

## 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 reaktivity 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 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 nejobtížněji 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 otravy 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 LD<sub>50</sub> 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 ekvivalentní dávce odpovídající 2 % hodnoty jejich LD<sub>50</sub>. 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 LD<sub>50</sub> s 95% intervalem spolehlivosti (IS) probitovou metodou (19). Účinnost jednotlivých profylaktických a terapeutických antidotních směsí byla vyjadřována poměrem mezi hodnotami LD<sub>50</sub> léčené a neléčené intoxikace – indexem účinnosti.

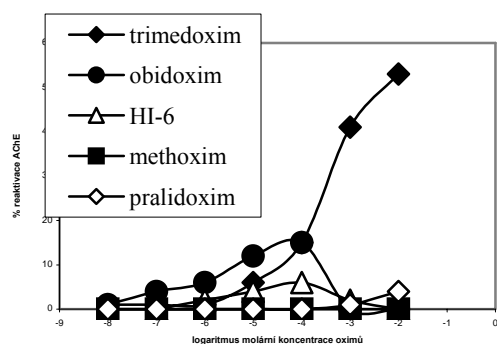
Význam farmakologické profylaxe a výběru vhod-

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 sensorických, 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 diazepamů vůči eliminaci letálních účinků tabunu s výjimkou skopolaminu neprojevil (tab. 3).

Také samotná profylaxe PANPALem může u myši i potkanů navodit stav zvýšené rezistence 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 rezistence 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/stojí	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 snížená	zřetelně snížená	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 ( $\mu\text{kat/L}$ nebo $\mu\text{kat/kg}$ )		
	Krev	Bránice	Mozek
Atropin	$1,18 \pm 0,38^a$	$5,71 \pm 2,62^a$	$24,9 \pm 4,9^a$
Atropin + pralidoxim (% reaktivace <sup>b</sup> )	$1,38 \pm 0,32$ (1,8)	$11,48 \pm 4,19$ (18,6 <sup>*</sup> )	$31,7 \pm 10,8$ (1,9)
Atropin + obidoxim (% reaktivace)	$3,98 \pm 0,63$ (25,2 <sup>***</sup> )	$15,73 \pm 2,42$ (32,4 <sup>***</sup> )	$38,8 \pm 7,2$ (3,9)
Atropin + methoxim (% reaktivace)	$1,55 \pm 0,25$ (3,4)	$5,25 \pm 1,42$ (0)	$28,8 \pm 8,5$ (1,1)
Atropin + HI-6 (% reaktivace)	$1,50 \pm 0,43$ (2,9)	$5,72 \pm 2,10$ (0)	$24,9 \pm 4,7$ (0)
Atropin + trimedoxim (% reaktivace)	$3,35 \pm 0,81$ (19,5 <sup>***</sup> )	$15,41 \pm 2,47$ (31,4 <sup>***</sup> )	$65,7 \pm 11,2$ (11,5 <sup>***</sup> )

<sup>a</sup>Průměr  $\pm$  směrodatná odchylka průměru, N = 8. Normální hodnota aktivity AChE v krvi potkana byla 19,5 ( $\mu\text{kat/L}$ ), v bránici potkana 24,0  $\mu\text{kat/kg}$  a v mozku potkana 293,3  $\mu\text{kat/kg}$ .

<sup>b</sup>Procento reaktivace bylo počítáno pomocí hodnot aktivity AChE:  $1 - [((\text{oxim} + \text{atropin}) - (\text{kontrola s fyz. roztokem})) / ((\text{atropinová kontrola}) - (\text{kontrola s fyz. roztokem}))] \times 100$ .

<sup>\*</sup>Signifikantní rozdíl vůči atropinové kontrole na hladině významnosti  $p < 0,05$  (<sup>\*\*\*</sup> $p < 0,001$ ) stanovený pomocí Studentova t-testu.

Tabulka 3

Ovlivnění hodnoty LD<sub>50</sub> tabunu obidoximem v kombinaci s atropinem, benaktyzinem, biperidenem či skopolaminem za přítomnosti nebo bez přítomnosti diazepamu u myši (\*představuje statistickou významnost vůči neléčené intoxikaci, <sup>x</sup>představuje statistickou významnost vůči léčené intoxikaci bez diazepamu při  $p < 0,05$ ).

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

Tabulka 4

Ovlivnění hodnoty LD<sub>50</sub> tabunu reaktivátory AChE oximem HI-6, obidoximem a pralidoximem v kombinaci s atropinem za přítomnosti nebo bez přítomnosti diazepamu u myši

(\*představuje statistickou významnost vůči neléčené intoxikaci, <sup>x</sup>představuje statistickou významnost vůči léčené intoxikaci bez diazepamu při  $p < 0,05$ ).

Intoxikace	Terapie	LD <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/kg}$ ) $\pm$ 95% IS	Index účinnosti
Neléčená	---	275,4 (269,3–281,6)	---
Léčená	oxim HI-6 + atropin	430,2 (414,0–444,2)*	<b>1,56</b>
	oxim HI-6 + atropin + diazepam	504,9 (447,1–568,9)* <sup>x</sup>	<b>1,83</b>
	obidoxim + atropin	454,9 (421,8–490,6)*	<b>1,65</b>
	obidoxim + atropin + diazepam	645,5 (573,8–732,4)* <sup>x</sup>	<b>2,34</b>
	pralidoxim + atropin	377,7 (355,8–400,9)*	<b>1,37</b>
	pralidoxim + atropin + diazepam	505,3 (448,4–569,5)* <sup>x</sup>	<b>1,83</b>

Tabulka 5

Vliv profylaxe samotným pyridostigminem či PANPALem na hodnotu LD<sub>50</sub> tabunu u myši. Statistical významnost: \* p < 0,05 (mezi pokusnými zvířaty bez profylaxe a s profylaxí), <sup>x</sup>p < 0,05 (mezi pokusnými zvířaty s profylaxí samotným pyridostigminem a PANPALem).

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

Tabulka 6

Vliv profylaxe samotným pyridostigminem či PANPALem na hodnotu LD<sub>50</sub> tabunu u potkanů. Statistical významnost: \* p < 0,05 (mezi pokusnými zvířaty bez profylaxe a s profylaxí), <sup>x</sup>p < 0,05 (mezi pokusnými zvířaty s profylaxí samotným pyridostigminem a PANPALem).

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

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), <sup>x</sup>p < 0,05 (mezi léčenými pokusnými zvířaty s profylaxí a bez profylaxe).

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

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 LD<sub>50</sub> (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	<b>1,30***</b>	0,48	<b>2,00***</b>	1,91
3	obtížnost manipulace	2,10	0,32	1,70	0,48	1,70	0,48	1,60	0,52	<b>1,43***</b>	0,79
4	svalový tonus	0,00	0,00	<b>-0,50**</b>	0,53	<b>-0,7***</b>	0,48	-0,2	0,42	<b>-1,00***</b>	0,82
5	slzení	0,00	0,00	0,40	1,26	0,00	0,00	1,20	1,93	<b>2,29*</b>	2,14
6	postavení víček	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,32	<b>1,86*</b>	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	<b>1,00*</b>	1,41
9	kůže	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>1,00*</b>	1,41
10	salivace	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,71***</b>	0,49
11	nosní sekrece	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,60	1,26	<b>2,57***</b>	1,13
12	počet vzpřímů	11,60	6,57	<b>1,90***</b>	2,08	<b>3,30***</b>	0,00	<b>6,00*</b>	3,59	<b>2,43***</b>	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	<b>0,43*</b>	0,79
16	tonické jevy	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,86*</b>	1,46
17	chůze	0,00	0,00	<b>0,70*</b>	0,82	<b>1,20**</b>	1,40	0,30	0,48	<b>4,29***</b>	3,09
18	skóre chůze	1,00	0,00	<b>1,60*</b>	0,70	<b>1,80***</b>	0,42	<b>1,60*</b>	0,97	<b>3,43***</b>	0,53
19	skóre pohyblivosti	1,00	0,00	1,30	0,48	1,40	0,70	1,00	0,00	<b>2,29**</b>	1,38
20	aktivita	3,70	0,95	3,30	0,67	<b>2,70*</b>	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	<b>1,00***</b>	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	<b>-0,86**</b>	0,90
29	reakce zornic na světlo	1,00	0,00	0,85	0,24	1,00	0,00	1,00	0,00	<b>0,57*</b>	0,45
30	dopad	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	<b>3,86**</b>	2,79
31	šíře stopy při dopadu	94,80	15,75	87,30	17,70	84,35	16,55	<b>82,1 *</b>	10,06	<b>43,00***</b>	30,25
32	síla hrudních končetin (kg)	2,26	0,74	2,34	0,63	2,68	0,47	2,05	0,51	<b>1,43***</b>	1,20
33	síla pánevních končetin (kg)	1,04	0,20	0,29	0,89	0,89	0,22	<b>0,76***</b>	0,12	<b>0,74***</b>	0,65
34	síla všech končetin (kg)	5,63	0,72	<b>4,73**</b>	0,61	5,22	0,55	<b>4,63***</b>	0,63	<b>2,64***</b>	1,79
35	příjem potravy (%)	100,00	0,00	100,00	0,00	<b>95,00*</b>	5,27	100,00	0,00	<b>50,00***</b>	0,00
36	hmotnost (g)	221,90	16,43	223,10	12,68	221,80	7,41	216,40	10,45	<b>193,57**</b>	14,36
37	rektální teplota (°C)	37,61	0,42	37,84	0,41	37,87	0,24	<b>37,20*</b>	0,36	<b>37,22*</b>	0,20
38	vertikální aktivita (No/10 min)	78,00	44,56	<b>12,70***</b>	13,35	<b>40,90*</b>	27,82	<b>23,30***</b>	24,21	<b>3,00***</b>	6,03
39	horizont. aktivita (No/10 min)	320,70	90,60	<b>115,20***</b>	78,17	<b>200,60*</b>	104,41	<b>156,9***</b>	81,38	<b>38,57***</b>	50,22
40	celková aktivita (No/10 min)	398,70	130,20	<b>127,90***</b>	89,22	<b>241,50*</b>	129,77	<b>180,20***</b>	102,40	<b>41,57***</b>	55,79
		n = 10		n = 10		n = 10		n = 10		n = 7	

Tabulka 9

## Vliv výběru oximu na neurotoxicitu tabunu

Č.	24 hodin	Kontrola		Tabun + atropin		Tabun + atropin + pralidoxim		Tabun + atropin + HI-6		Tabun + atropin + obidoxim		Tabun	
		$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$
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	<b>1,00***</b>	0,00	<b>1,12**</b>	0,36	<b>1,11***</b>	0,33	2,78	1,30	<b>1,33*</b>	0,52
3	obtížnost manipulace	2,00	0,00	<b>1,00***</b>	0,00	<b>1,12**</b>	0,35	<b>1,11***</b>	0,33	2,22	0,44	<b>1,17*</b>	0,41
4	svalový tonus	0,00	0,00	<b>-1,00***</b>	0,00	<b>-0,87**</b>	0,35	<b>-0,89**</b>	0,33	-0,11	0,33	<b>-0,67*</b>	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	<b>0,87**</b>	0,33	0,44	0,50	0,00	0,00	<b>0,83**</b>	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	kůž	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	<b>1,88*</b>	1,56	0,33	1,00	<b>1,78**</b>	1,48	<b>1,67*</b>	1,51
12	počet vzpřímů	10,63	6,44	<b>0,50***</b>	1,41	<b>0,13***</b>	0,35	<b>2,11**</b>	3,30	<b>2,33**</b>	1,73	<b>1,17**</b>	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	<b>1,50**x</b>	0,92	<b>2,12**x</b>	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	<b>2,50**</b>	1,22
17	chůze	0,00	0,00	<b>4,75***</b>	2,37	<b>5,75***</b>	1,98	1,55	1,81	1,00	1,05	<b>4,67***</b>	2,42
18	skóre chůze	1,00	0,00	<b>2,38***</b>	0,52	<b>2,63***</b>	0,52	<b>2,22***</b>	0,66	<b>1,67**</b>	0,50	<b>2,67**</b>	0,82
19	skóre pohyblivosti	1,00	0,00	<b>2,38***</b>	0,52	<b>2,50**</b>	0,75	<b>2,11***</b>	0,33	1,11	0,33	<b>1,83**</b>	0,75
20	aktivita	4,00	0,00	3,50	0,53	2,62	1,19	3,55	0,88	3,88	0,78	<b>2,50***</b>	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	<b>3,12**</b>	0,83	<b>3,00***</b>	0,00	<b>2,55*</b>	0,53	2,22	0,44	<b>2,83**</b>	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	<b>71,13***</b>	11,23	<b>65,81***</b>	9,15	<b>81,44***</b>	14,91	88,56	14,63	<b>76,17***</b>	14,82
32	síla hrudních končetin (kg)	3,07	0,42	<b>1,98**</b>	0,51	<b>2,17**</b>	0,57	<b>2,20**</b>	0,77	2,40	0,66	<b>2,18**</b>	0,53
33	síla pánevních končetin (kg)	1,14	0,34	<b>0,44***</b>	0,14	<b>0,66*</b>	0,32	<b>0,61**</b>	0,28	<b>0,84*</b>	0,20	<b>0,58**</b>	0,21
34	síla všech končetin (kg)	7,45	2,95	<b>2,56***</b>	0,84	<b>3,85***</b>	1,03	<b>4,03***</b>	0,94	<b>5,01**</b>	0,77	<b>3,75***</b>	1,07
35	příjem potravy (%)	100,00	0,00	<b>50,00***</b>	0,00	<b>30,00***</b>	0,00	<b>80,00***</b>	0,00	<b>60,00***</b>	0,00	<b>20,00***</b>	0,00
36	hmotnost (g)	209,75	10,86	<b>193,63**</b>	6,70	205,00	11,16	206,33	11,16	211,11	13,11	<b>195,67*</b>	8,09
37	rektální teplota (°C)	37,51	0,41	<b>35,95***</b>	0,49	<b>35,84***</b>	0,59	<b>36,60*</b>	1,11	<b>36,56***</b>	0,46	<b>36,42**</b>	0,80
38	vertikální aktivita (No/10 min)	155,75	51,14	<b>0,00***</b>	0,00	<b>1,00***</b>	1,85	<b>10,89***</b>	23,35	<b>8,78***</b>	13,39	<b>40,00**</b>	62,43
39	horizont. aktivita (No/10 min)	449,38	90,25	<b>31,63***</b>	37,96	<b>29,13***</b>	29,63	<b>64,67***</b>	115,96	<b>67,33***</b>	56,54	<b>105,0***</b>	125,60
40	celková aktivita (No/10 min)	605,13	117,86	<b>31,63***</b>	37,96	<b>30,13***</b>	31,13	<b>75,56***</b>	138,96	<b>76,11***</b>	67,09	<b>145,0***</b>	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 supralethal poisoning in mice. *Acta Med. (Hradec Králové)*, 2001, vol. 44, no. 2, p. 77–79.
- KASSA, J. Vliv diazepamů na schopnost antidotní terapie eliminovat akutní letální účinky tabunu u myši. *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*. 9<sup>th</sup> 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

## STRATEGIE INTEGROVANÉHO VEDENÍ ONEMOCNĚNÍ U DĚTÍ V ROZVOJOVÝCH ZEMÍCH

Eva Kudlová

Karlova univerzita, 1. lékařská fakulta, Ústav hygieny a epidemiologie, Praha

Na počátku 90. let minulého století zahájila Světová zdravotnická organizace (WHO) ve spolupráci s UNICEF vývoj strategie integrovaného vedení dětských onemocnění (Integrated Management of Childhood Illness – IMCI) zaměřené na snížení úmrtnosti, nemocnosti a invalidizace dětí a rovněž na zlepšení jejich růstu a vývoje. Strategie byla původně určena pro země, kde je kojenecká úmrtnost vyšší než 40 na 1000 narozených dětí a kde se vyskytuje malárie způsobená *Plasmodium falciparum*, a její generická verze se zaměřila na globální hlavní příčiny úmrtí dětí: průjmová onemocnění, pneumonie, malárie, spalničky a malnutrice (1).

Světová banka označila IMCI za strategii, která může mít největší vliv na snížení celosvětové zátěže nemocemi (2). IMCI strategie se od svého zrodu velmi rychle rozšířila a zájem o ni projevily i země s nižší kojeneckou úmrtností, takže na konci roku 2002 byla používána již v 107 zemích (3). Její přijetí a rozvoj jsou v jednotlivých zemích podporovány řadou mezinárodních i nestátních organizací. Na tomto fóru předkládáme hlavní zásady IMCI (4, 5) pro orientaci našich lékařů v IMCI postupech v péči o děti, se kterými se mohou setkat při práci v zahraničí u místních zdravotníků první linie nebo u pracovníků organizací poskytujících pomoc v naléhavých situacích. Strategie IMCI má 3 hlavní komponenty zaměřené na:

- zlepšení znalostí a dovedností zdravotníků první linie pomocí výuky algoritmů pro léčbu onemocnění, která jsou hlavními příčinami úmrtí dětí do pěti let a jejich návštěv zdravotnických zařízení,
- zlepšení zdravotnického systému,
- zlepšení péče o děti v rodině a komunitě.

### Principy integrované péče

IMCI algoritmy jsou založeny na následujících principech (schéma 1):

- U všech dětí musí být vyšetřena potenciální přítomnost „obecných příznaků nebezpečí“, které indikují nutnost urgentní hospitalizace.
- U všech dětí musí být rutinně vyšetřena potenciální přítomnost „hlavních symptomů“, což jsou

u dětí od 2 měsíců do 5 let kašel nebo obtížné dýchání, průjem, horečka, ušní obtíže; u dětí ve věku 1 týden až 2 měsíce bakteriální infekce a průjem. Rovněž musí být rutinně vyšetřen výživový stav, potenciální obtíže s krmením, stav očkování a jiné potenciální problémy, pro které však IMCI algoritmy neposkytuje.

- Pro vyšetření je používán minimální počet pečlivě vybraných klinických příznaků založených na prokázané specifitě a senzitivitě. Tyto příznaky byly vybrány s ohledem na reálné podmínky první linie.
- Kombinace jednotlivých příznaků vede ke „klasifikaci“ (tab. 1 a 2) spíše než k diagnóze. Klasifikace indikuje závažnost stavu a určuje další postup podle toho, zda dítě potřebuje být:
  - a) naléhavě odesláno do péče zdravotního zařízení vyšší úrovně,
  - b) potřebuje specifickou léčbu (např. antibiotika nebo antimalarika) nebo
  - c) může být léčeno doma nespécifickými prostředky.
- Ačkoli klasifikace často užívá názvu onemocnění (diagnózu), nemusí nutně znamenat, že dítě daným onemocněním trpí. Např. klasifikace „malárie“ je používána pro všechny děti s horečkou v oblasti s rizikem malárie, i když je zřejmé, že většina z nich malárií netrpí, protože vzhledem k riziku je žádoucí, aby všechny děti s horečkou dostaly antimalarika.
- Soubor IMCI algoritmů zahrnuje většinu hlavních důvodů, proč děti přicházejí do zdravotnických zařízení, ale nikoli všechny. Nejsou např. zahrnuta poranění, kožní afekce nebo chronická onemocnění (kromě průjmu).
- IMCI terapie používá omezený počet základních léků, což je důležité i pro komponent trvalého dostatečného zásobování potřebnými léčivy, a jejich výběr je brán do úvahy při poskytování materiální pomoci.
- Základní složkou IMCI je aktivní účast matky nebo jiného pečovatele v léčbě dítěte. IMCI zahrnuje poradenství týkající se domácí péče včetně výživy, pitného režimu a příznaků, kdy se má

dítě okamžitě vrátit do zdravotnického zařízení.

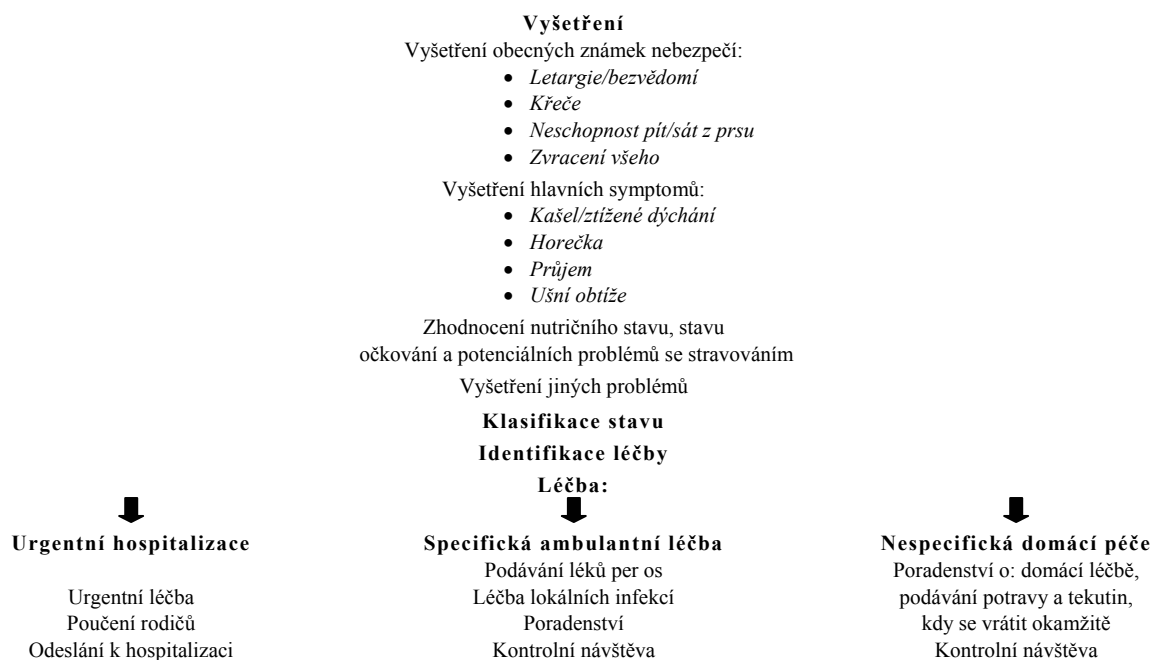


Schéma 1: Integrované vedení dětských onemocnění na úrovni ambulantního zařízení

Různé klinické symptomy a příznaky mají různý stupeň spolehlivosti, diagnostickou hodnotu a význam v závislosti na věku dítěte, proto jsou IMCI algoritmy rozděleny na 2 věkové kategorie: děti ve věku 1 týden až 2 měsíce a děti ve věku 2 měsíce až 5 let.

Principy IMCI jsou konstantní, ale v každé zemi jsou generické algoritmy adaptovány na místní podmínky tak, aby pokrývaly nejzávažnější typická onemocnění v dané zemi, aby byly konzistentní s jinými národními doporučeními a aby jejich provádění bylo možné jak v rámci zdravotnického systému, tak v rámci rodiny.

#### Péče o děti ve věku 2 měsíce až 5 let (tab. 1)

Po prověření potenciální přítomnosti „obecných příznaků nebezpečí“ (letargie nebo bezvědomí, křeče, neschopnost pít nebo sát z prsu, zvracení všeho), které jsou indikací k urgentní hospitalizaci, se zdravotník ptá na přítomnost hlavních symptomů, což jsou podle generických materiálů WHO kašel nebo obtížné dýchání, průjem, horečka a ušní obtíže. První tři byly zahrnuty proto, že často indikují onemocnění, které vede k úmrtí. Ušní obtíže jsou součástí IMCI proto, že otitis media je považována za nejčastější příčinu invalidizace dětí v rozvojových zemích. Pokud dítě má hlavní symptom, zdravotník dále vyšetřuje příslušné příznaky.

U dítěte s **kašlem nebo obtížným dýcháním**, zdravotník vyšetřuje rychlost respirace, subkostální zatahování a klidový stridor. Poslední dva příznaky vedou ke klasifikaci „těžká pneumonie“ nebo „velmi těžké onemocnění“ stejně jako přítomnost „obecné známky nebezpečí“. Dítě má dostat první dávku antibiotika a má být urgentně odesláno k hospitalizaci. Subkostální zatahování je specifičtější pro detekci závažného onemocnění než interkostální zatahování (6) za předpokladu, že je trvale přítomno a dítě je v klidu. Pokud má dítě klidový stridor, není na této úrovni prováděna další diferenciacie onemocnění. Tachypnoe 50/min nebo více u dětí ve věku 2 měsíce až 1 rok a 40/min nebo více u dětí ve věku 1–5 let vede ke klasifikaci „pneumonie“ a domácí léčbě orálními antibiotiky. Tachypnoe má z klinických příznaků nejlepší senzitivitu a specifitu pro detekci pneumonie, auskultaci nevyjímaje (7). Děti, které nemají žádný ze tří uvedených příznaků, jsou klasifikovány jako „kašel nebo nastydnutí“ a léčeny doma bez antibiotik. Pokud má dítě kašel déle než 30 dní, mělo by být odesláno do odpovídajícího zařízení k dalšímu vyšetření.

U dítěte s **průjmem** zdravotník zjišťuje stav hydratace, trvání onemocnění a přítomnost krve ve stolici. Hydrataci hodnotí zdravotník u všech dětí podle celkového stavu (bezvědomí, letargie, neklid, dráždění-vost), zapadlých očí, reakce dítěte na

nabídnutý nápoj a kožního turgoru. Kožní turgor se zjišťuje standardně podle rychlosti návratu kožní řasy na břiše. Velmi pomalý návrat znamená

více než 2 sekundy, pomalý návrat znamená, že zpoždění je viditelné

Tabulka 1

## Postup vyšetření a klasifikace dítěte ve věku 2 měsíce až 5 let

Postup	Používané příznaky	Používané klasifikace
<b>Prověření obecných známek nebezpečí:</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Letargie/bezvědomí</li> <li>• Křeče</li> <li>• Neschopnost pít/sát z prsu</li> <li>• Zvracení všeho</li> </ul>	Velmi vážné onemocnění
<b>Prověření přítomnosti hlavních symptomů:</b>		
<b>Kašel nebo ztížené dýchání</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Příznak obecného nebezpečí</li> <li>• Subkostální zatahování</li> <li>• Klidový stridor</li> <li>• Respirační rychlosti</li> </ul>	Vážná pneumonie/velmi vážné onemocnění Pneumonie Kašel nebo nasydnutí
<b>Průjem</b>	<b>Hydratace</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Letargie, bezvědomí/ neklid, dráždivost</li> <li>• Zapadlé oči</li> <li>• Pije špatně nebo nemůže pít/pije dychtivě, žízeň</li> <li>• (Velmi) pomalý návrat kožní řasy</li> </ul>	Vážná dehydratace Dehydratace Není dehydratace
	<b>Doba trvání ≥ 14 dní</b>	Vážný perzistentní průjem Perzistentní průjem
	<b>Krev ve stolici</b>	Dysentérie
<b>Horečka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Horečka (v anamnéze nebo horký na dotek nebo teplota <math>\geq 37,5</math> °C)</li> <li>• Příznak obecného nebezpečí</li> <li>• Tuhá šije</li> <li>• Příznaky infekce</li> <li>• Délka trvání horečky <math>\geq 7</math> dní</li> </ul>	Velmi vážné febrilní onemocnění Malárie Horečka – malárie není pravděpodobná
<b>Spalničky</b> (u dítěte s horečkou a se spalničkami v průběhu minulých 3 měsíců v anamnéze nebo generalizovanou vyrážkou a jedním z dalších příznaků: kašel, výtok z nosu, zarudlé oči)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Příznak obecného nebezpečí</li> <li>• Zákal rohovky</li> <li>• (Hluboké a rozsáhlé) vředy v ústech</li> <li>• Hnisavý výtok z očí</li> </ul>	Vážné komplikované spalničky Spalničky s komplikacemi Spalničky
<b>Ušní obtíže</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolestivý otok za uchem</li> <li>• Hnis vytékající z ucha <math>\geq 14 &lt; \text{dní}</math></li> <li>• Bolest ucha</li> </ul>	Mastoiditis Akutní infekce ucha Chronická infekce ucha Není infekce ucha
<b>Malnutrice nebo anémie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viditelné závažné vyhubnutí</li> <li>• (Výrazná) bledost dlaní</li> <li>• Otok obou nohou</li> <li>• Velmi nízká hmotnosti vzhledem k věku</li> </ul>	Vážná malnutrice nebo vážná anémie Anémie nebo velmi nízká hmotnost Není anémie nebo velmi nízká hmotnost
<b>Prověření stavu očkování</b>		
<b>Vyšetření jiných problémů</b>		

byť i velmi krátkou dobu. Stav hydratace je podle kombinace příznaků klasifikován do tří kategorií. **Závažná dehydratace** se dvěma nebo více z vyšetřovaných příznaků (bezvědomí či letargie, špatně pije nebo nemůže pít, zapadlé oči, velmi pomalý návrat kožní řasy) odpovídá ztrátě více než 10 % tělesné hmotnosti a vyžaduje pokud možno okamžitou nitrožilní infuzi. **Dehydratace** je klasifikována, jestliže dítě má dva nebo více z příznaků: podrážděnost nebo neklid, zapadlé oči, pije dychtivě – má žízeň, kožní řasa se vrací pomalu a vyžaduje podávání roztoku orálně rehydratačních solí (8) ve stanoveném objemu pod dohledem ve zdravotnickém

zařízení. Děti, které nemají dva z příznaků dehydratace, obvykle mají deficit tekutin, ale menší než 5 % tělesné hmotnosti, proto by měly dostat více tekutin – roztok orálně rehydratačních solí nebo vhodné a lokálně přijatelné domácí tekutiny. Podávání léků proti průjmu, jako jsou přípravky snižující motilitu střeva, adsorbencia nebo živé bakteriální kultury dětem mladším než 5 let není odůvodněné.

Perzistentní průjem je definován jako průjmová epizoda, která začíná akutně a trvá déle než 14 dní. Výraz perzistentní je používán k odlišení chronických průjmů neinfekční etiologie, jako jsou např. malabsorpce nebo celiakie. Přibližně 15 % průjmo-

vých epizod trvá déle než 14 dní, ale jsou spojeny s 30–50 % úmrtí v souvislosti s průjmovým onemocněním, protože jsou často spojeny s již existující podvýživou, dalším hmotnostním úbytkem a závažnými neintestinálními infekcemi. Nejdůležitějším aspektem léčby těchto dětí je vhodná výživa, jejímž hlavním cílem je dočasně snížit množství podávaného mléka (kromě mateřského) a poskytnout dostatek energie a živin k reparaci střevní sliznice a udržení a zlepšení výživového stavu. Rutinní léčba perzistentního průjmu antimikrobiálními preparáty není účinná. Pokud má podle matky dítě krev ve stolici, je klasifikováno jako dyzentérie bez dalších vyšetření a léčeno antibiotiky, na něž je citlivá shigella v dané oblasti.

Etiologie **horečky** je velmi různorodá a v podmínkách omezené diagnostické kapacity je především důležité identifikovat stavy, které vyžadují urgentní hospitalizaci. Všechny děti s horečkou a obecným příznakem nebezpečí nebo tuhou šjí jsou odeslány urgentně k hospitalizaci po podání první dávky antibiotika a v oblasti s rizikem malárie rovněž antimalarika.

Riziko malárie v dané oblasti je určeno národním programem. Podle WHO je riziko vysoké, pokud je malárie příčinou horečky u více než 5 % dětí ve věku 2–59 měsíců, nízké, pokud je nižší než 5 %, ale ne zanedbatelné. V oblasti s vysokým rizikem malárie se podávají antimalarika každému dítěti s horečkou, přestože příčinou horečky podstatné části dětí není malárie. Jejich podání je opodstatněné snahou dosáhnout co nejvyšší senzitivity léčby, tj. že bude léčen maximální počet dětí, které malárii mají. V oblasti nízkého rizika malárie je nízká pravděpodobnost onemocnění malárií, pokud jsou přítomny příznaky jiné infekce, proto tyto děti antimalarika nedostávají. Většina horečnatých onemocnění virové etiologie trvá pouze několik dní. Trvání horečky déle než 7 dní a její každodenní přítomnost může znamenat, že dítě má závažnější onemocnění a potřebuje vyšetření na vyšší úrovni.

**Spalničky** mají často komplikovaný průběh a jsou příčinou úmrtí asi 8 % dětí v rozvojových zemích. Poškození epiteliálního povrchu, imunitního systému a snížení hladiny vitamínu A způsobené spalničkami vede ke zvýšené susceptibilitě k infekcím způsobeným pneumokokem, gramnegativními bakteriemi a adenoviry a rovněž k vzplanutí herpetické infekce, kandidózy a malárie. Proto je důležité vyšetřit každé dítě s horečkou ohledně spalniček, ať již právě probíhající, nebo nedávno prodělaných,

a kromě terapie případných komplikací podat vitamín A.

U dítěte se stížností na „**problém ucha**“ jsou ke klasifikaci používány: bolestivý otok za uchem (mastoiditis), bolest ucha a výtok z ucha. Podle délky trvání bolesti a výtoky je stav klasifikován jako akutní či chronická otitida. V prvním případě jsou podávána stejná antibiotika jako u pneumonie. U chronické otitidy se pro odlišnou etiologii antibiotika rutinně nedoporučují. V obou případech je kladen důraz na vysušování ucha.

U všech dětí je vyšetřován **stav výživy** na rozdíl od předcházejících hlavních symptomů, kdy je dítě vyšetřováno pouze tehdy, pokud matka na dotaz sdělí, že jej dítě má. Cílem vyšetření je jednak identifikovat děti se závažnou podvýživou (výrazná vyhublost nebo otok obou nohou), které potřebují urgentní hospitalizaci, a za druhé identifikovat děti s chronickou podvýživou způsobenou neadekvátním příjmem živin a opakovanými infekcemi, kterým může pomoci nutriční poradenství. Indikátorem chronické podvýživy je nízká výška vzhledem k věku. Protože však měření výšky bývá většinou obtížné, používá se měření hmotnosti vzhledem k věku ve srovnání s WHO nebo výjimečně s národním standardem, což sice neodliší chronickou podvýživu od akutní, ale pomůže identifikovat děti, které potřebují nutriční poradenství. Kromě dětí s nízkou hmotností vzhledem k věku se provádí hodnocení stravování a v případě zjištěného problému nutriční poradenství u všech dětí do dvou let, protože chronická podvýživa nejčastěji vzniká v době přechodu z mléčné stravy na rodinnou, a tedy preventivní poradenství v tomto věku má nejvyšší účinnost. Bledost dlaní ve srovnání s dlaněmi matky nebo zdravotníka je podle generických materiálů jediný příznak pro identifikaci **anémie**, která je rovněž vyšetřována u všech dětí. Použití bledosti dlaní se v klasifikaci anémie se ve většině studií osvědčilo lépe než bledost sliznic nebo kombinace příznaků (7). Tento příznak sice není příliš specifický zejména u mírnějšího stupně anémie, ale dovoluje se dostatečnou senzitivitou identifikovat děti se závažnou anémií často způsobenou malárií.

#### **Péče o děti ve věku 1 týden až 2 měsíce (tab. 2)**

IMCI zahrnuje péči až od 1 týdne věku, protože v časném novorozeneckém období se projevují specifické problémy, které vyžadují zvláštní přístup. Postup je stejný jako u starších dětí a algoritmy jsou

Tabulka 2

## Postup vyšetření a klasifikace dítěte ve věku 1 týden až 2 měsíce

Postup	Používané příznaky	Používané klasifikace
<b>Možná bakteriální infekce</b>	Křeče Tachypnoe Výrazné zatahování hrudníku Alární souhyb Drnčivý vdech (grunting) Fontanela Hnisavý výtok z ucha Zarudnutí pupku šířící se na okolní kůži Horečka nebo hypotermie (Mnoho nebo velké) kožní pustuly Letargie nebo bezvědomí Méně pohybů než normálně Zarudlý pupek nebo hnisavý výtok z pupku	Možná závažná bakteriální infekce  Lokální bakteriální infekce
Průjem	Hydratace	
	Letargie, bezvědomí/neklid, dráždivost Zapadlé oči (Velmi) pomalý návrat kožní řasy	Vážná dehydratace Dehydratace Není dehydratace
	Doba trvání $\geq 14$ dní	Vážný perzistentní průjem
	Krev ve stolici	Dysentérie
<b>Problém s krmením nebo nízká hmotnost</b>	Není schopno se krmit Vůbec se nepřichytí prsu/špatně se přichytí Vůbec nesaje/nesaje efektivně Méně než 8 kojení/24 hodin Dostává jiné potraviny nebo nápoje Nízká hmotnost vzhledem k věku Moniliáza	Není schopno se krmit – možná závažná bakteriální infekce Problém s krmením Není problém s krmením
<b>Prověření stavu očkování</b>		
<b>Prověření jiných problémů</b>		

podobné, ale liší se v použití a klasifikaci některých příznaků. Např. za tachypnoi je považována respirační frekvence 60/min nebo více. Každé dítě je vyšetřeno s ohledem na možnou bakteriální infekci a obtíže s krmením nebo nízkou hmotnost. Děti, které mají průjem, jsou dále vyšetřovány podobně jako starší věková skupina, ale ke klasifikaci jsou používány pouze tři příznaky. Nepoužívá se reakce na nabídnutý nápoj.

## Literatura

1. KUDLOVÁ, E. Pokrok v rozšiřování strategie integrovaného vedení onemocnění dětí ve světě. *Česká a slovenská pediatrie*, 2002, roč. 57, č. 1, s. 30–31.
2. MURRAY, CLJ. – LOPEZ, AD. The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020, Geneva, World Health Organization, 1996.
3. WHO: Child and Adolescent Health and Development. Progress Report 2002. Geneva, World Health Organization, 2003. 108 p.
4. WHO: Model Chapter for Textbooks. Integrated Management of Childhood Illness. Geneva, World Health Organization, 2001. 33 p. [http://www.who.int/child-adolescent-health/publications/IMCI/WHO\\_FCH\\_CAH\\_00.40.htm](http://www.who.int/child-adolescent-health/publications/IMCI/WHO_FCH_CAH_00.40.htm) (navštíveno 19. 2. 2004)
5. WHO: Handbook. Integrated Management of Childhood Illness. Geneva, World Health Organization, 2000. 163 p. [http://www.who.int/child-adolescent-health/publications/IMCI/WHO\\_FCH\\_CAH\\_00.12.htm](http://www.who.int/child-adolescent-health/publications/IMCI/WHO_FCH_CAH_00.12.htm) (navštíveno 19. 2. 2004)
6. MULHOLLAND, EK., et al. Standardized Diagnosis of Pneumonia in Developing Countries. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1992, vol. 11, p. 77–81.
7. WHO: Integrated Management of Childhood Illness. Adaptation Guide. Part C. Technical Basis for Adapting Clinical Guidelines, Feeding Recommendations and Local Terms. Geneva, World Health Organization, 1998. 217 p. [http://www.who.int/child-adolescent-health/publications/IMCI/WHO\\_CHD\\_99.htm](http://www.who.int/child-adolescent-health/publications/IMCI/WHO_CHD_99.htm) (navštíveno 19. 2. 2004)
8. WHO: Reduced Osmolarity Oral Rehydration Salts (ORS) Formulation Geneva, World Health Organization, 2002. 11 p.

Korespondence: MUDr. Eva Kudlová, CSc.  
Univerzita Karlova v Praze  
1. lékařská fakulta  
Ústav hygieny a epidemiologie  
Studničkova 7  
128 00 Praha 2  
e-mail: ekudl@lf1.cuni.cz

Do redakce došlo 24. 2. 2004