Časopis výzkumu a aplikací v profesionální bezpečnosti (JOSRA). JOSRA 2 - 2011, roč. 4.

Současné poznatky o zpuchýřujících látkách: charakteristika, toxicita, klinické projevy

29.07.2011

CURRENT KNOWLEDGE ABOUT BLISTER AGENT: CHARACTERISTICS, TOXICITY, CLINICAL MANIFESTATIONS

Vladimír Pitschmann[1], Zdeněk Hon[2], Leoš Navrátil[2]

[1]ORITEST spol. s r.o., Staropramenná 17, 150 00 Praha 5, pitschmann@oritest.cz

[2]ČVUT v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství, Nám. Sítná 3105, 272 01 Kladno, zdenek.hon@fbmi.cvut.cz , leos.navratil@fbmi.cvut.cz

klinické projevy | toxicita | zpuchýřující látky

Abstrakt

Článek shrnuje nejnovější poznatky o jedné kategorii významných bojových chemických látek, kterými jsou látky zpuchýřující. V článku jsou shrnuty fyzikální a chemické vlastnosti zpuchýřujících látek, mechanismus jejich toxického účinku, toxicita a klinický průběh otravy po zasažení těmito látkami. Zasažení zpuchýřujícími látkami se vyznačuje zpožděním nástupu typických symptomů intoxikace (latentní periodou). Látky této skupiny pronikají všemi branami vstupu a vyvolávají charakteristické příznaky a následky při zasažení očí, dýchacích cest a kůže. Ochrana proti zpuchýřujícím látkám je extrémně obtížná, protože tyto látky snadno penetrují všemi druhy materiálů. K charakteristickým fyzikálním vlastnostem patří především vysoká stálost v terénu.

Klíčová slova: zpuchýřující látky, toxicita, klinické projevy

Abstract

The article reports on the latest findings of a category of chemical warfare agents, which lead to substances blistering. This is potentially exploitable in chemical weapons, which due to their intoxication symptoms represent a serious risk to the population, and can drastically affecting the integrated rescue system. Dangerous findings include the drums and ampoules designed to house these substances, which are stored on unauthorized sites. The article summarizes the possibilities of diagnosis of acute poisoning vesicant agents, laboratory diagnostic methods, the newest procedures in the treatment of poisoning, respiratory protection, and body surface area, and methods for decontamination of those agents that become affected.

Keywords: blister agent, toxicity, clinical manifestations

Úvod

Přesto, že již v roce 1997 nabyla platnost *Úmluva o zákazu vývoje, výroby, hromadění zásob a použití chemických zbraní a o jejich zničení*, vojenské i nevojenské hrozby použití bojových chemických látek, byť v omezené míře, přetrvávají. Pro bezpečnost České republiky nadále zůstávají nejvážnější hrozbou různé projevy terorismu spojené s použitím komerčně dostupných chemikálií, ale vyloučit nelze ani použití některých bojových chemických látek. V současné době jsou časté i nálezy nepovoleně skladovaných sudů a ampulí, jež obsahují neznámé a tudíž i potenciálně nebezpečné chemikálie. V tomto kontextu představují pro civilní obyvatelstvo a zasahující složky integrovaného záchranného systému vážné riziko zpuchýřující látky, které se vyznačují specifickými projevy intoxikace. Eliminace nebo snížení následků použití zpuchýřujících látek není možné bez dobré znalosti jejich vlastností, včetně současných poznatků z oblastí mechanismu toxického účinku, klinických příznaků, diagnostiky, léčby intoxikace, ochrany a dekontaminace.

Charakteristika zpuchýřujících látek

Zpuchýřující látky[1] tvoří skupinu letálních **bojových chemických látek (BCHL)**, které se vyznačují cytostatickým a cytotoxickým účinkem. Na místě kontaktu vyvolávají výrazné patologické změny ve strukturách tkáně, které se projevují jako zánětlivá nekrotická reakce s typickými puchýři a vředy na sliznicích a kůži. Nicméně místní změny na branách vstupu jsou u těžších případů překryty celkovými příznaky otravy.

Skupina zpuchýřujících látek zahrnuje velké množství strukturně rozmanitých organických sloučenin, které patří mezi halogenalkylsulfidy, halogenalkylaminy, halogenalkylarsany a halogenoximy [1-6]. Prototypem a zároveň suverénně nejvýznamnějším představitelem těchto látek je bis(2-chlorethyl)sulfid, známý pod názvem **yperit**, Lost, mustard gas (hořčičný plyn), sulfur mustard nebo pod kódovým označením H (Levinsteinův yperit) a HD (destilovaný yperit). Později byla zavedená jeho analoga 1,2-bis[(2-chlorethyl)sulfanyl]ethan (**sesqui-yperit**, polutornyj iprit, Q) a bis{2-[(2-chlorethyl)sulfanyl]ethyl}ether (**kyslíkatý yperit**, T). Podskupinu halogenalkyalaminů, označovanou termínem **dusíkové yperity**, tvoří bis(2-chorethyl)ethylamin (HN-1), bis(2-chorethyl)-methylamin (HN-2) a tris(2-chlorethy)amin (HN-3). Nejdůležitějším představitelem halogenalkylarsanů je dichlor(2-chlorvinyl)arsan, známý pod názvem **lewisit** (L). Menší význam mají dichlorfenylarsan (PD), dichlorethylarsan (ED) a dichlormethylarsan (MD). Do podskupiny oximů je zařazen **fosgenoxim** (dichlorformaldoxim, CX), ačkoli není typickým představitelem zpuchýřujících látek.

V poslední době je pozornost toxikologů i vojenských chemiků věnovaná látkám ze skupiny polychlorovaných dibenzodioxinů a dibenzofuranů, u nichž se nápadně manifestuje i účinek na pokožku. Pro jejich schopnost vyvolat charakteristické patologické změny na pokožce je někteří odborníci zařazují do skupiny zpuchýřujících látek (srovnej některé cizojazyčné názvy) [7]. Nejvýznamnějším představitelem těchto sloučenin náležejícím k extrémně toxickým organickým polutantům je 2,3,7,8-tetrachlordibenzo-p-dioxin (**dioxin**, TCDD).

Fyzikální a chemické vlastnosti

Klasické zpuchýřující látky jsou bezbarvé až nažloutlé kapalné sloučeniny s poměrně vysokým bodem varu, vysokou hustotou, nízkou výparností a vysokou hutnotou par, vysokou schopností penetrace, poměrně vysokou chemickou stabilitou a stálostí v terénu. Výjimku v tomto smyslu představuje fosgenoxim (t**ab 1).** Dioxin je bílá krystalická látka bez zápachu, která taje při 305 ^{o}C. Ve vodě je prakticky nerozpustná (obecně rozpustnost polychlorovaných dibenzodioxinů klesá s obsahem chlóru), odolává hydrolýze, účinku kyselin a zásad, ale i teplotám do 700 ^{o}C. Degradace dioxinu v půdě je odhadovaná na 3-12 let.

Z hlediska chemické reaktivity se jedná o sloučeniny s výraznými dispozicemi k alkylačním reakcím. Patří mezi tzv. bifunkční nebo polyfunkční alkylační činidla, která jsou schopná vytvářet intramolekulární i intermolekulární můstky.

V chemické munici nebo jiných prostředcích napadení se mohou vyskytovat samostatně, ale také v různých taktických směsích. V minulosti byly navrženy základní taktické receptury HT, HQ nebo nejznámější HL, která při složení 37 % yperitu a 63 % lewisitu tuhne při -25 ^{o}C, má hutnotu par 6,5 a maximální koncentraci par 2730 mg.m^{-3} (při 20 ^{o}C). Schopnost yperitu rozpouštět ostatní BCHL je ovšem obecná, jsou známé například jeho směsi s fenyldichlorarsanem, difosgenem, chlorpikrinem nebo s nervově paralytickými látkami sarinem a somanem. V minulosti byly testovány i směsi yperitu s některými biologickými agens. Tato okolnost pozměňuje fyzikálně-chemickou a toxikologickou charakteristiku zpuchýřujících látek, znesnadňuje jejich diagnózu a neobyčejně komplikuje terapii [1-5,8].

	HD	HN-3	L	CX
CAS	505-60-2	555-77-1	541-25-3	1794-86-1
Mol. hmotnost	159,07	204,52	207,31	113,93
Bod varu, ^{o}C	228	230 – 235	190	129
Bod tuhnutí, ^{o}C	14,5	- 4	- 18	39 - 43
Hustota kapaliny, g.ml^{-1} (25°C)	1,269	1,235	1,879	-
Hutnota par	5,5	7,1	7,1	3,9
Max. koncentrace, mg.m^{-3} (25°C)	906	120	3 860	137 000 (50 ^{o}C)
Zápach	česnek, hořčice	slabě po aminech	pelargónie	pichlavý
Rychlost hydrolýzy	$t_{1/2}$ = 5 min (25 ^{o}C)	velice pomalá	rychlá	pomalá
Produkt hydrolýzy(kromě HCl)	thiodiglykol, sulfoniové agregáty	triethanolamin	2-chlorvinylarsanoxid	hydroxylamin
Rozpustnost ve vodě	asi 0,9 g.l^{-1}	asi 0,08 g.l^{-1}	0,5 g.l^{-1}	dobrá

Tab. 1: Některé fyzikální a chemické vlastnosti vybraných zpuchýřujících látek [3,9]

Mechanismus toxického účinku

Yperit

Navzdory vysoké pozornosti věnované studiu yperitu a dusíkových yperitů není mechanizmus jejich toxického účinku ještě zcela prozkoumán[2]. V současné době se vysvětluje celým komplexem postupně nebo současně probíhajících procesů – působením hydrolyticky uvolněné kyseliny chlorovodíkové, radiomimetickým účinkem, interakcí s aminokyselinami, peptidy, bílkovinami a s enzymy, ale zejména zásahem do metabolizmu nukleoproteinů [7,10-16].

Působení kyseliny chlorovodíkové

Yperit, jenž je dobře rozpustný v lipidech, rychle, během 20 až 30 minut, proniká do buněk, v nichž snadno podléhá hydrolytické disociaci za vzniku kyseliny chlorovodíkové, která mění pH prostředí a vyvolává první příznaky narušení buněčných struktur.

Radiomimetický účinek

Yperit vytváří reaktivní thiraniový kation, který vyvolává disociaci vody a lipidů a způsobuje radiomimetický účinek, jenž je v mnohém podobný působení ionizujícího záření. Mezi první napadené cílové struktury patří lymfocyty a leukocyty odpovědné za imunitu organizmu. Dochází k inhibici celé řady enzymů a enzymatických systémů včetně diaminooxidázy, která zajišťuje inaktivaci histaminu. V důsledku toho se histamin kumuluje ve velkých koncentracích a vyvolává procesy vnímané jako popáleniny. Napadené jsou zejména tkáně a orgány, v nichž probíhá zvýšené buněčné dělení.

Reakce s aminokyselinami, peptidy a bílkovinami

Byla popsána řada reakcí yperitu s jednotlivými funkčními skupinami aminokyselin, peptidů a bílkovin, zejména s karboxylovou (-COOH), sulfanylovou (-SH), aminovou ($-NH_2$) nebo fosfátovou skupinou vyskytující se např. u prekurzorů nukleových kyselin, nukleozidů, různých substrátů a prvků energetického metabolizmu. Vznikají přitom komplexy s výrazně změněnými vlastnostmi původních látek, které tak nejsou schopny plnit svoji biogenní funkci. V případě bílkovin mohou vznikat i komplexy se změněnými imunobiologickými vlastnostmi, které působí na autologní organizmus jako cizorodá bílkovina. Modelovým příkladem může být reakce yperitu s redukovanou formou glutathionu, který působí jako antioxidant a ochraňuje buňku před účinkem toxických volných radikálů. V důsledku rychlého navázání yperitu na -SH skupinu glutathionu se však tato ochranná vlastnost ztrácí. Kromě toho jsou narušeny i jeho další biochemicky důležité funkce (glutathion slouží jako koenzym některých enzymů, zúčastňuje se transportu aminokyselin přes buněčné membrány).

Vliv na enzymy a enzymatické systémy

Yperit relativně snadno reaguje s mnoha enzymy, což jsou ve své podstatě také proteiny. Významně postihuje zejména energetický metabolizmus. V procesu glykolýzy spotřebovává nebo vyčerpává koenzym nikotinamidadenindinukleotid (NAD), který působí katalyticky na přenos elektronu při syntéze adenosintrifosfátu (ATP). Při zástavě syntézy ATP dochází k jeho vyčerpání a následným sekundárním změnám, které se projeví až odpadáváním životních funkcí buňky. Účinkem na enzym hexokinázu napadá yperit první stupeň fosforylace glukózy, jímž je přenos fosfátové skupiny z ATP na glukózu. Je zajímavé, že ve vysokých koncentracích je yperit účinným inhibitorem mozkové acetylcholinesterázy, čímž někteří autoři vysvětlují projevy celkové otravy organizmu při zasažení vysokými dávkami, podobné některým projevům zasažení nervově paralytickými látkami.

Vliv na nukleoproteiny buněčných jader

Rozhodujícím zásahem yperitu jsou ribonukleové kyseliny (RNA) a hlavně kyselina deoxyribonukleová (DNA), která je u buněčných organizmů nositelkou genetické informace. V obou případech se yperit projevuje jako účinné monofukční i bifunkční alkylační činidlo, které napadá purinové a pyrimidinové báze nukleových kyselin, zejména guanin, adenin a

cytosin, za vzniku alkylderivátů, jež jsou nestabilní a uvolňují se z řetězce. Při působení yperitu i dusíkových yperitů na DNA bylo popsáno příčné spojení („cross-linking“) mezi dvěma vlákny DNA alkylací guaninů s reaktivními centry na N-7 (**schéma 1**). V závislosti na stupni poškození DNA mutuje, stává se velice labilní, degraduje a zejména v důsledku vytvoření příčného spojení ztrácí schopnost replikace. Blokováním transkripce je postižena syntéza RNA a následně syntéza proteinů, což vede k buněčné smrti. Pro yperit je charakteristická zejména inhibice tvorby protilátek, jejímž důsledkem je oslabení a případně selhání imunitního systému organizmu [17].

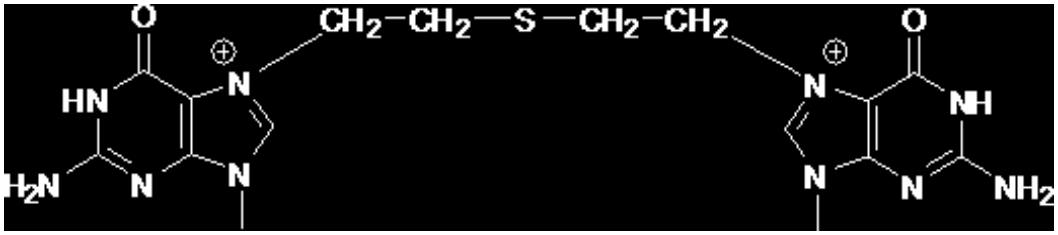

Schéma 1. Alkylace reziduí guaninu yperitem („cross linking“)

Lewisit

Lewisit po vstupu do tkání hydrolyzuje za vzniku 2-chlorvinylarsanoxidu a kyseliny chlorovodíkové, která zvyšuje pH a způsobuje nekrózu tkáně. Jako alkylační látka napadá lewisit mnohé biopolymery a je schopen vytvářet i intramolekulární nebo intermolekulární můstky. Reaktivní skupina – AsCl2 přednostně reaguje s několika desítkami biologicky aktivních látek obsahujících – SH skupinu, zejména s enzymy, které regulují energetický metabolizmus. Klíčovým faktorem je zřejmě inhibice činnosti pyruvátdehydrogenázy, což vede k omezení glykolýzy a vyčerpání ATP. Lewisit reaguje také s glutathionem se všemi důsledky popsanými u yperitu. Konečným efektem je buněčná smrt. Podobné závěry platí i pro ostatní zpuchýřující arsany, které však na rozdíl od lewisitu nedisponují reaktivní 2-chlorvinylovou skupinou. Schopnost atakovat thioly se přirozeně neztrácí ani po hydrolýze na organické nebo anorganické sloučeniny trojmocného arsenu [1,14].

Fosgenoxim

Mechanizmus toxického účinku fosgenoximu není uspokojivě prostudován. Kromě alkylační teorie existuje celá řada hypotéz založených na představě o nekróze tkáně navozené účinkem chlóru a kyseliny chlorovodíkové nebo o toxickém účinku oximové a karbonylové skupiny. Na molekulární úrovni fosgenoxim zřejmě nejvíc ovlivňuje aktivitu některých enzymů [1,14].

Dioxin

Mechanizmus toxického účinku dioxinu je předmětem intenzivního studia. Z hlediska chemické reaktivity je dioxin polyfunkční alkylační činidlo schopné alkylovat nejrůznější buněčné biopolymery včetně DNA. Podle dosavadních poznatků klíčovou roli při jeho biologickém působení sehrává cytoplazmatický Ah receptor, který po aktivaci vyvolává změny v biochemických a buněčných procesech. Aktivovaný receptor způsobuje okamžitou aktivaci tyrosinových kináz a zvýšenou transkripci některých genů vnímavých vůči dioxinům, mezi nimi i genů, které vyvolávají syntézu enzymů, jako je cytochrom P4501A1, 1A2, 1B1, glutathion S-transferáza a UDP-glukuronosyltransferáza. Důsledkem jsou poruchy funkce žláz s vnitřní sekrecí, hormonální poruchy a změny v buněčných procesech včetně růstu a dělení [7,18,19].

Toxicita

Ačkoli toxicita klasických zpuchýřujících látek není srovnatelná s nervově paralytickými látkami, rozhodně ji nelze ignorovat. Letální dávka LD_{50} pro yperit, dusíkové yperity a lewisit činí asi 1400 mg (20 $mg.kg^{-1}$) perkutánně (kapalina). Letální koncentrace LCt_{50} je 1000 $mg.min.m^{-3}$ inhalačně, nebo 5000 až 10 000 $mg.min.m^{-3}$ perkutánně

(páry). Uvádí se, že yperity T a Q jsou několikanásobně toxičtější. Arsenové sloučeniny ED, MD a PD mají hodnotu LCt_{50} v rozmezí od 2600 do 5000 mg.min.m^{-3} inhalačně. Letální koncentrace fosgenoximu LCt_{50} představuje 3200 mg.min.m^{-3} inhalačně, dávka 30 mg.kg^{-1} může být letální. Naproti tomu toxicita dioxinu převyšuje i toxicitu organofosfátů, hodnota jeho letální dávky LD_{50} činí 0,1 mg.kg^{-1} subkutánně. Je považován za nejúčinnější známý syntetický jed.

Klinický průběh otravy

Akutní otrava yperitem

V závislosti na vstupu do organizmu zasahuje yperit oči, dýchací cesty, pokožku, gastrointestinální trakt a vyvolává všeobecnou intoxikaci. Charakter intoxikace má řadu obecných klinických příznaků: bezbolestný kontakt (pouze u velice vysokých koncentrací v případě inhalačního působení se může u zasaženého objevit nutkání ke kýchání), doba latence, vznik chemických popálenin a nekróz na místě kontaktu, náklonnost k infekcím, oslabení ochranných imunologických reakcí zasaženého organizmu a náchylnost k sekundární infekci, snížená schopnost regenerace tkání a uzdravení organizmu, rozvoj kachexie a deprese, zvýšená citlivost na opakovaný kontakt s toxickou látkou a celá řada vážných následných stavů [1,7,12,14,16].

Účinek na oči

Na kontakt s yperitem nejcitlivěji reagují oči. **Lehká forma** vzniká už při koncentraci par 5 mg.m^{-3}. Po 0,5 až 3 hodinách dochází k pálení, pocitu cizího tělesa v oku, světloplachosti, slzení a otoku spojivek. Tento obraz nekomplikovaného zánětu spojivek odeznívá po 1-2 týdnech. **Střední forma** otravy s obrazem komplikovaného zánětu spojivek se rozvíjí při vyšších koncentracích par. Kromě očí jsou zasažená oční víčka a váčky, příznaky přetrvávají 20 až 30 dní. **Těžká forma** otravy vzniká zejména při zasažení kapalným yperitem. Po krátké době latence se rozvíjí zánět spojivek, za 2 dny dochází k zakalení rohovky s následnou nekrózou doprovázenou sekundární infekcí, jenž končí obvykle ztrátou zraku. Vnějším příznakem je deformace očních víček.

Účinek na dýchací cesty

Lehká forma zasažení dýchacích cest yperitem se projeví po době latence 12 hodin i více. Objevují se příznaky rinitidy, faryngitidy a laryngitidy, které odeznívají asi po 10 dnech. U **střední formy** otravy se po 6 hodinách dostaví příznaky faryngitidy a laryngitidy, za dva dny se rozvine klinický obraz yperitové tracheobronchitidy s nekrotickým charakterem. Odumřelá sliznice průdušnice a průdušek se může odloučit a být příčinou plicní atelektázy, pneumonie a hnisání. V případě **těžké formy** se už za 2 hodiny objeví a na druhý den dosahují vrcholu příznaky zápalu dýchacích cest. Za 3 dny se rozvine yperitová pneumonie, jednak působením samotné toxické látky a jednak vlivem sekundární infekce způsobené snížením obranyschopnosti organizmu. Průběh pneumonie komplikuje absces plic a následná plicní atelaktáza. Při inhalaci vysokých koncentrací nebo při aspiraci kapalného yperitu se rozvíjí nekrotická pneumonie doprovázená chrlením krve, těžkým dýcháním a leukopenií. Tyto příznaky se někdy podobají zasažení fosgenem, dostavují se poruchy vědomí a záchvaty křečí. Prognóza je vážná, otrava obvykle končí smrtí.

Účinek na pokožku

V závislosti na dávce mohou vznikat tři stádia intoxikace, erytematózní, bulózní a nekrotické, což odpovídá lehké, střední a těžké formě otravy. **Lehká forma** otravy vzniká při účinku par yperitu o koncentraci od 2 mg.m^{-3} po 3hodinové expozici nebo působením kapalné látky o hustotě zamoření 0,01 mg.cm^{-2}. Po době latence asi 12 hodin se objeví erytémy, za 4-5 dní dochází k pigmentaci s odlupováním pokožky, za 7-10 dní příznaky odeznívají a na místě erytémů zůstává pigmentace. **Střední forma** vzniká při koncentraci yperitových par 150 mg.m^{-3} nebo působením kapalné látky o hustotě zamoření 0,1 mg.cm^{-2}. Doba latence je 2-4 hodiny. Za 8-12 hodin se na pozadí erytémů objeví menší puchýřky („chemické popáleniny“), jejichž rozměry se postupně zvětšují a svého maxima dosahují za 4 dny.

Vytváří se erozivní povrch, jenž se za 2-3 týdny epitelizuje. **Těžká forma** otravy, typická pro zasažení kapalnou látkou, se manifestuje zjizveným povrchem puchýřů s narušenými okraji. S nástupem sekundární infekce se rozvíjí nekrotická dermatitida, která se hojí až 3-4 měsíce. I po uzdravení zůstávají bílé jizvy ohraničené pigmentací.

Dusíkový yperit působí rychleji, erytémy i puchýře jsou méně výrazné a nejeví tendenci ke splývání. Páry na pokožku nepůsobí.

Účinky při perorální otravě

Ačkoli je perorální otrava málo pravděpodobná, zejména při hrubém porušení režimových opatření (konzumace neprověřených potravin a nápojů) ji nelze vyloučit. Otrava gastrointestinálního traktu se vyznačuje krátkou dobou latence. Do jedné hodiny po požití kontaminované vody nebo potravin se dostavují bolesti v nadbřišku, nevolnost a úporné zvracení. Dochází k nekróze sliznice, objevuje se horečka a průjmy s příměsí krve. Při vyšších dávkách může dojít k perforaci žaludku nebo střev spojené se sepsí břišní dutiny a následným fatálním průběhem.

Účinky na centrální nervový systém

Většina zasažených už od doby 1. světové války měla nespecifické neuropsychické projevy otravy jako bolesti hlavy, úzkost, obavu z budoucnosti, neklid, zmatek a letargii. U íránských veteránů hospitalizovaných v průběhu počátečního stadia intoxikace byly pozorovány křeče.

Všeobecně toxický účinek

Všeobecně toxický účinek se projevuje zvýšením tělesné teploty, nevolností, zvracením, průjmy, poruchami srdečního rytmu, kardiovaskulární nedostatečností, kachexií, změnami krevního obrazu a toxickou nefropatií.

Zvláštnosti akutní otravy lewisitem

Zasažení párami lewisitu se projeví prakticky ihned. Dostaví se pronikavé dráždění očních spojivek a dýchacích cest, slzení, rýma, kýchání, škrabání v krku a slinění, tedy vesměs příznaky připomínající zasažení dráždivými látkami. Při vyšších dávkách je popisována bolest na hrudníku, neklid, nevolnost a dávení. Pokud postižený nezemře v důsledku šoku, v průběhu několika hodin se rozvine toxický otok plic, podobně jako v případě zasažení dusivými látkami. V důsledku poruch dýchání dochází k hypoxii. Pokud zasažený nezemře ani v tomto stádiu otravy, rozvine se nekrotická bronchopneumonie s rozsáhlým rozpadem plicní tkáně. Smrt může nastat v důsledku abscesu nebo plicní gangrény ve spojení s kardiovaskulárními poruchami. Při perorální otravě se okamžitě dostaví zvracení, rozvíjí se obraz postižení žaludeční sliznice a intoxikace. Při vysokých dávkách nastává do několika hodin smrt v důsledku kolapsu.

Lewisit způsobuje okamžitý pocit bolesti na pokožce. Erytém se začíná tvořit do 30 minut, puchýře do 8 až 12 hodin. Asi za dva dny se puchýře otevírají a objevuje se krvavá jizva. Hojení je rychlejší než v případě yperitu, trvá 2-3 týdny. Pigmentace chybí, ke vzniku sekundární infekce dochází zřídka. Ostatní halogenalkylarsany mají zpuchýřující vlastnosti v kapalném stavu, jejich páry na pokožku prakticky nepůsobí [1,14].

Zvláštnosti akutní otravy fosgenoximem

Účinek fosgenoximu je prakticky okamžitý. Koncentrace kolem 25 $mg.m^{-3}$ vyvolává ostrou bolest očí a slzení, vyšší koncentrace způsobují zánět rohovky a dočasnou ztrátu zraku. Účinek fosgenoximu jako inhalačního jedu je dosti podobný fosgenu. Vysoké koncentrace způsobují edém plic, narušují krevní oběh i CNS. Při kontaktu s pokožkou vyvolává fosgenoxim při koncentracích od 100 do 350 $mg.m^{-3}$, v závislosti na době expozice, okamžitý pocit bolesti jako po bodnutí včely nebo kontaktu s kopřivou (odtud jeho název „kopřivová látka“, Nesselstoff). Zasažená oblast pokožky do 30 sekund zbělá a je ohraničena červeným kruhem. Pruhová podlitina se tvoří asi za 30 minut. Zbělená

oblast přechází na hnědou asi za 24 hodin a po týdnu se zasažená oblast začíná odlučovat. Silné svědění přetrvává i několik týdnů [1].

Zvláštnosti akutní otravy dioxinem

Dioxin je neobyčejně zákeřný jed, protože symptomy intoxikace se dostavují v závislosti na dávce i po několika dnech až týdnech. Klinické příznaky akutní otravy se vyznačují rozvojem výrazného oslabení imunity a jsou nespecifické, což významně komplikuje diagnostiku zejména v případě masového zasažení. Jedním ze symptomů otravy je chlorové akné (acne chlorina), onemocnění kůže charakterizované úpornou trudovitostí, uzlovitými nárůstky, nadměrným zrohovatěním a hnisavými záněty vlasových váčků. Vedle toho se projevuje hepatotoxický účinek, hypoplazie lymfocytárních tkání, ascites a poruchy látkové výměny způsobené aktivací enzymatických systémů. Pomalá smrt nastává v důsledku kachexie při anorexii [7].

Následné stavy intoxikace zpuchýřujícími látkami

Zpuchýřující látky patří k BCHL s dlouhodobými účinky na organizmus. Po zasažení vzniká celá řada závažných patologických stavů, jež nezřídka vedou k částečné nebo trvalé invaliditě. Dlouhodobé následky se projevují u respiračního systému, pokožky, očí i gastrointestinálního traktu, dochází k narušení imunitního systému. Jsou popsány rozmanité neuropsychopatické změny. Yperity a zejména dioxin mají prokazatelné mutagenní, teratogenní a kancerogenní účinky, u ostatních látek lze tyto účinky předpokládat [20].

Závěr

V hodnocení významu zpuchýřujících látek panuje řada mýtů a omylů. Základní omyl spočívá v tom, že jako BCHL první generace jsou považované za historicky i technicky překonané. Z tohoto omylu by nás měly vyvést relativně nedávné zkušenosti z irácko-íránské války, jakož i oprávněná tendence zařazovat mezi zpuchýřující látky, ve smyslu rozšířené definice, i neobyčejně toxické a nebezpečné dioxiny. Řada odborníků se pokouší prokázat, že zpuchýřující látky ve své podstatě nepatří mezi letální BCHL, ale pouze mezi látky dočasně zneschopňující. Tento názor možná může být s určitými výhradami akceptován v podmínkách ozbrojených sil, ale v oblasti ochrany obyvatelstva je neopodstatněný. Problémem je, že zpuchýřující látky kladou mimořádné nároky na organizační a materiální zabezpečení ochrany i odstraňování následků zasažení. V porovnání s ostatními mají extrémně mnohostranný účinek, jehož mechanizmus navíc dosud není dostatečně probádaný.

Příspěvek vznikl v rámci projektu *Výzkum metod kontroly vody kontaminované toxickými látkami za mimořádných bezpečnostních situací* (VG20102013048), podporovaného Programem bezpečnostního výzkumu České republiky v letech 2010 – 2015.

Literatura

1. FRANKE, S. (Ed.). *Lehrbuch der Militärchemie*. Band 1. Berlin : Militärverlag der DDR, 1977. S. 245-329.

2. ALEKSANDROV, V. N.; EMELJANOV, V. I. *Otravljajuščije veščestva*. Moskva : Vojennoje izdatelstvo, 1990. 271 s.

3. HALÁMEK, E.; KOBLIHA, Z. *Přehled bojových otravných látek*. Vyškov : VVŠ PV Vyškov, 2002. S. 35-46. (Skripta, P. č. t. 31.).

4. KASSA, J. Zpuchýřující otravné látky. In *Patočka J. a kol. Vojenská toxikologie*. Praha : Grada Publishing, 2004. s. 45-54. ISBN 80-247-0608-3.

5. STŘEDA, L.; HALÁMEK, E.; KOBLIHA, Z. *Bojové chemické látky ve vztahu k Úmluvě o zákazu chemických zbraní.* Praha : Státní úřad pro jadernou bezpečnost, 2004. S.41-53. ISBN 80-239-3102-4.

6. MATOUŠEK, J.; LINHART, P. *CBRN : chemické zbraně*. Ostrava : Sdružení požárního a bezpečnostního inženýrství, 2005. 151 s. ISBN 80-86634-71-X.

7. KUCENKO, A. A. (Ed.). *Vojennaja toxikologija, radiobiologija i medicinskaja zaščita*. Moskva : Izdatělstvo Foliant, 2004. 528 s.

8. HOENIG, S. L. *Compendium of chemical warfare agents*. New York : Springer Verlag, 2007. 222 s. ISBN 0-387-34626-0.

9. *Potential military chemical/biological agents and compounds : field manual FM 3- 11.9*. Wentzeville : Eximdyne, 2005. ISBN 0-9677264-0-9.

10. HRUŠOVSKÝ, J.; ZÍCHA, B. S-yperit : mechanismus toxického účinku. In *Supplement k č. 3 Sborníku vědeckých prací VVS Praha, 1967*. 121 s.

11. PAPIRMEISTER, B. ...[et al.]. *Medical defense against mustard gas : toxic mechanism and pharmacological implications*. Boca Raton : CRC Press, 1991. 359 s.

12. PECHURA, C. M.; RALL, D. P. (Eds.). *Veteran at risk : the health effects of mustard gas and lewisite.* Washington : The National Academic Press, 1993. 488 s.

13. MALHOTRA, R. C. ...[et al.]. Chemistry and toxicology of sulfur mustard : a review. *Defence Science Journal*, 1999, vol. 49, no. 2, s. 97-116. ISSN 0976-464X.

14. SIDELL, F. R. ...[et al.]. Vesicants. In *Medical aspects of chemical and biological warfare*. Washington : Office of the Surgeon General, Borden Institute, Department of the Army, 1997. S. 197-228.

15. SUGENDRAN, K.; KUMAR, P.; VIJAYARAGHAVAN, R. Treatment for sulphur mustard poisoning : a review. *Defence Science Journal*, 1998, vol. 48, no. 2, s. 155-162. ISSN 0976-464X.

16. BALALI-MOOD, M.; HEFAZI, M. The clinical toxicology of sulfur mustard. *Arch. Iranian Med.,* 2005, vol. 8, no. 3, s. 162-179. ISSN 1735-3947.

17. WHEELER, G. P. Studies related to the mechanism of cytotoxic alkylating agents : a review. *Cancer. Res*., 1962, no. 22, s. 651-688. ISSN 1538-7445.

18. ANTONOV, N. S. *Chimičeskoje oružije na rubeže dvuch stoletij*. Moskva : Izd. Progress 1994. S. 96-103. ISBN 01-004462-5.

19. FUSEK, J. Fytotoxické látky. In *Patočka J. a kol. Vojenská toxikologie*. Praha : Grada Publishing, 2004. S. 102-104. ISBN 80-247-0608-3.

20. GHANEI, M.; VOSOGHI, A. A. An epidemiologic study to screen for chronic myelocytic leukemia in war victims exposed to mustard gas. *Enviromental Health Perspectives*, 2002, vol. 110, no. 5, s. 519-521. ISSN 0091-6765.

Vzorová citace

PITSCHMANN, Vladimír; HON, Zdeněk; NAVRÁTIL, Leoš. Současné poznatky o zpuchýřujících látkách : charakteristika, toxicita, klinické projevy. *Časopis výzkumu a aplikací v profesionální bezpečnosti* [online], 2011, roč. 4, č. 2. Dostupný

z WWW: <http://www.bozpinfo.cz/josra/josra-02-2011/zpuchyrujici-latky-I.html>. ISSN 1803-3687.

[1] (anglicky *vesicants, skin injurants*, německy *hautschädigende Kampfstoffe*, rusky *otravljajuščije veščestva kožno-naryvnovo dějstvija*)

[2] Článek popisuje především mechanismus toxického účinku yperitu jako nejvýznamnějšího představitele zpuchýřujících látek. U ostatních látek jsou uvedeny pouze odchylky, případně jiné relevantní informace.

Autor článku:
Ing. Vladimír Pitschmann, CSc.
Mgr. Zdeněk Hon
prof. MUDr. Leoš Navrátil, CSc.