

623.459.46:612.014.46:616-092.22/23-032

ODHAD ÚČINNÉ DÁVKY NPL PŘI RŮZNÝCH BRANÁCH VSTUPU

Plk. doc. MUDr. Jiří BAJGAR, DrSc., mjr. MUDr. Otakar KRS, genmjr. prof. MUDr. Victor VOICU, DrSc.

Vojenská lékařská akademie JEP, Hradec Králové
Vojenský ústav lékařského výzkumu, Bukurešť, Rumunsko

Úvod

Hlavními typy otravných látek, které jsou zařazeny do výzbroje armád jako náplně chemických zbraní, jsou nervově paralytické látky (NPL) typu sarin, soman a látka VX (Bajgar, 1987; Hrdina a spol., 1983; OSN, 1987 a, b; Robinson, 1973, 1986; SZO, 1970). Pro všechny látky byly vypracovány i binární technologie a pro sarin a VX jsou od prosince 1987 i vyráběny (OSN, 1987 b; Robinson, 1987). V době, kdy ještě nebyla známa chemická struktura látky VX, byl jako modelová sloučenina používán její analog - EDMM (Bajgar, 1968; Robinson, 1973; SZO, 1970). Struktura těchto látek je uvedena na obr. 1. Kromě

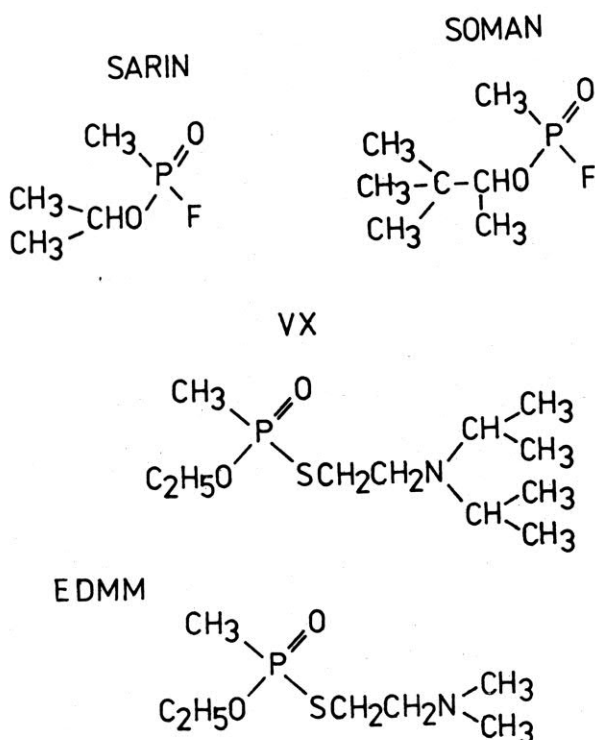
NPL jsou kapaliny, většinou bez výraznějšího zápachu, v terénu stále od několika hodin po týdny až měsíce. Sarin a soman, označované také jako látky řady G, zamožují terén v závislosti na meteorologické situaci a počasí - v létě 8 - 12 h, v zimě 12 - 48 h; látky řady V (VX a EDMM) jsou stálejší, jejich perzistence v terénu se počítá v létě na dny, v zimě na týdny až měsíce (Hrdina a spol., 1983; OSN, 1987 a, b). Většinou se jedná o látky dobře rozpustné v organických rozpouštědlech, ve vodě je jejich rozpustnost dobrá (sarin, EDMM) až omezená (VX, soman). Také výparnost je rozdílná - od poměrně dobře výparných (sarin) až po prakticky se neodpařující (VX).

Jako základní spouštěcí mechanismus účinku NPL je uváděno ovlivnění přenosu cholinergního nervového vzruchu v důsledku inhibičního působení na acetylcholinesterázu (AChE, EC 3.1.1.7), butyrylcholinesterázu (BuChE, EC 3.1.1.8) a další hydrolázy (Abou-Donia, 1985; Bajgar, 1985; de Bruijn, 1976; Golikov a Rozengart, 1964; Koelle, 1963; Michajlov a Ščerbak, 1983). Toxický efekt NPL bude záviset na rychlosti s jakou se NPL dostane do struktur, které obsahují výše zmíněné enzymy, a na rychlosti a stupni inhibice funkčně nejdůležitějšího enzymu - AChE. Tyto děje je možné posuzovat jako rychlost a stupeň inhibice AChE po podání NPL in vivo.

Účinky NPL byly a jsou předmětem tvorby více či méně zjednodušených schémat, která se snažila o popis dějů účastných v mechanismu účinku NPL. Většinou se však omezovala jen na inhibici cholinesteráz, přičemž je považována za homogenní, rovnoměrně distribuované (Aldridge, 1969; Bajgar a spol., 1971 a; Green, 1958, 1983) nebo se soustředila na metabolické (Michajlov a Ščerbak, 1983; Ornst, 1966) či jiné, dílčí pochody, kterým je NPL v organismu podrobována (Aldridge, 1969; Ellin, 1982). Při působení NPL na organismus však hrají roli i další děje, které je možné komplexně vyjádřit schématem popsaným dříve (Bajgar, 1985).

Celé schéma představuje organismus, kde probíhají čtyři hlavní fáze účinku NPL - resorpce, transport, metabolizace a vlastní toxický efekt. Při tomto ději nastávají ztráty, které jen potvrzují vysokou toxicitu NPL: vlastní toxický efekt je totiž realizován jen zlomkem podané dávky NPL.

Ze studií s radioaktivně značenými látkami vyplynulo, že část z podané dávky může činit, v závislosti na bráně vstupu, 5 až 50 % a zbytek NPL je vázán nespecificky, detoxikován apod., čili se vlastního toxického efektu



Obr. 1 Chemická struktura použitých NPL

nich jsou v různém stupni studia či vývoje další sloučeniny, jako např. nová NPL se střední těkavostí (IVA) (Hrdina a spol., 1983; Robinson, 1973, 1986).

neúčastní (Bajgar, 1971 a, 1972 a; Aldridge, 1969). Z praktického hlediska měly velký význam práce, které se zabývaly srovnáváním inhibice cholinesteráz v cílových orgánech (mozek, srdce, kosterní svalstvo) a v materiálu pro klinicko-laboratorní diagnostiku dostupnějším - v erytrocytech a v plazmě. U intoxikace somanem byla prokázána rychlá a intenzivní inhibice BuChE v plazmě a AChE v erytrocytech a v homogenátech mozku (Bajgar a Jakl, 1970; Misulis a spol., 1987; Winter a spol., 1974); u intoxikace sarinem byla sice prokázána rychlá inhibice AChE erytrocytů a méně BuChE plazmy u psů, myši a potkanů (Bajgar, 1972 a; Hopff a spol., 1984; Winter a spol., 1974), avšak inhibice AChE mozkové nedosahovala tak nízkých hodnot jako u intoxikace somanem (Maxwell a spol., 1987). Pro EDMM při použití ekvivalentních dávek ve srovnání se sarinem a somanem pak inhibice AChE v homogenátu celého mozku byla jen asi poloviční, zatímco v erytrocytech byla srovnatelná se sarinem a somanem; inhibice plazmové BuChE byla výrazná u psů, méně u myši a potkanů (Bajgar, 1972 c; Schaumann, 1960). Pro látku VX existuje relativně málo údajů (Bajgar a Patočka, 1978; Sidell a Groff, 1974; Sidell a spol., 1974); dá se z nich uzavřít, že plazmová BuChE prakticky inhibována (zejména při subletálních dávkách) není, zatímco erytrocytární AChE je inhibována poměrně intenzivně (Sidell a spol., 1974). Výsledky jsou tedy značně rozporné, zřejmě závislé na druhu použité NPL - pro některé OF insekticidy a soman se jeví pro odhad inhibice AChE v místě zásahu jako dostačující stanovení aktivity plazmové BuChE, u sarinu výsledky tak jednoznačné nejsou a u látky VX, resp. EDMM má stanovení BuChE v plazmě či v séru význam poměrně malý (Bajgar, 1972 c; Sidell a spol., 1974).

Z rychlosti inhibice AChE in vivo je možné odhadnout koncentraci NPL v krvi či v daném orgánu. Bimolekulární rychlostní konstanta inhibice (k_a) AChE v krvi uvedenými látkami je v rozmezí $1 - 100 \cdot 10^6 \cdot \text{M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (Berry a Davies, 1966; Bajgar a Jakl, 1970). Je možné předpokládat - a experimentálně to bylo potvrzeno (Bruin, 1976; Aldridge a Reiner, 1973), že rychlost inhibice in vitro a in vivo je stejná; pak by rozdílná hodnota rychlosti inhibice, naměřená in vivo byla způsobena tím, že koncentrace NPL v místě měření není stejná in vitro a in vivo. Ze srovnání inhibice AChE in vitro a in vivo je pak možné vypočítat koncentraci NPL působící inhibici in vivo, resp. její podíl z podané dávky, tj. jakousi "efektivní" dávku. Srovnání těchto veličin u laboratorního potkana je věnována tato práce:

Materiál a metodika

Inhibiční konstanty in vitro

Hodnoty bimolekulárních rychlostních konstant inhibice AChE celé krve potkana sledovanými látkami (sarin, soman, VX, EDMM) byly zjištěny v literatuře (Bajgar, 1989) nebo experimentálně určeny standardní metodou (Bajgar a spol., 1977).

Inhibiční konstanty in vivo

Sledované látky byly potkaním samicím kmene WISTAR (Velaz Praha) hmotnosti 180 - 220 g podávány různými způsoby (i. v., i. m., i. p., p. o., s. c. a p. c.). Zvířata byla před podáním připravena ke kontinuálnímu moni-

torování aktivity krevní AChE (Bajgar a spol., 1977) a před intoxikací jim byla registrována (0,5 - 1 min) normální aktivita, která sloužila jako individuální kontrolní hodnota pro každé zvíře. Z registrovaného poklesu aktivity AChE byly vypočteny poločasy inhibice ($t_{0,5}$) in vivo semi-logaritmickou transformací. Pro každou látku a způsob podání bylo použito 4 - 8 zvířat.

Statistické zpracování

Získaná data byla zpracována podle příslušných programů na počítači Hewlett - Packard 9830 A. Bližší detaily statistického i technického zpracování byly popsány dříve (Bajgar a spol., 1978).

Výsledky

Nejprve byly shrnuty z literatury zjištěné a experimentálně stanovené bimolekulární rychlostní konstanty inhibice k_a krevní AChE potkana in vitro. Velikosti k_a krevní AChE in vitro jsou uvedeny v tabulce 1. Pak byly

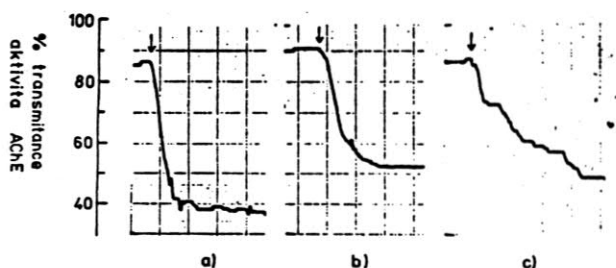
Tabulka 1
Velikosti bimolekulárních rychlostních konstant inhibice (k_a) krevní AChE potkana použitými typy V látek in vitro

Látka	k_a ($\text{M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)
EDMM	$1,66 \times 10^6$
VX	$1,19 \times 10^6$
Sarin	$2,05 \times 10^7$
Soman	$8,02 \times 10^7$

Výsledky jsou průměry ze 4 - 6 měření

sledování rychlosti inhibice krevní AChE in vivo po podání sledovaných látek různými branami vstupu (i. v., i. m., i. p., p. o., v některých případech i další - p. c., s. c.) a vypočteny poločasy inhibice ($t_{0,5}$) in vivo (Bajgar a spol., 1977).

Změny aktivity AChE po i. m. podání EDMM (0,042 mg/kg) jsou uvedeny na obr. 2. Pokles aktivity je rychlý, téměř okamžitý po injekci látky. U s. c. podání je rychlost snižování aktivity pozvolnější, při p. o. intoxikaci je toto snižování ještě pomalejší (obráz. 2). Poločasy inhibice



Obr. 2 Změny aktivity krevní AChE potkana po i. m. (a), s. c. (b) a p. o. (c) podání látky EDMM v dávce 0,042 mg/kg. Křivky jsou zmenšené kopie originálních zápisů z Auto-Analyzeru. Šipky označují podání látky EDMM.

krvní AChE látkou EDMM in vivo při různých branách vstupu jsou uvedeny v tabulce 2. Z těchto polohasů byly

Tabulka 2

Poločas inhibice krevní AChE potkana při intoxikaci látkou EDMM (0,042 mg/kg) in vivo při různých branách vstupu

Podání	$t_{0,5}$ (min)	r_{xy}	p
i. v.	1,82 / 1,5 – 2,1/	-0,9644	0,001
i. m.	2,8 / 2,07 – 3,53/	-0,5250	0,038
i. p.	4,79 / 4,28 – 5,32/	-0,6586	0,006
p. o.	19,93 / 18,0 – 21,8/	-0,7277	0,0002
p. c.	47,36 / 40,0 – 54,8/	-0,6650	0,006

Výsledky jsou průměry s 95% hranicemi spolehlivosti

vypočteny koncentrace EDMM, resp. její dávky, působící inhibici in vivo:

$$I = \frac{0,69}{k_a \cdot t_{0,5}} \quad I = \frac{0,69}{1,66 \cdot 1,82} \cdot 10^{-6}$$

$k_a = 1,66 \times 10^6$, $t_{0,5} = 1,82$ min (tab. 9, 10), podaná dávka látky EDMM = 0,042 mg/kg

$I = 2,28 \times 10^{-7} M$ ($2,28 \times 10^{-7}$ mol/l, resp. kg),
tj. 0,0458 mg/kg, tj. 109 % z podané dávky

Pro i.m. podání $I = 1,48 \times 10^{-7} M$, tj. 0,0297 mg/kg,

tj. 70,7 % z podané dávky,

pro i. p. podání $I = 0,868 \times 10^{-7} M$, tj. 0,0174 mg/kg,

tj. 41,4 % z podané dávky,

pro p. o. podání $I = 0,2086 \times 10^{-7} M$, tj. 0,00419 mg/kg,

tj. 9,98 % z podané dávky,

pro p. s. podání $I = 0,083 \times 10^{-7} M$, tj. 0,00176 mg/kg,

tj. 4,2 % z podané dávky.

Tabulka 3

Hodnoty charakterizující účinek látky EDMM in vivo

Podání	Podaná dávka ($\mu g/kg$)	$t_{0,5}$ (min)	Dávka odpovídající inhibici in vivo ($\mu g/kg$)	% z podané dávky
i. v.	42	1,82	45,8	109
i. m.	42	2,8	29,7	70,7
i. p.	42	4,79	17,4	41,4
p. o.	42	19,93	4,19	9,98
p. c.	42	47,36	1,76	4,2

Tyto vypočtené dávky jsou dávky působící inhibici AChE v krvi při různých branách vstupu. Jsou to zlomky dávek skutečně podaných: např. při i. v. podání účinkuje zhruba 100 % podané dávky, u i. m., to je již jen kolem 70 %, u i. p. asi 40 %, u p. o. kolem 10 % z podané dávky a u p. c. podání je to ještě méně (tabulka 3).

Pro další derivát této skupiny, látku VX, jsou tyto údaje sumarizovány v tabulce 4. K demonstraci přiléhavosti experimentálních bodů je uveden obr. 3, který ukazuje výpis z počítače Hewlett - Packard. Tytéž údaje pro sarin a soman jsou uvedeny v tabulkách 5 a 6. V těchto tabulkách jsou údaje pouze pro některé druhy podání; celkové výsledky pro všechna zkoumání brány vstupu jsou sumarizovány v tabulce 7.

Tabulka 4

Hodnoty charakterizující účinek látky VX in vivo

Podání	Podaná dávka ($\mu g/kg$)	$t_{0,5}$ (min)	Dávka odpovídající inhibici in vivo ($\mu g/kg$)	% z podané dávky
i. v.	10	14,77	10,47	104,7
i. m.	10	18,73	8,2	82,0
i. p.	30	16,35	9,45	31,5
p. o.	60	15,57	9,96	16,5
p. c.	60	77,85	3,3	5,5

Tabulka 5

Hodnoty charakterizující účinek somanu in vivo

Podání	Podaná dávka (mg/kg)	Dávka odpovídající inhibici in vivo (mg/kg)	% z podané dávky
i. v.	0,182	0,163982	90,1
i. m.	0,182	0,109746	60,3
p. o.	1,82	0,12922	7,1
p. c.	1,82	0,02184	1,2

Tabulka 6

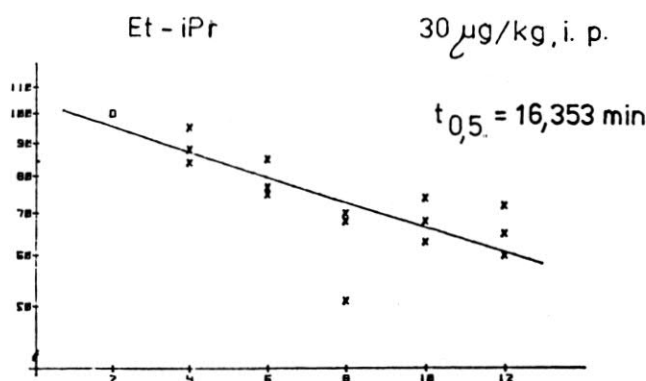
Hodnoty charakterizující účinek sarinu in vivo

Podání	Podaná dávka (mg/kg)	Dávka odpovídající inhibici in vivo (mg/kg)	% z podané dávky
i. v.	0,25	0,234	93,6
i. m.	0,25	0,13	55,1
p. o.	0,50	0,028	5,6
p. c.	50,0	0,465	0,93

Tabulka 7

Podíl látky, který se účastní inhibičního působení NPL při různých branách vstupu

Způsob podání	% z podané dávky			
	sarin	soman	VX	EDMM
i. v.	93,6	90,1	104,7	109
i. m.	55,1	60,3	82,0	70,7
i. p.	20,2	23,2	31,5	41,4
p. o.	5,6	7,1	16,5	9,98
p. c.	0,93	1,2	5,5	4,2



Obr. 3 Změny aktivity krevní AChE potkanů (osa x - % normální aktivity) po podání látky VX (30 µg/kg, i.m.) v závislosti na čase (osa y - min). Semilogaritmická transformace (log y; x).

Diskuse

Z dosažených výsledků je možné uzavřít, že při různých branách vstupu se uplatní jen určitá část z podané dávky (samozřejmě kromě i. v. způsobu intoxikace, kde by mělo působit veškeré množství, tj. 100 % podané dávky). Je tedy možné uvažovat o tom, že při podání dávky např. LD₅₀ se uplatní jen tato její poměrná část, jakási "efektivní" dávka. Tento přístup je možné demonstrovat na příkladu EDMM, kde je k dispozici relativně dost toxicitních údajů (Bajgar, 1989).

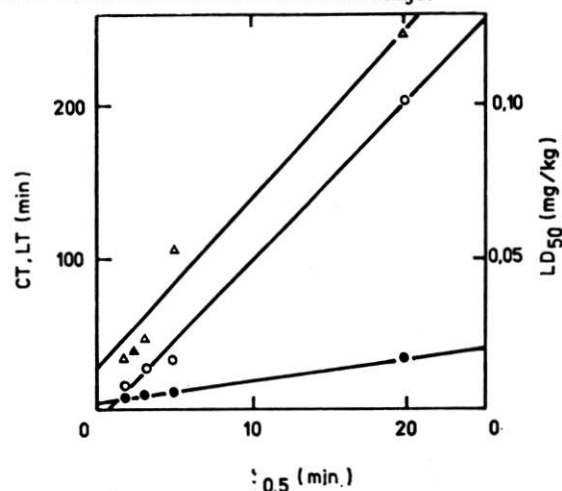
Velikosti z literatury dostupných LD₅₀ pro EDMM jsou tyto: i. v. - 16,72 µg/kg, i. m. - 27,7 µg/kg, i. p. - 52,76 µg/kg a p. o. 118,42 µg/kg. Pokud budeme uvažovat o tom, že při různých branách vstupu působí jen určité % z podané dávky, a vypočteme-li tuto "efektivní" dávku (LD₅₀ x % z dávky), dojdeme k těmto číslům: i. v. 18,22 µg/kg
i. m. 19,58 µg/kg
i. p. 21,84 µg/kg
p. o. 11,82 µg/kg.

Znamená to, že při uvedených druzích podání působí jen část látky, která je zhruba ekvivalentní velikosti i. v. LD₅₀.

Jestliže jsou srovnány výsledky inhibice AChE v transportním systému - v krvi - in vitro a in vivo, je možné pozorovat rozdíly pro látky řady V a G. Z dosažených výsledků je také vidět, že dávky působící inhibici AChE v krvi jsou závislé na druhu podání. U i. v. podání se na

inhibici krevní AChE účastní veškerá dávka podaná na oběhu. Při i. m. podání nastávají ztráty, které tvoří 20 až 50 % podané dávky, takže inhibující dávka tvoří asi 55 až 82 % z podané dávky. U i. p. je to od 16 do 43 %. Pro p. o. podání je to asi 1/10 z podané dávky.

Kontinuální sledování aktivity AChE v krvi umožnilo provést korelaci mezi inhibiční účinností látky EDMM a příznaky otravy (Bajgar a spol., 1978). Do těchto výsledků dobře zapadají i literární údaje: při intoxikaci látkou EDMM (0,042 mg/kg) bylo dosaženo poločasu inhibice 2,51 (2,3 - 2,7) min; z literatury je známa LD₅₀ této látky (Rosič a spol., 1974). Na obr. 4 je demonstrována tato korelace včetně zmíněného literárního údaje.



Obr. 4 Korelace mezi inhibicí krevní AChE potkanů vyjádřená jako poločasy inhibice ($t_{0,5}$) a velikostmi LD₅₀ (Δ), CT (●) a LT (○) pro intoxikaci látkou EDMM při různých branách vstupu. Výsledky jsou pouze průměry.

▲ - srovnání toxicity EDMM s literárním údajem (Rosič a spol., 1974) a námi zjištěnou hodnotou poločasu inhibice AChE. Toxicitní údaje (LD₅₀, LT, CT) jsou převzaty z práce Bajgar a spol. (1978).

Při srovnání "efektivních" dávek je vidět, že nejnižší je u látky VX, pak následují EDMM, sarin a soman. U VX se tedy jedná o nejučinnější sloučeninu. Podobné výsledky byly v poslední době publikovány s použitím radioizotopických technik u myši pro soman (Reynolds a spol., 1985).

Tato vysoká účinnost je s největší pravděpodobností způsobena tím, že látka VX (podobně i EDMM) není detoxikována, takže její koncentrace (která působí vlastní toxický efekt) je vyšší než v případě NPL, u kterých detoxikace prokázána byla (sarin, soman). Schopnost organismu detoxikovat podanou NPL bude výrazným způsobem ovlivňovat toxický efekt (Sterri a Fonnum, 1989; Hutson a Logan, 1986); mohla by být využita i pro odmořování alespoň některých typů NPL (Sterri a Fonnum, 1989; Rickett a spol., 1987).

Uvedený přístup tedy dovoluje na základě stanovení velikosti LD₅₀ jen pro jeden druh podání (např. i. v. nebo i. m.) odhadnout i velikost LD₅₀ při jiných branách vstupu bez použití velkého počtu laboratorních zvířat, které stanovení LD₅₀ většinou vyžaduje. Současně naše výsledky vysvětlují i vyšší účinnost látek řady V, u kterých se uplatňuje při toxickém působení vyšší podíl "efektivní" dávky. V tomto smyslu představuje VX látka ze sledovaných NPL sloučeninu nejučinnější a její zařazení do výzbroje je tedy i z hlediska mechanismu účinku plně pochopitelné.

Souhrn

Metodou kontinuálního monitorování aktivity acetylcholinesterázy (AChE) v krvi potkanů byla sledována její inhibice in vivo po podání sarinu, somanu, VX a 0-etyl-S-(2-dimethyl-aminoethyl)-methylfosforothiolátu (EDMM) různými branami vstupu. Srovnáním inhibice krevní AChE in vitro a in vivo bylo možno odhadnout koncentraci inhibitoru působící inhibici AChE in vivo a její podíl z podané dávky při různých druzích podání. Tento podíl je prakticky 100 % u i. v. podání, u i. m. 50 až 80 %, u i. p. 20 - 40 %, u p. o. 6 - 16 % a u p. c. podání 1 - 5 % z podané dávky. Větší ztráty byly pozorovány u sarinu a somanu, které jsou na rozdíl od VX a EDMM detoxikovány. Největší podíl z dávky byl pozorován u VX, což podporuje údaje o její vysoké účinnosti.

Literatura

1. ABOU-DONIA, M. B.: Biochemical toxicology of organophosphorus compounds. Neurotoxicology, Chap. 20, K. Blum a L. Manzo. Eds. Marcel Dekker Inc. New York and Basel 1985, s. 423-444.
2. ALDRIDGE, W. N.: Organophosphorus compounds and carbamates, and their reactions with esterases. Brit. Med. Bull., 25, 1969, s. 236-239.
3. ALDRIDGE, W. N. - REINER, E.: Enzyme inhibitors as substrates. North Holland Publ. Co., Amsterdam-London 1973.
4. BAJGAR, J.: Přehled sloučenin, připadajících v úvahu jako možné "V" látky. Inf. Zprav. VLJS, 9, 1968, s. 5-17.
5. BAJGAR, J.: Inhibition of acetylcholinesterase in different parts of the brain of mice by isopropyl methylphosphonofluoridate in vitro and in vivo. Arch. Toxicol., 27, 1971, s. 233-241.
6. BAJGAR, J.: Inhibition of acetylcholinesterase in different parts of the rat brain by isopropyl methylphosphonofluoridate: in vitro and in vivo experiments. Biochem. Pharmacol., 21, 1972 a, s. 687-694.
7. BAJGAR, J.: Time course of acetylcholinesterase inhibition in the medulla oblongata of the rat by 0-ethyl S-(2-dimethyl-aminoethyl)-methylphosphonothioate in vivo. Brit. J. Pharmacol., 45, 1972 c, s. 368-371.
8. BAJGAR, J.: Intoxikace organofosforovými inhibitory cholinesteráz: účinek, diagnóza a terapie. Novinky v medicíně 34. Praha, Avicenum 1985.
9. BAJGAR, J.: Stop chemické smrti. Tribuna, 42, 1987, s. 13.
10. BAJGAR, J.: Ovlivnění aktivity cholinesteráz vysoce toxickými organofosfáty a dalšími faktory. [Doktorská disertace]. Hradec Králové 1989. - VLA JEP.
11. BAJGAR, J. - JAKL, A.: Inhibice acetylcholinesterázy krysí krve a mozku pinakolylmethyl fluorofosfonátem. Voj. zdrav. Listy, 39, 1970, č. 6, s. 253-255.
12. BAJGAR, J. - PATOČKA, J.: Toxický účinek 0-ethyl-S-(2-diisopropylaminoethyl)-methylthiofosforothiolátu. In: Sbor. věd. prací VLVDÚ, 76, 1978, s. 89-118.
13. BAJGAR, J. et al.: Differences in anticholinesterase action of some organophosphorus compounds in vivo. Acta biol. med. Germ., 27, 1971 a, s. 171-178.
14. BAJGAR, J. et al.: Continual determination of acetylcholinesterase inhibition following organophosphate poisoning using an auto-Analyser. Acta biol. med. Germ., 36, 1977, s. 231-236.
15. BERRY, W. K. - DAVIES, D. R.: Factors influencing the rate of "ageing" of a series of alkyl methylphosphonyl- acetylcholinesterase. Biochem. J., 100, 1966, s. 572-576.
16. BRUIN, A. de: Anticholinesterase action - organophosphates and carbamates. In: Biochemical Toxicology of Environmental Agents. Amsterdam, North Holland Biomed. Press, 1976, s. 981-1031.
17. ELLIN, R. I.: Anomalies in theories and therapy of intoxication by potent organophosphorus anticholinesterases compounds. Gen. Pharmacol., 13, 1982, s. 457-466.
18. GOLIKOV, S. N. - ROZENGART, V. I.: Cholinesterazy i anticholinesterazy ve věšestva. Leningrad, Medicina 1967.
19. GREEN, A. L.: The kinetic basis of organophosphate poisoning and its treatment. Biochem. Pharmacol., 1, 1958, s. 115-128.
20. GREEN, A. L.: A theoretical kinetic analysis of the protective action exerted by eserine and other carbamate anticholinesterase against poisoning by organophosphorus compounds. Biochem. Pharmacol., 32, 1983, s. 1717-1722.
21. HOPFF, W. H. - RIGGIO, G. - WASER, P. G.: Sarin poisoning in guinea pigs compared to reactivation of acetylcholinesterases in vitro as a basis for therapy. Acta pharmacol. toxicol., 55, 1984, s. 1-5.
22. HRDINA, V. aj.: Toxikologie bojových chemických látek a zdravotnicko-protichemická ochrana. Učební texty VLVDÚ JEP, sv. 189, Hradec Králové, VLVDÚ JEP 1983.
23. HUTSON, D. H. - LOGAN, C. J.: Detoxification of the organophosphorus insecticide chlorfenvinphos by rat, rabbit and human liver enzymes. Xenobiotica, 16, 1986, s. 87-93.
24. KOELLE, G. B.: Cholinesterases and anticholinesterases agents. Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Berlin, Heidelberg Göttingen, Springer-Verlag 1963.
25. MAXWELL, D. M. et al.: The effects of blood flow and detoxification on in vivo cholinesterase inhibition by soman in rats. Toxicol. appl. Pharmacol., 88, 1987, s. 66-76.
26. MICHAJLOV, S. S. - ŠČERBAK, I. G.: Metabolizm fosfororganických jodov. Moskva, Medicina 1983.
27. MISULIS, K. E. et al.: Differences in central and peripheral neural actions between soman and diisopropyl fluorophosphate, organophosphorus inhibitors of acetylcholinesterase. Toxicol. appl. Pharmacol., 89, 1987, s. 391-398.
28. ORNST, F.: Detoxikace některých organofosfátů. [Kandidátská disertace]. Hradec Králové 1966. - VLVDÚ JEP.
29. OSN: Information on the presentation at the Shikhan military facility of standard chemical munitions and of technology for the destruction of chemical weapons at a mobile unit. Dokument CD/789, 1987 a, s. 1-54.
30. OSN: Chemical stockpile disposal program. Dokument CD/711, 1987 b, s. 1-53.
31. REYNOLDS, M. L. et al.: Relationship between the biodisposition of (H⁺) soman and its pharmacological effects in mice. Arch. Toxicol., 80, 1985, s. 409-420.
32. RICKETT, D. J. - GLENN, J. F. - HOUSTON, W. E.: Medical defence against nerve agents: new directions. Milit. Med., 152, 1987, s. 35-41.
33. ROBINSON, P. J.: The problem of chemical and biological warfare agents. Vol. II. CB weapons today. Stockholm, SIPRI, Almqvist and Wiksell 1973.
34. ROBINSON, P. J.: Chemical and biological warfare developments: 1985. Oxford Univ. Press, Oxford and London 1986.
35. ROSIČ, N. - VOJVODIČ, V. - VOJVODIČ, M.: The protective effects of some tertiary and quaternary antimuscarinic drugs and oximes in rats poisoned by lethal doses of methylethoxy- (2-dimethylaminoethylthio)-phosphinooxide. Arch. hyg. Rada, 25, 1974, s. 417-421.
36. SCHAUMANN, W.: Vergleich zwischen der Wirksamkeit von Cholinesterase-hemmern in vitro und in vivo. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol., 239, 1960.
37. SIDELL, F. R. - ACHAJANIAN, G. K. - GROFF, W. A.: The reversal of anticholinergic intoxication in man with the cholinesterase inhibitor VX. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 144, 1973, s. 725-730.
38. STERRI, S. H. - FONNUM, F.: The importance of carboxylesterases detoxication of new agents. 3rd Internat. Symp. on Protection against CWA. Umea, 11. - 16. 6. 1989.
39. SZO: Health aspects of chemical and biological weapons. Geneva, WHO 1970.
40. WINTER, A. - HEIMBÜRGER, G. - HEILBRONN, E.: Mechanism of action of antidotes to cholinesterase inhibitors. Försvarsmedicin, 10, 1974, s. 94-103.

Klíčová slova: Nervové paralytické látky; Dávka; Brána vstupu; Acetylcholinesteráza.