

FARMAKOLOGICKÁ PROFYLAXE A ANTIDOTNÍ TERAPIE AKUTNÍ OTRAVY TABUNEM

Jiří KASSA, Gabriela KUNEŠOVÁ, Josef VACHEK, Kamil KUČA, Jiří CABAL
Katedra toxikologie Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

Souhrn

Na samcích myši kmene NMRI byl testován vliv perorálně podaného profylaktického prostředku PANPAL na akutní toxické účinky tabunu a srovnávána jeho účinnost s běžně používaným pyridostigminem cestou stanovení indexu účinnosti. Stejným způsobem byl srovnáván účinek antidotní terapie akutní otravy tabunem v závislosti na výběru anticholinergika či přidání látky s antikonvulzivním účinkem. Dále byla na samcích laboratorního potkana kmene Wistar testována reaktiváční účinnost vybraných oximů cestou stanovení procenta reaktivace tabunem inhibované acetylcholinesterázy v krvi, bránici a mozku otrávených potkanů 30 minut po otravě a následné terapii. Na potkanech byl též testován vliv farmakologické profylaxe a výběru vhodného reaktivátoru na tabunem vyvolané příznaky neurotoxicity pomocí Funkční pozorovací baterie.

Získané výsledky potvrdily, že ze současných reaktivátorů acetylcholinesterázy se jako nejvhodnější jeví obidoxim, zatímco oxim HI-6, tak účinný proti somanu, je vůči tabunu téměř neúčinný. Jako perspektivní reaktivátor acetylcholinesterázy se pro terapii akutních otrav tabunem nabízí též trimedoxim. Pro dosažení dostatečné úrovně antidotní terapie akutní otravy tabunem je navíc vhodné nahradit běžně používané anticholinergikum atropin za cholinolytikum s prohloubenou centrální účinností (biperiden, benaktyzin či skopolamin). Pokud je k antidotní terapii akutní otravy tabunem použit atropin, je žádoucí přidat k takovéto terapii látku s antikonvulzivním účinkem (např. diazepam). Použijeme-li v případě hrozby expozice živé síly tabunem český originální profylaktický prostředek PANPAL, dosáhneme nejen zvýšení odolnosti exponovaného organismu vůči letálním účinkům tabunu, ale také zvýšíme účinnost následné antidotní terapie otravy. Na rozdíl od PANPALu je efekt samotného pyridostigminu vůči akutní toxicitě tabunu jen minimální.

Klíčová slova: Tabun; PANPAL; Pyridostigmin; Anticholinergika; Reaktivátory acetylcholinesterázy; Funkční pozorovací baterie; Myš; Potkan.

Pharmacological Prophylaxis and Antidotal Treatment of Acute Tabun Poisoning

Summary

Male NMRI mice were used to test the influence of orally administered prophylactic mean PANPAL on acute toxic effects of tabun and to compare its efficacy with the commonly used pyridostigmine by means of protective ratio evaluation. The effect of antidotal treatment of acute tabun poisoning which depends on the choice of anticholinergic drug or the addition of anticonvulsive drug was compared in the same way. Then the reactivating efficacy of selected oximes was tested on Wistar rats using evaluation of the percentage of tabun-inhibited acetylcholinesterase reactivation in blood, the diaphragm and in the brain of poisoned rats 30 minutes after poisoning and antidotal treatment. We also used the rats to test the influence of pharmacological prophylaxis and the choice of a suitable reactivator for tabun-induced neurotoxic symptoms with the help of functional observatory battery.

The results confirm that obidoxime seems to be the most suitable acetylcholinesterase reactivator while the oxime HI-6, which is very effective against soman, is practically ineffective against tabun. Trimedoxim also appears to be a prospective acetylcholinesterase reactivator for the antidotal treatment of tabun poisoning. In order to achieve the sufficient effectiveness of antidotal treatment of acute tabun poisonings, the commonly used anticholinergic drug atropine should be replaced by a cholinolytic drug with pronounced central effects (biperiden, benactyzine, scopolamine). If atropine is used for the antidotal treatment of tabun poisoning, the addition of an anticonvulsive drug such as diazepam is suitable. If PANPAL is administered in case of tabun exposure threat, the resistance of the exposed organism as well as the efficacy of postexposure antidotal treatment are significantly increased. Unlike PANPAL, pyridostigmine is not practically effective against acute toxic effects of tabun.

Key words: Tabun; PANPAL; Pyridostigmine; Anticholinergic drugs; Acetylcholinesterase reactivators; Functional observatory battery; Mouse; Rat.

Úvod

Současná antidotní terapie akutních otrav nervově paralytickými látkami (NPL) obvykle obsahuje anticholinergní látku (nejčastěji atropin) a reaktivátor acetylcholinesterázy (AChE, EC 3.1.1.7). Atropin působí jako antagonist acetylcholinu na muskarinových cholinergních receptorech a reaktivátory AChE neboli oximy obnovují svým nukleofilním účinkem aktivitu inhibované AChE (10, 17, 20). Bohužel řada NPL je vůči běžné antidotní terapii poměrně rezistentní. Jednou z nejobtížnější léčitelnou otravou je akutní intoxikace tabunem. Přestože tabun (ethyl N,N-dimethylfosforamidokyanát) patří mezi nejstarší NPL, antidotní terapie akutních otrav touto noxou nebyla dosud uspokojivě vyřešena. Jednou z hlavních příčin obtížné terapie akutních otrav tabunem je zřejmě velmi nesnadná reaktivace tabunem inhibované AChE z důvodu přítomnosti volného elektronového páru na amidickém dusíku, který zaplňuje elektronovou vakanci ve vazbě fosfor–enzym a tím ztěžuje působení nukleofilních činidel včetně oximů (1, 4, 14). Existují celkem 4 cesty, jak zvýšit stávající účinnost antidotní terapie akutních otrav tabunem:

1. náhradou stávajících reaktivátorů AChE oximem s maximálním nukleofilním účinkem na komplex enzym–inhibitor
2. náhradou anticholinergika atropinu s převahou periferního účinku za cholinolytikum s prohloubeným centrálním účinkem
3. přidáním antikonvulziva k antidotní terapii otravy
4. kombinací antidotní terapie s farmakologickou profylaxí zvyšující odolnost exponovaného organismu i účinnost následné antidotní terapie

V této studii jsou zkoumány všechny čtyři cesty možného zvýšení účinnosti antidotní terapie akutní otravy tabunem. Je srovnávána účinnost všech klinicky zavedených oximů (pralidoxim, obidoxim, trimedoxim, methoxim, oxim HI-6), vedle atropinu jsou použity tři centrálně působící anticholinergika (benaktyzin, biperiden a skopolamin) a jako antikonvulzivní látka je použit diazepam. K farmakologické profylaxi otravy tabunem byla vedle běžně používaného pyridostigminu testována česká originální farmakologická profylaktická směs PANPAL, skládající se z pyridostigminu a dvou centrálně působících anticholinergních látek – benaktyzinu a trihe-

xyfenidylu (21). Účinnost profylaktických a terapeutických antidot vůči tabunu byla hodnocena z hlediska jejich schopnosti zabránit akutním neurotoxickým a letálním účinkům tabunu po jeho podání experimentálnímu zvířeti.

Materiál a metody

Jako pokusná zvířata byli použiti samci bílých myši kmene NMRI chovu Konárovice o hmotnosti 20–26 g nebo samci bílých potkanů kmene Wistar téhož chovu o hmotnosti 180–210 g. Pokusná zvířata byla krmena standardní Larsenovou dietou a vodou ad libitum.

Účinnost vybraných reaktivátorů AChE byla testována *in vitro* s využitím homogenátu mozku potkana jako zdroje acetylcholinesterázy (16) a poté *in vivo* na potkanech otrávených i. m. dávkou tabunu odpovídající hodnotě LD₅₀ cestou stanovení procenta reaktivace AChE v krvi, bránici a mozku 30 min po otravě a následné terapii. Aktivita AChE byla měřena spektrofotometrickou metodou podle Ellmana (3).

Vliv volby anticholinergika, přidání antikonvulziva či farmakologické profylaxe na účinnost antidotní terapie akutní otravy tabunem byla hodnocena cestou sledování úmrtnosti experimentálních zvířat otrávených i. m. postupně se zvyšujícími dávkami tabunu a léčených i. m. předem zvolenými kombinacemi antidot za 1 min po intoxikaci. Anticholinergika i reaktivátory AChE byly podávány v ekvielektivní dávce odpovídající 2 % hodnoty jejich LD₅₀. Diazepam byl pokusným zvířatům podáván v dávce 1 mg/kg hmotnosti. Některým skupinám zvířat byl 2 hodiny před vlastní intoxikací perorálně podáván samotný pyridostigmin (v dávce 5,82 mg/kg) nebo na katedře toxikologie VLA JEP vyvinutá originální profylaktická směs PANPAL, skládající se z pyridostigminu (stejná dávka), benaktyzinu (70 mg/kg) a trihexyfenidylu (16 mg/kg). Úmrtnost léčených experimentálních zvířat v průběhu 24 hodin byla srovnávána s úmrtností neléčených experimentálních zvířat a ze získaných údajů byly počítány hodnoty LD₅₀ s 95% intervalem spolehlivosti (IS) probitovou metodou (19). Účinnost jednotlivých profylaktických a terapeutických antidotních směsí byla vyjadřována poměrem mezi hodnotami LD₅₀ léčené a neléčené intoxikace – indexem účinnosti.

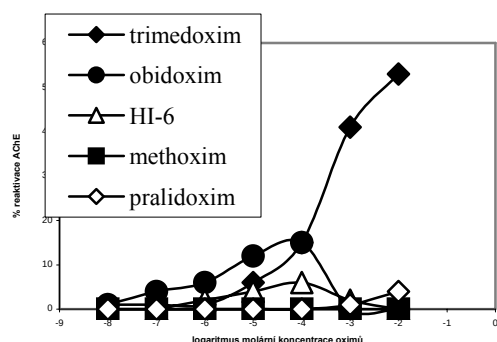
Význam farmakologické profylaxe a výběru vhod-

ného reaktivátoru AChE byl též hodnocen z hlediska jejich vlivu na tabunem vyvolané akutní příznaky neurotoxicity u potkanů. Neurotoxicita tabunu byla přitom hodnocena pomocí Funkční pozorovací baterie obsahující 40 měření senzorických, motorických a autonomních nervových funkcí včetně automatického měření motorické aktivity, z nichž některé jsou hodnoceny podle speciální škály (tab. 1), ostatní jsou měřeny v absolutních jednotkách (5).

Rozdíly mezi naměřenými hodnotami byly na základě statistického hodnocení považovány za signifikantní na 95% hladině významnosti ($p < 0,05$).

Výsledky

Výsledky testování schopnosti vybraných oximů reaktivovat tabunem inhibovanou AChE *in vivo* jsou shrnuty v tabulce 2. Získané údaje potvrzují všeobecně známou nízkou schopnost běžných oximů reaktivovat tabunem inhibovanou AChE. Přitom jako neúčinnější se jeví v minulosti používaný trimedoxim, který svou reaktivační účinností signifikantně předčí i neúčinnější používaný reaktivátor AChE – obidoxim, a to hlavně v CNS. Dosažené výsledky tak podporují poznatky z pokusů *in vitro*, které prokázaly, že z testovaných oximů pouze trimedoxim je schopen v koncentraci 10^{-2} M reaktivovat až 50% tabunem inhibované AChE (obr. 1).



Obr. 1: Srovnání míry reaktivace tabunem inhibované AChE vybranými oximy *in vitro* v závislosti na koncentraci oximu

Výsledky získané při hodnocení vlivu výběru anticholinergika a přidání antikonvulziva diazepam na schopnost antidotní terapie eliminovat letální účinky tabunu uvedené v tabulkách 3 a 4 jasně prokazují, že centrálně působící cholinolytika benaktyzin, biperiden či skopolamin statisticky významně zvyšují schopnost antidotní terapie eliminovat le-

tální účinky tabunu ve srovnání s atropinem (tab. 3). Přidáme-li k antidotní terapii látku s antikonvulzivním účinkem (diazepam), dosáhneme signifikantního zvýšení odolnosti pokusných zvířat vůči letálním dávkám tabunu, avšak pouze v případě, že antidotní terapie obsahuje jako anticholinergikum atropin, a to bez ohledu na výběr oximu (tab. 3–4). V případě použití centrálně působících anticholinergik se efekt diazepamu vůči eliminaci letálních účinků tabunu s výjimkou skopolaminu neprojevil (tab. 3).

Také samotná profylaxe PANPAlem může u myši i potkanů navodit stav zvýšené resistance vůči letálním dávkám tabunu, jak je dokumentováno v tab. 5 a 6. PANPAL je navíc schopen zvýšit účinnost antidotní terapie vůči letálním účinkům tabunu, jak vyplývá z údajů uvedených v tabulce 7. Naproti tomu samotný pyridostigmin nemá výraznější vliv ani na zvýšení resistance pokusných zvířat k letálním dávkám tabunu (zvláště u myši), ani na zvýšení schopnosti antidotní terapie eliminovat letální účinky vysokých dávek tabunu (tab. 5–7).

Ovlivnění schopnosti antidotní terapie eliminovat letální účinky vysokých dávek tabunu v podstatě odpovídá vlivu PANPALu i výběru vhodného reaktivátoru AChE na neuroprotektivní účinek antidotní terapie vůči tabunu. Již samotný PANPAL je schopen eliminovat celou řadu příznaků akutní neurotoxicity tabunu a je-li spojen s následnou antidotní terapií, zvyšuje její neuroprotektivní efekt (tab. 8). Ze současně používaných reaktivátorů AChE (pralidoxim, obidoxim, HI-6) vykázal nejvýraznější neuroprotektivní efekt obidoxim, což koresponduje s jeho schopností reaktivovat tabunem inhibovanou AChE a eliminovat letální účinky vysokých dávek tabunu (tab. 9).

Diskuse

Dosažené výsledky naznačily, jak je důležitá komplexní antidotní terapie akutní otravy tabunem zahrnující vedle terapeutických antidot i farmakologickou profylaxi, neboť akutní otravu tabunem nelze s dostatečnou účinností léčit pouze klasickou kombinací anticholinergika s oximem vzhledem k velmi nízké reaktivační schopnosti klinicky dostupných oximů (2, 6, 18).

Jedním z faktorů ovlivňujících účinnost antidotní terapie akutní otravy tabunem je správný výběr oximu, neboť se ukázalo, že existují statisticky významné rozdíly mezi jejich schopností reaktivovat

tabunem inhibovanou AChE a zabránit neurotoxi-

Tabulka 1

Funkční pozorovací baterie

PARAMETR	POUZE VELIČINY DISKRÉTNÍ									
	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7
Poloha v kleci				sedí/stoji	explor. aktivita	spí/leží	atonie	boční poloha	příkrčený	pokles hlavy
Obtížnost odchyty				pasivní	normální	zvýšená reakce	pohyb	útěk	agrese	
Obtížnost manipulace				pasivní	normální	silná reakce	vysoká reakce			
Svalový tonus	atonie	hypotonie	normální	hypertonie	rigidita	fasciculace				
Slzení			normální	mírné	silné	krusty	krusty zbarvené			
Postavení víček				otevřená	mírně přivřená	zpola přivřená	zavřená	ptóza		
Endo-exoftalmus		endo	normální	exo						
Srst			normální	zbarvená	rozcuchaná	zbarv.+ rozc.	lysina	poranění	jiné změny	piloerekce
Kůže			normální	bledá	zarudlá	cyanotická	pigmentace	studená	poraněná	
Salivace			normální	mírná	silná					
Nosní sekrece			normální	mírný	silný	zbarvený				
Klonické jevy			žádné	záškuby	nerytm. pohyb	slabý třes	silný třes	myoklonie	křeč	otřepávání
Tonické jevy			žádné	ext.rigidita	opistotonus	emprostotonus	prudké skoky	křeč		
Chůze			normální	ataxie	postižení pánevních končetin	prostrace	postižení hrudních končetin	chůze po špičkách	shrbená chůze	vláčí tělo
Skóre postižení chůze				žádné	mírně abnormální	zřetelně abnormální	značně abnormální			
Skóre pohyblivosti				normální	mírně snižená	zřetelně snižená	zcela nepohyblivá			
Aktivita				velmi nízká	občasná	snížená	normální	zvýšená	trvalá	
Tenze			žádná	místní (uši)	stupor					
Stereotypie			žádná	hlava	trup	čištění	běh	jiné		
Bizarní chování			žádné	hlava	trup	automutilace	abnormální pohyb	jiné		
Reakce na přiblížení				žádná	normální	zvýšená	energická	prudká		
Reakce na dotyk				žádná	normální	zvýšená	energická	prudká		
Reakce na zvuk				žádná	normální	zvýšená	energická	prudká		
Reakce na bolest				žádná	normální	zvýšená	energická	prudká		
Velikost zornic	mióza značná	mióza mírná	normální	mydriáza mírná	mydriáza značná					
Reakce na světlo			žádná	normální						
Dopad				normální	ataktický	bok	záda	vzpřim ze ZP	stimul v ZP+	stimul v ZP-

Tabulka 2

Míra reaktivace tabunem inhibované AChE vybranými oximy v krvi, bránici a mozku potkana

Terapie	Aktivita AChE (μkat/L nebo μkat/kg)		
	Krev	Bránice	Mozek
Atropin	1,18 ± 0,38 ^a	5,71 ± 2,62 ^a	24,9 ± 4,9 ^a
Atropin + pralidoxim (% reaktivace ^b)	1,38 ± 0,32 (1,8)	11,48 ± 4,19 (18,6 [*])	31,7 ± 10,8 (1,9)
Atropin + obidoxim (% reaktivace)	3,98 ± 0,63 (25,2 ^{***})	15,73 ± 2,42 (32,4 ^{***})	38,8 ± 7,2 (3,9)
Atropin + methoxim (% reaktivace)	1,55 ± 0,25 (3,4)	5,25 ± 1,42 (0)	28,8 ± 8,5 (1,1)
Atropin + HI-6 (% reaktivace)	1,50 ± 0,43 (2,9)	5,72 ± 2,10 (0)	24,9 ± 4,7 (0)
Atropin + trimedoxim (% reaktivace)	3,35 ± 0,81 (19,5 ^{***})	15,41 ± 2,47 (31,4 ^{***})	65,7 ± 11,2 (11,5 ^{***})

^aPrůměr ± směrodatná odchylka průměru, N = 8. Normální hodnota aktivity AChE v krvi potkana byla 19,5 (μkat/L), v bránici potkana 24,0 μkat/kg a v mozku potkana 293,3 μkat/kg.

^bProcento reaktivace bylo počítáno pomocí hodnot aktivity AChE: $1 - \frac{[(\text{oxim} + \text{atropin}) - (\text{kontrola s fyz. roztokem})]}{(\text{atropinová kontrola}) - (\text{kontrola s fyz. roztokem})} \times 100$.

^{*}Signifikantní rozdíl vůči atropinové kontrole na hladině významnosti $p < 0,05$ (^{***} $p < 0,001$) stanovený pomocí Studentova t-testu.

Tabulka 3

Ovlivnění hodnoty LD₅₀ tabunu obidoximem v kombinaci s atropinem, benaktyzinem, biperidenem či skopolaminem za přítomnosti nebo bez přítomnosti diazepam u myši (*představuje statistickou významnost vůči neléčené intoxikaci, ^xpředstavuje statistickou významnost vůči léčené intoxikaci bez diazepamu při $p < 0,05$).

Intoxikace	Terapie	LD ₅₀ (μg/kg) ± 95% IS	Index účinnosti
Neléčená	---	275,4 (269,3–281,6)	---
Léčená	obidoxim + atropin	454,9 (421,8–490,6)*	1,65
	obidoxim + atropin + diazepam	645,5 (568,9–732,4)* ^x	2,34
	obidoxim + benaktyzin	773,2 (636,7–939,1)*	2,81
	obidoxim + benaktyzin + diazepam	775,8 (695,7–865,2)*	2,82
	obidoxim + biperiden	716,9 (685,6–749,6)*	2,60
	obidoxim + biperiden + diazepam	715,5 (668,8–765,6)*	2,60
	obidoxim + skopolamin	716,1 (657,3–780,0)*	2,60
	obidoxim + skopolamin + diazepam	1074,0 (897,5–1285,3)* ^x	3,90

Tabulka 4

Ovlivnění hodnoty LD₅₀ tabunu reaktivátory AChE oximem HI-6, obidoximem a pralidoximem v kombinaci s atropinem za přítomnosti nebo bez přítomnosti diazepam u myši

(*představuje statistickou významnost vůči neléčené intoxikaci, ^xpředstavuje statistickou významnost vůči léčené intoxikaci bez diazepamu při $p < 0,05$).

Intoxikace	Terapie	LD ₅₀ (μg/kg) ± 95% IS	Index účinnosti
Neléčená	---	275,4 (269,3–281,6)	---
Léčená	oxim HI-6 + atropin	430,2 (414,0–444,2)*	1,56
	oxim HI-6 + atropin + diazepam	504,9 (447,1–568,9)* ^x	1,83
	obidoxim + atropin	454,9 (421,8–490,6)*	1,65
	obidoxim + atropin + diazepam	645,5 (573,8–732,4)* ^x	2,34
	pralidoxim + atropin	377,7 (355,8–400,9)*	1,37
	pralidoxim + atropin + diazepam	505,3 (448,4–569,5)* ^x	1,83

Tabulka 5

Vliv profylaxe samotným pyridostigminem či PANPAlem na hodnotu LD₅₀ tabunu u myši. Statistical významnost: * $p < 0,05$ (mezi pokusnými zvířaty bez profylaxe a s profylaxí), ^x $p < 0,05$ (mezi pokusnými zvířaty s profylaxí samotným pyridostigminem a PANPAlem).

Profylaxe	LD ₅₀ (μg/kg) ± 95% IS	Index účinnosti
---	275 (269–281)	---
samotný pyridostigmin	277 (261–295)	1,01
PANPAL	701 (655–789)* ^x	2,55

Tabulka 6

Vliv profylaxe samotným pyridostigminem či PANPAlem na hodnotu LD₅₀ tabunu u potkanů. Statistical významnost: * $p < 0,05$ (mezi pokusnými zvířaty bez profylaxe a s profylaxí), ^x $p < 0,05$ (mezi pokusnými zvířaty s profylaxí samotným pyridostigminem a PANPAlem).

Profylaxe	LD ₅₀ (μg/kg) ± 95% IS	Index účinnosti
---	128 (121–136)	---
samotný pyridostigmin	240 (220–262)*	1,88
PANPAL	285 (270–300)* ^x	2,23

Tabulka 7

Vliv farmakologické profylaxe na schopnost antidotní terapie eliminovat akutní letální účinky tabunu u potkanů. Statistická významnost: * $p < 0,05$ (mezi neléčenými pokusnými zvířaty bez profylaxe a neléčenými či léčenými pokusnými zvířaty s profylaxí), ^x $p < 0,05$ (mezi léčenými pokusnými zvířaty s profylaxí a bez profylaxe).

Profylaxe	Terapie	LD ₅₀ (μg/kg) ± 95% IS	Index účinnosti A	Index účinnosti B
---	---	128 (121–136)	---	---
---	obidoxim, atropin, diazepam	382 (340–430)*	2,98	---
samotný pyridostigmin	obidoxim, atropin, diazepam	412 (350–487)*	3,22	1,08
PANPAL	obidoxim, atropin, diazepam	990 (820–1180)* ^x	7,73	2,59

citě tabunu. Ze současně používaných reaktivátorů AChE se jako nejvhodnější pro antidotní terapii akutní otravy tabunem jeví obidoxim (10, 12). Oxim HI-6 tolik účinný vůči somanu (11) je naopak vůči tabunu velmi málo účinný. Jako perspektivní oxim pro terapii akutní otravy tabunem se jeví již dříve používaný a poté opuštěný reaktivátor AChE trimedoxim, který vykazuje *in vitro* stejně jako *in vivo* nejvyšší reaktivační účinnost vůči tabunem inhibované AChE.

Podobně jako v případě otravy somanem (7) pro dosažení dostatečně účinné antidotní terapie akutní otravy tabunem je vhodné nahradit běžně používaný atropin za anticholinergikum s prohloubenou centrální účinností (biperiden, benaktyzin či skopolamin) (9). Pokud je použit k antidotní terapii akut-

ní otravy tabunem atropin, je žádoucí doplnit tuto léčbu o látku s antikonvulzivním účinkem (diazepam) z důvodu mizivé schopnosti atropinu zabránit tabunem vyvolaným centrálním záchvatům vedoucím k tonicko-klonickým křečím (8).

Ani optimální složení antidotní terapie zahrnující nejúčinnější oxim, centrálně působící anticholinergikum a antikonvulzivum nezabrání letálním účinkům tabunu, pokud je podán v dávce přesahující trojnásobek hodnoty LD₅₀ (13). Proto je tak důležité v případě expozice tabunu kombinovat antidotní terapii s farmakologickou profylaxí. Použijeme-li preventivně v případě hrozby expozice živé síly tabunem český originální směsný profylaktický přípravek PANPAL, dosáhneme nejen zvýšení odolnosti exponovaného

organismu

vůči

neurotoxic-

Tabulka 8

Vliv profylaxe PANPAlem na neurotoxicitu tabunu

24 hodin		Kontrola		Panpal + tabun + A + obidoxim		Panpal + tabun		Tabun + A + obidoxim		Tabun	
Č.	Marker	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$
1	poloha v kleci	1,90	0,88	2,30	0,95	1,60	0,97	1,80	0,92	2,57	1,13
2	obtížnost odchyty	2,10	0,32	1,70	0,48	1,70	0,48	1,30***	0,48	2,00***	1,91
3	obtížnost manipulace	2,10	0,32	1,70	0,48	1,70	0,48	1,60	0,52	1,43***	0,79
4	svalový tonus	0,00	0,00	-0,50**	0,53	-0,7***	0,48	-0,2	0,42	-1,00***	0,82
5	slzení	0,00	0,00	0,40	1,26	0,00	0,00	1,20	1,93	2,29*	2,14
6	postavení víček	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,32	1,86*	1,07
7	endo-exoftalmus	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	srst	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,10	0,32	1,00*	1,41
9	kůže	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00*	1,41
10	salivace	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,71***	0,49
11	nosní sekrece	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,60	1,26	2,57***	1,13
12	počet vzpřímů	11,60	6,57	1,90***	2,08	3,30***	0,00	6,00*	3,59	2,43***	2,51
13	urinace	0,00	0,00	0,20	0,63	0,00	0,00	1,00	3,16	2,86	7,56
14	defekace	0,80	1,23	1,10	1,60	0,30	0,48	0,00	0,00	0,00	0,00
15	klonické jevy	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,43*	0,79
16	tonické jevy	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,86*	1,46
17	chůze	0,00	0,00	0,70*	0,82	1,20**	1,40	0,30	0,48	4,29***	3,09
18	skóre chůze	1,00	0,00	1,60*	0,70	1,80***	0,42	1,60*	0,97	3,43***	0,53
19	skóre pohyblivosti	1,00	0,00	1,30	0,48	1,40	0,70	1,00	0,00	2,29**	1,38
20	aktivita	3,70	0,95	3,30	0,67	2,70*	1,49	3,70	0,67	2,86	1,46
21	tenze	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
22	stereotypie	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,29	0,76
23	bizarní chování	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
24	reakce na přiblížení	1,90	0,32	1,70	0,48	1,60	0,52	2,40	0,52	1,00***	0,00
25	reakce na dotyk	1,10	0,32	1,30	0,48	1,20	0,42	1,40	0,70	1,14	0,38
26	reakce na zvuk	2,00	0,00	2,20	0,48	2,20	0,42	2,20	0,42	2,14	0,69
27	reakce na bolest	2,00	0,00	1,90	1,20	1,50	0,71	1,80	0,42	1,71	0,49
28	velikost zornic	0,00	0,00	0,00	0,00	0	0,00	0,00	0,00	-0,86**	0,90
29	reakce zornic na světlo	1,00	0,00	0,85	0,24	1,00	0,00	1,00	0,00	0,57*	0,45
30	dopad	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	3,86**	2,79
31	šíře stopy při dopadu	94,80	15,75	87,30	17,70	84,35	16,55	82,1 *	10,06	43,00***	30,25
32	síla hrudních končetin (kg)	2,26	0,74	2,34	0,63	2,68	0,47	2,05	0,51	1,43***	1,20
33	síla pánevních končetin (kg)	1,04	0,20	0,29	0,89	0,89	0,22	0,76***	0,12	0,74***	0,65
34	síla všech končetin (kg)	5,63	0,72	4,73**	0,61	5,22	0,55	4,63***	0,63	2,64***	1,79
35	příjem potravy (%)	100,00	0,00	100,00	0,00	95,00*	5,27	100,00	0,00	50,00***	0,00
36	hmotnost (g)	221,90	16,43	223,10	12,68	221,80	7,41	216,40	10,45	193,57**	14,36
37	rektální teplota (°C)	37,61	0,42	37,84	0,41	37,87	0,24	37,20*	0,36	37,22*	0,20
38	vertikální aktivita (No/10 min)	78,00	44,56	12,70***	13,35	40,90*	27,82	23,30***	24,21	3,00***	6,03
39	horizont. aktivita (No/10 min)	320,70	90,60	115,20***	78,17	200,60*	104,41	156,9***	81,38	38,57***	50,22
40	celková aktivita (No/10 min)	398,70	130,20	127,90***	89,22	241,50*	129,77	180,20***	102,40	41,57***	55,79
		n = 10		n = 10		n = 10		n = 10		n = 7	

Tabulka 9

Vliv výběru oximu na neurotoxicitu tabunu

	24 hodin	Kontrola		Tabun + atropin		Tabun + atropin + pralidoxim		Tabun + atropin + HI-6		Tabun + atropin + obidoxim		Tabun	
Č.	Marker	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$
1	poloha v kleci	2,00	0,00	3,00	0,00	2,75	0,71	3,00	0,00	2,56	0,88	2,50	0,84
2	obtížnost odchyty	2,00	0,00	1,00***	0,00	1,12**	0,36	1,11***	0,33	2,78	1,30	1,33*	0,52
3	obtížnost manipulace	2,00	0,00	1,00***	0,00	1,12**	0,35	1,11***	0,33	2,22	0,44	1,17*	0,41
4	svalový tonus	0,00	0,00	-1,00***	0,00	-0,87**	0,35	-0,89**	0,33	-0,11	0,33	-0,67*	0,52
5	slzení	0,00	0,00	0,89	1,76	0,89	1,76	0,11	0,33	0,00	0,00	2,00	2,19
6	postavení víček	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,17	0,41
7	endo-exoftalmus	0,00	0,00	0,00	0,00	0,87**	0,33	0,44	0,50	0,00	0,00	0,83**	0,37
8	srst	0,00	0,00	0,00	0,00	0,12	0,35	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	kůže	0,00	0,00	0,00	0,00	0,75	1,04	0,67	1,00	0,44	0,88	0,00	0,00
10	salivace	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	nosní sekrece	0,00	0,00	1,50	1,60	1,88*	1,56	0,33	1,00	1,78**	1,48	1,67*	1,51
12	počet vzpřímů	10,63	6,44	0,50***	1,41	0,13***	0,35	2,11**	3,30	2,33**	1,73	1,17**	0,75
13	urinace	2,88	4,94	5,00	7,15	1,75	2,43	3,78	6,22	1,67	3,64	2,83	5,98
14	defekace	0,25	0,71	0,37	1,06	0,50	0,92	0,44	1,01	0,78	1,20	0,17	0,41
15	klonické jevy	0,00	0,00	1,50**x	0,92	2,12**x	1,36	1,11	1,45	0,11	0,33	0,33	0,82
16	tonické jevy	0,00	0,00	0,37	1,06	1,12	1,55	0,00	0,00	0,00	0,00	2,50**	1,22
17	chůze	0,00	0,00	4,75***	2,37	5,75***	1,98	1,55	1,81	1,00	1,05	4,67***	2,42
18	skóre chůze	1,00	0,00	2,38***	0,52	2,63***	0,52	2,22***	0,66	1,67**	0,50	2,67**	0,82
19	skóre pohyblivosti	1,00	0,00	2,38***	0,52	2,50**	0,75	2,11***	0,33	1,11	0,33	1,83**	0,75
20	aktivita	4,00	0,00	3,50	0,53	2,62	1,19	3,55	0,88	3,88	0,78	2,50***	0,54
21	tenze	0,00	0,00	0,12	0,35	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
22	stereotypie	0,00	0,00	0,12	0,35	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	2,00
23	bizarní chování	0,00	0,00	0,12	0,35	0,25	0,46	0,22	0,44	1,11	1,17	0,83	1,60
24	reakce na přiblížení	2,00	0,00	1,75	0,71	1,63	0,52	1,33	0,50	1,78	0,44	1,33	0,52
25	reakce na dotyk	2,00	0,00	2,12	0,64	1,63	0,52	1,44	0,53	1,78	0,44	1,67	0,52
26	reakce na zvuk	2,00	0,00	3,12**	0,83	3,00***	0,00	2,55*	0,53	2,22	0,44	2,83**	0,41
27	reakce na bolest	2,00	0,00	1,75	0,71	1,62	0,52	1,78	0,44	1,78	0,44	1,83	0,41
28	velikost zornic	0,00	0,00	-0,12	0,35	-0,50	0,53	0,00	0,00	0,33	0,50	-0,33	0,52
29	reakce zornic na světlo	1,00	0,00	1,00	0,00	0,88	0,23	0,94	0,17	1,00	0,00	1,00	0,00
30	dopad	1,00	0,00	1,12	0,35	1,00	0,00	1,11	0,33	1,00	0,00	1,17	0,41
31	šíře stopy při dopadu	101,81	11,75	71,13***	11,23	65,81***	9,15	81,44***	14,91	88,56	14,63	76,17***	14,82
32	síla hrudních končetin (kg)	3,07	0,42	1,98**	0,51	2,17**	0,57	2,20**	0,77	2,40	0,66	2,18**	0,53
33	síla pánevních končetin (kg)	1,14	0,34	0,44***	0,14	0,66*	0,32	0,61**	0,28	0,84*	0,20	0,58**	0,21
34	síla všech končetin (kg)	7,45	2,95	2,56***	0,84	3,85***	1,03	4,03***	0,94	5,01**	0,77	3,75***	1,07
35	příjem potravy (%)	100,00	0,00	50,00***	0,00	30,00***	0,00	80,00***	0,00	60,00***	0,00	20,00***	0,00
36	hmotnost (g)	209,75	10,86	193,63**	6,70	205,00	11,16	206,33	11,16	211,11	13,11	195,67*	8,09
37	rektální teplota (°C)	37,51	0,41	35,95***	0,49	35,84***	0,59	36,60*	1,11	36,56***	0,46	36,42**	0,80
38	vertikální aktivita (No/10 min)	155,75	51,14	0,00***	0,00	1,00***	1,85	10,89***	23,35	8,78***	13,39	40,00**	62,43
39	horizont. aktivita (No/10 min)	449,38	90,25	31,63***	37,96	29,13***	29,63	64,67***	115,96	67,33***	56,54	105,0***	125,60
40	celková aktivita (No/10 min)	605,13	117,86	31,63***	37,96	30,13***	31,13	75,56***	138,96	76,11***	67,09	145,0***	182,60

		n = 8	n = 7	n = 8	n = 8	n = 8	n = 5
--	--	-------	-------	-------	-------	-------	-------

kým účinkům tabunu (15) i vůči akutním letálním účinkům tabunu, ale také zvýšení účinnosti následné antidotní terapie bez ohledu na její složení (13). Na rozdíl od PANPALu je schopnost běžně používaného profylaktického prostředku obsahujícího pouze pyridostigmin eliminovat akutní neurotoxické účinky stejně jako letální toxické účinky tabunu minimální (13, 15).

Poděkování

Autoři děkují E. Reslové, J. Uhlířové a E. Vodákové za technickou spolupráci a Mgr. V. Bláhovi za pomoc při statistickém zpracování výsledků. Dále děkují MO ČR za finanční pomoc formou grantu číslo OBVLAJEP20032.

Literatura

- CABAL, J. – BAJGAR, J. Tabun – návrat po padesáti letech. *Chem. Listy*, 1999, vol. 93, p. 27–31.
- CLEMENT, JG. – SHILOFF, JD. – GENNINGS, C. Efficacy of a combination of acetylcholinesterase reactivators, HI-6 and obidoxime, against tabun and soman poisoning in mice. *Arch. Toxicol.*, 1987, vol. 61, p. 70–75.
- ELLMAN, GL., et al. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharmacol.*, 1961, vol. 7, p. 88–95.
- ETO, M. *Organophosphorus pesticides: organic and biological chemistry*. Cleveland, CRC Press Inc., 1976, p. 142.
- FRANTÍK, E. – HORNYCHOVÁ, M. Clustering of neurobehavioral measures of toxicity. *Homeostasis*, 1995, vol. 36, p. 9–25.
- JOKANOVIC, M., et al. Oxime-induced reactivation of acetylcholinesterase inhibited by phosphoramidates. *Toxicol. Lett.*, 1996, vol. 85, p. 35–39.
- KASSA, J. The influence of anticholinergic drug selection on the effectiveness of oximes against soman-induced supraletal poisoning in mice. *Acta Med. (Hradec Králové)*, 2001, vol. 44, no. 2, p. 77–79.
- KASSA, J. Vliv diazepamu na schopnost antidotní terapie eliminovat akutní letální účinky tabunu u myší. *Voj. zdrav. Listy*, 2002, vol. 71, č. 3, s. 121–125.
- KASSA, J. The influence of anticholinergic drug and oxime selection on the effectiveness of antidotal treatment against tabun-induced poisoning in mice. *Acta Med. (Hradec Králové)*, 2002, vol. 45, no. 2, p. 75–78.
- KASSA, J. Review of oximes in the antidotal treatment of poisoning by organophosphorus nerve agents. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 2002, vol. 40, no. 6, p. 803–816.
- KASSA, J. – CABAL, J. A comparison of the efficacy of a new asymmetric bispyridinium oxime BI-6 with currently available oximes and H oximes against soman by in vitro and in vivo methods. *Toxicology*, 1999, vol. 132, p. 111–118.
- KASSA, J. – KREJČOVÁ, G. Neuroprotective effects of currently used antidotes in tabun-poisoned rats. *Pharmacol. Toxicol.*, 2003, vol. 92, no. 6, p. 258–264.
- KASSA, J. – VACHEK, J. A combination of the efficacy of pyridostigmine alone and the combination of pyridostigmine with anticholinergic drugs as pharmacological pretreatment of tabun-poisoned rats and mice. *Toxicology*, 2002, vol. 177, p. 179–185.
- KOPLOVITZ, I., et al. Dose-response effects of atropine and HI-6 treatment of organophosphorus poisoning in guinea pigs. *Drug Chem. Toxicol.*, 1995, vol. 18, p. 119–136.
- KREJČOVÁ, G. – KASSA, J. Neuroprotective efficacy of pharmacological pretreatment and antidotal treatment in tabun-poisoned rats. *Toxicology*, 2003, vol. 185, p. 129–139.
- KUČA, K. – KASSA, J. A comparison of the ability of new bispyridinium oxime – 1-(4-hydroxyiminomethylpyridinium)-4-(4-carbamoylpyridinium) butane dibromide and currently used oximes to reactivate nerve agent – inhibited rat brain acetylcholinesterase by in vitro methods. *J. Enzym. Inh. Med. Chem.*, 2003, vol. 18, no. 6, p. 529–535.
- MARRS, TC. Organophosphate poisoning. *Pharmacol. Ther.*, 1993, vol. 58, p. 51–66.
- PUU, G. – ARTURSSON, E. – BUCHT, G. Reactivation of nerve agent inhibited acetylcholinesterases by HI-6 and obidoxime. *Biochem. Pharmacol.*, 1986, vol. 35, 1505–1510.
- TALLARIDA, R. – MURRAY, R. *Manual of pharmacological calculation with computer programs*. New York, Springer-Verlag, 1987. 145 p.
- TAYLOR, P. Anticholinesterase Agents. In HARDMAN, JG. – LIMBIRD, LE. (eds.). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, McGraw Hill, 1996, p. 161–176.
- VACHEK, J., et al. Současné možnosti léčby otravy organofosfáty. *Sbor. věd. Prací VLA JEP Hradec Králové*, 1993, vol. 116, p. 67–95.

Korespondence: Plk. doc. MUDr. Jiří Kassa, CSc.
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: kassa@pmfhk.cz

Do redakce došlo 3. 3. 2004