



# NERVOVĚ PARALYTICKÉ LÁTKY

plk. prof. MUDr. Jiří Kassa, CSc.

Katedra toxikologie

Fakulta vojenského zdravotnictví

Hradec Králové





# ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA

- ◆ kapalné, vysoce toxické organofosforové sloučeniny, pronikající do organismu všemi branami vstupu
- ◆ bojové chemické látky se smrtícím účinkem
- ◆ ireverzibilní inhibitory cholinesteráz





# ZÁSTUPCI NPL - G LÁTKY

## ◆ TABUN (GA)

- O-ethyl-N.N-dimethyl kyanofosfát

## ◆ SARIN (GB)

- O-isopropyl-methyl fluorofosfonát

## ◆ SOMAN (GD)

- O-pinacolyl-methyl fluorofosfonát

## ◆ CYKLOSIN (GF)

- O-cyclohexyl-methyl fluorofosfonát





# ZÁSTUPCI NPL V LÁTKY      GV LÁTKY

## ◆ LÁTKA VX

- O-ethyl-S-/diisopropylaminoethyl/-methylthiofosfonát

## ◆ LÁTKA IVA (Intermediatly Volatility Agent)

- N-dimethylamid-O-dimethylaminoethyl fluorofosfonát





# MECHANISMUS ÚČINKU

Ireverzibilní inhibice acetylcholinesterázy cestou acylace esteratického místa aktivního centra enzymu ( $IC_{50} = 10^{-8}$  až  $10^{-12}$  M) s následnou akumulací neuromediátoru acetylcholinu na cholinergních synapsích, způsobující narušení cholinergního přenosu nervového vzruchu (endogenní intoxikace acetylcholinem).





# PATOGENEZA OTRAVY NPL

## ◆ akutní cholinergní krize

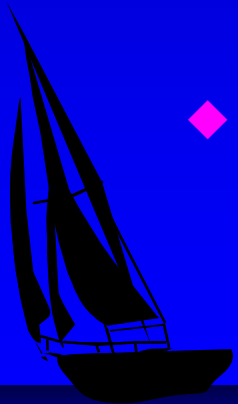
- klinické projevy z nahromadění acetylcholinu na synapsích cholinergního NS - příznaky muskarinové, nikotinové a centrální

## ◆ intermediální syndrom

- komplexní změny následkem prolongované inhibice aktivity AChE s neuromuskulární klinickou manifestací

## ◆ pozdně neurotoxický syndrom

- narušení nervosvalové koordinace s degenerací nervové tkáně, dané inhibicí NTE





# ÚČINEK NÍZKÝCH DÁVEK NPL

- ◆ Mírné projevy neurotoxicity (především v oblasti nervosvalové koordinace)
- ◆ Zvýšená excitabilita CNS
- ◆ Mírné narušení kognitivních funkcí (prostorová paměť)
- ◆ Mírné projevy imunotoxicity
- ◆ Zásah do metabolismu DNA (snížení syntézy DNA de novo v játrech)





# DIAGNOSTIKA OTRAV NPL

## ◆ anamnéza

- detekce NPL ve vzduchu, vodě a potravinách

## ◆ laboratorní vyšetření

- stanovení aktivity krevních cholinesteráz
- test reaktivovatelnosti AChE
- stanovení přítomnosti NPL v biologickém materiálu

## ◆ klinické vyšetření

- příznaky muskarinového, nikotinového a centrálního typu



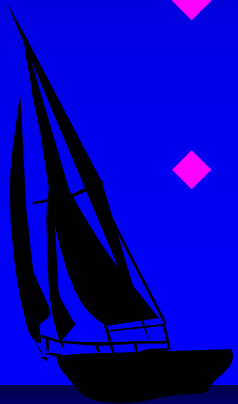




# STANOVENÍ AKTIVITY CHOLINESTERÁZ

*kolorimetrické, titrační, elektrometrické, manometrické, radiometrické, polarografické a kalorimetrické metody*

- ◆ pokles aktivity AChE o 0-30% - latentní forma otravy
- ◆ pokles aktivity AChE o 30-50% - lehká forma otravy
- ◆ pokles aktivity AChE o 50-70% - středně těžká forma otravy
- ◆ pokles aktivity AChE o 70-100% - těžká až smrtelná forma otravy





# KLINICKÝ OBRAZ INTOXIKACE NPL I.

## ◆ *PŘÍZNAKY MUSKARINOVÉHO TYPU*

- oči - mióza, slzení a porucha akomodace
- respirační trakt - zvýšená bronchiální sekrece, bronchokonstrikce
- GIT - nausea, zvracení, tenesmy, průjem
- zvýšené pocení a slinění
- srdce - bradykardie
- urogenitální trakt - častější močení






# KLINICKÝ OBRAZ INTOXIKACE NPL II.

## ◆ *PŘÍZNAKY NIKOTINOVÉHO TYPU*

- kosterní svalstvo - fascikulace, fibrilace, tonicko-klonické generalizované křeče
- sympatická ganglia - bledost, přechodné zvýšení krevního tlaku

## ◆ *PŘÍZNAKY CENTRÁLNÍHO TYPU*

- deprese dechových a kardiovaskulárních center
  - závratě, úzkost, nespavost, emoční labilita, poruchy koncentrace, zmatenost
- 



# PATOLOGICKO- ANATOMICKÝ NÁLEZ

- ◆ **MAKROSKOPICKY** - výrazná svalová ztuhlost, mióza, cyanóza, pomočení a defekace, stopy po slinách
- ◆ **MIKROSKOPICKY** - krevní výrony v CNS, plicích, GIT, srdci a slezině, perivaskulární a pericelulární edém v CNS, nekrotické změny na vrcholcích střevních klků, lipoidní tubulární nefróza





# TERAPIE AKUTNÍCH INTOXIKACÍ NPL

ANTIDOTNÍ  
SYMPTOMATICKÁ





# ANTIDOTNÍ TERAPIE

- ◆ **FUNKČNÍ ANTIDOTA**  
(anticholinergika, cholinolytika, parasymptolytika)
  - atropin
  - benaktyzin
  - biperiden (Akineton<sup>R</sup>)
  - trihexyfenidyl

- ◆ **KAUZÁLNÍ ANTIDOTA**  
(reaktivátory AChE, oximy)
  - pralidoxim (2-PAM)
  - obidoxim (Toxogonin<sup>R</sup>)
  - trimedoxim (TMC-4)
  - methoxim (MMC-4)
  - H oximy (HI-6, HLö7)





# SYMPTOMATICKÁ TERAPIE

- ◆ antikonvulzivní (benzodiazepiny, barbituráty)
- ◆ terapie následků akutní respirační insuficience (oxygenoterapie, farmakol. podpora dýchání, terapie respir, acidózy)
- ◆ protišoková terapie (analgetika, sedativa)
- ◆ antiedematózní terapie
- ◆ centrální stimulancia (kofein, efedrin)





# PROTICHEMICKÁ PROFYLAXE OTRAV NPL

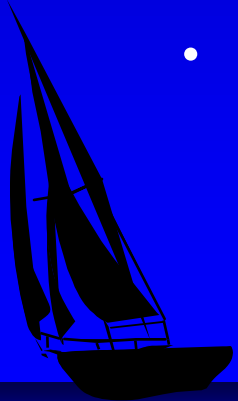
- (včasná detekce NPL a následné vyhlášení chemického poplachu)
- použití prostředků individuální ochrany (ochranná maska, protichemický oděv)
- odmoření NPL (IPB vzor 80 - Desprach)





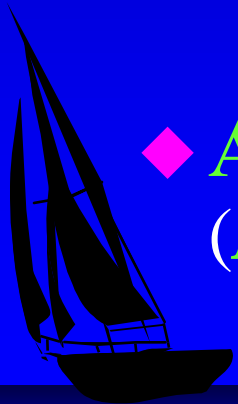
# FARMAKOLOGICKÁ PROFYLAXE OTRAV NPL

- Ochrana AChE před ireverzibilní inhibicí NPL pomocí reverzibilního inhibitoru, obvykle karbamátu (pyridostigmin – současná profylaxe u většiny armád NATO)
- Podání terapeutických antidot (anticholinergní látky, oximy) před vlastní expozicí NPL (PANPAL a TRANSANT - AČR)
- Podání stechiometrických bioscavengerů schopných navázat NPL před dosažením místa toxického účinku (lidská BuChE), zvýšení účinnosti cestou kombinace s reaktivátorem BuChE (pseudokatalytický bioscavenger)
- Podání katalytických bioscavengerů schopných rozložit NPL před dosažením místa toxického účinku (paraoxonáza, trifosfoesteráza, monoklonální protilátky)



# Prostředky farmakologické profylaxe otrav NPL - AČR

- ◆ **AČR – PANPAL** (české originální směsné profylaktické antidotum pro zvýšení odolnosti živé síly vůči účinkům NPL a zvýšení účinnosti následné antidotní terapie otravy NPL). **Složení** – pyridostigmin bromid (35 mg tableta) a dvě anticholinergní látky (benaktyzin chlorid - 8 mg a trihexyfenidyl chlorid - 6 mg v 1 tabletě).
- ◆ **Armády NATO** – pouze pyridostigmin bromid (**NAPS**) – 30 mg pyridostigminu v 1 tabletě)





# PANPAL





# Prostředky farmakologické profylaxe otrav NPL - AČR

## TRANSANT

Originální české transdermální profylaktické  
antidotum

Obsah:

- ◆ Dvě adhezivní náplasti (70 cm<sup>2</sup>)
- ◆ Malá lahvička s lyofilizovanou **HI-6** (0,8 g)
- ◆ Ampulka s pufrem (4 ml)
- ◆ Injekční stříkačka
- ◆ Jehla





# TRANSANT





# ANTIDOTNÍ PROSTŘEDKY AČR PROTI NPL I.

## ◆ PRVNÍ POMOC

- současnost: Combo-Pen (obidoxim 220 mg, atropin 2mg) a Diazepam (10 mg)
- budoucnost: tříkomorový autoinjektor s lyofilizátem HI-6 750 mg, roztokem atropinu 2mg a diazepamu 10 mg

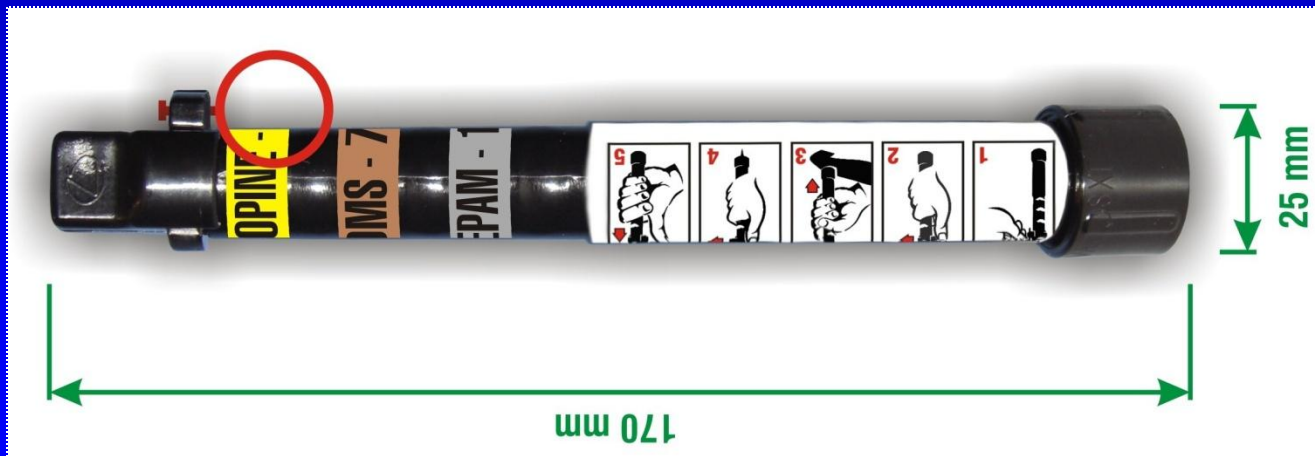
## ◆ PRVNÍ LÉKAŘSKÁ POMOC (Role 1)

- CHONOL I (atropin, 4 mg v 1 ampuli)
- CHONOL II (benaktyzin, 10mg v 1 ampuli)
- RENOL (1g MMC-4 ), ANTIVA (0,8g HI-6)



# **Antidota první pomoci proti NPL (autoinjektor) - budoucnost**

Vícekomorový autoinjektor pro nitrosvalové podání obsahující 2 mg atropin sulfátu, 750 mg HI-6 methansulfonátu a 10 mg diazepamu







# Vývoj antidot proti NPL – konkrétní výsledky

- Připravena technologie výroby substance **nové soli oximu HI6 (dimethansulfonát)** firmou VACOS - náplň do vícekomorového autoinjektoru a postupná náhrada za HI-6 dichlorid v profylaktickém protředku TRANSANT a prostředku pro lékařskou pomoc ANTIVA
- **Vývoj nového dostatečně účinného oximu proti tabunu** – náhrada za RENOL (methoxim) po uplynutí doby jeho expirace: nejlepší výsledky vykazuje **trimedoxim** (návrát k FOSANU) a nově vyvinutý oxim **K203** – bude dořešeno v rámci stávajícího VZ formou doporučení náčelníkovi vojenské zdravotnické služby AČR
- Příprava optimální **kombinace dvou reaktivátorů**, schopné pokrýt celé spektrum NPL (HI-6 + trimedoxim nebo HI-6 + K203)



# ANTIDOTNÍ PROSTŘEDKY AČR PROTI NPL II.

## ◆ ODBORNÁ A SPECIALIZOVANÁ LÉKAŘSKÁ POMOC (Role 2-3)

antidota první lékařské pomoci uložena ve speciálních soupravách, určených pro poskytování odborné a specializované lékařské pomoci zasaženým NPL (souprava M-9, vzor 02)



# Souprava M-9, antidota, vzor 02

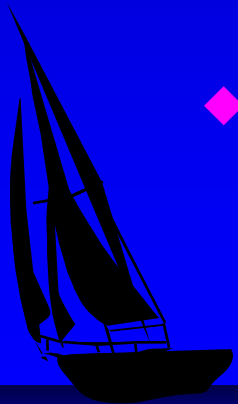
No.	Mean	Exp.	Producer	No. of packages
1	7-MEOTA inj.5x5 ml/50 mg	5 years	SPOFA	20
2	ANTIVA, 5x lyofil. inj. sic 0.8 g + 5x 4 ml solvens	3 years	SEVAPHARMA	20
3	CHONOL I, inj. 10x1ml/2 mg	2 years	SPOFA	20
4	CHONOL II, 5x lyophil. inj. sic. 0,01 g + 5x 2 ml solvens	2 years	SPOFA	20
5	PANPAL (30 tbl. A + 30 tbl. B)	5 years	SPOFA	100
6	RENOL, 5x Lyofil inj. sic. 1 g + 5 x 5 ml solvens	2 years	SPOFA	20
7	DMPS, inj. 5x5ml/271.4 mg	5 years	HEYLL	5
8	TRANSANT, sic. 0,8 g + 4 ml pufr + 2x plaster size 70 cm2	2 years	SPOFA	200

# LÉČEBNĚ ODSUNOVÁ

## CHARAKTERISTIKA NPL

Zasažení NPL by tvořilo rozhodující (více než 90%ní) podíl na celkovém počtu bojových chemických ztrát, z nichž 25% ztrát by patřilo mezi lehce zasažené, 15% mezi středně těžce zasažené a 60% mezi těžce zasažené.

- ◆ **Lehké otravy** - terapie v polních zdrav. zařízeních Role 1-2 (z 90%) s dobou léčení 3 - 7 dní.
- ◆ **Středně těžké otravy** - terapie v polních zdrav. zařízeních Role 1-3 s dobou léčení 14 - 21 dní.
- ◆ **Těžké otravy** - exitus ze 30% do doby přijetí do polního zdrav. zařízení Role 1, zbývající - terapie v polních zdrav. zařízeních Role 1- 3 a teritorálním zařízením Role 4 s dobou léčení 6 - 12 týdnů (z nich 10% exitus).





# SOUČASNÁ PROBLEMATIKA NPL

- ◆ vývoj nové skupiny středně těžkých NPL, které nejsou zahrnuty do seznamu zakázaných BCHL v Úmluvě o zákazu ChZ
- ◆ nedostatečně účinná antidotní terapie obtížně léčitelných NPL (tabun, soman, IVA)
- ◆ ekonomická náročnost a obtížnost kontroly likvidace celosvětových zásob NPL
- ◆ možnost zneužití NPL proti civilnímu obyvatelstvu silami terorismu (**chemický terorismus**)

