

Národní zásoby pro případy radiační a jaderné havárie: metodické doporučení



World Health
Organization

Národní zásoby pro případy radiální a jaderné havárie: metodické doporučení

Převzato z: [National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice \(who.int\)](https://www.who.int/publications/m/item/national-stockpiles-for-radiological-and-nuclear-emergencies-policy-advice)

Tento překlad nebyl vytvořen Světovou zdravotnickou organizací (WHO). WHO neodpovídá za obsah ani správnost tohoto překladu. Závazným a autentickým vydáním je původní anglické vydání.

Národní zásoby pro případ radiální a jaderné havárie: metodické doporučení

ISBN 978-92-4-006787-5 (elektronická verze)

ISBN 978-92-4-006788-2 (tištěná verze)

© Světová zdravotnická organizace 2023

Některá práva jsou vyhrazena. Toto dílo je k dispozici pod licencí Creative Commons Uvedte autora-Neužívejte komerčně-Sdílejte s ostatními 3.0 IGO licence (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Podle podmínek této licence můžete dílo kopírovat, šířit a upravovat pro nekomerční účely za předpokladu, že je dílo řádně citováno, jak je uvedeno níže. Při jakémkoli použití tohoto díla nesmí být naznačeno, že WHO podporuje jakoukoli konkrétní organizaci, produkty nebo služby. Použití loga WHO není povoleno. Pokud dílo upravíte, musíte své dílo licencovat pod stejnou nebo rovnocennou licencí Creative Commons. Pokud vytvoříte překlad tohoto díla, měli byste spolu s navrhovanou citací přidat následující prohlášení o vyloučení odpovědnosti: "Tento překlad nebyl vytvořen Světovou zdravotnickou organizací (WHO). WHO neodpovídá za obsah ani správnost tohoto překladu. Závazným a autentickým vydáním je původní anglické vydání".

Jakákoli mediace týkající se sporů vzniklých na základě licence se provádí v souladu s pravidly mediace Světové organizace duševního vlastnictví (<http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/>).

Navrhovaná citace. Národní zásoby pro případy radiální a jaderné havárie: metodické doporučení. Ženeva: Světová zdravotnická organizace; 2023. Licence: [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo).

Údaje z katalogu publikací (CIP). Údaje CIP jsou k dispozici na [adrese](http://apps.who.int/iris) <http://apps.who.int/iris>.

Prodej, práva a licence. Informace o nákupu publikací WHO naleznete na [adrese](http://apps.who.int/bookorders) <http://apps.who.int/bookorders>. Žádosti o komerční využití a dotazy týkající se práv a licencí naleznete na [adrese](https://www.who.int/copyright) <https://www.who.int/copyright>.

Materiály třetích stran. Pokud si přejete znovu použít materiály z této práce, které jsou připsány třetí straně, jako jsou tabulky, obrázky nebo obrázky, je vaší povinností zjistit, zda je k takovému opětovnému použití potřeba povolení, a získat povolení od držitele autorských práv. Riziko nároků vyplývajících z porušení jakékoli součásti díla vlastněné třetí stranou nese výhradně uživatel.

Obecná prohlášení o vyloučení odpovědnosti. Použitá označení a prezentace materiálů v této publikaci neznamenaají vyjádření jakéhokoli názoru WHO na právní status jakékoli země, území, města nebo oblasti nebo jejich orgánů, ani na vymezení jejich hranic. Tečkované a čárkované čáry na mapách představují přibližné hranice, u nichž ještě nemusí existovat úplná shoda.

Zmínka o konkrétních společnostech nebo výrobcích určitých výrobců neznamenaá, že je WHO podporuje nebo doporučuje přednostně před jinými výrobky podobného charakteru, které nejsou zmíněny. S výjimkou chyb a opomenutí jsou názvy patentovaných výrobků odlišeny velkými počátečními písmeny.

WHO přijala veškerá přiměřená opatření k ověření informací obsažených v této publikaci. Zveřejněný materiál je však šířen bez jakékoli záruky, ať už výslovné nebo předpokládané. Odpovědnost za interpretaci a použití materiálu nese čtenář. WHO v žádném případě neodpovídá za škody vzniklé v důsledku jeho použití.

Fotografie: Kapitola 3: © WHO / Christopher Black; Kapitola 4: © WHO / Blink Media - Hannah Reyes Morales; Kapitola 5: © WHO / Blink Media - Natalie Naccache; Kapitola 6: © WHO / Noor Images / Olga Kravets; strana 37: © WHO / Gary Hampton.

Grafický design a rozvržení: Design: Genève Design

Obsah

Předmluva	iv
Poděkování	v
Zkratky a akronymy	vi
Slovníček	vii
Shrnutí	xi
1. Úvod	1
1.1 Pozadí	1
1.2 Oblast působnosti	2
1.3 Cílová skupina	2
1.4 Příspěvatelé k doporučení	2
1.5 Řízení střetů zájmů	3
1.6 Metodika tvorby obsahu	3
2. Účinky záření na zdraví	4
3. Národní zásoby: kde začít?	7
3.1 Zvažované scénáře	7
3.2 Velikost zásob	9
4. Lékopis zásob	13
4.1. Komponenty zásob pro případ radiační mimořádné události/havárie	13
4.2 Vnitřní kontaminace	15
4.3 Akutní radiační syndrom	21
5. Správa zásob	28
5.1 Správa a řízení generických zásob	28
5.2 Role zúčastněných stran a organizací	29
5.3 Koncepce operací	31
5.4 Náklady, zdroj dodávek, zapojení zdrojů a řízení	32
5.5 Přístupy k řízení zásob	33
6. Výzkum lékařských protiopatření pro klinickou léčbu radiačních poškození	34
6.1 Zkoumané terapie	34
6.2 Terapie kmenovými buňkami a biobanky	36
Souhrn	38
Odkazy	39
Příloha – Příklady osvědčených postupů při vytváření a správě národních zásob	45
Praxe v Argentíně	45
Praxe v Brazílii	45
Praxe ve Francii	46
Praxe v Německu	46
Praxe v Japonsku	47
Praxe v Korejské republice	47
Praxe v Ruské federaci	47
Praxe v USA	48



Národní zásoby pro případ radiační a jaderné havárie: metodické doporučení

Předmluva

Nedílnou součástí práce Světové zdravotnické organizace v oblasti mimořádných zdravotních událostí a enviromentálního zdraví je poskytování metodického poradenství a pomoci členským státům při posilování jejich vnitrostátních kapacit pro připravenost, reakci a obnovu po mimořádných událostech. Tato činnost přispívá k provádění Mezinárodních zdravotnických předpisů (2005) (IHR) a k dosažení jednoho z ambiciózních cílů stanovených ve třináctém globálním pracovním programu organizace: zlepšit zdraví tří miliard lidí do roku 2023.

V květnu 2022 téměř polovina členských států WHO v rámci každoročního podávání zpráv WHO o stavu základních národních kapacit v rámci IHR uvedla, že jim stále chybí základní prvky připravenosti na radiční mimořádné události. K základním prvkům reakce veřejného zdravotnictví na mimořádné události v oblasti zdraví patří národní schopnost identifikovat a vyhodnotit riziko, poskytovat pohotovostní zdravotnické služby a udržovat funkční zdravotnická zařízení (např. ambulance, nemocnice, laboratoře, lékárny), kvalifikovanou pracovní sílu a dostatečné množství nezbytného zdravotnického materiálu a přístrojů.

Pandemie COVID-19 a další mimořádné zdravotní situace a humanitární krize zdůraznily potřebu zajistit přístup ke zdravotnickému materiálu a přístrojům pro včasné a účinné řešení případů onemocnění (diagnostika i léčba). To lze řešit vytvořením národních zásob základních léčiv a zdravotnických prostředků nebo vhodnými alternativními opatřeními pro přístup k těmto zásobám na základě dohod s výrobcem nebo sousedními zeměmi.

Tento dokument popisuje protokoly a postupy pro zajištění základních komponent národních zásob zdravotnických protipatření pro případ radiční mimořádné události, zejména léčivých přípravků potřebných k léčbě onemocnění způsobené radiční nebo jadernou havárií. Zabývá se rovněž řízením a správou těchto zásob. Nahrazuje zprávu WHO z roku 2007 o vytváření zásob pro případ radiční mimořádné události. Obsahuje aktualizované informace o základních farmaceutických zásobách a další informace o léčivých přípravcích, které byly nedávno schváleny pro klinickou léčbu radičních poškození v několika zemích.

Tato publikace vznikla ve spolupráci s celosvětovou sítí odborníků a partnerů. Rádi bychom jim všem poděkovali za jejich podporu poslání WHO, čímž přispívají ke zvýšení globální připravenosti na radiční a jaderné havárie.



Dr. Michael Ryan
výkonný ředitel
WHO Health
Program pro mimořádné
události



Dr. Maria Neira
zástupce generálního ředitele, a.i.
divize UHC/
Zdravější populace

Poděkování

Přípravu publikace koordinoval a řídil Dr. Zhanat Carr, oddělení Radiace a zdraví, Odbor životního prostředí, klimatických změn a zdraví, Světová zdravotnická organizace, Ženeva, Švýcarsko.

Členové pracovní skupiny

Makoto Akaši, Tokijská zdravotnická univerzita, Japonsko;

Marc Benderitter, Institut radiační ochrany a jaderné bezpečnosti, Francie

Andrei Bushmanov, Burnasjanské federální lékařské biofyzikální centrum, Ruská federace

Nicholas Dainiak, Yale University School of Medicine, Spojené státy americké (USA) (spolupředseda)

Andrea DiCarlo-Cohen, Národní ústav pro alergie a infekční choroby, Národní ústavy zdraví, USA

Ioana Ghiga, Světová zdravotnická organizace (přispěla na první zasedání pracovní skupiny)

Cornelius Hermann, Ústav pro radiobiologie Bundeswehru, Německo

Atsushi Kumagai, Národní institut pro kvantovou vědu a technologii, Japonsko

Chunsheng Li, Zdravotnictví Canada, Kanada (spolupředseda)

Matthias Port, Ústav pro radiobiologie Bundeswehru, Německo

Techničtí recenzenti

Brian Ahier, Health Canada, Kanada

Sergei Aleksanin, Nikiforovovo ruské centrum urgentní a radiační medicíny, Ruská federace

Bernadette Capello, Světová zdravotnická organizace

Davi Christ Fassano Cesar, Eletronuclear Medical Assistance Foundation, Brazílie

Marc Desrosiers, Health Canada, Kanada;

Paul Eagan, Ministerstvo národní obrany, Kanada

Nick Gent, United Kingdom Health Security Agency, Spojené království

Benedikt Huttner, Světová zdravotnická organizace

Misa Imaizumi, Nadace pro výzkum účinků záření, Japonsko

Siegfried Joussineau, Karolinska University Hospital a Karolinska Institutet, Švédsko

Mazen Malkawi, Světová zdravotnická organizace

Bradley Mitchelmore, Kanadská agentura pro veřejné zdraví, Kanada

Lorenzo Moja, Světová zdravotnická organizace

Eun Kyung Paik, Korejský institut radiologických a lékařských věd, Korejská republika

Alegria Montoro Pastor, Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Španělsko

Maria del Rosario Perez, Argentina

Mohamed Rbai, Maroko

Christoph Reiners, Univerzita Würzburg, Německo

Urs Schanz, Univerzitní nemocnice Curych, Švýcarsko

Alla Shapiro, USA

Leif Stenke, Karolinska University Hospital a Karolinska Institutet, Švédsko

Emilie van Deventer, Světová zdravotnická organizace

Robert Whitcomb, USA

Prohlášení o zájmech

Všichni členové pracovní skupiny deklarovali své zájmy v souladu se standardními postupy WHO. Žádný z deklarováných zájmů nebyl shledán jako významný.



Zkratky a akronymy

ARS	akutní radiální syndrom (akutní nemoc z ozáření)
ASCO	Americká společnost klinické onkologie
CBC	kompletní krevní obraz
CSF	faktory stimulující kolonie
DTPA	kyselina diethylenetriaminpentaoctová
EML	Seznam základních léčivých přípravků
FDA	(USA) Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
IAEA	Mezinárodní agentura pro atomovou energii
IND	improvizované jaderné zařízení
IHR	Mezinárodní zdravotnické předpisy
LET	lineární přenos energie
JE	jaderná elektrárna
MCM	lékařská protipatření
MSCT	terapie mezenchymálními kmenovými buňkami
PEG	peglyovaný (pegylace = modifikace bílkoviny pomocí polyethylenglykolu (PEG))
RDD	radiologické disperzní zařízení ("špinavá bomba")
RED	zařízení pro radiální ozáření
REMPAN	Síť radiální havarijní lékařské připravenosti a pomoci
SCT	léčba kmenovými buňkami
WHA	Světové zdravotnické shromáždění
WHO	Světová zdravotnická organizace

Slovníček

Akutní radiační syndrom

Někdy se označuje jako radiační toxicita nebo nemoc z ozáření, akutní onemocnění způsobené ozářením celého těla (nebo většiny těla) vysokou dávkou pronikavého záření ve velmi krátkém čase (obvykle v řádu minut). Hlavní příčinou tohoto syndromu je vyčerpání nezralých parenchymových kmenových buněk ve specifických tkáních.

Chelatační činidlo

Viz "Dekorparační terapie".

Cytokiny

"Imunomodulační látky" neboli látky, které modulují nebo mění reakci imunitního systému a v případě krvetvorných cytokinů podporují diferenciaci a růst krvetvorných buněk, což vede ke zvýšení počtu bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček. Cytokiny jsou malé, rozpustné a s plazmatickou membránou spojené signální molekuly, které usnadňují komunikaci mezi buňkami imunitního systému a neimunitními buňkami a stimulují pohyb buněk směrem k místům zánětu, infekce a traumatu.

Faktory stimulující kolonie (CSF)

CSF jsou typicky glykoproteiny, které řídí produkci a dokonce i některé funkce granulocytů a makrofágů, imunitních buněk, které jsou primárně zodpovědné za ochranu těla před infekcemi. Ačkoli jsou normálně produkovány endogenně, mohou být použity jako léčivo, pokud jsou podány injekčně.

Dekorparační terapie

Slouží k odstranění radionuklidů z těla a tím ke snížení zdravotních rizik způsobených jejich příjmem. Zahrnuje snížení a/nebo inhibici absorpce z gastrointestinálního traktu, izotopové ředění a použití diuretik, adsorbentů a chelatačních látek k urychlení eliminace z těla.

- Chelatace je typ chemické reakce zahrnující vazbu iontů a molekul na ionty kovů. Chelatační látky se používají ke snížení hladiny škodlivých těžkých kovů v krvi a tkáních, např. pruská modř, která váže radionuklid Co-60 ve střevě a odchází přirozenou cestou ven.
- Inhibitory absorpce (vychytávání) radionuklidů snižují nebo blokují absorpci radionuklidů z trávicího traktu.

Deterministické účinky

Viz "Tkáňové reakce".

Dávka, záření

Míra energie, kterou ionizující záření uloží v cíli.

- *Absorbovaná dávka*: základní dozimetrická veličina. Podíl energie předané ionizujícím zářením přiměřeně malému objemu látky děleno hmotností tohoto objemu. Jednotkou je Gray (Gy). $1 \text{ Gy} = 1 \text{ joule na kilogram}$.
- *Efektivní dávka*: míra dávky, která má odrážet míru radiační újmy v jednotlivých orgánech, jež může z dávky vzniknout. Jednotkou je Sievert (Sv).

Dozimetrie

Odhad a hodnocení účinků záření měřením a/nebo výpočtem dávky záření ze zevního nebo vnitřního ozáření pomocí fyzikálních a biologických metod, klinických hodnocení, jakož i modelování a výpočtů.

Dávkování (léku)

Plán podávání farmaceutického přípravku v předepsaném množství.



Nouzová situace, ozáření

Neobvyklá situace nebo událost, která vyžaduje rychlé jednání, především za účelem zmírnění nebezpečí nebo nepříznivých důsledků pro lidské životy, zdraví, majetek nebo životní prostředí. Zahrnuje (i) jaderné a radiační mimořádné události a (ii) situace, kdy je nutné okamžitě jednat za účelem zmírnění účinků předpokládaného radiačního nebezpečí.

- **jaderná havárie:** havárie spojená s vystavením ionizujícímu záření v důsledku jaderné řetězové reakce nebo rozpadu produktů řetězové reakce (např. roztavení aktivní zóny reaktoru jaderné elektrárny (JE) nebo jaderný výbuch).
- **radiační/radiologická mimořádná událost:** mimořádná událost spojená s ozářením ionizujícím zářením, ať už náhodným nebo úmyslným, které není důsledkem jaderné řetězové reakce ani rozpadu produktů řetězové reakce (např. ztráta radioaktivního zdroje, dopravní nehoda nebo nadměrné ozáření ve zdravotnickém, výzkumném nebo průmyslovém zařízení v důsledku nevhodného použití radioaktivních zdrojů nebo zařízení generujících ozáření).

V tomto dokumentu je z důvodu stručnosti termín radiační a jaderná havárie někdy nahrazen termínem radiační mimořádná událost, který zahrnuje oba typy bez ohledu na původ a scénář.

Složení (farmaceutické)

Složení v galenické i chemické formě a dávkování farmaceutického přípravku (např. přesné množství jodidu draselného v miligramech v tableť).

Expozice (záření)

Čin nebo stav, kdy je člověk vystaven ozařování. Může být vnější (způsobené zdrojem mimo tělo) nebo vnitřní (způsobené zdrojem uvnitř těla). Může být akutní nebo chronické.

Cesta expozice

Cesta, kterou se záření nebo radionuklidy mohou dostat k člověku a způsobit ozáření. Může jít o jednoduché, např. vnější ozáření radionuklidy přenášenými vzduchem, nebo složitější řetězec, např. vnitřní ozáření z pití mléka od krav, které jedly trávu kontaminovanou usazenými radionuklidy, vdechnutí apod.

Poločas rozpadu (radionuklidu)

Doba, za kterou se aktivita radionuklidu sníží na polovinu, tj. za kterou se rozpadne polovina jader radioaktivního nuklidu.

- **Biologický poločas:** je doba, za kterou se množství radionuklidu v určité tkáni, orgánu nebo části těla sníží na polovinu v důsledku biologických eliminačních procesů. Může být urychlen dekorporační terapií, aby se zkrátila doba trvání a dávka vnitřního ozáření.

Příjem (radionuklidu)

Činnost nebo proces, při němž se radionuklid dostane do těla vdechnutím, požitím, kontaminací rány nebo absorpcí kůží v daném čase nebo v důsledku dané události. Příjem může být akutní nebo chronický.

Vnitřní expozice

Ozáření v důsledku vniknutí radionuklidu do těla požitím, vdechnutím, kontaminací rány nebo absorpcí kůží. Radionuklidy ozařují tkáně, v nichž se nacházejí, dokud se radioaktivní materiál časem zcela nerozpadne a přestane být radioaktivní nebo dokud jej tělo neodstraní buď přirozenou cestou (vyučováním močí nebo stolicí), nebo dekorporací. Všimněte si, že ne veškerou vnitřní kontaminaci může tělo odstranit bez zásahu.

Blokování štítné žlázy jódem

Naléhavý ochranný zásah zahrnující podání stabilního jódu (obvykle tablet KI) při radiační havárii nebo jaderné nehodě za těchto podmínek: a) pokud se jedná o ozáření způsobené radioaktivním jódem, b) před únikem radioaktivního jódu nebo krátce po něm a c) pouze v krátké době před příjmem radioaktivního jódu nebo po něm.

Ionizující záření

Záření schopné vytvářet iontové páry v biologických materiálech. Příklady ionizujícího záření jsou částice alfa a beta, gama záření, rentgenové záření a neutrony. Příklady neionizujícího záření jsou elektrická a magnetická pole, rádiové vlny, mikrovlny a optické záření.

Izotop (viz také Radionuklid)

Nuklid se stejným počtem protonů (tedy chemický prvek), ale různým počtem neutronů. Izotopy mohou být stabilní (neradioaktivní) nebo nestabilní (radioaktivní). Například Cs má 40 známých izotopů, včetně Cs-133, který je stabilní, zatímco ostatní jsou radioaktivní.

Lokální (kožní) radiační poškození

Poškození kůže a pod ní ležících měkkých tkání, svalů a kostí akutní lokalizovanou vysokou dávkou zevního záření se označuje jako kožní radiační poškození nebo lokální radiační poškození.

Událost s hromadným neštěstím

Jakákoli zdravotnická mimořádná událost, která má za následek počet obětí dostatečně velký na to, aby narušila běžný chod záchranných a zdravotnických služeb.

Použití on/off štítku (léku)

Při "on-label" použití se lék používá pro stejnou indikaci, dávku, způsob podání, populaci pacientů a lékovou formu, pro kterou byl původně schválen, zatímco "off-label" je použití schváleného léku pro jiný zdravotní stav, který není stejný jako ten, pro který byl schválen.

Záření (radiace)

Ionizující záření se v souvislosti s jadernými a radiačními mimořádnými událostmi často označuje pouze jako "záření/radiace", ačkoli se ve skutečnosti jedná o zastřešující termín pro ionizující a neionizující záření.

Radiační monitorování

Měření dávky nebo kontaminace za účelem posouzení nebo kontroly expozice záření nebo radioaktivním látkám a interpretace výsledků. Používá se k monitorování úrovně radiace v životním prostředí (ovzduší, voda, půda, potraviny atd.) a k individuálnímu monitorování vnější a/nebo vnitřní radioaktivní kontaminace.

Radioaktivita

Vlastnost nestabilního atomového jádra ztrácet energii vyzařováním záření (radioaktivní rozpad). Radioaktivita také označuje počet radioaktivních rozpadů, ke kterým dojde v daném množství materiálu za jednotku času. Jednotkou radioaktivity v soustavě SI je becquerel (Bq) neboli radioaktivní rozpad za sekundu.

Radionuklidy

Nazývá se také radioaktivní izotop nebo radioizotop. Nestabilní forma chemického prvku, která uvolňuje záření při rozpadu, kdy se stává stabilnějším izotopem. Radionuklidy se mohou vyskytovat v přírodě, mohou být vyrobeny v laboratoři pro výzkumné nebo lékařské účely nebo mohou být uvolněny do životního prostředí v důsledku radiační nebo jaderné havárie.

Kmenové buňky

Mezi kmenové buňky patří pluripotentní buňky, které se mohou v těle vyvinout v mnoho různých typů buněk a slouží jako systém pro obnovu organismu. Existují dva hlavní typy kmenových buněk: embryonální kmenové buňky (existují pouze v rané fázi vývoje) a kmenové buňky specifické pro dospělé tkáně. Kmenové buňky se od ostatních buněk v těle liší třemi způsoby: (i) mohou se obnovovat; (ii) jsou nesespecializované a nemohou vykonávat specifické funkce svých potomků; a (iii) mohou se diferencovat, tj. stát se specializovanými buňkami. Z křevetvorných kmenových buněk v kostní dřeni vznikají buňky křevetvorné linie. Mezenchymální kmenové buňky dávají vzniknout kostní, tukové a chrupavčité tkáni.

Stochastický účinek

Zdravotní účinek způsobený zářením, který je důsledkem poškození jedné buňky, například rakovina a dědičné účinky. S rostoucí dávkou se zvyšuje četnost výskytu, nikoliv však závažnost. Pro účely radiační ochrany se předpokládá, že neexistuje prahová dávka. Příkladem stochastických účinků jsou solidní rakovinový nádor a leukémie.



Tkáňové reakce (deterministické účinky záření)

Poškození tkání a orgánů v důsledku buněčné smrti. Při překročení určitých prahových hodnot může záření narušit funkci tkání a/nebo orgánů a může vyvolat akutní účinky jako je zarudnutí kůže, vypadávání vlasů, popáleniny způsobené zářením nebo akutní radiační syndrom (ARS). Tyto účinky jsou závažnější při vyšších dávkách a vyšších dávkových příkonech. Například prahová dávka pro akutní radiační syndrom je přibližně 1 Sv (1000 mSv). Časné účinky záření na tkáň se projevují v přeměně tkání, kde proliferativní poškození vede k hypoplazii. Pozdní tkáňové reakce, založené na kombinovaných změnách parenchymu, cév a pojivové tkáně, vedou ke ztrátě funkce v exponovaném objemu; následné pozdní účinky vznikají interakcí mezi časnými a pozdními účinky ve stejném orgánu; a velmi pozdním účinkům dominují cévní následky. V některých případech jsou deterministické účinky modifikovatelné postupy po ozáření, včetně modifikátorů biologické odezvy.

Triage/třídění

Rychlá metoda s jednoduchými postupy pro rozřídění osob do skupin podle jejich zranění a/nebo onemocnění za účelem urychlení klinické péče a maximálního využití dostupných klinických služeb a zařízení.

Hematopoetický syndrom

Vzniká v důsledku poškození kostní dřeně, nejčastěji po celotělovém ozáření dávkami 2-10 Gy. Úbytek buněk kostní dřeně se projeví již v průběhu 24 hodin po ozáření, maximálního úbytku je dosaženo v období 3-5 dnů po ozáření. V průběhu následujících týdnů se vyvíjí krize kvůli nedostatku kostní dřeně, dochází k úbytku neutrofilů i krevních destiček, což vede k infekci a krvácení, které může dokonce končit smrtí.

Neodkladná ochranná opatření

Ochranná činnost v případě mimořádné události, která musí být provedena neprodleně (obvykle během několika hodin), aby byla účinná, a jejíž účinnost bude výrazně snížena, pokud bude odložena. Nejčastěji považovanými neodkladnými ochrannými opatřeními při jaderné nebo radiační havárii jsou ukrytí na místě, jódová blokáda štítné žlázy, evakuace a dekontaminace osob. Na ně navazují včasná (následná) ochranná opatření, která lze provést v prvních dnech, např. omezení konzumace potenciálně kontaminovaných potravin.

Celotělový dozimetr

Zařízení, které měří ionizující záření (obvykle záření gama) emitované z vnitřku těla a poskytuje odhad radioaktivity přítomné v těle v důsledku příjmu radionuklidů (v důsledku mimořádné události nebo plánovaného příjmu pro lékařské účely).

Celotělové ozáření (celkové ozáření těla)

Rovnoměrné ozáření všech orgánů a tkání lidského těla. Tento termín se používá při hodnocení dávek.

Gastrointestinální syndrom

Vzniká v důsledku ozáření dávkami 10-50 Gy. Dochází k úbytku střevního epitelu a k porušení sliznice. Tyto změny se projevují bolestí v břiše, průjmem, zvracením a jedinec je náchylnější k infekci. Po těchto prvotních příznacích nastupuje doba latence, kdy mohou symptomy polevit. Poté však dochází k návratu symptomů, dochází k dehydrataci, k neprůchodnosti střev, které vyústí v poškození střev s následným krvácením, což vede k sepsi, renálnímu selhání a smrti jedince

Shrnutí

Mezinárodní zdravotnické předpisy (2005) vyžadují, aby všechny země vytvořily národní kapacity a zajistily zdroje pro reakci na zdravotnické mimořádné události; v mnoha zemích je však připravenost na radiační mimořádné události trvale uváděna jako nejslabší oblast připravenosti. Sedmdesáté čtvrté Světové zdravotnické shromáždění v roce 2021 vyzvalo k budování potřebných kapacit, schopností a zdrojů, včetně vytvoření národních zásob léků a zdravotnického materiálu nezbytných pro zvládnání ozáření lidí nebo zajištění přístupu k těmto zásobám jinde.

Proces vytváření národních zásob pro případ radiační havárie začíná mapováním nejpravděpodobnějších scénářů. K radiační mimořádné události nebo jaderné havárii může dojít v jaderné elektrárně nebo v zařízení palivového cyklu, ve zdravotnickém nebo výzkumném zařízení nebo v průmyslovém prostředí, kde se používají zdroje záření nebo zpracovávají radioaktivní materiály, při přepravě radioaktivních materiálů. Radionuklidy mohou být také použity ke zlému úmyslu napadení jednotlivce nebo společnosti. Základní principy a přístupy k vytváření zásob jsou však podobné. Velikost a složení zásob souvisí s konceptem operační reakce na mimořádné události, odhadnuté na základě spolehlivých údajů plynoucích z národní analýzy rizik, na velikosti populace, která by mohla být zasažena, konkrétním scénářem a na dostupných zdrojích a schopnostech zdravotnických systémů dané země.

Kromě obecného zdravotnického materiálu, který je nutný pro řešení každé zdravotní události, jsou pro zvládnání radiačních poranění zapotřebí i specifické zdravotnické prostředky a léčiva. Složení těchto produktů by mělo být vhodné pro použití při hromadných neštěstích s minimálním lékařským dohledem. Vzhledem k nutnosti skladování se upřednostňují výrobky s minimálními požadavky na chlazení a dlouhou dobou skladovatelnosti. Jakákoli zdravotnická mimořádná situace vyžaduje vytváření zásob komponent, které jsou společné pro několik hrozeb, a je důležité zajistit dostupnost zásob dalších produktů, které by mohly být rychle znovu použity pro případ radiační mimořádné události.

Klinické důkazy o použití blokátorů a dekontaminačních látek a cytokinů jsou omezené. Na základě zkušeností z minulých nehod se jako účinné při léčbě radiačních poranění a vnitřní kontaminace radionuklidy ukázalo pouze několik látek. Pokud nebyl k dispozici žádný pokyn WHO pro lék, který má být zařazen do zásobního receptáře, byl celkový proces rozhodování založen na konsenzu odborníků pracovní skupiny a výsledku procesu vzájemného hodnocení.

Vnitřní ozáření radionuklidy, pokud nedojde k zablokování jejich příjmu nebo k odstranění nuklidu z těla, může mít okamžité i dlouhodobé zdravotní následky. Dekontaminace (odstranění z těla) a blokátory mohou snížit zátěž organismu těmito kontaminanty, např. k prevenci nebo snížení expozice štítné žlázy radioaktivnímu jódu se podává stabilní jód, k odstranění radioaktivního cesia z těla se aplikuje pruská modř a k léčbě vnitřní kontaminace transuranovými radionuklidy se používá kyselina diethylenetriaminpentaoctová s vápníkem nebo zinkem (Ca/Zn DTPA). Tyto a další komponenty zásob by měly být rychle k dispozici pro případ radiační havárie.



Tato publikace popisuje protokoly a postupy pro zajištění základních komponent národních zásob, zejména léčivých přípravků, které jsou nezbytné pro zajištění bezpečnosti pro léčbu radiačních poškození a zabývá se jejich řízením a správou. Nahrazuje zprávu WHO z roku 2007 o vytváření zásob pro případ radiační a chemické mimořádné události.



Jedním z nejzávažnějších důsledků nadměrné expozice záření je akutní radiační syndrom (ARS), který se projevuje jako hematopoetický syndrom a v závislosti na závažnosti expozice může dále progredovat jako gastrointestinální, kardiovaskulární a neurologický syndrom. Tento dokument se zabývá pouze léčbou hematopoetických a gastrointestinálních syndromů, protože kardiovaskulární a neurologické syndromy jsou považovány za nezáchranné a vyžadují pouze paliativní péči. Některé farmaceutické přípravky používané k léčbě jiných klinických stavů byly v některých zemích schváleny pro léčbu ARS. Mezi přípravky volby pro léčbu hematopoetického syndromu patří cytokiny – růstové faktory, které zvyšují proliferaci progenitorových¹ krevních buněk, usnadňují myeloidní zrání, chrání před programovanou buněčnou smrtí a zlepšují funkci buněk. Erythropoetin, růstový faktor, který se v současné době používá v klinické léčbě anémie, se také podává ke zmírnění anémie vyvolané zářením a ke snížení potřeby krevní transfuze. K prostředkům pro léčbu gastrointestinálního poškození patří kromě náhrady tekutin a elektrolytů antiemetické sloučeniny a léky proti průjmu; pro léčbu infekcí souvisejících s ARS se podávají antimikrobiální léky, antibiotika a antimykotické a antivirové léky. Ve většině hlášených scénářů expozice záření jsou příčinou časných úmrtí poškození krve tvorby a gastrointestinálního traktu. Lidé, kteří ARS přežijí nebo jsou vystaveni subletálnímu ozáření, pak mohou být náchylní k pozdnímu poškození tkání, označovanému jako "opožděné účinky akutního ozáření". V současné době se zkoumají některé přípravky k řešení pozdních následků.

Udržování zásob vyžaduje neustálé monitorování a hodnocení, a proto je nutné postupy pravidelně revidovat a aktualizovat, aby odrážela nejmodernější způsoby řízení a pokroky v logistice, dopravě a skladování. K udržení aktuálnosti, přesnosti a úplnosti zásob je třeba neustále uplatňovat opatření k zajištění a kontrole kvality. Protokol o zásobách a rozhodování by měl obsahovat kritéria pro třídění a stanovení priorit pro přidělování a distribuci v případech omezené dostupnosti léčivých přípravků. Řízení a správa zásob pro radiační havárie jsou založeny na předpokladech o typech předpokládaných radiologických událostí.

K vytvoření zásob je zapotřebí celá řada odborníků, včetně zdravotnických pracovníků vyškolených v nukleární medicíně a/nebo urgentní medicíně, laboratorních specialistů, farmaceutů, koordinátorů odezvy na mimořádné události, logistiků a odborníků na komunikaci. K údržbě a kalibraci přístrojů budou zapotřebí biomedicínské inženýři. Měla by být zajištěna pravidelná školení pro rozvoj a aktualizaci dovedností všech pracovníků předurčených pro řešení radiačních mimořádných událostí. Při řízení zásob je rovněž nezbytná komunikační strategie, například pro vysvětlení časových harmonogramů a priorit pro přístup k určitým přípravkům, pokud by jich bylo omezené množství.

Vnitrostátní zdravotnické orgány, zdravotnická zařízení, dodavatelé léčiv a logistika, civilní ochrana a pohotovostní služby mají specifické povinnosti, pokud jde o různé aspekty vytváření, udržování a používání zásob. Patří k nim vypracování příslušných vnitrostátních právních předpisů, stanovení způsobů financování a pořizování, opatření pro údržbu, skladování, přepravu, rozmístění a doplňování zásob, jakož i monitorování a hodnocení jejich využívání. Pro zajištění funkčnosti a rychlé dostupnosti zásob v případě mimořádné události je nezbytná koordinace mezi místními, regionálními a celostátními zúčastněnými stranami a správci zásob. Pokud jsou zdroje omezené, lze zavést opatření ke sdílení národních zásob mezi zeměmi, zejména v případě zemí s nízkým rizikem radiační mimořádné události.

“ Vytvoření a správa zásob zahrnuje mnoho dílčích kroků, jako je právní základ, plánování, financování, udržitelný dodavatelský řetězec, skladování, poskytování služeb, monitorování a hodnocení, koordinace, školení uživatelů a mnoho dalších.

¹ Progenitorové buňky - termín často zaměňovaný s termínem kmenové buňky; označuje buňky vzniklé z kmenových buněk, které mohou pouze diferencovat ale nemají schopnost „self-renewal“ (sebeobnovy)

Pro řízení zásob je zásadní koncepce operací, kterou společně vypracují všechny zúčastněné strany zapojené do reakce na mimořádné události a která bude popisovat celkovou strategii a cíle jejího použití, podmínky, za kterých by se zásoby používaly, a způsob správy a údržby zásob. Kromě toho definuje skladbu a velikost zásob podle operačních předpokladů, ustanovení o nákupu a řízení smluv, jakož i umístění a zařízení pro skladování zásob. Měla by obsahovat podrobnosti o řízení zásob, havarijních protokolech, personálních požadavcích a začlenění zásob do celkových místních, regionálních a vnitrostátních plánů reakce na mimořádné události.

Vytvoření národních zásob je spojeno se značnými počátečními náklady a jejich udržování vyžaduje spolehlivé a trvalé zdroje léčiv, zásob a vybavení a vyčleněné finanční a lidské zdroje. Pro správu zásob a přístup k nim mohou být použity různé přístupy. Zásoby mohou být fyzické, kdy jsou produkty nakupovány, skladovány ve skladech a po uplynutí doby použitelnosti jsou ze zásoby vyřazeny, zatímco zásoby spravované dodavatelem umožňují skladování produktu v místě dodavatele, kde jsou produkty pravidelně obměňovány, aby se zabránilo jejich expiraci. Virtuální zásoba je dohodnuté množství zdravotnického prostředku vyčleněné výrobcí nebo prodejci pro nouzové přidělení.

Publikace se zabývá úlohou národních zdravotnických orgánů při vytváření zásob a úlohou WHO. WHO jako vedoucí mezinárodní organizace v oblasti veřejného zdraví, která má pravomoc i odpovědnost pomáhat při zdravotnických mimořádných událostech, poskytuje zemím poradenství a pokyny týkající se připravenosti veřejného zdraví a reakce na radiační mimořádné události, včetně vytváření zásob. V případě zdravotnických mimořádných událostí může WHO pomáhat při pořizování nebo sdílení zdravotnického materiálu mezi zeměmi.

Výzkum postupuje ve vývoji nových léčebných postupů a dosahuje technických pokroků, které mohou vést k novým produktům pro použití v případě radiační mimořádné události. Tato zpráva obsahuje stručný přehled vybraných nových technologií a lékových forem, včetně možného opětovného použití přípravků dříve schválených pro jiné indikace.

Kromě toho publikace uvádí příklady postupů při vytváření a správě národních zásob ve vybraných zemích.



Národní zásoby pro případ radiační a jaderné havárie: metodické doporučení

1.

Úvod



1.1 Pozadí

Mezinárodní zdravotnické předpisy (2005) (1) vyžadují, aby všechny země vytvořily národní kapacity a zajistily zdroje pro reakci na zdravotnické mimořádné události. Přípravenost na radiální mimořádné události je v mnoha zemích trvale uváděna jako nejslabší oblast připravenosti. V roce 2021 bylo v rezoluci sedmdesátého čtvrtého Světového zdravotnického shromáždění uvedeno, že "je stále zapotřebí dalšího trvalého úsilí v oblastech chemických událostí, kapacit v místech vstupu a radiálních mimořádných událostí". (2). Potřebné kapacity, schopnosti a zdroje zahrnují vytvoření národních zásob léků a materiálů nezbytných pro zvládnání nadměrného ozáření osob nebo zajištění opatření pro přístup k takovým zásobám jinde.

Poskytovatelé zdravotních služeb ve všech zemích jsou povinni poskytovat svým obyvatelům léky a zásoby k použití při mimořádných událostech v oblasti veřejného zdraví. Ať už se jedná o přírodní katastrofu, katastrofu způsobenou člověkem, pandemii, teroristický útok nebo ozbrojený konflikt, během mimořádné události, která ohrožuje lidské životy, je zapotřebí velké množství zdravotnického materiálu. Světová zdravotnická organizace (WHO) jako vedoucí světová zdravotnická agentura usnadňuje přístup k těmto zásobám a poskytuje přístupy ke sdílení zásob (3-5).

V případě radiálních mimořádných událostí poskytuje WHO odborníkům na veřejné zdraví poradenství ohledně složení národních zásob lékařských protiopatření (MCM), včetně zdravotnického materiálu a vybavení. Tento dokument popisuje stávající protokoly a postupy pro zajištění základní skladby národních zásob, zejména léčivých přípravků potřebných pro léčbu radiálních poškození organismu, a řízením a správou. Nahrazuje zprávu WHO o zásobách pro případ radiální a chemické mimořádné události vydanou v roce 2007 (6). Od té doby bylo dosaženo významného pokroku v oblasti klinického řízení radiálních poškození organismu.



Koncepty a postupy používané v urgentní, radiologické a nukleární medicíně byly vzájemně propojeny a témata jako aktivace postupů podle havarijního plánu, zásady radiální ochrany, detekce záření, hodnocení dávky, stabilizace pacienta, lékařská třídění, dekontaminace a specifická MCM jsou nyní formálně zařazeny do výuky zdravotnických pracovníků na všech úrovních jejich odborné přípravy a odbornosti. Koordinace zdravotnické odezvy a využití zdrojů uvedených v regionálních, národních a mezinárodních plánech pro případ radiální nebo jaderné havárie je všeobecně uznávána jako zásadní pro úspěšnou reakci. Kromě nových MCM došlo zlepšením zkušeností z řešení nedávných radiálních mimořádných událostí k pochopení potřeb pacientů a byly objasněny možnosti dekontaminace (odstranění látek z těla) a začlenění psychosociální podpory pro pacienty, zasahující osoby a širokou veřejnost (7-12). Kromě toho zdravotnické mimořádné události, jako byla pandemie COVID-19, poskytly nové poznatky a pochopení komplexních reakcí v oblasti veřejného zdraví a země po celém světě se posunuly vpřed v plánování pro zdravotnické mimořádné události. Důležitým prvkem těchto plánů je vytvoření zásob zdravotnického vybavení, materiálu a léčiv.

1.2 Oblast působnosti

Dokument se zaměřuje na léčivé přípravky potřebné pro klinickou léčbu radiálních poškození v důsledku vnější a/nebo vnitřní nadměrné expozice ionizujícího záření. Dokument zahrnuje přístupy k vytváření a správě národních zásob pro případy radiální a jaderné mimořádné události a role zúčastněných stran a stručně popisuje současný výzkum v oblasti MCM. Zatímco obecné MCM používané při epidemiích a jiných mimořádných událostech v oblasti zdraví zahrnují biologické produkty (např. vakcíny, krevní produkty a protilátky), léky (např. antibiotika, antivirotika, léky proti bolesti a tekutiny) a zařízení (např. diagnostické testy k identifikaci ohrožujících činitelů a osobní ochranné prostředky), tento dokument se zaměřuje na léky a zařízení pro diagnostiku, prevenci nebo léčbu radiálních poškození. Ostatní zdravotnický materiál, jako jsou přístroje pro detekci a měření záření a osobní ochranné prostředky, zde zahrnutý nejsou.

1.3 Cílová skupina

Hlavní cílovou skupinou tohoto metodického doporučení jsou odborníci v oblasti veřejného zdraví, kteří jsou odpovědní za přípravu na radiální a/nebo jaderné mimořádné události a za reakci na ně. Toto metodické doporučení je rovněž určeno poskytovatelům zdravotní péče, kteří se podílejí na reakci na radiální mimořádné události.

1.4 Příspěvatelé k poradenství

V roce 2021 byla zřízena pracovní skupina (WG) sítě WHO pro radiální nouzovou lékařskou připravenost a pomoc (REMPAN), která se skládala z odborníků a příslušných zúčastněných stran z různých oborů, včetně odborníků na metodiku postupů a odborníků v oblasti radiální ochrana v medicíně. Tato skupina poskytovala vstupní informace ve všech fázích procesu a hrála hlavní roli při vypracovávání pokynů. Skupina zahrnovala odborníky ze tří ze šesti regionů WHO se zajištěním nepřítomnosti střetu zájmů. Skupina byla svolána na pět on-line zasedání v letech 2021-2022 za účelem vypracování tohoto dokumentu.

Externí kontrolní skupina byla složena z odborníků v příslušných oblastech (např. radiační ochrana v medicíně, toxikologie, provozní aspekty skladování zásob) a vybraných technických programů WHO. Odborníci přezkoumali návrh dokumentu a vyjádřili se k technické přesnosti, srozumitelnosti jazyka a důsledkům pro provádění. Pracovní skupina projednala zpětnou vazbu a zapracovala ji do návrhu.

1.5 Řízení střetů zájmů

Zveřejnění a vhodné řešení příslušných finančních a nefinančních střetů zájmů členů pracovních skupin a dalších externích odborníků a příspěvateľů je důležitou součástí publikací WHO. Podle předpisů WHO musí všichni odborníci před účastí na procesech a zasedáních WHO deklarovat své zájmy. Všichni členové pracovní skupiny proto museli před vypracováním metodického doporučení vyplnit standardní formulář prohlášení o zájmech WHO. Všechna prohlášení byla před vydáním pozvánek k účasti odborníků přezkoumána na základě kritérií pro posouzení závažnosti střetu zájmů. Všechna zjištění z obdržených formulářů prohlášení o střetu zájmů byla vyřízena v souladu s příslušnými pravidly WHO případ od případu a sdělena odborníkům na začátku prvního zasedání.

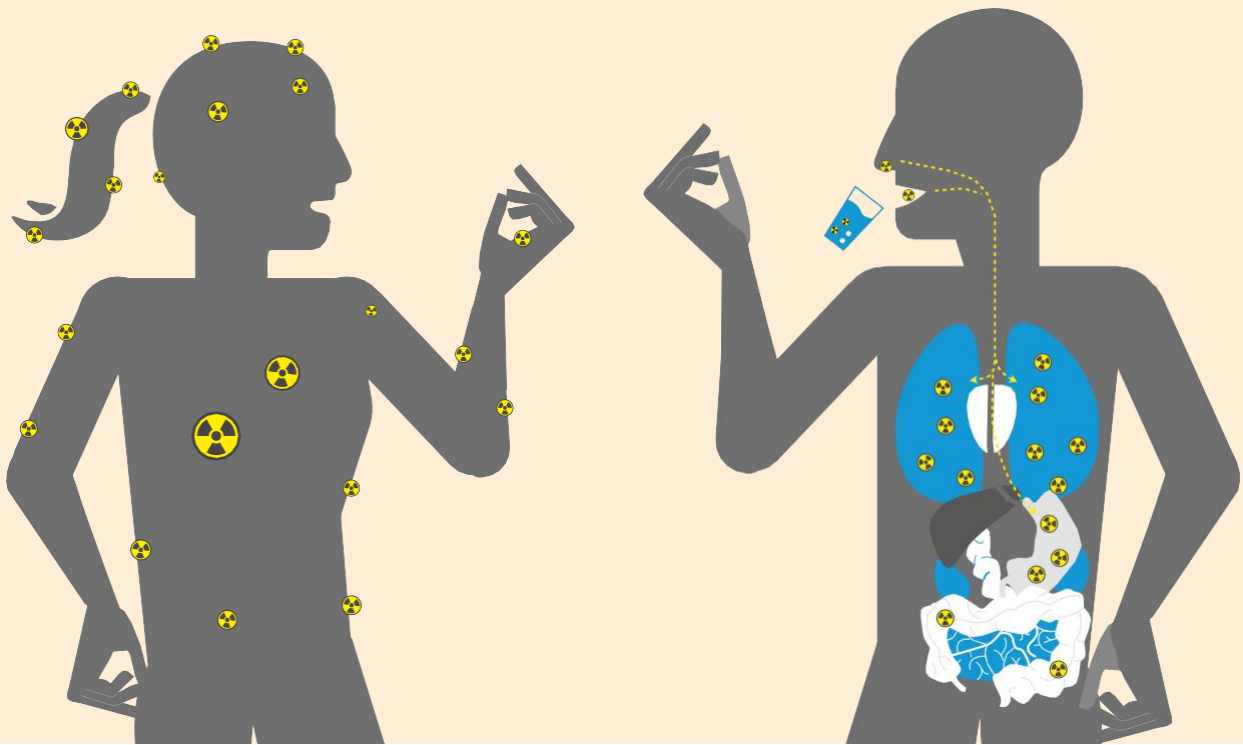
1.6 Metodika tvorby obsahu

Pracovní skupina přezkoumala zprávu WHO z roku 2007, provedla literární rešerši vědeckých publikací v databázi PubMed a dalších databázích a vyhledala souhlasná stanoviska odborných organizací a/nebo vnitrostátních zdravotnických orgánů (příklady vnitrostátních postupů jsou uvedeny v příloze). Tyto zdroje byly vzaty v úvahu při definování velikosti národních zásob podle scénářů mimořádných radiačních událostí, výběru klinických výsledků (např. ARS), lékopisů pro tvorbu zásob a doporučení pro spravování zásob.

Klinické důkazy o použití blokátorů a dekorporačních látek a cytokinů jsou omezené. Pouze několik léčiv se při minulých radiačních nehodách ukázalo jako účinných při léčbě radiačních poranění a vnitřní kontaminace radionuklidy. Pokud nebyl k dispozici žádný pokyn WHO pro MCM, které mají být zařazeny do seznamu zásob léčiv, bylo celkové rozhodování založeno na konsenzu odborníků pracovní skupiny a na výsledcích vzájemného hodnocení.

2.

Účinky záření na zdraví



Aby mohli tvůrci zdravotních politik rozhodovat o vytvoření národních zásob pro reakci na radiační havárii, musí si být vědomi hlavních faktorů a podmínek, které vymezují rozsah a komponenty takových zásob. Tento oddíl obsahuje stručné informace o radiaci a jejích účincích na lidské zdraví (rámeček 1).

V závislosti na závažnosti expozice ionizujícímu záření může vnější i vnitřní expozice vést k předvídatelným reakcím tkání v závislosti na dávce (známým také jako deterministické účinky) nebo ke stochastickým účinkům.

Tkáňové reakce mohou být akutní, subakutní (objevující se krátce po expozici) nebo opožděné (rozvíjející se měsíce nebo roky po expozici). Závažné tkáňové reakce mohou zahrnovat trvalá poškození, jako je nekróza tkáně a smrt. Některé z těchto reakcí lze modifikovat terapií po ozáření, včetně modifikátorů biologické odpovědi, jako jsou cytokiny a růstové faktory, které stimulují diferenciaci a proliferaci progenitorových krevních buněk nebo kmenových buněk, a látek modifikujících cévy, které zpomalují nebo zabraňují poškození orgánů.

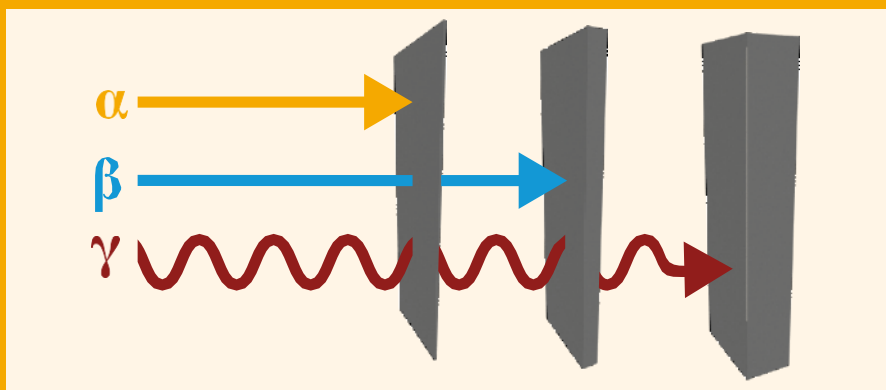
Systémové účinky po expozici vysoké dávce a vysokému dávkovému příkonu ionizujícího záření (většinou pronikavého záření, jako je rentgenové záření, záření γ a neutrony) mohou vyústit v akutní radiační syndrom (ARS), známý také jako "nemoc z ozáření". ARS je definován jako spektrum klinických příznaků, jako je nevolnost, zvracení, průjem, horečka, bolest hlavy, malátnost, kognitivní poruchy a snížená tvorba krvinek (cytopenie), které jsou charakteristicky důsledkem poškození krvetvorného, gastrointestinálního, kardiovaskulárního a/nebo centrálního nervového systému. Praktický návod pro hodnocení a zvládnutí radiačního poškození je uveden v kapesní příručce Evropské společnosti pro transplantace krve a kostní dřeně (14). ARS má klinický průběh závislý na dávce, který lze rozdělit na prodromální, latentní a manifestní období nemoci (15). Intenzita a délka těchto období závisí na expoziční dávce, rychlosti obdržení dávky, kvalitě záření a dalších faktorech, jako je například souběžné trauma, termické popáleniny, již existující zdravotní stavy a faktory náchylnosti.

Pro jednotlivé subsyndromy ARS byly stanoveny prahové dávky, například > 1 Gy pro hematopoetický subsyndrom, > 6 Gy pro gastrointestinální subsyndrom a > 8 Gy pro neurovaskulární subsyndrom.



Rámeček 1. Základní fakta o záření (13)

Ionizující záření je druh energie uvolňované nestabilními atomy, která se šíří ve formě elektromagnetických vln (γ - nebo rentgenové záření) nebo částic (např. neutrony a záření α a β). Samovolný rozpad atomů se nazývá "radioaktivita". Lidé jsou po celý život denně vystaveni přírodním i člověkem vytvořeným zdrojům záření. Přírodní ozáření je způsobeno vdechováním a požitím mnoha přirozeně se vyskytujících radioaktivních materiálů v půdě, vodě a vzduchu.



Expozice může být vnitřní nebo vnější (nebo kombinovaná), a to různými cestami. Lidé mohou být vystaveni ionizujícímu záření například doma vlivem přírodního radiačního pozadí, v důsledku plánovaného zásahu na pracovišti (profesní ozáření) nebo ve zdravotnickém zařízení nebo v důsledku nehody či mimořádné události.

Nadměrná expozice záření může v závislosti na množství přijatého záření poškodit živé tkáně a orgány. Rozsah poškození závisí na typu záření, citlivosti postižených tkání a orgánů, způsobu ozáření, použitých radioaktivních izotopech, individuálních vlastnostech ozářené osoby (např. věku, pohlaví a základních onemocněních) a dalších faktorech.

Množství přijatého záření se měří jako dávka záření. Riziko specifických účinků záření na zdraví závisí na dávce. Při velmi vysokých dávkách může záření narušit funkci tkání a/nebo orgánů a mít akutní účinky, jako je zarudnutí kůže, vypadávání vlasů, popáleniny způsobené zářením, akutní radiační syndrom nebo dokonce smrt. Čím vyšší je dávka, tím závažnější jsou biologické účinky. Pokud je dávka záření nízká nebo je dodávána po dlouhou dobu (nízký dávkový příkon), je riziko podstatně nižší, protože poškození buněk a molekul může tělo opravit. Při velmi nízkých dávkách, jako jsou dávky z přírodních zdrojů, nelze účinky záření na zdraví, jako je rakovina, přičítat záření z důvodu omezení vědeckých měřicích nástrojů, a pravděpodobnost účinků tohoto typu je úměrná dávce záření; nemusí se nikdy vyskytnout. Riziko je vyšší u dětí a dospívajících, protože jsou na záření podstatně citlivější než dospělí.



K místnímu radiačnímu poškození nebo kožnímu radiačnímu syndromu (KRS) dochází, když je část těla (například kůže nebo končetina) vystavena ionizujícímu záření. KRS se může vyskytnout samostatně nebo jako součást poškození celého těla. Průmyslové zdroje záření s možností předání vysokých dávek jsou častým zdrojem nehod způsobených nesprávnou obsluhou zařízení nebo chybou uživatele. Lokální dávky ≥ 15 Gy vyžadují zvláštní péči, včetně posouzení dávky, chirurgického zákroku podle obdržené dávky a/nebo inovativní léčebné terapie, jako je podání mezenchymálních kmenových buněk (16) (viz oddíl 6.1). Tento typ poranění může mít také opožděné účinky, které vedou k fibróze měkkých tkání a dalším poruchám, což snižuje kvalitu života v důsledku invalidity.

Stochastické účinky jsou nemoci vyvolané zářením nebo dědičné účinky. Pravděpodobnost takového účinku, nikoli však jeho závažnost, se považuje za funkci dávky, přičemž neexistuje žádná prahová hodnota dávky. Pravděpodobnost stochastických účinků se tedy zvyšuje s rostoucí dávkou záření. Stochastické účinky mohou být způsobeny mutacemi v somatických buňkách a zahrnují rakovinu u ozářeného jedince (17) nebo u potomků po narození v důsledku expozice v děloze.

Většina lidí postižených účinky havárie jaderné elektrárny by byla vystavena nízkým dávkám záření a většinou by trpěla psychickými a psychosociálními dopady, i když u některých by se mohly objevit stochastické účinky. Národní zásoby pro případ radiační havárie se zabývají především klinickým řešením deterministických účinků. Další komponenty zásob jsou určeny ke snížení expozice, a tím zmírněním rizika stochastických účinků, jako je prevence rakoviny štítné žlázy u osob vystavených radioaktivnímu jódu v mladém věku.

3

Národní zásoby: kde začít?



Rozhodnutí o vytvoření národních zásob pro případ radiační havárie a o jejich složení a velikosti, které jsou nezbytné pro zajištění připravenosti země na radiační nebo jadernou havárii, ovlivňují různé faktory. Prvním krokem je zmapování rizik s cílem určit nejpravděpodobnější havarijní scénáře. Pro zdůvodnění plánování národních zásob pro případ radiační havárie je nutná pečlivá analýza rizikového profilu země, geopolitické a demografické situace a dostupných zdrojů. Například malá ostrovní země se může rozhodnout, že nevyužije zdroje veřejného zdraví, které mohou být potřebné pro vyšší priority, aby se připravila na havárii jaderné elektrárny (JE), ke které nikdy nedojde.

3.1 Zvažované scénáře

K radiační nebo jaderné havárii může dojít v JE nebo v zařízení palivového cyklu po události kritičnosti; k úniku radioaktivních materiálů může dojít ve zdravotnickém nebo výzkumném zařízení, kde se používají zdroje záření nebo radioaktivní materiály; k havárii může dojít v průmyslovém zařízení, kde se záření používá k radiografii, sterilizaci, vrtné těžbě nebo kde se zpracovává radioaktivní odpad; nebo v situacích, kdy dochází k přepravě radioaktivních materiálů.



Při kritické havárii, k níž došlo například 30. září 1999 v japonské Tokai-Mura, mohou být lidé ozáření vysokým tokem neutronů a záření γ (18). Při těžké havárii jaderného zařízení, k jaké došlo například 26. dubna 1986 v ukrajinském Černobyli (19) a 11. března 2011 v japonské Fukušimě (12), se může do životního prostředí uvolnit značné množství radioaktivního materiálu, kdy mohou být pracovníci, zasahující



složky a obyvatelstvo vystaveni vnějšímu ozáření z kontaminace ovzduší nebo terénu a vnitřnímu ozáření v důsledku požití potravin a vody kontaminovaných radionuklidy, jako jsou radioaktivní jód, izotopy cesia a stroncia a další produkty štěpných reakcí, jako jsou aktinoidy.

Vzhledem k rychlému nárůstu používání záření v medicíně mohou být pacienti a zdravotničtí pracovníci v nukleární medicíně při zobrazování a léčbě náhodně nadměrně ozáření.

K průmyslovým haváriím může dojít při nesprávné manipulaci s radioizotopovými zdroji nebo při jejich ztrátě nebo při poškození jejich obalu, těsnění nebo stínění během výroby, přepravy nebo používání. Pokud dojde k protržení obalu zdroje, může dojít k rozptýlení radioaktivního materiálu a následné kontaminaci zařízení nebo několika osob. K vnitřnímu ozáření může dojít v důsledku vdechnutí radioaktivního materiálu, neúmyslného požití radioaktivního materiálu nebo kontaminace rány (20). Takové nehody mohou mít za následek značné dávky záření. Většina minulých závažných radiačních nehod se týkala pouze jednoho radionuklidu, například ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{238}Pu nebo ^{192}Ir . Zdroj v těsné blízkosti může způsobit významné vnější ozáření jedné nebo několika osob. Zúčastněnými osobami mohou být pracovníci zařízení nebo veřejnost.



Záření může být také použito zákeřně k útoku na jednotlivce nebo společnost, a to prostřednictvím radiologického rozptylového zařízení (RDD), radiologického expozičního zařízení (RED) nebo dokonce improvizovaného jaderného zařízení (IND). Dále může dojít k úmyslnému útoku na jaderné zařízení s rozsáhlými zásobami radioaktivních materiálů, což může vést k úniku značného množství radioaktivního materiálu do životního prostředí.

RDD (označováno též „špinavá bomba“) může být použito skrytě nebo jako detonace k rozptýlení značného množství radioaktivního materiálu. Zasažené osoby mohou být kontaminovány zevně úlomky nebo vnitřně vdechnutím, požitím nebo kontaminovanými ranami. Přímá expozice může také nastat ze zbývajících úlomků a trosek. Dalším příkladem skrytého šíření radioaktivity je záměrná kontaminace zásob potravin nebo vody radioaktivním materiálem při cíleném útoku na konkrétní osobu (21) nebo veřejnost jako celek.

Zařízení RED obsahuje vysoce radioaktivní materiál určený k záměrnému ozáření cílových osob nebo veřejnosti. Příkladem může být ukrytí nestíněného radioaktivního zdroje na pracovišti nebo ve vozidle cílových osob nebo na místě navštěvovaném veřejností (např. v kancelářské budově, nákupním centru nebo kině) nebo ve veřejné dopravě.

IND je amatérsky vyrobená jaderná zbraň, jejíž výkon se může značně lišit v závislosti na její sofistikovanosti. Při vysokém výkonu může vzniknout extrémní tepelné záření, silné rázové vlny a akutní smrtelné ozáření ve značné vzdálenosti od epicentra. I nasazení improvizovaného jaderného zařízení s nízkým výkonem může způsobit rozptýlení obrovského množství radioaktivních štěpných produktů a zbývajících štěpného materiálu do životního prostředí (22). Použití jaderných zbraní zůstává vážnou hrozbou v rámci vojenských konfliktů a humanitárních krizí, které ohrožují zdraví a životy civilistů.



Přestože se scénáře možné expozice liší, základní principy a přístupy pro vytvoření zásob pro kterýkoli z těchto scénářů jsou podobné. Scénáře nezmění protokoly pro klinickou léčbu radiačních poškození. Národní a regionální rizikový profil, potenciální scénáře a rozsah potenciální mimořádné události definují rozsah a velikost národních zásob.

3.2 Velikost zásob

Velikost národních zásob závisí na zpracované koncepci opatření pro jejich vytváření a využívání (viz kapitola 5.3). Množství léčiv a zdravotnického materiálu se určuje podle:

- předpokládaného počtu obětí,
- rozložení počtu zraněných vyžadujících neodkladnou nebo dlouhodobou zdravotní péči,
- schémat pro dávkování léčiv a
- předpokládané doby trvání léčby.

Může být obtížné stanovit realistický odhad počtu obětí vyžadujících zdravotní péči, protože počet osob zasažených událostí, včetně zasahujících složek, nemusí nutně odrážet počet pacientů vyžadujících ošetření. Kromě toho také hustota osídlení a aktivita obyvatelstva během radiační havárie mohou ovlivnit typy zdravotních poranění a rozsah zdravotnické pomoci.

Například únik radioaktivního materiálu z jaderného výbuchu o nízkém výkonu (1 kT) nad hustě osídlenou městskou zástavbou může vystavit statisíce osob potenciálně vysoké radiační dávce a/nebo dávkovému příkonu záření. To může mít za následek, že desítky tisíc obětí budou potřebovat urgentní ošetření a statisíce budou potřebovat psychologickou a emocionální podporu (tabulka 1). Odhady potřeb pro výbuch zařízení s vyšším výkonem (10 kT) se zvyšují dvoj- až trojnásobně. Typ (nebo kvalita) uvolněného záření (vysoký vs. nízký lineární přenos energie) také částečně určuje předpokládanou potřebu. Proto se předpokládá, že přibližně 1 % osob vystavených radioaktivnímu materiálu uvolněnému z RDD nebo "špinavé bomby" bude vyžadovat naléhavé nebo neodkladné lékařské ošetření (23). V takovém případě se počet osob vyžadujících neodkladné ošetření může pohybovat v desítkách a počet osob vyžadujících psychologickou nebo emocionální podporu v tisících nebo desetitisících. V případě zasažení radioaktivním materiálem uvolněným při havárii JE mohou být miliony lidí vystaveny nízkým dávkám záření, jako tomu bylo po havárii černobylské JE v roce 1986 (24). V takovém případě jsou pro ochranu zdraví a snížení radiačního rizika účinnější mimořádná ochranná opatření, jako je ukrytí a omezení konzumace kontaminovaných potravin a vody. Proto se množství lékařských protipatření (MCM) a zdravotnických zásob potřebných pro poskytnutí zdravotní péče může pohybovat od desítek do stovek tisíc (případně milionů) dávek (léčiv) a ošetření.

Tabulka 1. Modelované scénáře hromadných obětí pro jaderné detonace o síle 1 kT a 10 kT^a

Kategorie pacientů	Dávka záření (Gy)	Počet pacientů pro	
		detonaci 1 kT	detonaci 10 kT
Kombinovaná poranění (minimální až intenzivní péče)^b	Všechny dávky	1 000-3 000	15 000-24 000
Bezprostřední úmrtí	Všechny dávky	> 7 000	> 13 000
Radiační spád (závažnost dopadu na zdraví)			
Péče na expektačním lůžku^c	≥ 10	18 000	45 000
Intenzivní péče	5-10	19 500	79 400
Akutní péče	3-5	33 000	108 000
Běžná standardní péče	1-3	66 000	70 000
Ambulantní monitorování	0,5-1	82 500	139 000
Epidemiologické sledování	0,25-0,5	106 000	147 000
Sledování duševního zdraví a psychické pohody bez dalších zranění	< 0,25	> 150 000	> 270 000

Reprodukováno se svolením (15)

a Předpokládané odhady zahrnují město s 2 miliony obyvatel, kdy počty obětí jsou odhadovány pomocí programu Hazard Prediction Assessment Capability Program, verze 3.21 (Defense Threat Reduction Agency, Fort Belvoir (VA), USA).

b Kombinovaná poranění zahrnují kromě popálenin nebo úrazů také radiační poranění.

c Pečlivé sledování stavu pacienta, kdy je poskytována standardní léčba a specializovaná až v případě, kdy se objeví nebo se změni příznaky nebo dojde ke změnám ve výsledcích laboratorních vyšetření.



Inhibitory vychytávání radionuklidů, jako je jodid draselný (KI) a dekorporační látky, by měly být podány co nejdříve po ozáření nebo v případě KI dokonce preventivně. Pro různé radionuklidy se používají následující léčebné postupy:

- Léčba se zahajuje před ozářením nebo krátce po něm, například podáním KI v případě uvolnění radioaktivního jódu.
- Léčba se zahajuje před obdržetím výsledků měření vnitřní dávky, například dekorporační ošetření pruskou modří k odstranění radionuklidů cesia.
- Léčba je založena na výsledcích měření vnitřní dávky, například při použití dekorporace pomocí kyseliny diethylenetriaminpentaoctové (DTPA). V zemích s omezenou kapacitou pro měření vnitřní dávky bude použití tohoto přístupu omezené.

Je třeba také zvážit délku léčby. Na rozdíl od rozsáhlého šíření infekčních agens v důsledku osobní blízkosti nebo přímého kontaktu je šíření radioaktivních materiálů obvykle omezeno na jednu oblast v závislosti na rychlosti a směru větru. Proto mohou pro léčbu radiačních zranění stačit omezené místní zásoby za předpokladu, že výrobci dodají léčiva a zdravotnický materiál v souladu se svými závazky nebo že bude rychle poskytnuta mezinárodní podpora.

Cílem ochrany v případě radiační mimořádné události je zabránit nebo minimalizovat účinky záření na tkáň (akutní, subakutní nebo opožděné) a snížit riziko stochastických účinků. V některých případech může léčbu vyžadovat velký počet osob a u některých z nich může léčba trvat měsíce i roky (20). Je obtížné poskytnout přesné doporučení ohledně velikosti národních zásob, protože to vyžaduje spolehlivé údaje o rizicích na národní úrovni, velikosti populace, která by byla postižena událostí podle konkrétních scénářů, a kapacitě zdravotnického sektoru v zemi. K určení rozsahu a velikosti národních zásob jsou používány různé přístupy.

Modelování na základě scénářů může představovat nejvědecktější přístup ke stanovení velikosti národních zásob, kdy se pro každý scénář relevantní pro danou zemi (včetně údajů o konkrétních radionuklidech zahrnutých do většiny relevantních scénářů, geografických a demografických informací, potenciálního rozsahu kontaminace a dalších údajů) použijí údaje pro rozhodnutí o typech a množstvích požadovaných MCM. V některých případech není podrobné modelování možné nebo je zbytečné a k odhadu množství konkrétního léčiva, které má být skladováno, lze použít jednoduché předpoklady. Pokud je definován rozsah radiačních scénářů, mohou být vodítkem pro rozhodnutí o velikosti národních zásob údaje získané během minulých radiačních událostí. Zvláštní pozornost si mohou zasloužit následující scénáře.

- Vystavení radiaci z jaderného výbuchu má katastrofální následky pro zasažené obyvatelstvo a životní prostředí. V mnoha zemích to lze považovat za nepravděpodobnou událost, nicméně tato možnost byla zvažována při navrhování národních zásob, kdy byl národní agenturou v USA vypracován scénář pro modelování dopadu výbuchu bomby o síle 10 kT ve velké metropolitní oblasti, jako jeden z 15 scénářů pro plánování reakce na mimořádné události (25). Fyzikální a radiologické účinky na zasažené oblasti a obyvatelstvo, které by byly důsledkem takové detonace, byly podrobně prozkoumány pomocí nejmodernějších modelů a spolehlivých předpokladů (26) a byly vydány pokyny pro ochranná opatření, jako je evakuace, ukrytí na místě, projekce dávek a kontaminace životního prostředí (27). Modelované počty obětí v různých kategoriích jsou uvedeny v tabulce 1. Zdravotnická odezva se zaměřuje na přežití a prevenci závažné morbidit a vyžaduje využití strategických národních zásob k zajištění MCM a zásob.
- Expozice RDD představuje další výzvy, včetně počáteční charakterizace radiologické kontaminace, lokalizace oblastí s nerovnoměrnou a vysokou radiací a získání údajů z průzkumu pro zmapování výše radioaktivity v čase (23, 28).

- Závažnost poranění při RED závisí na typu a množství radioaktivního materiálu, době, kterou člověk stráví v blízkosti zařízení, a na částech těla, které jsou ozáření vystaveny.

Tabulka 2. Zdravotnická protipatření použitelná ve čtyřech scénářích radiační mimořádné události podle použitých izotopů

Scénář	Potenciálně zapojené izotopy	Hlavní účinky na zdraví	Nejrelevantnější farmaceutický prostředek	Počet potenciálně postižených osob (podle předchozích zkušeností nebo modelových údajů)	Číslo reference
Havárie v JE	Vysoký dopad: I, Cs Omezený dopad: Pu, Sr, mnoho dalších	Vnější a vnitřní kontaminace, psychické a psychologické účinky, zvýšené riziko rakoviny.	Blokování štítné žlázy jódem s použitím KI ^a	Obyvatelstvo v blízkosti jaderného zařízení – zóna havarijního plánování (ZHP)	19, 24
Jaderná detonace (≤ 10 kT)^b	Četné izotopy s krátkým poločasem rozpadu: např. I, Cs, Sr, Pu, U	Hromadné nehody: smrtelné úrazy, termické popáleniny, traumata, kombinovaná zranění, akutní radiační syndrom (ARS), kožní radiační syndrom, psychické účinky, zvýšené riziko rakoviny.	faktory stimulující kolonie (CSF) u pacientů s ARS; KI pro zasahující záchranáře	≤ 200 000 osob vyžadujících akutní péči ve dvoumilionovém městě	29, 30
Radiologické rozptylové zařízení	Cs, Am, Sr, I a další izotopy používané ve výzkumu; lze použít i Ir, Co, Po, Pu a další.	Vnější kontaminace radioaktivními částicemi, prachem, popraškem; rány kontaminované radioaktivními střepinami; psychické a psychologické účinky.	Pro vnitřní kontaminaci: - Cs: Pruská modř - Am, Pu: Ca DTPA, Zn DTPA;	Při nehodě v Goiânii v Brazílii vyžadovalo < 1 % kontaminovaných dekoraci pruskou modří při vnitřní kontaminaci radioizotopy Cs. Podle modelového scénáře by 60 000 osob mohlo potřebovat léčbu DTPA po dobu 30 nebo 90 dnů ^c	20, 23, 31
Otrava radioaktivním izotopem		Vnitřní kontaminace (cílový orgán závisí na izotopu); možné smrtelné následky	- Po: DMPS - Sr: algináty	Z důvodu velkých rozdílů ve scénářích není k dispozici žádný příklad.	21



Národní zásoby pro případ radiální a jaderné havárie: metodické doporučení

Scénář	Potenciálně zapojené izotopy	Hlavní účinky na zdraví	Nejrelevantnější farmaceutický prostředek	Počet potenciálně postižených osob (podle předchozích zkušeností nebo modelových údajů)	Číslo reference
		u zářičů (např. otrava Po-210); zvýšené riziko rakoviny.			
Radiologické expoziční zařízení^d	Jakýkoli γ -zářič Žádná izotopově specifická léčba	Může vést k vysoko dávkovému celotělovému vnějšímu ozáření a ARS. Počet osob bude záviset na scénáři, dávce radioaktivity, zdroji/rychlosti expozice a době strávené v jeho blízkosti.	Cytokiny a růstové faktory pro pacienty s ARS	Bylo hlášeno několik náhodných lokálních expozic (např. nesprávné použití průmyslových radioaktivních zdrojů Ir-192 a Co-60). Pro záměrný scénář nebyly nalezeny žádné modelové údaje.	<i>nedostupné</i>

- Jednorázová dávka KI po ozáření při havárii JE se považuje za dostatečnou. Dospělým mladším 40 let se doporučuje dávka 130 mg stabilního jódu (viz bod 3.2.1). Odhad je odvozen ze zprávy UNSCEAR z roku 2008 (19), která zahrnovala exponované obyvatelstvo a pracovníky (přibližně 7 milionů), kteří se po havárii JE Černobyl nacházeli v kontaminovaných oblastech, a osoby žijící dále od JE (přibližně 98 milionů). Konzervativní odhad 100 milionů dávek zahrnuje i osoby žijící ve vzdálenějších oblastech mimo ZHP, kde bude podávána ITB (viz bod 4.2.1). Čísla závisí na hustotě osídlení a dalších faktorech. Bylo by však velmi nepravděpodobné, že by byli osoby vystaveny radioaktivnímu jódu v dávkách odůvodňujících použití jódomé blokády štítné žlázy ve vzdálenostech mnohem větších, než je předem definovaná ZHP.
- Úvahy o ozáření v důsledku jaderného výbuchu se týkají pouze spadu (zbytkové radiace). Kromě radiální expozice může dojít k významnému poranění a popáleninám v důsledku vysokých teplot. Časný spad se skládá především z radionuklidů s krátkým poločasem rozpadu, což vyžaduje léčbu vnějšího ozáření a podání KI pro záchranáře. Pozdější spad v regionu i jinde se skládá z nuklidů s krátkým, středním nebo dlouhým poločasem rozpadu, což vyžaduje opatření v oblasti veřejného zdraví, jako je omezení požití kontaminovaných potravin a pitné vody.
- Množství zásob se odhaduje jako denní dávka pruské modři.
- Je nepravděpodobné, že by ozáření z radiologického expozičního zařízení/ozářovače vedlo k významné inkorporaci radionuklidů. Proto se léčba zvažuje pouze pro potenciální případy ARS. Léčba ARS způsobeného zevním ozářením je u všech radionuklidů podobná.

4.

Lékopis zásob



4.1. Komponenty zásob pro případ radiační havárie

Kromě standardních zdravotnických zásob, jako jsou traumatologické soupravy, tekutiny, léky proti bolesti, antibiotika atd., budou zásoby pro radiační události obsahovat některé specifické prvky - léky a přístroje.

Vzhledem k tomu, že v případě radiační mimořádné události jsou zapotřebí specifické medicínské produkty, je důležité, aby jejich složení umožňovalo jejich rychlé použití při hromadných neštěstích. Proto by způsob jejich podání měl vyžadovat minimální lékařský dohled, např. perorální, subkutánní, transdermální, inhalační nebo intramuskulární, spíše než intravenózní injekce. Pokud jsou k dispozici, lze zvážit tekuté formy perorálních přípravků (nebo zvláštní pokyny pro přípravu tablet nebo tobolek) pro pediatrické nebo geriatrické použití. Dále se dávkování u dětí nesmí vypočítávat pouze podle hmotnosti. Vzhledem k tomu, že při úvahách o skladování jsou důležitými faktory pro rozhodování o výběru farmaceutických produktů ze strany koncových uživatelů (prodejců, plánovačů a manažerů reakce na mimořádné události nebo správců vládních zásob a dalších subjektů) hlediska skladování, dává se přednost přípravkům s minimálními požadavky na chlazení a dlouhou dobou použitelnosti. Je třeba dbát na to, aby přípravky, které jsou skladovány, mohly být bezpečně dávkovány u všech skupin obyvatelstva, zejména u dětí a těhotných žen, a aby co nejlépe splňovaly i ostatní požadavky.

Přístroje pro hodnocení dávky záření, a tím i pro třídění velkého počtu potenciálně ozářených osob, mohou mít při hromadných neštěstích omezené použití, protože je nutné, aby byly minimálně invazivní, rychlé a specifické pro radiaci. Kromě toho neexistuje univerzální přenosné zařízení pro měření individuální dávky záření pro všechny druhy záření a všechny cesty ozáření. Přístroje obvykle používané při radiačních mimořádných událostech jsou v tomto oddíle zmíněny pouze stručně pro obecnou informaci a nejsou zahrnuty do rozsahu tohoto dokumentu.



Velmi cenné mohou být další metody, jako biologické, klinické, např. doba do zvracení, kinetika deplece lymfocytů (32), softwarové nástroje (33), použití kritérií METREPOL (34) a cytogenetická biodozimetrie. V případě radiační mimořádné události musí být zajištěn rychlý přístup k potřebným činidlům a dalšímu laboratornímu spotřebnímu materiálu z místních nebo národních zásob nebo od komerčního dodavatele, aby bylo možné rychle stanovit diagnózu a vyhodnotit obdrženou dávku.

Kromě toho je při každé mimořádné události v oblasti veřejného zdraví nutné vytvářet zásoby komponent, které jsou společné pro více druhů ohrožení, včetně osobních ochranných prostředků, traumatologických souprav, antibiotik a jiných nescifických léků, resuscitačních tekutin a prostředků pro paliativní péči. Proto je důležité prozkoumat dostupnost dalších produktů, které jsou již uskladněny a které by mohly být rychle využitelné pro případ radiační mimořádné události. V tomto dokumentu se pojednává pouze o farmaceutických výrobcích používaných při radiační mimořádné události.

Jednotlivé komponenty lékového seznamu (lékopis zásob) podléhají vnitrostátním předpisům a schvalování léčivých přípravků a regulační status MCM se v jednotlivých zemích liší. V tabulce 3 je uveden přehled klíčových MCM v některých zemích, pro které byla udělena regulační schválení on-label a off-label pro případ radiačního poškození. V níže uvedených popisech jednotlivých komponent zásob je navíc uvedeno, zda jsou uvedeny na Seznamu základních léčiv WHO (Essential Medicines List, EML).

Tabulka 3. Stav regulace klíčových MCM ve vybraných zemích (k říjnu 2022)

Léčivé přípravky	Země						
	Kanada	Německo	Francie	UK	Japonsko	Ruská federace	USA
Jodid draselný	+ ^a	+	+	+	+	+	+
Pruská modř	-	+	+	- ^b	+	+	+
Ca nebo Zn DTPA	- ^b	+	+	o	+	+	(+)
Algináty	o	o	o	o	o	o	+
Hliníková antacida	o	o	o	o	o	o	o
Hydrogenuhličitan sodný	o	o	o	o	o	o	+
(Peg) Filgrastim (G-CSF)	o	o	o	o	o	o	+
Sargramostim/Molgramostim (GM-CSF)	-	-	-	-	o	-	+
Romiplostim	o	o	o	o	o	o	+

+	Schváleno jako MCM pro inkorporaci radionuklidu nebo indikaci související s radiačním poškozením (on-label použití)
(+)	Schváleno, ale přerušeno (např. výrobcem)
o	Schváleno pro jiné stavy nesouvisející s inkorporací radionuklidů nebo radiačním poškozením (off-label použití)
-	Žádné současné schválení

Vysvětlivky:

G-CSF: faktor stimulační kolonie granulocytů; GM-CSF: faktor stimulační kolonie granulocytů a makrofágů; PEG: pegylovaný

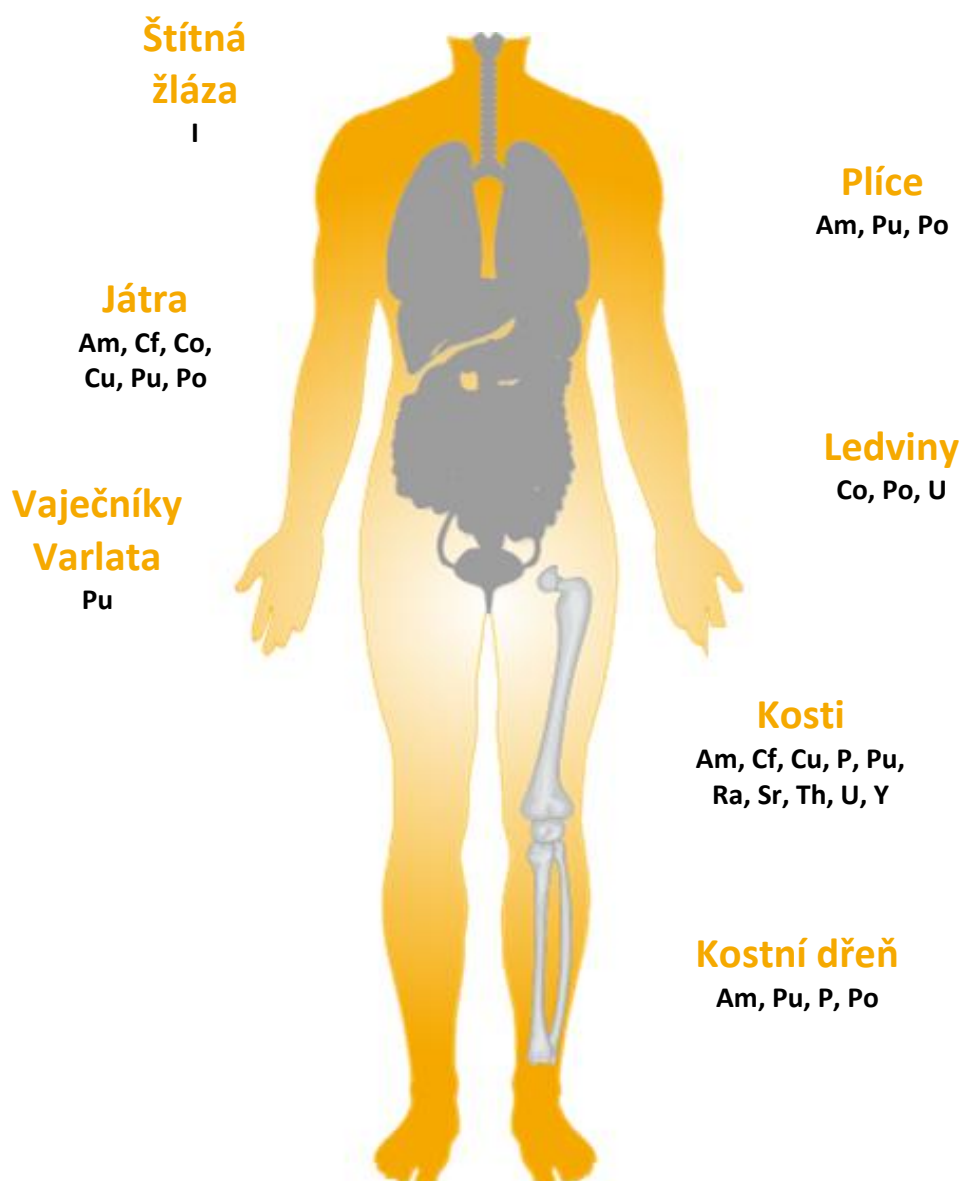
a Jako přírodní produkt pro zdraví

b Dovoz prostřednictvím zvláštního přístupového programu

4.2 Vnitřní kontaminace

Vystavení záření vdechnutím, požitím nebo kontaminovaným poraněním by mohlo vést k zabudování radionuklidů do tělesných tkání a orgánů, což by mohlo mít okamžité nebo dlouhodobé zdravotní účinky. Různé radionuklidy se zaměřují na různé orgány (viz obr. 1) a v lidském těle se chovají různě. Naštěstí blokující látky (např. jodid draselný) zabraňují inkorporaci radionuklidů a dekontaminační léčba (např. chelatace) je odstraňuje, a tím snižuje zátěž a snižuje riziko účinků záření na zdraví spojených s ozářením (35).

Obrázek 1: Primární cílové orgány při vnitřním ozáření



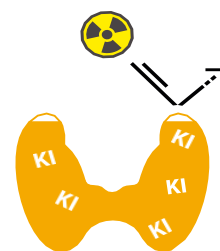


Ačkoli v současné době existuje několik léčivých přípravků, pokrývají pouze omezený rozsah radionuklidů a některé vyžadují opakované intravenózní podání. Proto se investovalo do výzkumu s cílem vyvinout nové přípravky s cestami podání, které jsou vhodnější pro léčbu velkých populací (viz oddíl 6.1). Použití stávajících dekoračních a blokovacích činidel pro prevenci a řízení vnitřní kontaminace je popsáno níže.

4.2.1 Blokovací činidlo

Jodid draselný (KI)

Kontext: Při jaderné havárii může dojít k úniku radioaktivního jódu ve formě mraku, který kontaminuje životní prostředí. Vdechování kontaminovaného vzduchu a požití kontaminovaných potravin a pitné vody může vést k vnitřnímu ozáření a příjmu radioaktivního jódu, především štítnou žlázou. Hlavním patologickým důsledkem je zvýšené riziko rakoviny štítné žlázy u osob vystavených radioaktivnímu jódu ve věku 0 až 18 let. Perorální podávání stabilního jódu, obvykle ve formě tablet KI (s kontrolou potravy a pitné vody), se označuje jako jódová blokáda štítné žlázy (ITB) a považuje se za vhodnou strategii pro snížení rizika vzniku rakoviny štítné žlázy u osob vystavených náhodnému úniku radioaktivního jódu. Je zahrnuta v plánech připravenosti mnoha členských států. WHO a další organizace vydaly pokyny k vhodnému použití KI, z nichž vyplývá, že KI je relativně bezpečný a účinný, pokud je podán včas (35, 36).



Chemický název	Jodid draselný, KI
EML 2021	Zahrnuto pro další indikace
Indikace	Prevence akumulace radioaktivních izotopů jódu ve štítné žláze
Způsob použití	Perorální (lámavé tablety; v některých zemích gel nebo tekutina pro děti)
Dávkování	130 mg KI (100 mg jodu) pro osoby starší 12 let (dávkování pro děti viz tabulka 4).
Doba použitelnosti	Obvykle 5 let s možností prodloužení

Specifické dávkování a délka léčby: Doporučená dávka KI závisí na věku (viz tabulka 4). Obvykle postačuje jednorázové podání KI (35), i když po delší (> 24 h) nebo opakované expozici, nevyhnutelném požití kontaminovaných potravin a pitné vody a v případě, že není možná evakuace, může být nutné opakované podání stabilního jódu.

Tabulka 4. Doporučené dávkování KI podle věkových skupin (35)

Věková skupina	Hmotnost jódu mg	Hmotnost KI mg	Zlomek 130 mg tablety*	Zlomek 65 mg tablety
Novorozenci (od narození do 1 měsíce)	12.5	16	1/8	1/4
Kojenci (1 měsíc až 3 roky)	25	32	1/4	1/2
Děti (3-12 let)	50	65	1/2	1
Dospělí a dospívající (> 12 let)	100	130	1	2

*Někteří výrobci používají 125 mg tablety KI, které obsahují podobnou hmotnost jódu.

Účinek: Účinnost léčby závisí na farmakokinetice radioaktivních jódu. Jód se rychle a úplně vstřebávají jako jodidy. Radioaktivní jód, hlavně I^{131} , se koncentrují ve štítné žláze díky transportu zprostředkovaném symportem Na-I a podání stabilního jódu vede k blokadě symportu, což omezuje vychytávání radioaktivních jódu štítnou žlázou a dobu trvání vnitřního ozáření. Pokud je stabilní jód podán před nebo na začátku ozáření radioaktivním jódem, dojde k zablokování jeho vychytávání v důsledku nasycení štítné žlázy stabilním jódem, čímž se účinně sníží vnitřní ozáření štítné žlázy. Optimální doba podání stabilního jódu je < 24 h před a ≤ 2 h po předpokládaném začátku expozice.

Kontraindikace: Přecitlivělost na KI může být považována za kontraindikaci. Jinak, kromě několika vzácných preexistujících imunologických onemocnění (dermatitis herpetiformis nebo hypokomplementární vaskulitida), neexistuje žádná kontraindikace pro perorální podání KI.

Nežádoucí účinky: Mezi rizikové skupiny pro nežádoucí účinky patří osoby s již existujícími poruchami štítné žlázy a přecitlivělostí na jód. Nežádoucí účinky na štítnou žlázu mohou být časté u pacientů s již existujícím onemocněním štítné žlázy, např. s Gravesovou chorobou nebo funkčními autonomními "horkými" uzly štítné žlázy, které se mohou s věkem vyvinout u dospělých žijících v oblastech s nedostatkem jódu. Mimotyroidální nežádoucí účinky jsou u nejléčších případů vzácné a u nejtěžších případů výjimečné (zažívací poruchy v < 2 % případů se zvracením, průjmem a bolestmi žaludku a mírné kožní vyrážky v < 1 % případů).

Stabilita a skladování: Tablety zabalené v hermetickém obalu a uchovávané na suchém a chladném místě si plně uchovávají obsah jódu po dobu 5 let. Po 5 letech by měl být obsah jódu zkontrolován a doba použitelnosti případně prodloužena, pokud byl vypracován a schválen formální protokol pro testování takového prodloužení. Za stejných podmínek lze dobu použitelnosti dále prodloužit (37).

4.2.2 Dekorporační přípravky

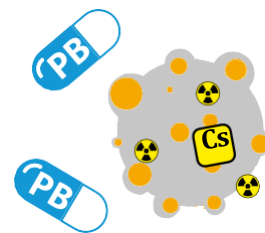
Kontext: Náhodné vdechnutí nebo požití některých radionuklidů vede k vnitřní kontaminaci, kdy se různé radionuklidy zaměří na různé tkáně a orgány. Některé z nich se mohou dostat do krevního oběhu a ukládat se v cílových orgánech (viz obr. 1) a způsobit systémové nebo lokální radiční účinky. V takových případech se používá dekorporační terapie ke snížení absorpce z gastrointestinálního traktu nebo k odstranění radionuklidů z těla pomocí izotopového ředění, diuretik, adsorbentů a chelatačních látek. V některých zemích jsou například k léčbě vnitřní kontaminace radioaktivním cesiem schváleny perorální kapsle pruské modři a k léčbě kontaminace transuranovými radionuklidy (např. Pu, Am a Cm) Ca a Zn DTPA podávané intravenózně nebo rozprašovačem (36).

Pruská modř (PB)

Chemický název	$Fe^{III}_4[Fe^{II}(CN)_6]_3 \times H_2O$, ferrokyanid železitý, PB
EML 2021	Hexakynoželeznan draselný je zahrnut pro další indikace
Indikace	Inkorporace radioaktivních izotopů Cs, intoxikace TI
Způsob použití	Perorální, 500 mg tobolek nebo tablety
Dávkování	Obvykle 3 x 1 g/den po dobu 30-90 dnů
Doba použitelnosti	Obvykle 5 let, prodloužení doby použitelnosti je technicky možné.



Specifické dávkování: Obvykle doporučené dávkování při intoxikaci radioaktivním cesiem je 3 g/den rozdělené co nejrovnoměrněji během 24 hodin (obvykle 1 g každých 8 hodin). Za bezpečné se považuje dávkování až 20 g/den. Byly navrženy různé intervaly dávkování. Počáteční dávka > 3 g se považuje za přiměřenou během několika hodin po požití. Po vdechnutí závisí rychlost vylučování z těla na množství Cs vylučovaného do enterohepatálního oběhu (45), a počáteční vysoké dávkování proto nepřináší žádný prospěch. Kromě toho by zácpa, potenciální vedlejší účinek vysokých dávek, mohla vést k delšímu setrvání Cs ve střevech, a tedy k vyšším dávkám záření v gastrointestinálním traktu. Využívá se tekutá formulace pruské modři pro pediatrické nebo geriatrické použití v případě obtíží při polykání velkých tobolek (38).



Zahájení léčby: Čím dříve je léčba pruskou modří zahájena, tím účinnější je při časném odstraňování radionuklidů. Uvádí se, že účinná dávka se sníží o 61 %, pokud je léčba zahájena během prvního dne, a o 53 %, pokud je zahájena 10. den. Její účinnost lze zvýšit prodloužením doby trvání léčby, ale kompenzace zpoždění v zahájení léčby delší terapií je omezená.

Délka léčby: Délka léčby pruskou modří závisí na rozsahu kontaminace, ale podle výrobce není kratší než 30 dní. Zdá se, že účinnost se dále zvyšuje při léčbě trvající až 90 dní, než se dosáhne platů (39). Ke sledování účinku léčby se doporučuje pravidelné měření zbývajících aktivity Cs.

Účinek: Pruská modř podávaná perorálně (40) působí ve střevě jako zachycovač iontů. Nevstřebává se v gastrointestinálním traktu, ale váže Cs ionty ve střevě, čímž zvyšuje vylučování stolicí. Uvádí se, že poměr vylučování stolicí a močí bez léčby pruskou modří byl 0,15, zatímco při léčbě pruskou modří se zvýšil až čtyřikrát (v závislosti na dávce) (40). Pruská modř snižuje biologický poločas radioaktivního cesia u dospělých přibližně o 65 % (41).

Stabilita a skladování: Pruská modř je stabilní při pokojové teplotě. Výrobek používaný v Evropské unii a USA je schválen Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) a americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) na 5 let skladování.

Vzhledem k tomu, že se pruská modř v trávicím traktu téměř nevstřebává, hlavní obavou při delším skladování pruské modři by byl vznik nebezpečných degradačních produktů, které by se mohly vstřebat. Hlavním degradačním produktem, který vzbuzuje obavy, je kyanovodík, protože kyanidy tvoří 35-40 % pruské modři (v závislosti na krystalové vodě) (42). Při skladování po dobu 10 let za okolních podmínek (20-22 °C, 40-60% relativní vlhkost) byla pruská modř termodynamicky stabilní, ale ztratila vázanou vodu. Uvolňování kyanidu se však nezvýšilo v míře, která by znemožňovala použití: dávka uvolněná za značně pesimistických podmínek in vitro byla přibližně 75 µg/g, což by při podání maximální dávky 20 g pruské modři (maximální tolerovaná dávka u člověka, 14,4 mg pro 70 kg muže) vedlo k maximální expozici 1,5 mg kyanidu (43). Vazebná kapacita Cs se však po 10 letech skladování výrazně snížila se ztrátou vázané vody na 265 mg/g místo 358 mg/g (44) (specifikace amerického úřadu FDA pro vazebnou kapacitu Cs pruské modři je > 150 mg/g).

Chelatační přípravky: Ca DTPA a Zn DTPA

Chemický název	Ca- nebo Zn- diethylenetriamin pentaacetát. CaNa ₃ DTPA: Ca DTPA ZnNa ₃ DTPA: Zn DTPA
EML 2021	Není zahrnuto
Indikace	Dekorporace transuranových prvků nebo jiných polyvalentních kationtových prvků
Způsob použití	Typicky byla popsána intravenózní infuze, inhalace (pro dekoraci inhalovaných radionuklidů) a lokální aplikace (pro dekontaminaci ran) (36). Byly zkoumány i perorální formulace, ale ukázalo se, že nejsou dostatečně účinné (45, 46).
Dávkování	1 g denně po dobu 5 dnů; 2-3 injekce týdně po dobu 6 týdnů s následnou přestávkou, celková doba trvání závisí na reakci.
Doba použitelnosti	5 let pro sterilní výrobek při skladování při teplotě 15-30 °C

Podrobná indikace: Používá se pro dekorporaci transuranových prvků (Am, Pu, Cm, Cf, Bk) (47) a Ac, Ce, Cr, Co, Es, Eu, In, La, Mn, Nb, Pd, Ru, Sc, Th, Y, Zn, Zr a Pm (48). Nedoporučuje se (ačkoli je účinný) pro dekoraci U, Np nebo Cd, protože může způsobit nefrotoxicitu.

Specifické dávkování: Počáteční dávka pro dospělé je 1 g denně po dobu prvních 5 dnů (15 mg/kg denně; 1 ampule). Po 5 dnech lze dávkovací interval prodloužit na dvě nebo tři injekce týdně po dobu 6 týdnů. Pro děti mladší 12 let se doporučuje dávka 14 mg/kg, která nesmí překročit 1 g (47). V závislosti na terapeutické odpovědi lze doporučit 6týdenní přestávku bez léčby. Poté lze terapii střídat ve schématu 3 týdny s terapií a 3 týdny bez terapie, dokud se nedosáhne platů v odvrácené dávce.

Roztok DTPA se přidá do 20 ml fyziologického roztoku nebo 5% roztoku glukózy a podává se po dobu 15 minut. Další dobře tolerovanou léčbou je infuze 1 g ve 250 ml ředícího roztoku po dobu 30-120 min. U ran kontaminovaných aktinia (Ac) lze zvážit výplach DTPA, například roztokem 1 g Ca DTPA a 10 ml 2% lidokainu ve 100 ml fyziologického roztoku. Pro inhalační léčbu se připraví 1 g DTPA v ředění 1:1 se sterilní vodou nebo fyziologickým roztokem.

Doba zahájení léčby: DTPA by měla být podána co nejdříve po expozici, ideálně během prvních 24 hodin. Není-li časné podání možné, lze léčbu zahájit kdykoli; účinnost se však podstatně snižuje, pokud se radionuklidy ukládají v kostech a jiných orgánech (47, 48). Během prvních 24 h po inkorporaci odstraňuje Ca DTPA radionuklidy rychleji než Zn DTPA, protože má větší vazebnou afinitu (~10 x) k transuranovým prvkům. Poté by měla být terapie pokud možno změněna na Zn DTPA, protože odstraňuje z těla méně základních stopových prvků. Není-li Zn DTPA k dispozici, lze jako prodlouženou terapii podávat Ca DTPA spolu s náhradou zinku (47, 48). Pokud není Ca DTPA k dispozici pro první dávku, lze podat Zn DTPA (47, 49).

Délka léčby: Doba trvání léčby závisí na množství a typu radioizotopu. Hladiny radioizotopu v moči by měly být pravidelně monitorovány, a pokud se míra vylučování zvýší, měla by léčba pokračovat. Ve většině případů léčba po dobu prvních 5 dnů vyloučí z těla většinu inkorporovaných transuranových radionuklidů. Pokud je nutná prolongovaná léčba DTPA, měly by být monitorovány endogenní kovy (např. Zn, Mg, Mn) a s nimi související enzymy v séru a měly by být zváženy minerální doplňky obsahující Zn. Alkalická fosfatáza je dobrým ukazatelem nerovnováhy esenciálních kovů během léčby DTPA (50).

Účinek: DTPA vytváří ve vodě rozpustné chelátové komplexy s mnoha polyvalentními kationty (např. transurany), čímž zvyšuje jejich rozpustnost, a tím i rychlost vylučování močí. Nefrotoxicke radionuklidy, jako je U, by neměly být DTPA odstraňovány, aby nedošlo k poškození ledvin. Perorální biologická



využitelnost je < 10 % a při inhalaci ve formě aerosolu je biologická využitelnost 20-30 %. DTPA může snížit absorbovanou dávku rozpustných forem Pu a Am (jako je $\text{PuO}_2(\text{NO}_3) \times 22 \text{H}_2\text{O}$) o 80 %, pokud je podána do 24 h (48). Naproti tomu oxidy, jako je PuO_2 , se přednostně ukládají v plicích, kde mohou v závislosti na velikosti částic setrávat i několik měsíců, a také v hrudních lymfatických uzlinách, játrech a kostech. Příznivý účinek DTPA je v těchto případech < 25 %.

Ca-DTPA je kontraindikována při nefritickém syndromu nebo při renální insuficienci (48). Vzhledem k tomu, že Ca DTPA je teratogenní, podává se během těhotenství pouze Zn DTPA.

Antacida obsahující hliník a algináty

Chemický název	AlPO_4 , fosforečnan hlinitý, alginát sodný
EML 2021	Není zahrnuto
Indikace	Požítí radioaktivního Sr
Způsob použití	Ústní
Dávkování	100 ml fosforečnan hlinitého gelu nebo 10 g alginátu sodného
Doba použitelnosti	Suspenze fosforečnanu hlinitého: 3 roky; suspenze alginátu: 2 roky.

Specifické dávkování a délka léčby: 100 ml gelu s fosforečnanem hlinitým (vyšší dávky nemají příznivý účinek) nebo 10 g alginátu sodného se podává denně po dobu několika dnů. Pro dosažení optimálního účinku se terapie zahajuje před nebo do 2 h po požití; absorbovaná dávka radionuklidu se zvyšuje, je-li přípravek podán později. Po úplné gastrointestinální absorpci požitého Sr je dosažitelný účinek malý (48).

Účinek: Bylo prokázáno, že antacida obsahující hliník zvyšují rychlost vylučování Sr, pokud jsou aplikována krátce před perorálním příjmem radionuklidů Sr u lidí nebo do 2 hodin po něm (48). Alginát je dodáván ve formě alginátu sodného, kdy Na je vyměňován za Sr, který je rovněž vylučován. Algináty mají tu výhodu, že jsou schváleny i pro antacidní terapii u dětí a těhotných žen.

Stabilita a skladování: Suspenze alginátů k perorálnímu podání má podle údajů výrobce dobu použitelnosti 2 roky; suspenze fosforečnanu hlinitého má uvedenou dobu použitelnosti 3 roky. Pokud je účinná látka skladována samostatně, namísto léčivého přípravku, je doporučené datum pro opakované testování účinné látky 5 let.

Hydrogenuhličitan sodný

Chemický název	NaHCO_3 , hydrogenuhličitan sodný
EML 2021	Zahrnuto pro parenterální použití v jiných indikacích
Indikace	Internalizace radioaktivního U
Způsob použití	Intravenózní infuze, perorální podání
Dávkování	Intravenózně: max. 1,5 mmol/kg tělesné hmotnosti za hodinu; perorálně: 2 tablety (1,0-1,3 g) každé 4 hod.
Doba použitelnosti	Intravenózní roztok: 2 roky; tablety: 3 roky

Specifické dávkování a délka léčby: Hydrogenuhličitan sodný pro intravenózní aplikaci se běžně dodává jako 4,2% (500 mM) nebo 8,4% (1 M) roztok, i když jsou k dispozici i jiné koncentrace. O jeho použití při intoxikaci U bylo k dispozici jen málo informací, ale infuze do 1,5 mmol/kg tělesné hmotnosti během 1 hodiny jsou považovány za bezpečné a mohou být podány buď v 1 l 0,9% roztoku NaCl, nebo v 5% glukóze ve vodě. Objem lze snížit na 250 ml, ačkoli by neměla být překročena infuzní rychlost 1,5 mmol/kg tělesné hmotnosti.

K perorálnímu podání se hydrogenuhličitan sodný běžně dodává ve formě antacidních tablet v dávkách od 500 do 650 mg. Dvě tablety každé 4 h jsou považovány za bezpečné. Během léčby se každou hodinu monitoruje pH moči, aby se udržovalo v rozmezí 8-9 (51). Denní dávka se upraví na tento terapeutický cíl a v léčbě se pokračuje po dobu 3 dnů.

Některé zprávy naznačují, že hydrogenuhličitan sodný může vyvolat hypokalémii a respirační acidózu (48), proto by léčba měla být podávána pod pečlivou kontrolou, včetně komplexního metabolického panelu krevních testů, hladiny K, elektrokardiografie a vyšetření moči.

Účinek: Hydrogenuhličitan sodný alkalizuje moč a tvoří převážně uranyltrikarbonát při $\text{pH} \geq 8$. Má se za to, že tento stabilní komplex méně interaguje s ledvinnými tubulárními buňkami, a proto byl u potkanů méně nefrotoxický (51).

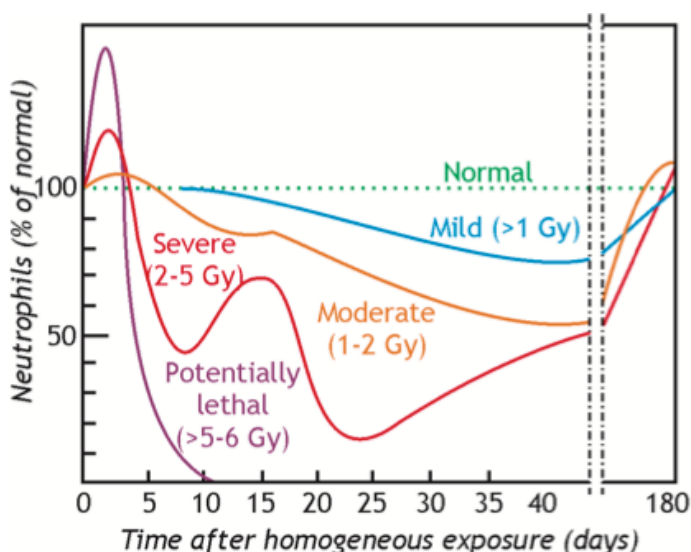
Stabilita a skladování: U infuzního roztoku hydrogenuhličitanu sodného je limitujícím faktorem pro 1M roztok jeho mikrobiologická stabilita, která omezuje jeho doporučené použití na 2 roky při pokojové teplotě. Po naředění na koncentraci připravenou k použití se jeho fyzikálně-chemická stabilita snižuje na 7 dní při uchovávání v chladu a 30-48 hodin při pokojové teplotě v závislosti na koncentraci (52).

Tablety bikarbonátu sodného k perorálnímu podání mají dobu použitelnosti 3 roky při pokojové teplotě. Čistá látka by měla být po 3 letech znovu testována.

4.3 Akutní radiační syndrom (ARS)

Vystavení vysoké dávce ionizujícího záření může mít za následek ARS, který se projevuje jako hematopoetický, gastrointestinální, kardiovaskulární a neurologický syndrom (obrázek 2). Tento dokument se zabývá léčbou prvních dvou (hematopoetického a gastrointestinálního), protože osoby s kardiovaskulárním a neurologickým syndromem jsou považovány za nezachránitelné a těmto pacientům je poskytována pouze paliativní péče.

Obrázek 2. Dynamika počtu neutrofilů v krvi před ozařováním v závislosti na výši dávky záření (34)





4.3.1 Přípravky pro léčbu poškození krvetvorby

Kontext: Některé farmaceutické přípravky používané k léčbě jiných klinických stavů jsou účinné i při léčbě radiačních poškození, včetně ARS a lokálních radiačních poškození (53), a v některých zemích byly schváleny pro léčbu ARS. Například růstové faktory (tj. cytokiny), které jsou zaměřeny na myeloidní buňky (tj. granulocyty) (G-CSF) nebo granulocyty a makrofágy (GM-CSF), zvyšují proliferaci granulocytárních nebo granulocytárně-makrofágových progenitorů, usnadňují zrání myeloidů, chrání před programovanou buněčnou smrtí (tj. apoptózou) a zlepšují funkci buněk (54, 55). Klinické řešení akutního poškození krvetvorby způsobeného zářením pomocí růstových faktorů bylo podrobně popsáno (56). Myeloidní růstové faktory byly vyvinuty jako MCM k léčbě akutních a opožděných poškození způsobených expozicí záření, aby zmírnily radiací indukovanou neutropenii. Jsou schváleny americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) pro léčbu akutního radiačního syndromu a filgrastim, pegfilgrastim a sargramostim jsou zařazeny do zásob USA pro použití při mimořádných událostech s hromadným postižením osob (57, 58). Další růstový faktor, romiplostim, který zmírňuje radiací vyvolanou trombocytopenii zvýšením produkce krevních destiček v kostní dřeni, byl později schválen americkým úřadem FDA pro léčbu ARS (59) a zařazen do zásob USA. Romiplostim je fúzní protein, který se váže na trombopoetinový receptor a stimuluje megakaryopoézu a trombopoézu. Jeho aktivita doplňuje biologické účinky myeloidních růstových faktorů a cytokinů, a proto se používá v kombinaci s ostatními cytokiny.

Erytropoetin, růstový faktor, který se v současné době používá v klinické léčbě anémie (60), se rovněž podává ke zmírnění anémie vyvolané zářením a ke snížení potřeby krevní transfuze (viz oddíl 6.1). Léčbu krvetvornými kmenovými buňkami (SCT) lze zvážit u pacientů, u nichž selhala \geq dvoutýdenní zkouška podpůrné hematologické péče, včetně léčby cytokiny a transfuzí, a kteří mají omezené, potenciálně léčitelné poškození nehematopoetických orgánových systémů (61). Ačkoli SCT nespadá do oblasti působnosti tohoto dokumentu, v rámečku 2 je uveden její stručný popis pro informativní účely.

Rámeček 2. Transplantace krvetvorných kmenových buněk (SCT)



SCT krvetvorby se obecně nedoporučuje pro léčbu radiačního poškození. Nejvíce zkušeností s použitím této léčby bylo získáno při léčbě obětí havárie jaderné elektrárny v Černobylu v roce 1986 (53). Bohužel většina pacientů měla i další (nehematopoetické) orgánové poškození a úmrtnost byla vysoká. Z přehledu této a dalších radiačních nehod vyplynulo, že 27 z 31 pacientů, kteří podstoupili hematopoetickou SCT, zemřelo a čtyři zbývajcí pacienti přežili s odmítnutým aloštěpem (53, 62). Proto by se o SCT mělo uvažovat pouze tehdy, když všechny ostatní možnosti léčebných postupů selhaly.

Faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF)

Název léku	Filgrastim (bez glykosylace), Lenograstim (s glykosylací)
EML 2021	Filgrastim je zahrnut, lenograstim není zahrnut.
Indikace	Očekává se, že ozáření povede k poškození krvetvorby
Způsob použití	Subkutánní injekce
Dávkování	10 µg/kg tělesné hmotnosti
Doba použitelnosti	Filgrastim: 3 roky při skladování při teplotě 2-8 °C; Lenograstim: 2 roky, pokud je uchováván při teplotě 2-8 °C

Specifické dávkování: U osob vystavených ionizujícímu záření, které má nebo může mít za následek poškození krvetvorby, se podává dávka 10 µg/kg G-CSF subkutánně jednou denně, a to co nejdříve po podezření nebo potvrzení dávky záření > 2 Gy (63). Léčba pokračuje, dokud absolutní počet neutrofilů není třikrát > 1 000/mm³ nebo dokud není > 10 000/mm³. U kojenců a dětí lze použít dávku přibližně 3 µg/kg tělesné hmotnosti denně. Zaokrouhlení dávky na nejbližší velikost lahvičky může maximalizovat poměr nákladů a přínosů. Nebyla pozorována žádná toxicita omezující dávku.

Nežádoucí účinky: Po intravenózní bolusové injekci vyvolává G-CSF během 30 minut přechodnou leukopenii. Bolesti kostí a pohybového aparátu, pravděpodobně způsobené rozšiřováním myeloidního kompartmentu v kostní dřeni, se vyskytují asi u 20 % pacientů s rakovinou; částečně je zmírňuje nesteroidní protizánětlivá léčba. Dalšími nežádoucími účinky jsou horečka, bolest na hrudi, kašel, nevolnost, únava, kožní vyrážka, trombocytopenie a požadavek na častější provádění jaterních testů u > 10 % příjemců. Byla hlášena splenomegalie a ve vzácných případech může dojít k ruptuře sleziny (64).

Pegylovaný faktor stimulující kolonie granulocytů (PEG-G-CSF)

Název léku	Pegfilgrastim
EML 2021	Není zahrnuto
Indikace	Očekává se, že ozáření povede k poškození krvetvorby
Způsob použití	Subkutánní injekce
Dávkování	6 mg/týden
Doba použitelnosti	3 roky při skladování při teplotě 2-8 °C

Specifické dávkování: Typická dávka PEG-G-CSF pro osoby vystavené ionizujícímu záření s následkem poškození krvetvorby je 6 mg/týden (65). Ačkoli se doporučuje provést základní vyšetření kompletního krevního obrazu (CBC), není odklad podání odůvodněný, pokud CBC není možné snadno získat. První dávka se podává co nejdříve po podezření nebo potvrzení expozice záření > 2 Gy. Druhá dávka se podává 1 týden po první dávce.

Nežádoucí účinky: Bolesti kostí (ostealgie) a muskuloskeletální bolesti, pravděpodobně způsobené rozšířením myeloidního kompartmentu v kostní dřeni, se vyskytují asi u 20 % pacientů s rakovinou a jsou částečně zmírněny nesteroidní protizánětlivou léčbou. Mezi další nežádoucí účinky, které se vyskytují u < 1 % osob, patří anafylaxe, těžká reakce přecitlivělosti, syndrom kapilárního úniku, syndrom akutního respiračního onemocnění, glomerulonefritida, infiltrace kůže granulocyty (Sweetův syndrom), srpkovitá krize a vzácně ruptura sleziny.



Faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF)

Název léku	Sargramostim
EML 2021	Není zahrnuto
Indikace	Očekává se, že ozáření povede k poškození krvetvorby
Způsob použití	Subkutánní injekce
Dávkování	7 µg/kg tělesné hmotnosti pro dospělé
Doba použitelnosti	Výrobce neuvádí, skladování při teplotě 2- 8 °C

Specifické dávkování: Typická dávka GM-CSF pro dospělé vystavené ionizujícímu záření s následkem poškození krvetvorby je > 40 µg, přičemž 7 µg/kg se podává subkutánně jednou denně, a to co nejdříve po podezření nebo potvrzení expozice dávce záření > 2 Gy, a to i v případě, že není k dispozici základní krevní obraz. Off-label lze podávat 250 µg/m²/den subkutánně a pokračovat v podávání, dokud absolutní počet neutrofilů není > 1 000/mm³ (15). Doporučení Americké společnosti klinické onkologie (ASCO) doporučují zahájit léčbu do 24 h od expozice dávce ≥ 2 Gy a/nebo významného poklesu absolutního počtu lymfocytů nebo při předpokládané neutropenii < 500/mm³ po dobu ≥ 7 dní (66). Typická dávka GM-CSF je 250 µg/m² denně subkutánní injekcí. Dávku lze zaokrouhlit na nejbližší velikost lahvičky, aby se maximalizoval poměr nákladů a přínosů.

Nežádoucí účinky: Po intravenózní bolusové injekci vyvolává GM-CSF během 30 minut přechodnou leukopenii. GM-CSF může vyvolat příznaky podobné chřipce (tj. malátnost, horečku, myalgii, artralgie a bolest hlavy), vyrážku a abnormality v testech jaterních funkcí ve > 10 % případů. Tyto účinky jsou obvykle mírné, jsou zmírněny antipyretiky a vymizí při dalším podávání.

U GM-CSF v dávkách > 32 µg/kg denně intravenózně nebo > 15 µg/kg denně subkutánně byla pozorována systémová toxicita, včetně syndromu kapilárního úniku, flebitidy a žilní trombózy (67). Infiltrace kůže granulocyty může vést k akutní febrilní neutrofilní dermatóze a nekrotizující vaskulitidě (68).

Romiplostim

Název léku	Romiplostim
EML 2021	Není zahrnuto
Indikace	Očekává se, že ozařování povede k trombocytopenii
Způsob použití	Subkutánní injekce
Dávkování	10 µg/kg tělesné hmotnosti
Doba použitelnosti	5 let jako lyofilizát, pokud je skladován při teplotě 2-8 °C.

Dávkování: Typická dávka romiplostimu pro osoby vystavené ionizujícímu záření, které vede nebo může vést k poškození krvetvorby, je jednorázová dávka 10 µg/kg (59). Léčba by měla být zahájena co nejdříve po podezření nebo potvrzení expozice záření o síle > 2 Gy, bez ohledu na dostupnost základního CBC.

Nežádoucí účinky: U dospělých byly hlášeny kožní vyrážka, bolesti břicha, průjem, akutní myelocytární leukémie, příznaky nervového systému (bolesti hlavy, závratě a nespavost), artralgie a myalgie, u dětí a dospívajících modřiny, bolesti orofaryngu, infekce horních cest dýchacích a horečka, u každého z nich s hlášenou četností > 10 %.

4.3.2 Přípravky pro léčbu gastrointestinálních poranění

Kontext a indikace: Ionizující záření v dávkách ≥ 5 Gy způsobuje rozpad bariéry gastrointestinální sliznice a změnu strukturální integrity gastrointestinálního traktu, což predisponuje k translokaci střevních bakterií do oběhu, těžkému sekrečnímu průjmu, dehydrataci a elektrolytové nerovnováze, což přispívá k vysoké úmrtnosti (69). Ačkoli se zkoumá několik specifických léčebných prostředků pro léčbu ozáření, žádný z nich nebyl schválen regulačními orgány pro léčbu radiačního poškození gastrointestinálního traktu. K základům léčby akutního radiačního poškození gastrointestinálního traktu patří kromě náhrady tekutin a elektrolytů také podávání antiemetik, léků proti průjmu a antimikrobiálních látek (70).

Ondansetron

Chemický název	Ondansetron
EML 2021	Zahrnuto
Indikace	Antiemetická terapie
Způsob použití	Intravenózní infuze, perorálně jako rozpustné tablety nebo potahované tablety
Dávkování	Intravenózně: 8 mg nebo 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti; perorálně: 8 mg jednou nebo dvakrát denně.
Doba použitelnosti	Sterilní intravenózní a perorální formy: 3 roky

Antiemetikem volby je selektivní antagonist serotoninových receptorů, 5- hydroxytryptamin (ondansetron).

Dávkování: Vzhledem k tomu, že při dávkách záření < 5 Gy může dojít k centrálně zprostředkované nevolnosti a zvracení, používá se u osob vystavených dávkám ≥ 2 Gy antiemetická terapie (70). Dávky pro dospělé jsou intravenózním podáním: 8 mg nebo 0,15 mg/kg (maximálně 16 mg/dávka [označení výrobce]) jednou nebo dvakrát denně; perorální podání: 8 mg jednou nebo dvakrát denně podle potřeby. Vhodná délka antiemetické léčby po radioterapii není přesně definována; ASCO doporučuje pokračovat v podávání jednou nebo dvakrát denně v den po každém ozařování (71). U dětí, které dostávají celotělové ozařování pro transplantaci krvetvorných kmenových buněk, se podávají perorální dávky 4 mg každých 8 h po celou dobu ozařování dětem ve věku 4-11 let a 8 mg každých 8 h u dospívajících ≥ 12 let. Pacienti by měli být průběžně sledováni kvůli přetrvávající nevolnosti a zvracení, aby se zjistilo, zda je zapotřebí dalšího podávání ondansetronu.

Nežádoucí účinky: Ondansetron může způsobit zácpu, bolest hlavy, únavu, malátnost, reakce přecitlivělosti a elektrokardiografické abnormality, včetně prodloužení QT intervalu a bradykardie. Byly hlášeny komorové arytmie a torsades de pointes a vzácně i úmrtí.



Loperamid

Chemický název	Loperamid
WML 2021	Zahrnuto
Indikace	Léčba proti průjmu
Způsob použití	Perorálně
Dávkování	Počáteční dávka: 4 mg; maximální dávka pro dospělé je 16 mg/den.
Doba použitelnosti	5 let

Průjem lze tlumit běžnými léky proti průjmu, jako je loperamid hydrochlorid a difenoxylát-atropin (Reaces). Loperamid byl určen jako počáteční léčba vzhledem k jeho vyšší účinnosti a lepšímu profilu toxicity (70).

Specifické dávkování: U dospělých je počáteční perorální dávka 4 mg, následovaná 2 mg po každé řídké stolici, s maximální dávkou 16 mg/den (označení výrobce) (72). Udržovací perorální dávka, nejnižší potřebná ke kontrole příznaků, je obvykle 4-8 mg/den v jedné dávce nebo v rozdělených dávkách (např. 2 mg před jídlem) (73). Pokud není po ≥ 10 dnech podávání maximálně tolerované dávky pozorováno žádné klinické zlepšení, je nepravděpodobné, že by se příznaky dalším podáváním zvládly.

U dětí by se měla používat nejnižší účinná perorální dávka po co nejkratší dobu. U dětí ve věku 2-5 let s hmotností 13-20,9 kg je počáteční dávka 1 mg po první řídké stolici, následovaná dávkou 1 mg/dávku po každé následující řídké stolici do maximální denní dávky 3 mg/den. U dětí ve věku 6-8 let vážících 21-27 kg je počáteční dávka 2 mg po první řídké stolici, následovaná 1 mg/dávku po každé následující řídké stolici, což představuje maximální denní dávku 4 mg/den. U dětí ve věku 9-11 let a s hmotností 27,1-43 kg je počáteční dávka 2 mg po první řídké stolici, následovaná 1 mg/dávku po každé následující řídké stolici, což představuje maximální denní dávku 6 mg/den. U dospívajících ve věku ≥ 12 let je počáteční perorální dávka 4 mg po první řídké stolici, následovaná 2 mg/dávku po každé následující řídké stolici pro maximální denní dávku 8 mg/den (72). Stejně jako u všech léků by pacienti měli být rutinně sledováni, aby se určilo pokračování podávání loperamidu.

Nežádoucí účinky: V 1-10 % případů byly pozorovány tyto nežádoucí účinky: závratě, zácpa, křeče v břiše a nevolnost. Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny, zahrnují ospalost, dyspepsii, erythema multiforme (vzácně), únavu, plynatost, megakolon, paralytický ileus, pruritus, kožní vyrážku, Stevens-Johnsonův syndrom (vzácně), anafylaxi (vzácně) a anafylaktický šok (vzácně). Při podávání vyšších než doporučených dávek byly hlášeny případy torsades de pointes, srdeční zástavy a úmrtí.

Kontraindikace: Loperamid je kontraindikován u pacientů ve věku < 2 roky.

4.3.3 Přípravky pro léčbu infekcí souvisejících s akutním radiačním syndromem

Kontext: Ionizující záření potlačuje produkci krvetvorných buněk v kostní dřeni v závislosti na dávce. Pacienti s prodlouženou neutropenií jsou vystaveni zvýšenému riziku oportunních a nozokomiálních infekcí a mohou mít prospěch z profylaktické antimikrobiální léčby (15, 56, 70), včetně antibiotik, antimykotik a antivirotik. U pacientů s absolutním počtem neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$ lze předpokládat, že obdrželi absorbovanou dávku > 2 Gy, což je vystavuje riziku poškození gastrointestinálního traktu s translokací bakterií přes střevní stěnu, sepsi a smrti. Cílem antimikrobiální profylaxe u těchto pacientů je spíše dosažení terapeutických systémových a tkáňových hladin léků než dekontaminace střeva.

Výběr antibiotik závisí na antimikrobiálním spektru, lokálních vzorcích rezistence, požadavcích na monitorování, toxicitě, alergických reakcích a logistice podávání. Použití antimikrobiálních látek vychází ze stupně leuko- a neutropenie a předpokládané délky trvání imunosuprese, jak doporučují Americká společnost pro infekční choroby (74) a Evropská společnost pro lékařskou onkologii (75) pro použití antimikrobiálních látek u febrilní neutropenie po chemoterapii a *antibiotická kniha WHO AWaRe* (76). Výběr antimykotik závisí na jejich dostupnosti, toxicitě a interakcích, typu předpokládané infekce a místní epidemiologii. Podrobná diskuse přesahuje rámec této publikace. Empirické použití antivirotik se zvažuje u pacientů s anamnézou infekce virem herpes simplex a u pacientů, kteří jsou séropozitivní na herpes simplex (15) nebo cytomegalovirus. V případě invazivní plísňové infekce nebo při podezření na diseminaci onemocnění virem herpes simplex nebo cytomegalovirem by měl být konzultován specialista na infekční choroby.

Kandidáty na profylaktickou antimikrobiální léčbu jsou pacienti s horečkou nebo teplotou v ústech $\geq 38,3$ °C (nebo $\geq 38,0$ °C u pacientů s absolutním počtem neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$); pacienti s afebrilní neutropenií s klinickými příznaky infekce; a pacienti s klinickými příznaky infekce bez neutropenie (75). Empirický antibiotický režim ciprofloxacinu nebo amoxicilinu/klavulanátu lze použít u ambulantních "nízkorizikových" pacientů s předpokládanou dobou trvání imunosuprese v řádu dnů až týdnů a/nebo u pacientů, jejichž absolutní počet neutrofilů je $< 0,5 \times 10^9/l$, ale $> 0,1 \times 10^9/l$. Tento režim poskytuje širokospektré pokrytí grampozitivních streptokoků a stafylokoků a gramnegativních *Pseudomonas* a *Enterobacteriaceae*.

Hospitalizace je indikována u osob, které potřebují intravenózní antibiotika pro prokázané infekce, a u osob, které nesnášejí perorální léčbu kvůli přetrvávajícímu zvracení. Pacienti s hlubokou neutropenií (tj. absolutní počet neutrofilů $< 0,1 \times 10^9/l$) a/nebo závažnými komorbidními zdravotními stavy (tj. hemodynamická nestabilita, závažná mukozitida, gastrointestinální symptomy, změny mentálního stavu, infekce intravenózního katétru, nové plicní infiltráty, základní chronické plicní onemocnění nebo jaterní či renální insuficience) vyžadují hospitalizaci za účelem parenterálního podání antibiotik. U těchto "vysoce rizikových" pacientů se očekává trvání imunosuprese v řádu týdnů až měsíců a jsou léčeni jedním intravenózním antibiotikem (tj. cefalosporinem čtvrté generace, jako je cefepim nebo ceftazidim, karbapenem nebo piperacilin/tazobaktam), dokud nejsou definovány výsledky kultivace, zobrazovacích vyšetření a klinický průběh (69). Úprava antibiotického režimu se řídí výslednými klinickými, zobrazovacími a kulturačními nálezy. U dokumentovaných infekcí se pokračuje v podávání antibiotik podle indikace organismu a místa infekce, a to nejméně do doby, než absolutní počet neutrofilů překročí $0,5 \times 10^9/l$ (15).

4.3.4 Opožděné účinky akutního ozáření

Ve většině případů expozice záření jsou příčinou předčasných úmrtí poškození krevetvorby a gastrointestinálního traktu, ačkoli pokud jsou jedinci nějakým způsobem chráněni strukturami, mohou krátkodobě přežít expozici vyšším dávkám. Osoby, které buď přežijí ARS, nebo jsou vystaveny subletální expozici, pak mohou být náchylné k pozdnímu poškození tkání, označovanému jako "opozděné účinky akutní expozice záření". Mezi tyto následky patří pozdní poškození plic, poškození ledvin, oční poškození, jako je tvorba katarakty, a neurologické následky, jako je kognitivní deficit. Opožděné účinky akutní expozice záření nelze zaměňovat se známými stochastickými účinky záření, mezi něž patří zvýšené riziko některých typů rakoviny. Jakmile budou k dispozici produkty pro zmírnění a/nebo léčbu opožděných účinků akutního ozáření, jako jsou poškození plic a ledvin, které budou k dispozici do zásoby, rozšíří se možnosti léčby obětí po radiční havárii. Některé přípravky k řešení některých pozdních následků jsou ve fázi zkoumání (viz oddíl 6.1).

5. Správa zásob



Vývoj a řízení jakýchkoli nouzových zásob je složité a zahrnuje mnoho odvětví a dílčích činností, jako je mapování rizik a prognóza (na základě předpokladů, modelování nebo výsledků výzkumu), plánování a sestavování rozpočtu, zadávání veřejných zakázek (včetně kontroly kvality, zajištění kvality a bezpečnosti výrobku), legislativa týkající se zadávání veřejných zakázek (schvalování zdravotnických výrobků a prostředků), zajištění finanční udržitelnosti a dodavatelského řetězce (např. několik dodavatelů a smluvních partnerů), investice do školení pracovníků, skladování a poskytování služeb, monitorování a hodnocení (77). Mnohé z těchto dílčích kroků jsou obecné a některé se nemusí týkat radiačních nouzových zásob. Tento oddíl popisuje klíčové kroky, které mají pomoci tvůrcům zdravotních politik a manažerům při vytváření národních zásob pro případ radiační mimořádné události, a příslušné postupy a protokoly.

5.1 Správa a řízení generických zásob

Předpoklady a vytváření zásob

Velikost a složení zásob se určuje na základě předpokladů o předpokládaných typech radiačních mimořádných událostí. Úřady by například mohly vytvářet zásoby a/nebo distribuovat KI v oblastech v blízkosti JE na území jiného členského státu nebo v blízkosti jeho hranic. Jiné mohou rozhodnout o zvýšení dostupnosti cytokinů nebo růstových faktorů, pokud se obávají rizika jaderného výbuchu.

Při plánování reakce lze zvážit uzavření dvoustranných nebo regionálních dohod se sousedními zeměmi o sdílení národních zásob, zejména v případě zemí s nízkým rizikem radiační mimořádné události, které se mohou rozhodnout neinvestovat do vytváření zásob léčivých přípravků potřebných pro klinickou léčbu radiačních zranění.

Správa zásob

Údržba zásob vyžaduje neustálé sledování a vyhodnocování. Příručka by měla být pravidelně revidována a aktualizována, aby odrážela nejmodernější způsoby řízení a zahrnovala pokroky v logistice, dopravě a skladování. K udržení aktuálnosti, přesnosti a úplnosti zásob musí být průběžně uplatňována opatření k zajištění a kontrole kvality. Protokol řízení zásob a rozhodování by měl obsahovat kritéria pro třídění a stanovení priorit pro přidělování a distribuci v případech omezené dostupnosti léčivých přípravků.

Personál a školení

K vytvoření zásob je zapotřebí celá řada odborníků, včetně zdravotníků vyškolených v radiační medicíně a/nebo urgentní medicíně, laboratorních specialistů, farmaceutů, koordinátorů reakce na mimořádné události, logistiků a odborníků na komunikaci. Kromě toho budou zapotřebí specialisté na údržbu a kalibraci zařízení a přístrojů, které mohou být rovněž součástí zásob. Měla by být zajištěna pravidelná školení pro rozvoj a aktualizaci dovedností všech příslušných pracovníků zapojených do řešení mimořádných událostí, aby porozuměli procesům a protokolům údržby a používání nouzových zásob.

Komunikace

Pro zajištění správného využívání zásob je nezbytná komunikační strategie, která zahrnuje klíčová sdělení a různé informační produkty pro veřejnost a odborníky. Komunikace s veřejností může zahrnovat vysvětlení kritérií pro stanovení priorit přístupu k zásobám a zvláštní ohledy na zranitelné skupiny, jako jsou děti a těhotné a kojící ženy.

Pro uživatele zásob by mohl být užitečný soubor informačních nástrojů. Mohl by obsahovat informační přehledy pro různé typy mimořádných událostí, zvládnání zranění, lékařské ošetření s komponenty zásob, protokoly, příručky, postupy a aktuální pokyny pro lékařské ošetření v zemi. Odborníci zapojení do rozhodování a používání zásob by měli mít přístup k těmto informacím a měli by mít potřebné vzdělání a školení.

5.2 Role zúčastněných stran a organizací

Příklady podpory mezinárodního společenství v reakci na mimořádné zdravotní situace, epidemie nemocí, přírodní katastrofy a vojenské konflikty zahrnují dlouhý seznam mezinárodních zúčastněných stran, které poskytují humanitární pomoc, od velkých mezivládních subjektů (např. specializovaných agentur systému OSN) až po malé nevládní organizace a charitativní nadace. Tento oddíl se omezuje na popis rolí vnitrostátních zúčastněných stran a WHO, ačkoli důležitou roli bude hrát i mnoho dalších zúčastněných stran a mezinárodních partnerů, kteří nabízejí podporu a humanitární pomoc.

Národní zúčastněné strany

Mezi národní zainteresované strany patří národní a místní zdravotnické orgány, zdravotnická zařízení, dodavatelé léčiv, civilní obrana a záchranné služby atd. Každá ze zúčastněných stran může mít specifické povinnosti související s jejich mandáty a rolmi v případě reakce. Tyto odpovědnosti sahají od zavedení nástrojů a mechanismů umožňujících reakci (např. příslušné vnitrostátní právní předpisy a mechanismus pro udělování licencí a schvalování léčivých přípravků) až po praktická opatření pro použití zásob (např. pořízení, údržba, skladování, přeprava, rozmístění, doplňování, monitorování a hodnocení). K usnadnění



a koordinaci těchto procesů jsou zapotřebí příslušné právní předpisy, pravidla a postupy. Pro včasné a efektivní využití zásob je zásadní koordinace mezi místními, regionálními a národními subjekty odpovědnými za mimořádné události a správci zásob. Důležitou součástí mandátu národních zainteresovaných stran je zajištění přístupu k potřebným komunikačním nástrojům a školení příslušných pracovníků.

WHO

WHO monitoruje připravenost členských států na mimořádné zdravotní události, včetně radiačně-jaderného nebezpečí (1), a poskytuje metodické poradenství a technickou pomoc v otázkách týkajících se veřejného zdraví a klinických zásahů při radiačních a jaderných mimořádných událostech. Pomoc může být poskytována v oblasti posilování připravenosti zdravotnického sektoru na radiační mimořádné události, poskytování technických pokynů a metodik, budování kapacit a rozvoje zásob pro radiační mimořádné události, revize jejich seznamu nebo vydávání doporučení ohledně sdílení zásob mezi zeměmi nebo v rámci regionů s cílem optimalizovat místní reakci veřejného zdraví. WHO jako celosvětový lídr v oblasti veřejného zdraví usnadňuje dodávky a sdílení zdravotnického materiálu mezi svými členskými státy a také usnadňuje jeho pořizování a poskytování při mimořádných událostech v oblasti zdraví (např. vakcíny, antibiotika, antivirotika, parenterální roztoky, osobní ochranné prostředky, traumatologické soupravy a soupravy pro přežití), se službami a vybavením (jako jsou informační technologie a komunikace, rychlá dopravní vozidla a ventilátory) (78). Ačkoli veškerá rozhodnutí o zásahu v oblasti veřejného zdraví přijímají národní zdravotnické orgány, v případě mimořádné zdravotní situace může WHO vydat doporučení týkající se reakce v oblasti veřejného zdraví a řešení případů a může také v případě potřeby pomoci usnadnit převoz nebo repatriaci pacienta do země, ve které jsou k dispozici potřebné služby.

Při poskytování poradenství členským státům WHO využívá své odborné sítě a spolupracující centra, včetně sítě pro lékařskou připravenost a pomoc při radiačních mimořádných událostech (REMPAN), která spojuje agentury a odborníky s odbornými znalostmi a zkušenostmi v oblasti připravenosti veřejného zdraví a reakce na radiační mimořádné události (79). V reakci na žádost o lékařskou pomoc nebo pomoc v oblasti veřejného zdraví mohou být kontaktováni odborníci sítě REMPAN, aby podpořili reakci WHO na mimořádné zdravotní události, katastrofy a humanitární krize zahrnující radiační nebezpečí a rizika.

WHO je členem Meziagenturního výboru pro radiační a jaderné mimořádné události (IACRNE) (80), který tvoří přibližně 20 mezinárodních organizací. IACRNE poskytuje mechanismus koordinace mezinárodních opatření pro připravenost a reakci pod vedením Mezinárodní agentury pro atomovou energii (MAAE) (81). V případě mimořádné události WHO spolupracuje s MAAE při ověřování hlášení o mimořádné události, aby získala další informace o rozsahu a dosahu mimořádné události a o možných rizicích, která mohou představovat pro lidské zdraví a životní prostředí. Prostřednictvím zabezpečených komunikačních kanálů informuje MAAE členy IACRNE a své členské státy o aktuálním stavu a prognóze mimořádné události, o meteorologické situaci a důsledcích pro dopravu a obchod a o dalších důležitých informacích. Členské organizace IACRNE v souladu se svými mandáty koordinují své kroky a poskytují svým členským státům konzistentní poradenství s ohledem na naléhavá ochranná opatření uvedená v mezinárodních bezpečnostních standardech a příručkách (82).

5.3 Koncepce opatření

Pro řízení zásob je zásadní vypracování koncepce opatření. Vypracovávají ji společně zúčastněné strany zapojené do reakce na mimořádné události a schvalují ji vnitrostátní orgány. Koncepce opatření popisuje podmínky, za kterých by se zásoby používaly, celkovou strategii a cíle jejich použití, způsob jejich správy a údržby a postup, jakým lze požádat o mezinárodní pomoc.

Vytvoření zásoby: Koncepce opatření by měla obsahovat podrobnosti o vytváření zásob, včetně:

- rozsahu, struktury a velikosti zásob podle provozních předpokladů;
- řízení nákupu a smluv (včetně rotace zásob, pomoci v nouzových situacích, zajištění kvality a zásob spravovaných dodavatelem pro případ nárazových požadavků) a
- výběr míst a zařízení pro skladování podle zdrojů, bezpečnostních hledisek a bezpečnostních požadavků.

Správa zásob: Koncepce operací by měla poskytovat podrobné informace pro:

- řízení zásob, včetně pravidelné revize, zajištění kvality, kontroly kvality, hodnocení a aktualizace zásob;
- podmínky skladování, sledování, údržby a obměny zásob; a doplňování po nouzovém použití;
- nouzové protokoly, včetně mechanismu komunikace, podrobných informací (kdo, kdy, jak) o žádostech o použití zásob a krocích pro schválení žádosti, nasazení a provedení;
- personální požadavky, včetně složení týmu a odborné kvalifikace, rolí a odpovědností a školení terénního týmu, který bude nasazen v případě mimořádné události;
- začlenění postupů pro použití zásob do celkových místních, regionálních a mezinárodních plánů reakce na mimořádné události a
- zajištění nezbytného školení terénních týmů, které budou nasazeny v případě mimořádné události, a lékařských specialistů, kteří budou řešit případy radiačních poškození.



5.4 Náklady, zdroj dodávek, prostředky na zdroje a řízení

Vytvoření národních zásob může být spojeno se značnými počátečními náklady, zatímco jejich udržování vyžaduje spolehlivé a trvalé zdroje léčiv, zásob a vybavení a vyčleněné finanční a lidské zdroje. Při plánování národních zásob MCM a zdravotnického materiálu pro klinickou léčbu radiálních poškození je třeba pečlivě zvážit níže uvedené kroky.

Náklady:

- nákup léčiv, spotřebního materiálu a vybavení;
- zavedení a provozování systému řízení zásob pro sledování, udržování a obměnu zásob, aby se zabránilo jejich expiraci;
- přeprava a skladování léčiv, zásob a vybavení;
- personální zajištění a související školení, včetně účasti na cvičeních při mimořádných událostech, a
- doplnění zásob buď po uplynutí doby použitelnosti, nebo po použití v nouzové situaci.



Zdroj dodávek:



- identifikace a vyhodnocení více zdrojů dodávek léčiv, spotřebního materiálu a vybavení;
- kupní smlouvy a ujednání o pomoci při mimořádných událostech, rotaci produktů v zásobách a případném zajištění skladování a skladů;
- pohotovostní plány pro případ možných problémů, jako je výpadek dodávek, stěhování výrobce nebo výrobní závady, a mechanismy, jak jim předcházet, a
- možné využití zásob spravovaných dodavatelem pro události, které vyžadují dodatečnou nárazovou poptávku po léčivých přípravcích, zásobách a vybavení.

Prostředky na zdroje a řízení:

- počáteční přidělení zdrojů na nákup léčiv, zásob a vybavení, na přípravu skladových prostor, na personální zajištění a školení a na vývoj a provoz systému řízení zásob a
- průběžné vynakládání zdrojů na rotaci zásob, údržbu systému, provoz zařízení, udržení personálu a odborných znalostí a účast na cvičeních v případě mimořádných událostí.



Země a organizace přistupují k vytváření a správě zásob zdravotnického materiálu různě. V příloze 1 jsou popsány postupy některých zemí. Tyto příklady by měly sloužit pouze jako referenční, protože každý národní program tvorby zásob je přizpůsoben konkrétním potřebám a podmínkám dané země.

5.5 Přístupy k řízení zásob

Pro správu zásob a přístup k nim byly použity různé metody.

Fyzická inventura

Fyzická inventura je taková, která nabízí zásoby různými způsoby, včetně:

- nákup produktů, které mají být skladovány ve skladech strategických národních zásob a po uplynutí doby použitelnosti ze zásob vyřazeny, pokud nejsou v rámci programu prodloužení doby použitelnosti upraveny tak, aby překročily svá původní data použitelnosti. Tímto způsobem je udržována řada produktů radiačních nouzových zásob (např. dekontační látky) (83). Menší, operativní zásoby základních léčiv ("taktické zásoby") mohou být k dispozici v klíčových zdravotnických zařízeních, aby byl zajištěn včasný přístup po dobu několika dnů, než budou dodány zásoby strategických zásob.
- opětovné využití některých léčiv pro léčbu radiačních poškození, což umožňuje udržet přebytečné množství na komerčním trhu, přičemž výhodou jsou značné úspory při vývoji a zadávání veřejných zakázek;
- zásoby řízené prodejcem, které umožňují skladování výrobku na místě prodejce, kde je pravidelně obměňován, aby se zabránilo jeho expiraci (84); a
- uživatelsky řízená zásobní "bublina", což je strategie používaná např. v USA pro přístup k myeloidním cytokinům schváleným pro léčbu akutního radiačního syndromu krvetvorby. V takovém systému (označovaném také jako "předsunutá nasazení") je přípravek skladován v nemocnici, lékárně nebo ve vozidle sanitky (85). Jedná se o důležitý, cenově výhodný přístup k léčivům, která musí být dodána rychle po ozáření, a nabízí také řešení problému expirace léčiv, což je důležité u drahých cytokinů (růstové faktory) s krátkou dobou použitelnosti používaných v hematologii.



Virtuální inventář

Virtuální zásoba je dohodnuté množství zdravotnických prostředků a léčiv, které výrobci nebo prodejci vyčlenili pro nouzové přidělení na vyžádání. Takové zásoby vyžadují formální opatření a postupy pro vyžádání a nasazení v případě nouze. Zkušenosti se zásobami vakcín ukazují, že takový přístup může být u některých léčivých přípravků proveditelný (5).



Krátkodobá půjčka

Národní zásoby mohou být vytvořeny jako přiměřeně malý zdroj; národní zásoby však mohou být rychle vyčerpány v reakci na mimořádnou událost, kdy léčbu potřebuje velký počet osob nebo kdy postižené osoby vyžadují dlouhodobou léčbu, a doplnění zásob může trvat dlouho. Tato situace byla pozorována v mnoha zemích při nedávné reakci na pandemii COVID-19. Vzhledem k tomu, že radiační a jaderné mimořádné události jsou relativně vzácné a léky v národních zásobách musí být nahrazeny po uplynutí doby jejich použitelnosti, bylo by nerozumné doporučovat vytvoření velkých národních zásob. Praktickým řešením pro zajištění veřejné bezpečnosti by naopak mohlo být uzavření dohod s jinými zeměmi o sdílení zdravotnických výrobků v případě nouze. Takovou dohodu si lze představit jako "krátkodobou půjčku". V reakci na mimořádnou událost si tak jedna země může vypůjčit produkty z národních zásob jiné země s dohodou, že stejné množství a kvalita léků bude co nejdříve vrácena. Takové dohody byly například vypracovány mezi Kanadou a USA a mezi Mexikem a USA v roce 2021, přičemž bilaterální dohody umožňují "zapůjčení" 4 milionů dávek vakcíny COVID-19 Kanadě a Mexiku (86).



6

Výzkum lékařských protipatření pro klinickou léčbu radiačních poškození



6.1 Zkoumané terapie

Vědci základního a aplikovaného výzkumu identifikují nové buněčné a molekulární dráhy, které lze využít v nových léčebných postupech, a dosahují technických pokroků, které mohou vést k novým produktům pro použití během radiační mimořádné události. V této části je uveden přehled nových technologií a lékových forem, včetně možného opětovného použití přípravků dříve schválených pro jiné indikace.

HOPO

Chemický název: 3,4,3-(LI-1,2-hydroxypyridinonát), 3,4,3-(LI-1,2-HOPO)

Indikace: Dekorporace radionuklidů prostřednictvím chelatace (srovnatelná s DTPA)

HOPO je experimentální chelatační činidlo (hydroxypyridinonátová sloučenina), které se ukázalo být účinným a bezpečným dekorporačním činidlem pro aktinoidy u hlodavců. HOPO lze podávat perorálně, je účinnější než Ca DTPA a ve studii na hlodavcích vyvolal jen malou toxicitu (87). Bylo také prokázáno, že váže Pu a Am z těla hlodavců i při podání 5 dní po expozici (88).

Plicní povrchově aktivní látky

Kontext: Léčba poškození plic po inhalačním ozáření

Chemický název: 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-fosfocholin, lucinaktant

Indikace: Kromě použití dekorporačních látek k odstranění radionuklidů, které se již dostaly do oběhu, je zájem také o použití plicních surfaktantů, které se používají v klinické praxi k odstranění částic radionuklidů, které by se mohly při inhalaci zachytit v plicích. Pro zmírnění radiačního poškození plic byl například zkoumán lucinactant, preventivní léčebný prostředek, který se podává intratracheálně předčasně narozeným dětem ohroženým syndromem dechové tísně novorozenců. Tento lék zachoval funkci plic (89) a významně zlepšil přežití myši s radiačním poškozením plic (90).

Nežádoucí účinky: Nežádoucí účinky tohoto léku souvisejí především s jeho podáváním a zahrnují reflux endotracheální trubice, bledost, obstrukci endotracheální trubice, desaturaci kyslíkem a bradykardii, které mohou vyžadovat přerušování podávání. Přípravek Lucinactant by měl být podáván pouze lékařem se zkušenostmi s intubací a ventilací nebo pod jeho dohledem. Vzhledem k tomu, že se přípravek používá při syndromu respirační tísně u novorozenců (90), lze jej bezpečně použít jako radiační MCM pro dětskou i dospělou populaci.

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu

Kontext: Prevence a léčba opožděných účinků akutního ozáření

Chemické názvy: 1-[(2S)-3-Mercapto-2-methylpropionyl]-L-prolin; (2S)-1-[(2S)-6-amino-2-[[[(1S)-1karboxy-3-fenylpropyl]amino]hexanoyl]pyrrolidin-2-karboxylová kyselina (Lisinopril); (3S)-2-L-alanyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylová kyselina (Quinapril); Captopril

Indikace: Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu jsou perorálně podávané látky, které se běžně používají k léčbě hypertenze a srdečního selhání. Bylo také prokázáno, že zlepšují přežití u několika modelů radiačního poškození, včetně studií na zvířatech a lidech in vivo (91, 92). Mechanismus jejich účinku v preklinických studiích opožděných účinků akutního ozáření plic i ledvin naznačuje kromě antihypertenzního účinku i účinek jiný (92). Široké používání těchto inhibitorů k léčbě vysokého krevního tlaku přineslo řadu údajů u dětských, dospělých i starších pacientů a zdá se, že jejich účinky na radiační poškození přesahují jejich účinek na krevní tlak (93). Další výhodou těchto přípravků je, že mohou výrazně prodloužit přežití, a to i v případě, že jsou podávány několik týdnů po ozáření (92). Jejich účinnost byla pozorována i u lidí, kterým byl lék podán po expozici záření. Analýza údajů z klinické studie ukázala, že Captopril snížil poškození ledvin a plic u pacientů, kterým byla po ozáření transplantována kostní dřeň (94).

Nežádoucí účinky: Mezi časté nežádoucí účinky patří bolest hlavy, závratě, hypotenze, slabost, ospalost, kašel, průjem a kožní vyrážka. Mezi vzácné nežádoucí účinky patří abnormální chuťové vjemy, hyperkalémie, selhání ledvin a vrozené vady. (Neměl by se proto používat v těhotenství.) Vzhledem k dobrému bezpečnostnímu profilu, nízké ceně, široké dostupnosti a možnému off-label použití této skupiny léčiv lze inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu používat v naléhavých případech v běžné lékařské praxi.

Přípravky stimulující erytropoézu

Kontext: Léčba anémie po expozici ionizujícím zářením. Mechanismus účinku látek stimulujících erytropoézu naznačuje, že by mohly být prospěšné u osob vystavených ionizujícímu záření, ačkoli dosud nebyl prokázán jejich významný účinek.

Chemický vzorec bílkovin: C₈₁₅H₁₃₁₇N₂₃₃O₂₄₁S₅

Indikace: Erytropoézu stimulující látky nebyly schváleny americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv pro použití při radiologických událostech. Byly však podávány v kombinaci s dalšími cytokiny u osob



vystavených ionizujícímu záření (7). Protože nebyly podávány jako samostatný prostředek lidem, kteří byli ozáření, bylo na základě celosvětového konsenzu vydáno slabé doporučení pro jejich použití, aby se zabránilo krevním transfuzím u lidí vystavených ionizujícímu záření, které vedlo nebo může vést k poškození krvevornosti (61). Předklinické údaje naznačují, že použití léků, které jsou zaměřeny na erytroidní progenitory a erytroidní prekursorové buňky, může zlepšit přežití tím, že přispěje k obnově erytropoézy. Tuto myšlenku podporují výsledky studií u ozářených hlodavců, kterým byl podáván exogenní erytropoetin, a u nehumánních primátů po podání erytropoetinu s jinými cytokiny (95).

Dávkování: Osoby vystavené ionizujícímu záření by mohly být léčeny přípravkem stimulujícím erytropoézu, pokud je hladina hemoglobinu < 10 g/dl, ale pouze tehdy, pokud by rychlost poklesu hemoglobinu pravděpodobně vyžadovala transfuzi červených krvinek. Cílem je snížit riziko aloimunizace a další rizika transfuze červených krvinek. Dávka by měla být snížena nebo přerušena, pokud je hladina hemoglobinu > 10 g/dl.

Podávání těchto látek je navrženo na základě jejich použití u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Počáteční dávka epoetinu-a je 50-100 jednotek/kg tělesné hmotnosti jednou týdně (96) nebo 10 000-20 000 jednotek každý druhý týden (97). Počáteční dávka darbepoetinu-a je 0,45 µg/kg jednou za 4 týdny, 0,45 µg/kg jednou týdně nebo 0,75 µg/kg jednou za 2 týdny. Dávky < 1 500 až ≥ 90 000 jednotek epoetinu-a týdně lze převést na dávky darbepoetinu-a 6,25-200 µg/týden.

Nežádoucí účinky: Léčba látkami stimulujícími erytropoézu může způsobit hypertenzi, bolesti hlavy a příznaky podobné chřipce. Hypertenze může být závažná a vést k encefalopatii a záchvatům (98). Riziko hypertenze lze snížit úpravou dávky faktoru stimulujícího erytropoézu tak, aby se hematokrit pomalu zvyšoval na cílovou hodnotu 30-35 %. Mezi další nežádoucí účinky, které se vyskytují ve > 10 % případů, patří otoky, bolesti břicha, dušnost a kašel.

6.2 Terapie kmenovými buňkami a biobanky²

Ionizující záření mění diferenciaci a proliferaci kmenových a progenitorových krevních buněk, indukuje apoptózu kmenových buněk a mění akcesorní buňky a jejich produkty v místním mikroprostředí (99, 100). Regenerace tkání a následné zotavení po radiálním poškození vyžadují, aby kmenové buňky byly vůči těmto toxickým účinkům radiorezistentní (101, 102). Po ozáření, které mělo závažné účinky na krevtovorné kmenové a progenitorové krevní buňky, zmírnilo účinně podání alogenních nebo neexponovaných autologních kmenových buněk krevtovorné poškození poté, co selhala cytokinová a podpůrná léčba (103).

Využití léčby transplantací kmenovými buňkami vyžaduje příslušné právní předpisy, pravidla a postupy, které řeší široké spektrum otázek souvisejících s rozvojem biobank lidských biologických vzorků (104). Zatímco biobanky jsou mimo oblast působnosti tohoto dokumentu, dva typy terapie kmenovými buňkami jsou transplantace krevtovorných (rámeček 2 v oddíle 4.3.1) a mezenchymálních kmenových buněk (rámeček 3).

² Biobankou se rozumí strukturované zdroje, které mohou být použity pro účely genetického výzkumu a které zahrnují (a) lidský biologický materiál a/nebo informace generované jejich analýzou a (b) rozsáhlé související informace (<https://www.oecd.org/sti/merging-tech/44054609.pdf>)



Rámeček 3. Terapie mezenchymálními kmenovými buňkami

Kožní reakce na expozici ionizujícímu záření je velmi variabilní. Může se podobat spáleninám od slunce (například popáleniny beta pozorované po havárii černobylské jaderné elektrárny) nebo může postihnout podkožní tkáň a způsobit závažný muskulokutánní radiční syndrom (například náhodná manipulace s radioaktivním zdrojem při radiografii v průmyslovém podniku). Akutní i chronické poškození zahrnuje neurovaskulární syndrom, který vyvolává silnou, neztížitelnou bolest. Tradiční (tepelná a elektrická) léčba popálenin byla neúspěšná. S omezeným úspěchem se používá chirurgická excize s odstraněním nekrotické tkáně (resekce kůže, svalů a v některých případech i kostí), po níž následují kožní štěpy, štěpy kožní náhrady a v poslední době i rotace laloků. V posledních 20 letech byla u omezeného počtu pacientů úspěšně použita inovativní léčebná strategie, která kombinuje klasickou operaci nebo kožní alografty či autografty s lokální transplantací mezenchymálních kmenových buněk (16). Tento přístup zmírnil neúnosnou bolest a zlepšil kvalitu života pacientů. Tato strategie vyžaduje zkušeného plastického chirurga a přístup k jednotkám buněčné terapie.





Souhrn

Zásoby by měly odrážet národní rizikový profil a musí mít odpovídající velikost podle scénářů, pro které budou zásoby pravděpodobně použity. Obvykle národní zásoby pro případ radiační mimořádné události zahrnují specifická léčiva, osobní ochranné prostředky a speciální zařízení, zatímco rozsah této publikace je omezen pouze na léčiva.

Farmaceutické komponenty zásob pro případ radiační mimořádné události jsou zdravotnické prostředky potřebné při mimořádných událostech spojených s vnějším a vnitřním nadměrným ozářením ionizujícím zářením, a to buď k prevenci/snížení potenciálního ozáření, nebo ke zvládnutí zdravotních následků již nastalého ozáření. **Obvykle zahrnují tablety KI, dekontovační látky, alkylační látky, cytokiny a růstové faktory, antiemetika, látky proti průjmu a antimikrobiální látky.**

Správná správa a řízení zásob zahrnuje formální předpisy a postupy pro údržbu, skladování, balení, uvolňování zásob a jejich obnovu. Řízení zásob vyžaduje, aby byly léčivé přípravky a zásoby vyřazeny po uplynutí doby jejich použitelnosti. Zajištění zásob vyžaduje finanční závazek k jejich udržování pro stálou pohotovost a rychlé doplňování. Funkční zásoby vyžadují koncepci operací, která popisuje podmínky, za nichž budou zásoby používány, a celkovou strategii a cíle jejich použití.

WHO jako přední mezinárodní organizace v oblasti veřejného zdraví, která má pravomoc i odpovědnost pomáhat v radiačních nouzových situacích, poskytuje poradenství a pokyny k vytváření zásob a může pomáhat při pořizování nebo sdílení komponent zásob mezi zeměmi. Zkušenosti WHO se zřizováním zásob vakcín a dalších komodit a s mechanismy sdílení lze využít při vytváření národních zásob pro případ radiační mimořádné události. Celosvětová síť odborníků WHO REMPAN je důležitým přínosem WHO pro realizaci její práce v oblasti poskytování technických pokynů a nástrojů pro reakci, zajišťování aktivit pro budování kapacit prostřednictvím vzdělávání a školení a na podporu mezinárodní spolupráce a sdílení informací mezi členy sítě a odbornou veřejností v oblasti radiační urgentní medicíny.

Pro harmonizovanou reakci na radiační mimořádné události je nezbytná koordinace reakcí na místní, národní a mezinárodní úrovni. WHO jako člen IACRNE a celosvětový lídr v oblasti zdraví poskytuje poradenství a zajišťuje přístup k lékům a zdravotnickým službám pro země, které rozvíjejí národní kapacity pro připravenost a reakci na radiační mimořádné události.

Nové formy standardních terapií, nová terapeutika, nové formy léčiv, terapie kmenovými buňkami a nově vznikající postupy pro odstranění vnitřních kontaminantů budou nakonec komerčně dostupné. Mělo by se uvažovat o jejich budoucím použití v národních zásobách.

Odkazy

1. International Health Regulations (2005), 3rd edition. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241580496>).
2. WHA74.7. Strengthening WHO preparedness for and response to health emergencies. Seventy-Fourth World Health Assembly, Agenda item 17.3. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA74/A74_R7-en.pdf).
3. Pezzoli L, Oral Cholera Vaccine Working Group of the Global Task Force on Cholera Control. Global oral cholera vaccine use, 2013-2018. *Vaccine*. 2020;38(Suppl 1):A132-40 (doi: 10.1016/j.vaccine.2019.08.086).
4. Eccleston-Turner M, Upton H. International collaboration to ensure equitable access to vaccines for COVID-19: The ACT-Accelerator and the COVAX Facility. *Milbank Q*. 2021;99(2):426-49 (doi:10.1111/1468-0009.12503).
5. Yen C, Hyde TB, Costa AJ, Fernandez K, Tam JS, Hugonnet S et al. The development of global vaccine stockpiles. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(3):340-7 (doi: 10.1016/S1473-3099(14)70999-5).
6. Development of stockpiles for radiation emergencies. Report of the Radio-Nuclear Working Group. Geneva: World Health Organization; 2007 (<https://www.who.int/publications/m/item/development-of-stockpiles-for-radiation-emergencies>).
7. Gourmelon P, Benderitter M, Bertho JM, Huet C, Gorin NC, De Revel P. European consensus on the medical management of acute radiation syndrome and analysis of the radiation accidents in Belgium and Senegal. *Health Phys*. 2010;98(6):825-32 (doi: 10.1097/HP.0b013e3181ce64d4).
8. Guo M, Dong Z, Qiao J, Yu C, Sun Q, Hu K et al. Severe acute radiation syndrome: Treatment of a lethally ⁶⁰Co-source irradiated accident victim in China with HLA-mismatched peripheral blood stem cell transplantation and mesenchymal stem cells. *J Radiat Res*. 2014;55(2):205-9 (doi: 10.1093/jrr/rrt102).
9. Sugarman SL, Findley WM, Toohey RE, Dainiak N. Rapid response, dose assessment, and clinical management of a plutonium-contaminated puncture wound. *Health Phys*. 2018;115(1):57-64 (doi: 10.1097/HP.0000000000000821).
10. Tatsuzaki H, Tominaga T, Kim E, Watanabe S, Tsutsumi Y, Sagara M et al. An accident of internal contamination with plutonium and americium at a nuclear facility in Japan: A preliminary report and the possibility of DTPA administration adding to the diagnosis. *Radiat Prot Dosimetry*. 2018;182(1):98-103 (doi: 10.1093/rpd/ncy145).
11. Benderitter M, Herrera-Reyes E, Gigov Y, Souleau B, Huet C, Trompier F et al. Hematopoietic recovery using multi-cytokine therapy in 8 patients presenting radiation-induced myelosuppression after radiological accidents. *Radiat Res*. 2021;196(6):668-79 (doi: 10.1667/RADE-21-00169.1).
12. Yamashita S, Takamura N. Post-crisis efforts towards recovery and resilience after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(8):700-7 (doi: 10.1093/jjco/hyv076).
13. Fact sheet. Ionizing radiation, health effects and protective measures. Geneva: World Health Organization; 2016 (www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ionizing-radiation-health-effects-and-protective-measures).
14. European Blood and Marrow Transplant Group. Therapeutical management – European approach for the medical management of mass radiation exposure; 2018. (<https://www.ebmt.org/sites/default/files/2018-03/EBMT%20Nuclear%20Accident%20Committee%20Pocket%20Guide%202017.pdf>).
15. Waselenko JK, MacVittie TJ, Blakely WF, Pesik N, Wiley AL, Dickerson WE et al. Medical management of the acute radiation syndrome: Recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. *Ann Intern Med*. 2004;140(12):1037-51 (doi: 10.7326/0003-4819-140-12-200406150-00015).
16. Benderitter M, Gourmelon P, Bey E, Chapel A, Clairand I, Prat M et al. New emerging concepts in the medical management of local radiation injury. *Health Phys*. 2010;98(6):851-7 (doi: 10.1097/HP.0b013e3181c9f79a).
17. Nakamura N. Mechanisms of radiation carcinogenesis: What is really induced? *Radiat Prot Dosimetry*. 2022;198(13-15):1090-7 (doi: 10.1093/rpd/ncac063).



18. Akashi M, Maekawa K. Medical management of heavily exposed victims: an experience at the Tokaimura criticality accident. *J Radiol Prot.* 2021;41(4):S391-S405 (doi: 10.1088/1361-6498/ac270d).
19. Sources and Effects of Ionizing Radiation 2008 Report. Volume II, Annex D: Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. New York City (NY): United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation; 2008 (https://www.anscear.org/anscear/en/publications/2008_2.html).
20. The radiological accident in Goiânia. Vienna: International Atomic Energy Agency; 1988 (http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub815_web.pdf).
21. McFee RB, Leikin JB. Death by polonium-210: Lessons learned from the murder of former Soviet spy Alexander Litvinenko. *Semin Diagn Pathol.* 2009;26(1):61–7 (doi: 10.1053/j.semmp.2008.12.003).
22. Coleman CN, Knebel AR, Hick JL, Weinstock DM, Casagrande R, Caro JJ et al. Scarce resources for nuclear detonation: Project overview and challenges. *Disaster Med Public Health Prep.* 2011;5(Suppl 1):S13–9 (doi: 10.1001/dmp.2011.15).
23. Rump A, Stricklin D, Lamkowski A, Eder S, Abend M, Port M. Analysis of the antidote requirements and outcomes of different radionuclide decorporation strategies for a scenario of a “dirty bomb” attack. *Am J Disaster Med.* 2017;12(4):227–41 (doi: 10.5055/ajdm.2017.0276).
24. Evaluation of data on thyroid cancer in regions affected by the Chernobyl accident. A white paper to guide the Scientific Committee’s future programme of work. New York City (NY): United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation; 2018. (https://www.anscear.org/anscear/uploads/documents/publications/Chernobyl_WP_2017.pdf).
25. National planning scenarios, version 21.3 2006 final draft. Created for use in national, federal, state, and local homeland security preparedness activities. March 2006. Memphis (TN); Department of Homeland Security; 2010 (<https://publicintelligence.net/national-planning-scenarios-version-21-3-2006-final-draft/>).
26. Improvised nuclear device response and recovery: Communicating in the immediate aftermath. Washington DC: Federal Emergency Management Agency; 2013 (<https://www.samhsa.gov/resource/dbhis/improvised-nuclear-device-response-recovery-communicating-immediate-aftermath>).
27. PAG manual: Protective action guides and planning guides for radiological incidents. Washington DC: Radiation Protection Division, Office of Radiation and Indoor Air; 2017 (https://www.epa.gov/sites/default/files/2017-01/documents/epa_pag_manual_final_revisions_01-11-2017_cover_disclaimer_8.pdf).
28. Radiological dispersal device (RDD) response guidance planning for the first 100 minutes. Report and video. Washington DC: Department of Homeland Security; 2017 (<https://www.dhs.gov/publication/st-frg-rdd-response-guidance-planning-first-100-minutes>).
29. Simon SL, Bouville A, Melo D, Beck HL, Weinstock RM. Acute and chronic intakes of fallout radionuclides by Marshallese from nuclear weapons testing at Bikini and Enewetak and related internal radiation doses. *Health Phys.* 2010;99(2):157–200 (doi: 10.1097/HP.0b013e3181dc4e51).
30. Mettler FA Jr, Upton AC. Medical effects of ionizing radiation. 2nd edition. Philadelphia (PA): Saunders; 2008 (ISBN: 10:0721602002).
31. US National Planning Scenario #11. Washington DC: Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response, US Department of Health and Human Services; 2015 (<https://www.phe.gov/Preparedness/planning/playbooks/rdd/Pages/scenario.aspx>).
32. Goans RE, Holloway EC, Berger ME, Ricks RC. Early dose assessment in criticality accidents. *Health Phys.* 2001;81(4):446–9 (doi: 10.1097/00004032-200110000-00009).
33. Port M, Haupt J, Ostheim P, Majewski M, Combs SE, Atkinson M et al. Software tools for the evaluation of clinical signs and symptoms in the medical management of acute radiation syndrome – A five-year experience. *Health Phys.* 2021;120(4):400–9 (doi: 10.1097/HP.0000000000001353).
34. Fliedner TM, Powles R, Sirohi B, Niederwieser D, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Nuclear Accident Committee (NAC). Radiologic and nuclear events: The METREPOL severity of effect grading system. *Blood.* 2008;111(12):5757–8 (doi: 10.1182/blood-2008-04-150243).
35. Iodine thyroid blocking: Guidelines for use in planning for and responding to radiological and nuclear emergencies. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241550185>).

36. International Atomic Energy Agency, International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies, Pan American Health Organization. Medical management of persons internally contaminated with radionuclides in a nuclear or radiological emergency: A manual for medical personnel. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2018 (https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/EPR-Contamination_web.pdf).
37. Guidance for Federal Agencies and State and Local Governments: potassium iodide tablets shelf life extension. Washington DC: US Department of Health and Human Services; 2004 (<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm080549.pdf>).
38. BARDA supports development of oral radiation drug. Washington DC: US Department of Health and Human Services; 2011 (https://markets.financialcontent.com/stocks/news/read/19584507/barda_supports_development_of_oral_radiation_drug).
39. Rump A, Stricklin D, Lamkowski A, Eder S, Abend M, Port M. The impact of time on decorporation efficacy after a “dirty bomb” attack studied by simulation. *Drug Res (Stuttg)*. 2016;66(11):607–13 (doi: 10.1055/s-0042-112809).
40. Melo DR, Lipsztein JL, Leggett R, Bertelli L, Guilmette R. Efficacy of Prussian blue on ¹³⁷Cs decorporation therapy. *Health Phys*. 2014;106(5):592–7 (doi: 10.1097/HP.0000000000000035).
41. Melo DR, Lipsztein JL, Oliveira CAN, Lundgren DL, Muggenburg BA, Guilmette RA. Prussian blue decorporation of ¹³⁷Cs in humans and beagle dogs. *Radiat Prot Dosim*. 1998;79(1-4):473–6 (doi: 10.1097/00004032-199608000-00010).
42. Yang Y, Brownell C, Sadrieh N, May J, Del A. Quantitative measurement of cyanide released from Prussian blue. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45(7):776–81 (doi: 10.1080/15563650601181562).
43. Mohammad A, Yang Y, Khan MA, Faustino PJ. Long-term stability study of Prussian blue – A quality assessment of water content and cyanide release. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53(2):1–6 (doi: 10.3109/15563650.2014.998337).
44. Mohammad A, Yang Y, Khan MA, Faustino PJ. A long-term stability study of Prussian blue: A quality assessment of water content and cesium binding. *J Pharm Biomed Anal*. 2015;103:85-90 (doi: 10.1016/j.jpba.2014.10.030).
45. Huckle JE, Sadgrove MP, Pacyniak E, Leed MG, Weber WM, Doyle-Eisele M et al. Orally administered DTPA di-ethyl ester for decorporation for ²⁴¹Am decorporation of Am in dogs: Assessment of safety and efficacy in an inhalation-contamination model. *Int J Radiat Biol*. 2015;91(7):568–75 (doi: 10.3109/09553002.2015.1043753).
46. Shankar GN, Potharaju S, Green CE. Evaluating the toxicity of novel Zn-DTPA tablet formulation in dogs and rats. *Drug Dev Res*. 2014;75(1):37–46 (doi: 10.1002/ddr.21165).
47. Highlights of prescribing information: Pentetate zinc trisodium injection. Silver Spring (MD): US Food and Drug Administration; 2013 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021751s008lbl.pdf).
48. NCRP Report No. 065 – Management of persons accidentally contaminated with radionuclides (1980). Bethesda (MD): National Council on Radiation Protection; 1980 (<https://ncrponline.org/shop/reports/report-no-065-management-of-persons-accidentally-contaminated-with-radionuclides-1980/>).
49. Pentetate calcium trisodium injection 1000 mg. Silver Spring (MD): US Food and Drug Administration; 2004 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021749s008lbl.pdf).
50. Tominaga T, Shimomura S, Tanosaki S, Kobayashi N, Ikeda T, Yamamoto T et al. Effects of the chelating agent DTPA on naturally accumulating metals in the body. *Toxicol Lett*. 2021;350:283–91 (doi: 10.1016/j.toxlet.2021.08.001).
51. Ohmachi Y, Imamura T, Ikeda M, Shishikura E, Kim E, Kurihara O et al. Sodium bicarbonate protects uranium-induced acute nephrotoxicity through uranium-decorporation by urinary alkalization in rats. *J Toxicol Pathol*. 2015;28(2):65–71 (doi: 10.1293/tox.2014-0041).
52. Naorungroj T, Neto AS, Fujii T, Jude B, Udy A, Bellomo R. Stability of bicarbonate in normal saline: A technical report. *Crit Care Resusc*. 2020;22(1):83–5 (10.51893/2020.1.tn2).
53. Baranov AE, Gus'kova AK, Protasova TG. [Experience in treating the victims of the accident at the Chernobyl atomic electric power station and the immediate disease outcomes]. *Med Radiol (Mosk)*. 1991;36(3):29–32 (PMID: 2017002).
54. Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N Engl J Med*. 2006;354(19):2034–45 (doi: 10.1056/NEJMra052706).



55. Dainiak N. Rationale and recommendations fortreatment of radiation injury with cytokines. *Health Phys.* 2010;98(6):838–42 (doi: 10.1097/HP.0b013e3181b3fce5).
56. Dainiak N. Medical management of acute radiation syndrome and associated infections in a high-casualty incident. *J Radiat Res.* 2018;59:ii54–64 (doi: 10.1093/jrr/rry004).
57. Product development under the animal rule. Guidance for industry. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research; 2015 (<https://www.fda.gov/media/88625/download>).
58. DiCarlo AL, Horta ZP, Aldrich JT, Jakubowski AA, Skinner WK, Case CM. Use of growth factors and other cytokines for treatment of injuries during a radiation public health emergency. *Radiat Res.* 2019;192(1):99–120 (doi: 10.1667/rr15363.1).
59. Romiplostim 2021. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2021 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125268s167lbl.pdf).
60. Peslak SA, Wenger J, Bemis JC, Kingsley PD, Koniski AD, McGrath KE et al. EPO-mediated expansion of late-stage erythroid progenitors in the bone marrow initiates recovery from sublethal radiation stress. *Blood.* 2012;120(12):2501–11 (doi: 10.1182/blood-2011-11-394304).
61. Dainiak N, Gent RN, Carr Z, Schneider R, Bader J, Buglova E et al. First global consensus for evidence-based management of the hematopoietic syndrome resulting from exposure to ionizing radiation. *Disaster Med Public Health Prep.* 2011;5(3):202–12 (doi: 10.1001/dmp.2011.68).
62. Dainiak N, Ricks RC. The evolving role of haematopoietic cell transplantation in radiation injury: Potentials and limitations. *BJR.* 2005;27(Suppl):169–74 (doi: 10.1259/bjr/31003240).
63. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood.* 1993;81(10):2496–502 (PMID: 8490166).
64. Markovic U, Colarossi C, Iuppa A, Scire P, Gorgone A, Galbo F et al. Splenic rupture following lenograstim in post-autologous stem cell transplantation treated with emergency open splenectomy: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 2022;50(5) (doi: 10.1177/03000605221095504).
65. Drug approval package. Neulasta (Pegfilgrastim) injection. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2019 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/125031_0000_NeulastaTOC.cfm).
66. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3199–212 (doi: 10.1200/JCO.2015.62.3488).
67. Antman KS, Griffin JD, Elias A, Socinski MA, Ryan L, Cannistra SA et al. Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced myelosuppression. *N Engl J Med.* 1988;319(10):593–8 (doi: 10.1056/nejm198809083191001).
68. Johnson ML, Grimwood RE. Leukocyte colony-stimulating factors. A review of associated neutrophilic dermatoses and vasculitides. *Arch Dermatol.* 1994;130(1):77–81 (doi: 10.1001/archderm.130.1.77).
69. MacVittie TJ, Farese AM, Parker GA, Jackson W 3rd, Booth C, Tudor GL et al. The gastrointestinal subsyndrome of the acute radiation syndrome in rhesus macaques: A systematic review of the lethal dose-response relationship with and without medical management. *Health Phys.* 2019;116(3):305–38 (doi: 10.1097/hp.0000000000000903).
70. Dainiak N, Gent RN, Carr Z, Schneider R, Bader J, Buglova E et al. Literature review and global consensus on management of acute radiation syndrome affecting nonhematopoietic organ systems. *Disaster Med Public Health Prep.* 2011;5(3):183–201 (doi: 10.1001/dmp.2011.73).
71. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA et al. Antiemetics: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38(24):2782–97 (doi: 10.1200/JCO.20.01296).
72. Loperamide package insert. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration, Drugs.com; 2016 (<https://www.drugs.com/pro/>).
73. Wald A. Treatment of irritable bowel syndrome in adults. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2011 (https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-irritable-bowel-syndrome-in-adults?source=related_link).

74. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56–93 (doi: 10.1093/cid/ciq147).
75. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 5):v252–6 (doi: 10.1093/annonc/mdq196).
76. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/365237>).
77. Gianfredi V, Filia A, Rota MC, Croci R, Bellini L, Odone A et al. Vaccine procurement: A conceptual framework based on literature review. *Vaccines* (Basel). 2021;9(12):1434 (doi: 10.3390/vaccines9121434).
78. WHO's response to the Ukraine crisis: Interim report, February to June 2022. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2022 (<https://www.who.int/europe/publications/item/WHO-EURO-2022-5897-456620-65580>).
79. Carr Z. WHO-REMPAN for global health security and strengthening preparedness and response to radiation emergencies. *Health Phys*. 2010;98(6):773–8 (doi: 10.1097/HP.0b013e3181bbc18b).
80. Coordination of inter-agency response. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2022 (<https://www.iaea.org/topics/international-arrangements>).
81. Joint radiation emergency management plan of the international organizations, emergency preparedness and response EPR-JPLAN. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2017 (<https://www.iaea.org/publications/11163/joint-radiation-emergency-management-plan-of-the-international-organizations>).
82. Preparedness and response for a nuclear or radiological emergency: Requirements (IAEA Safety Standards No. GS-R-2). Vienna: International Atomic Energy Agency; 2015 (https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1133_scr.pdf).
83. DiCarlo AL, Homer MJ, Coleman CN. United States medical preparedness for nuclear and radiological emergencies. *J Radiol Prot*. 2021;41(4) (doi: 10.1088/1361-6498/ac0d3f).
84. Hanfling D. Equipment, supplies, and pharmaceuticals: How much might it cost to
85. Coleman CN, Hrdina C, Casagrande R, Cliffer KD, Mansoura MK, Nystrom S et al. User-managed inventory: An approach to forward-deployment of urgently needed medical countermeasures for mass-casualty and terrorism incidents. *Disaster Med Public Health Prep*. 2012;6(4):408–14 (doi: 10.1001/dmp.2012.46a).
86. Smith-Schoenwalder C. US will loan millions of AstraZeneca doses to Mexico, Canada. *US News and World Report*, 18 March 2021 (<https://www.usnews.com/news/health-news/articles/2021-03-18/us-will-loan-millions-of-astrazeneca-doses-to-mexico-canada>).
87. Abergel RJ, Durbin PW, Kullgren B, Ebbe SN, Xu J, Chang PY, et al. Biomimetic actinide chelators: an update on the preclinical development of the orally active hydroxypyridonate decorporation agents 3,4,3-LI(1,2-HOPO) and 5-LIO(Me-3,2-HOPO). *Health Phys*. 2010;99(3):401–7 (doi: 10.1097/HP.0b013e3181c21273).
88. Cassatt DR, Kaminski JM, Hatchett RJ, DiCarlo AL, Benjamin JM, Maidment BW. Medical countermeasures against nuclear threats: Radionuclide decorporation agents. *Radiat Res*. 2008;170(4):540–8 (doi: 10.1667/rr1485.1).
89. Christofidou-Solomidou M, Pietrofesa RA, Arguiri E, Koumenis C, Segal R. Radiation mitigating properties of intranasally administered KL4 surfactant in a murine model of radiation-induced lung damage. *Radiat Res*. 2017;188(5):491–504 (doi: 10.1667/RR14686.1).
90. DiCarlo AL, Cassatt DR, Dowling WE, Esker JL, Hewitt JA, Selivanova O et al. Challenges and benefits of repurposing products for use during a radiation public health emergency: Lessons learned from biological threats and other disease treatments. *Radiat Res*. 2018;190(6):659–76 (doi: 10.1667/RR15137.1).



91. Williams JP, Jackson IL, Shah JR, Czarniecki CW, Maidment BW, DiCarlo AL. Animal models and medical countermeasures development for radiation-induced lung damage: Report from an NIAID Workshop. *Radiat Res.* 2012;177(5):e0025–39 (doi: 10.1667/RR1880.1).
92. Cohen EP, Fish BL, Moulder JE. Clinically relevant doses of enalapril mitigate multiple organ radiation injury. *Radiat Res.* 2016;185(3):313–8 (doi: 10.1667/RR4243.S1).
93. Holecki M, Szewieczek J, Chudek J. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors beyond lowering blood pressure – Are they important for doctors? *Pharmacol Rep.* 2011;63(3):740–51 (doi: 10.1016/S1734-1140(11)70586-2).
94. Cohen EP, Bedi M, Irving AA, Jacobs E, Tomic R, Klein J et al. Mitigation of late renal and pulmonary injury after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):292–6 (doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.081)
95. Drouet M, Delaunay C, Grenier N, Garrigou P, Mayol JF, Herodin F. Cytokines in combination to treat radiation-induced myelosuppression: Evaluation of SCF + glycosylated EPO + pegylated G-CSF as an emergency treatment in highly irradiated monkeys. *Haematologica.* 2008;93(3):465–6 (doi: 10.3324/haematol.12183).
96. Berns JS. Treatment of anemia in nondialysis chronic kidney disease. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2021 (<https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-anemia-in-nondialysis-chronic-kidney-disease>).
97. Provenzano R, Bhaduri S, Singh AK, PROMPT Study Group. Extended epoetin alfa dosing as maintenance treatment for the anemia of chronic kidney disease: The PROMPT study. *Clin Nephrol.* 2005;64(2):113–23 (doi: 10.5414/cnp64113).
98. Edmunds ME, Walls J, Tucker B, Baker LR, Tomson CR, Ward M et al. Seizures in haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4(12):1065–9.
99. Michaelidesová A, Koniřová J, Bartůněk P, Zíková M. Effects of radiation therapy on neural stem cells. *Genes (Basel).* 2019;10(9) (doi: 10.3390/genes10090640).
100. Shao L, Luo Y, Zhou D. Hematopoietic stem cell injury induced by ionizing radiation. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(9):1447–62 (doi: 10.1089/ars.2013.5635).
101. Metcalfe C, Kljavin NM, Ybarra R, de Sauvage FJ. Lgr5+ stem cells are indispensable for radiation-induced intestinal regeneration. *Cell Stem Cell.* 2014;14(2):149–59 (doi: 10.1016/j.stem.2013.11.008).
102. Scaramozza A, Park D, Kollu S, Beerman I, Sun X, Rossi DJ et al. Lineage tracing reveals a subset of reserve muscle stem cells capable of clonal expansion under stress. *Cell Stem Cell.* 2019;24(6):944–57. e5 (doi: 10.1016/J.STEM.2019.03.020).
103. Baranov A, Gale RP, Guskova A, Piatkin E, Selidovkin G, Muravyova L et al. Bone marrow transplantation after the Chernobyl nuclear accident. *N Engl J Med.* 1989;321(4):205–12 (doi: 10.1056/NEJM198907273210401).
104. Annaratone L, De Palma G, Bonizzi G, Sapino A, Botti G, Berrino E et al. Basic principles of biobanking: From biological samples to precision medicine for patients. *Virchows Arch.* 2021;479(2):233–46 (doi: 10.1007/s00428-021-03151-0).

Příloha

Příklady osvědčených postupů při vytváření a správě národních zásob

Složení národních zásob pro případ radiační a jaderné havárie může být považováno za otázku národní bezpečnosti, a proto může být obtížné shromáždit potřebné informace. Tato příloha uvádí stručný popis praxe v několika zemích. Tyto příklady mohou být užitečné pro další země, které vytvářejí národní zásoby.

Praxe v Argentině

Úřad pro jaderný dozor udržuje stálý systém pro zásahy při radiačních a jaderných mimořádných událostech, který je v provozu 24 hodin denně a na němž se podílejí odborníci na dozimetrii, radiační dopady na životní prostředí, modelování a lékařskou odezvu při radiačních nebo jaderných mimořádných událostech. Národní plán reakce na jaderné havárie je aktualizován a začleněn do Národního systému integrálního řízení rizik a katastrof, vytvořeného zákonem 27287. Jeho cílem je stanovit konkrétní politiky a strategie pro posílení a optimalizaci opatření ke snížení rizik a pro krizové řízení a obnovu.

Zdravotnická reakce je založena na několika rámcových dohodách o spolupráci mezi Úřadem pro jaderný dozor a národním ministerstvem zdravotnictví, ministerstvem zdravotnictví autonomní vlády města Buenos Aires a sekretariátem civilní ochrany spadajícím pod ministerstvo bezpečnosti a základními agenturami, které tvoří Národní systém integrálního řízení rizik a katastrof.

Jaderné elektrárny a Úřad pro jadernou bezpečnost udržují obnovitelné (podle data spotřeby) základní zásoby důležitých blokátorů a chelátů, včetně KI, Ca DTPA, Zn DTPA a pruské modři. Národní zásoby tvoří 107 500 tablet KI (130 mg), 1 796 tablet KI (3,2 mg), 724 kapslí KI (16,25 mg), 6 480 jednotek pruské modři, 925 ampulí Ca DTPA, 720 ampulí Zn DTPA, 600 tablet kyseliny 2,3-bis(sulfanyl)propan-1-sulfonové (DMPS) a 250 ampulí kyseliny 2,3-bis(sulfanyl)propan-1-sulfonové (DMPS).

Praxe v Brazílii

V roce 2014 zveřejnilo brazilské ministerstvo zdravotnictví pohotovostní plán pro mimořádné situace v oblasti veřejného zdraví způsobené chemickými, biologickými, radiologickými a jadernými látkami. Plán obsahuje seznam léků, které ministerstvo zdravotnictví stanovilo jako národní zásoby.

Pro případ jaderné havárie je v okolí JE v Angra dos Reis ve státě Rio de Janeiro připravena zásoba 200 000 tablet KI (130 mg) pro ohrožené obyvatelstvo. Tablety pořizuje ministerstvo zdravotnictví a skladuje je místní vláda. Tablety KI jsou k dispozici i v dalších JE podle radiačního havarijního plánu dané elektrárny. Přibližně 45 000 tablet KI je k dispozici pro pracovníky a jejich rodiny, kteří žijí v blízkosti



závodu a jsou předem rozděleny rodinám pracovníků žijících do 3 km od závodu. Místní zásoby Ca DTPA, Zn DTPA a pruské modři jsou rovněž k dispozici pro rychlé podání v případě nehody, do jejíhož řešení jsou zapojeni pracovníci nebo záchranáři.

Praxe ve Francii

O pořízení nebo obnově strategických zásob rozhoduje ministerstvo zdravotnictví. Roční plán pořízení strategických národních zásob, který zahrnuje i rizika jaderné energie, se zasílá farmaceutickému oddělení Národní agentury pro veřejné zdraví (Santé publique France), které zajišťuje správu zásob. Plán akvizice uvádí obnovu zásob a cíl, kterého má být dosaženo. Velikost zásob je proto pravidelně aktualizována. V plánu pořízení je rovněž uvedena obnova zásob a cílové úrovně.

Reakce na jadernou havárii zahrnuje:

- informační kampaně a bezplatnou distribuci tablet KI (pro prevenci) pro místní obyvatele a veřejné instituce v okruhu 20 km kolem JE;
- rezervní zásoby KI jsou k dispozici ve všech regionech pro rychlou mobilizaci a
- na všech základnách Santé publique France jsou k dispozici sekundární bezpečnostní zásoby KI, kterými se v případě potřeby doplňují zásoby jednotlivých regionů (departementů).

V reakci na riziko vnitřní kontaminace jsou na národních a regionálních základnách k dispozici "strategické" zásoby Ca DTPA a pruské modři. Kromě toho jsou na pohotovostních odděleních nemocnic a v mobilních pohotovostních a resuscitačních jednotkách umístěny místní "taktické" zásoby, které slouží k pokrytí včasné reakce do doby, než budou mobilizovány strategické zásoby.

Praxe v Německu

Zásoby zdravotnického materiálu se tvoří na různých úrovních v závislosti na hrozbě. V případě radiačních událostí jsou zásoby obecně upraveny zákonem a pořizovány na federální úrovni Federálním úřadem pro radiační ochranu, zatímco státy zásoby skladují a distribuují. Zákon zahrnuje skladování zásob léků, které brání vstřebávání radioaktivního jódu do štítné žlázy nebo jiných radionuklidů do těla, a také dekontaminačních činidel. V současné době existují zásoby téměř 190 milionů tablet KI (65 mg), které pokrývají celou populaci, u níž je léčba možná; v případě nouze se distribuují čtyři tablety na osobu.

Za vytváření zásob všeobecného zdravotnického materiálu pro případy hromadných neštěstí, včetně chemických a biologických událostí, odpovídá stát. Kromě "klasických" zásob (např. obvazy na rány, spotřební chirurgický materiál, analgetika) jsou do nich zahrnuty i některá antidota pro větší chemické události. Každá nemocniční lékárna se navíc ze zákona zavazuje skladovat minimálně průměrné požadavky na 2 týdny pro případ dočasného nedostatku nebo větší poptávky.

Na federální úrovni byly vytvořeny zásoby pro obranu státu, včetně spotřebního materiálu pro lékařskou pohotovost a některých léčiv. Materiál je skladován v baleních postačujících k ošetření 250 pacientů (40 % typu 1, červené; 20 % typu 2, žluté; 40 % typu 3, zelené), která jsou umístěna v několika nemocnicích, aby byla zajištěna řádná distribuce. Seznam je zveřejněn a jeho nejnovější verze je k dispozici na internetu u Spolkového úřadu pro civilní ochranu a pomoc při katastrofách.

Praxe v Japonsku

Pro zajištění lékařské odezvy v případě radiační nebo jaderné havárie je ve všech regionech Japonska zřízeno pět center vysoce specializované radiační urgentní medicíny.

Národní institut pro kvantovou vědu a technologii je vedoucí vládní institucí a je centrem pro japonskou národní zásobu dekontaminačních látek. Institut vypracoval hlavní plán pro zásoby Ca DTPA, Zn DTPA a pruské modři po projednání s ostatními čtyřmi domácími středisky a nakupuje tyto MCM s podporou ze státního rozpočtu. Plán zajišťuje, aby byl v zásobách udržován kritický objem MCM v rámci omezení daných výrobními lhůtami a lhůtami použitelnosti.

V minulosti měl zásoby pouze Národní institut pro kvantovou vědu a technologii. Vzhledem k tomu, že v případě kontaminace aktinoidy se doporučuje rychlé podání, jsou zásoby udržovány také ve čtyřech dalších střediscích pro rychlé použití v případě radiační mimořádné události.

Praxe v Korejské republice

Byly vytvořeny národní zásoby KI a tří typů dekontaminačních látek (Ca DTPA, Zn DTPA a pruská modř), které jsou nakupovány ze státního rozpočtu pro účely odezvy na radiační havárie. Tablety KI jsou skladovány v dávkách 130 mg a 32,5 mg pro přesné dávkování podle věku. Zásoby spravují místní samosprávy, které je distribuují obyvatelům v okruhu 30 km od JE. V současné době jsou tablety KI k dispozici jak pro urgentní distribuci při mimořádné události, tak pro předběžnou distribuci podle revize zákona o fyzické ochraně a radiační mimořádné události. Kromě toho jsou zásoby KI a dekontaminačních látek skladovány a spravovány spolupracujícím střediskem WHO při Korejském institutu radiologických a lékařských věd a v 31 dalších určených zdravotnických zařízeních po celé zemi pro použití v případě radiační nebo jaderné havárie.

Praxe v Ruské federaci

Ochranná opatření pro obyvatelstvo při radiačních haváriích jsou upravena federálním zákonem, výnosem prezidenta a nařízením federální vlády. Obsah havarijních zásob pro civilní obyvatelstvo schvaluje vláda, aby byla zajištěna bezpečnost po celou dobu skladování a rychlé nasazení.

Pohotovostní zásoby prostředky radiační ochrany jsou umístěny v pohotovostních střediscích Federální zdravotnické a biologické agentury, které slouží jadernému průmyslu a podnikům používajícím radioaktivní materiály. Byl vypracován seznam léčiv a zásoby léčivých přípravků jsou inventarizovány a uloženy v individuálních soupravách pro profylaxi a první pomoc pro pracovníky JE a havarijní pracovníky. Radiační havarijní souprava obsahuje Indralin (150 mg, 6 tablet) pro nouzovou ochranu v případě vnějšího ozáření, Ondansetron (4 mg, 4 tablety), KI (125 mg, 1 tableta), pruskou modř (Ferrocin, 500 mg, 2 tablety) a individuální balíčky pro případ nehody obsahující dekontaminační prostředek k odstranění chemických látek a radionuklidů z kůže. Složení radioprotektivních látek může být upraveno podle technologie výroby po schválení zdravotnickou organizací, která udržuje výrobu.



Praxe v USA

Strategické národní zásoby USA byly vytvořeny v roce 1999 a v současné době na ně dohlíží Úřad náměstka ministra pro připravenost a reakci. Vláda investovala do zdravotnických výrobků více než 7 miliard USD a spolupracuje s dodavateli, aby zajistila odpovídající údržbu a plánování distribuce v případě ohrožení veřejného zdraví. Veřejně dostupné informace o zásobách potvrzují, že obsahují produkty, které by mohly být použity při radiologické nebo jaderné události, včetně růstových faktorů, antiemetik, včetně ondansetronu, analgetik, antimikrobiálních látek, včetně širokospektrých antibiotik, antivirotik, jako je aciklovir, a antimykotik. V zásobách jsou také přípravky pro další použití (např. přípravky na popáleniny a poranění z výbušnin, na tekutinovou resuscitaci a přípravky pro lokální ošetření). Odborníci se pravidelně scházejí a přehodnocují položky, které by měly být k dispozici nebo by měly být ze seznamu zásob odstraněny. Klinické pokyny zveřejněné v roce 2004 uvádějí, že jednotky léků, které by mohly být potřebné po jaderném výbuchu o síle 1 kT nebo 10 kT, lze extrapolovat z předpokládaného počtu obětí.

Vláda stanovila čtyři fáze reakce veřejného zdravotnictví a lékařské péče na radiační nebo jadernou událost: od doby před vznikem události (např. předběžná příprava a plánování) až po činnosti bezprostředně po ní (do 24 hodin) a týdny až měsíce po výbuchu (včasná a trvalá reakce a obnova). Předpokládá se, že běžný provoz v zasaženém regionu může být ovlivněn po dobu několika let. Pokyny pro každou fázi zahrnují kroky pro každý ze tří sektorů odezvy podle povahy odezvy: obecná připravenost, nouzová zdravotní péče a systémy poskytování pomoci a odolnost a obnova. Opatření v rámci každého sektoru jsou dále rozdělena na vzdělávání, přípravu, informování, aktivaci a komunikaci. Byla zveřejněna podrobná diskuze o US Nuclear Incident Medical Enterprise (NIME). Činnosti související s národními zásobami jsou zahrnuty do všech čtyř fází odezvy. Přípravné činnosti zahrnují rozhodování o tom, co se bude skladovat a jak se bude řešit případné narušení přístupu dodavatelů, sdílení zdrojů v rámci místních a regionálních oblastí (včetně zdravotnických zařízení) a plánování způsobu přijímání a distribuce produktů ze zásob. Během skutečné události se pozornost přesouvá na ověření, zda mohou místa obdržet produkty, a na zajištění toho, aby zásoby spravované dodavateli byly odeslány na místa, která je nejvíce potřebují. V pozdějších fázích reakce je třeba zvážit personální zajištění zásob, nedostatek zdrojů a požadavek na aktualizaci smluv pro reakci federálních zásob a v týdnech po události vyhodnotit stav zásob v zásobách a to, co je třeba doplnit.



