
ZVLÁŠTNÍ RUBRIKA

PŮVODNÍ ZAHRANIČNÍ PŘÍSPĚVKY S ČESKÝM PŘEKLADEM

615.7/623.459.46/-099:547.1'118.5

615.7/623.459.46/-099:547.1'118.5

**ÜBERLEGUNGEN ZUR BEHANDLUNG DER
VERGIFTUNG MIT PHOSPHORORGANISCHEN
VERBINDUNGEN**

Oberst doc. MUDr. Jiří BAJGAR, DrSc.,
Oberstarzt Prof. Dr. med. Ladislav SZINICZ
Militärmedizinische Akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové
(Rektor: Oberst prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)
Akademie des Sanitäts- und Gesundheitswesens der Bundes-
wehr, München, Deutschland
(Kommandeur: Generalarzt Dr. med. Karsten Ewert)

Der Wirkungsmechanismus von phosphororganischen Verbindungen (OP) ist relativ lange Zeit bekannt. Die Wirkungen werden auf die Hemmung der Acetylcholinesterase (AChE) in cholinergen Synapsen zurückgeführt. Der Botenstoff Acetylcholin häuft sich durch die Hemmung des Enzyms an und führt zur Störung zahlreicher Funktionen im Organismus.

Inzwischen wurden auch Wirkungen beschrieben, die nicht, oder nicht direkt, mit der Hemmung der AChE zusammenhängen. Es handelt sich dabei um unmittelbare Effekte an cholinergen Rezeptoren, die Beeinflussung nicht cholinergen Systeme, Veränderungen hämatologischer Parameter, metabolische Wirkungen und Membraneffekte, die Streß auslösende Wirkung, sowie in einzelnen Fällen um die mutagene Wirkung und Beeinflussung der Leberfunktion.

Zu der Gruppe phosphororganischer Verbindungen zählen auch Stoffe von geringerer Toxizität, die in der Industrie als Weichmacher, Hydraulikflüssigkeiten, Flammenschutzmittel, oder in der Forschung als Modellschubstanzen zur Untersuchung der Nervenfunktionen und in einzelnen Fällen auch als Arzneimittel Verwendung finden. Am häufigsten werden sie in der Landwirtschaft als Pestizide, bzw. Stoffe gegen verschiedene Schädlinge (Insektizide, Akarizide u.a.) gebraucht. Das breite Verwendungsbereich und die Zugänglichkeit auch von manchen ziemlich toxischen OP für die Verbraucher bilden das Umfeld für die Entstehung von Vergiftungen, die einen Charakter des unglücklichen Zufalls oder einen professionellen bzw. suizidalen Charakter haben können.

Auf der anderen Seite gehören zu dieser Gruppe auch OP mit hoher Toxizität, die als chemische Waffen (Tabun, Sarin, Soman, VX) mißbraucht werden können. Sie sind allgemein als Nerven-

**ÚVAHY O LÉČBĚ INTOXIKACE
ORGANOFOSFOROVÝMI SLOUČENINAMI**

Plk. doc. MUDr. Jiří BAJGAR, DrSc.,
plk. prof. MUDr. Ladislav SZINICZ
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové
(rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)
Ústav farmakologie a toxikologie Lékařské akademie Bundes-
wehru, Mnichov, SRN
(náčelník: gen. MUDr. Karsten Ewert)

Mechanismus účinku organofosfátů (OF) je znám poměrně dlouho. Je vysvětlován inhibicí acetylcholinesterázy (AChE) na cholinergních synapsích. V důsledku inhibice enzymu je zvýšena hladina mediátoru acetylcholinu a z toho vyplývají poruchy řady životních funkcí organismu.

Mezitím byly také popsány poznatky, které nesouvisí nebo nesouvisí přímo s inhibicí cholinesteráz. Jedná se o přímý efekt na cholinergní receptory, ovlivnění necholinergních systémů, změny hematologických parametrů, metabolické a membránové účinky, stresogenní působení, v některých případech i působení mutagenní a ovlivnění jaterních funkcí.

Ve skupině OF můžeme nalézt látky, jejichž toxicita není příliš vysoká a mohou se používat tedy např. v průmyslu jako změkčovadla, hydraulické kapaliny, pro nehořlavé úpravy či jako sloučeniny při výzkumu nervových funkcí, v některých případech i jako léčiva. Nejširšího použití však dosáhly tyto sloučeniny v zemědělství jako pesticidy či jako látky proti jiným škůdcům (insekticidy, akaricidy aj.). Široká oblast jejich použití a dostupnost někdy i dost toxických OF pro drobné spotřebitele pak vytváří podmínky pro vznik intoxikací, ať již náhodného, profesionálního či suicidálního charakteru.

Na druhé straně se v této skupině však vyskytují i OF s vysokou toxicitou, které mohou být zneužity jako chemické zbraně (CHZ) (tabun, sarin, soman, VX), které jsou obecně známy jako nervo-

kampfstoffe (NK) bekannt. Ungeachtet internationaler Verhandlungen zum Abkommen über das Verbot chemischer Waffen und ihre Vernichtung, das bis Ende 1995 von 160 Staaten unterzeichnet wurde, sind chemische Waffen, in der jüngsten Zeit auch Nervenkampfstoffe, verwendet worden. Es ist auch zu bedenken, daß das Abkommen von den Unterzeichnern noch ratifiziert werden muß, daß die Vernichtung der Vorräte einige Jahre oder Jahrzehnte in Anspruch nehmen wird und daß einige Staaten dem Abkommen nicht beigetreten sind. Der Mißbrauch solcher Gifte für terroristische Zwecke kann auch nicht ausgeschlossen werden. Eine nicht unbedeutende Gefahrenquelle sind auch die in der Vergangenheit unsachgemäß entsorgten, nämlich vergrabenen oder versenkten Vorräte chemischer Waffen. Das Abkommen zur chemischen Abrüstung sieht als Garant der Einhaltung internationale Kontrollen vor. Nicht zuletzt für die Kontrolleure müssen deshalb gegen Schäden durch chemische Kampfstoffe Schutz- und Behandlungsmaßnahmen sowie die nötige Ausstattung auf dem neuesten Stand des Wissens gehalten werden. Aus diesen Gründen wird die Therapie von Vergiftungen mit OP in zahlreichen zivilen und militärischen Forschungsinstituten mit dem Ziel der Entwicklung möglichst wirksamer Antidote gegen diese Stoffe intensiv untersucht.

Obwohl die Grundstruktur der OP wesentliche gemeinsame Merkmale aufweist und ein gemeinsamer Wirkungsmechanismus vorliegt, kann die konkrete Struktur der gegebenen Verbindung die Wirkungsweise und die Behandlungsmöglichkeiten der Vergiftung erheblich beeinflussen. Es sind bisher mehrere zehntausend OP synthetisiert worden. Seit den 50er Jahren wurden als Nervenkampfstoffe vor allem Tabun, Sarin, Soman und VX genannt. In jüngster Zeit kam das Zyklusarin dazu, das bei den UNO Kontrollen im Irak gefunden wurde. Über eine weitere Verbindung wurde kürzlich von Bajgar (1992) berichtet. Sie ist mit anderen phosphororganischen Verbindungen in der Abbildung 1 unter dem Kürzel GV gezeigt. Offenbar muß auch beim hochtoxischen OP mit "Neurscheinungen" gerechnet werden.

Für die Arzneimitteltherapie einer OP-Vergiftung sind drei unterschiedliche Antidote erforderlich. Die Basis der Therapie ist die Verabreichung eines Parasympatholytikums, das die Wirkung des angehäuften Acetylcholins an muskarinischen Synapsen blockiert, und die Applikation eines AChE-Reaktivators, der die Aktivität des gehemmten Enzyms wiederherstellen kann (d.h. reaktivieren). Unter den Parasympatholytika kommt die größte Bedeutung in der Humanmedizin dem Atropin zu. Obwohl eine ganze Reihe von anderen Stoffen untersucht worden ist, bleibt die Stellung dieser Verbindung in der Humanmedizin praktisch unerschütterlich.

Bei den Reaktivatoren ist die Auswahl größer. In

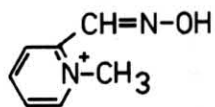
vě paralytické látky (NPL). Nehledě k mezinárodním jednáním k Úmluvě o zákazu chemických zbraní a o jejich likvidaci, kterou ke konci r. 1995 podepsalo 160 států, jsou CHZ a z nich v poslední době NPL stále použitelné. Je tomu také proto, že Úmluva musí být po podpisu ještě ratifikována, takže zničení zásob CHZ bude ještě trvat léta či desetiletí, a také proto, že některé státy se k ní nepřipojí. Není také vyloučeno zneužití některých jedů pro teroristické účely. Nezanedbatelné je i nebezpečí, které představují CHZ z minulosti, zejména staré CHZ, které byly likvidovány zakopáním do země nebo potopeny do moře. Úmluva o zákazu CHZ slouží jako garant pro mezinárodní kontrolu. V této souvislosti je však nutno kontrolující personál (mezinárodní inspektory) chránit proti poškozením způsobeným CHZ, a to za pomoci nejmodernějšího vybavení podle současných poznatků. Z těchto důvodů jsou možnosti terapie intoxikací OF v centru výzkumu civilních i vojenských ústavů s cílem vyvinout pokud možno co nejefektivnější antidotum proti těmto látkám.

Přestože základní struktura OF je v podstatě podobná a existuje společný mechanismus působení, velký význam při jejich toxickém účinku hraje konkrétní struktura daného OF. Dosud byly syntetizovány více než desetitisíce OF. Jako látky pro bojové použití jsou známy od 50. let tabun, sarin, soman a VX, v poslední době i cyklosarin, jak bylo prokázáno při kontrole komise OSN v Iráku. O jiné sloučenině, známé nepřiliš dlouho, referoval Bajgar (1992). Je uvedena s jinými OF na obr. 1 pod zkratkou GV. Je patrné, že také při "hledání nových látek" se musí počítat i s vysoce toxickými OF.

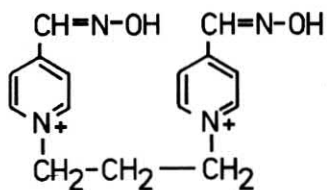
Pro medikamentózní terapii otrav OF jsou nezbytné tři druhy antidot. Základem terapie je podávání parasympatikolytika, které blokuje účinek acetylcholínu na muskarinových synapsích, a podání AChE-reaktivátoru, který znovuo obnoví aktivitu inhibovaného enzymu (tj. reaktivuje ho). Z parasympatikolytik má pro humánní použití největší význam atropin. Přestože byla zkoušena celá řada dalších látek, jeho postavení, zejména pro humánní použití, zůstává prakticky neotřesitelné.

U reaktivátorů je na vybranou více možností.

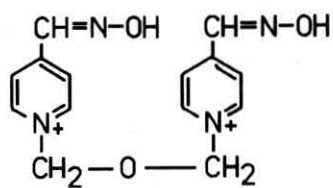
		LD ₅₀ p.o. potkan (mg/kg)
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \quad \text{S} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{P} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3\text{O} \quad \text{S}-\text{CH} \begin{array}{l} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array} \end{array} $	MALATHION	800 – 1200
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \quad \text{S} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{P} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3\text{O} \quad \text{S}-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{CH}_3 \end{array} \end{array} $	DIMETHOAT	200 – 300
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{P} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3\text{O} \quad \text{O}-\text{CH}=\text{CCl}_2 \end{array} $	DDVP	62
$ \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \quad \text{S} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{P} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \quad \text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2 \end{array} $	PARATHION	6 – 7
$ \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{P} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \quad \text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2 \end{array} $	PARAOXON	3
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \quad \text{P} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{CN} \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array} $	TABUN	1
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{P} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3-\text{CHO} \quad \text{F} \end{array} $	SARIN	0,7 – 0,9
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{P} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CHO} \quad \text{F} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array} $	SOMAN	0,5 – 0,6
$ \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{P} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \end{array} \end{array} $	VX	0,08 – 0,09
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \quad \text{P} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{F} \\ \text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array} $	GV	0,19



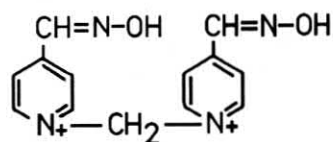
PRALIDOXIM



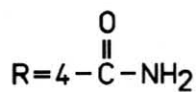
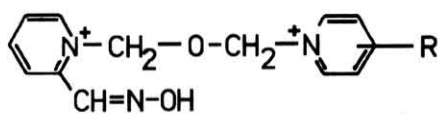
TRIMEDOXIM



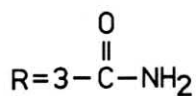
OBIDOXIM



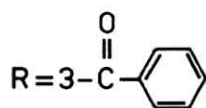
METHOXIM



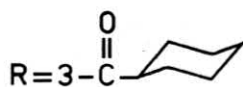
HI-6



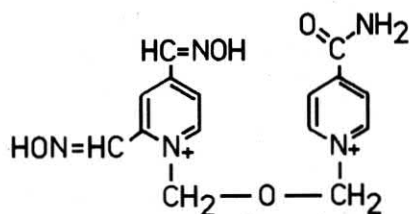
HS-6



HGG-12



HGG-42



HLÖ-7

den meisten Ländern Westeuropas und Nordamerikas sind Pralidoxim (als Jodid, Chlorid oder Methansulfonat) und/oder Obidoxim zugelassene Arzneimittel. Pralidoxim ist ein relativ schwacher Reaktivator, der allerdings auch wenig toxisch ist und so in höheren Dosen angewendet werden kann. Weitere Oxime sind Trimedoxim und Methoxim (Abb. 2). In der Bundesrepublik Deutschland wird am meisten Obidoxim verwendet, in der Tschechischen Republik wird am meisten Obidoxim verwendet, in der Tschechischen Republik sind als Methoxim, Trimedoxim und Obidoxim. Für den Einsatz von Trimedoxim spricht seine höhere Stabilität, für die Verwendung von Obidoxim dagegen seine niedrigere Toxizität und sehr gute Reaktivierungswirkung. Die zwei letzterwähnten Oxime werden auch in der klinischen Praxis verwendet, Obidoxim in der Bundesrepublik Deutschland (Toxogonin^R) und Trimedoxim (TMB 4 comp. Spofa) in der ehemaligen Tschechoslowakei. Das letztgenannte Präparat beinhaltet außer dem Reaktivator Trimedoxim auch Atropin.

Bei zentralen Krämpfen ist die Gabe von Diazepam üblich. Im militärischen Bereich werden bei Vergiftungen mit Nervenkampfstoffen für die Selbst- und Kameradenhilfe Autoinjektoren verwendet. Sowohl die tschechische als auch die deutsche Ausführung enthalten Atropin und Obidoxim.

Die Wirksamkeit der Kombinationen von Atropin und Methoxim, Trimedoxim oder Obidoxim ist bei den Vergiftungen mit Sarin- und VX vergleichbar. Bei der Soman-Vergiftung sind diese Oxime aber nicht wirksam. Dies war und ist der Grund für die Suche nach neuen Reaktivatoren mit einer besseren Wirksamkeit auch bei dieser Vergiftung. Die Verbindung sollte ein breites Wirkungsspektrum haben und sowohl bei Nervenkampfstoffen als auch bei Vergiftungen mit OP-Insektiziden wirksam sein.

Zahlreiche Oxime sind bisher von mehreren Arbeitsgruppen in verschiedenen Staaten synthetisiert worden. Die bedeutendsten Vertreter sind in der Abbildung 2 zusammengefaßt. Die Codebezeichnungen dieser Stoffe dokumentieren einen bedeutenden Beitrag der deutschen Seite in diesem Bereich. Die meisten Oxime wurden in der Bundesrepublik Deutschland durch die Gruppe von Prof. Hagedorn in Freiburg synthetisiert und sind deshalb mit dem Buchstaben H kodiert. Eine besondere Bedeutung unter diesen sogenannten H-Oximen kommt dem HI-6 zu (Abb. 2), dessen Entwicklung weit fortgeschritten ist und das durch jugoslawische Autoren bereits bei Humanintoxikationen mit OP-Insektiziden eingesetzt wurde. Es handelt sich dabei um einen Reaktivator, der auch bei der Vergiftung mit Soman wirksam ist. Sein Nachteil ist eine geringe Stabilität in der Lösung, so daß es als Trockensubstanz (lyophilisiert/mikronisiert) gelagert werden muß. Die Verwendung im Autoinjektor ist dadurch auch kompliziert, was sich nicht zuletzt

Ve většině zemí západní Evropy a Severní Ameriky jsou povoleny pralidoxim (jako jodid, chlorid nebo methansulfonát) a/nebo obidoxim. Pralidoxim je relativně nepřilíš dobrý reaktivátor, ale je málo toxický, a proto se mohou použít vyšší dávky. Další oximy jsou trimedoxim a methoxim (obr. 2). Z nich je v NSR nejvíce používán obidoxim, v ČR pak methoxim, trimedoxim a obidoxim. Pro nasazení trimedoximu mluví jeho vyšší stabilita, pro obidoxim jeho nižší toxicita a velmi dobré reaktivací působení. Tyto dva oximy se používají i v klinické praxi - v SRN obidoxim (Toxogonin^R) a v bývalé ČSFR trimedoxim (TMB₄ comp. Spofa). Posledně zmíněný preparát obsahuje kromě reaktivátoru trimedoximu ještě atropin.

Při křečích centrálního původu je obvyklé podání diazepam. Pro vojenské účely - svépomoc a vzájemnou pomoc před účinkem NPL - je používán autoinjektor obsahující jak v české, tak německé armádě atropin a obidoxim.

Účinnost kombinací atropinu s methoximem, trimedoximem či obidoximem je poměrně dobrá a mezi sebou srovnatelná při otravách sarinem a látkou VX. U intoxikace somanem však nemají příliš dobrý efekt, a to je důvodem hledání nových reaktivátorů, které by byly efektivní i u otravy touto látkou. Současně se hledají sloučeniny, které by byly efektivní jak u otrav NPL, tak u otrav způsobených OF insekticidy.

V různých státech byla dosud syntetizována více pracovními skupinami celá řada oximů. Jejich významné zástupce ukazuje obr. 2. Kódová označení těchto látek dokumentují významný přínos německé strany. Nejvýznamnější nové oximy byly syntetizovány v SRN skupinou prof. Hagedorna ve Freiburg, a proto jsou označovány jako H-oximy. Z těchto tzv. H-oximů se jeví jako perspektivní zejména HI-6 (obr. 2), jehož vývoj byl v podstatě dokončen a tato látka byla již jugoslávskými autory použita při lidských intoxikacích OF insekticidy. Jedná se o reaktivátor, který je účinný i při otravách somanem. Jeho nevýhodou je malá stabilita v roztoku, takže se musí počítat při jeho použití se suchou formou (lyofilizovanou/mikronizovanou). Jeho použití v autoinjektoru je proto komplikováno, což vede k zvýšení ceny. Je totiž nutno používat dvousložkový (dvoukomorový) autoinjektor. V náplni jedné komory je roztok atropinu, ve druhé lyofilizovaný/mikronizovaný (vysušený) HI-6. Teprve při použití se v atropinovém roztoku zmíněný reaktivá-

durch höhere Kosten bemerkbar macht. In der Regel handelt es sich um einen Zweikomponenten-Autoinjektor. Die Atropinlösung ist in einer Kammer enthalten und das lyophilisierte/mikronisierte (Pulver) HI-6 in der anderen. Unmittelbar von der Anwendung wird das HI-6 mit der Atropinlösung gelöst und injiziert. Technisch gesehen wird die Zeit für das Auflösen des Oxims als eine kurze Verzögerung zwischen der Aktivierung des Injektors und der Injektion berücksichtigt, in der der Injektor geschüttelt werden sollte. Ein derartiger Autoinjektor ist inzwischen von mehreren Firmen in den Handel gebracht worden.

Analoge Reaktivatoren zu HI-6 sind HS-6, HGG-12 und HGG-42 (Abb. 2). Ihre Wirksamkeit wurde experimentell erprobt und ist verhältnismäßig gut. Das letzte Oxim aus dieser Reihe ist das HLö-7. Es hat sich in Versuchen an vielen verschiedenen Versuchstierarten (Ratten, Mäuse und Affen) als der beste Reaktivator bei der Somanvergiftung gezeigt. Zu untersuchen bleibt seine Wirkung bei den Vergiftungen mit organophosphatinsektiziden, der bisher wenig Aufmerksamkeit gewidmet wurde. Bisherige Ergebnisse sprechen dafür, daß die Wirksamkeit von HLö-7 bei diesen Vergiftungen nicht erheblich besser ist als die Wirksamkeit des bereits eingeführten Obidoxims, obwohl es im Vergleich mit diesem Oxim, HI-6 und Pralidoxim den zweiten Platz belegt, während die Wirksamkeit der letzteren zwei Oxime deutlich abfällt. Etwas anders ist die Situation bei Vergiftungen mit hochtoxischen Organophosphaten, wo Obidoxim bei Vergiftungen mit Tabun, Sarin und VX sehr gut wirksam ist, aber unwirksam bzw weniger wirksam bei Soman und Zyklusarin. Bei den letzteren zwei Verbindungen sind HLö-7 und HI-6 sehr gut wirksam, wobei HI-6 bei der Tabunvergiftung schlechter abschneidet als HLö-7.

Diese Ergebnisse und weitere Studien zeugen davon, daß die Reaktivatorwirksamkeit nicht nur auf die Tauglichkeit begrenzt ist die gehemmte AChE zu reaktivieren, sondern daß die Oxime auch andere Wirkungen haben können, die zur Therapie beitragen können.

Aus deutschen und tschechischen Erfahrungen geht hervor, daß derzeit vermutlich keine Verbindung vorhanden ist, die bei allen Giften allen anderen Oximen überlegen ist, auch wenn das HLö-7 bereits ein sehr breites Wirkungsspektrum zeigt.

Aus heutiger Sicht könnte dieses Problem dadurch gelöst werden, daß mehrere Verbindungen vorrätig gehalten, und je nach Gift, Schwere der Vergiftung und Ebene der ärztlichen Versorgung eingesetzt werden.

Bei der Auswahl der Oxime für die sanitätsdienstliche Versorgung werden nicht nur die Aspekte der pharmakologischen Wirkung sondern auch ökonomische und pharmazeutische Gesichtspunkte (Erzeugungspreis, Beständigkeit in der Lösung oder in trockener Form, Möglichkeit der

tor rozpustí a výsledný roztok je injikován.

Technicky to předpokládá vyřešit smíchání obou složek se zpožděním, které je nutné pro rozpouštění. Takový typ autoinjektoru byl mezitím již vyvinut a na trh jej uvádí více firem.

Analogem reaktivátoru HI-6 je HS-6, HGG-12 a HGG-42 (obr. 2). Jejich účinnost byla zkoušena experimentálně a je poměrně dobrá. Posledním z řady perspektivních reaktivátorů je HLö-7, který se jeví v pokusech na široké škále pokusných zvířat (krysy, myši a opice) jako nejlepší reaktivátor při intoxikacích somanem. Otázkou dalšího výzkumu zůstává jeho efektivita při intoxikacích OF insekticidy, kterému dosud nebyla věnována dostatečná pozornost. Podle některých výsledků se efektivita HLö-7 proti těmto otravám nejeví význačně lepší než u již zavedeného obidoximu, ačkoli ve srovnání s ním, HI-6 a pralidoximem je co do efektu na druhém místě a poslední dvě látky jsou jasně horší. Jiná je situace při léčbě intoxikací vysoce toxickými OF, kde obidoxim má velmi dobrý účinek u otrav tabunem, sarinem a VX-látkou, avšak je neúčinný u otrav somanem a cyklosarinem. U těchto dvou NPL mají HI-6 a HLö-7 velmi dobrou účinnost, přičemž HI-6 má u otravy tabunem horší efekt než HLö-7.

Tyto výsledky a další studie naznačují, že účinek reaktivátorů není omezen jen na schopnost reaktivovat inhibovanou acetylcholinesterázu, ale že reaktivátory mají účinky další, které ovlivňují terapeutický efekt.

Z německých i našich zkušeností tedy vyplývá, že zatím asi neexistuje žádná sloučenina, která by byla nadřazena u všech otrav nad známé oximy, i když HLö-7 vykazuje dosti široké spektrum tohoto účinku.

Podle současných znalostí by tento problém mohl být řešen tak, že v zásobách by bylo více látek, které by byly použity na základě doporučení lékaře podle stupně a závažnosti otravy.

Při výběru oximu pro zdravotnické zabezpečení vojsk je ovšem nutno zvažovat nejen aspekty farmakologického účinku, ale také ekonomická a farmaceutická hlediska (výrobní cena, stálost látky v roztoku nebo v suché formě, možnost použití v autoinjektoru atd.). Z tohoto hlediska se jako opti-

Verwendung im Autoinjektor usw.) zu berücksichtigen sein. Aus dieser Sicht wäre vermutlich die Einführung des Reaktivators HI-6 in die Praxis aus heutiger Sicht optimal, verbunden mit einer weiteren Suche nach Verbindungen, die den Forderungen an einen Breitspektrum- Reaktivator näher kommen.

Die beigefügten Literaturzitate erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Einige Arbeiten der Autoren über Themen, die im Artikel behandelt wurden, sind beigefügt.

Literatur

1. BAJGAR, J.: The influence of inhibitors and other factors on cholinesterases. In: Sbor. věd. Prací LF UK Hradec Králové. 34. Hradec Králové 1991, s. 5.
2. BAJGAR, J.: Biological monitoring of exposure to nerve agents. Brit. J. Ind. Med., 49, 1992, s. 648-653.
3. BAJGAR, J. - FUSEK, J. - VACHEK, J.: Treatment and prophylaxis against nerve agent poisoning. ASA Newslett., 1994, 4, s. 10-11.
4. BAJGAR, J. - FUSEK, J. - SKOPEC, F.: Anticholinesterase action of highly toxic organophosphates in hepatectomized rats. Pharm. Pharmacol. Lett., 4, 1994, s. 27-28.
5. EYER, P. et al.: HI-6 dimethanesulfonate, a potent bispiperidinium-dioxime against anticholinesterases. Arch. Toxicol., 66, 1992, s. 603-621.
6. WOREK, F. - SZINICZ, L.: Atropine and oxime treatment in lethal soman poisoning of anesthetized guinea-pigs: HI-6 dimethanesulfonate versus HI-6 dichloride. Pharmacol. Toxicol., 72, 1993, s. 13-21.
7. WOREK, F. - SZINICZ, L.: Investigation of acute cardiovascular and respiratory toxicity of HI-6 dimethanesulfonate and HI-6 dichloride in anesthetized guinea-pigs. Pharmacol. Toxicol., 73, 1993, s. 91-95.
8. WOREK, F. - SZINICZ, L. (1993): Analysis of cardiovascular and respiratory effects of various doses of soman in guinea-pigs: Efficacy of atropine treatment. Arch. Int. Pharmacodyn., 325, 1993, s. 96-112.

* Das Vorhaben wurde unterstützt durch die „Scientific and Environmental Affairs Division“ der NATO.

Der Artikel ist auf Grund der gemeinsamen Gespräche der Autoren während des Studienaufenthaltes von J. Bajgar in der Akademie des Sanitäts- und Gesundheitswesens der Bundeswehr in München entstanden.

mální v současné době jeví zavedení reaktivátoru HI-6 do praxe spojené s hledáním dalších sloučenin, které by mohly v budoucnosti odpovídat požadavku širší univerzálnosti.

Následující literární citace si nekladou nárok na úplnost. Jsou uvedeny jen některé práce autorů o diskutovaném tématu.

* Autoři děkují za podporu „Scientific and Environmental Affairs Division“ NATO.

Článek vznikl na základě společných úvah při studijní návštěvě J. Bajgara v Lékařské akademii Bundeswehru v Mnichově.