

Antidota proti bojovým chemickým látkám – současnost a budoucnost

J. KASSA, J. BAJGAR, K. KUČA

Katedra toxikologie

Fakulta vojenského zdravotnictví UO

Hradec Králové

4. konference Medicína katastrof, traumatologické plánování a příprava

20. – 21. listopadu 2007



Obsah přednášky

- Úvod – standardizace antidotní výbavy armád NATO
- Profylaktická a terapeutická antidota proti NPL (obecně)
- Profylaktická antidota proti NPL v AČR a armádách NATO – současnost a budoucnost
- Antidota první pomoci proti NPL v AČR a armádách NATO (autoinjektory) – současnost a budoucnost
- Antidota lékařské pomoci proti NPL v AČR – současnost a budoucnost
- Antidota proti zpuchýřujícím OL
- Antidota proti psychicky zneschopňujícím OL typu BZ
- Souprava M-9, antidota, vzor 01

Standardizace antidotní výbavy armád NATO – CBRN MED WG

- **STANAG 2463 – AMedP-6 (C), volume III (chemical)**

(NATO Handbook on the medical aspects of NBC defensive operations – chemical)

- **STANAG 2871**

(First-aid material for chemical injuries)

Přínos ČR k aktualizaci standardizačních dohod

- **Other Anticholinergics.** Other anticholinergic drugs are considered to be beneficial in the treatment of nerve agent poisoning, based on experimental data. **Anticholinergics with pronounced central antimuscarinic effects (e.g. benactyzine, biperiden, trihexyphenidyl, scopolamine)** have the potential to suppress seizure activity without further anticonvulsant therapy, if administered early after poisoning. Drug combinations with atropine (e.g. benactyzine and atropine) have been introduced by some nations in specific clinical situations, but caution must be exercised when using these regimes.
- Besides physostigmine, **7-methoxytacrine (7-MTHA) can be used as an antidote for BZ.** To eliminate BZ-induced signs and symptoms, one tablet (100 mg) 7-MTHA should be used. In the case of severe poisoning, intramuscular administration (50 mg 7-MTHA lactate in 5 ml) is preferred. Recommended dose of 7-MTHA is required every 8 hours to reach a stable therapeutic level of this antidote. During this dose regime, no side effects are expected.

ANTIDOTA PROTI NPL

Profylaktická antidota

- Reverzibilní inhibitory AChE
- Terapeutická antidota podaná před expozicí (profylakticky)
- Stechiometrické a hydrolytické scavengery

Terapeutická antidota

- Reaktivátory inhibované AChE
- Anticholinergní látky
- Antikonvulziva

Prostředky farmakologické profylaxe otrav NPL - současnost

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



Účinnost farmakologické profylaxe v případě otravy somanem či VX látkou

Index of prophylactic efficacy				
Type of prophylaxis	Soman		VX agent	
	mice	rats	mice	rats
Pyridostigmine	1	1	1,4	
PANPAL	2,4	1,3	6,2	15,8

Vliv farmakologické profylaxe na terapeutickou účinnost antidot v případě otravy myší somanem

Pretreatment	Time of pretreatment	LD ₅₀ of soman (mg/kg)	Protective ratio A	Protective ratio B
-	-	108.0 (101.7 – 114.7)	-	-
-	-	218.2 (201.6 – 236.3)* †	2,02	-
PYR	60 min	258.1 (237.7 – 280.2) * †	2,39	1,18
PANPAL	60 min	449.1 (356.3 – 566.1) * †	4,16	2,06
PYR	120 min	198.5 (161.9 – 243.2) * †	1,84	0,91
PANPAL	120 min	391.0 (336.3 – 454.6) * †	3,62	1,80

† Treatment of HI-6 and atropine, * statistical significance: $p < 0,05$

Prostředky farmakologické profylaxe otrav NPL - současnost

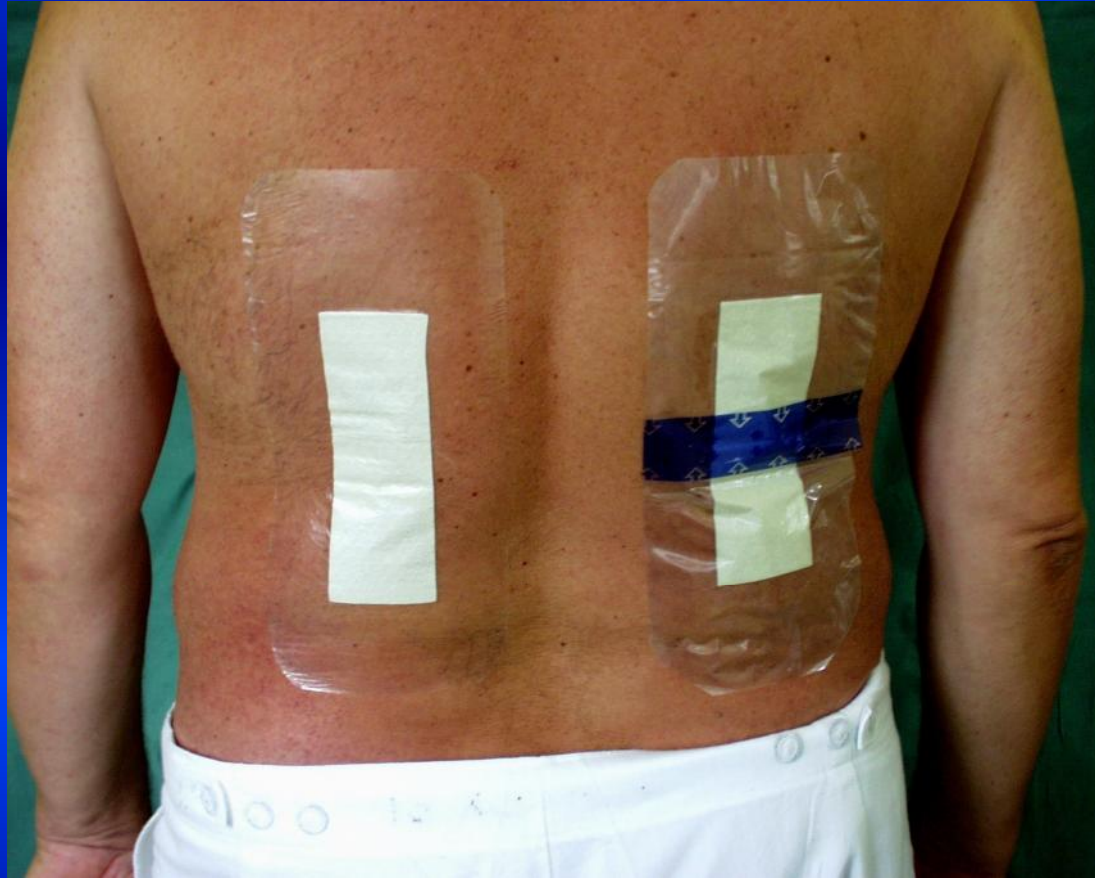
TRANSANT

Originální české transdermální
profylaktické antidotum

Obsah:

- Dvě adhezivní náplasti (70 cm²)
- Malá lahvička s lyofilizovanou **HI-6** (0,8 g)
- Ampulka s pufrem (4 ml)
- Injekční stříkačka
- Jehla





Prostředky farmakologické profylaxe otrav NPL - budoucnost

- Vývoj stechiometrického scavengeru NPL – lidské **butyrylcholinesterázy** (USA – izolace z mléka transgenních koz)
- Vývoj hydrolytického scavengeru na bazi **paraoxonázy** (připravovaný společný projekt mezi USA, Francií a ČR)

Antidota první pomoci proti NPL (autoinjektory) - současnost

- **Autoinjektor COMBOPEN** (2 mg atropin sulfátu a 220 mg obidoxim chloridu) a **autoinjektor DIAZEPAM** (10 mg diazepamu) pro nitrosvalové podání
- *Nákup jednorázových autoinjektorů firmy **RAVIMED – TOX ATR** (2 mg atropin sulfátu a 220 mg obidoxim chloridu) pro nitrosvalové podání a **DIAZEPAM** (10 mg diazepamu) pro nitrosvalové podání – výměna po vypršení expirace Combopenů a Diazepamů firmy Duphar*

Antidota první pomoci proti NPL (autoinjektory) - budoucnost

Vícekomorový autoinjektor pro nitrosvalové podání obsahující 2 mg atropin sulfátu a 500 mg HI-6 methansulfonátu, případně 10 mg diazepamu

Tři možné cesty, jak dosáhnout tohoto cíle:

- nákup prázdného tříkomorového autoinjektoru z Francie
- vývoj nového evropského autoinjektoru (projekt Evropské obranné agentury EU)
- vývoj a výroba vlastního českého vícekomorového autoinjektoru (firma VACOS)

Antidota lékařské pomoci proti NPL - současnost

Reaktivátory AChE (oximy)

- **ANTIVA** – HI-6 dichlorid (800 mg na 1 dávku) pro nitrosvalové podání
- **RENOL** – methoxim chlorid (1000 mg na 1 dávku) pro nitrosvalové podání

Anticholinergní látky

- **CHONOL I** – atropin sulfát (2 mg na 1 dávku) pro nitrosvalové podání
- **CHONOL II** – benaktyzin chlorid (2 mg na 1 dávku) pro nitrosvalové podání

Antidota lékařské pomoci proti NPL - současnost

Anticholinergní látky

- **CHONOL I** – 5 ampulí
po 4 mg atropin sulfátu
(2 mg na 1 dávku) pro
nitrosvalové podání



Antidota lékařské pomoci proti NPL - současnost

Anticholinergní látky

- **CHONOL II** – 5 ampulí s 10 mg lyofilizovaného benaktyzin chloridu (2 mg na 1 dávku) pro nitrosvalové podání



Antidota lékařské pomoci proti NPL - současnost

Reaktivátory AChE (oximy)

- **ANTIVA** – HI-6
dichlorid (800 mg na 1
dávku) pro
nitrosvalové podání



Antidota lékařské pomoci proti NPL - současnost

Reaktivátory AChE (oximy)

- **RENOL** – methoxim chlorid (1000 mg na 1 dávku) pro nitrosvalové podání



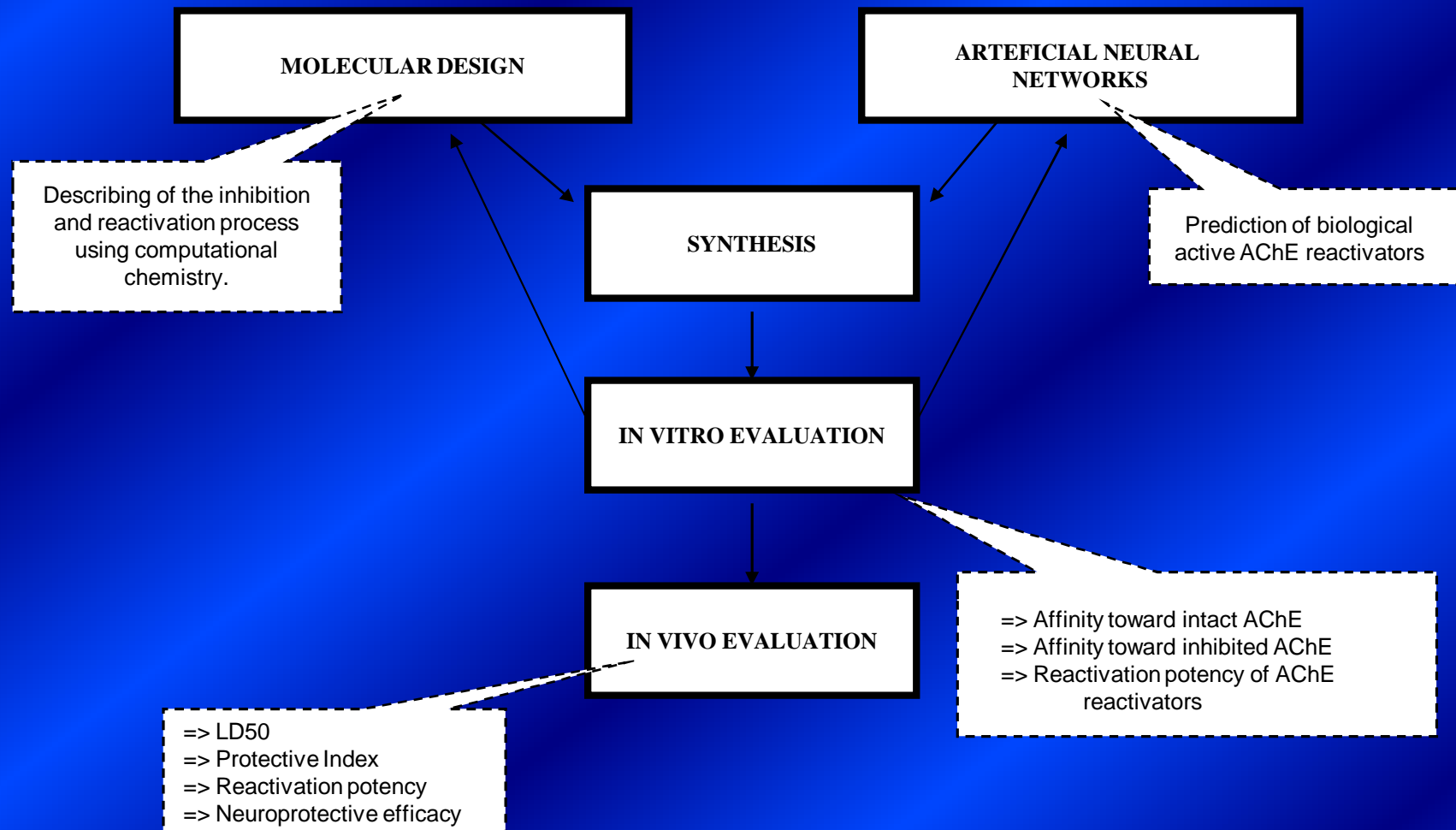
Terapeutická účinnost (ED₅₀) a míra bezpečnosti (SR) reaktivátorů AChE v kombinaci s různými cholinolytiky u somanem otrávených myší (2xLD₅₀). Statistická významnost: * p < 0,05.

OXIME	Cholinolytic drug	ED50 (mg/kg) ± 95 % confidence limits	SR (LD50/ED50)
PRALIDOXIME	Atropine	> 70	< 4.0
	Benactyzine	> 70	< 4.0
OBIDOXIME	Atropine	> 50	< 4.0
	Benactyzine	> 50	< 4.0
METHOXIME	Atropine	105.7 (95.5 – 117.1)*	6,1
	Benactyzine	50.5 (33.9. – 73.0)*	12,7
HI-6	Atropine	7.2 (6.1 – 8.4)	93,2
	Benactyzine	7.0 (4.2 – 11.2)	95,6

Antidota lékařské pomoci proti NPL - budoucnost

- **Nová sůl oximu HI6 (dimethansulfonát)** - výroba substance (firma VACOS), náplň do vícekomorového autoinjektoru a postupná náhrada za HI-6 dichlorid v Antivě
- **Vývoj nového dostatečně účinného oximu proti tabunu (trimedoxim, K oximy)** – náhrada za RENOL (methoxim) po uplynutí doby jeho expirace
- **Vývoj dostatečně účinného širokospektrého reaktivátoru AChE proti NPL** bez ohledu na jejich chemickou strukturu

PROCES VÝVOJE NOVÝCH ANTIDOT



Mezinárodní spolupráce při testování nových antidot



Nová antidota jsou testována proti NPL i OFI.

Calic et al. Toxicology, 2006, 219, 85.

Petroianu et al. J. Appl. Toxicol. 2006, 26, 64.

Petroianu et al. J. Appl. Toxicol. 2006, 26, 262.

Kalasz et al. Anal. Bioanal. Chem. 2006, 385, 1062.

Tekes et al. J. Chrom A. 2006, 1122, 84.

Park et al. Bul. Korean Chem. Soc. 2006, 27, 1401.

Lucic-Vrdoljak et al. Toxicology. 2006, 228, 41.

Petroianu et al. J. Appl. Toxicol. 2007, 27, 168.

Csermely et al. J. Planar Chrom. 2007, 20, 39.

Laufer et al. J. Liquid Chrom. 2007, 30, 2337.

Petroianu et al. J. Appl. Toxicol. 2007, 27, 453.

Lorke et al. J. Appl. Toxicol. 2007; 27, 482.

Gyenge et al. J. Chrom. A 2007, 1161, 146.

Benko et al. Anal. Bioanal. Chem. 2007 (In Press)

ANTIDOTA PROTI ZPUCHÝŘUJÍCÍM OL

YPERITY

- Pouze teoreticky (**natrium thiosulfát**) - jeho podání v terénu je prakticky vyloučeno

LEWISIT

- **Dimerkaptopropanol (BAL, Sulfaktin, Dimaval)**
– v masti na kůži, v oleji (10% roztok) pro nitrosvalové podání (1 ampule po 4 hodinách do druhého dne, po 6 hodinách třetí den, po 12 hodinách do desátého dne), zakoupen pro AČR od firmy Heyl, Berlín

ANTIDOTA PROTI PSYCHICKY ZNESCHOPŇUJÍCÍM OL TYPU BZ LÁTKY

- **Armády NATO - *fyzostigmin***
(nitrosvalově 2-3 mg po 1-2 hodinách)
- **AČR - *7-methoxytakrin laktát*** neboli
7-MEOTA (50 mg nitrosvalově nebo 100
mg per os po 8 hodinách)

Souprava M-9, antidota, vzor 01

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

Děkuji za pozornost

