

Nerve agent

Dr esmaiel farzaneh

Associate Professor of Toxicology and forensic medicine

*Dept. of internal Medicine
Emam khomeiny Hospital*



ارگانوفسفره ها

- ارگانوفسفره ها به علت تأثیر قوی تر و همچنین عدم بقاء در محیط و عدم ایجاد رایکالهای مضر امروزه عمومیت یافته اند و جایگزین سایر حشره کش ها شده اند.
- ارگانو فسفره ها علاوه بر مصرف به عنوان حشره کش به عنوان عوامل جنگی شیمیایی قوی نیز مورد استفاده قرار گرفته اند و معروف به گاز اعصاب می باشند.
- اولین ارگانوفسفره در سال 1854 به نام تترا اتیل پیروفسفات (TEPP) ساخته شد و برای اولین بار در جنگ جهانی دوم مورد استفاده قرار گرفت.
- ارگانو فسفره ها از راههای مختلف از جمله خوراکی، استنشاقی و پوست جذب می شوند.



Organophosphate



Organophosphate

Chemical warfare



Nerve agents

- Tabun
- Sarin
- Soman
- VX

علل مسمومیت با ارگانو فسفره ها:

شغلي: کشاورزان سم پاش، کارگران شاغل در کارخانه هاي توليد سم

اتفاقي: در بچه ها و افراد مسن

عمدي: خودکشي، جنگ و حملات تروريستي



پاتوفیزیولوژی:

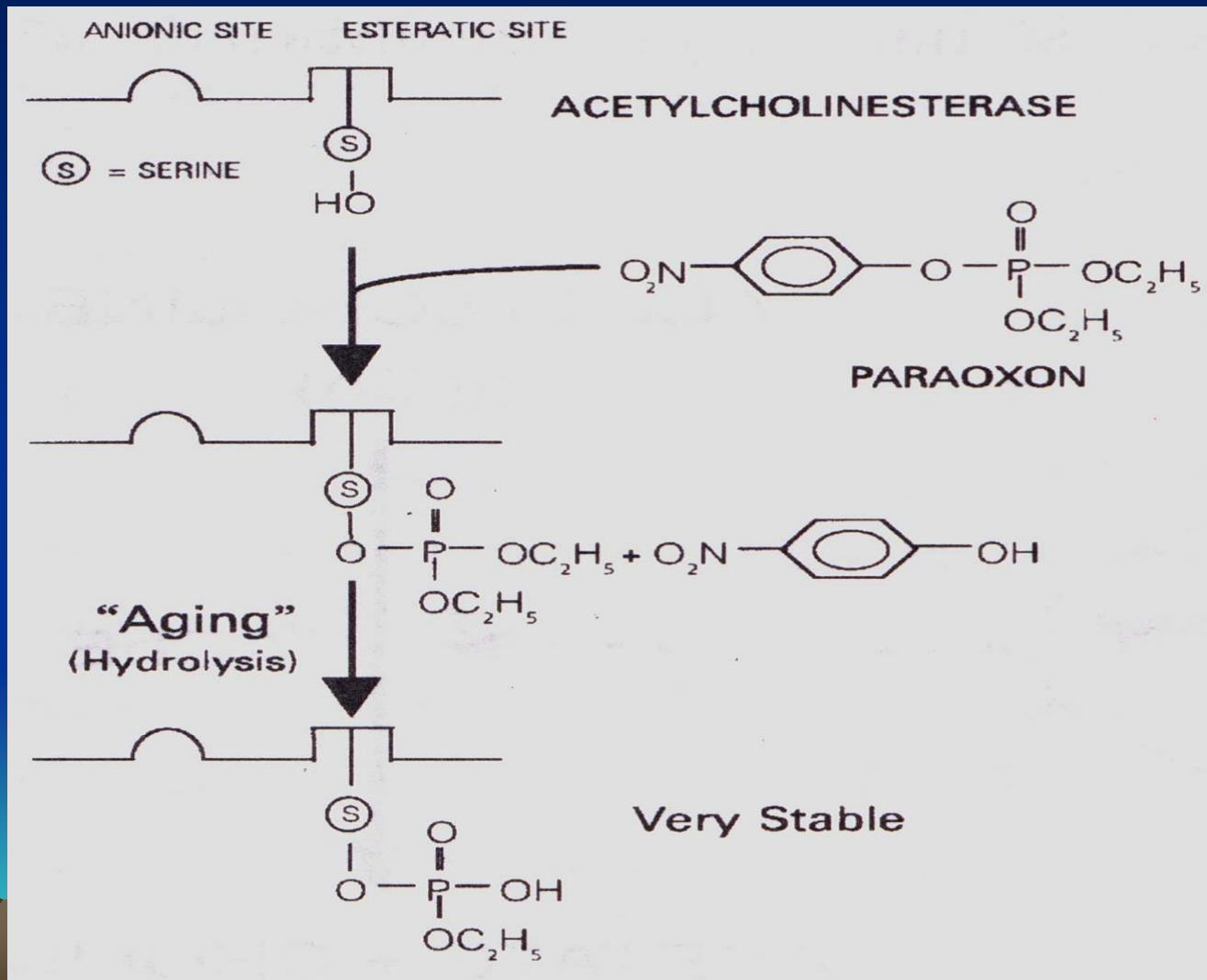
استیل کولین مهمترین نوروترانسمیتر شیمیایی در اتصالات سیناپسی است که پس از آزاد شدن توسط آنزیم کولین استراز به کولین و اسید استیک که هر دو خنثی هستند تجزیه می شود.

- ارگانوفسفره ها آنزیم کولین استراز را مهار می کنند و در نتیجه منجر به تجمع استیل کولین در سیناپسهای کولینرژیک می گردند و بسته به شدت مسمومیت سه دسته علایم را ایجاد می کنند:

موسکارینی- عصبی- نیکوتینی



Mechanism of Intoxication



Example of Pesticide Mechanism:

Organophosphate (OP)



Blocks function of cholinesterase



Increases levels of acetylcholine,

an important neurotransmitter



Effecting:



Effects of Nerve Agents

Two types of cholinergic receptors:

Muscarinic

- Smooth muscles
- Exocrine glands
- Cranial nerves (vagus)

Nicotinic

- Skeletal muscles
- Ganglia



تقسیم بندی بر اساس قدرت سمیت (Toxicity):

در زراعت و کشاورزی و اهداف نظامی: High toxicity

LD50 : 50 mg/kg

پاراتیون- phosdrin-TEPP

VX-Tabun-Soman-sarin

دی سولفوتون

در دامپروری به عنوان کنترل کننده حشرات حیوانات : intermediate Toxicity

LD50:50-1000mg/kg

کومافوس- Ronel- تری کلر فون
(کومفوس)

Low Toxicity

در باغات خصوصی و منازل:

LD50>1000mg/kg

مالاتیون- Diazinon

تقسیم بندی بر اساس مهار آنزیم کولین استراز

مستقیم

مستقیماً آنزیم کولین استراز را مهار میکنند

غیر مستقیم

این گروه توسط آنزیم p 450 کبدی به متابولیت‌های فعال
تبدیل می‌شوند و بعد اعمال اثر می‌کنند.
پاراکسون → پاراتیون

به همین دلیل در این گروه، علایم با تأخیر ظاهر می‌شوند



-ارگانوفسفره ها حلالیت در چربی بالایی دارند و يك قطره از VX، Soman یا sarin می تواند کشنده باشد.

- اگر چه مسمومیت با ارگانوفسفره ها با دقت بیشتری توسط اندازه گیری کولین استراز RBC به دست می آید، اندازه گیری کولین استراز سرم در بیمارستانها از نظر تکنیک آسانتر و در دسترس تر است.

- اکثر ارگانوفسفره ها هر دو نوع آنزیم کاذب و حقیقی را مهار می کنند ولی گاز عصبی VX فقط نوع حقیقی را مهار می کند.



Signs and Symptoms

DUMBELS

Diarrhea

Urination

Miosis

Bradycardia, Bronchorrhea, Bronchospasm

Emesis

Lacrimation

Salivation, Sweating



Signs and Symptoms

SLUDGE-M

Salivation

Lacrimation

Urination

Defecation

GI upset – nausea/vomiting, cramps, diarrhea

Emesis

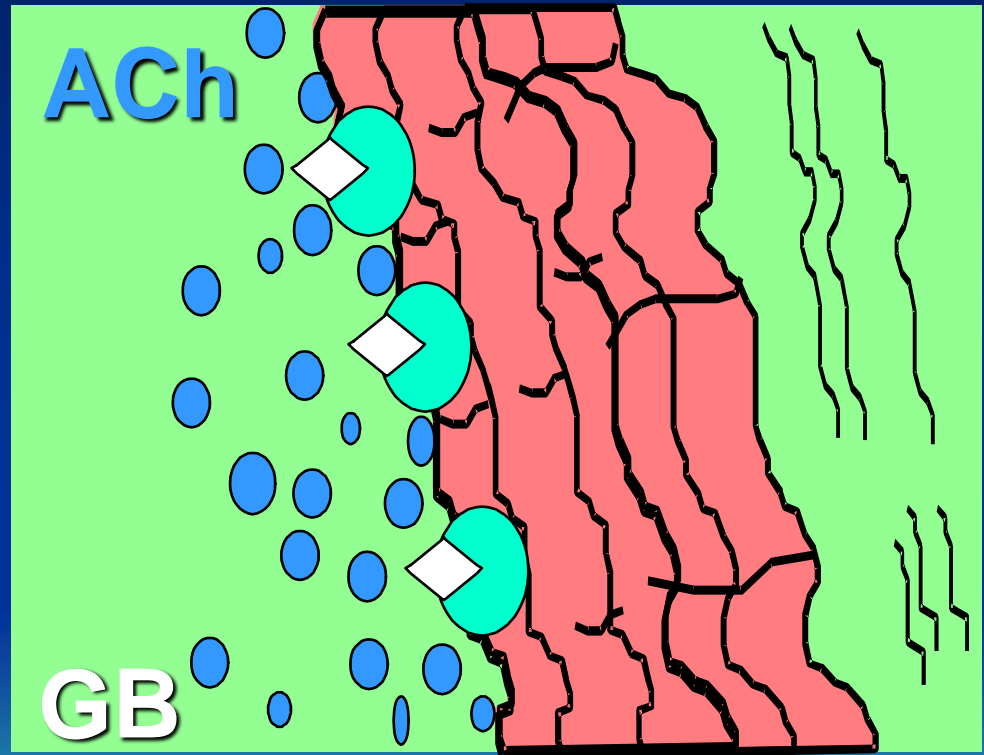
Muscle twitching



Signs and Symptoms

Nicotinic Sites

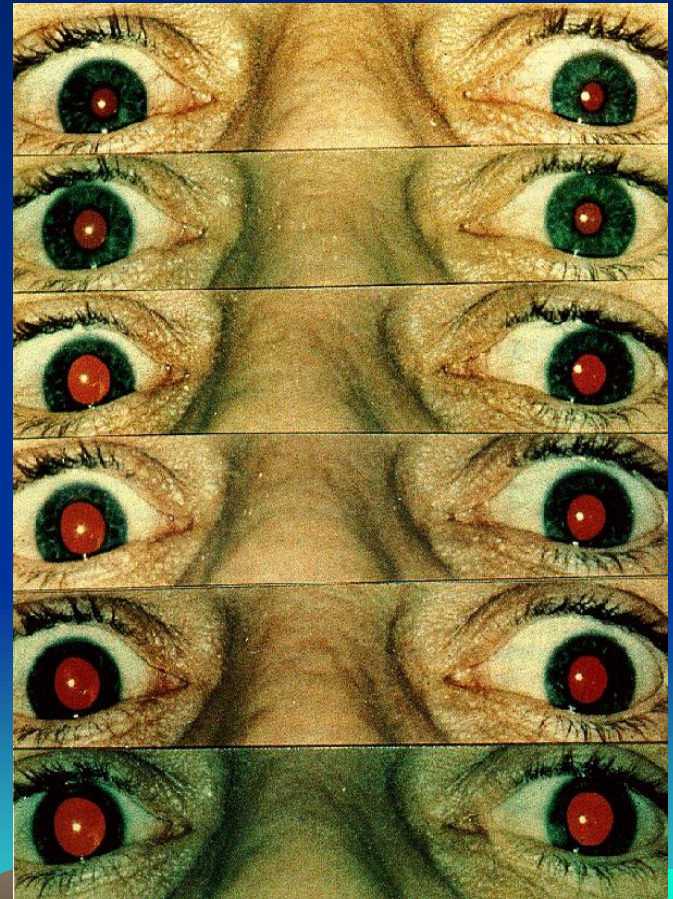
- Skeletal muscles
 - Fasciculations
 - Twitching
 - Weakness
 - Flaccid paralysis
- Other (ganglionic)
 - Tachycardia
- Hypertension



Signs and Symptoms of Nerve Agents

Muscarinic Sites

- Smooth muscle contraction
 - Eyes: miosis
 - Airways: bronchoconstriction (shortness of breath)
 - Gastrointestinal: hyperactivity (nausea, vomiting, and diarrhea)



Other Signs and Symptoms

- Cardiovascular
 - Tachycardia, bradycardia
 - Heart block
 - arrhythmias
- Central Nervous System
 - Acute
 - Loss of consciousness
 - Seizures
 - Apnea
 - Prolonged (4-6 weeks)
 - Psychological effects

CNS

- ANXIETY, RESTLESSNESS, ATAXIA, CONVULSION, COMA,
- ABSENT REFLEX, RESPIRATORY CIRCULATORY DEPRESSION
CHEYNE-STOCKES RESPIRATION



شدت مسمومیت:

Mild poisoning

میزان فعالیت کولین استراز 20 تا 50 درصد نرمال است.
علائم خفیف است و شامل تهوع استفراغ و اسهال (موسکارینی)
می باشد ولی علائم تنفسی و فاسیکولاسیون وجود ندارد پروگلوز خوب است.

moderated poisoning

میزان فعالیت کولین استراز 10-20 درصد نرمال است. علائم موسکارینی و نیکوتینی ظاهر
میشود، مریض نمی تواند راه برود. به سختی صحبت می کند ولی هنوز فلج تنفسی ظاهر نشده
است..

Sever poisoning

میزان فعالیت کولین استراز به کمتر از 10 درصد نرمال می رسد.

Areeflexia - تشنج - کما - ARDS

Aging

- With organophosphates (not carbamates) the compound can become highly bound and irreversibly inhibited ('aged').
- Aging is the dealkylation of the compound once it is bound to the enzyme and the function of the enzyme is then blocked.
- Need synthesis of new enzyme for recovery.
- Rapid treatment to stop aging.

AGING(CRITICAL INTERVAL)

- ❑ INITIALLY ENZYME INHIBITION IS BY IONIC BONDING BUT EVENTUALLY ENZYME PROGRESSIVELY PHOSPHORYLATED BY COVALENT BONDING .
- ❑ THIS PROCESS NORMALLY TAKE 24-48 HOURS(AGING PROCESS)
- ❑ DURING THIS TIME ANTIDOT ADMINISTRATION IS EFFECTIVE
- ❑ SOME TOXIN LIKE SOMAN PRODUCE RAPID AGING WITH ANTIDOT INEFFECTIVE

بیماران درمان نشده به دنبال پارالیز عضلات تنفسي و ایست تنفس فوت مي نمایند.
ARDS- ادم ریه- پنومونی آسپراتیو و آریتمی قلبی

فاصله زمانی شروع علایم بعد از تماس با سم (latent period) و شدت مسمومیت به عوامل مختلف بستگی دارد:
نوع سم- مقدار سم- راه ورود به بدن

معمولاً علایم بالینی طی چند ساعت شروع می شوند اگرچه ممکن است خیلی سریع (مثلاً در عرض 5 دقیقه در گازهای جنگی) یا با تأخیر 12 ساعت (یاراتیون) اتفاق افتد.

سریع ترین زمان شروع علایم در تماس تنفسي (استنشاقی) و آهسته ترین آن در تماس پوستی ایجاد می شود.

پانکراتیت یا هیپرآمیلازی و هیپرگلیسمی يك نشانه غیر شایع ولی معین مسمومیت با ارگانوفسفره است.



Diagnosis

- Clinical features
- History
- cholinesterase level
 - Levels do *not* always correlate with clinical severity
- Plasma cholinesterase level – easier, less accurate
- Can get falsely low results
- Lab evidence of dehydration, acidosis
- ECG – prolonged QTc interval, elevated ST segment, prolonged PR interval
- CBC-BUN-Cr-BS-Na-K-PT-PTT -ALT-AST
- CXR



Management

1. Basic life support

- Airway
- Breathing
- Circulation



2. Early mangement

- Prevent absorption:
gastric lavage
activated charcoal
skin decontamination
- Enhance Elimination



Treatment

1. Atropine

- Muscarinic sites only
- Relieves nausea, vomiting, sweating, miosis
- Does not affect nicotinic (muscle fasciculations and weakness)
- Does not reactivate cholinesterase



Specific Therapy

❑ Atropine

- ❑ Anticholinergic – works centrally and peripherally (only at muscarinic receptors)
- ❑ Used for muscarinic symptoms
- ❑ Competitive inhibitor at postganglionic cholinergic receptors (GIT, lungs, eye, exocrine glands, heart)
- ❑ Can precipitate ventricular fibrillation if hypoxic
- ❑ Goals – heart rate > 100 beats/ minute, midsized pupils, bowel sounds
- ❑ 0.05mg/kg IV bolus, repeated every 10-30 minutes
- ❑ Maintenance – 0.02-0.05mg/kg



➤ Starting dose - 2 mg

- Total dose calculated over time; but enough must be administered to abate severe symptoms if casualty is to survive

➤ Side effects in normal people

- Mydriasis
 - Blurred vision
 - Tachycardia
 - Decreased secretions and sweating
- 

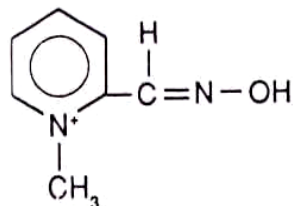
➤ Atropine - How much to give?

- Until secretions are drying or dry
- Until ventilation is “easy”
- Do not rely on heart rate/pupil size

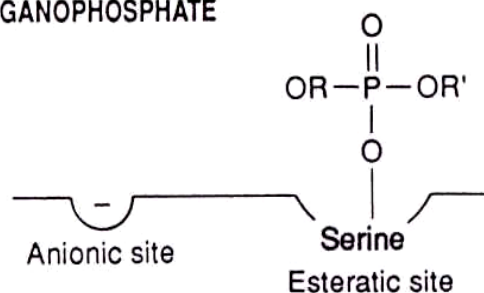


Pralidoxime (2-PAM)

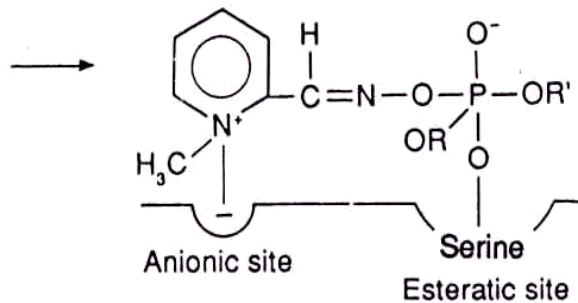
PRALIDOXIME



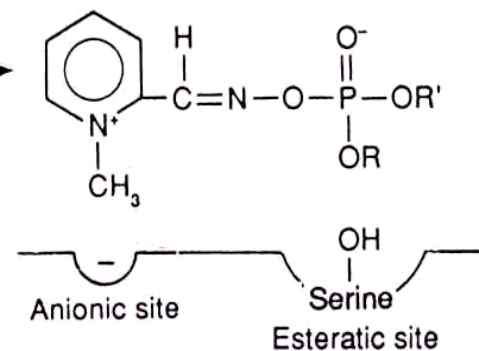
ORGANOPHOSPHATE



Organophosphate bound to
acetylcholinesterase



Nucleophilic attack by oxime on
acetylcholinesterase-
organophosphate complex



Regenerated acetylcholinesterase

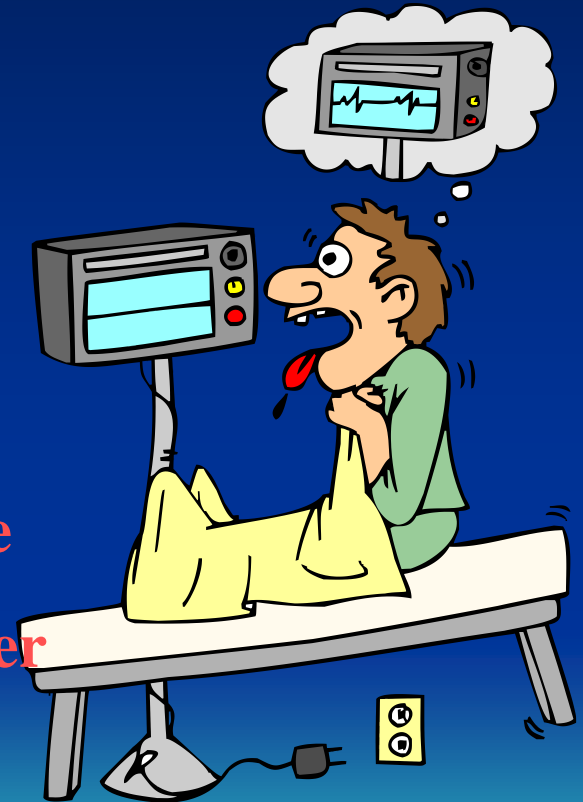
- Pralidoxime Chloride (2-PAMCl)
 - Remove nerve agent from AChE in absence of aging
 - 1-2 gram slowly (20-30 minutes) in IV infusion
 - Hypertension with rapid infusion
 - Helps at nicotinic sites
 - 1-2gram TDS
 - In severe toxicity: 25-50mg per kg in hour



Pralidoxime (2-PAM)

Clinical response: Motor power

- tidal volume
- muscle power



اثرات پرايڊوڪيسم بسيار سريع و اعجاب انگيز است بهبودي كه بيمار از حالت كما خارج مي كند و با از بين بردن فاسيكولاسيون باعث بازگشت قدرت عضلاني بيمار مي شود. و نيز بطور محسوس نياز به آتروپين را كم مي كند و احتمال بروز فلج را پايين مي آورد. ولي طول اثر آن كم است و در صورت عدم ادامه انفوزيون بيمار دوباره برمي گردد. (طول اثر آن حدود 1.7 ساعت)



نحوه Taper کردن آتروپین و پراپیدوکسیم

نحوه معاینه بیمار از نظر بهبود قدرت عضلانی

مدت بستری شدن و نحوه ترخیص شدن و رژیم قبل از ترخیص

سطح کولین استراز RBC طی 90-120 روز و سطح کولین استراز کاذب طی روزها و هفته ها نرمال می شود



Organophosphate induce delayed neuropathy (OPIDN)

➤ **After 2- 4 wks after acute poisoning**

➤ **Delay neuropathy: cramping muscle pain**

distal numbness & paresthesia

progressive leg weakness and gait disturbance

depressed deep tendon reflexes

lower then upper extremities



Long term effects

☐ CNS

☐ Impaired memory, chronic OP-induced neuropsychiatric disorder

☐ Ocular

☐ Optic neuropathy, retinal degeneration

☐ Ears

☐ Ototoxicity



❑ **Benzodiazepines**

- ❑ To control seizures
- ❑ Increases GABA activity

❑ **MAIN COMPLICATIONS**

- ❑ Respiratory failure, seizures, aspiration pneumonia

❑ **Follow up**

- ❑ Keep in hospital at least 4-6 days after resolution of symptoms – watch for respiratory depression/paralysis



Antidotes: Pyridostigmine



Antidotes : MARK I Kit

- Contains pralidoxime (600 mg) and atropine (2 mg) self injectors

