

KBB/TOX – Toxikologie

(pro navazující studium)

**Přednáška č.6 – Toxické působení látek
využívaných pro válečné účely**

Radim Vrzal

Katedra buněčné biologie a genetiky

Historické perspektivy



Nejranější využití chemických zbraní -
oheň/kouř !

4 st.př.n.l – kouř se sírou – válka mezi Athény
a Spartou



Obléhání Konstantinopole – Leo
III – „řecký oheň“

Historické perspektivy

Smlouva o zákazu užívání jedů ve válečnictví – Francie a Německo – 17. st.n.l.

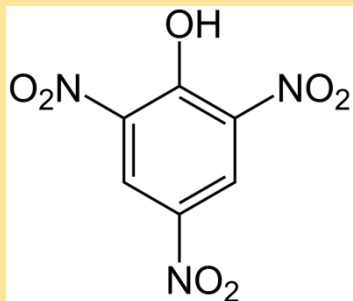
- Obléhání Groningenu – zápalná zařízení uvolňující belladonu (rulík zlomocný)/síru a jiné sloučeniny → Štrasburská smlouva (1675)

Krymská válka – Britové odmítli použít kyanidové granáty na Rusy – „špatný způsob válčení“

1874 – Bruselská konvence zakázala používání jedů a zbraní s jedy

- nepodepsaly USA
- **proti** – morální zásady
- **pro** – smrt bez utrpení; technologická výhoda poskytující taktickou, strategickou a operační výhodu na bitevním poli

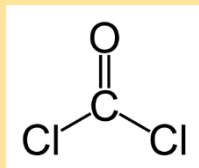
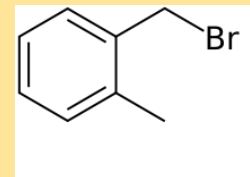
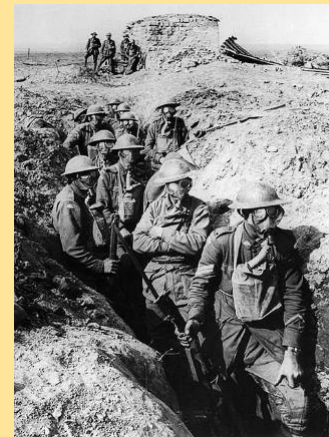
Druhá mírová konference v Haagu – zakázala použití jedů a zbraní s jedy (**Búrská válka** – použití zbraní s **pikrovou kyselinou**; Japonci – pochodně zabalené do hadru s arsenem – Rusko-Japonská válka)



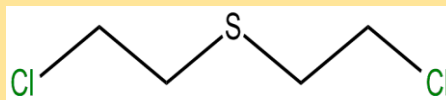
Historické perspektivy

I. Světová válka

- prvně Francouzi použili granáty s plynem
- následně Němci se slzným plynem – dále s dianizidine chlorosulfátem, **xylyl bromidem** – **minimální účinky**
- duben 1915 – Němci vypustili **chlor** !!!
- podzim 1915 – modifikovaný projektil vystřelující náboje s chlorem a **fosgenem**



- Překonání pomocí masek → **dichlorethyl sulfid** (**hořčičný plyn**) u Ypry (Belgie) – perzistuje na oděvu → nedotýkat !!
- Milion obětí účinkem chemikálií



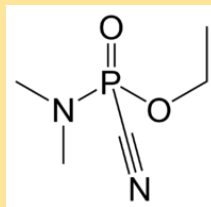
1919 – zákaz produkce chemických zbraní
pro Německo – Versaillská smlouva



Historické perspektivy

II. Světová válka

- Němci vyvinuli organofosfátové nervové plyny – inhibice AChE
- **Tabun** – nervový plyn – vhodněji „nervová činidla“ – jsou kapaliny dispergované jako aerosol
 - Bez zápachu, neviditelná, absorpce skrz inhalaci a kůži



50.Léta 20.st – syntéza **V** činidel, VX

- zavedení atropinu a oximových sloučenin

70.Léta 20.st – Vietnamská válka – použití slzných plynů a defoliantů (Agent Orange; směs 2,4-D a 2,4,5-T)

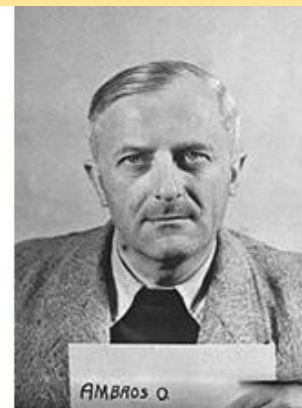
50-60.léta 20.st – „K-činidla“ – THC, lysergic acid.

Snaha zapojení přírodních látek – ricin, botulin

- **80.léta** – Irák – tabun, hořčičný plyn v Íránu
- **90.léta** – Kuvajt – Syndrom války v Kuvajtu – neznáma etiologie



Gerhard Schrader



Otto Ambros

Objev **SARINu** – Schrader, Ambros, Rudriger, van der Linde

Terorismus – snaha šířit strach bez odvety

- 1994 - Japonsko – **Aum Shinrikyo** – použití sarinu;
- 2006 - Al Kajdá – použití chloru v Iráku

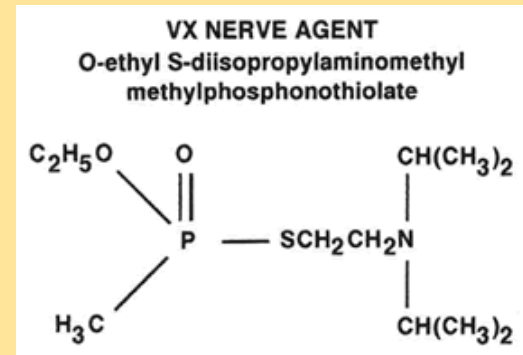
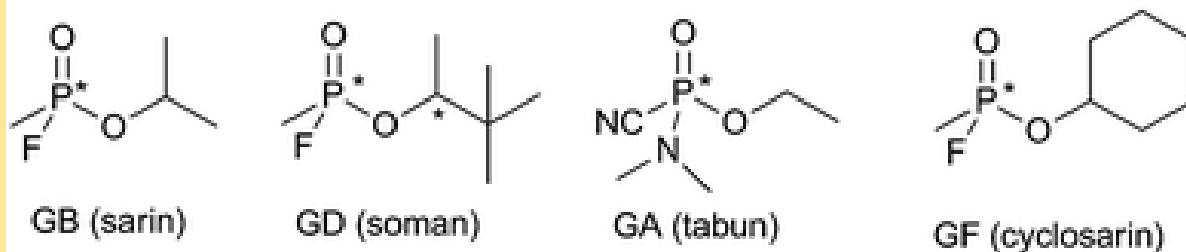


Látky využívané k hromadné destrukci

Organofosfátové plyny

- Nervové látky „G“ - **Tabun** (GA), **sarin** (GB), **soman** (GD), **cyclosarin** (GF), VX
- Anticholinesterasové sloučeniny syntetizované k oslabujícímu účinku či smrti v době války
- **G-série** – esterové deriváty kyseliny fosforité (fosfonové) obsahující buď kyanid (GA) nebo fluorid (GD, GE, GF) – G = German, dále dle pořadí identifikace – viskózní kapaliny rozdílné těkavosti

Selected G-series nerve agents



- Sloučenina **VX** – V= venom(jed) – jantarově zbarvená, bez zápachu ➔ žádné smyslové varování !!!

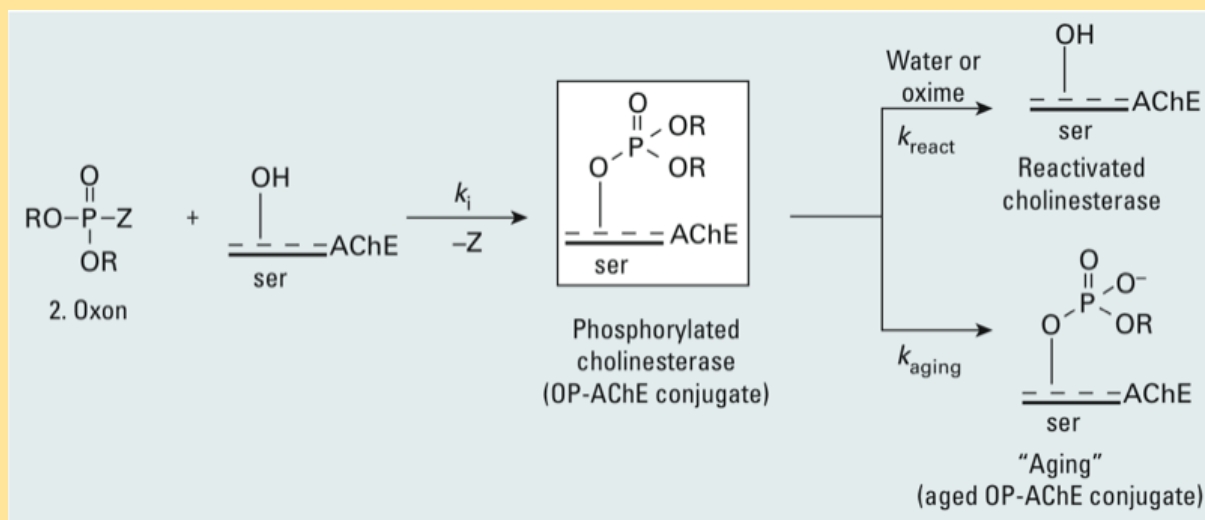
Těkavost: **GB**>> GD>> GF>GA>>**VX**

	GA	GB	GD	GF	VX
Volatility (mg/m ³ at 25°C) ^{4c}	610	22,000	3,900	548 at 20°C; 817 at 25°C	10.5

Látky využívané k hromadné destrukci

Organofosfátové plyny

- Kvůli těkavosti nejpravděpodobnější je **přímá expozice očí, horních dýchacích cest a inhalace par**
- **Postižení:** dle expozice PNS či CNS - v CNS – **stimulují** glutamátové, nikotinové a muskarinové **receptory** skrz fosforylaci AChE s následnou akumulací acetylcholinu na synapsích
- **Symptomy:** slinění, slzení, pomočování, defekace, GIT potíže, zvracení = **Sludge**, smrt
- Minimální koncentrace = mióza (kontrakce zorniček), úzkost na hrudi
- Reaktivace není možná (2-PAM), jakmile komplex organofosfát-AChE projde „stárnutím“ – **ztráta alkylové skupiny**
- GD (soman) – stárne nejrychleji s poločasem resistance k reaktivaci cca 1.3 minuty



Látky využívané k hromadné destrukci

Organofosátové plyny

- Monitoring expozice a zotavení jak z nervových jedů, tak pesticidů – stanovení aktivit erytrocytární cholinesterasy (**RBC-ChE**), či plazmatické cholinesterasy (butyrylcholinesterasy – **BuChE**)
- **Opožděná neuropatie** (OP pesticidy) – paralýza, ataxie, distální neuropatie (OPIDN) – degenerace myelinového pouzdra a axonu – 1-3 týdny po akutní intoxikaci či neurčitá doba po chronické expozici – postižena je NTE (Neuropathy target esterase)
- Nevykazují teratogenní účinky !
- GB, VX – nejsou genotoxické, GA slabě mutagenní , žádný karcinogenní potenciál !!!

Látky využívané k hromadné destrukci

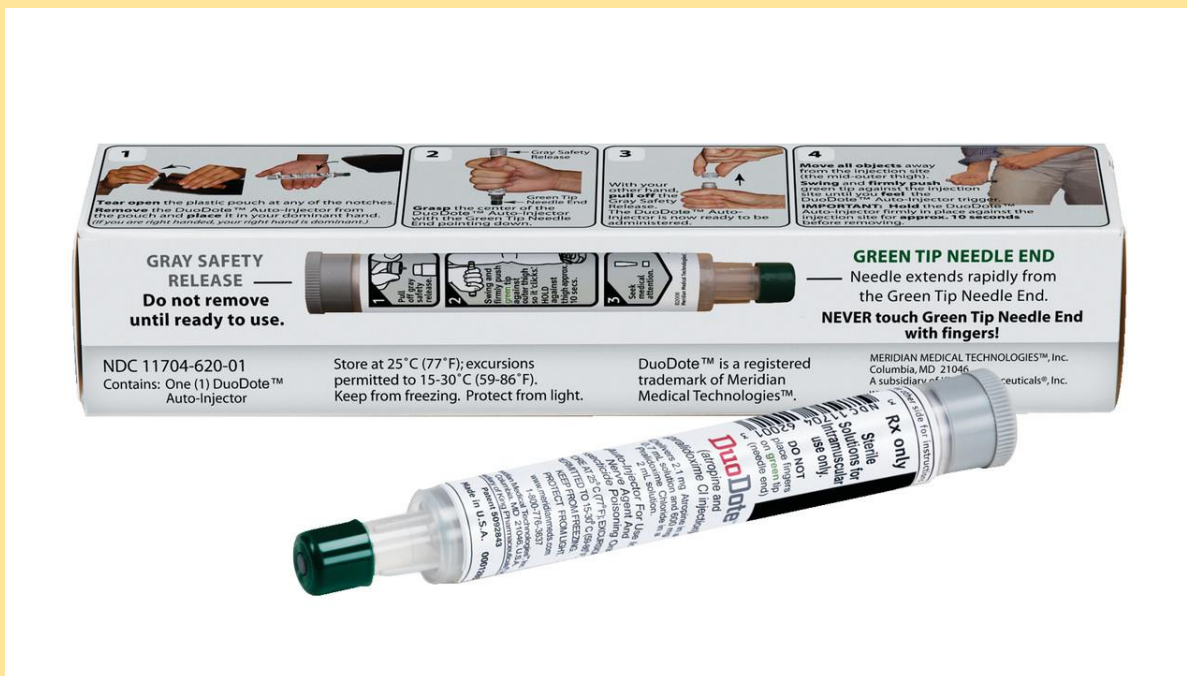
Organofosátové plyny

Letální dávky – G-série – GB = 3-9 mg/m³ pro myši – akutní inhalační letalita
- VX = 0.16-0.74 mg/m³ u potkanů

Subletální dávky – oční toxicita (mióza) – GB = 0.012-0.24 mg/m³
- VX = 0.001-0.007 mg/m³
- pro potkany (dle doby expozice)

Léčba

- dekontaminace
- atropin + pralidoxim (protopam/2-PAM-Cl), diazepam (Valium)

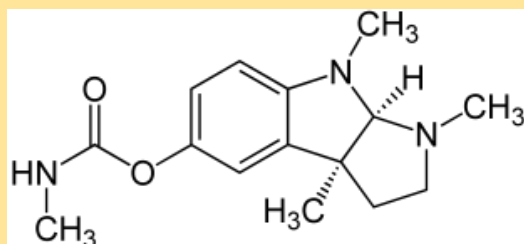
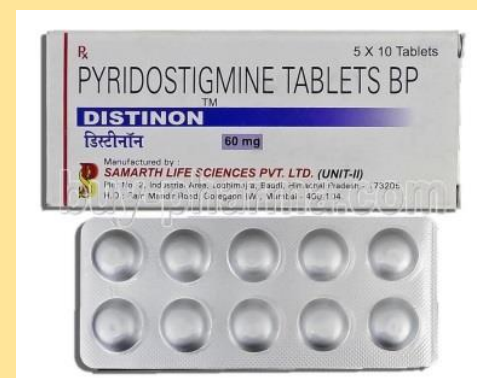
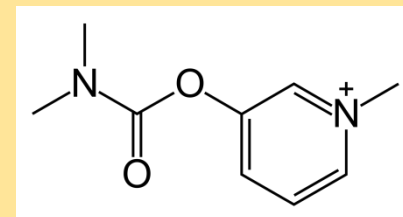


Látky využívané k hromadné destrukci

Organofosátové plyny

Předléčba v případech očekávané expozice – **pyridostigmin**

bromid reversibilně odstaví AChE od vazby s cirkulujícími organofosáty – karbamátová skupina hydrolyzuje během hodin a uvolní AChE do oběhu → zvýšení účinnosti atropinu a oximových sloučenin



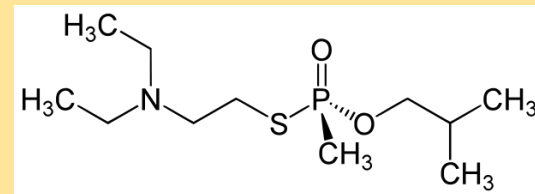
Využití **fysostigminu** – ochrana proti smrtícím účinkům a paralýze způsobené GD !!!

Možná léčba administrací vysokých dávek cirkulujících ChE, BuChE, aby vyvázaly nervové jedy !!!

Látky využívané k hromadné destrukci

Russian VX (VR; RVX)

- Značně účinný při expozici kůží (170-krát toxičtější než GB)
- N,N-diethyl-2-(methyl-(2-methylpropoxy)phosphoryl)sulfanylethanamine (isomer VX)
- Bezbarvá, průhledná kapalina podobající se glycerolu, bod varu 300°C
- **3 typy poškození – akutní otrava** – inaktivace AChE, suprese imunitního systému (T_H1 -ztráta funkce); hypoxie s následkem centrální deregulace dýchání
 - **středně-pokročilý syndrom** – poruchy CNS , polyneuropatie vegetativního nervstva, poruchy vizuální a GIT
 - **organofosfáty indukovaná opožděná neuropatie (OPIDN)** – Neuropathy target esterase (NTE)

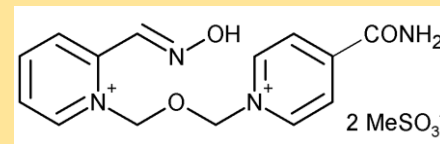


RVX – indukuje embryotoxicitu u potkanů, nikoliv u ovcí či králíků

LD50 = 0.1-0.01 mg/kg – skrz kůži

LCt50 = 0.04 mg/min/L – inhalací (způsobí paralýzu spíš než smrt)

- Léčba**
- Atropin (víc jak u VX); oximové sloučeniny (**HI-6; Asoxime chloride**) – pro akutní otravu
 - paraoxonáza 1 (PON1) – indukce resveratrolem



Látky využívané k hromadné destrukci

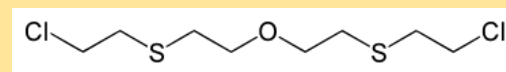
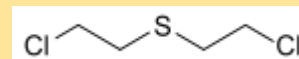
Hořčičný plyn (**Yperit**) a zpuchýřující látky (vesicants)

- toxicita není omezena jen na kůži
- alkylující činidla



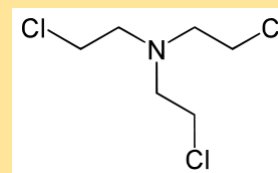
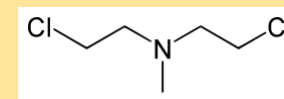
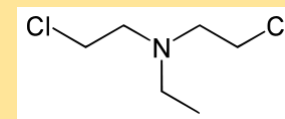
Hořčičné plyny založené na síře – **HD** – bis(2-chloroethyl)sulfid

- Levensteinova hořčice (H) – směs HD a nečistot síry (70:30)
- agent HT = směs HD a bis(2-chloroethylthioethyl)etheru – 60% : 40%



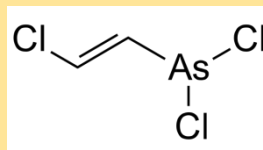
Hořčice založené na dusíku

- HN1 – bis(2-chloroethyl)ethylamin
- HN2 – bis(2-chloroethyl)methylamin
- HN3 – tris(2-chloroethyl)amin



Lewisite - 2-

chloroethenylarsonous
dichloride – cis- trans isomer
s přítomnými nečistotami

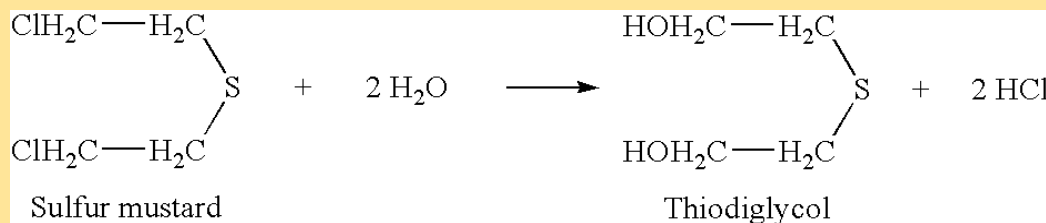


Látky využívané k hromadné destrukci

Hořčičné plyny založené na síře - Yperit

- Expozice vede k těžkému poškození očí a kůže při nízkých koncentracích
- Yperit – za pokojové teploty je kapalina olejové konzistence s nízkou rozpustností ve vodě → přetrvává v prostředí
 - nečistoty dávají česneku podobný zápach (práh = 0.15-0.6 mg/m³)
 - ve zředěných roztocích **hydrolyzuje** na thiodiglykol a HCl (HD při 25°C = 4-15min poločas)

- Postřik půdy – přetrvává až 2 týdny



- Vyvinuty v Německu a použity za WWI – „Levensteinova hořčice“
- **Dermální absorpce** zvyšovaná vlhkostí, vyšší u vlasových kořínků
 - 20% vstřebáno rychle kůží – z toho 12% zůstává na místě kontaktu a 88% postupuje do systémové cirkulace
- **Metabolismus:**
 - Po IV aplikaci u potkanů – glutathionový (45%) a sulfonový (7%) konjugát s thioglykolem a jeho konjugáty

Látky využívané k hromadné destrukci

Hořčičné plyny založené na síře -Yperit

- Narušuje rozhraní mezi epidermis a bazální membránou, vyvolává vznik ROS – deplece thiolu s nerovnováhou Ca^{2+} iontů, alkylace DNA, lipidová peroxidace, indukce zánětu
- Dochází k tvorbě sulfoniového iontu a následná reakce se SH-obsahujícími molekulami
 - poškození Ca^{2+} translokáz → nárůst Ca^{2+} a indukce apoptózy
 - alkylace DNA vede k DNA zlomům → aktivace PARP a pokles NAD^+ → inhibice glykolýzy

Akutní toxicita – kůže, dýchací systém, oči – edém, tvorba vředů a nekróza epitelu;

Systémová toxicita – nauzea, zvracení, horečka

- V teplém a vlhkém prostředí - nižší koncentrace vyvolávají účinky
- Dlouhodobé neuropsychiatrické účinky – deprese, úzkost, nespavost
- Indukce imunosuprese a citlivost k infekcím

Ochrana – celotělová (v důsledku persistence v prostředí), respirátory

- omytí očí – neexistuje protijed !!!!
- prevence, dekontaminace, paliativní léčba

Látky využívané k hromadné destrukci

Hořčičné plyny založené na dusíku

- Alkylující terciální aminy
- HN1, HN3 – vyvinuty jako válečné látky
- HN2 – v léčbě rakoviny → deriváty: mefalan, chlorambucil, cyklofosfamid
- Podobné vlastnosti jako u Yperitu

- **Mechanismus působení:**

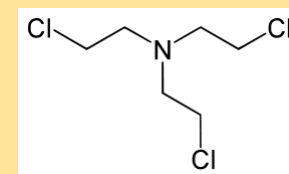
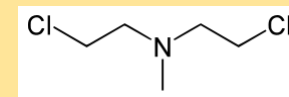
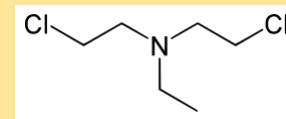
- Immoniový ion reaguje s dusíkem u nukleových kyselin a s SH skupinami u proteinů
- DNA/RNA alkylace, prokřížení proteinů, uvolnění lysosomálních enzymů

Symptomy:

- poškození kůže, očí, dýchacího traktu
- dermální účinky stimulovány vlhkostí (i v podobě potu)
- u lidí produkce skvamózních karcinomů kůže po terapeutické aplikaci na léčbu mykóz, psoriázy
- teratogenní pro myši

Léčba:

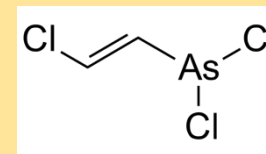
- podobná jako u Yperitu – použití antioxidantů je ve vývoji



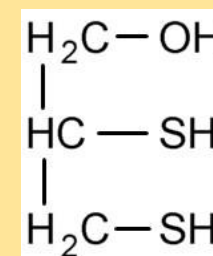
Látky využívané k hromadné destrukci

Zpuchýřující látky založené na arsenu

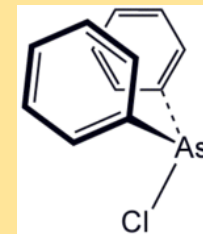
Lewisite



- **Vlastnosti:** kapalina bez barvy a zápachu (v čisté formě), většinou dohněda zbarvená olejovitá kapalina s muškátům podobnému zápachu
 - rychle hydrolyzuje na oxid a HCl
- **Poškození:** lokální edém kůže v důsledku zvýšení propustnosti kapilár
 - bolestivé zpuchýřovatění kůže a očí, pokud není dekontaminován do 1min – těžké poškození rohovky může vést k slepotě
- Interakce s SH skupinami enzymů
- Iritant od koncentrace 6-8 mg/m³
- Letální po aplikaci dermální, inhalační, orální
- **Protiopatření** – rychlá dekontaminace, British Anti-Lewisite (**BAL**)

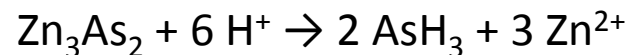
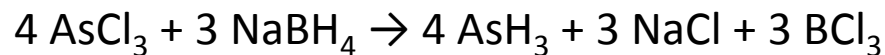


Látky využívané k hromadné destrukci



Sloučeniny arsenu

- Polokov nacházející se v ox.stupni 3 a 5, kdy 3+ je obvykle toxičtější
- Organické deriváty zajímavé z hlediska vojenského – **difenylchlorarsen** – procházel kanystry a způsoboval kýchání
- Arsan (AsH_3) – bez barvy, zápachu, nedráždivý, 2.5-krát hustší než vzduch, při 0.5 ppm má česneku podobný zápach
 - Rychlá otrava vede k hemolýze s následnou hypoxií – neexistuje protijed !!
 - Vysoce hořlavý a obtížný na přípravu
 - Silné redukční činidlo, vře při 62°C
- **Zdroje** – polovodičový průmysl, galvanizování, pájení, leptání
- **Mechanismus**
 - narušení iontových gradientů
 - interakce s SH skupinami membrány
 - interakce s Hb
- Příprava – redukce chloridů arsenitých



Expozice náhodná v metalurgii - např. tvorba baterií, světlo emitující diody, barvy do skel, tavení mědi

Látky využívané k hromadné destrukci

Sloučeniny arsenu

- **Arsan** – po rychlém rozpuštění v krvi je metabolizován na As^{3+} a dále na As^{5+} , který lze detekovat v moči
- Klinický příznak obvykle od několika až 24h - moč může být **temně červená, žloutenka** se objeví za 24-48h
 - Masivní hemoglobinurie vede k anurii s následkem smrti

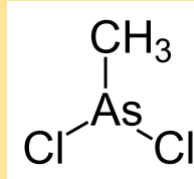
Krátká expozice (Akutní otrava):

- Slabost
- Únava
- Bolesti hlavy
- Zkrácení dechu, nauzea, zvracení, žloutenka

Dlouhodobá expozice (Chronická otrava):

- Poškození ledvin
- Ztráta paměti
- Ochromení
- Respirační selhání
- Smrt

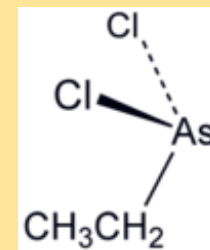
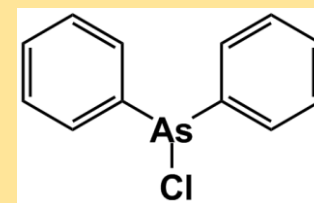
Látky využívané k hromadné destrukci



MD -
methyldichloroarsin

Organické sloučeniny arsenu

- Založeny na chloridu arsenitém a nahrazení atomů chloru alkylem
- Mechanismus předpokládá **DNA alkylaci** či inhibici GSH-využívajících cest
- Vysoká těkavost , **nástup symptomů do několika sekund**
- **Symptomy**
 - poškození očí – ztráta epiteliálních buněk rohovky a bobtnání s edémem
 - poškození mukózy dýchacího a GI traktu – zvracení do 2 minut po expozici
- **MD** – zpuchýřující, snadno proniká kůží, dlouhodobě vytěsňuje vápník z kostí a vyvolává destrukci kostní dřeně – snadná hydrolýza ve vlhkém prostředí
- **Difenylchloroarsan** – iritant očí a osu, zpuchýřující látka na kůži
- **Ethyldichloroarsan** – rychle působící bezbarvá kapalina páchnoucí po hnilém ovoci, penetruje do kůže, kde poškozuje podkožní tkáň



Látky využívané k hromadné destrukci

Anorganický Arsen

- pesticid, ochrana dřeva a vysoušeč bavlny, při výrobě polovodičů, vedlejší produkt tavení
- Expozice inhalací, skrz kůži, GIT – pitná voda
- Přes 90% absorbováno z GIT – 3+ a 5+ prochází placentární bariérou
- U člověka dochází k akumulaci v játrech, ledvinách a plicích – clearance rychlá, retence ve vlasech a kostře – 2-4 týdny po expozici – většina As v nehtech, vlasech, kůži
- As^{5+} - redukce na As^{3+} , methylace As^{3+} pomocí SAM na mono-, di- a tri-methylované produkty
- **Mechanismus** – deplece GST → hemolýza, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie
 - pokles ferochelatasy a nárůst aktivity ALA synthetasy
 - Inhibice pyruvátdehydrogenasového komplexu → pokles produkce ATP, oxidační stres

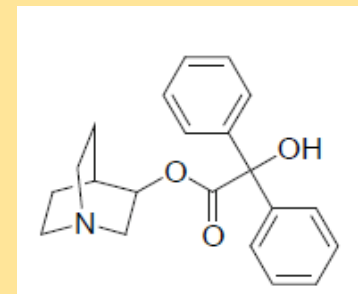
Symptomy (akutní): Hyperpigmentace, melanóza, hyperkeratoza, bradavice, rakovina kůže, žloutenka, zvětšená játra

- **Chronická otrava** skrz GIT- arsenikóza – nauzea, zvracení, průjem
- Produkce malforací, smrti in utero, retardace růstu = **teratogen**
- Přestupuje BBB – způsobuje periferní a senzorickou neuropatii

Léčba – neexistuje specifický protijed, podává se kyslík, chelatační činidla - dimercapol

Látky využívané k hromadné destrukci

Psychomimetická sloučenina BZ (**3-quinuclidinyl Benzilate**)

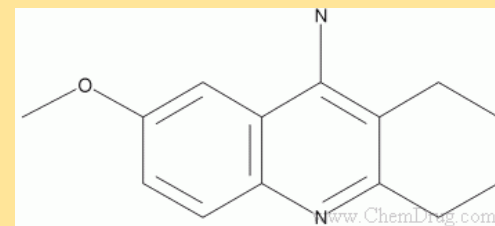
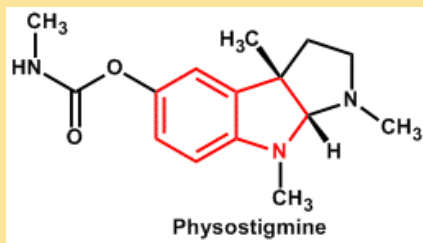


- Vyřazení vojáků bez následků smrti
- Estery glykolové kyseliny, tj. atropinu podobné anticholinergní sloučeniny
- BZ = depresant CNS (stimulant = LSD, canabinol)
 - Původně k terapii GIT nemocí, stažena → US army
- BZ = bílý prášek s hořkou chutí, dobrá rozpustnost ve vodě a organice, **stabilní 1-2 dny** v bojových podmínkách
- **Absorpce** všemi cestami, inhalací výraznější než skrz GIT
 - V krvi se váže převážně na albumin
 - Přechází přes BBB
- **Mechanismus:** - Interferuje s cholinergními účinky muscarinových receptorů (kompetitor Acetylcholinu)
- **Adsorpce na mitochondrie** → pokles konzumace kyslíku nervovými buňkami
- **Akutní toxicita** – myši – per os – LD 50 = 460mg/kg; IV – LD50 = 22mg/kg
- Dávka vedoucí k paralýze – ED50 pro člověka = 0.01-0.006 mg/kg (IM)

Látky využívané k hromadné destrukci

Psychomimetická sloučenina BZ (3-quinuclidinyl Benzilate)

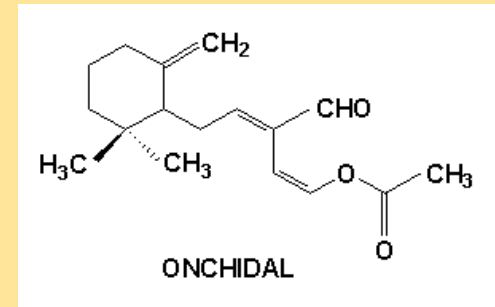
- **Symptomy**
 - **nízké dávky** – sucho v ústech, pokles GIT mobility, inhibice pocení, tachykardii, mentální zpomalení, papilární dilataci
 - **vysoké dávky** – narušeny funkce CNS – koordinace pohybů, pozornosti, neklid
- **Léčba:**
 - principem snaha zvýšit množství acetylcholinu pomocí inhibitorů AChE
 - **fysostigmin**
 - **7-MEOTA** - 7-methoxy derivát takrinu - potencován diazepamem či opioidními peptidy



Látky využívané k hromadné destrukci

Onchidal

- Přírodní toxiny inhibující AChE
- Onchidal – z měkkýše *Onchidella binneyi*, obývá oblast blízko Baja California (Mexiko)
- Sekret s obsahem lze získat zmáčknutím měkkýše a sběrem výtoku do tub
- Inhibitor G+ bakterií (S. aureus)



Látky využívané k hromadné destrukci

Fasciculiny

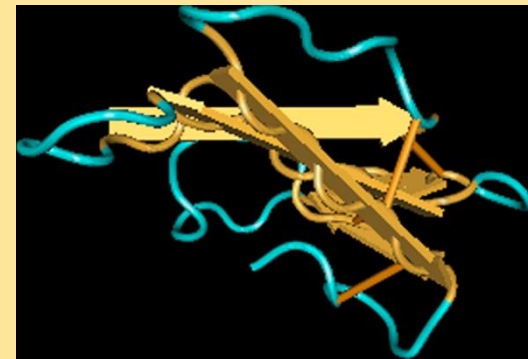
- Součást jedů hadů mamba
- Synergistické působení s ostatními složkami
- **Nekompetitivní a ireversibilní AChE inhibitory**
- = Rodina příbuzných cca 6.75kDa peptidů (61 AA; fasciculin 1-4)
- Pojmenovány dle dlouhotrvajících svalových záškubů u myší
- Tvoří 3-6% proteinů jedu
- Fas1/2 myším IP – 1-3 a 0.05-2 mg/kg → 5-7h **těžké záškuby**
- IV - Fasculinu 2 myším (1 mg/kg) → **zástava dýchání** do 15minut
- **Po kousnutí** – symptomy do několika minut až hodin (ptosis, oftalmoflegie, únava) – smrt v důsledku respirační paralýzy
- **Léčba:** atropin – 1-2 mg IV u dospělých, u dětí 0.05 mg/kg (IV) , zvyšující dávku každých 5 minut
 - 2-PAM – 1-2g IV přes 15-30 minut, u dětí 25mg/kg po dobu 15-30min s následnou kontinuální infusí



Dendroaspis polylepis
(black mamba)



Dendroaspis angusticeps
(green mamba)

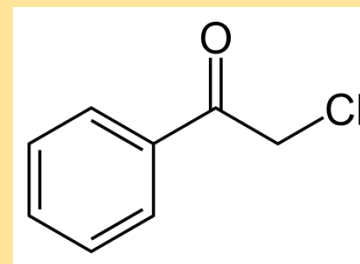


3D proteinová struktura fasciculinu 1 ze zelené mamby

Látky využívané k hromadné destrukci

Látky na kontrolu nepokojů (Riot control agents, RCA)

- Neletální látky vedoucí k dočasné paralýze
- Krátký nástup a omezená doba trvání (několik minut po ukončení expozice)
- Obvykle aplikovány jako sprej či jako roztok



Chloroacetofenon (CN)

- Krystalicky pevná látka s pronikavým zápachem (Chemical Mace)
- Slzný plyn v armádě
- Nahrazen méně toxickým CS či kapsaicinem
- Iritace kůže, vyšší pravděpodobnost vzniku alergické dermatitidy

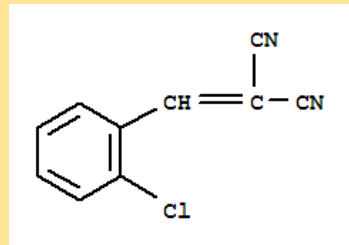


Látky využívané k hromadné destrukci

Látky na kontrolu nepokojů

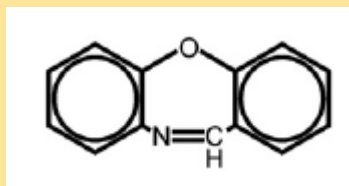
Ortho-chlorobenzyliden malononitril (CS)

- Krystalický bílý prášek s oděrem podobným pepři
- Rychle hydrolyzuje po kontaktu s vodou



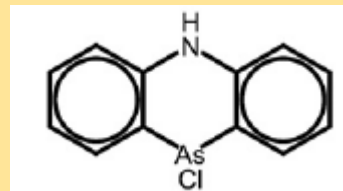
DIBENZ(B,F)-1:4-OXAZEPINE (CR)

- Méně toxický než CS a CN
- Okamžitá iritace očí, kůže, nosu
- 5-10-krát účinnější než CS
- Perzistentní v prostředí



DIPHENYLAMINECHLORARSINE (DM)

- „Adamsit“ – proemetikum
- Toxicita do několika minut
- zakázán

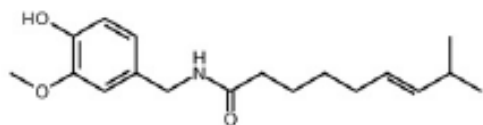


Látky využívané k hromadné destrukci

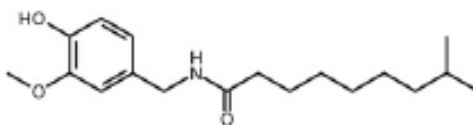
Látky na kontrolu nepokojů

OLEORESIN CAPSICUM (OC) (pepřový sprej)

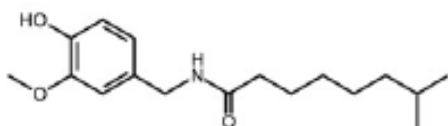
- Derivát Olejovité pryskyřice z paprik
- Aktivní jsou Kapsaicinoidy
- Izolace extrakcí z uvrálých, usušených plodů čili papriček
- Dominantní složkou je **Kapsaicin** (70%), dihydrokapsaicin (20%)
- Kapsaicinoidy způsobují dermatitidu stejně jako ovlivňují oči, nos, dýchací cesty
- Produkují okamžitou a avšak dočasnou **imobilizaci a paralýzu** když se stříknou přímo do obličeje



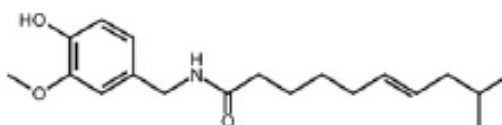
Capsaicin
Trans-8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide



Dihydrocapsaicin
8-Methyl-N-vanillyl-nonamide



Nordihydrocapsaicin
7-Methyl-N-vanillyl-octamide



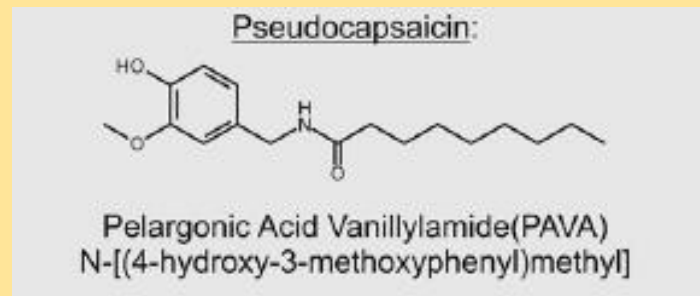
Homocapsaicin
Trans-9-methyl-N-vanillyl-7-decenamide

Látky využívané k hromadné destrukci

Látky na kontrolu nepokojů

Vanillylamide kyseliny pelargonové (PAVA, nonivamid)

- Syntetická forma kapsaicinu
- Minoritní komponenta papriky seté (*Capsicum annum*)
- Aplikace do očí, bolest vyšší jak pro slzný plyn s CS
- Okamžité účinky odezní 15-20min po aplikaci
- Neúčinná na opilé lidi !!!
- Komerčně jako **Captor I** (0.3% PAVA ve vodě a alkoholu) a **Captor II** (0.3% PAVA v roztoku s propylen glykolem, vodou a ethanolem)



Mechnismus RCA

- Není zcela pochopen, jedno vysvětlení se přiklání k tvorbě HCl skrz redukci chloridových iontů na mukózních membránách (vysvětluje popálení CS)
- CS, CN jsou SN2 alkylační činidla - přímá reakce s nukleofily – reagují s SH skupinami enzymů
- Kapsaicin vyvolává brochokonstrikci, vasodilataci

Látky využívané k hromadné destrukci

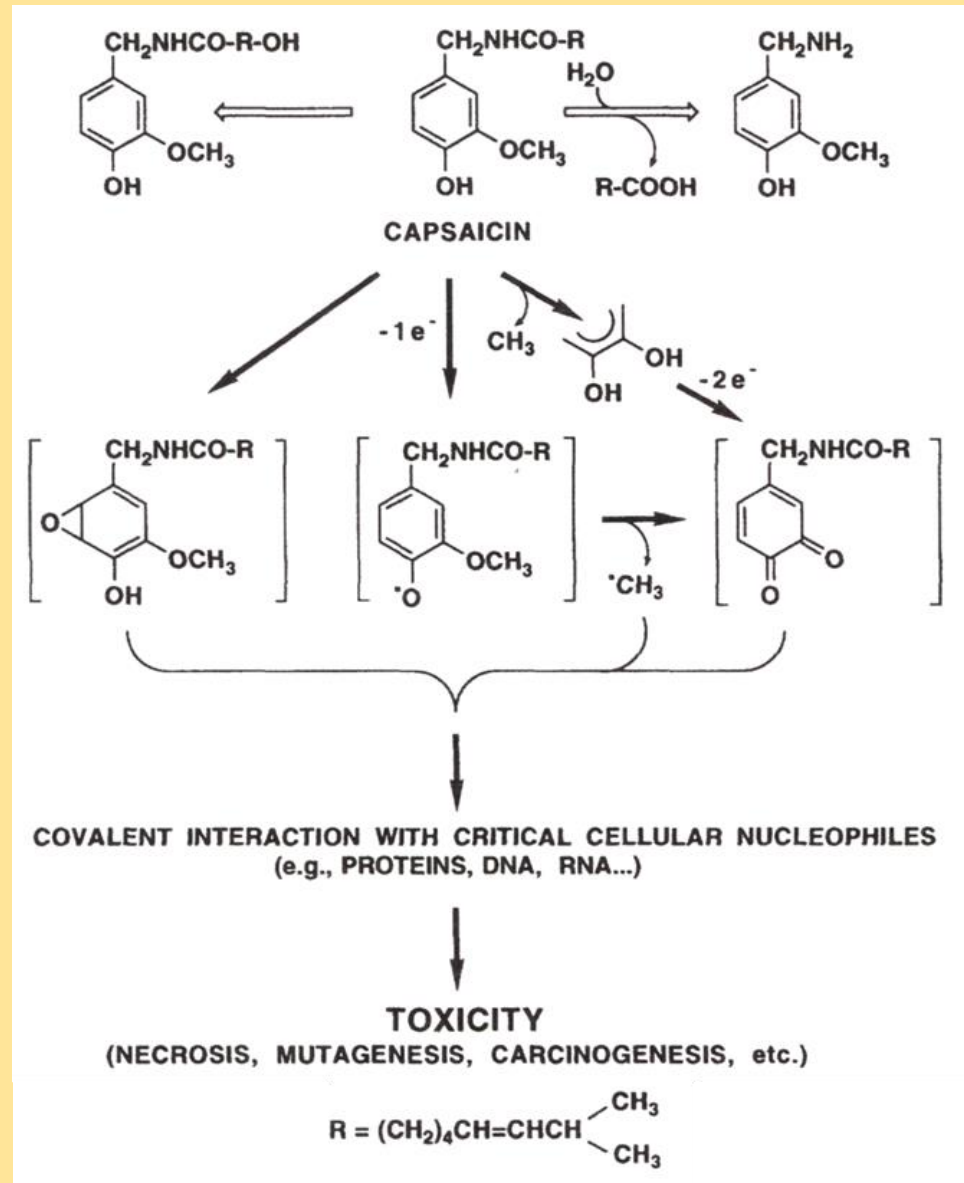
Látky na kontrolu nepokojů -ADME

CS – rychle absorbován po inhalaci do celého těla, odstranění dle kinetiky 1.řádu, poločas eliminace 30 s

CR – rychlá absorpce s poločasem eliminace 5min

CN – chabá charakterizace ADME

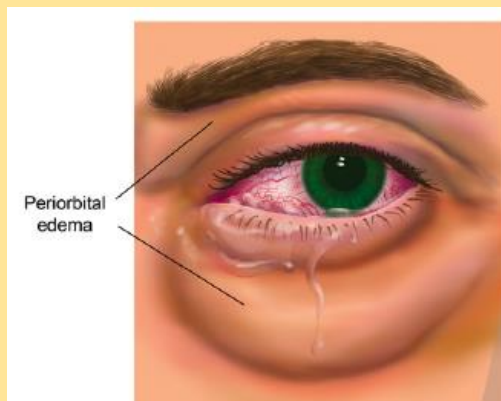
Kapsaiciny – konverze jaterními enzymy na reaktivní metabolity: elektrofilní epoxid, fenolový radikál, chinin s tvorbou methylového radikálu



Látky využívané k hromadné destrukci

Látky na kontrolu nepokojů

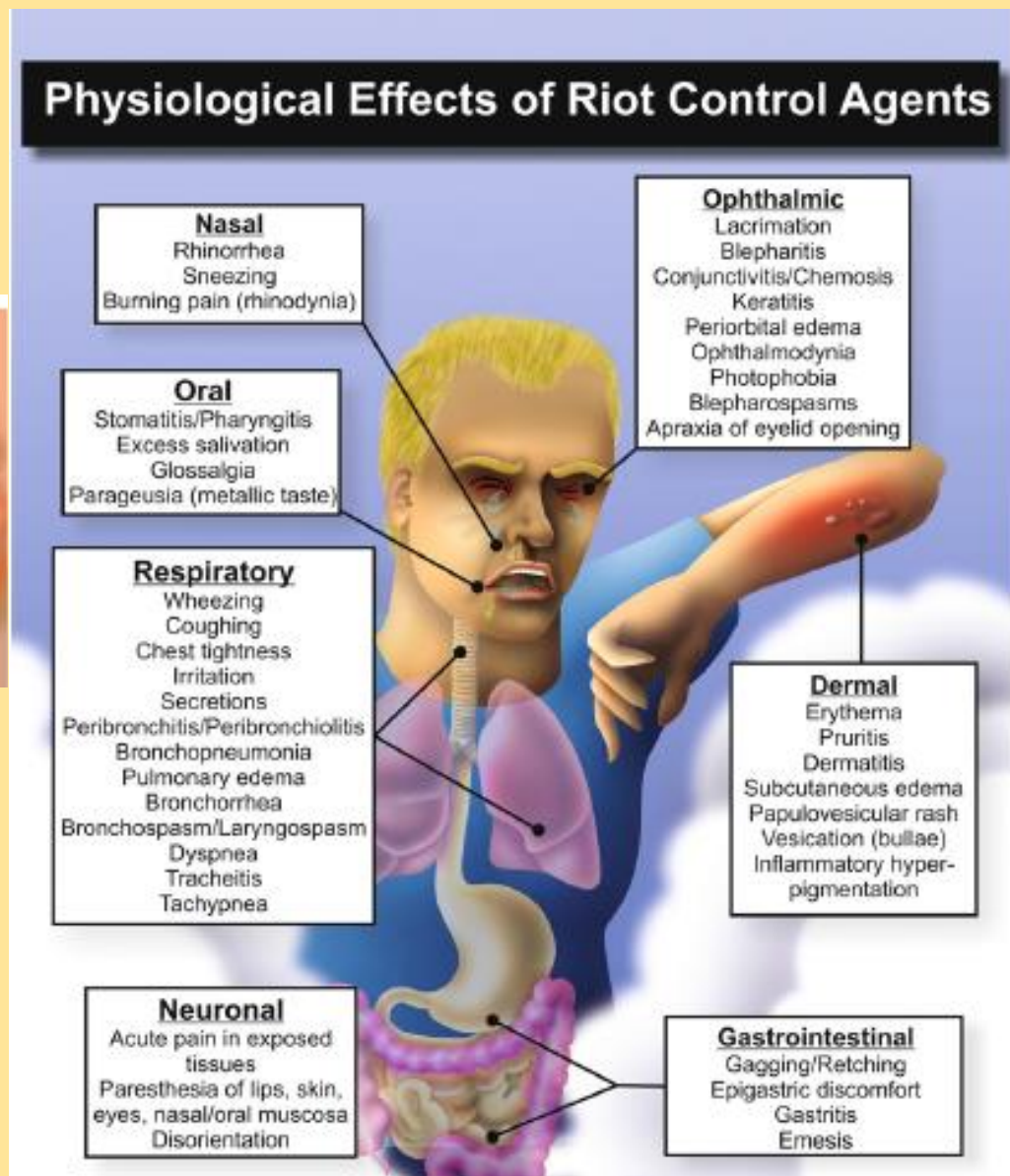
Erytém a edém očních víček
ustoupí po 30min.



Kapsaiciny - bolest, rozostření vidění,
slzení do 10 min po expozici pepřovému
spreji, po 1h se stav zlepšuje

Kardiovaskulární účinky –
tachykardie, mírná hypertenze

Smrt po vystavení extrémním
koncentracím v důsledku
poškození plic !!



Látky využívané k hromadné destrukci

Látky na kontrolu nepokojů

Léčba: obvykle není nutná, symptomy odezní za méně než hodinu, odvedení obětí z místa aplikace – pomoc kvůli dezorientaci

- **Lokální anestetika do očí**, odstranění kontaktních čoček, omytí očí kvůli zbavení se pevných částic, omývání slanou vodou po dobu minimálně 15min
- **Použití vody na kůži zhoršuje příznaky !!!** Vhodný roztok 6% hydrogen uhličitanu sodného, 3% uhličitanu sodného a 1% benzalkonium chloridu, dále použití lokálních steroidů, orálních antihistaminik či topická aplikace antibiotik



Slovo závěrem....

Ve válce není vítězů...

....jen obětí !!!!



Použitá literatura

Gupta Ramesh C.: Handbook of toxicology of Chemical Warfare agents, 1st ed, 2009