

BOJOVÉ OTRAVNÉ LÁTKY SE ZNESCHOPŇUJÍCÍM ÚČINKEM TYPU BZ

Kpt. MUDr. Josef FUSEK, CSc.

Vojenský lékařský výzkumný a doškolovací ústav J. E. Purkyně, Hradec Králové

Úvod

Psychochemické otravné látky, které patologicky ovlivňují vegetativní a psychické funkce člověka, patří mezi psychodysleptika. Pro tuto skupinu látek se používají další synonyma, a to: psychotomimetika, halucinogeny, psychodelika, delirogeny, fantastika, eidetika, psychotika nebo depersonalizanty. Současný význam této velké skupiny psychofarmak spočívá v tom, že poznání mechanismu jejich účinku v centrální nervové soustavě může přispět k objasnění etiologie vzniku některých duševních poruch. Tyto látky se také používají v psychiatrii k léčení jiných psychotických stavů, přičemž důležitou oblastí se stává problém jejich zneužívání narkomany. V chemické struktuře různých psychotomimetik můžeme identifikovat strukturální jednotky charakteristické pro neuromediátory, hlavně serotonin, noradrenalin a acetylcholin.

Skupina psychotomimetik s anticholinergním účinkem našla uplatnění v oblasti výzkumu cholinergního systému, protože jejich působení je v úzké souvislosti s cholinergními mechanismy v centrálním nervovém systému i na periférii. Do skupiny těchto látek patří vedle klasických anticholinergik — derivátů kyseliny tropové (atropin, skopolamin) — i celá řada nověji syntetizovaných látek — esterů vhodně substituované kyseliny glykolové s některými alkoholy (Sternbach a Kaiser 1952, Randall a spol. 1952, Biel a spol. 1955). Tyto látky se vyznačují silnou anticholinergní účinností na periférii a některé z nich význačně ovlivňují také funkce centrálního nervového systému (Abood a spol. 1958). Centrální psychotomimetický účinek podmiňuje i negativní stránku možného použití, respektive zneužití, pro vojenské účely (Franke 1967). Z tohoto hlediska se jako nejperspektivnější ze skupiny anticholinergních halucinogenů jeví skupina sloučenin známých jako BZ látky. Jde

o chinuklidinylové estery substituované kyseliny glykolové (Robinson 1971, Sidell a spol. 1973). Jako BZ látka je označován 3-chinuklidyl benzilát (Rose 1969, Robinson 1973), v literatuře uváděný též pod šifrou QB, Ro2-3308 (Bell a Gershon 1964, Albanus 1970) nebo NHB-3 (Jovič a Zupanc 1973). Z jiných látek této skupiny je komerčně dostupný Ditrán (JB 329), který je směsí 70% N-ethyl-2-pyrrolidylmethylphenylcyklopentyl glykolátu a 30% N-ethyl-3-piperidyl phenylcyklopentyl glykolátu. Jak uvádí Robinson (1973), byly látky typu BZ zavedeny do výzbroje US armády jako chemické zbraně již v roce 1961. Existují také zprávy o jejich vojenském použití americkou armádou ve Vietnamu (Rose 1969).

Fyzikálně chemické, toxikologické a farmakologické vlastnosti

BZ látka tvoří bílé krystalky, slabě nahořklé chuti, jako báze není rozpustná ve vodě, avšak používaný hydrochlorid je ve vodě rozpustný. Látka je velmi stálá jak v substanci, tak v roztoku, takže její perzistence v terénu je dlouhodobá. Látka BZ, jakož i ostatní látky této skupiny, patří k relativně málo toxickým prostředkům, avšak k ovlivnění změn psychiky je zapotřebí malých množství látky. Hodnota LD₅₀ 3-chinuklidyl benzilátu pro krysu je (281—360) mg/kg při i. m. podání, pro i. v. podání je LD₅₀ pro krysu 20 (19—22) mg/kg živé váhy. Podle dostupných údajů (Rosič a spol. 1974) je zneschopňující koncentrace aerosolu BZ látky pro člověka 0,07 mg/kg tělesné váhy. V experimentech bylo zjištěno, že psychotomimetické účinky BZ látky se dostavují u lidí po i. m. podání 0,006 mg/kg (Sidell a spol. 1973) a u Ditránu je dávka, potřebná k vyvolání psychických příznaků, uváděna v rozmezí 0,05—1,0 mg/kg (Bell a spol. 1964, Hollister a spol. 1960).

Tyto poměrně nízké dávky BZ látky a ostat-

ních látek této skupiny, které jsou potřebné k vyvolání změn psychiky, ukazují na vysokou selektivitu a specifitu účinku v organismu člověka. Z farmakologického hlediska lze výše popsané látky charakterizovat jako silná anticholinergika s výraznými psychotomimetickými účinky u lidí (Abood a Meduna 1958, Abood a spol. 1959, Longo 1966) a s výrazným účinkem na centrální a periferní nervový systém u zvířat (Lang a spol. 1963, Lipman 1967, Albanus 1970, Brimblecombe a spol. 1971, Fusek 1973). BZ látka účinkuje podobně jako atropin a experimentálně bylo prokázáno, že odstraňuje spasmus hladkého svalstva vyvolaný acetylcholinem, snižuje krevní tlak u zvířat, který byl zvýšen drážděním vagu, odstraňuje bronchospasmus, vyvolává mydriázu, paralýzu akomodace, snižuje až blokuje vylučování slin i sekreci z ostatních exokrinních žláz, vyvolává překrvení kůže a zvýšení tělesné teploty, zrychluje a prohlubuje dýchání a zrychluje srdeční frekvenci (Brimblecombe a Green 1968, Fusek a spol. 1972, 1976, Inch a spol. 1973, Yamamura a Snyder 1974).

BZ látka, stejně jako jiné modelové látky ze skupiny centrálně účinných anticholinergik, vyvolává různé poruchy vyšší nervové činnosti, které jsou známy jako „centrální anticholinergní syndrom“. U experimentálních zvířat se tento syndrom projevuje motorickým neklidem, ataxií, adynamií a změnami EEG; negativně se uplatňuje vliv na procesy učení (Abood 1961, Albanus 1970, Fusek a spol. 1975).

Průběh intoxikace BZ látkou u lidí

Klinický obraz intoxikace lidí BZ látkou se v principu neodlišuje od obrazu, který je znám po požití většího množství atropinu nebo jemu v účinku podobných přírodních alkaloidů beladony. Klinická manifestace příznaků po intoxikaci účinnými dávkami BZ látky zahrnuje změny vyplývající z ovlivnění neurovegetativního systému a z ovlivnění psychických funkcí. První příznaky toxického působení BZ látky jsou vegetativní povahy, jsou vyznačeny v různém stupni a objevují se brzy po vstřebání látky. Ve většině případů to je tachykardie, snížená až vymizelá salivace, zčervenání kůže, retence moče, třes prstů a mydriáza se sníženou reakcí zornice na světlo a paralýzou akomodace. Ze subjektivních příznaků to je pocit pálení v hrdle a v ústech, pocit tepla a bolestivost za sternem. Po určité době latence pak nastupují další příznaky, jako neklid, ataxie, snížená koordinace pohybů, závratě, bolest hlavy, somnolence, zvýšená reflexní aktivita, hypertermie a hypertonie. Období rozvoje vegetativních příznaků odpovídá iniciální periodě otravy a druhé období je charakterizováno centrální vegetativní symptomatologií, která se dostavuje po určité latenci (Ketchum a spol. 1973). Vegetativní příznaky se objevují

brzy po průniku BZ látky do organismu, zpravidla do 30–60 minut, a obvykle trvají několik hodin s výjimkou očních příznaků, které přetrvávají i několik dní.

Již v období rozvinutých vegetativních příznaků intoxikace se objevují první známky postižení psychických funkcí. Pro toto stadium intoxikace je charakteristické postupné rozvíjení řady psychických příznaků, které začínají obluzením, přecházejícím až do delirantního stavu intoxikovaných osob (Rosič a spol. 1974). Delirantní stadium intoxikace BZ látkou se manifestuje změnami procesů myšlení, nálady, časovými a místními změnami kontaktu s okolím, halucinacemi, asynergismem, výrazným psychomotorickým neklidem a poruchami rovnováhy. Delirantní stav je obvykle základním psychopatologickým syndromem, který je doprovázen výskytem různých halucinací (sluchové, vizuální, čichové, taktilní). Tyto ve svém souhrnu představují základní poruchu percepce. Řeč se stává u jedinců intoxikovaných BZ látkou inkoherentní, fragmentovaná, někdy neadekvátní v odpovědích, jindy nesrozumitelnou samomluvou. Mnohdy je těžké až nemožné posoudit, jestli postižený rozumí kladeným otázkám.

Z vojenského hlediska jsou vedle dezorientace a ztráty kontaktu s okolím důležité poruchy představitivosti a vnímání, poruchy řeči, pocity beznaděje, zoufalství a strachu. Ve spojení s poruchou vyšších integrujících funkcí intoxikovaných osob, změnami ve vnímání času a halucinacemi by mohly ve svém důsledku způsobit i značné snížení až ochromení bojeschopnosti vojsk, zejména při zasažení řídicích center armády (Hrdina 1973).

Delirantní fáze intoxikace se začíná obvykle rozvíjet mezi 1–1,5 hodinou po průniku otravné látky do organismu a odeznívá mezi 6. až 8. hodinou. Obraz, projevy a průběh akutních psychotických epizod nezávisí jen na dávce noxy nebo na chemické struktuře modelových látek použitých v pokuse, ale i na individuálních psychodynamických zvláštěnostech osobnosti zasaženého. Tyto odchylky formují tzv. „nespecifickou“ komponentu v účinku všech psychotomimetických látek, která závisí na samotných lidech, zvláště na jejich nervově emotivním stavu před otravou.

Po odeznění delirantní fáze otravy nastupuje letargické stadium, které se rozvíjí obvykle za 12–24 hodin po otravě. V této fázi převládá somnolence až hluboký spánek, strnulost, adynamie a zvýšená únava. Někteří autoři označují tuto fázi jako „pozdní účinky“ těchto látek (Hollister a spol. 1960). V případě otravy vysokými dávkami BZ může být přítomen komatózní stav.

Na základě popsaného klinického obrazu intoxikace lze říci, že je evidentní zákonitost v dynamice nástupu, trvání a odeznívání jednotlivých fází otravy BZ látkou. Vedle jasně vyjádřených neurovegetativních příznaků se

změny v psychice otrávených postupně rozvíjejí od oblužení přes halucinatorně delirantní fázi s přechodem do letargické fáze. Z těchto důvodů je potřebné rozlišovat otravy BZ látkami od akutních psychotických stavů, vyvolaných jinými psychotomimetickými sloučeninami jako je LSD, meskalin, psilocybin, amfetamin aj. V tabulce je uveden přehled základních příznaků otravy vyvolaných BZ látkou, LSD, anticholinesteraziky a anticholinergiky, který může posloužit jako základ pro případnou diferenciální diagnózu.

Tab. 1

Klinický obraz účinků BZ látky a jiných látek s halucinogenním efektem (podle Joyceho 1968)

Látka	Halucinace	Paralýza	Hypotermie	Bradypsie	Vertigo	Hypotenze	Bolest hlavy	Lakrimace Salivace	Diarhoe
BZ	+	+	-	+	±	±	+	-	?
LSD	+	-	?	+	?	?	-	±	-
Anticholinesterazika	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Anticholinergika	+	-	+	?	+	-	-	-	-

Při pohledu na výčet příznaků dostavujících se po intoxikaci LSD-25, který je typickým představitelem halucinogenních prostředků, je důležité posoudit rozdílnost příznaků při intoxikaci zvláště BZ látkou a LSD. Delirantní stav, který je typický pro intoxikaci látkou BZ, se nevyskytuje v případech intoxikace LSD. Dále, halucinace vyvolané LSD jsou svým obsahem více „reálné“, než je tomu po BZ látce. Při intoxikaci LSD se jen zřídka objevují čichové a taktilní halucinace. Konečně se mohou v symptomatologii při intoxikacích BZ látkou objevit paranoidní myšlenky a projevy, což není typické pro otravu LSD. Otravy BZ látkou se vyznačují typickým antiacetylcholinovým účinkem, LSD má výrazné antiserotoninové působení, dále antihistaminové a adrenolytické účinky, které BZ látka nemá. V neurofarmakologickém pohledu je základní rozdíl mezi LSD a BZ v účincích na retikulární formaci CNS, protože BZ látka aktivitu retikulární formace snižuje, zatímco LSD tuto aktivitu potěňuje.

Možnosti použití BZ látek

Předpokládá se, že BZ látky by byly použitelné při ohraničeném a místním boji k vyvolání zmatku a paniky, k paralyzování činnosti velitelských míst armád a řídicích center státu, při diverzních akcích ap. Masové použití v polních podmínkách je méně pravděpodobné.

BZ látky se budou používat převážně ve formě aerosolu, při diverzních akcích se předpokládá i možnost kontaminace vody a potravin. Bránou vstupu noxy do organismu budou dýchací cesty a zažívací trakt.

První pomoc a léčení při intoxikacích

První pomoc při hromadných otravách těmito látkami zahrnuje nasazení ochranné masky, opuštění zamořeného prostředí, izolaci zasažených a jejich případný transport na zdravotnickou etapu, kde může být poskytnuta speciální lékařská pomoc.

Specifické antidotum intoxikace předpokládanými BZ látkami není dosud známo. Řada experimentálních prací (Abood a spol. 1959, Bell a spol. 1964, Gershon 1967, Ketchum a spol. 1973, Sidell a spol. 1973) ukazuje na to, že v případě otrav látkami typu BZ jsou v terapii účinná anticholinesterazika. Vhodné jsou reverzibilní inhibitory cholinesteráz, jako je fyzostigmin, neostigmin a galamin. Za účinnou koncentraci fyzostigminu při intoxikacích BZ látkami se předpokládá dávka 0,5–1,0 mg i. m., galamin se může podávat i. m. ve formě 2–4 ml 25% roztoku. Vedle těchto prostředků se může při terapii otrav BZ látkami použít s dobrým efektem tetrahydroaminakridin (Tacrín) v dávce 30 mg i. v. nebo 60 mg i. m. Tato látka reverzibilně inhibuje aktivitu cholinesteráz a působí stimulačně na CNS (Heilbronn 1961, Ho a Freeman 1965, Rosič a Milošević 1967, Patočka a spol. 1976). V experimentálních studiích na lidech bylo ukázáno, že také organofosforové anticholinesterázové prostředky typu VX látky, sarinu a DFP mohou úspěšně upravovat psychické změny při otravě BZ látkou (Ketchum a spol. 1973, Sidell a spol. 1973), avšak tyto látky se pro svoji vysokou toxicitu nedoporučují pro humánní použití. Protože fyzostigmin je nejdostupnějším prostředkem z výše uvedených, je mu v současné době dávana přednost před ostatními anticholinesterázovými působky. Jeho nevýhodou je však krátkodobý účinek a s tím související nutnost opakovaného podávání, navíc má řadu nežádoucích vedlejších účinků. Vzhledem k vysoké toxicitě fyzostigminu hrozí nebezpečí jeho předávkování. Proto by měl fyzostigmin podávat pouze lékař, a to v pomalé injekci (Albanus 1970). Vedle podávání fyzostigminu je ostatní terapie symptomatická a sestává z použití sedativních prostředků, hlavně barbiturátů. Je kontraindikováno podávání trankvilizerů ze skupiny fenothiazinových přípravků pro možnost potenciace příznaků intoxikace. V případě výskytu komatózních stavů vyvolaných BZ látkami se doporučuje použití analeptik a kardiotonik.

Z výše uvedeného vyplývá, že problematika léčení intoxikací látkami typu BZ není dosud uspokojivě vyřešena. Řešení těchto otázek a hledání nových ještě účinnějších psychoche-

mických látek je, jak to vyplývá z odborného písemnictví, stále v centru vědeckovýzkumné pozornosti.

Souhrn

V práci se poukazuje na význam zneschopňujících látek typu BZ a jsou popsány jejich základní fyzikálně chemické, toxikologické a farmakologické vlastnosti. Pro průběh intoxikace látkami typu BZ je charakteristické postupné rozvíjení řady změn, které vyplývají z ovlivnění neurovegetativního systému a psychických funkcí člověka. Je podán přehled základních diferencially diagnosticky významných rozdílů v příznacích při intoxikacích i jinými otravnými látkami. V závěru jsou uvedeny terapeutické prostředky a postupy, které mohou být použity při léčbě intoxikací vyvolaných látkami typu BZ.

Literatura

1. Abood, L. G.: Some New Approaches to Studying the Mode of Action of Central Nervous System Poisons. *J. Med. Pharmac. Chem.*, 4, 1961, s. 469—481.
2. Abood, L. G. - Meduna, L. S.: Some effects of a next psychotogen in depressive states. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 127, 1958, s. 483—486.
3. Abood, L. G. - Ostfeld, A. M. - Biel, J. H.: A new group of psychotomimetic agents. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 97, 1958, s. 546—549.
4. Abood, L. G. - Ostfeld, A. M. - Biel, J. H.: Structure activity relationships of 3-piperidyl benzilates with psychotogenic properties. *Arch. int. Pharmacodyn. Théor.*, 120, 1959, s. 186—200.
5. Albanus, L.: Studies on central and peripheral effects of anticholinergic drugs. *FOA Reports*, 4, 1970, s. 1—17.
6. Bell, C. - Gershon, S.: Experimental anticholinergic psychotomimetics: Antagonism of Yohimbine and Tacrine (THA). *Med. exp.*, 10, 1964, s. 15—21.
7. Bell, C. - Gershon, S. - Carroll, B. - Holan, G.: Behavioural antagonism to a new psychotomimetic JB 329. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 147, s. 9—25.
8. Biel, J. H. - Sprengler, E. P. - Leiser, H. A. - Horner, J. - Drukker, A. - Friedman, H. L.: Antispasmodics. II. Derivatives of N-substituted-3-piperidols. *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1955, s. 2250—2255.
9. Brimblecombe, R. W. - Green, D. M.: The peripheral and central actions of some anticholinergic substances. *Int. J. Neuropharm.*, 7, 1968, s. 15—21.
10. Brimblecombe, R. W. - Green, D. M. - Stratton, J. A. - Thompson, P. B. J.: The protective actions of some anticholinergic substances. *Int. J. Neuropharm.*, 39, 1971, s. 822—830.
11. Franke, S.: Psychochemische Kampfstoffe (Psychogifte). In: *Lehrbuch der Militärchemie*, Berlin, Deutsche Militärverlag, 1967, 450 s.
12. Fusek, J. - Kabeš, J. - Fink, Z. - Urban, R.: Periferní anticholinergní účinnost 3-chinuklidyl bezilátu. II. Testování na izolovaných srdečních síních krys. *Sborník prací VLVDÚ JEP, Hradec Králové*, 60, 1972, s. 271—281.
13. Fusek, J. - Patočka, J. - Bajgar, J. - Urban, R. - Kolesár, J. - Herink, J. - Hrdina, V.: Antidotal effect of 1, 2, 3, 4-tetrahydro-9-amino acridine (Tacrine) against poisoning with 3-quinuclidyl benzilate. *Activ. nerv. Super.*, 17, 1975, s. 252.
14. Fusek, J.: Tacrin a jeho analogy — antidotní prostředky proti psychoaktivním látkám s anticholinergním účinkem. *Voj. zdrav. Listy*, 1976 (v tisku).
15. Gershon, S.: *Neuro-Psychopharmacology*. Proc. V. International Congress of CINEP, 1966. (Ed.) H. Brill. Excerpta Medica Fond, Amsterdam 1967, 471 s.
16. Heilbronn, E.: Inhibition of cholinesterases by tetrahydroaminoacridine. *Acta chem. Scand.*, 15, 1961, s. 1386—1390.
17. Ho, A. K. S. - Freeman, F. S.: Anticholinesterase activity of tetrahydroaminoacridine and succinyl choline hydrolysis. *Nature*, 205, 1965, s. 1118—1119.
18. Hollister, L. E. - Prusmack, J. J. - Paulsen, J. H. - Rosenquist, N.: Comparison of three psychotropic drugs (psilocybin, JB-329 and IT-290) in volunteer subjects. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 131, 1960, s. 428—434.
19. Hrdina, V.: Současný vojenský význam látek vyvolávajících dočasně psychické zneschopnění. *Obrana vlasti*, 5, 1973, s. 17—19.
20. Inch, T. D. - Green, D. M. - Thompson, P. B. J.: The central and peripheral activities of antiacetylcholine drugs. Some concepts of practical relevance. *J. Pharm. Pharmac.*, 25, 1973, s. 359—370.
21. Jovič, R. C. - Zupanc, Š.: Inhibition of stimulated cerebral respiration in vitro and oxygen consumption in vivo in rats treated by cholinolytic drugs. *Biochem. Pharmacol.*, 22, 1973, s. 1189—1194.
22. Joyce, B. R. C.: *Chemical and Biological Warfare*, London Conference on CBW (Ed.), S. Rose, London 1968, s. 35.
23. Ketchum, J. S. - Sidell, F. R. - Crowell, F. B. - Aghajanian, C. K. - Hayes, A. H.: Atropine, Scopolamine and Ditrane: Comparative pharmacology and antagonists in man. *Psychopharmacologia*, 28, 1973, s. 121—145.
24. Lang, W. J. - Gershon, S. - Holan, G.: Some antagonists of atropine-like psychotomimetics. *J. Pharm. Pharmacol.*, 15, 1963, s. 831—840.
25. Lipman, V. C.: Comparison of anticholinergic potency to psychotomimetic action of glycolate esters. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 126, 1967, s. 173—176.
26. Patočka, J. - Bajgar, J. - Fusek, J. - Bielavský, J.: Protective effect of 1, 2, 3, 4-tetrahydro-9-aminoacridine on acetylcholinesterase inhibition by organophosphorous inhibitors. *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, 41, 1976, s. 2646—2649.
27. Randall, L. O. - Benson, W. M. - Stefko, P. L.: Spasmodic action of bicyclic basic alcohol esters. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 104, 1952, s. 284—290.
28. Robinson, J. P.: *The problem of chemical and biological warfare. Vol. I. The rise of CB weapons*. Stockholm, SIPRI, Almqvist and Wiksell, New York, Uppsala, Humanities Press, 1971, 395 s.
29. Robinson, J. P.: *The problem of chemical and biological warfare. Vol. II. CB weapons today*. SIPRI, Almqvist and Wiksell, Stockholm, Humanities Press, New York, Paul Elek, London. Uppsala 1973, 320 s.
30. Rose, S.: *Gefahr aus der Retorte. Die geheimen Vorbereitungen des chemisch-biologischen Krieges*. Olten, Walter Verlag Ag, 1969, 218 s.
31. Rosić, N. - Milosević, M. P.: The effect of tetrahydroaminoacridine on cholinesterase activity in brain of the rat. *Jugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta*, 3, 1967, s. 43—47.
32. Rosić, N. - Kušić, R. - Vojvodić, V. - Bošković, B.: *Psychochemical war gases of BZ type*. *Vojnosanit. Pregled*, 6, 1974, s. 393—396.
33. Sidell, F. R. - Aghajanian, G. K. - Groff, W. A.: The reversal of anticholinergic intoxication in man with cholinesterase inhibitor VX (37670). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 144, 1973, s. 725—730.
34. Sternbach, L. H. - Kaiser, S.: Bicyclic basic alcohols. *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 1952, s. 2215—2218.
35. Yamamura, H. I. - Snyder, S. H.: Muscarinic cholinergic receptor binding in the longitudinal muscle of the guinea pig ileum with (3 H) quinuclidyl benzilate. *Molecular Pharmacol.*, 10, 1974, s. 861 až 867.