuje specifická antidotní terapie, u lewisitu je specifickým antidotem dimerkaptopropanol (**BAL, Sulfaktin**) nebo jeho analog dimerkaptopropansulfát (**DMPS**), který je zaveden v Armádě České republiky (AČR).

Látky dusivé: chlorpikrin, fosgen, difosgen. Látky vyvolávají celkové onemocnění organismu s nejvýznamnějšími změnami v dýchacích orgánech. Jejich vojenský význam je malý, mají však význam jako průmyslové škodliviny. Po určité latenci se vyvíjí toxický otok plic. Specifická antidotní terapie není známa, léčba je nespecifická s důrazem na dostatečný přívod kyslíku.

Látky obecně jedovaté: kyanovodík, chlorkyan, bromkyan. Příznaky akutní otravy závisí na dávce, trvání expozice a bráně vstupu.

Při superakutní otravě jeden či dva vdechy vyvolají závrať, pocit sevření hrdla, křečovitě dýchání a během desítek sekund ztrátu vědomí, křeče a smrt. U akutní otravy dochází k bolesti hlavy, závratím, dušení, tonicko-klonickým křečím a exitu. U lehké intoxikace se objevuje bolest hlavy, závrať, šumění v uších a přechodné poruchy vidění.

Zásadním úkonem první pomoci je - po vynesení zasažené osoby ze zamořeného prostoru - co nejrychlejší zahájení umělého dýchání. U otrav kyanidy se pokud možno vyhýbáme přímému dýchání z úst do úst. V závislosti na bráně vstupu lze provést případnou dekontaminaci. V rámci lékařské pomoci často postačuje dostatečně dlouhá inhalace 100 % O₂. Je možné podat methylenovou modř v počáteční dávce 1–2 mg/kg i.v., případně vysoké dávky (okolo 1000 mg/den) vitamínu C. O deblokaci cytochromoxidázy se lze pokusit inhalací par amylnitritu, nebo lze podat 300 mg dusitanu sodného (natrium nitrosum) i.v., případně 4-dimethylaminofenolu v dávce 3–4 mg/kg i.v. Dikobalt edetas je komplexní sůl kobaltu a kyseliny ethylendiamin-tetraoctové (EDTA) mající schopnost vázat iont CN⁻ v dávce 300 mg pomocí pomalé i.v. injekce.

Látky dráždivé: látky dráždící horní cesty dýchací (sternity) a slzotvorné (lakrimátory). Převažuje-li u nich slzotvorný účinek, jedná se o lakrimátory - látka CS (o-chlorbeza-lmalononitril), CN (chloracetofenon) a CR (dibenzoxazepin). Převažuje-li dráždění horních cest dýchacích (HCD), jedná se o sternity: Adamsit, Clark I a II. Používají se většinou v 0,5–2 % aerosolu.

Působí selektivní podráždění receptorů sensitivních nervů kůže a sliznic. Při expozici nastává prakticky ihned lakrimační působení a dráždění HCD, spojivek, při vyšší koncentraci nebo delší expozici i kůže.

U klinického obrazu převažuje slzení, bolest očí až blefarospasmus, po přerušení expozice ústup od 3 do 60 minut. Po vysoké koncentraci nacházíme otok až vředy rohovky, podráždění dýchacích cest, později se rozvíjí pneumonie,

edém laryngu a plic. Při zásahu oka se vyskytuje keratitida nebo iridocyklitida. Silný dráždivý účinek způsobuje okamžitě zneschopnění, vyskytuje se zmatenost, dezorientace, subjektivně pocit dušení a ztráty vědomí (někdy se mylně považuje za „účinek nervového plynu“). Po expozici může být amnézie. První pomoc spočívá v odmoření, tlumení bolesti a lokální léčbě.

Látky psychicky a fyzicky zneschopňující: např. látka BZ (Ro 2208, QB, 3-chinuklidinyl benzilát) s účinky anticholinergními a halucinačními. První pomoc zahrnuje nasazení ochranné masky, opuštění zamořeného prostředí, izolaci zasažených a případný transport do zdravotnického zařízení. Jako antidotum se podává **fyostigmin** (tč. není v ČR registrován, pozn.) v dávce od 2 do 4 mg i.v. nebo i.m. U excitovaných osob je možné podat Diazepam i.m. Vedle fyostigminu je antidotně účinnou látkou při intoxikacích anticholinergními halucinogeny tacrin (9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin) a jeho metoxyderivát (**7-MEOTA**), který je zaveden v AČR. Kontraindikováno je podat fenothiazinové přípravky. Nemocní potřebují psychiatrickou péči. Další údaje o účincích zneschopňující látky BZ a léčba intoxikace byla detailně popsána v kapitole 10. knihy „Handbook of Military Toxicology“ [Gupta 2009] a kapitole 5 „Vojenské toxikologie“ [Patočka 2004]

Z uvedeného vyplývá, že nejaktuálnější skupinou BOL jsou nervově paralytické látky - yperit a další zpuchýřující látky si svůj význam ponechávají, určité (speciální) určení (např. diverze) mají psychicky či fyzicky zneschopňující látky. Dusivé a všeobecně jedovaté látky je možné považovat z vojenského hlediska za relativně zastaralé a tedy nepříliš aktuální. *Přehled antidotních prostředků, které má AČR k dispozici je uveden v Tab. 1 – jedná se o soupravu M9. Pro první a lékařskou pomoc proti NPL jsou to antidota uvedená v Tab. 2, kde jsou současně zmíněny i problémy a možnosti jejich řešení. Nejsou zde uvedena profylaktická antidota, zmíněná v textu (PANPAL a TRANSANT), která v současné době převyšují svou účinností dosud jediné zavedené profylaktické antidotum v ostatních armádách, kterým je pyridostigmin. Další detailnější údaje o profylaxi proti NPL jsou uvedeny v kapitole 64. knihy „Handbook of Military Toxicology“ [Gupta 2009], kapitole 3 „Vojenské toxikologie“ [Patočka 2004] a v dalších publikacích [Bajgar 2006, 2009; Fusek 2003; Marrs 1996].*

Tabulka 1. Souprava M9, antidota, vzor 02

No.	Mean	Exp.	Producer	No. of packages
1	7-MEOTA inj. 5x5 ml/50 mg	5 years	SPOFA	20
2	ANTIVA, 5x lyofil. inj. sic. 0,8 g + 5x 4 ml solvers	3 years	SEVAPHARMA	20
3	CHONOL I, inj. 10x1 ml/2 mg	2 years	SPOFA	20
4	CHONOL II, 5x lyophil. inj. sic. 0,01 g + 5x 2 ml solvers	2 years	SPOFA	20
5	PANPAL (30 tbl. A + 30 tbl. B)	5 years	SPOFA	100
6	RENOL, 5x Lyofil inj. sic. 1 g + 5 x 5 ml solvers	2 years	SPOFA	20
7	DMPS, inj. 5x5 ml/271,4 mg	5 years	HEYLL	5
8	TRANSANT, sic. 0,8 g + 4 ml pulf = 2x plaster size 70 cm ²	2 years	SPOFA	200

Z uvedeného vyplývá, že další zdokonalování antidotní terapie proti BOL se u yperitu dotkne řešení otázky mechanismu účinku a včasné diagnózy s možností prognostických závěrů. Teprve potom by bylo možné uvažovat o specifickém antidotu. V AČR je to realizováno pomocí programů v rámci Ministerstva obrany a částečně pomocí grantů, které mají návaznost na problematiku terorismu (u NPL) nebo účinků organofosforových pesticidů používaných v civilní praxi. U zneschopňujících látek (BZ) je současná antidotní terapie dostačující. Z problémů u otrav NPL je možno uvést, že HI-6 je účinné proti NPL kromě tabunu. Naproti tomu je trimedoxim účinný proti otravě tabunem. Studie in vitro při použití dvou reaktivátorů (HI-6 a trimedoxim) ukazují, že lepší reaktivátor (trimedoxim) ve směsi je účinný a méně efektivní (HI-6) se na celkovém efektu prakticky nepodílí; tytéž studie in vivo demonstrovaly, že efekt dvou reaktivátorů je ve směsi potencován. Tento výsledek bude nutné nejprve dostatečně podložit experimentálními údaji – a pokud se nenajde univerzální reaktivátor, bude možné tento problém řešit použitím kombinace dvou oximů (HI-6 a trimedoxim). Pro tento účel lze použít tříkomorový autoinjektor, který je v posledních stadiích vývoje.

Literatura

- Bajgar, Jiří. *Používání chemických zbraní a jednání o jejich zákazu: od historie k současnosti*. Hradec Králové: NUCLEUS, 2006, s. 1-180. ISBN 80-86225-75-5.
- Bajgar, Jiří (Ed.). *Central and peripheral nervous system: effects of highly toxic organophosphates and their antidotes*. Kerala, India: Research Signpost, 2009, s. 1-128. ISBN 978-81-308-0331-9.
- FUSEK, Josef a kolektiv. *Biologický, chemický a jaderný terorismus*. Hradec Králové: VLA JEP, 2003. Učební texty sv. 337, s. 1-75. ISBN 80-85109-70-0.
- GUPTA, Ramesh C. (Ed.). *Handbook of toxicology of chemical*

warfare agents. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier/AP, s. 1-1147. ISBN 978-0-12-374484-5.

MARRS, Timothy M., MAYNARD, Robert L., SIDELL, Frederick R. *Chemical warfare agents. Toxicology and treatment*. Chicester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore: John Wiley and Sons, 1996, s. 1-243. ISBN 0-471-95994-4.

Patočka, Jiří a kolektiv. *Vojenská toxikologie*. Praha: Grada-Avicenum, 2004, s. 1-178. ISBN 80-247-0608-3.

Kontakt na autora:

Doc. MUDr. Jiří Bajgar, DrSc.

Katedra toxikologie, FVZ UO, Třebešská 1575,
Hradec Králové 500 01
E-mail: bajgar@pmfghk.cz

Příspěvek došel do redakce 6. ledna 2010 a jako jeden ze tří vybraných příspěvků 7. ročníku konference Medicina katastrof – zkušenosti, příprava, praxe je otištěn se souhlasem autorů i vydavatele sborníku (Zdravotní a sociální akademie Hradec Králové, ISBN 978-80-254-8739-6)

Tabulka 2: Antidota proti NPL, problémy a možnosti dalšího řešení

Type of treatment	Main problem	Solution	Practical output
atropine	absence of central effects	For further treatment – atropinization and central anticholinergics	CHONOL I (atropine); CHONOL II (benactyzine, for medical treatment)
reactivators	isolated administration ineffective methoxime DMS	adding of anticholinergics development (USA)	Autoinjector (atropine+ obidoxime; preparation of methoxime; under development HI-6 DMS)
choice of reactivator	Absence of universal oxime	use of present most effective oxime supplementary oxime	ANTIVA (HI-6, for medical treatment) RENOL (methoxime, for medical treatment)
universal reactivator	up to now unknown the choice of oximes	further research two reactivators very perspective	3-chambered Autoinjector (under development)
Treatment of convulsions (neuronal death)	low efficacy	further research	
other compounds	mechanism of action	further research	
non specific	acidosis, convulsions	clinical practice	present knowledge