

616.24-008.64-036.11-099:547.1'118.5:578.084:616.151-008.7

ZMĚNY pH KRVÉ A KREVNÍCH PLYNŮ V PRŮBĚHU NELÉČENÉ AKUTNÍ INTOXIKACE POTKANA VX LÁTKOU

Pplk. MUDr. Jiří KASSA, CSc., ing. Bedřiška MACHÁČKOVÁ
Vojenská lékařská akademie JEP, Hradec Králové
(rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)

Úvod

Mezi nejvýznamnější bojové chemické látky (BChL) současné doby patří nervově paralytické látky (NPL), především organické sloučeniny fosforu (OF). Dosud se výzkum účinků OF koncentroval na zkoumání základního mechanismu účinku - zásahu do cholinergního přenosu nervového vzruchu cestou ireverzibilní inhibice acetylcholinesterázy (AChE: EC 3.1.1.7) (2).

V poslední době se stále více věnuje pozornost i necholinergním účinkům OF, které souvisejí s ireverzibilní inhibicí AChE nepřímo (1, 3).

Mezi necholinergní účinky OF můžeme zařadit i rozvoj akutní respirační insuficience (ARI) v důsledku paralýzy dechového svalstva a deprese dechových center (1). ARI může hrát významnou roli v klinickém obrazu akutní intoxikace a nezřídka se stává i příčinou exitu. Průběh ARI je možné sledovat prostřednictvím změn vnitřního prostředí

v organismu, které signalizují změnu energetické situace buněk i tkání organismu. Pokud porucha výměny energií postihne rozsáhlejší tkáňovou oblast, ohlásí se změnami vnitřního prostředí (4, 6).

Cílem práce je kvantifikace ARI v průběhu akutní intoxikace potkana vybraným představitelem OF - VX látkou v subletálních dávkách a srovnání rozvoje ARI s klinickým obrazem intoxikace a přežitím intoxikovaných zvířat.

Materiál a metody

Jako pokusná zvířata byly použity samice bílých potkanů kmene Wistar, chovu Velaz Praha, o hmotnosti 200 - 250 g, které byly před vlastními pokusy krmeny standardní Larse-novou dietou a vodou ad libitum.

Z OF byla vybrána látka VX (chemicky 0-ethyl-S-[2-

diisopropylaminoethyl] methylthiofosfonát). VX látka byla pokusným zvířatům podávána intraperitoneálně (i. per.) ve čtyřech subletálních dávkových úrovních. Nejnižší dávka (7 $\mu\text{g/kg}$ - 14 % LD_{50}) nevyvolávala žádné klinické příznaky intoxikace. Po podání vyšších dávek (20 $\mu\text{g/kg}$ - 40 % LD_{50} , 24 $\mu\text{g/kg}$ - 48 % LD_{50} a 28 $\mu\text{g/kg}$ - 56 % LD_{50}) docházelo k plnému rozvoji klinického obrazu akutní intoxikace. Kontrolním zvířatům byl i. per. podáván fyziologický roztok ve stejném objemovém množství.

Odběry arteriální krve byly prováděny za 0,25; 0,50; 0,75; 1; 3; a 24 hodiny po podání noxy, tedy v době nástupu příznaků akutní intoxikace, plného rozvoje klinického obrazu a v době po odeznění příznaků intoxikace. V krvi bylo sledováno pH, pO_2 (parciální tlak kyslíku), pCO_2 (parciální tlak oxidu uhličitého), $\text{O}_2 \text{ St}$ (sycení hemoglobinu kyslíkem) a HCO_3^- (hladina bikarbonátu v krvi). Jednotlivé parametry byly stanovovány v heparinizované krvi přístrojem Automatic Gas Check AVL 940. Získané hodnoty byly srovnávány s kontrolou. Odebraná krev byla vyšetřována ihned po odběru, nejpozději do 1 hodiny po odběru vzorku, neboť později difundují plyny z erytrocytů do plazmy (4).

Získané hodnoty byly testovány nepárovým Studentovým t-testem na počítači Hewlett Packard 98 90 A při sledování statistické významnosti rozdílu průměrů skupin pokusných zvířat ($n = 6$) na 5% hladině významnosti.

Výsledky

Dávky VX látky byly zvoleny jako podíl námi zjištěné LD_{50} . Základní toxikologická charakteristika VX látky je uvedena v tab.1.

Klinický obraz intoxikace pokusných zvířat vykazuje rozdíly v závislosti na velikosti dávky VX látky. Zatímco po dávce 7 $\mu\text{g/kg}$ (14 % LD_{50}) nedochází k rozvoji

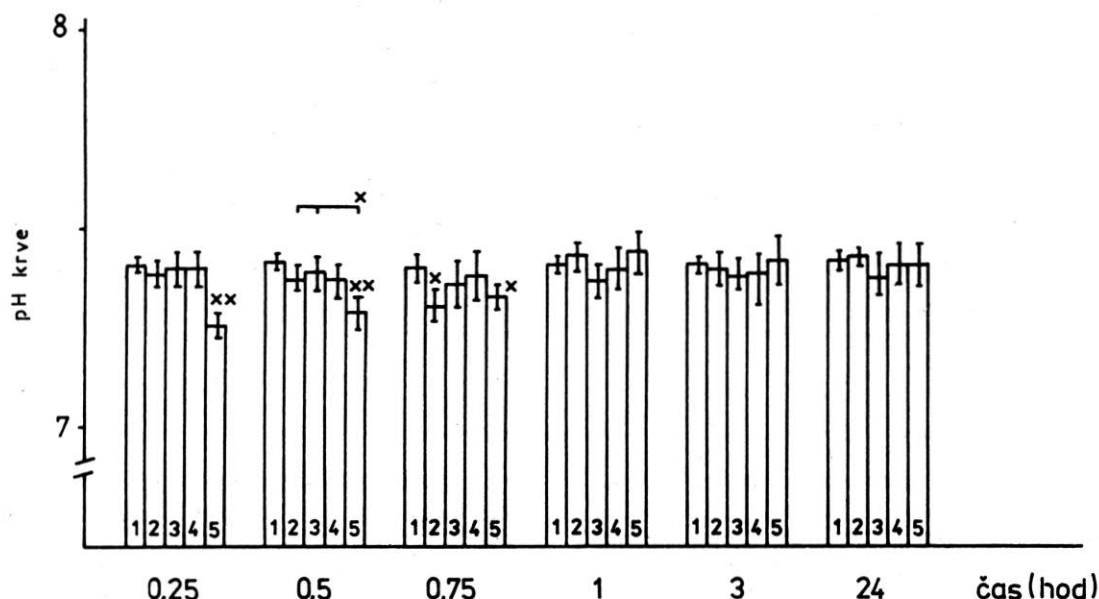
klinických příznaků intoxikace (latentní otrava), po dávkách 20 a 24 $\mu\text{g/kg}$ (40 % a 48 % LD_{50}) se rozvíjí klinický obraz intoxikace v plném rozsahu - objevují se nikotinové a muskarinové příznaky intoxikace. Nedochází však k exitu pokusných zvířat. Po dávce VX látky

Tabulka 1
Toxikologická charakteristika VX látky

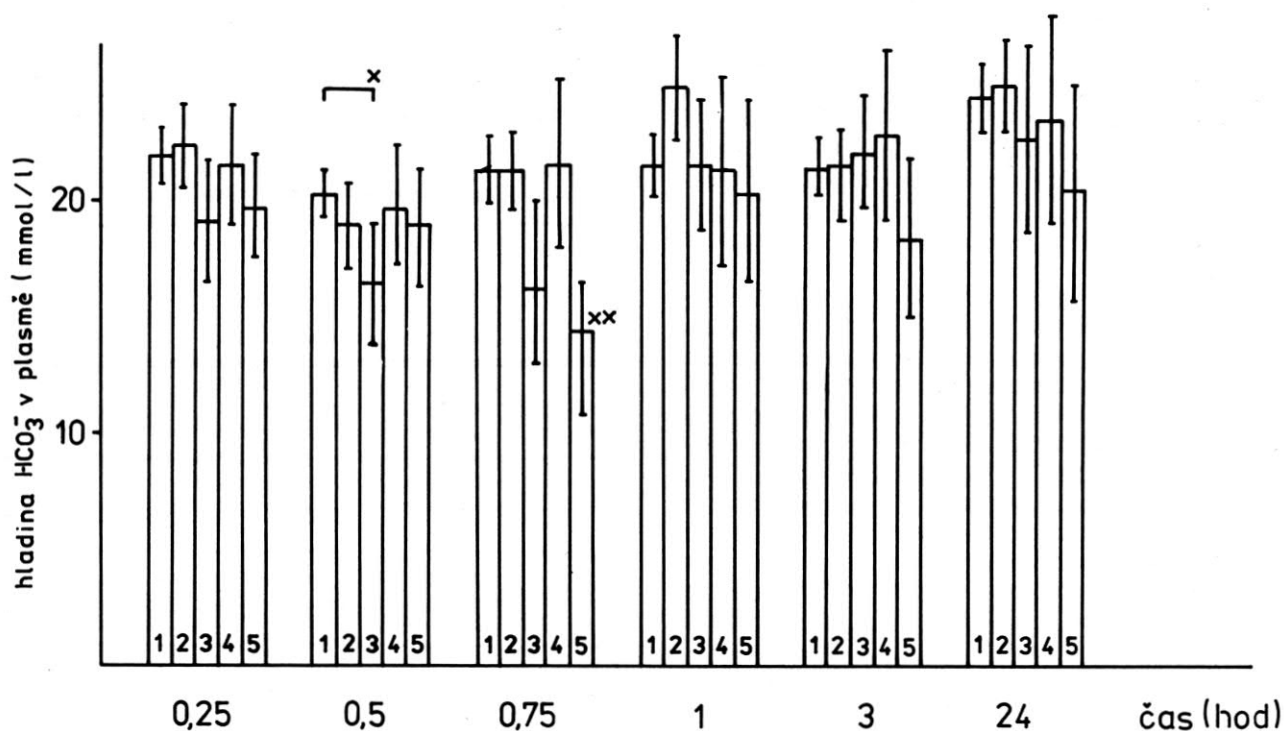
VX	potkan - samice
LD_{05}	43,26 € (7,85 - 49,07) $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$
LD_{50}	53,83 € (41,24 - 58,50) $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$
LD_{95}	66,97 € (60,45 - 249,95) $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$
CT	7,11 € (6,52 - 7,74) min
LT	27,24 € (21,52 - 34,48) min

28 $\mu\text{g/kg}$ (56 % LD_{50}) je rozvoj klinických příznaků intoxikace ještě rychlejší a v ojedinělých případech dochází k exitu zvířat.

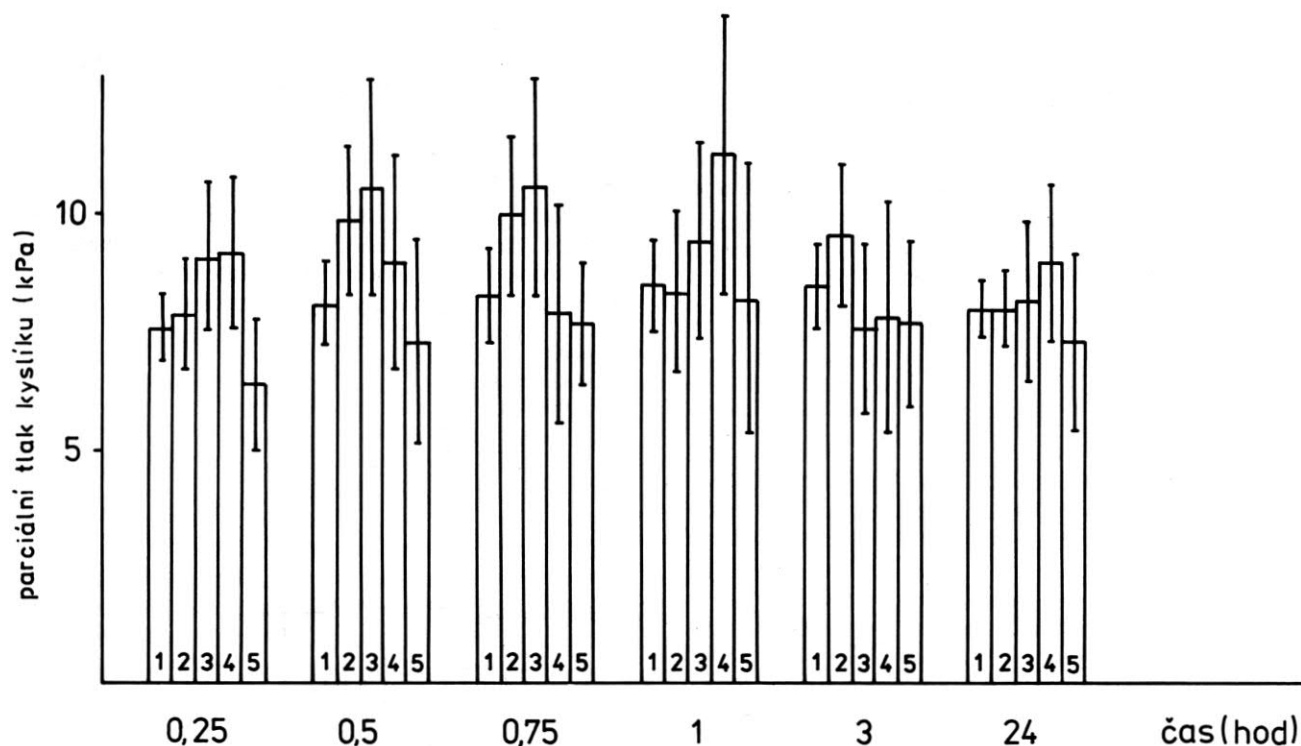
Statisticky významný pokles pH krve byl pozorován především do první hodiny intoxikace po podání VX látky v nejvyšší sledované dávce 28 $\mu\text{g/kg}$ ($p < 0,01$). Po podání nižších dávek VX látky byl pokles pH statisticky nevýznamný. Od 1. hodiny akutní intoxikace je pH krve stabilizováno ve fyziologických mezích (obr. 1).



Obr. 1 Změny pH krve po i. per. podání subletálních dávek VX látky, (kde 1 - kontrolní hodnoty, 2-7 $\mu\text{g/kg}$, 3-20 $\mu\text{g/kg}$, 4-24 $\mu\text{g/kg}$ a 5-28 $\mu\text{g/kg}$). Statistická významnost: x - $p < 0,05$; xx - $p < 0,01$; xxx - $p < 0,001$



Obr. 2 Změny hladiny bikarbonátu v krvi pokusných zvířat po i. per. podání subletálních dávek VX látky. Symboly - viz obr. 1

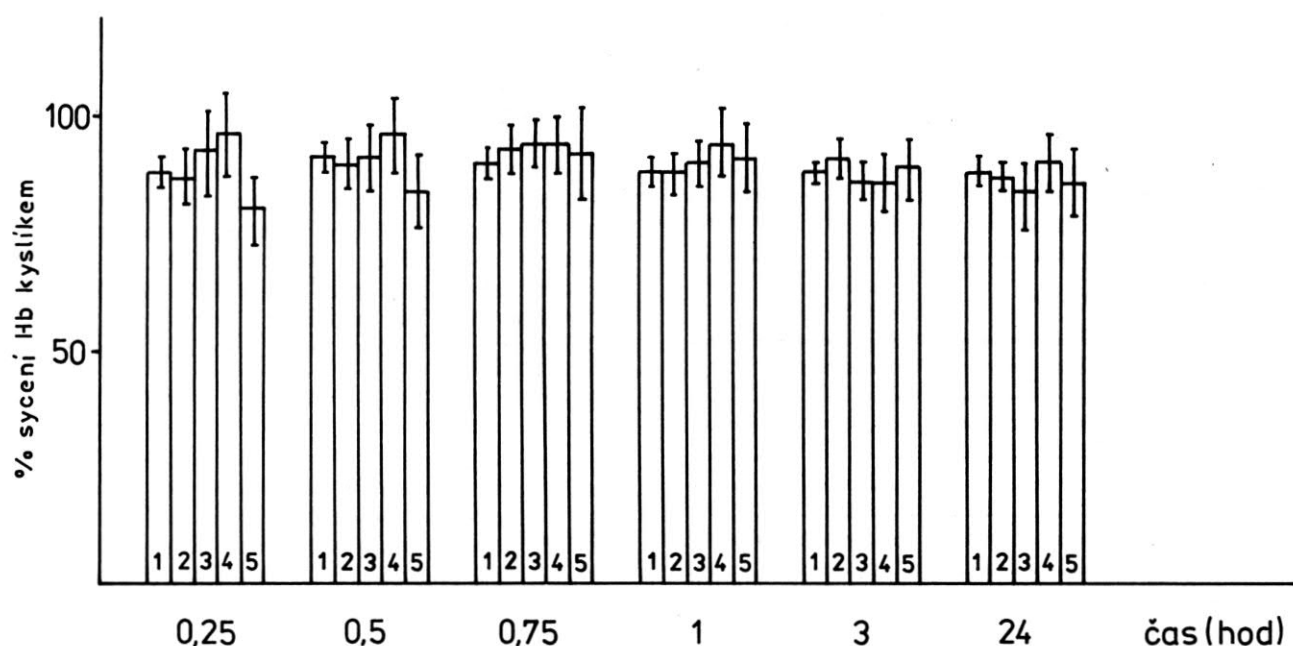


Obr. 3 Změny parciálního tlaku kyslíku v krvi pokusných zvířat po i. per. podání subletálních dávek VX látky. Symboly - viz obr. 1

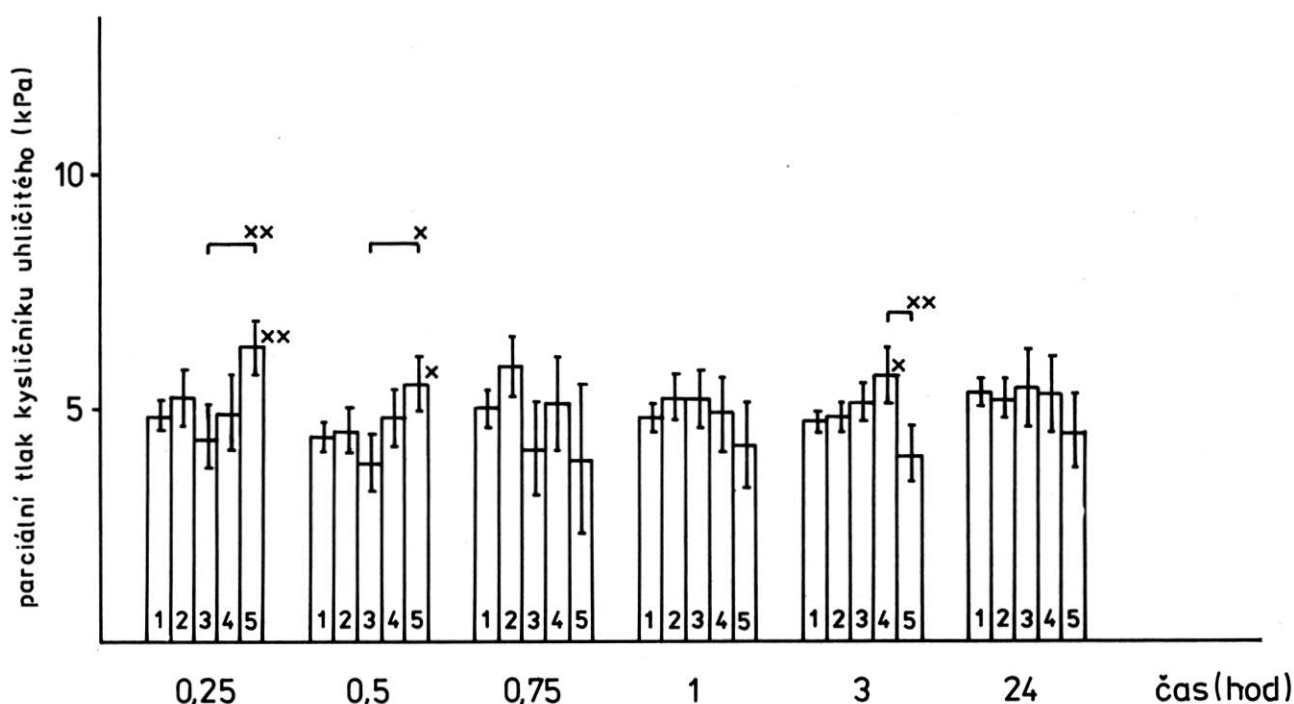
V souladu s poklesem pH dochází v krvi otrávených zvířat k poklesu hladiny bikarbonátu. Vzhledem k poměrně velkému kolísání hodnot bikarbonátu je tento pokles signifikantní jen ojediněle, především ve 45. minutě po podání VX látky v nejvyšší sledované dávce ($p < 0,01$). Od 1. hodiny intoxikace se hladiny bikarbonátu pohybují kolem kontrolních hodnot (obr. 2).

Změny parciálního tlaku kyslíku ($p\text{O}_2$) nejsou v průběhu akutní intoxikace VX látkou tak charakteristické jako v případě pH a hladiny bikarbonátu. Pokles $p\text{O}_2$, pozorovaný prakticky po celou sledovanou dobu intoxikace nejvyšší dávkou VX látky, byl statisticky nevýznamný (obr. 3).

Největší pokles sycení hemoglobinu kyslíkem byl pozo-



Obr. 4 Změny sycení hemoglobinu kyslíkem v krvi pokusných zvířat po i. per. podání subletálních dávek VX látky. Symboly - viz obr. 1



Obr. 5 Změny parciálního tlaku oxidu uhličitého v krvi pokusných zvířat po i. per. podání subletálních dávek VX látky. Symboly - viz obr. 1

rován do 1. hodiny intoxikace nejvyšší dávkou VX látky. Byl však statisticky nevýznamný. Po první hodině intoxikace jsou hodnoty sycení hemoglobinu (Hb) kyslíkem na úrovni kontrolních hodnot (obr. 4).

Výraznější změny než pO_2 vykazuje v průběhu akutní intoxikace pCO_2 . Statisticky významný vzestup pCO_2 byl

pozorován nejen do 1. hodiny intoxikace nejvyšší dávkou VX látky jako v případě pH a hladiny bikarbonátů ($p < 0,05$), ale ještě ve 3. hodině intoxikace, kdy došlo k významnému vzestupu pCO_2 po VX látce v dávce 24 $\mu g/kg$ (obr. 5).

Při podání nejvyšší dávky VX látky (28 $\mu g/kg$) došlo k ojedinělému exitu pokusných zvířat do 1. hodiny into-

xikace. Hodnoty pH, hladiny bikarbonátu a krevních plynů uhynulých zvířat v okamžiku exitu ve srovnání s kontrolními hodnotami jsou uvedeny v tab. 2.

Tabulka 2
Hodnoty pH, bikarbonátu (mmol/l), pO_2 (kPa), pCO_2 (kPa) a O_2St (%) v krvi uhynulých pokusných zvířat po podání VX látky v dávce 28 $\mu g/kg$

Potkan samice	Kontrola	Exitus po intoxikaci
pH	7,40 (7,38 - 7,42)	6,88 (6,86 - 6,90)
HCO_3^-	21,77 (20,46 - 23,07) mmol/l	16,93 (15,89 - 17,96) mmol/l
pO_2	8,14 (7,77 - 8,51) kPa	3,70 (3,38 - 4,02) kPa
O_2St	88,93 (85,47 - 92,40) %	20,44 (17,44 - 23,44) %
pCO_2	4,84 (4,23 - 5,44) kPa	12,92 (12,39 - 13,44) kPa

Diskuse

Získané výsledky prokazují, že zvolené markry (pH, HCO_3^- , pO_2 , pCO_2 , O_2St) jsou vhodným prostředkem pro sledování vzniku a vývoje akutní respirační insuficience v průběhu akutní intoxikace subletálními dávkami VX látky (6, 7). Přitom ze sledovaných markrů nejcitlivěji na akutní intoxikaci VX látkou reaguje pH v důsledku rozvoje respirační a později i metabolické acidózy (7). Byl však popsán i signifikantní pokles pO_2 a vzestup pCO_2 bez statisticky významných změn pH krve u psů otrávených modelovým OF EDMM (1) a u koček otrávených paraoxonem (5).

Ukázalo se, že dávky VX látky nižší než 50 % LD₅₀ prakticky nemění hodnoty bikarbonátů a krevních plynů. Tedy i silně rozvinutý klinický obraz intoxikace po podání VX látky v dávkách 20 a 24 $\mu g/kg$ nemusí vést k rozvoji ARI. Pokud v průběhu intoxikace nedojde k rozvoji ARI, je prognóza otravy přes výrazné muskarinové i nikotinové příznaky dobrá.

Naopak rozvoj ARI, dokumentovaný změnami vybraných markrů, po podání VX látky v dávce 28 $\mu g/kg$ (56 % LD₅₀) prognózu otravy značně zhoršuje. Pokud otrávený organismus nedokáže rozvíjet se acidózu, hypoxii a hyperkapnii kompenzovat, končí intoxikace exitem, pro který je charakteristický laboratorní obraz rozvinuté dekompenzované globální ARI, jak je patrné z tab. 2.

Z výsledků vyplývá, že námi vybrané markry dostatečně prokazují vznik a rozvoj ARI v průběhu neléčené akutní intoxikace VX látkou v závislosti na velikosti dávky a navíc charakter změn daných markrů přispívá k odhadu prognózy intoxikace.

Souhrn

V pokusech na samicích potkana byl sledován průběh akutní respirační insuficience při neléčené intoxikaci subletálními dávkami VX látky. Po podání VX látky v dávkách nižších než 50 % LD₅₀ nebyly zaznamenány žádné signifikantní změny zvolených markrů respirační insuficience přes klinickou manifestaci intoxikace. Po podání VX látky v dávce odpovídající 56 % LD₅₀ dochází k rozvoji akutní respirační insuficience. V některých případech skončila intoxikace pokusného zvířete v důsledku dekompenzace akutní respirační insuficience exitem.

Poděkování

Autoři děkují p. J. Uhlířové, M. Karáskové a J. Petrové za technickou spolupráci a Mgr. V. Bláhovi za pomoc při statistickém hodnocení.

Literatura

- BAJGAR, J. et al.: Biochemická syndromologie akutní otravy organofosfáty. Biochem. Clin. Bohemoslov., 6, 1977, s. 87-97.
- BAJGAR, J.: Intoxikace organofosforovými inhibitory cholinesteráz - účinek, diagnóza a terapie. Novinky v medicíně. 1. vyd. Praha, Avicenum 1985, s. 7-40.
- KASSA, J.: Studium necholinergních a cholinergních účinků organofosforových sloučenin a jejich léčebné ovlivnění. [Kandidátská disertační práce]. Hradec Králové 1991. 210 s. VLA JEP.
- NEJEDLÝ, B. et al.: Vnitřní prostředí, klinická biochemie a praxe. 1. vyd. Praha, Avicenum 1980. 171 s.
- SCHMIDT, G. - GRÜTZMACHER J.: Spätreaktionem an Atmung und Kreislauf nach erfolgreicher Behandlung der Paraoxonvergiftung mit Esterasereaktivatoren und Atropin an Katzen. Arch. Toxicol., 24, 1969, s. 102-122.
- TRÁVNÍČEK, T.: Patologická fyziologie. Učebnice LF. 1. vyd. Praha, Avicenum 1987. 728 s.
- YOSHIDA, T. et al.: Arterial blood gases, acid-base balance and lactate and gas exchange variable during hypoxic exercise. Int. J. Sports Med., 10, 1989, č. 4, s. 279-285.

Klíčová slova: VX látka; Neléčená akutní intoxikace; Akutní respirační insuficience; pH krve; Krevní plyny.