



Zdravotně  
sociální fakulta  
Faculty of Health  
and Social Studies

Jihočeská univerzita  
v Českých Budějovicích  
University of South Bohemia  
in České Budějovice

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích  
Zdravotně sociální fakulta  
Katedra radiologie, toxikologie a ochrany obyvatelstva

## Diplomová práce

# Profylaktická antidota proti nervově paralytickým látkám v České republice

Vypracovala: Bc. Dita Otradovcová  
Vedoucí práce: doc. MUDr. Jiří Bajgar, DrSc.

České Budějovice 2015

## **ABSTRAKT**

Bojové otravné látky se dají v současnosti považovat za vysoce rizikové pro člověka. Skupina nervově paralytických látek je považována za nejvíce nebezpečnou. Tyto vysoce toxické látky mají rychlý nástup účinku, do organismu se dostávají všemi branami vstupu, terapie intoxikace je vždy obtížná a často nastává smrt. Podáním profylaktických antidot se nejen zvyšuje odolnost organismu proti účinkům nervově paralytických látek při očekávané intoxikaci, např. při práci v zamořeném prostředí po teroristickém útoku, ale potencuje se i následná antidotní léčba po expozici.

Tato diplomová práce na téma Profylaktická antidota proti nervově paralytickým látkám se věnuje problematice nervově paralytických látek z hlediska farmakologické profylaxe.

V úvodu práce jsou představeny bojové otravné látky obecně, jejich rozdělení podle působení na lidský organismus a jeho poškození a stručná charakteristika každé skupiny bojových otravných látek spolu se zástupci. Dále se již teoretická část zaměřuje na problematiku nervově paralytických látek. Je zde stručně zmíněna historie jejich vývoje a nejznámější případy použití, resp. zneužití, ve světě. V návaznosti na zneužití se zmiňuje práce o Úmluvách o zákazu chemických zbraní. Dále pokračuje typovým rozdělením nervově paralytických látek, popisem mechanismu účinku, akutní toxicitu a jejími příznaky, diagnostikou a terapií otrav. Stupeň, rozsah a rychlost poškození organismu vyvolaného nervově paralytickými látkami závisí na mnoha faktorech. Podstatným faktorem, který ovlivňuje konečný toxický efekt, jsou brány vstupu. Poškození organismu může být způsobeno např. inhalačním podáním, kontaminací porušenou či neporušenou kůží, ingestí nebo zasažením oční spojivky. Jelikož mají nervově paralytické látky vysokou toxicitu a rychlost účinku, ochranná a preventivní opatření jsou významným prvkem k zabránění proniknutí látky do organismu. V Armádě České republiky se zajišťuje ochrana prostředky individuální ochrany, dekontaminací postižené kůže a farmakologickou profylaxí. Termín profylaxe a pojmy s ní spojené jsou další částí této práce, zejména farmakologické profylaxe. Směry farmaceutické profylaxe se v současnosti dají rozdělit na tři směry - ochranu před

inhibicí acetylcholinesterázy, podáním běžných antidot a použití scavengerů, tzv. "vychytávačů". Podáním profylaktických antidot se nejen zvyšuje odolnost organismu proti účinkům nervově paralytických látek při očekávané intoxikaci, ale potencuje se i následná antidotní léčba po expozici. Ve výbavě Armády ČR jsou profylaktika PANPAL a TRANSANT, jímž je v práci věnována podrobnější pozornost. Oba tyto přípravky byly vyvinuty v České republice. Jsou zde také představeny antidotní prostředky první pomoci, které má Armáda České republiky k dispozici.

Praktická část této diplomové práce má za cíl porovnat profylaktická antidota v České republice a ve vybraných zemích NATO ze čtyř hledisek - rychlosti nástupu účinku, profylaktické aktivity, aplikační formy a nežádoucích účinků. K dosažení tohoto cíle je použita analýza dostupných českých i zahraničních odborných článků, publikací a studií a následná komparativní analýza jednotlivých hledisek a zhodnocení jednotlivých vybraných zemí. Tyto výsledné údaje pak poukazují na pozici České republiky v oblasti profylaktik proti intoxikaci nervově paralytickými látkami - Česká republika, resp. Armáda České republiky, má zavedeny ve výzbroji dvě profylaktická antidota, která dosahují z hodnocených přípravků nejlepších výsledků. Může se tedy říci, že Armáda České republiky má v současnosti k dispozici nejlepší profylaktickou kombinaci na světě, která je relativně bez nežádoucích účinků, má snadnou aplikaci a potřebně dlouhou dobu účinku. Tímto výsledkem je i zodpovězena výzkumná otázka - Profylaktická antidota v České republice jsou srovnatelná dle daných parametrů s antidoty ve vybraných zemích NATO.

V závěru je poukázáno na současnou nejlepší možnost profylaxe a nastíněn budoucí možný vývoj jak v oblasti výzkumu, kde Česká republika je trvale na špici, tak i praktického zavádění nových látek do výzbroje Armády České republiky.

**Klíčová slova :**

profylaktická antidota, nervově paralytické látky, terapie, NATO, armáda

## **ABSTRACT**

Chemical warfare agents can be currently considered a high risk to humans. Group of nerve agents is considered the most dangerous. These highly toxic substances have a rapid onset of action, the organism will receive all the entry gates, therapy intoxication is always difficult and death occurs often. The body's resistance to the effects of nerve agents at the expected intoxication increases not only prophylactic administration of antidotes, eg. when working in a contaminated environment after a terrorist attack, but also potentiates the subsequent antidotal therapy after exposure.

This thesis called Prophylactic antidotes against nerve agents is dedicated to gain in depth understanding of nerve agents with aspect of pharmacological prophylaxis.

The introduction presents combat toxic substances in general, differentiation due to its effect on human with possible damage to the organism and brief characteristics of every basic type of nerve agents with examples included.

Further on the theoretical part focuses on issues of nerve agents. The history of their development and well-known applications is briefly mentioned, respectively. abuse in the world. The thesis mentions of the Conventions on the prohibition of chemical weapons in connection with the misuse. Thesis continues dividing type nerve agents, describing the mechanism of action, acute toxicity and its symptoms, diagnosis and therapy of poisoning. Degree, extent and rate of damage to the body caused by nerve agents depends on many factors. A major factor which influences the ultimate toxic effect are taken input. Body damage can be caused, for example. Inhalation administration, contamination of broken or intact skin, ingestion, or hitting the conjunctiva. Since they have nerve agent toxicity and high speed action, protective and preventive measures are an important element to prevent the penetration of substances into the body.

The Army of the Czech Republic ensures the protection of personal protective equipment, decontamination of affected skin and pharmacological prophylaxis. Another part of this work is the term prophylaxis and related topics, especially

pharmacological prophylaxis. Directions pharmaceutical prophylaxis currently can be divided into three directions - protection against acetylcholinesterase inhibition, administration of antidotes and normal use Scavengers called. "Scavengers". The body's resistance to the effects of nerve agents at the expected intoxication not only increases prophylactic administration of antidotes, but also potentiates the subsequent antidotal therapy after exposure. Prophylactics PANPAL and TRANSANT are in equipment of Czech Army, in the work is devoted more attention to them. Both of these products were developed in the Czech Republic. There are also presented antidotal remedies of first aid, which are available for the Army of the Czech Republic.

The practical part of this thesis aims to compare the prophylactic antidotes in the Czech Republic and in selected countries of NATO from four perspectives - onset, prophylactic activities, application forms, and adverse effects. An analysis of the available Czech and foreign professional articles, publications and studies and the subsequent comparative analysis of the various aspects and evaluate various selected countries is used to achieve this goal. These resulting data then point to the position of the Czech Republic in the field of prevention against intoxication by nerve agents - Czech Republic, respectively The Army of Czech Republic. that has put in service two prophylactic antidotes that achieve the best results investigational products. It may therefore be said that the Army of the Czech Republic currently has a combination of prophylactic best in the world, which is relatively free of side effects has easy application and an unnecessarily long duration of action. This result is even answer the research question - Prophylactic antidotes in the Czech Republic are comparable according to the given parameters with antidotes in selected countries of NATO. In conclusion is highlighted to the current best option prophylaxis and outlines possible future developments in both the areas of research, where the Czech Republic is constantly on the cutting edge, and practical implementation of new substances to the Czech Armed Forces.

Key words:

prophylactic antidotes, nerve agents, therapy, NATO, army

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že svoji diplomovou práci jsem vypracoval(a) samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své diplomové práce, a to – v nezkrácené podobě – v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných fakultou – elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 10.8.2015

.....

Bc. Dita Otradovcová

## **Poděkování**

Na tomto místě chci poděkovat všem, kteří mi pomáhali se zpracováním této práce a především pak panu doc. MUDr. Jiřímu Bajgarovi, DrSc. za čas, který mi věnoval při konzultacích k této práci, za cenné připomínky, informace, rady a především za jeho trpělivost.

## OBSAH

ÚVOD.....	11
<b>1 TEORETICKÁ ČÁST .....</b>	<b>12</b>
1.1 BOJOVÉ OTRAVNÉ LÁTKY .....	12
1.1.1 ZPUCHÝŘUJÍCÍ OTRAVNÉ LÁTKY .....	13
1.1.2 VŠEOBECNĚ JEDOVATÉ LÁTKY .....	14
1.1.3 DUSIVÉ OTRAVNÉ LÁTKY .....	15
1.1.4 PSYCHICKY A FYZICKY ZNESCHOPŇUJÍCÍ LÁTKY.....	17
1.1.5 DRÁŽDIVÉ OTRAVNÉ LÁTKY .....	18
1.1.6 NERVOVĚ PARALYTICKÉ LÁTKY .....	20
1.1.6.1 HISTORIE VÝVOJE NERVOVĚ PARALYTICKÝCH LÁTEK ...	21
1.1.6.2 POUŽITÍ NERVOVĚ PARALYTICKÝCH LÁTEK.....	22
1.1.6.3 ÚMLUVY O ZÁKAZU CHEMICKÝCH ZBRANÍ .....	23
1.1.6.4 DĚLENÍ NERVOVĚ PARALYTICKÝCH LÁTEK.....	24
1.1.6.5 MECHANISMUS ÚČINKU .....	28
1.1.6.6 POZDNÍ NEUROTOXICKÝ EFEKT .....	29
1.1.6.7 AKUTNÍ INTOXIKACE NPL.....	30
1.1.6.8 DIAGNOSTIKA AKUTNÍCH INTOXIKACÍ NPL.....	32
1.1.6.9 TERAPIE OTRAV NPL .....	32
1.1.6.10 OCHRANA PROTI NPL .....	36
1.1.6.11 FARMAKOLOGICKÁ PROFYLAXE.....	36
1.1.6.12 SMĚRY FARMAKOLOGICKÉ PROFYLAXE .....	37
1.1.6.13 PROFYLAKTICKÉ ANTIDOTNÍ PROSTŘEDKY .....	40
1.1.6.14 ANTIDOTNÍ PROSTŘEDKY PRVNÍ POMOCI .....	43
1.2 NATO.....	46



<b>2</b>	<b>VÝZKUMNÁ OTÁZKA A METODIKA VÝZKUMU</b> .....	47
<b>3</b>	<b>VÝSLEDKY</b> .....	48
	ČESKÁ REPUBLIKA .....	48
	SLOVENSKÁ REPUBLIKA .....	52
	USA .....	54
	NĚMECKÁ SPOLKOVÁ REPUBLIKA .....	56
<b>4</b>	<b>DISKUZE</b> .....	59
	KOMPARACE PROFYLAKTICKÝCH ANTIDOT .....	59
<b>5</b>	<b>ZÁVĚR</b> .....	65
<b>6</b>	<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ</b> .....	67
<b>7</b>	<b>PŘÍLOHY</b> .....	76

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

<b>BOL</b>	bojové otravné látky
<b>NPL</b>	nervově paralytické látky
<b>SSSR</b>	Svaz sovětských socialistických republik
<b>USA</b>	United States of America (Spojené státy americké)
<b>OSN</b>	Organizace spojených národů
<b>AchE</b>	acetylcholinesteráza
<b>BuChE</b>	butyrylcholinesteráza
<b>AČR</b>	Armáda České republiky
<b>NATO</b>	North Atlantic Treaty Organization (Severoatlantická aliance)
<b>SRN</b>	Spolková republika Německo

## ÚVOD

Bojové otravné látky se dají v současnosti považovat za vysoce rizikové pro člověka. Není to jen možností jejich zneužití pro válečné nebo teroristické cíle, velkou hrozbou mohou být i náhodné intoxikace vzniklé v oblasti zemědělství (organofosfátová hnojiva), nehodami v laboratořích, chemickém průmyslu apod. (36, 40)

Skupina nervově paralytických látek je považována za nejvíce nebezpečnou. Tyto vysoce toxické látky mají rychlý nástup účinku, do organismu se dostávají všemi branami vstupu, terapie intoxikace je vždy obtížná a často nastává smrt. Podáním profylaktických antidot se nejen zvyšuje odolnost organismu proti účinkům nervově paralytických látek při očekávané intoxikaci, např. při práci v zamořeném prostředí po teroristickém útoku, ale potencuje se i následná antidotní léčba po expozici. Česká republika je ve výzkumu a vývoji nových profylaktických antidot celosvětově na špici. Jako podstatný úspěch lze uvést zařazení dvou originálních profylaktických antidot do výzbroje Armády České republiky. (36,26)

Cílem této diplomové práce je porovnat profylaktická antidota v České republice a ve vybraných zemích NATO ze čtyř hledisek - rychlosti nástupu účinku, profylaktické aktivity, aplikační formy a nežádoucích účinků. K dosažení tohoto cíle je použita metoda komparativní analýzy jednotlivých hledisek a následné zhodnocení jednotlivých vybraných zemí. V závěru je poukázáno na současnou nejlepší možnost profylaxe a nastíněn budoucí možný vývoj.

# 1 TEORETICKÁ ČÁST

## 1.1 BOJOVÉ OTRAVNÉ LÁTKY

Bojové otravné látky (BOL) jsou chemické sloučeniny nebo jejich směsi určené k bojovým účelům (válečným, teroristickým útokům apod.). Podle obecného účinku lze látky rozdělit na :

- látky smrtící - schopné v bojových koncentracích způsobit v krátké době usmrcení živé síly nebo těžké poškození zdraví
- látky zneschopňující a oslabující - schopné svými účinky způsobit zneschopnění živé síly k dalšímu vedení boje a tím znemožnit nebo omezit plnění bojových úkolů
- látky k zasažení rostlinstva - schopné likvidovat zelené části rostlin, ničit úrodu kulturních plodin a určené ke sterilizaci půdy. (26,36)

Podle stálosti v polních podmínkách lze dělit BOL na:

- stálé (trvalé, perzistentní) způsobující střednědobé zamoření
- nestálé (prchavé, neperzistentní) způsobující jen krátkodobé zamoření (26)

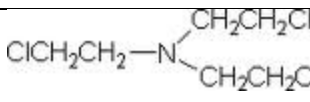
Podle působení na lidský organismus a jeho poškození se dělí BOL na:

- zpuchýřující otravné látky
- všeobecně jedovaté otravné látky
- dusivé otravné látky
- psychicky a fyzicky zneschopňující otravné látky
- dráždivé otravné látky
- nervově paralytické otravné látky (36)

### 1.1.1 ZPUCHÝŘUJÍCÍ OTRAVNÉ LÁTKY

Tato skupina látek patří mezi látky se smrtícím účinkem pro člověka. Název této skupiny je odvozen od jejich schopnosti vyvolávat při styku s kůží puchýře a nekrotické změny tkáně. Ty vedou ke vzniku rozsáhlých devastující, hlubokých a špatně se hojících defektů. Hlavními zástupci zpuchýřujících látek jsou sulfidický yperit, dusíkaté yperity, fosgenoxim a zpuchýřující látky obsahující arsen, jejichž zástupcem je lewisit. (36)

**Tabulka 1: Přehled zástupců zpuchýřujících látek, zdroj: (29)**

název	označení	systematický název	vzorec
sulfidický yperit	H, HD	bis(2-chlorethyl)sulfid	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$
dusíkatý yperit	HN-3	tris(2-chlorethyl)amin	
fosgenoxim	CX	dichlorformaldoxim	$\text{Cl}_2\text{C=N-OH}$
lewisit	$\alpha$ -lewisit	2-chlorvinylidichlorarsan	$\text{Cl-CH=CH-AsCl}_2$

Všeobecně se jedná o olejovité kapaliny, ve vodě nepatrně rozpustné, dobře rozpustné v organických rozpouštědlech, málo těkavé a chemicky stálé. Některé látky mají charakteristický zápach - yperit po hořčici či křenu, lewisit po pelargoniích. Mechanismus účinku není doposud úplně vysvětlen. Příznaky akutní intoxikace se objevují po poměrně dlouhé době latence. Obvykle dominují příznaky vyvolané lokálním poškozením kůže. U zasažení kůže cítí postižený napínání, svědění a pálení zhruba po 4-6 hodinách. Po ca 24 hodinách se začnou tvořit malé puchýřky, které se postupně slévají ve větší puchýře naplněné čirou, bezbarvou, netoxickou kapalinou (viz. Obrázek 1). Po strhnutí puchýře může být rána u těžších případů hluboká, vředového charakteru, zasahující až do podkoží. Zasažení očí se projeví po 4 – 8 hodinách latence subjektivními potížemi jako pálením, řezáním a pocitem cizího tělesa v oku, později

přichází zarudnutí očních víček a spojivek. Těžší případy mohou vést k hlubokému zánětu rohovky a následnému zánětu duhovky vedoucí až ke ztrátě celého oka. Při vdechování par zpuchýřujících látek se nejdříve objeví po několika hodinách dráždivý kašel a škrábání za hrudní kostí. S postupem času se může objevit dávivý kašel s expektorací hlenu s příměsí krve. Nález na plicích je typickým pro bronchopneumonii. Smrt může nastat po 3 až 4 dnech od intoxikace. U přeživších dochází od 4. dne ke zlepšení. (27,36,40)



**Obrázek 1: Zasažení kůže yperitem, zdroj: (46)**

### **1.1.2 VŠEOBECNĚ JEDOVATÉ LÁTKY**

Principem účinku těchto látek je způsobení akutní tkáňové hypoxie buď zamezením transportu kyslíku krví nebo inhibicí dýchacího řetězce přímo v buňce. Hlavními zástupci této skupiny jsou oxid uhelnatý, kyanovodík a sulfan. Dalšími zástupci této skupiny jsou ostatní deriváty kyanovodíku jako chlorkyan a bromkyan, dále pak nitrobenzen, arzenovodík a další. (36)

Oxid uhelnatý (CO) je hořlavý, bezbarvý plyn, bez zápachu a chuti. Vzniká nedokonalým spalováním organických látek v kamnech, automobilových motorech, při požárech nebo jako vedlejší produkt při výrobě koksu. Mechanismus účinku spočívá v jeho vysoké afinitě k hemoglobinu, která je asi 220krát vyšší než pro kyslík. Tím vzniká tzv. karboxyhemoglobin, který se nemůže zúčastnit přirozeného transportu dýchacích plynů v organismu. Klinický obraz intoxikace je závislý na koncentrací

karboxyhemoglobinu v krvi. Při 20% koncentraci postižený udává bolesti hlavy, tlak na prsou, při vyšší koncentraci okolo 40% nastupují nauzea, zvracení a bolesti hlavy se zintenzivňují. Při koncentracích nad 50 % postižený upadá do bezvědomí a objevují se křeče. Připojuje se hypotenze, rozšíření zornic a v závěru nastupují srdeční arytmie a celkové poškození mozku vyvolané hypoxií. Vzhledem k již zmíněné vysoké afinitě CO k hemoglobinu však může vzniknout vysoká koncentrace karboxyhemoglobinu v krvi i při delším pobytu v prostředí s nízkou koncentrací oxidu uhelnatého. Jako bojová chemická látka nemá praktické využití, ale ze zdravotnického pohledu se jedná o jednu z nejfrekventovanějších inhalačních otrav. (36,40)

Kyanovodík (HCN) je bezbarvá, velmi těžká kapalina s typickou vůní hořkých mandlí. Tato látka představuje při inhalační expozici jeden z nejrychleji působících inhalačních jedů, v kapalném skupenství se snadno vstřebává i neporaněnou kůží. Mechanismus účinku je dán vysokou afinitou CN<sup>-</sup> iontů k Fe<sup>+++</sup>-cytochromoxidáze. Dochází k zablokování přenosu kyslíku a následnému přerušení tvorby ATP. Tento proces se nazývá tkáňové dušení. Inhalační otravy se rozlišují na superakutní, akutní a lehké. Při superakutní intoxikaci vyvolá několik vdechů rychlé bezvědomí a smrt zde nastává během několika minut. Akutní otrava je provázena zrychlením dechové frekvence, následným rozšířením zornic, pocitem úzkosti a bezvědomím doprovázeným křečemi. Postupně dýchání slábne, až ustává stejně jako srdeční činnost. Lehká otrava je značena bolestmi hlavy, závratí a někdy poruchami vidění. Není doprovázena ztrátou vědomí a je zde i velmi dobrá vyhlídka na zlepšení zdravotního stavu. (36,40)

### **1.1.3 DUSIVÉ OTRAVNÉ LÁTKY**

Společnou vlastností těchto látek je schopnost významného poškození dýchacích cest, které může přerůst až v tzv. toxický edém plic. Hlavními představiteli těchto látek jsou chlor, fosgen, difosgen a chlorpikrin (viz. Tabulka 2). (36, 40)

**Tabulka 2: Přehled zástupců dusivých látek, zdroj: (36)**

název	označení	systematický název	vzorec
fosgen	CG	karbonyldichlorid	COCl <sub>2</sub>
difosgen	DP	trichlormethyl- chlorkarbonát	ClCO <sub>2</sub> -CCl <sub>3</sub>
chlorpikrin	PS	trichlornitromethan	Cl <sub>3</sub> CNO <sub>2</sub>

Chlor je běžně používán v chemickém průmyslu a skladován ve velkém množství, stejně jako fosgen. Chlor je nazelenalý plyn s charakteristickým zápachem. Stejně jako i ostatní zástupci je těžší než vzduch, tudíž se drží při zemi a vyplňuje níže položené prostory. (36, 40)

Fosgen je za obvyklých podmínek těkavá kapalina s charakteristickým zápachem po zatuhlém senu nebo tlejícím listí. Kvůli své vysoké reaktivitě je v polních podmínkách málo stálý, v zimě vydrží v bojové koncentraci 10 – 20 minut. Tyto látky jsou běžně přítomny při nedokonalém spalování PVC, k němuž snadno dochází např. při požárech. Udává se, že fosgen má na svědomí kolem 70 % ztrát způsobených chemickými zbraněmi v 1. sv. válce. (36, 40)

Difosgen je bezbarvá, čirá, těkavá olejovitá kapalina podobného zápachu jako fosgen. V porovnání s fosgenem je méně těkavý a tudíž dokáže prostředí kontaminovat po delší dobu, kolem 1 – 3 hodin. (40)

Chlorpikrin je bezbarvá nebo lehce nažloutlá olejovitá kapalina. (36)

Nejvýznamnější příznak intoxikace dusivými otravnými látkami, toxický edém plic, vzniká narušením buněčných membrán alveolů a plicních kapilár. Tím se zvýší jejich permeabilita a výsledkem je hromadění tekutiny v alveolech. Tato tekutina pak brání výměně plynů v plicích. Edém plic se tvoří až po několika hodinách. V latentní periodě se může u zasažených osob objevit pocit nepříjemné chuti v ústech. Po uplynutí bezpříznakového období nastává dráždění dýchacích cest, kašel a škrábání v krku. S přibývajícím dobou se tyto příznaky zhoršují. Plně rozvinutý toxický edém plic se projevuje akutní respirační nedostatečností, bolestí za hrudní kostí, vykašláváním



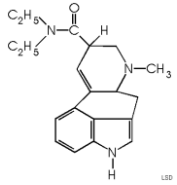
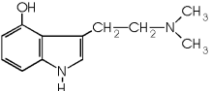
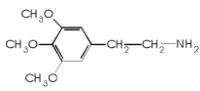
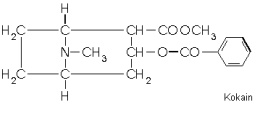
narůžovělé pěny a typickým auskultačním nálezem slyšitelným i bez fonendoskopu. (40)

#### **1.1.4 PSYCHICKY A FYZICKY ZNESCHOPŇUJÍCÍ LÁTKY**

V širším smyslu slovo zneschopnění znamená neschopnost zasažených jedinců plnit jejich běžné funkce v závislosti na nástupu příznaků určitého stupně intoxikace (tzn., že i obecně jedovaté látky mají svůj zneschopňující charakter ve své schopnosti usmrtit intoxikovaného jedince). Avšak v užším slova smyslu se jedná o látky, které dosahují specifické míry zneschopnění již při velice nízkých koncentracích, a hlavně se nejedná o látky používané s primárně letálním účinkem. (29)

Látky psychicky zneschopňující bývají označovány jako psychomimetika. Již v malých dávkách způsobují poruchy vědomí podobné psychotickým poruchám, aniž by výrazně ovlivňovaly fyzické funkce. Tyto poruchy nastupují řádově během desítek minut a mohou přetrvávat až několik dní. Většina těchto látek je používána ve farmakologické praxi a v moderní společnosti jsou zneužívány jako drogy. Nejznámějšími zástupci této skupiny jsou LSD-25, meskalin, psylocin, BZ látka, cannabinal a kokain (viz. Tabulka 3). (29,40)

**Tabulka 3: Přehled zástupců psychicky zneschopňujících látek, zdroj: (36)**

název	označení	systematický název	vzorec
LSD	LSD-25	diethylamid kys. d-lysergové	
psylocin		psylocin (přírodní alkaloid)	
meskalin		mesklin (přírodní alkaloid)	
kokain		benzoylemethylekgonin	

Fyzicky zneschopňující látky svým působením postihují především fyzické funkce. Mohou vyvolat široké spektrum účinků - zvýšenou únavu až paralýza, podrážděnost, nervozitu, poruchy svalové koordinace, poruchy zraku a sluchu, svalový třes až parkinsonský syndrom, křeče. Dále mohou vyvolat nauzeu, zvracení a poruchy termoregulace. Představitelé fyzicky zneschopňujících látek se rozdělují podle chemického složení na aziridiny, tremorogenní látky (vyvolávají hrubý třes těla) a lathyrogenní látky (charakteristické krouživé pohyby v obou směrech). (29,40)

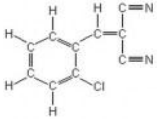
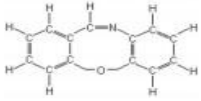
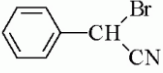
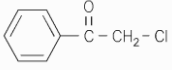
### 1.1.5 DRÁŽDIVÉ OTRAVNÉ LÁTKY

Tato skupina látek se řadí mezi látky oslabující. Stejně jako u psychicky a fyzicky zneschopňujících látek se tak nejedná o látky užívané s úmyslem usmrcení zasaženého, ale mají pouze omezit jeho akceschopnost. Z tohoto důvodu jsou často používány vojenskými i policejními sbory po celém světě při potlačování nepokojů a demonstrací.

Společným znakem těchto látek je vyvolání reflexních reakcí u intoxikované osoby, jako je kašel, kýchání, zvracení, slzení, slinění nebo svědění. Tyto účinky nastupují prakticky okamžitě po zasažení těmito látkami a velmi rychle po přerušení expozice i odeznívají. (36, 40, 41)

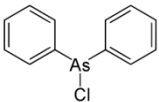
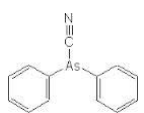
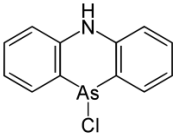
Látky, jejichž hlavní účinek je ve formě silného slzení nebo svědění, v případě přímého kontaktu s pokožkou zarudnutí kůže, jsou označovány jako lakrimátory. Ve formě aerosolu selektivně dráždí senzitivní nervy na rohovce a oční spojivce. Nástup příznaků je prakticky okamžitý - patří k nim pálení a pocit cizího tělesa v oku doprovázený silným slzením až neschopností otevřít oko, následované zarudnutím očních spojivek a otokem očního víčka. Při vyšších koncentracích a déle trávající expozici dochází k podráždění horních cest dýchacích stejnému jako u sternitů, ale navíc se projevují bolesti hlavy a nauzea vedoucí až ke zvracení. Představiteli této skupiny jsou brombenzylkyanid, chloracetofenon, CS látka a CR látka (viz Tabulka 4). (25)

**Tabulka 4: Přehled zástupců dráždivých látek - lakminátorů, zdroj: (36)**

název	označení	systematický název	vzorec
CS látka	CS	2-chlorbenzalmalodinitril	
CR látka	CR	dibenzo-1,4-oxazepin	
Brombenzylkyanid	CA	alfa-brombenzylkyanid	
Chloracetofenon	CN	2-chloracetofenon	

Dráždivé látky postihující svým účinkem hlavně horní dýchací cesty se souhrnně nazývají sternity. Ve formě aerosolu vstupují do dýchacích cest, kde selektivně dráždí nervová zakončení ve sliznicích. Po velmi krátké době latence (3 – 15 minut) dochází ke zvýšení sekrece ze sliznic průdušek a nosní dutiny což se projevuje silným kašlem, kýcháním až bolestí za hrudní kostí. Při expozici extrémně vysokým koncentracím může dojít až k toxickému edému plic podobně jako u dusivých látek. Zástupci této skupiny jsou Clark I, Clark II a Adamsit (viz. Tabulka 5). (25, 36)

**Tabulka 5: Přehled zástupců dráždivých látek - sternitů, zdroj: (36)**

název	označení	systematický název	vzorec
Clark I	DA	difenyl-chlorarsin	
Clark II	DC	difenyl-kyanarsin	
Adamsit	DM	10-chlor-5,10-dihydro-fenarsazin	

### 1.1.6 NERVOVĚ PARALYTICKÉ LÁTKY

Nervově paralytické látky patří mezi nejvýznamnější otravné látky současnosti. Po chemické stránce jde o organické sloučeniny fosforu (organofosfáty) odvozené od kyseliny fosforečné a kyseliny fosfonové vyznačující se vysokou toxicitou, rychlým nástupem účinku a průnikem do organismu všemi branami vstupu (inhalačně, perorálně, perkutánně, parenterálně, intraokulárně). Jejich syntéza je poměrně snadná a levná. Díky těmto vlastnostem jsou snadno zneužitelné pro vojenské i teroristické účely. (26, 36, 39)

Sloučeniny stejné základní struktury se používají v průmyslu jako změkčovadla, hydraulické kapaliny, ve veterinární a humánní medicíně jako léčiva či sloučeniny ve výzkumu, ale hlavně v zemědělství jako insekticidy. (36)

#### **1.1.6.1 HISTORIE VÝVOJE NERVOVĚ PARALYTICKÝCH LÁTEK**

První zmiňky o syntéze organofosfátových sloučenin sahají až do druhé poloviny 18.století. Donedávna se mělo za to, že první cholinesterasový inhibitor se strukturou organofosfátu syntetizoval chemik Philippe de Clermont pracující u slavného profesora Charlese Adolpha Wurze. Zde se věnoval syntéze esterů kyseliny pyrofosforečné. Teprve nyní se, díky upřesnění údajů, ukázalo, že prvním byl Vladimír Mošnin. (37)

Počátky vývoje NPL se datují do roku 1935, kdy v německé m závodě I. G. Farben popsal chemik Gerhard Schrader významné toxické účinky při výzkumu nových insekticidů. Tento objev odstartoval syntézu velké řady jedovatých organofosfátových sloučenin. V jedné z prvních skupin látek byl i tabun, prvně připravený Langem a Krügerovou v roce 1936. (13, 14, 26)

V roce 1939 došla Schraderova skupina k syntéze sloučenin fosforu a fluoru, kdy mezi nejvíce toxické sloučeniny patřil sarin, pojmenovaný podle svých objevitelů (Schrader, Ambros, Ritter, Linde). Všechny látky byly velmi podrobně a pečlivě farmakologicky testovány a také díky tomu byl připraven na konci 2. světové války, v roce 1945, R. Kuhnem analog sarinu - soman, podstatně toxičtější než sarin. Veškeré práce na syntéze těchto sloučenin byly utajovány a výzkum byl prezentován jako studium organofosforových insekticidů. (14, 26, 42)

Po 2. světové válce se dostává část zásob těchto látek spolu s technologiemi, archivy a vědeckými pracovníky do rukou vítězných mocností (SSSR, USA, Francie, Velká Británie). Po pečlivých chemických a farmakologických výzkumech se na počátku 50. let objevuje nová, vojensky významná skupina organofosforových esterů označovaných jako V-látky. Nejvhodnější pro vojenské účely byla z této skupiny

vytipována sloučenina pod názvem VX - velmi stálá, toxičtější než sarin a soman, zvláště při perkutánním průniku. (26)

Syntéza chemických látek probíhá ve světě neustále. Jsou známy informace o látce ze skupiny organofosfátů, která je svou toxicitou srovnatelná s NPL. Objevily se i neověřené zprávy o NPL v bývalém SSSR, kde byla pojmenována Novičuk, avšak struktura nebyla zveřejněna. (17, 26)

### **1.1.6.2 POUŽITÍ NERVOVĚ PARALYTICKÝCH LÁTEK**

Nervově paralytické látky byly v minulosti opakovaně použity jak ve válečných konfliktech, tak i proti civilistům při teroristických útocích. (26)

Sarin byl několikrát použit zejména na Blízkém východě. V březnu 1988 jej použil Irák v Halabdži a okolních vsích při potlačení povstání Kurdů, přičemž zahynulo podle různých zdrojů 5000 až 8000 lidí. Za jeho použití byli souzeni irácký diktátor Saddám Husajn a jeho bratranec Alí Hasan Madžíd, přezdívaný "chemický Alí". Oba byli později popraveni. V dubnu 1988 byl sarin ve směsi s cyklosarinem a tabunem nejméně čtyřikrát nasazen ve válce Iráku s Íránem, když irácké síly dobývaly zpět poloostrov Fao během druhé bitvy o poloostrov. Počty obětí zde dosahovaly několika stovek až tisíců. (26, 32, 43)

První teroristické použití sarinu přichází v 90. letech. Dvakrát jej použila japonská sekta Óm Šinrikjó. Poprvé v noci z 27. na 28. června 1994 na několika místech v japonském městě Macumotu, přičemž zahynulo 7 osob a přiotráveno jich bylo kolem 600. Druhý útok provedla sekta 20. března 1995 v Tokiu, kdy rozptýlila sarin na 3 trasách v 5 vlacích metra. Sarin byl umístěn v plastových sáčkách, které měly být propíchnuty. Díky odvětrávacímu systému a použití nepříliš čistého sarinu (asi 30%) nebyly ztráty na životech, i přes hrozivý účinek, tak vysoké. Zasaženo bylo kolem desetitisíc lidí, z toho 12 zemřelo a více než 5000 bylo vážně intoxikováno. Později se ukázalo, že chemici sekty pracovali na vývoji dalších NPL (VX). O vlastnictví látky VX

svědčí mimo jiné událost z prosince 1994, kdy v Osace došlo k vraždě látkou VX a to vstříknutím na zadní část krku. (16, 26, 31)

K posledním zaznamenaným použití sarinu došlo opakovaně v Sýrii. Prozatím jediným oficiálně potvrzeným útokem je útok z 21. 8. 2013, ke kterému došlo v oblasti Ghouta na předměstí Damašku. Zemřelo několik set lidí (dle různých zdrojů 355-1700), postiženo bylo několik tisíc (3600-6000). Inspektoři OSN potvrdili použití sarinu, avšak neuvedli, kdo bojový plyn použil. (43)

### **1.1.6.3 ÚMLUVY O ZÁKAZU CHEMICKÝCH ZBRANÍ**

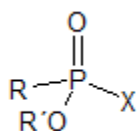
Za nejvýznamnější dokument v jednání o zákazu chemických zbraní v meziválečném období se považuje Protokol o zákazu používat ve válce dusivých, otravných nebo jiných plynů a bakteriologických metod vedení války, tzv. Ženevský protokol, platný od 17. 6. 1925. Ženevský protokol byl podepsán 38 státy a postupně se k podpisu přidávali další. V současnosti se ho účastní již 132 států a většina těchto států postupem času Ženevský protokol také ratifikovala. (42, 44)

Velice významnou konferencí, kterou je nutné zmínit, byla konference konaná ve dnech 7-11.1.1989 v Paříži. Této konferenci se zúčastnilo 145 států, z toho 113 signatářů Ženevského protokolu. Celá konference byla zaměřena na jednání, která probíhala k tématu zákazu chemických zbraní, i na samotný Ženevský protokol. V jejím průběhu byly vyzvány ostatní státy k připojení k Ženevskému protokolu, jiné státy potvrdily a prodloužily svůj závazek nepoužít chemické zbraně. Díky veškerým jednáním, která na konferenci v Paříži proběhla, vznikly vhodné podmínky pro práci Konference o odzbrojení. Tato konference se konala v Ženevě a dne 6. 8. 1992 zde byl úspěšně dokončen text Úmluvy o zákazu chemických zbraní a jejich likvidaci. Úmluva byla podepsána v lednu 1992 v Paříži reprezentanty všech členských států a vstoupila v platnost v roce 1997. Do tohoto termínu ji podepsalo 160 států a ratifikovalo více než 80. Dnes je smluvními státy 188 zemí. Svým podpisem se zavázali nevyvíjet, nevyrábět,

nehromadit, nepřechovávat a nepřevádět chemické zbraně, jakož i nečinit vojenské přípravy k jejich využití a nenapomáhat nikomu k uvedeným činnostem, nevyzývat ani nepodněcovat k nim. (8,44)

#### 1.1.6.4 DĚLENÍ NERVOVĚ PARALYTICKÝCH LÁTEK

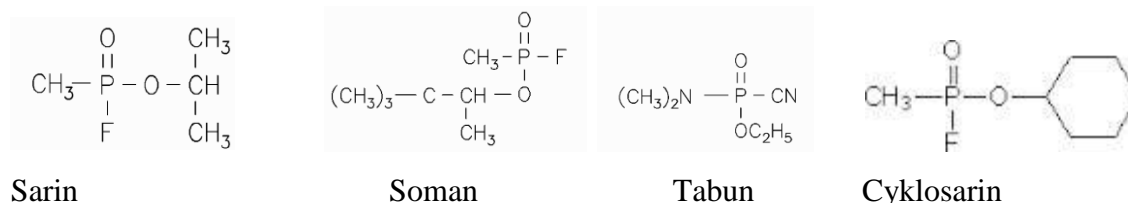
Nervově paralytické látky se dělí do dvou, resp. tří, skupin. První skupina jsou látky typu G, druhá pak látky typu V. Za třetí skupinu se dají považovat látky se střední těkavostí. (26, 36,)



Obrázek 2: Obecný vzorec NPL, zdroj : (29)

#### LÁTKY TYPU G

Do této skupiny látek se řadí nejstarší zástupci NPL - tabun, sarin, cyklosarin a soman (viz. Obrázek 3). Jedná se o bezbarvé kapaliny rozpustné ve vodě i organických rozpouštědlech, bez výraznějšího zápachu. Díky charakteristické vysoké těkavosti se jako nejpravděpodobnější branou vstupu jeví dýchací cesty. V terénu vydrží 12-24 hodin aniž by se snižoval toxický efekt. (26, 35)

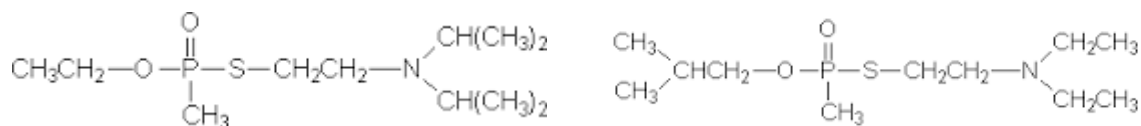


Obrázek 3: Chemická struktura G - látek, zdroj : (26)



## LÁTKY TYPU V

Tato skupina látek je novější skupinou NPL. Charakteristickým znakem je velmi nízká těkavost díky které jsou schopné vydržet v terénu velmi dlouho - týdny až měsíce. Látky jsou špatně rozpustné ve vodě, ale dobře rozpustné v tucích a organických rozpouštědlech, bez výraznějšího zápachu. Mají vyšší toxicitu než G -látky, zvláště při perkutánní intoxikaci. Typickým zástupcem je VX látka a VR látka (viz. Obrázek 4). (15, 26 )



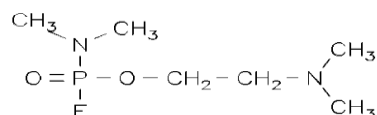
VX

VR

**Obrázek 4:Chemická struktura V- látek, zdroj: (26)**

## LÁTKA SE STŘEDNÍ TĚKAVOSTÍ

Tato látka bývá označována jako GP nebo GV (IVA). Svými fyzikálně chemickými vlastnostmi se podstatně neliší od zmíněných skupin NPL, avšak chemickou strukturou se pohybuje mezi G a V látkami (viz. Obrázek 5). Díky tomuto patří mezi vlastnosti látky delší výdrž v terénu než mají G-látky, ale stálost je nižší než u VX. Naopak u odparnosti lze říci, že je vyšší u VX, ale nižší u G-látek. (15, 26)



**Obrázek 5:Chemická struktura GV, zdroj: (26)**

**Tabulka 6: Fyzikálně chemické vlastnosti některých NPL, zdroj: (27)**

<b>NPL</b>	<b>Molekulární hmotnost</b>	<b>Specifická hmotnost</b>	<b>Bod tání</b>	<b>Bod varu</b>	<b>Volatilita</b>
Tabun	162,3	1,073	-49	246	611
Sarin	140,1	1,009	-56	147	21862
Soman	182,18	1,022	-80	167	3921
VX	67,36	1,008	-20	300	10,7
GV (GP)	198,18	1,11	0	207-240	700
Cyklosarin	180,14	1,133	-12	239	659 (581)

## **TOXICITA NPL**

Stupeň, rozsah a rychlost poškození organismu vyvolaného NPL závisí na mnoha faktorech. (36)

Fyzikální a chemické vlastnosti předurčují chování NPL v terénu a podstatně rozhodují o rozvoji samotného patologického procesu v exponovaném organismu. Dalším důležitým faktorem je množství NPL působící na organismu a také její koncentrace ve vnějším prostředí. (36)

Podstatným faktorem, který ovlivňuje konečný toxický efekt NPL, jsou brány vstupu (cesta průniku NPL do organismu). Ovlivňují distribuci a metabolismu NPL v organismu. Poškození organismu NPL může být způsobeno těmito mechanismy:

- inhalací NPL ve formě jemných par a aerosolů
- kontaminací neporušené kůže či průnikem přes poškozenou kůži např. odřením, popálením, poleptáním apod.
- zasažením oční spojivky
- ingescí (zasažení GIT) po konzumaci zamořených potravin nebo vypití zamořené vody

- zasažením jiných orgánů lymfatického a krevního systému po kontaktu se zamořenou technikou, materiálem při poranění střepinami chemické munice apod. (36)

Toxicita NPL je tedy závislá na přírodních cestách noxy do organismu, rychlosti u organismu, prostředí a na dalších faktorech. Toxicité vlastnosti NPL použitých ve formě par nebo aerosolů jsou nejčastěji charakterizovány:

- střední prahová koncentrace  $PCt_{50}$  – koncentrace, při které se u 50 % zasažených po čase  $t$  objeví rozvoj prahových účinků poškození, v případě NPL zúžení zornic a dušnost
- střední zneschopňující koncentrace  $ICt_{50}$  – koncentrace, která u 50 % zasažených po čase  $t$  způsobí dočasné zneschopnění
- střední efektivní koncentrace  $ECt_{50}$  – koncentrace, která u 50 % zasažených po čase  $t$  vyvolá plný toxický efekt
- střední letální koncentrace  $LCt_{50}$  – koncentrace, která u 50 % zasažených po čase  $t$  způsobí smrt

Hodnoty středních koncentrací  $PCt_{50}$ ,  $ICt_{50}$ ,  $ECt_{50}$  a  $LCt_{50}$  vyjadřují tzv. toxicitní součin. To znamená příslušnou inhalační zátěž organismu vyjádřenou součinem koncentrace bojové chemické látky a expozičního času o rozměrech  $mg \cdot min \cdot l^{-1}$ , nebo  $g \cdot min \cdot l \cdot m^{-3}$ . (27, 36)

K vyjádření perkutánní toxicity NPL se používají veličiny popisující dávku absorbovanou organismem:

- střední prahová dávka  $PD_{50}$  – dávka absorbované látky, která u 50 % zasažených vyvolá prahové projevy poškození
- střední zneschopňující dávka  $ID_{50}$  – dávka absorbované látky, která u 50 % zasažených způsobí dočasné zneschopnění

- střední účinná dávka  $ED_{50}$  – dávka absorbované látky, která u 50 % zasažených vyvolá plný toxický efekt
- střední letální dávka  $LD_{50}$  – dávka absorbované látky, která 50 % zasažených usmrtí

Výše uvedené dávky jsou zpravidla vyjadřovány v hmotnosti látky na jednotku tělesné hmotnosti zasaženého, např. v mg/kg nebo jsou vyjádřeny v hmotnosti NPL potřebné k vyvolání potřebného účinku u průměrného člověka (70kg). (27, 36)

**Tabulka 7: Toxicita NPL pro člověka, zdroj: (36)**

<b>Látka</b>	<b>Inhalační toxicita <math>LC_{50}</math> (g.min-1.m-3)</b>	<b>Perkutánní toxicita <math>LD_{50}</math> pro 70kg člověka (mg)</b>
Sarin	0,15-1,00	500-2000
Soman	0,07-0,5	500-1500
VX	0,015-0,040	10-60

### 1.1.6.5 MECHANISMUS ÚČINKU

Nervově paralytické látky ovlivňují přenos nervového vzruchu. Ten je na synapsích (nervová zakončení) zprostředkován pomocí tzv. neuromediátoru (chemická látka), u NPL se jedná o acetylcholin. Při přenosu nervového vzruchu je acetylcholin navázán na bílkovinu synaptické membrány, tzv. receptor, tím se změní prostorové uspořádání receptoru a membrána se stane propustnou pro ionty, které začnou prostupovat do buňky a z buňky. Vzniklý elektrický potenciál se dál rozšiřuje po nervovém vlákne jako impulz k následující synapsi. Je však nutné, aby acetylcholin působil jen nezbytně dlouhou dobu pro přenos nervového vzruchu. Ihned poté je katalytickým působením

enzymu acetylcholinesterázy (AChE) rozložen a receptor se vrací do počátečního stavu. (15, 36)

Základní mechanismu účinku NPL je založen na zásahu v cholinergním přenosu nervového vzruchu způsobený inhibicí (snížení aktivity) AChE, což má za následek nahromadění acetylcholinu na receptorech a jejich dlouhodobé nadměrné dráždění. (15, 26, 36)

U NPL byly pozorovány i účinky, které přímo nesouvisí se zásahem do cholinergního přenosu nervového vzruchu. Tyto účinky jsou označovány jako nespecifické nebo necholinergní účinky NPL a obvykle se objevují až později. Mezi nejvýznamnější nespecifické účinky NPL se řadí účinek charakterizovaný obecnou stresogenní reakcí, zásah do metabolismu nukleových kyselin a bílkovin, který může vést až k mutagennímu efektu, ovlivnění imunity a také hepatotoxický efekt. Dalším z možných zásahů je zásah do vodního a minerálního metabolismu nebo zásah do ledvinných funkcí. Nespecifické účinky NPL mají i podíl na procesech vedoucích k morfologickému poškození nervové tkáně, které se řadí mezi závažné důsledky při akutní intoxikaci NPL a jsou patrné i několik let po akutní expozici NPL. Speciální skupinu postižení představují možné dlouhodobé následky po expozici nízkými dávkami NPL. Prozatím nevysvětlené různorodé zdravotní potíže veteránů války v Perském zálivu nastartovaly intenzivní výzkum možných následků jednorázové nebo opakované expozice nízkými dávkami NPL. Ve výsledcích je patrné možné narušení nervových a imunitních funkcí. (27)

#### **1.1.6.6 POZDNÍ NEUROTOXICKÝ EFEKT**

Jako pozdní neurotoxický efekt je označen stav, který jsou charakteristické motorické a senzorické poruchy, histologické změny v periferních neuronech, inhibice a pozdější dealkylace tzv. neurotoxické esterázy. Tento stav se projevuje za více dnů či týdnů po expozici. Je způsoben jen některými inhibitory cholinesteráz, hlavním zástupcem je tri-o-kresylfosfát. Klinický průběh je zhruba z 30-40% stejný jako u akutní otravy, ale vyskytuje se i u expozice, která nemusí být klinicky diagnostikována. Následné bezpříznakové období latence trvá asi 7-30 dní. Poté nastává fáze

cholinergního dráždění, kde je charakteristickým příznakem zvýšená sekrece z horních cest dýchacích, slzení, faryngitida a laryngitida. Mohou se vyskytnout bolesti a parestesie až křeče dolních končetin, zejména pak v lýtkách. Poté následuje během několika hodin obrna volných pohybů, která má v průběhu dalších dní zhoršující se tendenci. Začíná obvykle distálně (na prstech a dolních končetinách) a šíří se proximálně. Tato paralýza trvá 1-2 měsíce, postižení senzitivní inervace je minimální. Poté přichází stadium denervace a následně v průběhu 2-6 měsíců se vyvíjí těžká atrofie svalů horních i dolních končetin. Pak může následovat částečná reparace. Období rekonvalescence může být velice dlouhé, v rámci let. (27, 36)

### **1.1.6.7 AKUTNÍ INTOXIKACE NPL**

Soubor klinických příznaků jako důsledků nadměrné stimulace cholinergních receptorů je souhrnně označován jako akutní cholinergní krize. Schematicky lze symptomy rozdělit v závislosti na jejich druhu a lokalizaci na muskarinové, nikotinové a centrální klinické příznaky (viz. Tabulka 6). (15, 36)

#### **Muskarinové příznaky**

Projevují se zúžením zornic, poruchou akomodace díky postižení ciliárního svalu v oku, otokem a překrvením nosní sliznice a spojivek, zvýšením sliněním, slzením a pocením, zvýšenou sekrecí bronchiálních žlázek, bronchokonstrikcí, zvýšenou střevní peristaltikou a bolestmi až kolikovitého charakteru, bradykardií a hypotenzí. (27, 36)

#### **Nikotinové příznaky**

Jsou charakterizovány svalovou ochablostí, třesem a záškuby postupně se rozšiřující od jednotlivých svalů na všechny kosterní svaly v těle. Svalové záškuby jsou velmi rychle nahrazeny tonicko-klonickými křečemi, které mohou skončit až paralýzou kosterního svalstva. Velice nebezpečná je v tomto případě paralýza dýchacího svalstva, kdy je výrazně omezena přirozená ventilace. (27, 36)

### Centrální příznaky

Jejich projevem je útlum kardiovaskulárního a dechového centra v oblasti prodloužené míchy, bolesti hlavy, úzkosti, napětí, neklid, emoční labilita, závratě, deprese, zmatenost, poruchy hybnosti, často i bezvědomí. Příčinou smrti u intoxikací bývá akutní respirační insuficience zapříčiněná paralýzou dýchacího svalstva včetně bránice a poruchou dechových center. Těžká dechová insuficience je příčinou postupné zástavy dechu a zástavy srdce. (27, 36)

Pokud dojde k překonání akutní cholinergní krize, je klinický obraz těžké akutní intoxikace značen metabolickým rozvratem jako důsledek dlouhodobé hypoxie a acidózy. Mohou přetrvávat neurologické a neuropsychické příznaky jako zvýšená únava, poruchy spánku, koncentrace, učení a paměti, úzkosti až deprese, emoční labilita. (36)

**Tabulka 8: Hlavní příznaky otrav NPL včetně časového odhadu, zdroj: (26)**

CENTRÁLNÍ	
NPL	Závratě, úzkost, křeče, dechový útlum, zmatenost, ztráta koncentrace
minuty	
MUSKARINOVÉ	
0-5	zvýšená sekrece - rhinorrhea, salivace
5-10	slzení, bronchorrhea, pocení
0-15	mióza, bolest/selhání akomodace, abdominální křeče
	bradykardie, hypotenze, nucení k močení
NIKOTINOVÉ	
20-60	svalová slabost, fascikulace, křeče
	generalizované křeče až opistotonus
SMRT	
0-60	selhání dechové a srdeční slabosti

### **1.1.6.8 DIAGNOSTIKA AKUTNÍCH INTOXIKACÍ NPL**

Základním postupem k včasné a rychlé diagnostice akutní intoxikace NPL je především osobní anamnéza postiženého, vyšetření jeho klinického stavu, laboratorní vyšetření krve a nález s identifikací příslušné NPL v místech pohybu postiženého.

(36, 40)

K detekci jednotlivých NPL v ovzduší se používají pouze speciální přístroje, které obvykle pracují na principu biochemické reakce mezi noxou a cholinesterázou na speciálním nosiči. Takovými přístroji disponují obvykle jen příslušné složky armády.(27, 36, 40)

Klinické příznaky poukazující na možnou intoxikaci NPL jsou především mióza a narušení akomodace, slzení, slinění, pocení, dyspnoe, nauzea a zvracení, bolesti břicha až koliky. Nejpodstatnějším laboratorním vyšetřením je stanovení aktivity krevních cholinesteráz (erytrocytární AChE a plazmatické butyrylcholinesterázy - BuChE). Typická inhibice těchto esteráz je zpravidla přímým ukazatelem na intoxikaci organofosfáty včetně NPL nebo karbamáty. K definitivnímu potvrzení intoxikace je možné provést test reaktivovatelnosti inhibovaných cholinesteráz v krvi (odlišení intoxikace NPL od intoxikace karbamáty) či přímý průkaz NPL nebo jejich metabolitů v krvi či moči. (10, 29, 36)

### **1.1.6.9 TERAPIE OTRAV NPL**

Zásadní význam pro záchranu života v případě těžké intoxikace je včasné zahájení odpovídající terapie. Správně a včasné poskytnutá první pomoc může zásadně ovlivnit další průběh intoxikace a samotnou záchranu života postiženého, bez podání adekvátních látek dochází k úmrtí během 20-30 minut. Poskytnutí první pomoci při intoxikaci NPL by mělo zahrnovat následující:

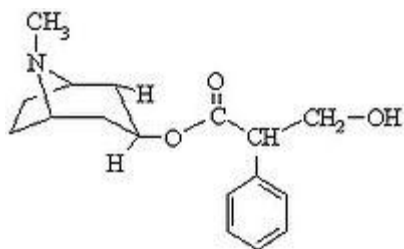
- podání antidot - specifických látek zabraňujících toxickému účinku NPL



- zabránění dalšímu pronikání otravné látky do organismu - opuštění zamořeného prostředí
- kontrola a zabezpečení základních životních funkcí - kardiopulmonární resuscitace, po odmoření obličeje umělé dýchání, při bezvědomí stabilizovaná poloha (27)

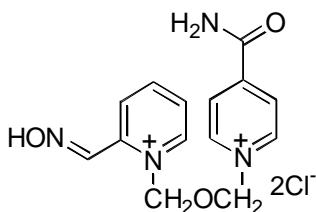
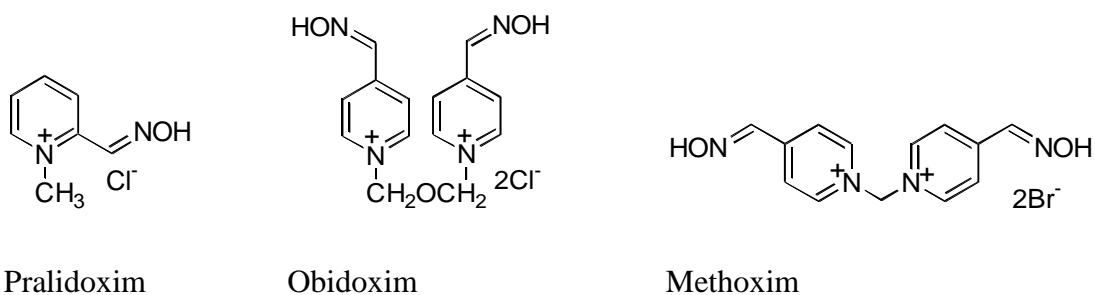
Základem terapie intoxikací NPL je antidotní terapie. Podstatou této léčby je podávání funkčních antidot (anticholinergik) spolu s kauzálními antidoty (reaktivátory AChE). (27, 36)

**Anticholinergika** zabraňují nadměrné stimulaci cholinergních receptorů tím, že brání navázání nahromaděného acetylcholinu na tyto receptory. Za lék volby je považován atropin, který antagonizuje v běžných dávkách především periferní muskarinové receptory. Méně ovlivňuje centrální příznaky intoxikace. Nikotinové příznaky intoxikace nejsou atropinem prakticky vůbec ovlivněny. Podává se i.m. nebo i.v. v dávce 2 - 4mg opakovaně v 10 - 30minutových intervalech. Tolerance organismu intoxikovaného NPL je vůči atropinu tak vysoká, že prakticky není možné intoxikovaného jedince předávkovat. Podávání atropinu pokračuje do prvních příznaků atropinizace (mydriáza, zčervenání kůže, suchost sliznic, tachykardie). U těžkých intoxikací je možné doplnit atropinizaci podáváním jiných anticholinergik s převahou centrálního účinku. Do výzbroje AČR je zaveden jako druhé anticholinergikum benaktyzin, pro něž je charakteristický vyšší centrální antimuskarinový účinek.(26, 27)



**Obrázek 6: Chemický vzorec atropinu, zdroj: (26)**

**Reaktivátory AChE** (kauzální antidota) poskytují možnost návratu k normálnímu přenosu cholinergního nervového vzruchu cestou reaktivace inhibované AChE. Mezi nejběžnějšími, dosud používanými, reaktivátory se řadí pralidoxim (2-pyridinium-aldoxim-Nmethyljodid) známý jako 2-PAM (podává se v dávce 500 až 1000 mg i.m.) a obidoxim (bis-/4-pyridiniumaldoxim-N-methyl/ether dichlorid), vyráběný pod názvem Toxogonin, který se podává v dávce 200 - 250mg i.m. Pro potřeby AČR byl vyvinut methoxim (RENOL, N,N'-trimethylen/4-pyridiumaldoxin / dichlorid) a do praxe byl také zaveden oxim označený HI - 6. AČR má k dispozici prostředek ANTIVA, což je léková forma oximu HI-6. Oxim HI-6 se dá pokládat díky své účinnosti za lék volby v případě použití NPL. Je podáván v dávce 800 mg i.m. Obecně se dá říci, že reaktivační účinnost je poměrně omezená, což neplatí pro HI - 6. Základní příčinou tohoto omezení je, vedle vlastní toxicity reaktivátoru a u některých i špatné rozpustnosti, rychlost stárnutí inhibovaného enzymu. Z tohoto důvodu je akutní intoxikace somanem, u něhož byla pozorována nejrychlejší dealkylace, považována za nejobtížněji léčitelnou intoxikaci NPL, zatímco akutní intoxikace látkou VX, pro niž je charakteristická velmi pomalá dealkylace, je v případě přežití organismu relativně dobře léčitelná. Na rozdíl od opakovaného podání anticholinergik je opakované podávání reaktivátorů AChE diskutabilní, zvláště u intoxikace NPL s rychlou dealkylací inhibované AChE. Pro oprávněnou indikaci opakované terapie reaktivátory AChE je laboratorní test reaktivovatelnosti erytrocytární AChE z krve postiženého. (11, 25, 26, 36)



**Obrázek 7: Chemické vzorce vybraných reaktivátorů, zdroj: (26)**

Základní antidotní terapie (anticholinergika a reaktivátory AChE) se obvykle doplňuje antikonvulzivní terapií z důvodu potřeby zabránit záchvatům vedoucím k tonicko-klonickým generalizovaným křečím a následnému poškození některých struktur centrální nervové soustavy. Dodnes je za lék volby považován diazepam v dávce 10 mg i.m., je však uvažováno i o použití alprazolamu, clonazepamu a midazolamu. Pro případ závažné intoxikace, s důsledkem akutní respirační insuficiencí, je nutné počítat s arteficialní ventilací spojenou s oxygenoterapií, farmakologickou podporou dýchání (Syntophyllin 240 mg i.v. po 4 hodinách) a regulací acidózy (infuze bikarbonátu). (26)

Směr vývoje terapie akutních intoxikací je v současnosti zaměřen na přípravu přirozených nebo geneticky upravených detoxikačních látek, jejichž hlavním úkolem by bylo zachycení NPL před inhibicí vlastní AChE. Mezi látky experimentálně zkoumané patří butyrylcholinesteráza, AChE, karboxylesterázy a různé druhy paraoxonázy. ( 27)

### 1.1.6.10 OCHRANA PROTI NPL

Jelikož mají NPL vysokou toxicitu a rychlost účinku, ochranná a preventivní opatření jsou významným prvkem k zabránění proniknutí látky do organismu. V AČR se zajišťuje ochrana prostředky individuální ochrany, dekontaminací postižené kůže a farmakologickou profylaxí. Mezi prostředky individuální ochrany se řadí ochranná maska, chránící obličej a dýchací cesty, a ochranný oděv k ochraně zbytku těla. K dekontaminaci je připraven Individuální protichemický balíček, vzor 80, obsahující Desprach - mikromletý bentonit s vysokou absorpční schopností (Obrázek 11). (30, 36)



**Obrázek 8: Individuální protichemický balíček, vzor 80, zdroj: (1)**

### 1.1.6.11 FARMAKOLOGICKÁ PROFYLAXE

Tento typ profylaxe je založen na zvýšené odolnosti organismu proti NPL a současně na zvýšení účinku antidotní terapie. Místa profylaktických zásahů tak bude možné nalézt při penetraci, transportu, působení na místech metabolizace nebo toxického efektu. (26)

## 1.1.6.12 SMĚRY FARMAKOLOGICKÉ PROFYLAXE

### Ochrana AChE před inhibicí způsobenou NPL

Tento způsob ochrany je nejstarší metodou, která byla započata již po 2. světové válce. Princip je založen na použití reverzibilních inhibitorů cholinesteráz. Reverzně inhibovaná AChE se stává rezistentní vůči NPL, je tedy chráněna a po rychlé derkarbamylníaci může sloužit znovu jako zdroj enzymu. Důležitým vedlejším účinkem, který limituje použití reverzibilních inhibitorů, je možnost intoxikace. Praktického využití dosahuje pyridostigmin, který je používán jako profylaktikum ve většině vyspělých armád světa (USA, Německo, Švýcarsko, atd.), avšak je limitován dávkou. Vyšší dávka je zárukou lepší profylaxe, ale také vyšším výskytem vedlejších příznaků. Dávku je nutné zvolit tak, aby nedošlo k ovlivnění plnění povinností vojáka, čemuž odpovídá 30 mg p.o. V AČR je používána vyšší dávka, 35 mg p.o. a vedlejší příznaky, které jsou touto dávkou způsobeny, se eliminují podáním dvou anticholinergik - benactyzinu a trihexyfenidylu. Přípravek je nazýván PANPAL. Účinek tohoto směšného profylaktika je signifikantně vyšší než účinek samotného pyridostigminu a navíc je PANPAL díky eliminaci potencionálních nežádoucích účinků pyridostigminu i bezpečnější. (2, 8, 26)

### Scavengery

Jednou z možností je využití principu vychytávání NPL v transportním systému dříve než se látka dostane na místo metabolizace nebo toxického efektu - použití scavengerů. Jako scavengery se označují preparáty různých cholinesteráz, které na sebe navazují NPL, nebo také enzymy, které NPL rozkládají (paraaxonáza, fosforylfosfatáza). Díky rozvoji biotechnologie je možné oba přístupy modifikovat nebo spojit a tím by se vytvořil preparát s vazebnými i hydrolytickými vlastnostmi. Nejbliže

praktickému využití je v současnosti preparát lidské BuChE. Použití je však omezeno díky imunologickým vlastnostem a vysoké ceně. (8, 19)

Jak již bylo zmíněno, u použití scavengerů je využito principu vychytávání NPL v krvi - dochází ke snížení koncentrace látky, která je schopna zasáhnout cílové orgány a inhibovat cholinesterázy. (8, 33)

- **Stechiometrické scavengery**

Tato skupina je založena na podávání enzymů AChE nebo BuChE, kdy jedna molekula enzymu reaguje s jednou molekulou NPL. Po podání cholinesterázy dochází ke zvýšení koncentrace enzymu v krvi, NPL tuto koncentraci redukuje (dochází k "vychytávání" a zamezení penetrace k cílovým orgánům) a zbytková aktivita se dostává na stejnou úroveň, která je běžná při profylaxi. Vyšší profylaxe lze dosáhnout vyššími dávkami enzymů, což ovšem není bez hranic. Po podání enzymů mohou nastat také imunitní reakce v organismu. (8, 33)

Rekombinantní lidská BuChE je v současnosti již dostupná jako přípravek Protexia, který se vyrábí biotechnologicky z mléka transgenních koz. Touto problematikou se zabývá výzkum zejména v USA. (8)

- **Katalytické scavengery**

Do této skupiny jsou zařazeny enzymy rozkládající NPL. Svým účinkem pak snižují koncentraci NPL v krvi a tím jejich i toxický efekt. V závislosti na druhu enzymu je tato skupina poměrně efektivní (paraoxonáza). Další výzkum těchto látek je zaměřen na enzymy, které mají vyšší schopnost štěpit NPL a tím pádem dochází k vyšší profylaxi. (8)

- **Pseudokatalytické scavengery**

V této skupině jde o současné podání enzymu navazujícího NPL (cholinesterázy) a reaktivátoru. Při podání cholinesterázy dojde ke zvýšení její koncentrace v krvi, NPL se na ni naváže a reaktivátor obnoví její aktivitu. Tím vzniká opět funkční enzym sloužící jako scavenger. (8)

### **Podání běžných antidot**

Další možností se jeví podání běžných antidot (anticholinergika a reaktivátory) v předstihu před intoxikací. Anticholinergika jsou součástí PANPALu, šlo by tedy o podání reaktivátoru. Zde ovšem vyvstává problém s cestou podání, jelikož při perorálním podání dochází k rychlému rozkladu v GIT a není možné dosáhnout jeho účinné koncentrace v krvi po dostatečně dlouhou dobu. Z těchto důvodů byla jako nevhodnější způsob aplikace zvolena transdermální náplast. Pozitiva jsou v jednoduché aplikaci a v zajištění účinné hladiny reaktivátoru v organismu na dostatečně dlouhou dobu. Z těchto důvodů byl do výzbroje AČR zaveden v roce 2003 nový typ profylaktického a léčebného antidota TRANSANT, který obsahuje HI-6. Při současném použití přípravků PANPAL a TRANSANT se dosažená profylaxe zvyšuje, představuje tedy nejlepší profylaktický účinek na světě. (8, 9, 26)

### **Testování dalších látek**

Poslední cestou profylaxe je použití různých látek nebo jejich kombinací. Z hlediska profylaxe proti intoxikaci NPL byly testovány antagonisté vápníkových kanálů (nimodipin) a antagonisté opiátových receptorů (meptazinol). U obou těchto skupin nebyl prokázán větší efekt. V experimentálních studiích byl zkoušen i proteázový inhibitor suramin, jež při profylaktickém podání v kombinaci s atropinem ukázal dobrý profylaktický efekt při intoxikaci somanem. (8)

Látek, které se testovaly jako profylaktika, je poměrně velké množství. Ze skupiny reverzibilních inhibitorů cholinesteráz to byly např. akridiny (tacrin a 7-methoxytacrin), huperzin A, pyridostigmin, aminostigmin, physostigmin, ze skupiny anticholinergik benaktyzin, biperiden, scopolamin, atropin a trihexyphenidyl a ze skupiny reaktivátorů HI-6, 2-PAM, obidoxim, trimedoxim, methoxim. Mezi testované látky lze zařadit ještě suramin, benzodiazepiny, memantin, procyklidin, nimodipin, AChE, BuChE, triesterázu a paraoxonázu. Seznam látek je uveden v Příloze A této práce. Z tohoto rozsáhlého výčtu však dosáhla pouze malá část těchto látek využití

v praxi. V současnosti patří mezi zavedená profylaktika pyridostigmin, PANPAL, TRANSANT a Protexia. (8, 27)

V budoucnosti bude výzkum zaměřen mimo jiné na scavengery s účinkem ještě před intoxikací NPL v místech zásahu, na nové inhibitory cholinesteráz (např. huperzin A) a současně i na možnosti jiných způsobů podání. (8, 27)

### **1.1.6.13 PROFYLAKTICKÉ ANTIDOTNÍ PROSTŘEDKY**

Tyto prostředky jsou součástí vybavení AČR i Armády Slovenské republiky. Jejich poskytnutí je možné mimo jiné zásahovým jednotkám nebo personálu pracujícím v zamořeném prostředí např. po teroristickém útoku. Nástup účinku profylaktika není okamžitý, je nutné počítat s dobou až 30 minut. K dispozici jsou přípravky PANPAL a TRANSANT, které jsou zařazeny v soupravě M-9, antidota, vzor 02 (viz Příloha B). (5, 26)

#### **PANPAL**

PANPAL je řazen do skupiny perorálních profylaktik. Jedná se o přípravek složený ze dvou typů tablet - PANPAL A s obsahem anticholinergik benaktyzinu s trihexyfenidylem v dávce 8, resp. 6mg a PANPAL B obsahující pyridostigmin ve vyšší dávce 35mg. Tablety se podávají současně. Jednou dávkou je myšlena 1 tableta PANPALu A a 1 tableta PANPALu B. Účinnost je minimálně 8 hodin. (7, 8, 18, 26)

#### **Benaktyzin**

Tato látka je indikována jako svalové relaxans, antidepressivum, antifobikum, profylaktikum a terapie intoxikací NPL. Jako nežádoucí účinek se může projevit např. útlum sekrece (sliny, pot aj.), poruchy akomodace, zvýšení nitroočního tlaku, tachykardie popř. arytmie, retence moči, bolesti hlavy, obstipace. Ve vyšších dávkách se mohou objevovat halucinace. Dávka je individuální, obvykle 4-8 mg denně ve 3-4 dávkách. Maximální denní dávka je 30mg. (8, 18)



### **Trihexyfenidyl**

Tato látka se používá v indikacích jako je parkinsonismus, léky vyvolaný extrapyramidový syndrom a jako profylaxe otrav NPL. Nežádoucí účinky jsou sucho v ústech, závratě, GIT obtíže, nejasné vidění, tachykardie, hypersenzitivita a ve vyšších dávkách psychotické příznaky. Dávkování je individuální, první dávky jsou obvykle nižší, 5-15 mg denně ve 3-4 dávkách, maximální denní dávka je 50 mg denně. (8, 18)

### **Pyridostigmin**

Indikace této látky jsou myasthenia gravis, centrální a periferní parézy, střevní atonie, atonická obstipace, pooperační retence moči a profylaxe intoxikací NPL. Nežádoucí účinky této látky jsou nauzea, zvracení, slinění, průjem, abdominální křeče, zvýšená bronchiální sekrece, slzení, mióza, nystagmus, bradykardie, arytmie, hypotenze, vzrušení, excitace a svalová slabost. Látka se dává individuálně, obvykle 60-120 mg v 3-4 intervalech denně, maximální denní dávka je 1200 mg denně. (28)



**Obrázek 9: PANPAL, zdroj: (8)**

### **TRANSANT**

Preparát TRANSANT je zařazen ve skupině transdermálních profylaktik. Je složený z náplasti impregnované reaktivátorem HI - 6. Jelikož se impregnace náplasti

provádí v čase potřeby připraveným roztokem HI - 6, je nutné počítat s časem samotné přípravy roztoku, impregnací a přilepení náplasti na záda. Následný účinek je nejméně 12 hodin. Ve studii tolerance HI-6 po intramuskulárním podání zdravým dobrovolníkům bylo zjištěno dosažení terapeutické koncentrace oximu v plasmě (uvažovaná kolem 4 $\mu$ g/ml) po dávce 250 a 500mg pro člověka je asi 5 minut a přetrvává nejméně po dobu 2-3 hodin. Tento přípravek byl klinicky hodnocen při zjišťování kožní snášenlivosti. Nebyla zjištěna alergická reakce nebo toxická iritace u žádné osoby zařazené ve studii. Nebyly zjištěny ani změny hodnot některých ze sledovaných fyziologických funkcí. TRANSANT prošel také testováním v polních podmínkách. Sledovaným parametrem byla aplikace svépomocí a chování náplasti po delší době (4 hodiny). Průměrná doba aplikace byla 12 minut. (6, 7, 26, 27, 47)



**Obrázek 10: Přípravek TRANSANT, zdroj: (27)**

**Tabulka 9: Porovnání současných profylaktik podle různých kritérií, zdroj: (8)**

Kriterium	pyridostigmin	PANPAL	Protexia	TRANSANT
zaveden v jiných armádách	ano	ne	ne	ne
zaveden v AČR	ne	ano	ne	ano
Dostupnost	+	++	++++	++
Cena	+	++	++++	+++
snadnost podání	+	+	++ (i.v., i.m.)	++ (nutná svépomoc)
profylaktický efekt	+	+++	+++	samotný neúčinný
nežádoucí účinky v doporučené dávce	ne	ne	možnost anafylaktické reakce	ne
trvání profylaxe	6-8h	6-8h	5-8h	8h
zvýšení efektu následné antidotní léčby	+	++	ne	samotný ne

#### 1.1.6.14 ANTIDOTNÍ PROSTŘEDKY PRVNÍ POMOCI

V AČR se v oblasti antidotních prostředků první pomoci používá kombinace 2 autoinjektorů, obsahujících atropin s obidoximem jako základní antidotum (autoinjektor COMBOPEN, viz. Obrázek 8) a diazepam jako antikonvulzivní látku (autoinjektor DIAZEPAM, viz. Obrázek 9). Oba autoinjektory je nutno použít co nejdříve po intoxikaci v pořadí COMBOPEN a následně DIAZEPAM. (18, 26)

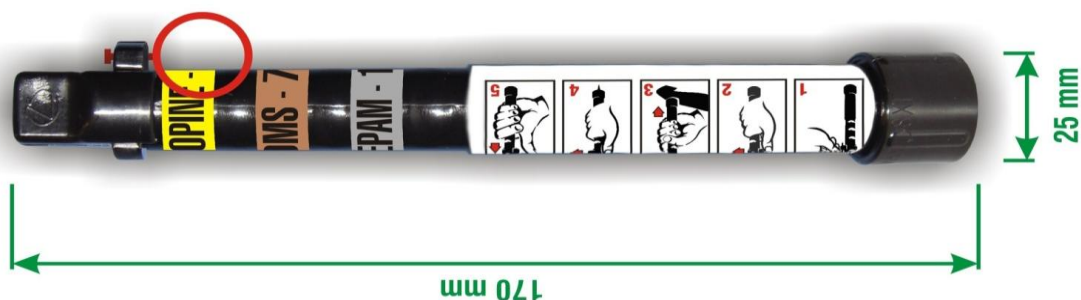


**Obrázek 11: Autoinjektor COMBOPEN, zdroj: (18)**



**Obrázek 12: Autoinjektor DIAZEPAM zdroj: (18)**

Pro oxim HI-6 je požadován speciální autoinjektor (typ mokro-sucho) z důvodu nestability látky v roztoku. V budoucnu se počítá s náhradou stávajících autoinjektorů COMBOPEN a DIAZEPAM nově vyvíjeným tříkomorovým mokro-suchým autoinjektorem obsahující roztoky atropinu a diazepamu ve dvou komorách a lyofilizovaným reaktivátorem HI-6 (náhrada obidoximu) ve třetí komoře. Otázkou však zůstává použití soli HI-6. Ve dvou komorových autoinjektorech je ve formě dichloridu, avšak ve formě dimetanesulfonátu (HI-6 DMS) má lepší rozpustnost ve srovnání s dichloridem. Touto vlastností je tedy HI-6 DMS předurčen k použití v autoinjektoru. Tento autoinjektor s pracovním názvem MULTIPEN HAD je v současné době ve fázi vývoje a postupného zavedení do výroby (viz. Obrázek 10). (20, 26, 27)



**Obrázek 13: Tříkomorový autoinjektor MULTIPEN HAD, zdroj: (18)**

## **ANTIDOTNÍ PROSTŘEDKY LÉKAŘSKÉ POMOCI**

U středních a těžkých intoxikací je předpokládáno opakované podání antidot, ke kterému by s největší pravděpodobností došlo po přijetí do vyčleněné nebo nejbližší nemocnice. Tyto nemocnice by měly disponovat antidoty lékařské pomoci. Z anticholinergik je to atropin (nemocnice jsou běžně zásobeny, potřebná dávka by byla cca 30mg na osobu, navíc je možno použít atropin ve formě přípravku CHONOL I) Benaktyzin, mající centrální účinek, by měl být v nemocnici také dostupný. Je možno také využít přípravek CHONOL II zavedený v AČR. Fotografie přípravků jsou součástí této práce jako Příloha C. (8, 26)

Z dostupných reaktivátorů je v současnosti doporučen HI-6 dichlorid (přípravek ANTIVA). Další možností je pak methoxim (přípravek RENOL). Nemocnice nejsou běžně vybaveny těmito přípravky. (8, 26)

Z antikonvulziv by měl být podán diazepam. Předpokládá se, že nemocnice mají dostatečné zásoby.(26)

## 1.2 NATO

NATO (North Atlantic Treaty Organization - Organizace Severoatlantické smlouvy, Severoatlantická aliance) je politickou a vojenskou aliancí, jejímiž hlavními cíli jsou ochrana svobody a bezpečnosti všech jeho členů politickými i vojenskými prostředky v souladu se zásadami Charty OSN. Severoatlantická aliance byla v dubnu 1949 založena dvanácti zeměmi – Belgií, Dánskem, Francií, Islandem, Itálií, Kanadou, Lucemburskem, Nizozemím, Norskem, Portugalskem, Spojenými státy americkými a Velkou Británií. Od té doby proběhlo šest kol rozšíření, během nichž se Severoatlantická aliance rozrostla na současných 28 členů (Albánie, Belgie, Bulharsko, Česká republika, Dánsko, Estonsko, Francie, Chorvatsko, Island, Itálie, Kanada, Litva, Lotyšsko, Lucembursko, Maďarsko, Německo, Nizozemsko, Norsko, Polsko, Portugalsko, Rumunsko, Řecko, Slovensko, Slovinsko, Spojené státy americké, Španělsko, Turecko, Velká Británie). Hlasy všech 28 členských zemí jsou si rovny, rozhodnutí musejí být jednomyslná a konsenzuální. (34)



**Obrázek 14: Vlajka NATO**

## **2 VÝZKUMNÁ OTÁZKA A METODIKA VÝZKUMU**

### **VÝZKUMNÁ OTÁZKA**

Výzkumná otázka je dána následující:

- Profylaktická antidota v České republice jsou srovnatelná dle daných parametrů s antidoty ve vybraných zemích NATO.

### **METODIKA VÝZKUMU**

Metodickým postupem k naplnění cíle práce a zodpovězení výzkumné otázky se stalo prostudování veškeré dostupné odborné literatury a odborných článků z domácích i zahraničních zdrojů, výsledků klinických a experimentálních studií a dalších dostupných materiálů souvisejících s tématem práce.

Byla provedena sekundární analýza všech dostupných informací týkající se profylaktických antidot, jejich složení, aplikační formy a použití, rychlosti nástupu účinku, profylaktické účinnosti (resp. aktivity), nežádoucích účinků účinné látky, zařazení do výbavy armád vybraných zemí NATO v současnosti. Výsledky analýzy byly zpracovány dle vybraných zemí. Následně byla provedena komparace daných hledisek (rychlost nástupu účinku, profylaktická aktivita, aplikační forma, nežádoucí účinky) ze zjištěných informací z analytické části. Získané poznatky a výsledky byly zpracovány do přehledných tabulek.

### 3 VÝSLEDKY

Podklady ke zpracování kapitoly výsledků byly získány z odborné literatury, příruček a výsledků experimentálních a klinických studií.

#### ČESKÁ REPUBLIKA

Armáda České republiky (AČR) tvoří jednu z hlavních částí ozbrojených sil České republiky, do kterých se dále řadí Vojenská kancelář prezidenta republiky a Hradní stráž. Česká republika je členem organizace NATO od roku 1999. V současnosti působí v AČR 20 222 aktivních vojáků a 7487 civilních zaměstnanců.(1)



Obrázek 15: Znak AČR, zdroj (1)

#### Profylaktické antidotum

Ve výzbroji AČR jsou zavedena dvě profylaktická antidota proti NPL – PANPAL a TRANSANT. (5,7,35)

#### PANPAL

PANPAL je perorální profylaktikum skládající se ze dvou tablet. První tableta označena jako PANPAL A obsahuje kombinaci účinných látek Benaktyzini hydrochloridum 8mg a Trihexyphenidyli hydrochloridum 6mg. Tato tableta je bílá, válcovitá s dělicí rýhou. Druhá tableta je označena jako PANPAL B s účinnou látkou Pyridostigmini bromidum 35mg. Tato tableta je potahovaná hnědá čočkovitého tvaru.



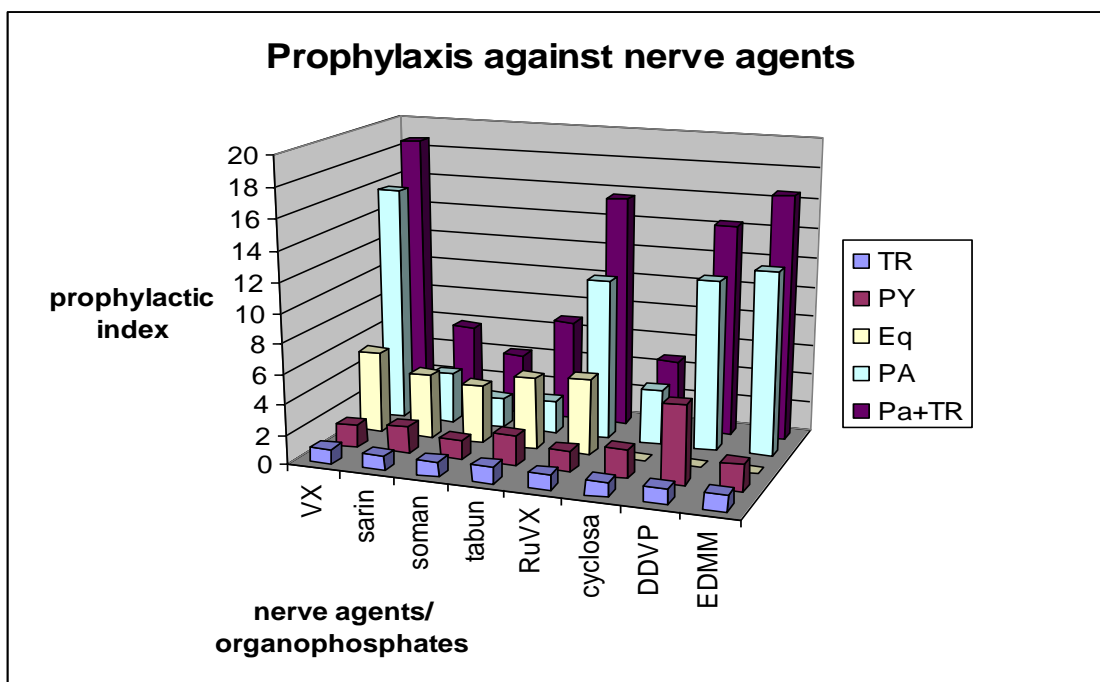
Jedna dávka představuje 1 tabletu PANPALu A a 1 tabletu PANPALu B. Doba trvání účinku je nejméně 8 hodin. (8, 18, 26)

### Rychlost nástupu účinku

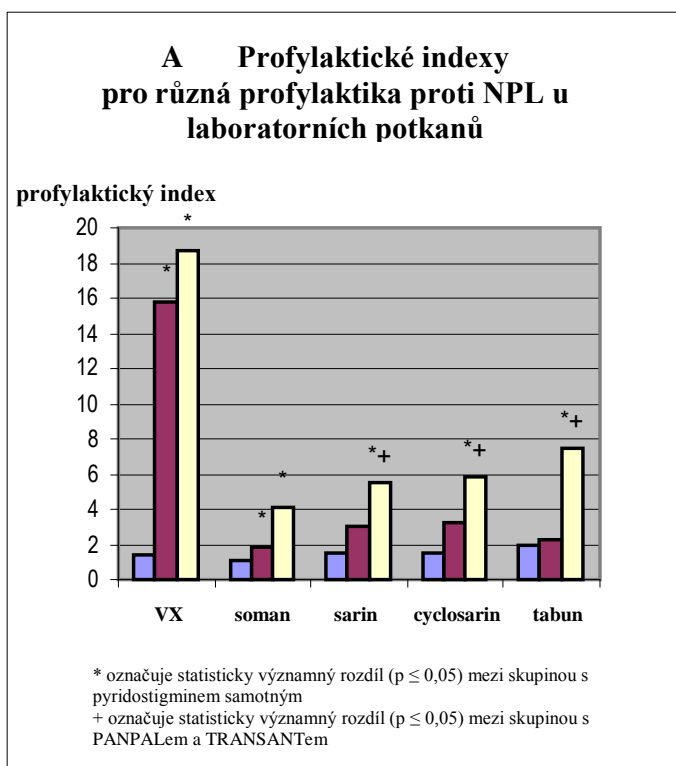
Dle dostupných informací a dle lékové formy lze mluvit o rychlosti nástupu účinku v rámci 15-30 minut. (8)

### Profylaktická aktivita

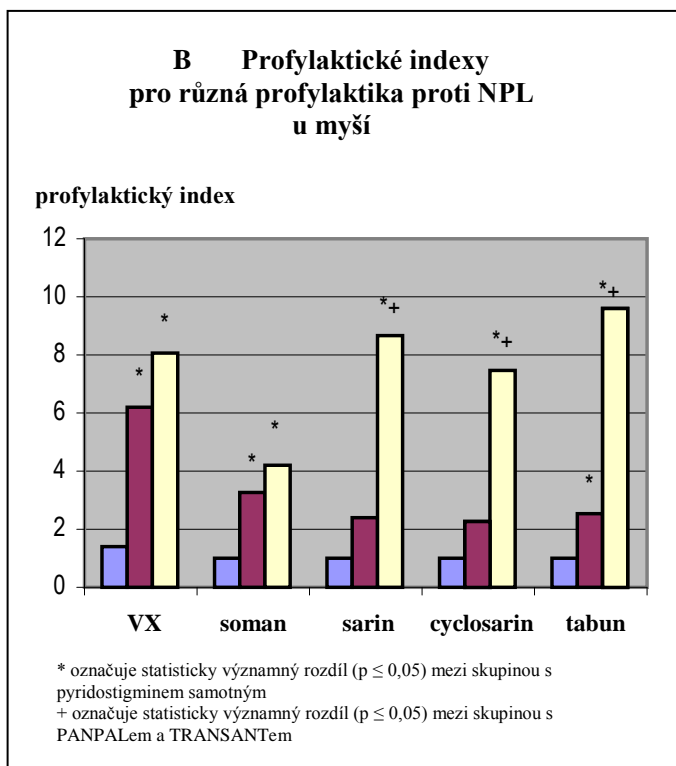
Dle získaných údajů z odborné literatury, Obrázku 16, 17 a 18 lze dojít k závěru, že přípravek PANPAL má díky originálnímu složení lepší profylaktickou aktivitu než jiné profylaktikum. Prezentované Obrázky 16 a 17 jsou výsledky experimentálních studií provedených na laboratorních potkanech (Obrázek 16, 17A) a myších (Obrázek 17B). (8, 21, 24, 26)



**Obrázek 16: Profylaktická účinnost různých profylaktik proti otravám NPL u laboratorních potkanů . Výsledky jsou pouze průměry. (8)**  
**TR – TRANSANT; PY – pyridostigmin; Eq – koňská butyrylcholinesteráza; PA – PANPAL; Pa+TR – kombinace PANPALu a TRANSANTu**



■ pyridostigmin samotný  
■ PANPAL  
■ kombinace PANPAL a TRANSANT



**Obrázek 17: Profylaktické indexy pro různá profylaktika proti NPL u laboratorních potkanů (A) a myši (B) (26)**

### **Aplikační forma**

Tento přípravek je podáván ve formě dvou perorálních tablet. Aplikace je tedy běžně známá a není nutné odborné proškolení. (8, 18, 26)

### **Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky samotného pyridostigminu jsou zde potlačeny kombinací již zmiňovaných dvou anticholinergik s převažujícím centrálním účinkem, benaktyzinu a trihexyfenidylu. Díky této kombinaci je podstatně eliminováno riziko nežádoucích účinků pyridostigminu. (8, 26, 36)

### **TRANSANT**

TRANSANT je transdermální profylaktikum složené ze dvou transdermálních náplastí (70cm<sup>2</sup>), lahvičky s lyofilizovanou účinnou látkou HI-6 v dávce 0,8g, ampule s pufrem (4ml) a injekční stříkačkou s jehlou. Před samotným použitím náplasti je nutné připravit roztok HI-6, impregnovat náplast a přilepit ji na záda. Doba účinku je nejméně 12 hodin. (8, 27)

### **Rychlost nástupu účinku**

Z dostupných informací o přípravku a dle lékové formy lze mluvit o rychlosti nástupu účinku v rámci 5 minut od aplikace. Je nutné brát v potaz dobu potřebnou na přípravu transdermální náplasti a samotnou aplikaci. (27)

### **Profylaktická aktivita**

Dle získaných údajů z odborné literatury a dle Obrázku 16 a 17 lze s určitostí říct, že použití samotného přípravku je neefektivní. Efekt nastává až v případě v kombinaci s přípravkem PANPAL. (8, 21, 24, 26)

### **Aplikační forma**

Přípravek je vyráběn ve formě transdermálních náplastí. Tento typ aplikační formy je výhodou oproti perorálnímu podání, při kterém docházelo v žaludku k rozkladu tablety a tím pádem nebylo dosaženo potřebné koncentrace účinné látky v organismu po požadovanou dobu. (27)

### **Nežádoucí účinky**

Po prostudování dostupných údajů z klinických studií lze říci, že tento přípravek prakticky nemá nežádoucí účinky. (27)

## **SLOVENSKÁ REPUBLIKA**

Ozbrojené síly Slovenské republiky je oficiální název pro vojenské síly Slovenské republiky. Tyto síly se dále člení na Pozemní síly, Vzdušné síly a Síly výcviku a podpory. V současné době armáda skýtá ca 14000 aktivních vojáků. (35)



**Obrázek 18: Znak Ozbrojených sil Slovenské republiky, zdroj: (35)**

## **Profylaktické antidotum**

Stejně jako ve výzbroji AČR je ve výzbroji Armády Slovenské republiky je zavedeno profylaktické antidotum PANPAL. (26, 36)

## **PANPAL**

Jak už bylo popsáno, slouží k preventivnímu podání před předpokládanou expozicí nervově paralytickými látkami. Snižuje intenzitu příznaků intoxikace a zlepšuje celkové výsledky léčby otravy. Je určeno pro osoby při hrozícím nebezpečí zasažení nervově paralytickými látkami, zvláště somanem a pro osoby, které mají být vyslány do míst zamořených nervově paralytickými látkami ke zvýšení jejich ochrany v případě selhání použitých prostředků individuální ochrany. (8, 18, 26)

PANPAL je perorální profylaktikum skládající se ze dvou tablet. První tableta označena jako PANPAL A obsahuje kombinaci účinných látek Benaktyzini hydrochloridum 8mg a Trihexyphenidyli hydrochloridum 6mg ). Tato tableta je bílá, válcovitá s dělicí rýhou. Druhá tableta je označena jako PANPAL B s účinnou látkou Pyridostigmini bromidum 35mg. Tato tableta je potahovaná hnědá čoučkovitého tvaru. Jedna dávka představuje 1 tabletu PANPALu A a 1 tabletu PANPALu B. Doba trvání účinku je nejméně 8 hodin. (8, 18)

## **Rychlost nástupu účinku**

Dle dostupných informací a lékové formy lze mluvit o rychlosti nástupu účinku v rámci 15-30minut. (8)

### **Profylaktická aktivita**

Dle získaných údajů z odborné literatury a dle Obrázku 16 a 17 lze s určitostí říct, že použití samotného přípravku je efektivní, v kombinaci s přípravkem TRANSANT dochází ke zvýšení profylaxe. (8, 21, 24, 26)

### **Aplikační forma**

Tento přípravek je podáván ve formě perorálních tablet. (8, 18, 26)

### **Nežádoucí účinky**

Jelikož se jedná o stejné profylaktikum jako u AČR, jsou nežádoucí účinky identické, tzn. díky kombinaci pyridostigminu a benaktyzinu s trihexyfenidylem je podstatně eliminováno riziko nežádoucích účinků pyridostigminu. (8, 26, 36)

### **USA**

Ozbrojené síly Spojených států amerických (*United States Armed Forces*) se skládají z pěti složek: armády, letectva, námořnictva, námořní pěchoty a pobřežní stráž. Armáda Spojených států amerických (*United States Army*) je zodpovědná za pozemní operace. V U.S.Army působí 490 000 vojáků v aktivní službě (včetně 69 638 žen) a 591 000 vojáků v záloze: 325 000 v národní gardě armády a 246 000 v armádních rezervách. (45)



**Obrázek 19: Znak Armády Spojených států amerických, zdroj: (45)**

### **Profylaktické antidotum**

Ve výzbroji Armády Spojených států amerických je zavedeno profylaktické antidotum pyridostigmin bromid. (26)

### **PYRIDOSTIGMIN**

Jak už je zřejmé z názvu, jde o samotnou účinnou látku pyridostigmin bromid. Tato účinná látka se řadí do skupiny parasymptomimetik, reverzibilních inhibitorů acetylcholinesterázy. Svým působením pyridostigmin prodlužuje účinek acetylcholinu inhibicí jeho degradace acetylcholinesterázou. Dochází tak k zesílení nervosvalového přenosu v kosterním a autonomním svalstvu. Pyridostigmin se neváže na plazmatické bílkoviny a neprostupuje přes hematoencefalickou bariéru. (26, 27)

### **Rychlost nástupu účinku**

Po prostudování informací o účinné látce a dle lékové formy lze hovořit o rychlosti nástupu účinku v rámci 30-60 minut. (26, 36)

### **Profylaktická aktivita**

Dle získaných informací z odborné literatury a dle Obrázku 16 a 17 lze říci, že jeho profylaktická aktivita není příliš vysoká. (8, 21, 24, 26)

### **Aplikační forma**

Tento přípravek je podáván ve formě perorálních tablet. Není tedy nutné žádné odborné proškolení ohledně aplikace. (26, 27, 36)

### **Nežádoucí účinky**

Pyridostigmin může mít nežádoucí účinky na vegetativní nervový systém. Muskarinové účinky se mohou projevit jako nauzea, zvracení, průjem, křeče v břiše, zvýšená peristaltika a zvýšená bronchiální sekrece, slinění, bradykardie a mióza. Mezi hlavní nikotinové účinky patří svalové křeče, fascikulace a svalová slabost. (8, 26, 36)

## **NĚMECKÁ SPOLKOVÁ REPUBLIKA**

Název Bundeswehr je pojmenování ozbrojených sil Spolkové republiky Německo a souvisejících civilních složek. Bundeswehr se skládá z ozbrojených sil a civilních složek. Velitelem Bundeswehru je v době míru ministr obrany, v případě války spolkový kancléř. Ozbrojené složky (248 tisíc vojáků) se dělí na pozemní síly, letectvo, námořnictvo, ústřední zdravotní službu a základny ozbrojených sil. Do civilních složek jsou zahrnuty teritoriální správy, vyzbrojování, právní a duchovní služby.





# Bundeswehr

**Obrázek 20: Znak Bundeswehru zdroj: (12)**

## **Profylaktické antidotum**

Ve výzbroji ozbrojených sil Spolkové republiky Německo (U.S.Army) je stejně jako u Armády Spojených států zavedeno pouze jedno profylaktické antidotum a tím je pyridostigmin bromid. (26)

## **PYRIDOSTIGMIN**

Jak již bylo zmíněno, tato účinná látka se řadí do skupiny parasymptomimetik, reverzibilních inhibitorů acetylcholinesterázy. Svým působením pyridostigmin prodlužuje účinek acetylcholinu inhibicí jeho degradace acetylcholinesterázou. Dochází tak k zesílení nervosvalového přenosu v kosterním a autonomním svalstvu. Pyridostigmin se neváže na plazmatické bílkoviny a neprostupuje přes hematoencefalickou bariéru. (26, 27)

## **Rychlost nástupu účinku**

Dle dostupných informací a lékové formy lze mluvit o rychlosti nástupu účinku v rámci 30-60 minut. Maximální plazmatické koncentrace se dosahuje za 1 - 2 hodiny po podání nalačno. (26, 36)

## **Profylaktická aktivita**

Dle získaných údajů z odborné literatury prezentovaných na Obrázku 16 a 17 lze vyzorovat nepříliš vysokou profylaktickou aktivitu této látky. (8, 21, 24, 26)

### **Aplikační forma**

Tento přípravek je podáván ve formě perorálních tablet. (26, 36)

### **Nežádoucí účinky**

Jak už bylo zmíněno, pyridostigmin může mít nežádoucí účinky na vegetativní nervový systém. Muskarinové účinky se mohou projevit jako nauzea, zvracení, průjem, křeče v břiše, zvýšená peristaltika a zvýšená bronchiální sekrece, slinění, bradykardie a mióza. Mezi hlavní nikotinové účinky patří svalové křeče, fascikulace a svalová slabost. (8, 26, 36)

## 4 DISKUZE

### KOMPARACE PROFYLAKTICKÝCH ANTIDOT

Komparace sledovaných profylaktických antidot vychází z údajů uvedených ve výsledkové části práce. Pro komparaci jednotlivých přípravků jsou sledována jednotlivá hlediska odděleně - rychlost nástupu účinku, profylaktická aktivita, aplikační forma a nežádoucí účinky.

**Tabulka 10: Rychlost nástupu účinku, zdroj: vlastní výzkum**

<b>Přípravek</b>	<b>Rychlost nástupu účinku (min)</b>
PANPAL	<b>15-30</b>
TRANSANT	<b>5-15</b>
Pyridostigmin	<b>15-30</b>

V Tabulce 9 jsou přehledně zpracovány rychlosti nástupu účinku jednotlivých profylaktických antidot s přihlédnutím ke zjištěným používaným přípravkům. Z těchto údajů vyplývá přípravek s nejrychlejším nástupem účinku.

**Tabulka 11: Aplikační forma, zdroj: vlastní výzkum**

<b>Přípravek</b>	<b>Aplikační forma</b>
PANPAL	perorální tablety
TRANSANT	transdermální náplast
Pyridostigmin	perorální tablety

Tabulka 10 zaznamenává aplikační formy u přípravků.

**Tabulka 12: Profylaktická aktivita, zdroj: vlastní výzkum**

<b>Přípravek</b>	<b>Profylaktická aktivita</b>
PANPAL	vysoká
TRANSANT	samostatně bez aktivity
Pyridostigmin	výrazně nižší

V tabulce 11 jsou uvedeny profylaktické aktivity jednotlivých přípravků.

**Tabulka 13: Nežádoucí účinky, zdroj: vlastní výzkum**

<b>Přípravek</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
PANPAL	potlačeny kombinací pyridostigminu s anticholinergiky
TRANSANT	bez nežádoucích účinků
Pyridostigmin	nežádoucí účinky na vegetativní nervový systém muskarinové účinky - nauzea, zvracení, průjem, křeče v břiše, zvýšená peristaltika a zvýšená bronchiální sekrece, slinění, bradykardie a mióza. nikotinové účinky - svalové křeče, fascikulace a svalová slabost

V Tabulce 12 jsou zaznamenány nežádoucí účinky jednotlivých přípravků.

## VYBRANÉ ZEMĚ NATO

**Tabulka 14: Porovnání vybraných zemí a jejich používaných profylaktik, zdroj: vlastní výzkum**

	ČR		SR	USA	SRN
<b>Používaný přípravek</b>	PANPAL	TRANSANT	PANPAL	Pyridostigmin	Pyridostigmin
<b>Účinná látka</b>	Pyridostigmin Benaktyzin Trihexyfenidyl	HI-6	Pyridostigmin Benaktyzin Trihexyfenidyl	Pyridostigmin	Pyridostigmin
<b>Rychlost nástupu účinku</b>	15-30 minut	5-15 minut	15-30 minut	15-30 minut	15-30 minut
<b>Profylak. aktivita</b>	vysoká	samostatně bez aktivity	vysoká	nízká	nízká
<b>Aplikační forma</b>	perorální tablety	transdermální náplasti	perorální tablety	perorální tablety	perorální tablety
<b>Nežádoucí účinky</b>	potlačeny kombinací pyridostigminu s anticholinergiky	nemá	potlačeny kombinací pyridostigminu s anticholinergiky	nauzea, zvracení, průjem, křeče v břiše, zvýšená peristaltika a zvýšená bronchiální sekrece, slinění, bradykardie, mióza, sval.křeče	nauzea, zvracení, průjem, křeče v břiše, zvýšená peristaltika a zvýšená bronchiální sekrece, slinění, bradykardie, mióza, sval.křeče

V Tabulce 13 jsou porovnány jednotlivé země a jejich profylaktická antidota s ohledem na zkoumané parametry.

Jak je patrné z Tabulky 9, přípravek TRANSANT má nejrychlejší nástup účinku v rámci 5-15 minut. Samotnému nástupu účinku však předchází složitější příprava k aplikaci, je nutné nejdříve připravit roztok účinné látky HI-6, pak ji aplikovat na samotnou náplast a nalepit na záda. Přípravek PANPAL a pyridostigmin mají shodně nástup účinku 15-30 minut od aplikace.

U porovnávaných profylaktických antidot jsou dostupné dvě aplikační formy, zaznamenané do Tabulky 10. První je podání ve formě perorálních tablet. Tato forma patří všeobecně k nejpoužívanějším aplikacím léčivých přípravků vůbec, není náročná na výrobu a není nutné ani speciální proškolení o postupu aplikace. Druhou dostupnou formou je transdermální aplikace. Tato aplikace je šetrná a efektivní - hladina léčiva v organismu dosahuje dostatečně dlouhou dobu požadovaných hodnot. Výroba této aplikační formy je náročnější a nákladnější než u perorálních tablet. Určitou nevýhodou může být její složitější aplikace. Pokud je ovšem potencionální uživatel proškolen o správném postupu aplikace, je tato nevýhoda eliminována.

Hledisko profylaktické aktivity je zaznamenáno v Tabulce 11. Uvedené závěry byly vyhodnoceny pomocí Obrázku 16 a 17 a informací z odborných publikací. Na Obrázcích 16 a 17 jsou znázorněny výsledky experimentálních studií profylaktické aktivity vybraných přípravků proti otravám NPL u laboratorních potkanů a myši. Při porovnání profylaktické aktivity přípravků je TRANSANT bez aktivity. Účinná látka HI-6 spadá do skupiny reaktivátorů, které samy o sobě mají zanedbatelný profylaktický efekt. Samotný pyridostigmin vykazuje spíše nižší profylaktickou aktivitu. Pokud dojde ke zvýšení dávky, je sice profylaktická aktivita vyšší, ale riziko nežádoucích účinků také. Přípravek PANPAL vykazuje naopak vysokou profylaktickou aktivitu. Tento přípravek obsahuje pyridostigmin ve vyšší dávce, což znamená i vyšší profylaktickou aktivitu, jak již bylo zmíněno. Nežádoucí účinky pyridostigminu potlačuje kombinace dvou anticholinergik, které minimalizují riziko nežádoucích účinků a při intoxikaci mohou působit i terapeutickým efektem. Při porovnání samotného pyridostigminu a přípravku PANPAL je prokázána jeho větší bezpečnost a výrazně vyšší účinnost. Tato účinnost se ještě zvyšuje v kombinaci s přípravkem TRANSANT.

Nežádoucí účinky jsou popsány v Tabulce 12. Přípravek TRANSANT prakticky nemá nežádoucí účinky. Určité riziko by sebou mohla nést aplikační forma, transdermální náplast, kdy může u těchto typů aplikace všeobecně docházet k lokální kožní reakci. V tomto případě proběhlo klinické hodnocení přípravku na dobrovolnících, které nezaznamenalo žádnou reakci. U přípravku PANPAL jsou nežádoucí účinky pyridostigminu, jak jsem se již zmínila, potlačeny kombinací s anticholinergiky. Při dodržení doporučené terapeutické dávky by tedy mělo být zajištěno jejich eliminování. Pyridostigmin má nežádoucí účinky v přímé závislosti na dávce - vyšší dávka způsobuje zároveň i více nežádoucích účinků zejména na vegetativní systém jako např. nauzea, zvracení, průjem, křeče v břiše, zvýšenou peristaltiku a zvýšenou bronchiální sekreci, slinění, bradykardii, miózu a svalové křeče.

Tabulka 13 pak zobrazuje vybrané země (ČR, SR, USA, SRN), jejich zavedená profylaktická antidota a porovnávaná hlediska. Z této tabulky pak jednoznačně vyplývá, že nejlepší profylaktická ochrana před možnou intoxikací nervově paralytickými látkami je kombinace směsného profylaktika PANPAL a reaktivátoru TRANSANT. Při použití obou přípravku je rychlost nástupu účinku do 30 minut, profylaktická aktivita je nejvyšší z možných a nežádoucí účinky se, při dodržení terapeutických dávek, nevyskytují. Aplikační formy jsou sice odlišné (PANPAL ve formě perorálních tablet a TRANSANT ve formě transdermální náplasti), ale jejich samotné použití patří v obou případech k aplikačně jednodušším a méně náročným lékovým formám pro koncového uživatele. I přesto by měl být každý potenciální uživatel řádně proškolen základními informacemi o jejich použití a o případných problémech, které se mohou vyskytnout při jejich aplikaci.



## 5 ZÁVĚR

Hlavní cíl této diplomové práce byl zaměřen na porovnání profylaktických antidot v České republice a ve vybraných zemích NATO ze čtyř hledisek - rychlosti nástupu účinku, profylaktické aktivity, aplikační formy a nežádoucích účinků. Mezi vybrané země byly zařazeny k České republice Slovenská republika, USA a Spolková republika Německo.

První porovnávané hledisko, rychlost nástupu účinku, byl v rozmezí 5-30 minut od aplikace. Tento časový údaj má spojitost s dalším hlediskem, aplikační formou. V současnosti se používají dvě aplikační formy, perorální a transdermální, z níž právě druhá zmiňovaná má nástup účinku rychlejší. Zatím jedinou účinnou látkou, kterou lze aplikovat tímto způsobem, je HI-6. U hlediska profylaktické aktivity bylo nutné vycházet z experimentálních údajů a informací z odborných publikací. Z pochopitelných důvodů je výzkum v této oblasti soustředěn v laboratořích a výsledky jsou ze studií s laboratorními zvířaty. Nejlepší profylaktický efekt byl potvrzen u kombinace přípravků PANPAL a TRANSANT. U stejné kombinace bylo zjištěno, že z hlediska výskytu nežádoucích účinků je toto nejlepší možná varianta. Hledisko nežádoucích účinků bylo zároveň posledním porovnávaným. Při závěrečné komparaci dostupných informací jednoznačně vychází jako nejlepší možná varianta kombinace přípravků PANPAL a TRANSANT. Tato kombinace je ve výbavě jediné armády na světě, kterou je AČR. Lze tedy říci, že Česká republika, resp. AČR, je v oblasti antidotní terapie velmi dobře připravena a to jak při terapii akutní intoxikace NPL, tak především v oblasti profylaxe. Na základě cíle této práce lze s určitostí tvrdit, že v současnosti disponuje AČR nejlepší profylaxí proti intoxikaci NPL na světě. Tímto je tedy kladně zodpovězena i výzkumná otázka této práce: Profylaktická antidota v České republice jsou srovnatelná dle daných parametrů s antidoty ve vybraných zemích NATO.

Budoucí směr vývoje profylaxe a terapie otrav nervově paralytických látek je nastíněn již v teoretické části. Výzkum nadále slibně pokračuje v oblastech přirozených nebo geneticky upravených detoxikačních látek, které mají svůj mechanismus účinku založen na zachycení nervově paralytické látky před spuštěním vlastního toxického

účinku, což je inhibice acetylcholinesterázy. Z látek, které jsou za tímto účelem experimentálně zkoumány, jsou na předních místech butyrylcholinesteráza, acetylcholinesteráza, karboxylesterázy a různé typy paraoxonázy. Jedním ze směrů výzkumu v oblasti terapie je jistě výzkum nových typů reaktivátorů a také vícekomorových autoinjektorů. V těchto oblastech výzkumu se Česká republika již dlouhou dobu drží na celosvětové špici a úspěchy jsou jasně viditelné - reaktivátor HI-6 v transdermální aplikaci, který úspěšně prošel přes klinické hodnocení a byl následně zařazen do výbavy AČR pod názvem TRANSANT a směsný přípravek obsahující originální kombinaci pyridostigminu a benaktyzinu s tirhexyfenidylem, který svým složením zvyšuje profylaktickou aktivitu pyridostigminu ve vyšší dávce a zároveň potlačuje nežádoucí účinky této látky- přípravek PANPAL. I tento přípravek byl úspěšně zařazen do výbavy AČR. V České republice je také vyvíjen a nyní i zaváděn do výroby nový tříkomorový autoinjektor MULTIPEN HAD, který umožňuje současné podání HI-6 DMS, atropinu a diazepamu. Navíc je u tohoto typu autoinjektorů možné obměňovat náplň jednotlivých komor, což by mohlo být do budoucna řešením pro univerzální reaktivátor. Dalším směrem výzkumu je jistě aplikační forma profylaktik. V současnosti je nejpoužívanější perorální forma, ovšem jako velice perspektivní se ukazuje transdermální aplikace. V praxi je již zaveden přípravek TRANSANT (HI-6) a pro další látky (např. physostigmin, pyridostigmin) je tento typ studován a zkoušen.

Závěrem lze říci, že i když bylo zkoumáno velké množství potenciálně účinných látek proti otravě NPL, jen malá část byla zavedena do výzbroje různých armád nebo jsou komerčně dostupná. Profylaxe založená na kombinaci různých látek je předmětem dalšího výzkumu stejně jako hledání nových potenciálních profylaktik.

## 6 SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

- 1) AČR [online]. [cit. 2015-08-07]. Dostupné z: <http://www.army.cz/>
- 2) ARORA, Rajesh a Preeti ARORA. *Disaster Management: Medical Preparedness, Response and Homeland Security*. CABI, 2013., 680 s.
- 3) BAJGAR, J. Complex view on poisoning with nerve agents and organophosphates. *ACTA MEDICA*. 2005, 48(1): 3-21.
- 4) BAJGAR, J. Development of antidotes against nerve agents in the Czech Republic. *The ASA NEWSLETTER*. ASA, Inc. 2009. č. 135. 35 s. ISSN 1057-9419
- 5) BAJGAR, J., J. KASSA, K. KUČA, J. FUSEK a R. ŠTĚTINA. *Antidota proti bojovým otravným látkám (BOL) v AČR a možnosti jejich vývoje*. 2010: Urgentní medicína. Dostupné také z: [http://www.unob.cz/fvz/struktura/k304/Documents/antidota\\_proti\\_BOL.pdf](http://www.unob.cz/fvz/struktura/k304/Documents/antidota_proti_BOL.pdf)
- 6) BAJGAR, Jiří. Transant - nové české transdermální profylaktické antidotum proti nervově paralytickým látkám. *Česká hlava : svět vědy*. 2003, roč. 1, č. 7, s. 8-11. ISSN 1214-0902.
- 7) BAJGAR, Jiří. *Antidota proti nervově paralytickým látkám v AČR*. Dostupné také z: [http://www.unob.cz/fvz/struktura/k304/Documents/ANTIDOTA\\_poster.pdf](http://www.unob.cz/fvz/struktura/k304/Documents/ANTIDOTA_poster.pdf)
- 8) BAJGAR, Jiří. *Farmakologická profylaxe u otrav nervově paralytickými látkami*. Hradec Králové: Katedra toxikologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, 2013., 52s.

- 9) BAJGAR, Jiří a Jiří KASSA. *Department of toxicology and military pharmacy – important part of the faculty of military health sciences of the university of defence* [online]. 2015 [cit. 2015-08-08]. Dostupné z: [http://mmsl.cz/viCMS/soubory/pdf/MMSL\\_2015\\_2\\_2\\_WWW.pdf](http://mmsl.cz/viCMS/soubory/pdf/MMSL_2015_2_2_WWW.pdf)
- 10) BIDMANOVÁ, Š., M. POHANKA, J. CABAL, Z. PROKOP a J. DAMBORSKÝ. *Biosenzory k včasné detekci otravných látek*. Chem. listy, 2010, 302-308. Dostupné také z: [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2010\\_05\\_302-308.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2010_05_302-308.pdf)
- 11) BIELAVSKÝ, J., K. KUČA, J. CABAL a M. BIELAVSKÁ. Možnosti přípravy 1-(4-hydroxyiminomethylpyridinium)--3-(4-karbamoylpyridinium)-propan dibromidu. *Vojenské zdravotnické listy*. 2003, č.5, s. 236-238. ISSN 0372 – 7025
- 12) *BUNDESWEHR* [online]. [cit. 2015-08-07]. Dostupné z: <http://www.bundeswehr.de/portal/a/bwde>
- 13) CABAL, J., BAJGAR, J. Tabun – návrat po padesáti letech. *Chemické listy*. Praha: 1999, vol. 93, č. 1, s. 27 – 31. ISSN 1213-7103
- 14) *FACT SHEET: NERVE AGENTS*. [online]. In: . UPMC CENTER FOR HEALTH SECURITY., 2013 [cit. 2015-08-08]. Dostupné z: [http://www.upmchealthsecurity.org/our-work/pubs\\_archive/pubs/pdfs/fact\\_sheets/nerve\\_agents.pdf](http://www.upmchealthsecurity.org/our-work/pubs_archive/pubs/pdfs/fact_sheets/nerve_agents.pdf)
- 15) FUSEK, J. et al. *Biologický, chemický a jaderný terorismus*. 1. vyd. Hradec Králové: Vojenská lékařská akademie Jana Evangelisty Purkyně, 2003. 75 s. ISBN 80-85109-700

- 16) GANESAN, K., S. K. RAZA a R. VIJAYARAGHAVAN. *Chemical warfare agents* [online]. In: . Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences, 2010 [cit. 2015-08-08]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3148621/>
- 17) HALÁMEK, Emil a Zbyněk KOBLIHA. *Potencionální bojové chemické látky*. 2011, 105(5): 333-333. Dostupné také z: [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2011\\_05\\_323-333.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2011_05_323-333.pdf)
- 18) CHEMPROTECT [online]. [cit. 2015-08-06]. Dostupné z: <http://www.chemprotect.eu/cz/>
- 19) J. ŽĎÁROVÁ KARASOVÁ, J., K. KUČA, D. JUN a J. BAJGAR. Human serum butyrylcholinesterase as a prophylaxis against russian VX. 2011, *Vojenské zdravotnické listy*, č. 80: 97-102. ISSN 0372-7025.
- 20) JUN, D. a kol. Vývoj univerzálního antidota otrav nervově paralytickými látkami na bázi reaktivátorů cholinesteráz: od substance k autoinjektoru. *Urgentní medicína*. Mediprax s.r.o. 2010, roč. 13, č. 4, 48 s. ISSN 1212-1924
- 21) KASSA, J. a J. BAJGAR. From the research of cholinesterase reactivators to the effective therapy of organophosphate/nerve agent poisoning. *Military Medical Science Letter (Voj. Zdrav. Listy)*. 2012, 81(4): 164-170. ISSN 0372 – 7025
- 22) KASSA, J. *Základy vojenské toxikologie a ochrany proti bojovým chemickým látkám: role 1-4*. 1. vyd. Hradec Králové: Vojenská lékařská akademie Jana Evangelisty Purkyně, 2003. 50 s. ISBN 80-85109-66-2
- 23) KASSA, J., J. ŽĎÁROVÁ KARASOVÁ, S. TESAŘOVÁ, K. MUSÍLEK, K. KUČA a J. BAJGAR. Srovnání neuroprotektivního účinku nově syntetizovaných oximů (K250, K251) a oximů zavedených v ačr (obidoxim, HI-6) na tabunem

intoxikovaných potkanech. *Vojenské zdravotnické listy*. 2010, 79(1): 2-8. ISSN 0372 – 7025

- 24) KASSA, J., J. VACHEK, J. BAJGAR a J. FUSEK. A Combination of Pyridostigmine with Anticholinergic Drugs: Effective Pharmacological Pretreatment of Soman-Poisoned Mice. *ASA Newsletter*. 2001. (84): 16-19. Dostupné také z: <http://www.asanltr.com/newsletter/01-3/articles/Kassa.htm>
- 25) KASSA, Jiří, Gabriela KUNEŠOVÁ, Josef VACHEK, Kamil KUČA a Jiří CABAL. Farmakologická profylaxe a antidotní terapie akutní otravy tabunem. *Vojenské zdravotnické listy*. 2004, 73(3): 107-121. Dostupné také z: [http://www.pmfhk.cz/VZL/VZL3\\_2004/5Kassa.pdf](http://www.pmfhk.cz/VZL/VZL3_2004/5Kassa.pdf)
- 26) KLEMENT, Cyril a Roman MEZENECV. *Mimoriadne udalosti vo verejnom zdravotníctve*. 1. vyd. Banská Bystrica: PRO, 2011, 663 s. ISBN 978-80-89057-29-0.
- 27) KLEMENT, Cyril, Roman MEZENECV a Jiří BAJGAR. *Biologické a chemické zbrane: pripravenosť a odpoveď*. 1. vyd. Banská Bystrica: PRO, 2013, 781 s. ISBN 978-80-89057-43-6.
- 28) LÜLLMANN, Heinz, Klaus MOHR a Martin WEHLING. *Farmakologie a toxikologie*. Vyd. 2. české. Praha: Grada, 2004, 725 s. ISBN 80-247-0836-1.
- 29) MATOUŠEK, J., LINHART, P. *CBRN Chemické zbraně*. 1. vyd. Ostrava: Sdružení požárního a bezpečnostního inženýrství, 2005. 151 s. ISBN 80-86634-71-X

- 30) MIKA, O. J., POLÍVKA, L., SABOL, J. *Zbraně hromadného ničení a ochrana proti jejich účinkům*. 1. vyd. Praha: Policejní akademie České republiky, 2009. 154 s. ISBN 978-80-7251-302-4
- 31) MIKA, O.J. Chemické a toxikologické aspekty chemického terorismu v Japonsku. In: *Sborník z konference Dobrovolný hasič* . Brno: Litera Brno, 2013, s. 44-62. ISBN 978-80-903586-2-1. Dostupné také z: <http://www.ochranaobyvatelstva.upol.cz/index.php/materialy-ke-stazeni/dokumenty/finish/5-doc-ing-otakar-mika-csc/19-chemicke-a-toxikologicke-aspekty-chemickeho-terorismu-v-japonsku>
- 32) MIKA, O.J. *Závažná chemická havárie s yperitem v roce 1943*. In: . Brno: MEKA, 2011. Dostupné také z: [www.unbr.cz/Data/files/./MEKA\\_2011\\_PS\\_Bari\\_Mika.pdf](http://www.unbr.cz/Data/files/./MEKA_2011_PS_Bari_Mika.pdf)
- 33) MOSHIRI, M., E. DARCHINI-MARAGHEH a M. BALALI-MOOD. *Advances in toxicology and medical treatment of chemical warfare nerve agents*. DARU, 2012, 81 s. Dostupné také z: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/2008-2231-20-81.pdf>
- 34) NATO [online]. [cit. 2015-08-06]. Dostupné z: <http://www.natoaktual.cz/>
- 35) OZBROJENÉ SÍLY SLOVENSKEJ REPUBLIKY [online]. [cit. 2015-08-07]. Dostupné z: <http://www.vojak.mil.sk/>
- 36) PATOČKA, J. a kol. *Vojenská toxikologie*. 1. vyd. Praha: GRADA Publishing, 2004. 178 s. ISBN 80-247-0608-3
- 37) PATOČKA, J. Kdo syntetizoval první organofosforový inhibitor acetylcholinesterasy? *Vojenské zdravotnické listy*. 2010, č.79, : 126-128. ISSN 0372 – 7025

- 38) PATOČKA, J., BAJGAR, J., CABAL, J. et al. Neletální chemické zbraně. *Kontakt*. České Budějovice: 2004, vol. 6, č. 2, s. 75 – 78. ISSN 1212-4117
- 39) PATOČKA, J., KUČA, K. et al. Chemický terorismus. *Kontakt*. České Budějovice: 2006, vol. 8, č. 1, s. 123 – 127. ISSN 1212-4117
- 40) PRYMULA, R. a kol. *Biologický a chemický terorismus informace pro každého*. 1. vyd. Praha: GRADA Publishing, 2002. 152 s. ISBN 80-247-0288-6
- 41) STŘEDA, L. a J. PATOČKA. *Neletální chemické zbraně a Úmluva o zákazu chemických zbraní*. 2004. Dostupné také z: [http://www.pmfhk.cz/VZL/VZL5\\_6\\_2004/04Streda.pdf](http://www.pmfhk.cz/VZL/VZL5_6_2004/04Streda.pdf)
- 42) STŘEDA, L., HALÁMEK, E., KOBLIHA, Z. *Bojové chemické látky ve vztahu k Úmluvě o zákazu chemických zbraní*. 1. vyd. Praha: Státní úřad pro jadernou bezpečnost, 2004. 120 s. ISBN 80-239-3102
- 43) *The Council on Foreign Relations (CFR)*, [online]. ZACHARY, LAUB. 2014 [cit. 2015-08-08]. Dostupné z: <http://www.cfr.org/weapons-of-mass-destruction/sarin/p9553>
- 44) *MINISTERSTVO OBRANY ČESKÉ REPUBLIKY: Historie mezinárodních bezpečnostních smluv a odzbrojování* [online]. [cit. 2015-08-08]. Dostupné z: [www.mocr.army.cz/images/id\\_6001\\_7000/6648/odzbroj12.doc](http://www.mocr.army.cz/images/id_6001_7000/6648/odzbroj12.doc)
- 45) *U.S.ARMY* [online]. [cit. 2015-08-06]. Dostupné z: <http://www.defense.gov/>
- 46) *YPERIT* [online]. [cit. 2015-08-09]. Dostupné z: <http://www.zsmirovice.cz/dum/220.pdf>



47) KRAČMÁŘOVÁ, Alžběta, Lucie BARTOŠOVÁ, Jana ŽDÁROVÁ-KARASOVÁ a Jiří BAJGAR. Transdermal penetration of the acetylcholinesterase reactivator HI-6 in a rat model. *Military Medicinal Science Letters*. 2013, **82**(4): 185-188. ISSN 0372-7025.

## SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Zasažení kůže yperitem,.....	14
Obrázek 2: Obecný vzorec NPL .....	24
Obrázek 3:Chemická struktura G - látek .....	24
Obrázek 4:Chemická struktura V- látek .....	25
Obrázek 5:Chemická struktura GV.....	25
Obrázek 6: Chemický vzorec atropinu .....	33
Obrázek 7: Chemické vzorce vybraných reaktivátorů.....	35
Obrázek 8: Individuální protichemický balíček, vzor 80.....	36
Obrázek 9: PANPAL .....	41
Obrázek 10: Přípravek TRANSANT .....	42
Obrázek 11: Autoinjektor COMBOPEN .....	44
Obrázek 12: Autoinjektor DIAZEPAM.....	44
Obrázek 13: Tříkomorový autoinjektor MULTIPEN HAD .....	45
Obrázek 14: Vlajka NATO .....	46
Obrázek 15: Znak AČR .....	48
Obrázek 16: Profylaktická účinnost různých profylaktik proti otravám NPL u laboratorních potkanů .....	49
Obrázek 17: Profylaktické indexy pro různá profylaktika proti NPL u laboratorních potkanů (A) a myší (B) .....	50
Obrázek 18: Znak Ozbrojených sil Slovenské republiky .....	52
Obrázek 19: Znak Armády Spojených států amerických .....	55
Obrázek 20: Znak Bundeswehru.....	57

## SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Přehled zástupců zpuchýřujících látek .....	13
Tabulka 2: Přehled zástupců dusíkatých látek .....	16
Tabulka 3: Přehled zástupců psychicky zneschopňujících látek .....	18
Tabulka 4: Přehled zástupců dráždivých látek - lakminátorů.....	19
Tabulka 5: Přehled zástupců dráždivých látek - sternitů .....	20
Tabulka 6: Fyzikálně chemické vlastnosti některých NPL .....	26
Tabulka 7: Toxicita NPL pro člověka.....	28
Tabulka 8: Hlavní příznaky otrav NPL včetně časového odhadu .....	31
Tabulka 9: Porovnání současných profylaktik podle různých kritérií .....	43
Tabulka 10: Rychlost nástupu účinku.....	59
Tabulka 11: Aplikační forma.....	59
Tabulka 12: Profylaktická aktivita.....	60
Tabulka 13: Nežádoucí účinky .....	60
Tabulka 14: Porovnání vybraných zemí a jejich používaných profylaktik .....	61

## **7 PŘÍLOHY**

- Příloha A      Látky zkoumané při profylaxi proti otravám organofosfáty
- Příloha B      SOUPRAVA M9- ANTIDOTA vzor 02
- Příloha C      Antidotní přípravky - anticholinergika (CHONOL I a CHONOL II) a reaktivátory (ANTIVA a RENOL)

**Příloha A - Látky zkoumané při profylaxi proti otravám organofosfáty, zdroj: (3)**

**Table 7.3** Drugs Used in the Prophylaxis Against OP Poisoning

Principle	Drug Group	Drug	Duration	Equipment of the Army	Efficacy	Comment	
Protection of cholinesterase inhibition	Carbamates	Pyridostigmine, aminostigmine, physostigmine	8 h	Pyridostigmine bromide	+++	Dose limited, side effects. Alone is not very effective, following antidotal treatment enhances its effect	
		Syntostigmine, eptastigmine, mobam					
		Decarbofuran, heptylphosostigmine					
	Others	<b>Huperzine A</b>					
		Tacrine, methoxytacrine					
	OPs	TEPP, paraoxon					
		Ethyl-4-nitrophenylphosphonate					
	Simulation of treatment	Aminophenols	Eseroline				
			Biperidene, scopolamine, benactyzine				
		Anticholinergics	Atropine, aptrophen, hyoscine				
Adiphenine, caramiphen							
Pentamethonium, mecamlamine							
Trihexyphenidyle			8 h	TRANSANT (HI-6, transdermal administration)	+	Alone is not effective	
<b>HI-6</b>							
PAM, obidoxime, trimedoxime							
Others		Methoxime					
		<b>Suramine</b>					
	Benzodiazepines, tubocurarine						
	Memantine, procyclidine						
	Nimodipin, clonidine						

(Continued)

Table 7.3 (Continued)

Principle	Drug Group	Drug	Duration	Equipment of the Army	Efficacy	Comment
Detoxification	Cholinesterases Enzymes hydrolyzing OP Monoclonal antibodies against OP	<b>Butyrylcholinesterase, mutants</b> AChE Triesterase Paraoxonase				Very perspective
			24h? 8h	Four combinations? PANPAL (pyridostigmine, trihexyphenidyle, benactyzine)	++++? ++++	No sufficient information Efficacy is increased with following antidotal treatment
Combinations				PANPAL + TRANSANT	+++++	In combination, the best prophylactic efficacy

Source: Modified from Gupta (2009) with permission.  
Relatively perspective drugs are in bold.

## PŘÍLOHA B

### SOUPRAVA M9- ANTIDOTA vzor 02, zdroj: (5)

No.	Mean	Exp.	Producer	No. of packages
1.	7-MEOTA inj. 5x5ml/50MG	5	SPOFA	20
2.	ANTIVA 5x lyofil. inj. sic. 0,8g +5x4 ml solvens	3	SEVAPHARMA	20
3.	CHONOL I inj. 10x1ml/2 mg	2	SPOFA	20
4.	CHONOL II 5x lyofil. inj. sic. 0,1g +5x 2 ml solvens	2	SPOFA	20
5.	PANPAL (30 tbl. A + 30 tbl. B)	5	SPOFA	100
6.	RENOL 5x lyofil. inj. sic. 1 g + 5x5 ml solvens	2	SPOFA	20
7.	DMPS inj. 5x5 ml/271,4 mg	5	HEYLL	5
8.	TRANSANT Sic. 0,8g + 4ml pufr +2x plaster size	2	SPOFA	200

## PŘÍLOHA C

Antidotní přípravky - anticholinergika (CHONOL I a CHONOL II) a reaktivátory (ANTIVA a RENOL), zdroj: (27)

