

## Kapitola 11

## BOJOVÉ OTRAVNÉ LÁTKY ZNEUŽITELNÉ V CIVILNÍM SEKTORU

*Jiří Bajgar*

### 11.1. HISTORICKÉ ASPEKTY POUŽÍVÁNÍ CHEMICKÝCH LÁTEK PROTI ČLOVĚKU

#### 11.1.1. ÚVOD

Výroba a zpracování nejrůznějších chemických látek i surovin na celém světě v současné době přesahuje stamiliony tun ročně a neustále se zvyšuje. Roste také spektrum vyráběných látek a vyskytují se mezi nimi i relativně toxické sloučeniny. Samozřejmě je jasné, že takový objem výroby nese se sebou nebezpečí vzniku havárií s únikem chemických škodlivin a podle jedovatosti příslušných látek pak tyto havárie představují závažné ohrožení zdraví lidí, zvířat a v návaznosti na další přírodu i ekologická rizika. Následky podobných havárií jsou tedy dány jedovatostí a dalšími faktory, jako je množství a stabilita látky, která byla uvolněna, rychlost úniku, popř. jiné okolnosti (např. meteorologické podmínky, vertikální stálost atmosféry atd.).

I když příčiny havárií mohou být různé, v podstatě je možné je rozdělit na havárie **úmyslné** a **neúmyslné**. Úmyslné havárie jsou způsobeny lidmi; u neúmyslných havárií sice lidský faktor většinou hraje svoji významnou roli, ale chybí zde úmysl havárii způsobit. Dosti často jsou havárie spojeny s explozí a následným ohněm. Nemusí se přitom vždy jednat o havárie s účinky na lidskou populaci, působící poškození zdraví až smrt, ale často to jsou havárie spojené s poškozením flóry nebo fauny. Ve svém důsledku však tyto havárie mají na lidstvo svůj nepříznivý dopad také. Jiný typ havárií může být v souvislosti se skládkami různých látek, ze kterých se toxické chemikálie uvolňují buď postupně, nebo – např. v důsledku povodní nebo požáru – rychle a nekontrolovaně.

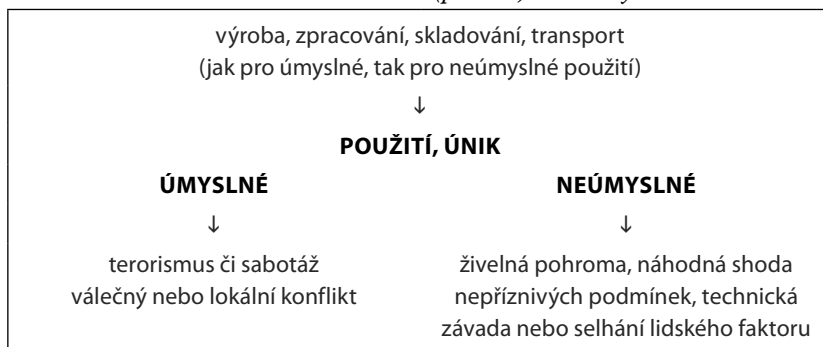
Již ve 20. století byly závažné chemické havárie od počátku předmětem zájmu a zkoumání, jak by se dala zajistit bezpečnost výroby, skladování i dopravy nebezpečných materiálů. Základním předpokladem pro vznik havárie provázené únikem chemických škodlivin je tedy existence jedovaté látky při výrobě či zpracování, skladování nebo transportu.

Příčin těchto havárií provázených uvolněním toxické látky může být celá řada, ale kromě havárií s únikem chemických škodlivin z přírodních zdrojů (např. sirné plyny při výbuchu sopky) se může jednat o následující faktory nebo jejich kombinace (Obr. 11.1); detailnější rozbor je uveden v kapitole Krizový manažment (Roth).

Příkladů takových nehod je v historii možné najít mnoho a určitě zde nebudou zcela vyčerpány. Pro úmyslné zneužití chemických látek připadá v úvahu jejich dnes již klasické použití vojenské a teroristický útok.

Typickým válečným konfliktem, v němž byly chemické látky poprvé použity k vojenským účelům jako chemické zbraně (CHZ) byla 1. světová válka (viz dále).

Obrázek 11.1. Schéma úniku (použití) chemických látek.



### 11.1.2. HISTORICKÉ POZNÁMKY

Chemické zbraně (CHZ) patří k zbraním hromadného ničení. Mezi tyto zbraně se počítají kromě CHZ i zbraně nukleární a biologické. Jako zbraně hromadného ničení byly biologické zbraně a CHZ definovány Komisí OSN pro konvenční zbrojení v r. 1948. CHZ patří bezesporu k historicky nejstarším. Svoje prvopočáteční krůčky udělaly – i když se tak ještě nenazývaly – v hlubokém dávnověku: domorodci, který obrátil otrávený šíp nebo pochodeň ne proti zvířeti, ale proti jinému člověku, patří asi primát názvu chemický válečník.

Počáteční používání chemických látek proti lidské síle je však přece jen více spojováno s ohněm, který se používal při ochraně před útokem zvířat i lidí, později při obraně či dobývání měst a opevnění. Jako hlavní komponenty k tomu sloužily lehce zápalné a dostupné látky, jako např. oleje, pryskyřice apod.

Dochované prameny hovoří o tom, že již asi 2000 let př. n. l. se používaly toxické dýmy obsahující i vyluhované extrakty z rostlin, které vyvolávaly hromadný spánek. Tyto dýmy jsou často popisovány v čínských pramenech z doby dynastie Sun. Nacházíme je i ve starověkém Řecku. Podle historických údajů využívala Spartakova vojska během peloponéských válek (431–404 př. n. l.) toxické dýmy a zápalné šípy. Při obléhání Platají ve 4. století př. n. l. bylo použito látek vyvíjejících oxid siřičitý. Jsou dochovány údaje o Hannibalovi, který měl v roce 184 př. n. l. připraveny koše s jedovatými hady, které vrhal na nepřátelská pravidla, aby je donutil vzdát se. Při obléhání Fustatu (dnešní Káhira) byl použit v masovějším měřítku ropný základ jako zápalná látka (r. 1168). Také ve středověku přitahovaly chemické látky pozornost válečníků při řešení vojenských úkolů. Například v r. 1456 byl Bělehrad ubráněn při obléhání Turky s pomocí jedovatého oblaku, který vznikl hořením toxického prášku obsahujícího sloučeniny arzenu, kterým obránci města posypali krysy, a hromadně je vypouštěly proti útočníkům. Z historie jsou dobře známy příklady odstraňování nepohodlných osobností pomocí jedů.

Samostatnou kapitolou by bylo zneužívání chemických látek k vyvolání delirantních stavů. Zejména ve středověku to byly odvary z různých bylin používané k vyvolání halucinací. Dotyčné osoby se však vystavovaly nebezpečí, že budou považovány za spolčené s peklem a jako čarodějnice či čarodějové budou upáleny. Typickou rostlinou používanou pro tyto účely byl rulík zlomocný, obsahující atropin a další alkaloidy, které jsou schopny vyvolat halucinace.

I v Čechách je známo využití „chemických látek“ pro bojové účely. Při obléhání Karlštejna v r. 1422 do něj Pražané vedení Zikmundem Korybutovičem vrhli 1822 soudků (asi po 25 l) s obsahem pražských žump. Zápach v hradu byl prý nesnesitelný a sirovodík uvolněný z fekálií zřejmě způsobil intoxikace – obráncům začaly vypadávat vlasy, dostavily se hromadné žaludeční a střevní potíže apod.

V 19. století navrhl anglický admirál Dundonald využít jedovaté plyny proti ruským vojskům během krymské války, avšak nedosáhl podpory anglické vlády (r. 1855). V r. 1862 během občanské války v Americe J. Dount z New Yorku poradil tehdejšímu ministru války E. Stentonovi použít v bojích proti lidské síle chlór. I když tato myšlenka nebyla realizována, je zřejmé, že původní myšlenka masového použití otravných látek průmyslově vyráběných patří Američanům. Jejich realizace však byla provedena v Evropě na základě doporučení německého chemika Habera opět s chlórem.

Současně s hledáním vhodných otravných látek byly vyvíjeny i prostředky jejich bojového nasazení: granáty, plynometry apod. Koncem 19. století během anglo-burské války již Angličané používali dělostřeleckou municí s kyselinou pikrovou. Tyto a jiné příklady použití jedovatých látek proti člověku se stávaly stále častějšími a objektivně vytvořily podmínky pro hromadné nasazení otravných látek ve 20. století.

Poprvé byla moderní CHZ v masovém měřítku použita během 1. světové války. Za počátek éry CHZ je všeobecně považován útok německých vojsk s použitím chlóru dne 22. 4. 1915 na 6–8km úseku fronty u belgického města Ypres v západních Flandrech proti Francouzům. Během 5 minut bylo do vzduchu rozptýleno kolem 180 tun chlóru. Výsledkem plynového útoku bylo 15 000 zasažených osob, z nichž do 2 dnů zemřela jedna třetina. Tento silný účinek byl způsoben i tím, že francouzská vojska neměla ochranné prostředky, a to přesto, že byla upozorněna na blížící se plynový útok. Již 13. dubna 1915 německý zajatec August Jäger vypovídal o možnosti plynového útoku.

Koncem května 1915 provedli Němci u Bolimova útok proti ruským vojskům. Na 12km úseku fronty vypustili 264 tuny chlóru. Účinek byl opět značný – 9 000 osob otráveno, 1 200 z nich zemřelo. V prosinci 1915 Němci poprvé použili toxicitější plyn – fosgen, který se poté stal nejpoužívanější otravnou látkou 1. světové války. Připadá na něj celkem 80 % obětí chemické války let 1914–1915.

Téměř přesně po roce (12. 7. 1916) použila německá armáda s překvapením na stejném místě (u Ypres) novou otravnou látku se zpuchýřujícím účinkem. Jednalo se o  $\beta$ ,  $\beta$ -dichlordiethylsulfid nazývaný také hořčičný plyn (mustard gas). Po použití u Ypres vešel do historie pod názvem yperit. Zdravotnické ztráty vzniklé účinkem yperitu převyšovaly asi 8krát ztráty způsobené všemi ostatními látkami (počítáno po roce 1917). Proto byl také někdy nazýván „králem plynů“.

Použití otravných látek vedlo zákonitě i k intenzivnímu zkoumání prostředků ochrany proti účinku otravných látek. Byly vyvinuty masky nejen pro lidi, ale i např. pro koně či psy.

V ČSR se vyráběly masky v Lutíně u Olomouce. V této době byly obavy z použití chemických látek poměrně velké, i když se názory na jejich efektivitu, např. v Praze, dost lišily: na jedné straně úzké uličky v centru města by ztěžovaly odvětrávání, na druhé straně by výškové rozdíly a množství zeleně účinek útoku snížily. Bylo provedeno více cvičení na použití cvičných látek (slzotvorných) a opravdu se po jednom cvičení na Malé Straně slzotvorný plyn držel poměrně dlouho. Ochráně před účinky bojových plynů byla věnována značná pozornost, jak o tom svědčí i některé dobové dokumenty o protichemické ochraně.

Celkově bylo na bojištích 1. světové války použito kolem 45 druhů otravných chemických látek, z nichž 18 bylo smrtících a 27 v různé míře dráždivých. Nejnebezpečnějšími byly především chlór, fosgen, difosgen, kyanovodík a yperit. Množství otravných látek použitých oběma stranami dosáhlo 110 000 – 120 000 tun. Zasaženo a intoxikováno bylo 1 300 000 osob, z nichž skoro 100 000 zemřelo.

Efektivnost chemických zbraní ve srovnání s klasickou municí byla zřejmá na první pohled: jestliže 1 tuna klasických výbušnin způsobila 4,9 zdravotnických ztrát, potom 1 tuna otravných látek způsobila zhruba dvojnásobek (11,5). Otravné látky tedy byly nejméně dvakrát účinnější, a jestliže vezmeme jako příklad jen látky zpuchýřující, které se udržely v arzenálech armád do současné doby, pak 1 tuna těchto látek způsobila 36,4 ztrát, tj. byly zhruba sedminásobně účinnější. A to se jednalo o látky, jejichž efekt je ve srovnání se současnými typy mnohonásobně nižší.

Mezi dvěma světovými válkami se intenzivně vyhodnocovaly zkušenosti z dosavadního použití chemických látek a zároveň se urychleně hledaly nové a účinnější chemikálie. Probíhaly jak velké teoretické výzkumy, tak i praktické laboratorní pokusy v největších chemických závodech.

Prvenství v této oblasti drží koncern I. G. Farben, jehož chemik Gerhard Schrader popsal v roce 1935 při výzkumu nových insekticidů významné toxické účinky u N, N-dimethylamidofosorylfluoridu.

Tímto objevem byla zahájena syntéza velké řady jedovatých organofosforových sloučenin. Tato skupina látek byla známa již od počátku 20. století, avšak teprve Schraderův výzkum otevřel cestu k cílené syntéze těchto biologicky velmi účinných látek. V jedné z prvních skupin látek se systémovými účinky obsahující deriváty alkylesterů N, N-dimethylamidofosforečné kyseliny byl i tabun, poprvé připravený Langem a Krügerovou 23. 12. 1936. Po zahájení poloprovozní výroby a ověření ve vojenských zařízeních byl postaven závod v Dyhernfurthu (nyní je tato lokalita na území Polska s názvem Brzeg Dólny), který pracoval od dubna 1942 do začátku roku 1945. Podle různých pramenů bylo vyrobeno až 30 000 tun tabunu, z čehož bylo údajně 12 000 – 15 000 tun naplněno do munice.

V roce 1939 dospěla Schraderova skupina k syntéze sloučenin fosforu a fluóru obsahujících v molekule C-P vazbu. Mezi nejvíce toxické sloučeniny syntetizované těmito autory patřil sarin, pojmenovaný podle svých objevitelů (Schrader, Ambros, Ritter a Linde). V září 1943 byla zahájena výstavba závodu na jeho výrobu ve Falkenhagenu, která již nebyla pro rychlý spád válečných událostí dokončena. Bylo údajně vyrobeno 0,5–10 tun sarinu. Všechny látky byly velmi pečlivě farmakologicky testovány a na tomto základě pozdější nositel Nobelovy ceny R. Kuhn připravil koncem 2. světové války pinakolylový analog sarinu – soman, podstatně jedovatější než sarin. Tato látka však v této době nepřekročila laboratorní stadium výzkumu. Práce na syntéze těchto sloučenin nazývaných později bojové organofosfáty nebo nervové plyny, v současné době nervově paralytické látky, byly pečlivě utajovány a celý program výzkumu probíhal jako studium organofosforových insekticidů pod krycím názvem Trilony. V této době pouze britská skupina B. C. Saunderse z Univerzity v Cambridge navázala na studie o diethyl-fluorofosfátu a připravila nejúčinnější látku z této řady – diizopropylfluorofosfát (DFP), který však byl méně toxický než tabun i sarin.

V USA byla připravena látka účinnější než DFP – dicyklohexylfosfonát, označovaný také jako „president gas“. V období 2. světové války nebyly CHZ prakticky použity. Existují údaje o použití CHZ fašistickou Itálií během agrese v Habeši a ve válce Japonska proti Číně v r. 1937. Důvody proč fašistické Německo CHZ přímo nepoužilo se uvádějí různé. Fašistické vrchní velení posuzovalo plány na použití tabunu a sarinu, a to na přímý pokyn A. Hitlera, který byl mimochodem během 1. světové války zasažen yperitem.

Goebbelsův návrh, že by mohly být nasazeny nervové plyny, přednesený tehdejším ministrem pro zbrojení Albertem Speerem, Hitler údajně odmítl na podzim roku 1944 s poukazem na leteckou přesilu spojenců: „*Když nám pustí do vzduchu jedovaté plyny, jsme bezmocní.*“ Američané v té době měli velké zásoby yperitu, ale žádné nervové paralytické látky. V USA sice v této oblasti vyvíjeli určité aktivity, avšak jejich pozornost se soustředila spíše na organické sloučeniny arzenu. Ke konkrétním výsledkům se nedospělo. Ve 2. světové válce s sebou americká vojska vozila zásoby

yperitu, a to pro případ, že by jej Němci použili jako první. Generál Eisenhower se v této souvislosti zmiňuje ve svých pamětech, že 2. 12. 1943 byla při leteckém útoku na italský přístav Bari zasažena loď s nákladem yperitu. Následky však byly poměrně malé, protože vítr vál od pevniny.

Přestože otravné látky nebyly v masovějším měřítku ve 2. světové válce použity, spojenci jim přikládali velký význam a připravovali se jak k obraně, tak k odvetnému úderu. Např. W. Churchill prohlásil v r. 1940, že v případě německé invaze použije proti invazním jednotkám yperitu.

V Německu ve velkém měřítku pokračovala i výroba jiných toxických látek, jako např. „Cyklonu B“ (kyanomravenčan ethylnatý), kterým nacisté v koncentračních táborech bestiálně zavraždili miliony nevinných lidí. K usmrcování bezbranných vězňů byl používán i oxid uhelnatý z výfukových plynů.

V koncentračních táborech probíhal i výzkum na lidech za účelem získání informací o dalších možnostech vojenského využití chemických látek.

Závod v Dyhernfurthu pravděpodobně i zkomplikoval jednání Jaltské konference v únoru 1945. W. Churchill v historii 2. světové války píše o těchto jednáních, která se blížila ke konci a zůstávalo jen málo nevyřešených otázek. Jedna z nich byla navrhovaná hranice mezi Polskem a Německem. Podle předběžné dohody – jak bylo odsouhlaseno – by měla vést na Odře ústící do Baltického moře a na jejím přítoku Nise. Když se účastníci podívali na mapu, bylo jasné, že Nisa má dva přítoky – Východní a Západní Nisu. Roosevelt navrhl, že hranicí by mohl být východní přítok Nisy, čímž by připadlo o něco větší území Německu. Stalin však trval na tom, aby hranice vedla po západní větvi. Jednání se zdržela téměř o celý den, kdy se o těchto stanoviscích diskutovalo. Závod v Duhrenfurthu tak připadl ruské straně, byl téměř ihned demontován a se svými zásobami i zařízením odvezen do Ruska. Na tomto základě pak byla dále rozvíjena výroba otravných látek v bývalém Sovětském svazu.

Po 2. světové válce začíná další kapitola vývoje a výroby CHZ. Část zásob otravných látek a technologií fašistického Německa se tedy dostala do rukou dnes již bývalého SSSR, část ukořistila americká a britská vojska opět s vědeckými archívy a odborníky.

Výrobci pesticidů a vojenské laboratoře jak na Východě, tak na Západě mohli navázat na utajené objevy IG Farben. Po rozsáhlých chemických a farmakologických výzkumech se počátkem 50. let začala rýsovat nová, vojensky významná skupina organofosforových esterů derivovaných od různě substituovaného 2-aminoethanthiolu.

Ze syntetizovaných látek, označených jako V-látky, byla vytipována jako vojensky nejvhodnější sloučenina pod kódovým názvem VX. V otevřeném tisku byla charakterizována jako velmi stálá, účinnější než sarin a soman, zejména při průniku přes neporušenou kůži. Její výroba byla zahájena v newportském vojenském závodě (ve státě Indiana) v dubnu 1961 a probíhala do června 1968. Struktura VX byla dlouho utajována a k jejímu objasnění přispěl incident při polygonním testování na zkušebním polygonu chemického vojska USA Dugway Ground nedaleko Great Salt Lake ve státě Utah.

Na Západě byla zahájena intenzivní práce na vybudování mohutného vojenského chemického potenciálu. Byly vytvořeny předpoklady pro použití těchto prostředků vedení války v Koreji a Indočíně. Při mlčenlivém souhlasu americké vlády byly chemickými zbraněmi zásobovány afghánské protivládní síly, salvadorský režim, vojenské služby v Thajsku. Podle sovětských pramenů byly chemické zbraně použity i při útoku amerických vojsk na Grenadu. V říjnu 1984 se celý svět dozvěděl o experimentech USA se silně jedovatými chemikáliemi na severovýchodě Brazílie. V jejich důsledku zemřelo přes sedm tisíc lidí, dva indiánské kmeny byly vyhubeny. Unikátní amazonská příroda utrpěla nenahraditelné škody. Na druhé straně západní tisk již několikrát v minulosti přinesl informace o dodávkách tehdy sovětských chemických zbraní vládnoucím režimům v Afghánistánu, Kambodži, Angole a Etiopii a jejich použití v boji s protivládními si-

lami. Svého času se do tisku dostaly i informace o záměrech JAR na vytvoření zásob nervově paralytických otravných látek. Chemické zbraně byly několikrát použity v konfliktu Irák – Írán, což potvrdila v roce 1988 i skupina expertů generálního tajemníka OSN. Posledním příkladem je válka v Perském zálivu, kdy po rozhodnutí Rady bezpečnosti OSN (Rezoluce 687) komise OSN zjistila při inspekci Iráku zásoby CHZ (většinou NPL a zpuchřující látky). Tyto zbraně byly za pomoci expertů OSN zničeny.

Příkladem používání chemických látek pro bojové účely se stala i chemická válka, kterou vedly USA ve Vietnamu v letech 1961–1971. Za toto období Američané vyzkoušeli 15 různých chemických látek, defoliantů a herbicidů k ničení lesů, polí, plantáží a keřových porostů. Barely s chemikáliemi byly většinou označeny barevnými pruhy, např. jako látka oranžová (agent orange), žlutá (yellow), modrá (blue) atd. podle složení účinných herbicidních látek. Za 10 let americká armáda spotřebovala celkem 10 000 tun chemických prostředků, kterými byla zamořena desetina území Vietnamu, které představuje mj. i 44 % všech lesních masivů v zemi. Vznikly tak značné ekologické škody, včetně persistence nebezpečných látek v životním prostředí.

Dioxin, který byl jako technologické znečištění součástí mnoha použitých látek a který je pro člověka smrtelný již v nepatrném množství tisícín gramu se ještě dnes často nachází ve značných koncentracích v půdě až do hloubky 2 metrů. V rámci objektivit je nutno zdůraznit, že o jeho přítomnosti nevěděla ani americká strana a na jeho účinky se přišlo v podstatě náhodně, když při použití herbicidů zahynulo v mírových podmínkách na jedné z amerických farem několik tisíc kuřat. Příčinou byla příměs dioxinu. Lékařské údaje jasně prokázaly zhoubnost této látky na lidský organismus. Následky se projevují po letech ve značně zvýšeném počtu nádorových onemocnění, především jater a krve (a to i u amerických vojáků, kteří s ním náhodně přišli do styku), hromadným výskytem vrozených vad u dětí a množstvím komplikací v těhotenství. Tyto změny byly poměrně detailně dokumentovány v práci Sofronova et al. (2001).

O nebezpečnosti této látky se lidstvo přesvědčilo nejen ve válce, ale i při průmyslových haváriích spojených se zamořením dioxinem. Byl to již zmíněný Vietnam, kde se odhaduje, že v desítisících tun použité směsi herbicidů „Agent Orange“ (2,4,5-trichlorfenoxycetová kyselina) bylo rozprášeno více než 110 kg dioxinu. Toto množství reprezentuje pro jižní Vietnam dávku 6 g na každého obyvatele.

Zde se nabízí citace z denního tisku, který vehementně brojil proti používání „pomerančového plynu“ Američany ve Vietnamu. Pomerančový plyn vznikl špatným překladem slova orange, byl přebírán různými deníky a při výuce se často muselo vysvětlovat, co že je to vlastně ten plyn z pomerančů.

Nejvážnější mírový případ zamoření dioxinem byla havárie v Sevesu (Itálie) v červenci roku 1976 (10.7.1976), kdy podle odhadu uniklo více než 2,5 kg dioxinu, který zamořil zónu obývanou cca 4 000 obyvateli. V chemické továrně Icmesso švýcarské firmy Hoffmann La Roche v městečku Seveso (severně od Milána) došlo k jeho úniku jako nežádoucího produktu při alkalické hydrolyze tetrachlorbenzenu. V důsledku vytvoření oblaku o šířce cca 700 m a délce 5 km došlo k zamoření o rozloze asi 1 800 ha a zasažení kolem 600 osob a velkého množství zvířat. Příznaky zasažených byly typické – úporné vyrážky, bolesti hlavy, poškození funkce ledvin a jater. Dioxin byl pravděpodobně i příčinou otravy ukrajinského, tenkrát prezidentského kandidáta, V. Juščenka v roce 2004. Dioxin se dostal do krmiva pro prasata a kuřata i v Německu (leden 2011) a jeho hladiny v mase a vejcích přesáhly nejvyšší povolené limity. Některé farmy a produkty musely být proto likvidovány (o dioxinu viz také kapitola 11.3.3).

Otázka zamoření prostředí chemickými škodlivinami se v poslední době znovu dostává do popředí, a to nejen vzhledem k ekologickým problémům, ale také proto, že havárie nebo úmyslné zasažení chemických závodů či skladů s běžně vyráběnými látkami, např. ve válce či činnosti te-

roristů, by mohla mít účinky srovnatelné s použitím chemických zbraní. Havárie v Bhópálu, k níž došlo v r. 1984, nás o tom přesvědčila: ve městě s 800 000 obyvateli uniklo během 30–40 minut 25–30 tun methylisokyanátu, což způsobilo 150 000 intoxikací, z toho 50 – 60 000 těžkých, a více než 2 500 lidí zemřelo.

Výroba chemických zbraní byla v USA zastavena v roce 1969, poté co byly vytvořeny značné zásoby rozmístěné po celém světě. Některé údaje samotného západního tisku hovoří o tom, že celkový objem amerických otravných chemických látek se rovná 150 000 – 200 000 tun. Podle oficiálního oznámení USA byly skutečné zásoby okolo 40 000 tun a množství zásob CHZ do 50 000 tun uvedl i bývalý Sovětský svaz.

V roce 1985 dal prezident Reagan zelenou výrobě nového druhu chemické zbraně – binárním zbráním, jejichž výroba byla zahájena v prosinci 1987. Zároveň byla po 19 letech obnovena i výroba nových druhů jednosložkových chemických zbraní a vývoj nového druhu hlavice s náplní binární chemické munice.

V binárních systémech (v hlavici rakety, letecké bombě apod.) jsou od sebe odděleny dvě či více látek, které samy o sobě jsou relativně nejedovaté. Teprve při letu na cíl či při dopadu se smísí, velmi rychle spolu reagují a vytvoří smrtelně jedovatou látku, např. VX nebo sarin. Takový typ zbraní je možné poměrně bezpečně skladovat a velmi obtížně kontrolovat. Binární munice tedy představuje kvalitativně nový typ munice, avšak s konečným výtěžkem látek s již známým účinkem.

Celý projekt realizace binárních systémů byl technicky náročný i nákladný, představuje však nový významný směr vývoje chemických zbraní. Má velkou výhodu pro bezpečnost skladování vzhledem k nízké toxicitě náplně binární munice. Ekonomickou výhodou je méně častá obměna binární munice a není nutné technicky i bezpečnostně velmi náročné ničení vyřazované munice. A konečně výhodou je i možnost hromadné výroby komponentů binárních systémů, které mohou v míru sloužit např. k výrobě insekticidů, avšak nekontrolovatelně, v podstatě kdykoliv jsou připraveny splnit i vojenské cíle.

Vývoj však nelze zastavit a syntéza chemických látek včetně vysoce toxických ve světě probíhá neustále. Existují určité informace o látce ze skupiny organofosfátů, která je svou toxicitou srovnatelná s NPL. Její odparnost je menší než u sarinu, ale větší než u látky VX, takže by měla mít relativně vysokou účinnost i při průniku přes oděv. Byla také označena jako látka se střední těkavostí (Intermediate Volatility Agent – IVA). Objevily se i neověřené zprávy o existenci nervové paralytické látky v bývalém SSSR pod názvem Novičok; struktura této látky nebyla zveřejněna. Za zmínku stojí i fakt, že k výzkumu zdravotnické ochrany před účinky NPL (a také dalších látek) je nutné tyto syntetizovat. V bývalém Československu to bylo realizováno ve VOZ 072 Zemianske Kostolany (SR), kde probíhala laboratorní syntéza těchto látek (v žádném případě se nejednalo o výrobu CHZ!) na vysoké úrovni. Mírové zaměření zařízení i jeho výborná odborná úroveň byla prověřena a potvrzena při návštěvě delegace USA na tomto zařízení v prosinci 1990. Později však bylo celé zařízení zrušeno.

Teroristické použití sarinu v tokijském metru velmi vážně upozornilo na nebezpečí zneužití CHZ i pro nevojenské cíle a jenom podtrhlo nutnost vývoje kvalitních prostředků protichemické ochrany včetně antidotní terapie.

Teroristicky úspěšné použití sarinu nebylo poprvé v tokijském metru, ale v japonském městě Macumoto 27. června 1994 (na jaře 1994 se sice pokoušela sekta zabít v Tokiu sarinem Daisakua Ikedu, vůdce budhistické organizace, ale neúspěšně, protože systém k rozprašování sarinu selhal a došlo k požáru). Použila ho sekta Óm šinrikjó s cílem zabít tři soudce oblastního soudu, kteří rozhodovali ve složitém majetkoprávním sporu o část pozemku, zakoupeného sektou v roce 1991. Vzhledem k tomu, že ve sporu měla sekta jen malou naději na úspěch, rozhodl vedoucí a guru celé sekty Šoko Asahara o jejich smrti.

„*Když budou soudci mrtví, nebudou moci proti sektě vynést rozsudek,*“ prohlásil guru. Dne 27. června 1994 odpoledne vyjela dodávka, která obsahovala sarin, vyrobený před deseti dny. Na cestě se však zdržela, takže k budově soudu přijeli teroristé pozdě. Protože však věděli, kde soudci bydlí, odjeli tam a zastavili na malé parkovací ploše. Hideo Murai uvedl do chodu odpařovací zařízení sarinu a tak se stal prvním mužem, který zahájil sarinový útok na světě. Díky tomu, že se vítr obrátil však páry sarinu zasáhly obytné domy i jinde. Sedm lidí zemřelo a stovky byly zasaženy.

Předtucha nebo vize G. Thomase, ztvárněná v knize „*Deadly Perfume*“ (v překladu „*Smrtící vůně*“) z roku 1991 se dočkala svého „naplnění“ v r. 1995 opět v Japonsku. Kniha líčí použití sarinu teroristy, kteří jej před jeho „použitím“ v metru velkoměsta zkoušeli v malém městečku. Sám autor po událostech v Tokiu (viz dále) řekl: „*To, co se stalo v Tokiu, je přesná napodobenina toho, co se stalo v mé knize. Shody jsou pozoruhodné – systém podzemní dráhy, způsob umístění... to všechno jsou části Smrtící vůně. Dokonce i použitý nervový plyn je shodný v knize a ve skutečnosti.*“

Skutečností je, že 20. března 1995 byl v Tokiu na několika místech v metru použit sarin. Zasažených bylo kolem deseti tisíc lidí, z nichž dvanáct zemřelo a více než 5000 bylo vážně intoxikováno.

Sarin měli teroristé v plastických sáčkích, které měli v metru propíchnout deštníkem s nabroušenou špičkou. Při zkoušení sáčků (modelově s vodou) bylo poukázáno na to, že některý z cestujících by si mohl všimnout šfouchání deštníkem do sáčku a to by mohlo vzbudit podezření. Proto bylo doporučeno, aby si sáčky zabalili do novin. Podařilo se propíchnout deset z jedenácti sáčků na pěti trasách metra, které křížovaly přestupní stanici Kasumigaseki, kde bylo největší zamoření. Použití nepřilíš čistého sarinu (asi 30 %) a systém odvětrávání metra způsobily, že přes hrozivý účinek nebyly ztráty na životech tak vysoké. Proč byl vybrán sarin je obtížné zodpovědět. Asi na to měla vliv válka v Perském zálivu, jednoduchá výroba, dostupnost surovin i nízká výrobní cena. Později se ukázalo, že chemici sekty pracovali na vývoji dalších NPL (VX) a yperitu i na biologických zbraních. O tom, že VX látku sekta měla, svědčí i vražda látkou VX v Osace v prosinci 1994. Muži (nepohodlný advokát) byla vstříknuta (ne vpíchnuta!) VX látka na zadní část krku. Jednalo se tedy o perkutánní intoxikaci, která skončila fatálně asi po 2 týdnech. Metabolity, svědčící pro použití VX látky však byly prokázány (Tsuchihashi et al. 2005).

Mnozí členové sekty, kteří se na výrobě podíleli u soudu později prohlašovali, že o účincích sarinu nevěděli. Příručka, nalezená v objektu Ōm šinrikjó s chemickým návodem k přípravě sarinu je usvědčuje ze lži – obsahuje i text tzv. Písně kouzelného sarinu, popisující i jeho smrtící účinky.

Jinou kapitolou ve vývoji nových OL jsou látky zneschopňující. Jejich historie je stará jako lidstvo samo: je známé používání různých odvarů z kaktusů v říši Inků, lektvary z rulíku zlomocného, odvary z různých hub používané k vyvolání halucinací apod.

První pokusy byly prováděny s klasickou halucinogenní látkou – LSD-25. Historie použití začala její syntézou v r. 1943 a také se jí říká „chemie šilenství“. Má však kořeny již ve starověku, kdy např. Asyřané užívali námelu při léčení. V r. 1943 syntetizovali Arthur Stoll a Albert Hofmann u firmy Sandoz první přirozený alkaloid námelu. V témže roce připravili i LSD-25. Halucinogenní vlastnosti LSD jsou využívány ale také v psychiatrii pro usnadnění vyvolání podvědomých zážitků a halucinogenní efekt nešel ani pozornosti narkomanů.

Vzhledem k tomu, že LSD je však poměrně obtížné připravit a samozřejmě se nejedná o levnou záležitost, byly hledány další látky, které by působily na psychiku a dočasně by člověka vyřadily. Tento výzkum vyústil ve zprávy nejprve velmi obecného charakteru o skupině látek, které působí jako parasimpatikolytika a současně mají halucinogenní účinky. Byly to např. JB 336, Ditran apod. Zřejmě jako z vojenského hlediska nejvhodnější látka byl pak vybrán 3-chinuklidinylbenzilát, kódově označený BZ, a zavedený do americké armády jako zneschopňující látka v 70. letech. BZ patří



do skupiny tzv. anticholinergních halucinogenů, tzn. že má parasymptolytické účinky, na které navazují účinky halucinogenní.

Na tuto skutečnost samozřejmě reagovaly i armády VS a snad stojí za zmínku, že výzkum antidota proti látce BZ (7-methoxytacrin, 7-MEOTA) byl úspěšně dokončen zejména zásluhou pracovníků katedry toxikologie tehdejšího VLVDÚ (později VLA, nyní FVZ UO) v Hradci Králové.

V době, kdy 7-MEOTA již byla ve formě lékových přípravků (injekce, dražé), však již mezinárodní uvolňování napětí dovolilo (možná i fakt, že jednání o zákazu CHZ dospěla do finálního stadia), aby Američané své zásoby BZ-látky zničili, což také oficiálně prohlásili na Konferenci o odzbrojení v Ženevě v roce 1992. Bylo to v době, kdy se finalizace textu budoucí Úmluvy o zákazu CHZ blížila k závěru. Úmluva byla finalizována v září 1992 a podepsána v roce 1993. Vstoupila v platnost po ratifikaci 65 státy světa v dubnu roku 1997, v současné době (stav k dubnu 2010) má ratifikaci 188 členských států včetně SR a ČR. Zhruba 60 % zásob CHZ ve světě je k tomuto datu zničeno. Bohužel existuje celá řada zemí, které ke smlouvě nepřistoupily a u nichž je podezření, že chemickou municí naplněnou bojovými chemickými látkami vlastní, byť to nikdy nepříznaly. Příkladem takové země může být Irák, jenž byl nucen po prohrané válce v Perském zálivu přiznat vlastnictví chemických zbraní a umožnit jejich likvidaci. Existence těchto vysoce toxických sloučenin, při jejichž použití může dojít k masové otravě zasažených lidí, ohrožuje lidstvo nejen z důvodu možného lokálního či celosvětového ozbrojeného konfliktu, ale bohužel i při teroristických akcích jak bylo zmíněno dříve.

Použití chemických látek však nemusí být jen k teroristickým, ale i k protiteroristickým účelům. Příkladem je použití takové látky v Moskvě v říjnu 2002.

23. 10. 2002 se objevila první informace o útoku čečenských teroristů na moskevské divadlo. „...20 až 30 ozbrojených mužů i žen drží v sále bývalého závodního klubu na jihovýchodě Moskvy několik set rukojmích. Útočníci zatím propustili asi 150 lidí – děti, cizinců a příslušníků kavkazských národů. Teroristé vznesli jediný požadavek – aby Moskva ukončila válku v Čečensku a stáhla své vojáky z této severokavkazské republiky...“

Čečenské komando vtrhlo do budovy, kde se každý den hrál populární muzikál Nord-Ost na začátku druhého jednání. Někteří z útočníků však byli v sále již během představení. Útok byl zahájen palbou do stropu, herci byli donuceni usednout do první řady a pak byli zamčeni v šatnách. Teroristé rozmístili po celé budově kilogramy výbušnin a hrozili jejich odpálením při jakémkoliv pokusu o útok z ruské strany. Mezi útočníky bylo také několik žen, oblečených v tradičních muslimských čádorech zakrývajících vlasy i obličej a opásaných výbušninami. Údajně se jednalo o vdovy po padlých čečenských bojovnících. Údaje o počtu rukojmích se zprvu velmi lišily. První zprávy hovořily až o tisícovce rukojmích, později se však ukázalo, že jich bylo kolem 700. Útočníci některé z rukojmích propustili, především ženy, děti a některé cizince, podle policie jich bylo okolo 180. Mezi rukojmími však na 20 dětí zůstalo, stejně jako kolem šedesáti cizinců. Okamžitě po obsazení divadla začala vyjednávání s teroristy. Významní političtí představitelé útok čečenských ozbrojenců na moskevské divadlo odsoudili.

V sobotu 26. 10. brzy ráno vnikla do budovy divadla elitní jednotka Alfa Federální bezpečnostní služby a zadržované rukojmí osvobodila. Ke zneškodnění teroristů použila v té době ještě neznámý plyn. Většina členů komanda, včetně jeho vůdce Mavsara Barajeva, byla zabita. Osvobození divadla však nepřežilo více než 100 rukojmích. Neznámý omamný plyn všechny útočníky uspal a znemožnil jim tak odpálení připravených náloží. Látka měla však fatální účinky na řadu rukojmích, i přesto, že byli včas převezeni do moskevských nemocnic. Kromě padesáti teroristů zemřelo 118 rukojmích. Lékaři totiž nebyli informováni o složení použité látky a nemohli nasadit účinnou léčbu. Na tiskové konferenci bylo uvedeno, že použitá látka byla podle všeho silný narkotizační plyn, který se používá například i v chirurgii při operacích a tento plyn, je-li člověk v nějakém

špatném tělesném stavu, může mít vedlejší účinky jako například zástavu dýchání, kolaps srdeční a nebo poruchy krevního oběhu. O jaký plyn se jednalo nikdo stále neinformoval.

Hodnocení různými sdělovacími prostředky bylo zhruba podobné. Situaci v divadle bezpečnostní síly vyřídily po technické stránce úspěšně. Použití plynu s okamžitým účinkem bylo originální a účinné. Bylo použito chemických látek z oblasti tzv. neletálních zbraní. Policejní složky na celé planetě mají s tzv. policejními plyny zkušenosti a využívají je. Ale jak se ukázalo v divadle, název v sobě nese parodii. Neletální zbraně nejsou nezabíjející, ale zbraně, které „nemusejí“ zabít, pokud se souhra okolností nespikne proti zasaženému člověku. V případě rukojmích se částečně podepsalo na selhání organismu rukojmích mimořádné vypětí. Rukojmí byli stresem trvajícím přes padesát hodin velice vyčerpáni. Především však chyběla koncovka. Lékaři s proškoleným personálem měli být na místě, aby ihned minimalizovali účinky plynu na rukojmích a zajistili základní životní funkce. Byl kritizován zmatek, neefektivita přistavování sanitních vozů, do sanitek byli odnášeni i mrtví lidé a tím byl blokován odvoz dosud žijících, a ti prohrávali boj s časem v improvizované autobusové dopravě do nemocnic. 321 zasažených bylo rozstrkáno prý do 13 různých nemocničních zařízení. Neexistovala tedy koordinace speciálně poučeným týmem. Různí experti dospěli nezávisle na sobě ke stejné domněnce ohledně látky, která byla použita při zásahu. Rusko nakonec přesný název látky neoznámilo. Ministr zdravotnictví Jurij Ševčenko pouze prohlásil, že „...*k neutralizaci teroristů byla použita látka na bázi fentanylových derivátů...*“.

Velmi elegantně to vyjádřil Lev Fjodorov, ruský expert na chemické zbraně. Ten řekl, že ruské ministerstvo zdravotnictví neudělalo svým vyhlášením nic jiného než to, že jen přiznalo výsledky analýz, které udělali lékaři v Německu, kam převezli dva pacienty z Moskvy a kde bylo zjištěno, že jednou z látek, které se v těle našly, byl fentanyl. Lev Fjodorov v této souvislosti ale upozornil na to, že v divadle nebyl použitý čistý fentanyl, ale jeho deriváty, které se navíc i v lékařské praxi nepoužívají čisté, ale ve směsi a právě v tom bylo tajemství ruské strany, že fentanyl byl pravděpodobně namíchaný v jistém poměru s jinými plyny a tento recept si ruská strana nechala pro sebe. Ruské straně se tedy podařilo útočníky zneškodnit, ale s relativně velkými ztrátami na životech rukojmích. Celá organizace záchranných prací se ruské straně nepovedla a některé ruské praktiky, především ohledně poskytování informací svým občanům byly v médiích přirovnávány k dobám Sovětského svazu.

Podobných příkladů v menším měřítku by se našla celá řada. V Tabulce 11.1. jsou uvedeny některé klíčové události, spojené s vývojem, únikem nebo použitím toxických látek.

*Tabulka 11.1 Některé klíčové události spojené s únikem/použitím chemických látek.*

Rok(y)	Událost
2000 př. n. l.	toxické dýmy v Číně indukující spánek
4. století př. n. l.	Spartakus – toxické dýmy
184 př. n. l.	Hannibal – koše s jedovatými hady
1168	Fustat (Káhira) – použití „řeckého ohně“
1422	Karlštejn – obsah žump ( $H_2S$ )
1456	Bělehrad – krysy s arsenikem
19. století	admirál Dundonald – návrh použití chemikálií ve válce
1914–1918	1. světová válka – počátek chemické války
1918–1939	vývoj nových OL a prostředků ochrany
17. červen 1925	Ženevský protokol

Rok(y)	Udalosť
23. prosinec 1936	Lange a Krugerová – syntéza tabunu
1940–1945	koncentrační tábory – kyanovodík
1943	syntéza sarinu
1943	Hofmann a Stoll – syntéza LSD-25
1945	Kuhn – syntéza somanu
1950	počátky V látek
1961–1968	výroba VX
1961 –1971	Vietnamská válka – herbicidy (znečištění dioxinem)
1962	BZ součástí vojenských arzenálů
1970	bicycklé fosfáty jako možná OL pro CHZ
1976	Seveso – únik dioxinu
1980	zprávy o látce se střední těkavostí (intermediate volatility agent)
1984	Bhópál – únik methylisokyanátu
1985	rozhodnutí o výrobě binárních CHZ
1986	demonstrace CHZ USA (Tooele)
1987	Konference o odzbrojení
1987	výroba binárních CHZ
1988	Halabja – použití sirného yperitu
1980–1990	zprávy o nové NPL (Novičok)
1989	Konference o chemickém odzbrojení v Paříži
1990	návštěva vojenského zařízení v Zemianskych Kostolanech americkou delegací
1991	válka v Perském zálivu – syndrom válečných veteránů
1992	zničení zásob BZ látky v USA
1992	finalizace textu budoucí Úmluvy (CWC) na Konferenci o odzbrojení
1993	podpis CWC v Paříži
1993	zřízení Přípravné komise CWC
1994	CHZ Iráku zničeny
1994	Óm šinrikjó – sarinový útok v Matsumotu
1995	Óm šinrikjó – sarinový útok v tokijském metru
29. duben 1997	CWC vstoupila v platnost, zřízení OPCW v Haagu
2000	intenzifikace výzkumu o neletálních zbraních
2002	incident v moskevském divadle – použití derivátů fentanylu proti teroristům
29. duben 2012	termín, kdy podle CWC mají být v členských státech zničeny CHZ; bude prodloužen

Závěr této kapitoly vlastně nemůže být dopsán. Dopíše jej další historie. Může být optimistický, a tím by historie používání CHZ mohla skončit. Může být i pesimistický, a pak se v pokračování této publikace objeví další údaje o obětech použití CHZ, i když úmluva o jejich zákazu a likvidaci už existuje. Přesto – anebo právě proto – je nutné, abychom byli schopni otravy způsobené CHZ, resp. kterýmikoliv toxickými látkami úspěšně léčit. Proto je nutné tyto látky syntetizovat, charakterizovat, znát jejich účinky a hledat antidota. Riziko zneužití zde bude existovat vždycky, ale připravenost na něj následky použití CHZ výrazně sníží.

## 11.2. BOJOVÉ OTRAVNÉ LÁTKY ZNEUŽITELNÉ V CIVILNÍM SEKTORU

### 11.2.1. OBECNÝ PŘEHLED OTRAVNÝCH LÁTEK (OL)

**Otravná látka** je každá chemická látka, která způsobí smrt, dočasný zneschopnění nebo trvale poškození lidí nebo zvířat prostřednictvím chemického účinku na životní procesy. Mohou též způsobit zničení nebo znehodnocení potravin, hospodářských plodin, polních kultur a znemožnit nebo ztížit použití zamořeného materiálu a techniky. Mechanismy působení OL se dají obecně charakterizovat jako interakce látky s biologicky aktivní makromolekulou – bílkovinou, nukleovou kyselinou, enzymem apod. Tím je narušena fyziologická funkce makromolekuly a dochází k poškození funkcí organismu.

#### 11.2.1.1. Rozdělení OL

OL se obvykle posuzují podle bojového určení nebo podle povahy poškození lidského organismu v důsledku expozice OL. Jejich výsledný efekt závisí na jejich fyzikálních a chemických vlastnostech (především jejich stálosti) a na jejich biologických vlastnostech (především toxicitě). **V současné době je základním kritériem pro klasifikaci BOL jejich bojové určení, podle kterého se BOL dělí na:**

- **OL smrtící**, schopné v bojových koncentracích způsobit v krátké době usmrcení živé síly nebo těžké poškození zdraví,
- **OL zneschopňující a oslabující**, schopné svými účinky způsobit zneschopnění živé síly k dalšímu vedení bojové činnosti a tím znemožnit nebo podstatně omezit plnění bojových úkolů zasaženými,
- **OL k zasažení rostlinstva**, schopné likvidovat zelené části rostlin, ničit úrodu kulturních plodin a určené ke sterilizaci půdy.

V současné době se podle **povahy poškození organismu** otravné látky dělí na:

- **nervově paralytické látky** (nerve agents), které narušují cholinergní přenos nervového vzruchu cestou ireverzibilní inhibice cholinesteráz – tabun (GA), sarin (GB), soman (GD), cyklosin (GF), VX látka,
- **zpuchýřující OL**, které vyvolávají cytostatické účinky s následnou nekrózou a vazivovou regenerací v místě kontaktu – yperity (HD, HN), lewisit (L), fosgenoxim (CX),
- **všeobecně jedovaté OL**, které narušují buněčné dýchání a oxidativní procesy v buňce – kyselina kyanovodíková (AC), kyanidy, chlorkyan (CK),
- **dušivé OL**, které vyvolávají toxický otok plic poškozením membrán plicních alveolů – fosgen (CG), difosgen (DP), chlorpikrin (PS),
- **psychicky a fyzicky zneschopňující OL**, vyvolávají narušení vyšších nervových funkcí a narušení nervosvalové koordinace – BZ látka, LSD, fencyklidin, tremorogeny,
- **dráždivé OL**, vyvolávají intenzivní dráždění senzitivních zakončení nervů spojené s intenzivní bolestí – CS látka, CR látka, adamsit (DM).

Dalším důležitým kritériem rozdělení OL je jejich stálost v polních podmínkách, podle níž se OL dělí na **stálé OL** (trvalé, perzistentní), způsobující střednědobé zamoření (např. VX látka, yperit) a **nestálé OL** (prchavé, neperzistentní), způsobující jen krátkodobé zamoření (např. sarin, soman).

### 11.2.1.2. Toxicita otravných látok

Toxické vlastnosti OL použitých ve formě par nebo aerosolu bývají nejčastěji charakterizovány:

- střední prahovou koncentrací  $ICt_{50}$  (koncentrace OL, která po čase  $t$  vyvolá u 50 % zasažených jedinců rozvoj prahových příznaků poškození),
- střední zneschopňující koncentrací  $ECt_{50}$  (koncentrace OL, která po čase  $t$  vyvolá u 50 % zasažených osob dočasné zneschopnění), nebo
- střední letální koncentrací  $LCt_{50}$  (koncentrace OL, která po čase  $t$  usmrtí 50 % exponovaných jedinců).

Hodnoty  $ICt_{50}$ ,  $ECt_{50}$  a  $LCt_{50}$  vyjadřují příslušnou inhalační zátěž organismu vyjádřenou součinem koncentrace OL a expozičního času (zpravidla za 1 minutu) o rozměrech mg nebo g.min.m<sup>-3</sup>. Tento součin doby a koncentrace je jistým zjednodušením, které neplatí v celém rozsahu koncentrací a času, zvláště u OL, které podléhají v organismu detoxikačním pochodům. Přesto však představuje pro reálné polní podmínky (bojová koncentrace) významný údaj, umožňující vzájemné srovnání toxicity jednotlivých OL, především pak těch, u nichž převažuje kumulativní účinek.

Je-li délka expozice organismu účinkům OL delší než 1 minuta, klesá úměrně s ní hodnota uvedených ukazatelů.

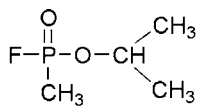
Při použití OL v kapalném či pevném stavu se toxický účinek vyjadřuje buď prahovou, nebo střední zneschopňující, popř. střední letální dávkou, tedy hodnotami  $ID_{50}$ ,  $ED_{50}$  nebo  $LD_{50}$ , obvykle v hmotnostních jednotkách na jednotku tělesné hmotnosti (např. v mg.kg<sup>-1</sup>).

### 11.2.2. NERVOVĚ PARALYTICKÉ LÁTKY (NPL)

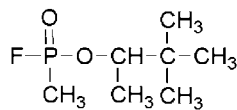
**Nervově paralytické látky (NPL)** patří mezi nejaktuálnější a nejvýznamnější OL. Jedná se o organické sloučeniny fosforu (organofosfáty – OF), vyznačující se vedle vysoké toxicity rychlým nástupem účinku a průnikem do organismu všemi branami vstupu a tedy jsou vojensky i teroristicky snadno použitelné. Je nutno uvést, že sloučeniny stejné základní struktury se používají v průmyslu jako změkčovačla, hydraulické kapaliny, pro nehořlavé úpravy, ve veterinární či humánní medicíně jako léčiva či jako sloučeniny k výzkumu nervových funkcí. Nejširšího použití dosáhly tyto látky v zemědělství jako insekticidy (látky k hubení hmyzu), které jsou běžně dostupné. Dělí se na:

- **G látky**, mezi něž patří tabun (O-ethyl-dimethylamidokyanofosfát), sarin (O-isopropyl-methylfluorofosfonát), cyklosin (cyclohexylmethylfluorofosfonát) a soman (O-pinakolylmethylfluorofosfonát), jsou bezbarvé kapaliny rozpustné ve vodě i organických rozpouštědlech bez výraznějšího zápachu. Je pro ně charakteristická vysoká těkavost, takže nejpravděpodobnější branou vstupu jsou dýchací cesty. Vydrží v terénu bez ztráty toxicity 12–24 hodin.
- **V látky: látka VX** (O-ethyl-S/2-diisopropylaminoethyl / methylthiofosfonát), v chemicky čistém stavu bezbarvá kapalina bez výraznějšího zápachu. Je pro ni charakteristická velmi nízká těkavost, takže vydrží v ovzduší, ve vodě a v terénu velmi dlouhou dobu (týdny až měsíce). Ve vodě je špatně rozpustná, zato v organických rozpouštědlech a tucích je rozpustná velmi dobře. Existuje i ruská a čínská VX látka (analogy VX).
- **Látka se střední těkavostí** označovaná jako GP nebo GV se svými fyzikálně chemickými vlastnostmi příliš neliší od ostatních NPL. Svým chemickým složením se pohybuje mezi G a V látkami (dimethylamido-O/2-dimethylaminoethyl / fluorofosfonát). V terénu vydrží déle než G látky (dny), ale není tak stálá jako VX. Její odparnost je vyšší než u VX látky, ale nižší než u G látek. Chemická struktura některých NPL a OF sloučenin je uvedena na obr. 11.2 a 11.3.

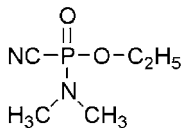
Obrázek 11.2. Chemická struktura některých NPL.



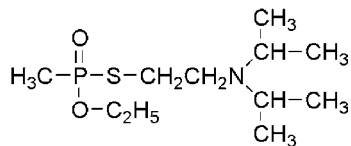
Sarin



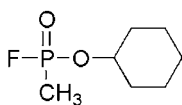
Soman



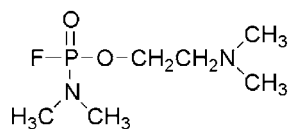
Tabun



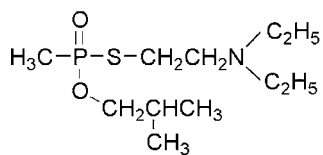
VX



Cyklosarin



GV



SU - VX



Akutní toxicita G látek kolísá v závislosti na bráně vstupu. Střední letální koncentrace v ovzduší vedoucí po 1minutové expozici ke smrti 50 % exponovaných nechráněných osob se pohybuje mezi 0,03 a 0,08 mg/l. Střední smrtná dávka při zamoření nechráněné kůže se pohybuje mezi 0,7 až 7 mg/kg hmotnosti exponovaného jedince. Látka VX je toxicitější než G látky. Střední letální koncentrace aerosolu VX látky v ovzduší vedoucí po 1minutové expozici ke smrti 50 % exponovaných nechráněných osob se pohybuje kolem 0,036 mg/l. Střední smrtná dávka při zamoření nechráněné kůže se pohybuje kolem 0,07 mg/kg hmotnosti exponovaného jedince.

Pro GV látku jsou nebezpečné všechny brány vstupu. Její střední smrtná dávka při zamoření nechráněné kůže se pohybuje kolem 1,36 mg/kg hmotnosti exponovaného jedince. Toxicity některých OF/NPL určené experimentálně u laboratorního potkana a odhadnuté pro člověka jsou uvedeny v Tabulce 11.2.

*Tabulka 11.2 Toxicity různých OF/NPL u laboratorního potkana (experimentální data) a člověka (odhady).*

LÁTKA	TOXICITA (LD <sub>50</sub> )			
	<sup>a</sup> i. m., lab. potkan (mg/kg)	<sup>a</sup> p. o., lab. potkan (mg/kg)	<sup>b</sup> p. o., člověk (mg/70kg)	<sup>c</sup> i. m., člověk (mg/kg)
VX	12–16	0,08–0,09	5	20–25
sarin	200	0,7–0,9	8–12	-
soman	70	0,5–0,6	7–12	-
GV	17	0,19	8	20–25
DFP	800	1–13	20–80	40–50
TEPP	850	2–15	30–100	-
paraoxon	300–500	3	30–50	300–350
parathion	500–900	6–7	50–200	2 800–3 000
dichlorvos, DDVP	17 440	62	500–1 000	150–200
trichlorfon	230 000	625	gramy	-
systox	3 110	9–14	20–100	4 000
dimethoat	1 000–2 000	215–270	1–2 g	-
chlorfenvinfos	5 000	15	40–100	-
dicrotofos	7–10 000	22	100–200	-
diazinon	50–80 000	100–150	700–1 200	-
fosfamidon	10–15 000	27,5	100–180	-
malathion	-	800–1 200	gramy	-

<sup>a</sup>experimentální data z literatury (Bajgar, 2004)

<sup>b</sup>odhadnutá data z literatury (různé zdroje)

<sup>c</sup>odhadnutá data podle postupu uvedeném v cit. (Bajgar, 2009)

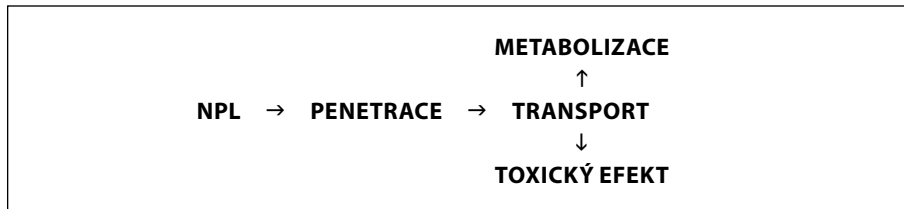
**Mechanismus účinku** NPL je realizován cestou ovlivnění cholinergního přenosu nervového vzruchu, který je na synapsích zprostředkován neuromediátorem acetylcholinem. Aby neuromediátor působil jen nezbytně krátkou dobu pro přenos vzruchu, musí být ihned



po provedeném přenosu vzruchu rozložen, což se děje katalytickým působením enzymu acetylcholinesterázy (AChE, EC 3.1.1.7). Základním mechanismem účinku NPL je snížení aktivity (inhibice) AChE v centrálním i periferním cholinergním nervovém systému, což vede k narušení cholinergního přenosu nervového vzruchu s nahromaděním acetylcholinu na receptorech a následným dlouhodobým nadměrným drážděním cholinergních receptorů.

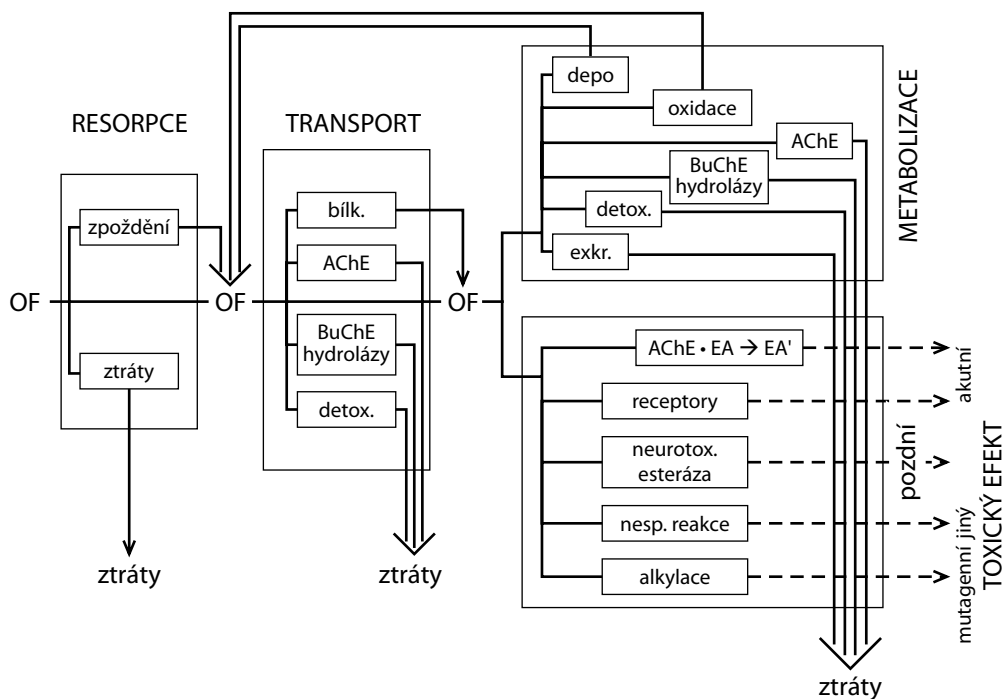
Účinek těchto látek se dá schematicky znázornit jako základní čtyři reakce, kterých se v organismu OF účastní (obr. 11.4). NPL po expozici penetruje (PENETRACE) přes biologické bariéry podle brány vstupu (kůže, spojivky, plíce aj.) do transportního systému – krevního oběhu (TRANSPORT), odkud je distribuována na místa METABOLIZACE a TOXICKÉHO EFEKTU. V krvi jsou přítomny enzymy AChE v erythrocytech nebo butyrylcholinesteráza (BuChE, EC 3.1.1.8) v plazmě. Jejich funkce zde není úplně objasněna, ale vzhledem k tomu, že mají totožné vlastnosti jako enzymy v nervovém systému jsou inhibovány také. Inhibice AChE v erythrocytech pak odpovídá tíži intoxikace. Toto jednoduché schéma, odpovídající osudu jakékoliv látky v organismu se dá pro OF včetně NPL rozšířit (obr. 11.5).

Obrázek 11.4. Čtyři základní reakce, které probíhají v organismu po expozici NPL.

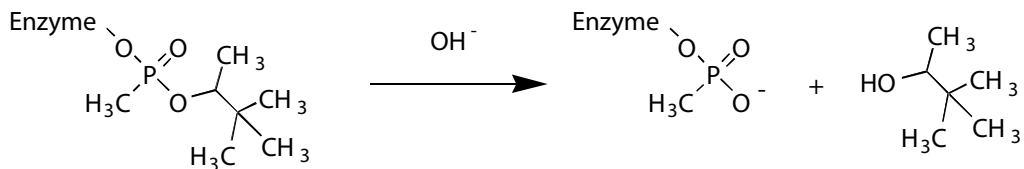


Celé schéma představuje organismus, do kterého OF penetruje přes biologické bariéry. Při jiném než i.v. podání je díky absorpci pozorováno zpoždění a současně nastávají ztráty OF, než se látka dostane (při i.v. podání je to přímo) do transportního systému – do krevního oběhu. Tímto systémem je OF distribuován na místa metabolického a toxického efektu. V transportním systému však nastávají opět ztráty: látka je vázána na bílkoviny; současně reaguje s krevními enzymy (erythrocytární AChE a plazmová BuChE); u některých NPL se projeví i hydrolýza díky nespecifickým esterázám) a některé OF mohou být v plazmě přímo hydrolyzovány enzymy (fosforylfosfatáza, paraoxonáza). Všechny tyto reakce spotřebovávají OF, který se dostal do krve a tak se zvyšují ztráty – tj. množství látky, které se dostane až k cílovým orgánům. Na místech metabolizace (zejména játra) se může NPL opět detoxikovat (popř. i exkretovat) a reaguje se zde přítomnými cholinesterázami. Může se však i ukládat do tkáňových depot (např. pro soman v kůži, plicích). Zvláštním případem je oxidační reakce, typická spíše pro OF insekticidy obsahující P=S vazbu: tyto sloučeniny jsou oxidovány na oxoderiváty (změna P=S vazby na P=O vazbu), které jsou toxicitější (tzv. letální syntéza) a jsou znovu vyplaveny do oběhu a mohou působit další vlnu intoxikace. Typickým příkladem této reakce je oxidace malathionu na malaoxon nebo parathionu na paraoxon. V místě toxického efektu probíhá inhibice AChE na reaktivovatelný a později na nereaktivovatelný (u některých NPL jako je soman a sarin) komplex (tzv. stárnutí, aging, inhibované AChE). Podstatou je odštěpení alkyly z komplexu enzym-inhibitor a dealkylovaný enzym (zestárlý, aged) již není reaktivace oximy schopen – tedy není přístupný účinku reaktivátorů, což se projeví v obtížnosti terapie – podání reaktivátorů je neúčinné (obr. 11.6).

Obrázek 11.5. Schéma účinku OF/NPL v organismu.

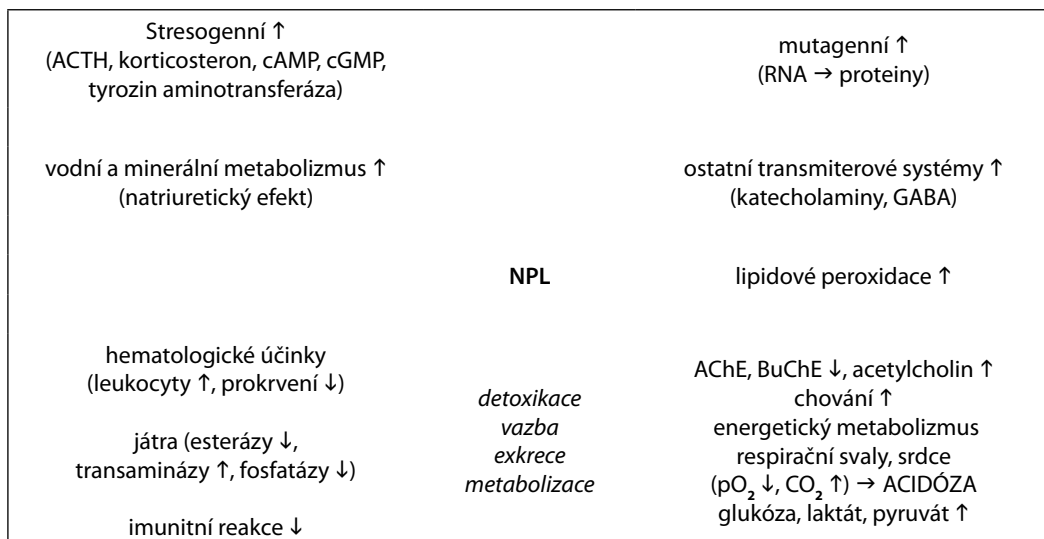


Obrázek 11.6. Podstata stárnutí inhibované (v tomto případě inhibované somanem) AChE (agingu).



Látka však může reagovat přímo i s cholinergními receptory. Některé OF insekticidy mají i alkylační vlastnosti. Jsou pozorovány i nescifické reakce stresogenního charakteru. Současně některé OF (spíše insekticidy) inhibují tzv. neurotoxickou esterázu, což je příčinou pozdního neurotoxického efektu. Komplexní účinek OF sloučenin včetně NPL je možné vyjádřit následujícím schématem (obr. 11.7).

Obrázek 11.7. Schematické znázornění reakcí, kterých se NPL v organismu účastní.



škrtnout závorky u šipek „)“  
prosim vysvetlit

Studium účinku NPL však zasahuje do farmakologie obecně a proto je možné – alespoň stručně – uvést několik historických poznámek. Na počátku 20. století bylo známo, že nervové impulsy se šíří po nervových vláknech jako elektrický potenciál. Nebylo však jasné, jak se děje přenos z jednoho neuronu na druhý nebo z neuronu na efektor. Na izolovaném srdečním preparátu bylo pozorováno, že stimulace vagu způsobí zpomalení srdeční frekvence. Objevily se hypotézy, že tento jev je způsoben uvolňováním nějaké substance („Vagusstoff“, později identifikován jako acetylcholin) mezi nervem a svalem, ale experimentálně se to jednoznačně prokázat nedařilo. Až teprve jednoduché experimentální uspořádání tuto otázku vyřešilo: u dvou izolovaných preparátů srdce ve společné inkubační lázni, z nichž jeden byl elektricky stimulován, se i u nestimulovaného preparátu objevila odpověď. Současně však vyvstala i otázka, jak je uvolňovaná látka odplavena nebo rozložena, aby působila jen dobu nezbytně nutnou. Odbourávání acetylcholinu způsobil enzym ze skupiny esteráz – AChE – a pak byla zkoušena celá řada inhibitorů včetně NPL.

Klinickým důsledkem nadměrného dráždění cholinergních receptorů jsou v závislosti na jejich lokalizaci a typu **muskarinové, nikotinové a centrální klinické příznaky (akutní cholinergní krize)**, které jsou charakteristické pro akutní fázi intoxikace. Spontánní znovuoobnovení aktivity (reaktivace) inhibovaného enzymu probíhá velmi pomalu, stejně jako syntéza AChE de novo. Reaktivaci inhibované AChE je možné urychlit látkami, které se nazývají reaktivátory. Jejich účinek však závisí na rychlosti již zmíněného procesu stárnutí (dealkylace), při které je inhibovaná AChE změněna tak, že je účinku reaktivátorů nepřístupná, je v tzv. nereaktivovatelné formě. Rychlost dealkylace inhibované AChE závisí na době kontaktu enzymu s NPL a na chemické struktuře inhibitoru. Z NPL nejrychleji dealkyluje AChE inhibovaná somanem (poločas dealkylace se pohybuje řádově v minutách), zatímco nejpomalejší reaktivací je charakterizován účinek látky VX (poločas dealkylace se pohybuje řádově ve dnech). Tento fakt významně ovlivňuje efekt léčby intoxikací těmito látkami.

U všech organických sloučenin fosforu včetně NPL byly pozorovány i účinky nesouvisějící přímo se zásahem do cholinergního přenosu nervového vzruchu, označované jako **nespecifické** nebo **necholinergní účinky NPL**, které se obvykle manifestují později. Mezi nejvýznamnější

nespecifické účinky NPL patří účinek charakterizovaný obecnou stresogenní reakcí. Významný je i podíl nespecifických účinků NPL, vedoucích k morfoloickému poškození nervové tkáně. Bezprostřední příčinou poškození neuronů po akutní intoxikaci NPL se podle posledních výzkumů jeví nadměrné vyplavení glutamátu v důsledku stimulace glutamatergických neuronů obsahujících jiný typ receptorů N-methyl-D-aspartátu (NMDA). Aktivace NMDA receptorů vede k nadměrné akumulaci vápníku uvnitř neuronů a následné neuronální smrti. V důsledku morfoloického poškození některých oblastí mozku zůstávají po akutní intoxikaci NPL dlouhodobé neurologické následky, které mohou být patrné i několik let po akutní expozici NPL.

Podle druhu a lokalizace rozeznáváme **muskarinové**, **nikotinové** a **centrální příznaky**.

**Muskarinové příznaky** intoxikace se projeví zúžením zornic (míóza), na ciliárním svalu (porucha akomodace), spojivkách a nosní sliznici (překrvení a otok), na slinných, slzných a potních žlázách (zvýšené slinění, slzení a pocení), na sliznici a hladké svalovině dýchacích cest (zvýšená sekrece bronchiálních žlázek, zúžení bronchů), na hladké svalovině trávicího traktu a močového měchýře (zvýšená střevní peristaltika, bolesti až kolikovitého charakteru). Na srdci je pozorována bradykardie a pokles krevního tlaku.

**Nikotinové příznaky** jsou charakterizovány svalovou ochablostí, třesem a záškuby jednotlivých příčně pruhovaných svalů, postupně se rozšiřující na všechny kosterní svaly těla. Svalové fascikulace brzy přecházejí v intenzivní tonicko-klonické křeče, které mohou vyústit až v ochrnutí (paralýzu) kosterního svalstva. Tento stav je krajně nebezpečný především v případě paralýzy dýchacího svalstva a následného výrazného omezení dýchání.

*Tabulka 11.3 Hlavní příznaky otrav OF/NPL včetně časového odhadu.*

CENTRÁLNÍ		
NPL (minuty)	závratě, úzkost, nesoustředění, ztráta koncentrace, zmatenost, dechový útlum, křeče	OF (hodiny)
MUSKARINOVÉ		
0-5	zvýšená sekrece – rhinorrhea, salivace,	0-1
5-10	lakrimace, bronchorrhea, pocení,	1-3
0-15	míosa, bolest/selhání akomodace, abdominální křeče,	3-8
	bradykardie, hypotenze, nucení k močení	
NIKOTINOVÉ		
20-60	svalová slabost, fascikulace, křeče, generalizované křeče až opistotonus	2-8
SMRT		
0-60	selhání dechové a srdeční činnosti	2-24

**Centrální příznaky** jsou charakterizovány depresiemi dechových a kardiovaskulárních center v oblasti prodloužené míchy, bolestmi hlavy, úzkostí, nadměrnou emoční labilitou, napětím, neklidem, závratěmi, depresivními stavy, zmateností, neklidem, poruchami hybnosti a nezřídka i bezvědomím. Bezprostřední příčinou smrti v případě těžkých až smrtelných intoxikací bývá

akutní respirační insuficience daná poruchou funkce dechových center a paralýzou dýchacích svalů včetně bránice. Těžká dechová nedostatečnost postupně vede k zástavě dechu a zástavě srdce. Časový průběh intoxikace se podle expozice pohybuje pro NPL v minutách, pro OF insekticidy v hodinách (Tab. 11.3).

V případě překonání akutní cholinergní krize je klinický obraz těžké akutní intoxikace NPL charakterizován celkovým metabolickým rozvratem především v důsledku dlouhodobé hypoxie a acidózy. Po akutní těžké intoxikaci NPL mohou přetrvávat především neurologické a neuropsychické příznaky, mezi nimiž dominují zvýšená únava, poruchy spánku, emoční labilita, úzkostné až depresivní stavy a především poruchy retence paměti, učení a koncentrace.

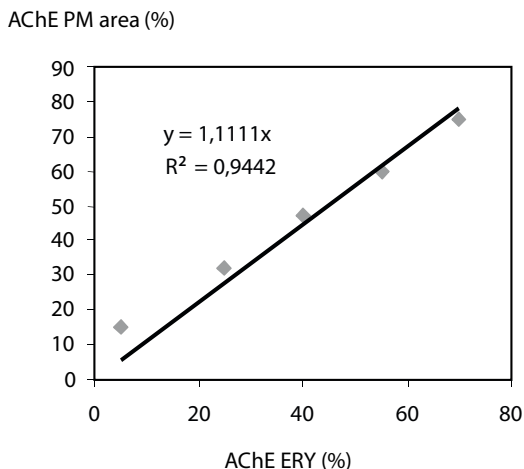
**Pozdní neurotoxický efekt** je stav, který je charakterizován motorickými a senzorickými poruchami, histologickými změnami v periferních neuronech (degenerace axonů a následná degenerace myelinu), inhibicí a později dealkylací tzv. neurotoxické esterázy. Je způsoben jen některými organofosforovými inhibitory cholinesteráz, hlavním reprezentantem je tri-*o*-kresylfosfát. Klinický průběh je charakterizován asi v 30–40 % anamnézou akutní otravy, avšak vyskytuje se u expozice, která nemusí být klinicky diagnostikována. Následuje období latence, které je v podstatě bezpříznakové a může trvat asi od 7 dní do 1 měsíce. Po období latence může nastat fáze cholinergního dráždění, která je charakterizována zvýšenou sekrecí z horních dýchacích cest, slzením, faryngitidou a laryngitidou. Dále se vyskytují bolesti až parestesie končetin. Charakteristickým příznakem jsou bolesti až křeče v lýtkách. Pak následuje během několika hodin obrna volních pohybů. Jde o paralýzu s minimálním postižením sensitivní inervace, která trvá 1–2 měsíce. Pak následuje stadium denervace a po něm se vyvíjí těžká atrofie svalů horních i dolních končetin (2–6 měsíců). Pak může následovat částečná reparace, avšak období rekonvalescence může být velmi dlouhé (roky). Pro teroristické použití by nejpravděpodobněji pro NPL přicházelo v úvahu inhalační podání. Na základě dosud popsanych výsledků jsme se pokusili odhadnout příznaky otravy NPL podle její závažnosti a současně odhadnout koncentrace NPL, které by tyto příznaky působily.

K rychlé a včasné **diagnostice akutních otrav NPL** může přispět především anamnéza společně s detekcí a identifikací příslušné noxy, vyšetření klinického stavu otráveného a laboratorní vyšetření krve. Nejvýznamnějším laboratorním vyšetřením je stanovení aktivity krevních cholinesteráz (plazmatické BuChE či erytrocytární AChE). Výrazná inhibice těchto esteráz má obvykle přímou příčinnou souvislost s otravou OF sloučeninami včetně NPL, i když v diferenciální diagnostice (pokud otravná látka nebyla detekována) je nutné uvažovat ještě o otravě karbamáty.

U krevních enzymů (AChE a BuChE) byla prokázána korelace mezi tíží příznaků a stupněm jejich inhibice enzymů a úzký vztah mezi aktivitou AChE v krvi (erytrocytech) a v místě cílového zásahu – pontomedulární oblasti mozku, kde jsou lokalizována centra pro řízení dýchání inervovaná cholinergně (obr. 11.8).

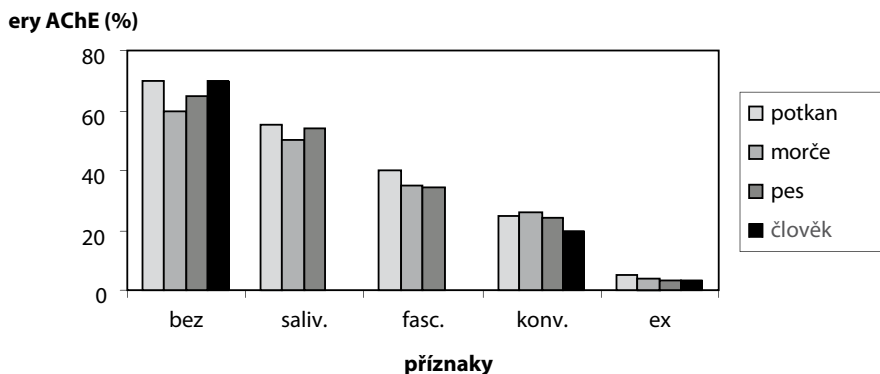
Pro NPL (i sarin) pak erytrocytární AChE lépe odráží tíži intoxikace než plazmová BuChE. Obojí (AChE i BuChE) je však pro diagnostické účely možno využít. Existuje řada experimentálních prací na zvířatech zabývajících se touto problematikou a existují i údaje o lidských otravách (experimentální, náhodné, při teroristických útocích v Japonsku) a u velké části i z nich je známa aktivita buď AChE nebo BuChE. Na základě těchto údajů je tedy možné odhadnout poměrně dobře podle stupně inhibice cholinesteráz i tíži otravy a současně i dávku, která tyto příznaky působí (obr. 11.9). Je možné přitom využít údajů zejména z Japonska, kde sice není známa přesná dávka, ale většinou byla sledována aktivita krevních cholinesteráz. Kombinací těchto údajů na zvířatech a člověku byl proveden odhad symptomů pro stupeň inhibice cholinesteráz sarinem u člověka (obr. 11.9) i odhad humánní toxicity (viz tab. 11.2).

Obrázek 11.8. Korelace mezi aktivitou AChE v mozku (PM-pontomedulární oblast) a erythrocytech po expozici sarinem u laboratorního potkana.



Obrázek 11.9. Změny aktivity AChE (erythrocyty) a příznaky otravy sarinem (bez – bez příznaků, saliv. – slinění, fasc. – svalové záškuby, konv. – křeče, ex – uhynutí).

Změny aktivity AChE (erythrocyty) a pozorované symptomy otravy sarinem



### Terapie otrav NPL

Vzhledem k bezprostřednímu ohrožení života v případě závažných intoxikací musí být terapie zahájena co nejdříve. Proto má zásadní význam **první pomoc**, která by měla zahrnovat:

- podání látek specificky zabraňujících toxickému účinku NPL – **antidot (antidotní terapie)**,
- zamezení dalšího pronikání jedu do organismu cestou opuštění zamořeného prostoru, nasazení prostředků individuální ochrany a odmoření zasažených míst, v případě perorální otravy výplach žaludku s přísadou živočišného uhlí,
- zabezpečení základních životních funkcí (při zástavě dechu umělé dýchání z plic do plic po odmoření obličeje nebo pomocí křísících přístrojů, při zástavě srdeční činnosti nepřímá masáž srdce, stabilizovaná poloha při bezvědomí).

Základem **antidotní terapie** je podávání anticholinergik společně s reaktivátory cholinesteráz. Podání musí být přitom jednoduché a rychlé a v době co nejkratší po expozici. K tomu je nejlepší použít individuálního autoinjektoru obsahujícího příslušná antidota. Základní antidotní terapie skládající se z anticholinergika a reaktivátoru AChE je obvykle doplněna antikonvulzivní terapií. Lékem volby v této oblasti je stále považován diazepam v dávce 10 mg i.m. V případě závažné intoxikace vedoucí k akutní respirační insuficienci je třeba počítat s podporou dýchání a srdeční činnosti a regulaci vnitřního prostředí (acidózy).

Jako antidotní prostředky první pomoci se v AČR používají **autoinjektory**, obsahující příslušná antidota. **Autoinjektor je prostředek pro jednoduché a rychlé podání roztoku látky intramuskulární cestou.** Obsahuje roztok účinné látky/látek v komoře a skrytou injekční jehlu. Proti neočekávanému použití (spuštění) je zajištěn pojistkou. Při použití je nutné odjistit a tlakem na tkáň (většinou přední plocha stehna přes oděv) se docílí vystřelení jehly a vstříknutí příslušného roztoku do svalu. Předpokládá se – vzhledem k nutnosti urgentního zásahu – že podání není provedeno za sterilních podmínek. V současné době je AČR vybavena autoinjektorem COMBOPEN (obsahující anticholinergikum atropin a reaktivátor obidoxim) a autoinjektorem DIAZEPAM obsahující antikonvulzivum diazepam (viz dále). Oba autoinjektory slouží k podání první dávky antidot k nejdříve po zasažení, přičemž pořadí (nutno dodržet!) je COMBOPEN a pak DIAZEPAM.

Farmakologickou náplň autoinjektoru je možné obměňovat, takže je možné použít např. i autoinjektor s náplní analgetika nebo antiemetika.

**Anticholinergika (funkční, symptomatická antidota).** Lékem volby ve skupině anticholinergik je na celém světě považován **atropin**. Podává se i.m. nebo i.v. v dávce 2–4 mg opakovaně v 10–30minutových intervalech. Pokud je to možné, je výhodné podávat atropin v infuzi. V podávání atropinu se pokračuje do prvních příznaků atropinizace (mydriáza, zčervenání kůže, suchost sliznic, tachykardie). Celková dávka atropinu může dosáhnout až 100 mg za 24 hod. V případě těžkých intoxikací je možné doplnit atropinizaci podáváním jiných anticholinergik s převahou centrálního účinku jako je **benaktyzin**.

**Reaktivátory AChE (kauzální antidota)** umožní návrat k normálnímu přenosu cholinergního nervového vzruchu cestou reaktivace inhibované AChE. Nejběžnějšími dosud používanými reaktivátory ve světě jsou pralidoxim (2-pyridiniumaldoxim-N-methyljodid) známý pod názvem 2-PAM a obidoxim (bis-/4-pyridiniumaldoxim-N-methyl / ether dichlorid), vyráběný pod názvem Toxogonin®. Pro AČR byl navíc vyvinut oxim s podobnou strukturou methoxim (RENOL) (N,N'-trimethylen/4-pyridiniumaldoxim / dichlorid). Pátrání po nových, účinnějších oximech vedlo k zavedení dosud nejúčinnějšího reaktivátoru HI-6 do léčebné praxe (prostředek ANTIVA).

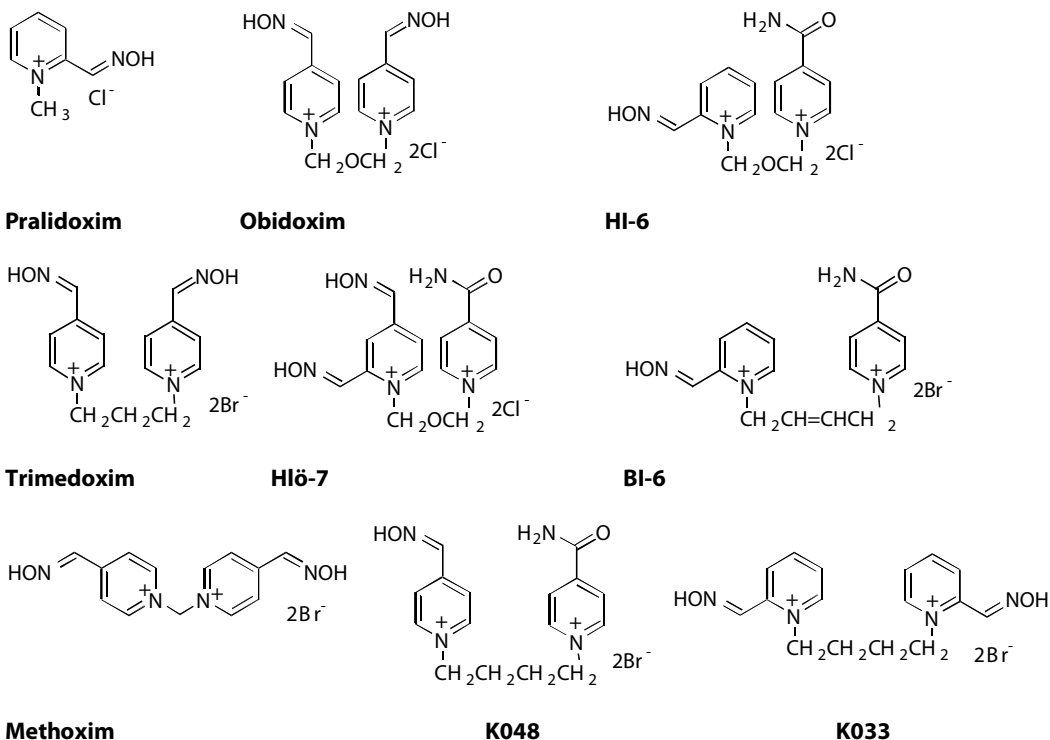
Na rozdíl od anticholinergik je opakované podávání reaktivátorů zvláště u otravy NPL s rychlou dealkylací inhibované AChE diskutabilní. Ideálním testem k ověření oprávněnosti opakované terapie reaktivátory AChE je laboratorně provedený test reaktivovatelnosti erytrocytární AChE z krevního vzorku zasaženého. Existují i další, svou antidotní účinností srovnatelné oximy s reaktivátorem HI-6 (HLo-7) a řada nově vyvíjených, které jsou však jen ve stadiu výzkumu (obr. 11.10).

Základní antidotní terapie skládající se z anticholinergika a reaktivátoru AChE je obvykle doplněna **antikonvulzivní terapií**. Lékem volby v této oblasti je stále považován **diazepam** v dávce 10 mg i.m. Uvažuje se současně o použití alprazolamu nebo clonazepamu, ale především midazolamu. V případě závažné intoxikace vedoucí k akutní respirační insuficienci je třeba počítat s arteficiální ventilací spojenou s oxygenoterapií, farmakologickou podporou dýchání (Syntophyllin 240 mg i.v. po 4 hodinách) a regulací acidózy (infuze bikarbonátu).

**Farmakologická profylaxe** je založena na zvýšení odolnosti organismu vůči NPL a současně na zvýšení účinnosti následné antidotní terapie. Většina armád světa používá k farmakologické profylaxi proti NPL reverzibilní inhibitor cholinesteráz, karbamát pyridostigmin. Pro AČR bylo vyvinuto originální směsné profylaktické antidotum proti otravám NPL obsahující vedle pyridostigminu dvě anticholinergní látky s převahou centrálního účinku – benaktyzin a trihexyfenidyl. Účinnost tohoto směsného profylaktika nazvaného PANPAL je signifikantně vyšší než účinek samotného pyridostigminu především v případě intoxikací somanem. Navíc je PANPAL bezpečnější, neboť eliminuje potenciální nežádoucí účinky pyridostigminu. Jako poslední (2003) byl do výzbroje AČR zaveden nový typ profylaktického a léčebného antidota TRANSANT s obsahem HI-6, pro transdermální použití. Obě antidota má i Armáda SR.

Vzhledem k tomu, že je intoxikace rozdělena podle své závažnosti do čtyř stupňů, je uvedena na předlékařská pomoc a terapie zasažených pro jednotlivé typy intoxikace. Varianty zasažení jsou přiřazeny k jednotlivým typům intoxikace.

Obrázek 11.10. Vzorce některých reaktivátorů.



### Latentní intoxikace

Tento typ intoxikace nevyžaduje specifickou léčbu. Zasažení by měli být co nejrychleji evakuováni a odmořeni, aby nebyli zdrojem sekundární kontaminace. Vhodná je observace zasažených po dobu 24 hod, neboť v první fázi zásahu nemusí být jasné, že se jedná o latentní intoxikaci.



**Lehká intoxikace**

Zasažení by měli obdržet co nejrychleji první dávku antidot intramuskulárně (2 mg atropinu a 220 mg obidoximu) nejlépe pomocí autoinjektoru (COMBOPEN), a to při prvním kontaktu se složkami Integrovaného záchranného systému (IZS). Nečekat na příjezd lékaře. Poté by měl následovat po odmoření transport do nejbližší nemocnice, kde by pokračovalo frakcionované (nebo infuzní) podávání atropinu až do vymizení muskarinových příznaků otravy. Hospitalizace by měla trvat minimálně 24 hodin z důvodů možného dalšího rozvoje příznaků, neboť nemusí být ve stadiu předlékařské pomoci jasně, zda se opravdu jedná o lehou formu intoxikace.

**Střední intoxikace**

Zasažení by měli obdržet co nejrychleji první dávku antidot (2 mg atropinu a 220 mg obidoximu i.m. a dále Diazepam 10 mg i.m) nejlépe pomocí autoinjektorů (COMBOPEN, DIAZEPAM), a to při prvním kontaktu se složkami Integrovaného záchranného systému (IZS). Nečekat na příjezd lékaře. Poté by měl následovat po odmoření transport do nejbližší nemocnice. V rámci hospitalizace by měla pokračovat komplexní antidotní terapie (atropinizace do vymizení muskarinových příznaků), reaktivátor AChE (nejlépe HI-6 – přípravek ANTIVA) podle vývoje aktivity erytrocytární AChE a Diazepam do vymizení tonicko-klonických křečí. Zasažený by měl být trvale monitorován z důvodů rizika zástavy dechové činnosti (v tomto případě zahájit řízenou ventilaci). Z biochemického hlediska by měla být sledována zejména aktivita erytrocytární AChE, krevní plyny, pH krve.

**Těžká intoxikace**

Zasažení musí obdržet co nejrychleji první dávku antidot (2 mg atropinu a 220 mg obidoximu i.m. Diazepam 10 mg, i.m), nejlépe pomocí autoinjektorů (COMBOPEN a DIAZEPAM), a to při prvním kontaktu se složkami Integrovaného záchranného systému (IZS). Nečekat na příjezd lékaře. Zasažení mohou být v době podání první dávky antidot již v bezvědomí. Rychlost podání první dávky antidot může rozhodnout o přežití zasaženého. Poté by měl následovat po odmoření transport do nejbližší nemocnice. Během transportu kontrolovat životní funkce a v nezbytných případech zahájit řízenou ventilaci, případně resuscitaci. V rámci hospitalizace pokračovat v komplexní antidotní terapii: atropinizace do vymizení muskarinových příznaků, podávání centrálních anticholinergik (benactyzin, CHONOL II) při výskytu centrálních příznaků otravy, reaktivátor AChE (nejlépe HI-6 – přípravek ANTIVA) podle vývoje aktivity erytrocytární AChE a Diazepam do vymizení tonicko-klonických křečí. U zasaženého by se měly trvale monitorovat základní životní funkce a pokračovat v řízené ventilaci, pokud to klinický stav vyžaduje. Z biochemického hlediska je nezbytné sledování aktivity erytrocytární AChE, krevních plynů, korekce pH krve a iontů. Je nutno počítat s několikadenní intenzivní lékařskou péčí a poměrně vysokou spotřebou antidot (nutnost předzásobení nemocnic výše uvedenými antidoty!). Vzhledem k možnosti dlouhodobých následků na CNS sledovat zasaženého i neurologicky. U této varianty intoxikace je zcela zásadní rychlost zahájení antidotní terapie s ohledem na možný fatální konec.

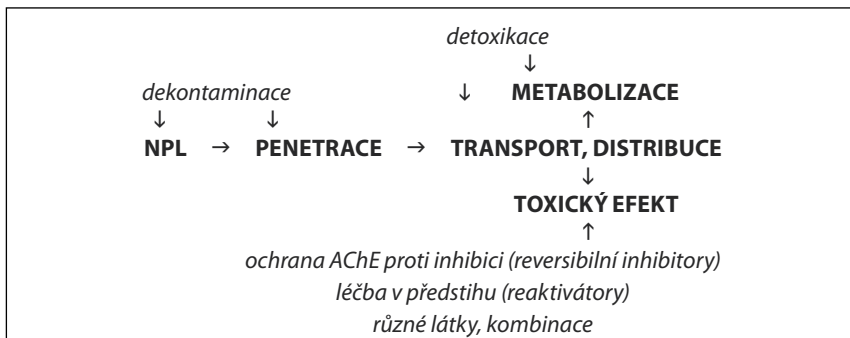
**Speciální způsoby ochrany (profylaxe)**

Jestliže se uvažuje o případném teroristickém útoku za použití NPL, není možné jen kalkulovat s následným podáním antidot po expozici, ale je nutné uvažovat i o možnosti, aby zachránci kteří přijdou do zamořeného prostoru byli před účinky NPL chráněni co nejlépe. To bude samozřejmě realizováno použitím ochranné masky a oděvu, ale je možné podat profy-

lakticky i některé léky, které zvýší rezistenci organismu vůči NPL a tak jej ochrání i v případě, že dojde k expozici (např. při poškození masky nebo oděvu). Takový přístup je označován jako farmakologická profylaxe proti otravám NPL.

**Farmakologická profylaxe** je založena na zvýšení odolnosti organismu vůči NPL a současně na zvýšení účinnosti následné antidotní terapie. Jestliže se bude aplikovat schéma o účinku NPL na organismus uvedené na začátku (Obr. 11.2), pak místa profylaktických zásahů budou možná ve všech jeho částech (při penetraci, transportu působení na místech metabolizace či toxického efektu) (Obr. 11.11).

Obrázek 11.11. Schematické znázornění základních dějů, které v organismu probíhají po podání OF/NPL a možná místa profylaktických zásahů (kurzíva).



V místě penetrace (event. ještě před průnikem NPL do organismu) je možné přerušit cestu NPL použitím ochranné masky, oděvu nebo dekontaminací. V tomto případě se však nejedná o farmakologickou profylaxi; tato možnost je uvedena pro úplnost. Dále je možné použít princip vychytávání NPL/OF v oběhu (transportním systému) ještě před tím, než se látka dostane na místo metabolizace nebo toxického efektu (použití scavengerů). Jako scavengery se používají látky, na které se NPL váže (inhibuje je) – to jsou preparáty různých cholinesteráz. Mohou to však být i látky (enzymy), které NPL rozkládají (paraoxonáza, fosforylfosfatáza); mohou se však díky rozvoji biotechnologie oba přístupy modifikovat nebo spojit a vytvořit preparát, který by měl jak vazebné, tak hydrolytické schopnosti. Z těchto přístupů je nejbližší praktickému použití preparát lidské BuChE, vyráběný biotechnologicky z mléka transgenních koz (Protexia). Jeho použití je však limitováno imunologickými vlastnostmi a vysokou cenou.

Ochrana AChE před inhibicí způsobenou NPL/OF je nejstarším přístupem, který byl započat již po 2. světové válce. Jednalo se o ochranu cholinesteráz fysostigminem před inhibičním účinkem DFP. Principem je použití reverzibilních inhibitorů cholinesteráz (převážně karbamáty). Reverzibilně inhibovaná (karbamylovaná) AChE je rezistentní vůči NPL/OF; tato část cholinesteráz je tedy chráněna a po spontánní (relativně rychlé) dekarbamylaci slouží jako zdroj normálního enzymu. Je však jasné, že inhibice AChE, byť reverzibilní je při určitém stupni nebezpečná – může dojít (a dochází) k intoxikaci. Tyto vedlejší účinky jsou limitní pro použití reverzibilních inhibitorů, ze kterých dosáhl pyridostigmin praktického využití – používá se jako profylaktikum ve většině vyspělých armád (dávka 30 mg p.o. 3krát denně). Jeho použití – jak vyplývá z již uvedeného – je limitováno dávkou: vyšší dávka působí lepší profylaxi, ale současně i více vedlejších příznaků. Protože se jedná o vojenské použití, dávka musí být volena tak, aby neovlivnila plnění normálních povinností vojáka – a tomu odpovídá používaná

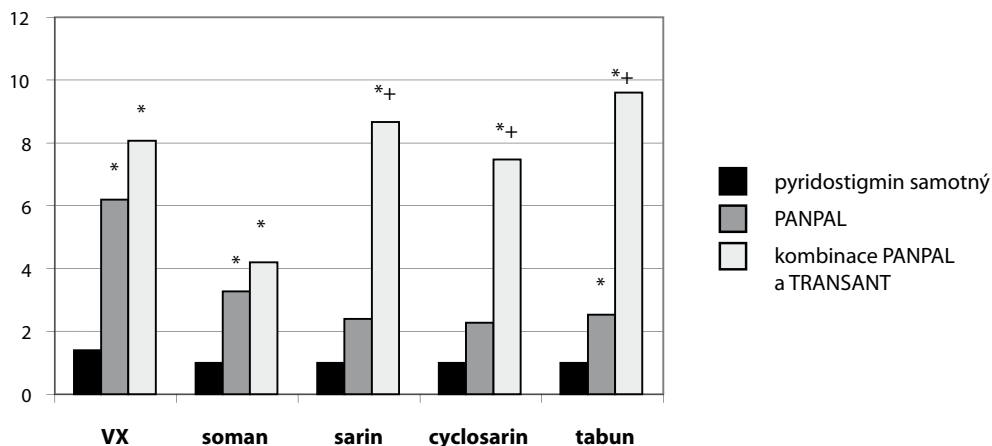
dávka 30 mg (p.o.). V AČR byl tento problém řešen poněkud jinak. Byla použita vyšší dávka pyridostigminu (35 mg, p.o.) a vedlejší příznaky touto dávkou způsobené byly eliminovány podáním dvou anticholinergik, benactyzinu a trihexyfenidylu. Přípravek se nazývá PANPAL.

Jak bylo konstatováno, většina armád světa (USA, Německo, Švýcarsko atd.) používá k farmakologické profylaxi proti NPL reverzibilní inhibitor cholinesteráz, karbamát pyridostigmin. Pro AČR bylo vyvinuto originální směsné profylaktické antidotum proti otravám NPL (PANPAL) obsahující vedle pyridostigminu dvě anticholinergní látky s převahou centrálního účinku – benactyzin a trihexyfenidyl. Účinnost tohoto směsného profylaktika nazvaného PANPAL je signifikantně vyšší než účinek samotného pyridostigminu. Navíc je PANPAL bezpečnější, neboť eliminuje potenciální nežádoucí účinky pyridostigminu.

Jiným přístupem může být podání běžných antidot (anticholinergika a reaktivátory). Jedná se o jakousi „léčbu v předstihu“, tj. podání léčiv a dosažení jejich účinné hladiny v krvi ještě před intoxikací. Anticholinergika jsou obsahem PANPALu; jednalo by se tedy o podání reaktivátoru. Jeho podání perorální cestou je však neefektivní vzhledem k jeho rychlému rozkladu v GIT; parenterální podání vojskům by bylo technicky obtížné a navíc by nebylo možné dosáhnout jeho účinné koncentrace v krvi po dostatečně dlouhou dobu. Vzhledem k těmto skutečnostem byl jako nejvhodnější způsob podání zvolen transdermální. Tento způsob je jednoduchý a hlavně umožní dosažení účinné hladiny reaktivátoru dostatečně dlouho (hodiny). Proto byl jako poslední (2003) do výzbroje AČR zaveden nový typ profylaktického a léčebného antidota TRANSANT s obsahem HI-6, pro transdermální použití.

Pokud jsou přípravky PANPAL a TRANSANT použity současně, dosažená profylaxe se zvyšuje a představuje nejlepší profylaktický účinek ve světě. Navíc její použití potencuje současnou antidotní léčbu po expozici NPL. Srovnání profylaktického účinku pyridostigminu samotného, PANPALu a TRANSANTu ukazují obr. 11.12 a 11.13. Jasně je vidět, že účinek pyridostigminu samotného (tj. přípravek zavedený k profylaxi otrav NPL ve velké většině armád) je ve srovnání s PANPALEM a zejména s kombinací PANPAL a TRANSANT výrazně nižší, což dokumentuje výhodnost českých profylaktických preparátů.

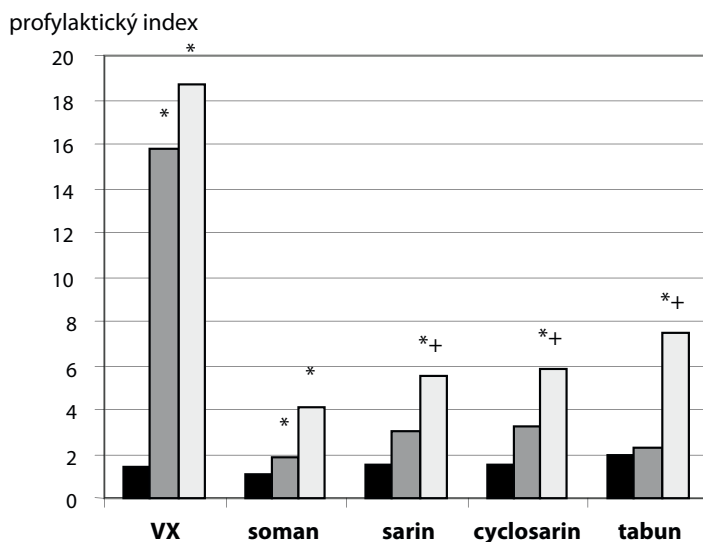
Obrázek 11.12. Profylaktická účinnost různých profylaktik proti otravám NPL u myši.



\* označuje statisticky významný rozdíl ( $p \leq 0,05$ ) mezi skupinou s pyridostigminem samotným

+ označuje statisticky významný rozdíl ( $p \leq 0,05$ ) mezi skupinou s PANPALEM a TRANSANTem

Obrázek 11.13. Profylaktická účinnost různých profylaktik proti otravám NPL u laboratorních potkanů.



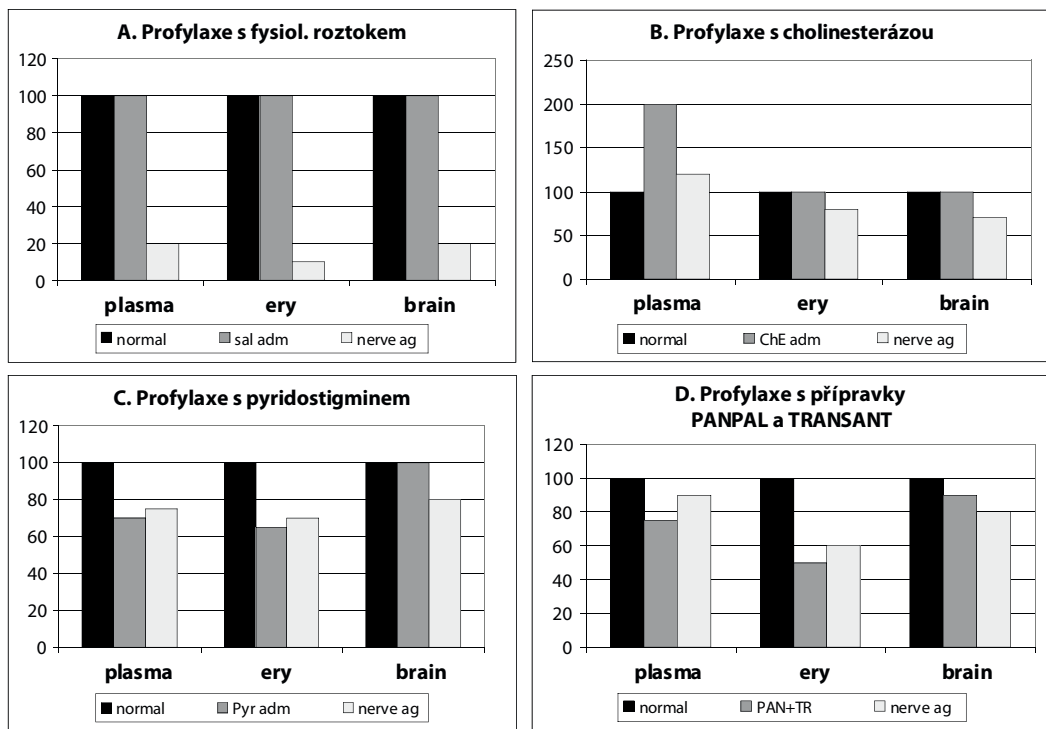
\* označuje statisticky významný rozdíl ( $p \leq 0,05$ ) mezi skupinou s pyridostigminem samotným

+ označuje statisticky významný rozdíl ( $p \leq 0,05$ ) mezi skupinou s PANPALEM a TRANSANTEM

Posledním přístupem k profylaxi je použití různých látek nebo jejich kombinací: testovaly se reverzibilní inhibitory z řady akridinu (Tacrin, 7-methoxytacrin), huperzinu, suramin a další. Některé výsledky jsou perspektivní (Huperzin A), ale vyžadují další výzkum.

Pokud zobecníme profylaktické přístupy vzhledem k aktivitě cholinesteráz, je možné dojít k schématu na obr. 11.14. Část A ukazuje profylaktické podání fyziologického roztoku – tedy vlastně kontrolní skupinu. Po jeho podání není aktivita cholinesteráz ovlivněna jak v plazmě, erytrocytech, tak i mozku. Po podání NPL (zde není specifikována) se aktivita sníží ve všech třech sledovaných kompartmentech. Část B ukazuje změny po profylaxi preparátem cholinesterázy. Po jeho podání se aktivita výrazně zvýší v plazmě (díky exogenně dodané cholinesteráze) a v mozku či erytrocytech není významně ovlivněna. U takto premedikovaných zvířat se po intoxikaci NPL sníží aktivita cholinesteráz v plazmě – zde ale díky vysoké předchozí hodnotě dosahuje kontrolních nebo vyšších hodnot; aktivita v erytrocytech a mozku je sice snížena, ale ne na takovou úroveň, jako je pozorováno u kontrolních zvířat (uvedených v části A). Po profylaxi reverzibilním inhibitorem cholinesterázy pyridostigminem (část C) je aktivita na periférii (erytrocyty, plazma) snížena asi na 70 % kontrolních hodnot, v mozku (díky tomu, že pyridostigmin v použitých dávkách neproniká přes hemato-encefalickou bariéru) je aktivita normální. Po podání NPL tímto způsobem premedikovaným zvířatům se aktivita v erytrocytech, plazmě i mozku sníží, avšak tato inhibice není tak vysoká jako bylo pozorováno u kontrolní skupiny (část A). Po profylaxi PANPALEM a TRANSANTEM (část D) je situace obdobná, inhibice je snad o něco málo vyšší díky přímému inhibičnímu působení HI-6 na cholinesterázy. Po podání NPL je však opět inhibice jím způsobená nižší ve srovnání s kontrolní hodnotou (část A).

Obrázek 11.14. Schematicky znázorněné změny aktivity cholinesteráz v plazmě, erytrocytech a mozku po podání různých profylaktik.



### Profylaktické a antidotní prostředky

Těmito prostředky disponuje armáda SR i ČR. Mohou být poskytnuty i zásahovým jednotkám a personálu, kteří budou pracovat v zamořeném prostředí např. po teroristickém útoku. Je nutno počítat, že nástup účinků profylaktika nastane až za 30 minut po jeho použití. Jako profylaktické prostředky jsou to dva preparáty – PANPAL (obr. 11.15) a TRANSANT (obr. 11.16).

PANPAL je perorální profylaktikum, skládající se ze dvou tablet, benactyzinu s trihexyfenidylem (PANPAL A) a pyridostigminu (PANPAL B). Jedna dávka představuje 1 tabletu PANPALu A a 1 tabletu PANPALu B. Užívá se perorálně a jeho účinek trvá nejméně 8 hodin.

Obrázek 11.15. Profylaktický prostředek PANPAL.



- **Tableta A:** Benactyzin hydrochlorid (8 mg) a Trihexyfenidyl hydrochlorid (6 mg) s regulovaným uvolňováním
- **Tableta B:** Pyridostigmin bromid (35 mg)

TRANSANT je transdermální profylaktikum, skládající se z náplasti impregnované reaktivátorem HI-6 a aplikuje se na dolní část zad. Je nutno počítat s nezbytnou dobou pro jeho aplikaci – tj. příprava roztoku HI-6, impregnace náplasti a její přilepení na záda (nutná vzájemná pomoc). Jeho účinek trvá nejméně 12 hodin. Na jednu osobu je třeba kalkulovat se dvěma tabletami PANPALu (jedno balení obsahuje 30 dávek) a jedním balením TRANSANTu.

Obrázek 11.16. Profylaktický prostředek TRANSANT.



- Dvě adhezivní náplasti (70 cm<sup>2</sup>)
- Malá lahvička s lyofilizovanou HI-6 (0,8 g)
- Ampule s pufrem (4 ml)
- Injekční stříkačka a jehla

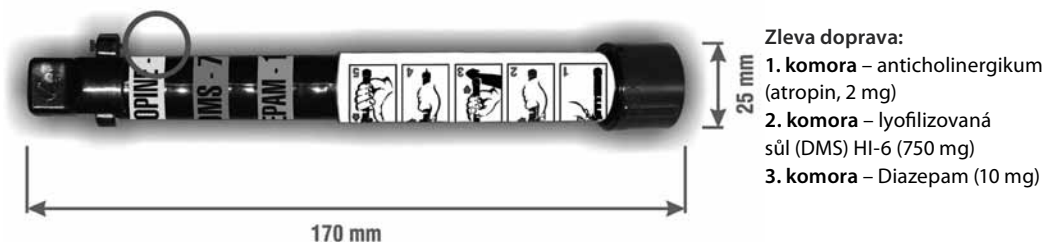
### Antidotní prostředky první pomoci

Jako antidotní prostředky první pomoci doporučujeme použít autoinjektor obsahující příslušná antidota. V současné době se jako nejvhodnější jeví **autoinjektor COMBOPEN** (obsahující anti-cholinergikum atropin a reaktivátor obidoxim) a **autoinjektor DIAZEPAM** (obr. 11.17) obsahující antikonvulzivum diazepam. Oba autoinjektory slouží k podání první dávky antidot co nejdříve po zasažení, přičemž pořadí (nutno dodržet!) je COMBOPEN a pak DIAZEPAM. Uživatelé musí být vycvičeni k aplikaci autoinjektorů. Do budoucnosti se doporučuje nahradit COMBOPEN nově vyvíjeným tříkomorovým mokro-suchým autoinjektorem, obsahujícím atropin, reaktivátor HI-6 a diazepam), který tak nahrazuje obidoxim (v současné době je takový autoinjektor vyvíjen firmou VAKOS XT, a. s.) (obr. 11.18).

Obrázek 11.17. Autoinjektory COMBOPEN a DIAZEPAM.



Obrázek 11.18. Tříkomorový autoinjektor.



Zleva doprava:  
**1. komora** – anticholinergikum (atropin, 2 mg)  
**2. komora** – lyofilizovaná sůl (DMS) HI-6 (750 mg)  
**3. komora** – Diazepam (10 mg)

### Antidota lékařské pomoci

U středně a těžce zasažených je nutné počítat s opakovaným podáním antidot, ke kterému by pravděpodobně došlo po přijetí do vyčleněné nebo nejbližší nemocnice. Tyto nemocnice by měly být vybaveny antidoty lékařské pomoci, tj. **atropinem** (předpokládá se, že v nemocnici jsou dostatečné zásoby, kalkulace by byla cca 30 mg na osobu; navíc je možné použít atropin ve formě přípravku CHONOL I) a reaktivátorem cholinesteráz (nemocnice jím vybaveny nejsou). Centrálně účinný **benactyzin** by měl být dostupný v nemocnici také, je možné však využít i přípravek CHONOL II zavedený v armádě pro injekční aplikaci (obr. 11.19).

Obrázek 11.19. Terapeutický prostředek CHONOL II.



### Obsahuje 5 dávek

5 ampulí s 10,0 mg lyofilizovaného benactylin hydrochloridu a 5 ampulí se 2,0 ml aqua pro injectione

Z reaktivátorů v současné době dostupných se doporučuje reaktivátor **HI-6 dichlorid (ANTIVA)** (obr. 11.20). K dispozici je i další reaktivátor RENOL (obsahuje 5 ampulí s 1 g methoximu). Kalkulace na 1 osobu jsou 3 dávky ANTIVY. Z antikonvulziv by měl být podáván **diazepam** v dávce 10 mg (předpokládá se, že v nemocnici jsou dostatečné zásoby, kalkulace by byla 20-30 mg na 1 osobu).

Obrázek 11.20. Terapeutický prostředek ANTIVA.



### Obsahuje 5 dávek

5 ampulí s 0,8 mg lyofilizovaného oximu HI-6 dichloridu a 5 ampulí se 4,0 ml aqua pro injectione

Do budoucna bude nahrazen HI-6 dichlorid novou solí tohoto reaktivátoru (HI-6 dime-thansulfonát) z důvodů lepší rozpustnosti. V současné době je tato nová sůl vyvíjena také firmou VAKOS XT, a. s. Je třeba mít na paměti, že reaktivátor HI-6 (ať již jako dichlorid nebo dimethansulfonát) je nutno uchovávat v lyofilizovaném stavu. V případě použití tabunu se doporučuje jako reaktivátor použít **trimedoxim**, který by měl být také vyráběn firmou VAKOS XT, a. s.

Kromě vlastní antidotní léčby je nutno u těžce zasažených počítat s asistovanou ventilací, oxygenoterapií a úpravou vnitřního prostředí. Nelze vyloučit, že u těžce zasažených bude muset být zahájena kardiovaskulární resuscitace ještě před přijetím do nemocnice.

### 11.2.3. ZPUCHÝŘUJÍCÍ OTRAVNÉ LÁTKY

Zpuchýřující otravné látky můžeme charakterizovat jako vysoce toxické látky, pro které je typický devastující, špatně se hojící efekt na tkáň, založený na jejich cytotoxicitě. Cytotoxický účinek se ještě v 60. letech využíval při terapii zhoubného bujení – používal se a v informacích SPOFA byl uváděn preparát TS-160 Spofa. Zpuchýřující látky patří mezi bojové otravné látky (BOL) použité proti člověku již za první světové války, a dodnes představují z hlediska jejich možného zneužití nejen proti příslušníkům armády při válečných konfliktech, ale i silami terorismu proti civilnímu obyvatelstvu vysoce rizikovou skupinu otravných látek. V místě vstupu zanechávají zpuchýřující OL charakteristické morfologické známky jako je erytém, otok a puchýře. Vojenský význam si tyto látky zachovaly i do současné doby. Jejich teroristické použití je však limitováno dobou latence před projevy akutní intoxikace.

**Yperity:** sирný yperit (HD), oxolový yperit (T-yperit), zimní yperitová směs, obsahující sирný a oxolový yperit (HT), sesquiyperit (Q yperit), dusíkové yperity (HN1, HN2 a HN3). V čistém stavu yperity připomínají bezbarvou olejovitou kapalinu (v technickém stavu nažloutlou až hnědočernou), charakteristického zápachu (po hořčici, křenu, cibuli či spálené gumě). Ve vodě jsou nepatrně rozpustné (přesto schopny vytvořit ve vodě zdraví nebezpečnou koncentraci). Dobře rozpustné jsou naopak v organických rozpouštědlech. Jsou relativně perzistentní. Yperity také vynikají velmi dobrou smaččenlivostí, která jim umožňuje dobře pronikat většinou tkanin a materiálů, zejména porézních.

**Lewisit** vypadá v čistém stavu jako bezbarvá kapalina bez zápachu (avšak technický produkt může páchnout po pelargoniích). Je dobře rozpustný v organických rozpouštědlech a je méně stálý než yperity. Lewisit byl také Američany nazýván jako rosa smrti.

**Mechanismus účinku** těchto OL není dosud uspokojivě vysvětlen. Je však známo, že existuje úzká souvislost mezi účinkem zpuchýřujících OL, cytostatik a ionizujícího záření, což v minulosti vedlo k použití některých těchto látek při chemoterapii zhoubných nádorů. Největší pozornost je věnována zásahu zpuchýřujících OL do metabolismu nukleoproteinů buněčných jader, především do metabolismu kyseliny desoxyribonukleové (DNK). Zpuchýřující OL zde působí jako alkylační činidla. Degradace struktury DNK potom vede k výraznému poklesu proteosyntézy včetně tvorby protilátek a některých enzymů. Mají inhibiční vliv na některé enzymy a enzymové systémy (např. na aktivitu pyruvát oxidázy, hexokinázy, některých peptidáz včetně pepsinu, na enzymy katalyzující fosforylaci glukózy či anaerobní glykolýzu) a jsou schopny interakce s některými aminokyselinami a bílkoviny, což může vést ke změně imunobiologických vlastností bílkovin a následně senzibilizaci (alergizaci) zasaženého organismu.

**Klinické příznaky** akutní intoxikace zpuchýřujícími OL se u zasaženého organismu objevují až po poměrně dlouhé době latence a obvykle dominují příznaky vyvolané lokálním poškozením v závislosti s bránou vstupu noxy.



Pro zasaženou kůži je charakteristická doba latence bez jakýchkoliv příznaků (včetně dráždění, trvající 4–6 hodin), pak zčervenání a otok, doprovázené pocitem svědění a pálení. Za cca 24 hodin se začnou tvořit na periférii zasažené kůže drobné puchýřky, které se postupně slévají ve stále větší puchýře až se vytvoří veliký puchýř nad celou zasaženou plochou. Obsahem puchýřků je čirý, bezbarvý, netoxický exsudát a jejich rozvoj je poměrně pomalý (4–6 dní). Vzniká **bulózní dermatitida**, která je u lehčích případů intoxikace **povrchní** (po stržení krytu puchýře se objevuje na povrchu kůže temně červená eroze), u těžších případů zasažení **hluboká**, projevující se po stržení krytu puchýře bolestivým vředem, zasahujícím až do podkoží. Hojení, které trvá 4–6 týdnů (v případě sekundární infekce defektu i 2–3 měsíce) vrcholí vytvořením chabé leukodermické jizvy s hyperpigmentovým lemem.

V důsledku používání yperitu v 1. světové válce se v materiálech o vojenské toxikologii objevovala celá řada názorných obrázků o účincích yperitu. Dva z nich, přestože je z kořistního materiálu po 2. světové válce, mají stále svoji platnost a jsou uvedeny na obr. 11.21.

Obrázek 11.21. Puchýře po expozici yperitem.



**Zasažení očí** se projeví výraznými subjektivními obtížemi, charakterizovanými pocitem pálení, řezání, světloplachostí a pocitem cizího tělesa v oku, doprovázenými otokem a zarudnutím víček i spojivek. V případě těžkého zasažení oka zpuchýřujícími OL může dojít k hlubokému zánětu rohovky, který může skončit i vytvořením rohovkového vředu, a k zánětu duhovky. V nejtěžších případech dochází až k panoftalmii (ztrátě celého oka).

**Inhalační intoxikace** se klinicky projevuje po několikahodinové latenci jako lehký katar horních cest dýchacích v případě lehké intoxikace či jako katarální až fibrinózně nekrotická bronchopneumonie v případě těžké intoxikace. Zasažený nejprve pocituje tlak a škrábání za sternem, dráždivý kašel, který se může změnit v kašel produktivní s expektorací hlenu s příměsí krve, tlak v epigastriu až nevolnost. Objektivně můžeme pozorovat u takového zasaženého schvácenost, vysoké teploty (až 39 °C) a na plicích nález charakteristický pro bronchopneumonii. V těžších případech hrozí smrt po 3–4 dnech od intoxikace. U přeživších zasažených dochází po 4. dni intoxikace ke klinickému zlepšení. Nález na plicích postupně ustupuje, zmenšuje se expektorace. Devátý až desátý den po otravě je zasažený ohrožen udušením z důvodu ucpání drobných bronchů uvolněnými pablánami vytvořenými v místech nekrotické devastace sliznice dýchacích cest, případně sekundární bakteriální bronchopneumonií, abscesy či gangrény plicní tkáně.

**Perorální otrava** se projeví nevolností, bolestmi v epigastriu, úporným zvracením a průjmy s příměsí krve. Ztráta tekutin spolu s přímým toxickým účinkem zpuchýřujících OL vede ke

stavům, které se podobají těžkým průjemovým onemocněním jako je cholera. Stav může být komplikován hypovolemickým šokem ze ztráty tekutin nebo závažnými infekčními komplikacemi v případě perforace zažívací trubice.

Mezi **celkové příznaky otravy** patří poruchy motoriky, apatie, deprese a melancholické stavy, útlum krvetvorby z důvodu poškození kostní dřene, snížená odolnost k sekundární infekci a funkční porucha kardiovaskulárního systému.

Základem pro **diagnostiku** akutního zasažení zpuchýřujícími OL jsou vedle anamnestických informací týkajících se možného použití těchto BOL ze strany protivníka a jejich případné chemické detekce výše popsané klinické příznaky akutní intoxikace.

Ideální zásah v rámci **první pomoci** je zabránění kontaminace použitím prostředků ochrany kůže, očí a dýchacích cest pomocí ochranné masky a ochranného oděvu. Dojde-li k zamoření, je nutný co nejrychlejší odsun ze zamořeného prostoru a odmoření zasažené kůže, očí, případně dutiny ústní a nosní. K odmoření kůže slouží univerzální odmořovací prostředek DESPRACH, založený na adsorpční schopnosti (bentonit) nebo tekutá odmořovadla hydrolyzující otravnou látku na netoxické produkty (pro kůži 1–2 % monochloramin B či 0,5–1 % manganistan draselný, pro oči a dutinu ústní či nosní 1–2 % roztok jedlé sody či 0,25–0,5 % roztok monochloraminu B, v nouzi postačí čistá voda). V případě perorální otravy zpuchýřujícími OL je užitečné vyvolat zvracení, ale pouze do ½ hodiny po požití noxy z důvodu vysokého rizika perforace žaludku v případě delšího působení noxy.

V rámci **lékařské pomoci** je nutné provést v případě zasažení nechráněné kůže snesení puchýřů za aseptických podmínek (snažíme se zachovat puchýře na kůži až do doby možnosti jejich aseptického odstranění z důvodu zachování přirozené bariéry před infekcí) a sterilní krytí kožních defektů. Lokálně podáváme na místa defektů mast obsahující širokospektrá antibiotika za účelem prevence vzniku infekce a látky podporující granulaci a epitelizaci. V případě zasažení očí je možné použít lokálně 1–2 % kokain za účelem odstranění bolesti a hydrokortizon z důvodu odstranění projevů zánětu (v kapkách nebo masti, která by měla být alkalická). Při zasažení rohovky se přidává do masti či kapek atropin. Otok víček mírníme obklady s 2 % chloridem vápenatým. Při zasažení dýchacích cest je vhodná inhalace 2 % roztoku bikarbonátu sodného a podání expektorancií či antitusik, dle charakteru kašle. V případě perorální otravy je nejdůležitější co nejdříve provést odsátí žaludečního obsahu, následný opakovaný výplach žaludku 1 % thiosíranem sodným či 0,05 % manganistanem draselným v objemu maximálně 500 ml a následné podání adsorpčního uhlí. Výplach musí být proveden do 30 minut po požití jedu z důvodu nebezpečí perforace trávicí trubice. V případě otravy lewisitem je možné po výplachu žaludku podat perorálně aktivní uhlí jako nespecifické antidotum proti arzenu.

Při těžších otravách zpuchýřujícími OL podáváme širokospektrá ATB z důvodu prevence před infekcí, antihistaminika a kortikoidy za účelem utlumení případných alergických reakcí a snížení intenzity zánětlivých projevů. Při psychických projevech otravy je možné podat neuroleptika charakteru chlorpromazinu a tlumit bolest silnými analgetiky (např. Dolsinem). Při léčení zasažených zpuchýřujícími OL musíme počítat s dlouhou dobou léčení, pohybující se od několika týdnů až do několika měsíců, pokud je stav zasaženého komplikován sekundární infekcí.

V případě otravy lewisitem je možné podat otrávenému **specifické antidotum** proti lewisitu dimerkaptopropanol (BAL, Sulfaktin) či jeho analog dimerkaptopropansulfát (DMPS), eliminující toxický efekt arzenu obsaženého v molekule lewisitu. Je účinný po dobu 24 hodin po zasažení. V případě zasažení lewisitem se doporučuje podávat 3–6 dávek antidota intramuskulárně během prvních 24 hodin po intoxikaci.

#### 11.2.4. LÁTKY PSYCHICKY ZNESCHOPŇUJÍCÍ

Psychicky zneschopňující látky lze definovat jako látky, které bez hrubší poruchy vědomí vyvolávají u psychicky zdravého člověka změny ve sféře emoční a ve sféře vnímání, jindy vedou i k poruchám myšlení, a to všechno bez výraznějšího ovlivnění tělesných funkcí. Pro tyto látky jsou používána synonyma: psychotomimetika, halucinogeny, fantastika, psychedelika, psychodysleptika, psycholytika. Řada z těchto látek je zneužívána jako drogy.

Cílem použití zneschopňujících látek je vyrazení lidí z racionální činnosti na přechodnou dobu. Tyto látky nemají dlouhotrvající účinky, nezpůsobují trvalé poškození organismu nebo jeho smrt. Jsou určeny k vojenskému použití i k použití proti civilnímu obyvatelstvu.

Jejich toxicita je přitom nízká – zneschopňující látky se vyznačují velkým rozpětím mezi dávkami, které již vyvolávají ochromení činnosti a dávkami, které poškozují zdraví, popř. vyvolávají smrt.

Tato problematika se rozvíjela od 60. let; v této době byl za hlavního reprezentanta považován LSD-25. Celkově však těmto látkám byla věnována poměrně malá pozornost.

Na základě chemické struktury lze rozlišit 7 skupin látek s psychotomimetickými účinky – kyselina d-lysergová a její deriváty (LSD-25, ALD-52, LAE-32), fenylethylaminy (meskalin, amfetamin, efedrin, Extáze), indolalkylaminy (bufotenin, psilocin, psilocybin), ostatní indolové deriváty (harmin, harmalin, ibogain), anticholinergika (atropin, skopolamin, benaktyzin, BZ látka), arylcyklohexylaminy (fencyklidin, adamantylfencyklidin) a různorodá skupina (cannabis, kokain, arekolin).

Aktuální význam má z výše popisovaných látek sůl kyseliny lysergové (LSD-25) a 3 chinuklidinyl benzilát.

**Mechanismus účinku LSD-25** (diethylamidu kyseliny d-lysergové) je možné vysvětlit poruchou rovnováhy integračních homeostatických a neurohumorálních mechanismů. Významnou úlohu hraje narušení vzájemně vyvážené hladiny neurohormonů a neuromediátorů v CNS. LSD-25 patří k biologicky neúčinnějším látkám vůbec: halucinogenní efekt byl pozorován již při p.o. dávce 60–100 µg na člověka. Celkový obraz intoxikace LSD-25 se vyznačuje velkou pestrostí a je v podstatě stejný po jakémkoliv podání. K charakteristickým **příznakům intoxikace** patří přechodná akutní porucha myšlenkových procesů, projevující se urychlením myšlenek až myšlenkovým tryskem. Jen vzácně se pozoruje zpomalení myšlení. Dochází k poruchám řeči, vyjadřování, vyskytuje se nemotivovaný smích. Častý je výskyt halucinací, které se vyznačují rychlým, kaleidoskopickým sledem obrazů. Intoxikovaným osobám se zdá, že vidí geometrické obrazce, figury lidí nebo zvířat. Tyto představy bývají spojeny s prostorovou deformací a změnami ve vnímání času. Jsou porušeny i sluchové vjemy. K emocionálním reakcím se řadí euforie nebo naopak deprese. Motorické poruchy mají charakter nekoordinovaných pohybů, provázených často záškuby lýtkových svalů, tváří a víček. Jindy je přítomen tremor, vzácně křeče. Z vegetativních příznaků jsou přítomny tachykardie, vzestup krevního tlaku, slinění, pocity tepla.

**Diagnóza** intoxikace by se nejčastěji opírala o hromadný výskyt intoxikací s typickými psychickými a vegetativními příznaky. Včasný důkaz sloučeniny v prostředí nepřichází prakticky v úvahu.

V rámci **první pomoci** u akutní fázi intoxikace je třeba zabránit, aby se abnormální chování a jednání jedinců pod vlivem LSD-25 nestalo zdrojem sebepoškození, zranění jiných, případně smrti. Osvědčuje se nepřetržitá observace a uzavření v pevných stavebách po dobu, než se sloučenina metabolizuje a ustoupí nebo se zmírní projevy intoxikace.

Při **lékařské pomoci** patří k neúčinnějším antagonistům jak psychických, tak vegetativních symptomů LSD-25 chlorpromazin a příbuzné fenothiazinové přípravky. Parenterálně podaný

chlorpromazin v dávce 25–100 mg úspěšně antagonizuje jak v počáteční fázi intoxikace, tak ve fázi rozvinuté psychózy, především psychické projevy.

**BZ látka**, 3-chinuklidinyl benzilát, (QB, Ro-22008) je prozatím jedinou bojovou chemickou látkou, která byla naplněna do munice. Její zásoby v USA však byly zničeny v r. 1992 (viz také kapitola 11.1.2). Za obvyklých laboratorních podmínek je BZ stabilní, ve vodě málo rozpustný, bezbarvý krystalický prášek bez zápachu.

BZ látka, stejně jako i jiné látky ze skupiny esterů kyseliny glykolové, má podobný **mechanismus účinku**. Primárně se váže na lipidické komponenty cholinergních receptorů nervových synapsí. Navázání glykolátů se projevuje jako stabilizace membrány, což se v oblasti cholinergního systému rovná snížení až blokádě jeho funkce v důsledku ovlivnění procesu depolarizace synaptické membrány. Relativně nízké dávky BZ látky potřebné k vyvolání změn psychiky ukazují na vysokou selektivitu a specifickou účinku u člověka. Psychotomimetický účinek BZ několikanásobně převyšuje účinek atropinu.

**Příznaky** intoxikace zahrnují změny vyplývající z ovlivnění autonomních, motorických, centrálních, neurologických, behaviorálních a psychologických funkcí. Účinky BZ látky u lidí se dostávají asi za ½ h, vrchol působení se klade mezi 4. a 8. h po expozici aerosolu BZ látky a účinky mohou v různé intenzitě přetrvávat 2–5 dnů v závislosti na velikosti dávky. První toxické příznaky jsou vegetativní povahy a objevují se za 30–60 min po podání látky a přetrvávají obvykle několik hodin s výjimkou očních příznaků, které trvají i několik dní. Ve většině případů se pozoruje tachykardie v klidu, zčervenání obličeje (flush) a kůže, snížení až vymizení salivace, retence moče, zácpa, třes prstů, mydriáza se sníženou reakcí zornic na světlo a paralýza akomodace. Ze subjektivních příznaků pak pocit sucha a pálení v hrdle a ústech, pocit tepla. Již v období rozvinutých vegetativních příznaků intoxikace se objevují první známky poškození psychických funkcí. Delirantní fáze intoxikace se začíná obvykle rozvíjet mezi 1–1,5 h po průniku otravné látky do organismu a odeznívá mezi 6.–8. h. Manifestuje se změnami procesu myšlení, nálady, časovými a místními změnami kontaktu s okolím, halucinacemi, výrazným psychomotorickým neklidem a poruchami rovnováhy. Delirantní stav je doprovázen výskytem různých halucinací (sluchové, zrakové, čichové, dotykové). Řeč otrávených se stává nesrozumitelnou. Po odeznění delirantní fáze otravy nastupuje letargické stádium, které se rozvíjí obvykle za 12–24 h po otravě. V této fázi převládá somnolence až hluboký spánek, celková strnulost, adynamie a zvýšená únava. Otravu vysokými dávkami může charakterizovat komatózní stav.

**První pomoc** při hromadných otravách zahrnuje nasazení ochranné masky, opuštění zamořeného prostředí, izolaci zasažených a případný transport do zdravotnického zařízení, kde jim může být poskytnuta **lékařská pomoc**. S ohledem na charakteristickou alteraci cholinergního systému se jako antidotum podává **fyzostigmin** v dávce od 2 do 4 mg i.v. nebo i.m. Dávku lze opakovat podle potřeby v 1–2h intervalech, nejméně však po dobu 24 h. Dodržování tohoto léčebného režimu je nezbytné z důvodů rychlé metabolizace fyzostigminu v organismu. Fyzostigmin proniká přes hematoencefalickou bariéru a je schopen ovlivnit i centrální projevy otravy. U excitovaných osob je možné podat Diazepam i.m. k celkovému zklidnění. Vedle fyzostigminu je antidotně účinnou látkou při intoxikacích anticholinergními halucinogeny **tacrin** (9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridin) a jeho metoxyderivát (7-MEOTA). Tyto látky reverzibilně inhibují aktivitu cholinesterázy. V dávce 30 mg i.v. nebo 60 mg i.m. normalizují v krátké době jak klinické, tak elektroencefalografické projevy otravy. Kontraindikováno je podávání fenothiazinových přípravků pro možnost potenciace toxických příznaků s noxou. V případě výskytu komatózních stavů se doporučuje použití analeptik a kardiotonik. Nemocní, kteří se během 4 dní nevyhlídí, potřebují psychiatrickou péči.

## 11.2.5. VŠEOBECNĚ JEDOVATÉ LÁTKY

Ne příliš přesný termín „všeobecně jedovatý“ je obvykle používán pro látky blokující přenos kyslíku při dýchání, takže spektrum všeobecně jedovatých látek je relativně široké. Toxický zásah bývá často zprostředkován tvorbou abnormálního hemoglobinu (dys-hemoglobinémie), jindy je to přímá inhibice enzymů respiračního řetězce mitochondriálních membrán a narušení vnitřního dýchání. V užším slova smyslu se jedná o látky vyvolávající ve větším či menším rozsahu dyshemoglobinémii. V širším slova smyslu lze pak do této skupiny zahrnout i látky přímo narušující stěnu erytrocytů a logicky snižující „dostupnost“ erytrocytů pro plnění transportní funkce, např. chlorečnany nebo hemolytické jedy (arzenovodík aj.). Vojenský význam všeobecně jedovatých látek je nízký, stále nebezpečí však představuje možnost teroristického zneužití.

Do organismu pronikají všemi branami vstupu. Patří mezi ně kyanovodík, chlorkyan, bromkyan, arzenovodík, fluoroocytany, oxid uhelnatý. Zástupci této skupiny jsou ponejvíce důležití v průmyslové toxikologii, toxikologii životního prostředí, případně i v klinické toxikologii (např. nitroprussid sodný). Největší nebezpečí z hlediska možného zneužití k teroristickým a vojenským účelům představují kyanovodík a kyanidy. Kyanotvorný glykosid amygdalin ze semen peckovin byl zneužíván traviči již ve starověku (např. císař Nero). Kyanomravenčan ethylnatý (Cyklon B) byl – podobně jako oxid uhelnatý – zneužit k zabíjení vězňů v nacistických vyhlazovacích táborech. Kyanid draselný byl zneužit v r. 1978 při smrtelné otravě více než 900 příslušníků sekty reverenda Jima Jonese v Guyaně.

Nejdůležitější látky vyvolávající dyshemoglobinémii jsou následující: u methemoglobinémie dusičnany a dusitany (nitráty a nitrity), nitrobenzen a anilin, nitrosní plyny (oxidy dusíku), chlorečnany (chlorečnan draselný, chlorečnan sodný), naftalen a další aromatické amino- nebo nitrososloučeniny, ostatní (některá lokální anestetika, např. prokain, benzokain, antimalarikum primachin, methylenová modř ve vysokých dávkách, karboxyhemoglobinémie u otravy oxidem uhelnatým, sulfhemoglobinémie u otravy sulfanem (sirovodíkem) a oxidem siřičitým, v menším rozsahu merkaptany. Kyanhemoglobinémie je u otravy kyanovodíkem a kyanidy.

Nejdůležitějšími látkami z této skupiny jsou kyanovodík a oxid uhelnatý. **Kyanovodík (HCN)** je bezbarvá, vysoce těkává kapalina s typickým hořkomandlovým zápachem. V polních podmínkách je nestálý, terén zamořuje v létě asi na 5 min, v zimě na 10 minut. Toxicita je vysoká. Letální dávka HCN při inhalačním podání se udává 2 000 – 5 000 mg·min<sup>-1</sup>·m<sup>-3</sup>, pro soli je to u dospělé osoby asi 300 mg. Organolepticky je HCN zjistitelný již od koncentrací 1 mg/m<sup>3</sup>. V případě otravy kyanovodíkem, kyanidy a sloučeninami s možností metabolické konverze na kyanidy – např. nitroprussidem sodným, acetonitrilem apod. – je hlavním místem v mechanismu účinku enzym cytochromoxidáza s následným přerušением reakcí dýchacího řetězce v mitochondriích, zatímco např. tvorba kyanhemoglobinu je pro vlastní průběh intoxikace méně podstatná, naopak terapeuticky se podporuje. Také u otravy sulfanem je hlavní toxikodynamický účinek zprostředkován inhibicí cytochromoxidázového systému, bez přímé souvislosti se samotnou tvorbou sulfhemoglobinu.

**Klinický obraz** intoxikace závisí na dávce. Hraniční limit pro manifestaci klinických příznaků představuje asi pětinnový podíl abnormálního hemoglobinu na celkovém množství krevního barviva. Modrošedé nebo čokoládově hnědé zbarvení kůže se může objevit i při nižších koncentracích. Nižší hraniční limit (10–12 %) platí pro podíl karboxyhemoglobinu. Hraniční limit abnormálního hemoglobinu signalizující závažný stav s nebezpečím ohrožení života je představován 60 a více procenty.

**Příznaky akutní otravy** závisí na dávce, trvání expozice a bráně vstupu.

Superakutní otrava vzniká tehdy, je-li člověk nečekaně zasažen vysokou koncentrací HCN. Jeden či dva vdechy vyvolají závrať, pocit sevření hrdla, křečovitě dýchání a během desítek sekund ztrátu vědomí. Zasažený se kácí v křečích a umírá během 2–3 minut. U akutní otravy dochází k bolesti hlavy, závratím, mžítkám před očima. Navazuje pocit tlaku na hrudi, zrychlení tepové i dechové frekvence. Otrávená osoba se dusí. Poměrně rychle nastává ztráta vědomí. Zornice jsou dilatovány, objevují se tonicko-klonické křeče. Dýchání postupně slabne až ustává spolu se zástavou srdeční činnosti. **Lehká intoxikace** probíhá bez ztráty vědomí. Pozoruje se bolest hlavy, závrať, šumění v uších, přechodné poruchy vidění. Dýchání je ztíženo. Po přestálé intoxikaci HCN mohou značně dlouho (roky) přetrvávat potíže ve formě psychické či fyzické nedostatečnosti, svalové ochablosti a nejrůznějších psychických a nervových poruch.

**Diagnóza** se opírá o podrobnou anamnézu a rychlý sled příznaků, hořkomandlový zápach zvratků, dušnost, růžové zabarvení kůže a sliznic a mydriázu. K těžšímu průběhu intoxikace v důsledku zvýšené citlivosti na vzestup hladiny abnormálního hemoglobinu může dojít zejména v následujících případech:

- u novorozenců a kojenců přibližně do 4 měsíce věku v důsledku snadnější konverze fetálního hemoglobinu na methemoglobin,
- obecně u vrozených deficiencí enzymového aparátu podílejícího se na uvedené přeměně,
- u dětí nutno počítat se zvýšenou citlivostí k anilinu,
- u všech patologických stavů, kdy z nejrůznějších příčin dochází ke snížené dodávce kyslíku tkáním, např. u srdečních dekompenzací, u plicních onemocnění omezujících alveolární funkční kapacitu (např. chronická obstrukční choroba plic), u anémií apod.,
- u stavů déletrvajících tělesné námahy spojené s hyperventilací,
- u silných kuřáků,
- s nižší odezvou na terapeutickou intervenci je nutno kalkulovat při kombinaci dyshemoglobinémie s hemolýzou, např. při otravě chlorečnanem, dále pak u výše uvedených enzymových deficiencí, tehdy se např. nedoporučuje podávání methylenové modří.

Zásadním úkonem **první pomoci** je – po vynesení zasažené osoby ze zamořeného prostoru – co nejrychlejší zahájení umělého dýchání. U otrav kyanidy se pokud možno vyhnout přímému dýchání z úst do úst. V závislosti na místu vstupu xenobiotika do organismu provést případně omytí potřísněného povrchu těla či podat adsorbencia, nejlépe aktivní uhlí v kombinaci s thiosíranem sodným. V rámci **lékařské pomoci** často postačuje dostatečně dlouhá inhalace 100 % O<sub>2</sub>. Vodítkem pro dostatečnou účinnost oxygenoterapie je pokles abnormálního hemoglobinu na hranici 10 a méně procent. Redukci methemoglobinu na hemoglobin lze podpořit podáním methylenové modří v počáteční dávce 1–2 mg/kg i.v., pokud se do 20 minut nedostaví patrný pozitivní efekt, lze podání opakovat. Předávkování však může paradoxně vést k další tvorbě methemoglobinu. Doporučený limit pro zahájení redukční terapie methylenovou modří je 40 a více procent. Redukci methemoglobinu lze rovněž urychlit podáváním vysokých dávek (okolo 1000 mg/den) vitamínu C. O deblokaci cytochromoxidázy se lze pokusit inhalací par amylnitritu, nebo lze i.v. podat 300 mg dusitanu sodného (natrium nitrosum), případně 4-dimethylaminofenolu v dávce 3–4 mg/kg i.v. Podání thiosíranu sodného (natrium thiosulfuricum) v dávce 50–100 mg/kg vede ke konverzi kyanhemoglobinu na málo toxické thiokyanatany. Dikobalt edetas je komplexní sůl kobaltu a kyseliny edetové (ethylendiamintetraoctové – EDTA) mající schopnost vázat iont CN<sup>-</sup>. Lze ho podat i samostatně v dávce 300 mg pomocí pomalé i.v. injekce.

### 11.2.6. DUSIVÉ OTRAVNÉ LÁTKY

Do organizmu vstupují dusivé látky dýchacími cestami ve formě plynu nebo aerosolu. Představitelé těchto látek jsou chlor, fosgen, difosgen a chlorpikrin. Fosgen a difosgen patří v současné době do kategorie záložních bojových otravných látek. Z ostatních látek, které za určitých okolností mohou vytvořit nebezpečné koncentrace a vyvolat toxický edém plic, to je perfluoroisobutylen (PFIB – toxický produkt pyrolýzy umělých hmot na bázi teflonu) a oxidy dusíku jako součást smogu. V současné době se na celém světě vyrábí a používá ročně několik set tisíc tun fosgenu či chloru pro průmyslové účely, a proto se nejčastěji s touto otravou setkáváme v chemickém průmyslu.

**Fosgen** (dichlorid kyseliny uhličitě) je za nízkých teplot bezbarvá kapalina, rychle se odpařující (bod varu 8,2 °C) zápachající po zatuchlém senu nebo tlejícím listí. Je dobře rozpustný ve vodě i organických rozpouštědlech. Ve vodném prostředí se rychle rozkládá. Je relativně málo stálý, v terénu se udrží 5–10 minut v létě a 10–20 minut v zimě.

**Difosgen** (trichlormetyléster kyseliny mravenčí) je čirá, olejovitá kapalina podobného zápachu jako fosgen. Je dobře rozpustný v organických rozpouštědlech a špatně rozpustný ve vodě. Jeho těkavost je nižší než u fosgenu, proto vydrží v terénu déle (1–3 hodiny).

**Chlorpikrin** (nitrotrichlormetan) je bezbarvá až nažloutlá olejovitá kapalina se silným dusivým zápachem a dráždivým účinkem na oči a dýchací cesty. Ve vodě je téměř nerozpustný, dobře se rozpouští v organických rozpouštědlech. Chemicky je dost stálý, v terénu vydrží až 4 hodiny v létě, v zimě až týden.

**Mechanismus účinku** dusivých látek je dán jejich většinou vysoce lipofilním charakterem. V buněčných membránách stimulují metabolické procesy v buňce s postupným vyčerpáním zásob buněčné energie. Tím dochází k uvolňování enzymů a k poškození buněčných membrán alveolů a plicních kapilár se změnami jejich permeability. V alveolech se začíná hromadit tekutina, dochází ke vzniku toxického otoku plic s poruchou výměny plynů v plicích (zvýšení  $p\text{CO}_2$  a snížení  $p\text{O}_2$ ) a následnou acidózou. Zvýšení odporu v plicním oběhu vede pak k selhání srdečního oběhu.

Fosgen v koncentraci převyšující 0,01 mg·min<sup>-1</sup> působí podráždění očí a horních dýchacích cest, hodnota  $\text{LCt}_{50}$  se udává kolem 3,2 mg·min<sup>-1</sup>. Difosgen: koncentrace 0,4 mg·min<sup>-1</sup> vyřazuje člověka v několika sekundách, koncentrace 0,16 mg·min<sup>-1</sup> poškozuje plíce po 1–2minutovém vdechování, koncentrace 0,025 mg·min<sup>-1</sup> usmrtí člověka po 30 minutách expozice. Chlorpikrin: koncentrace 2 mg·min<sup>-1</sup> usmrtí po 10 minutách vdechování, koncentrace 0,8 mg·min<sup>-1</sup> po 30 minutách expozice. Podle velikosti expozice se rozeznává:

#### Superakutní otrava

Vzniká při vdechování velmi vysokých koncentrací dusivých látek. Charakterizuje ji prudké podráždění dýchacích cest, těžká dušnost, dezorientace, šok a rychlá smrt během několika minut následkem zástavy dýchání mechanismem reflektorické blokády dechových center.

#### Akutní otrava

V průběhu akutní otravy lze rozlišit pět klinických období: **Období počátečních příznaků (reflexní)**. Bezprostředně po expozici se dostávají nevýrazné subjektivní příznaky jako mírné škrábání a pálení v nosohltanu a za hrudní kostí, pocit tísně na hrudníku, zvracení, podráždění kůže, bolest hlavy a pocit celkové slabosti. Zpravidla do 1 hodiny počáteční příznaky otravy ustoupí a jsou vystřídány obdobím latence. **Období latence** trvá 3–6 hodin. Postižený se cítí subjektivně zcela zdravý a byl by zpravidla schopen vykonávat svou práci. Objektivní příznaky

intoxikace, až na mírnou cyanózu chybí (minimální námaha však vede ke zvýšení dušnosti). **Období narůstání klinických příznaků.** Počátek tohoto období je charakterizován zrychlováním dechu, dušností, kašlem, cyanózou. Kašel je nevýrazný, bez vykašlávání. **Období plného rozvoje toxického edému plic.** Začíná za 6–12 hodin po otravě a trvá 2–3 dny. Toto období může probíhat dvěma způsoby: Otrávený je silně dušný, kůže a viditelné sliznice jsou namodralé, povrchové žíly obličeje, krku a hrudníku jsou přeplněny krví, dýchání je značně zrychlené (frekvence 50–60/min), povrchní a namáhavé. Otrávený vykašlává značné množství tekutiny (1–1,5 l za 24 h) s příměsí krve. Poslechem zjistíme na celých plicích záplavu chropů. Tep je rychlý, krevní tlak normální. Tento průběh se označuje jako modrý typ hypoxie. Prognóza otravy u tohoto typu otravy je relativně dobrá. Ve druhém případě nacházíme u otrávených naředělé zabarvení kůže a rtů a kůži pokrytou studeným, lepkavým potem. Tep je velmi rychlý (130–160 min<sup>-1</sup>), nitkovitý a nepravidelný. Systolický krevní tlak klesá na 8,0–10,5 kPa. Snižuje se hladina O<sub>2</sub> a CO<sub>2</sub> v krvi. Dýchání je povrchní, zrychlené, na plicích je typický nález edému. U těchto otrávených probíhá otok plic za současného selhávání periferního krevního oběhu a označuje se jako šedý typ hypoxie. Většina těchto případů končí neléčena smrtelně do 24 až 48 hodin. **Období regrese patologických změn.** Přežije-li nemocný akutní stadium, začíná se edémová tekutina vstřebávat a celkový stav se zlepšuje. Prognózu vážně zhoršuje následná infekce, která probíhá pod obrazem bronchopneumonie nebo pneumonie.

Subletální dávky dusivých látek vyvolávají dráždivý kašel, dušnost, pocit tíže a pálení na hrudi, nevolnost, bolest hlavy, pálení a slzení očí, celkovou malátnost a slabost a bolesti v krajině srdeční s negativním nálezem na EKG.

Na **diagnózu** otravy dusivými látkami může upozornit zápach, hromadný výskyt, přechodné podráždění očí, sliznic nosní a ústní dutiny a z klinických projevů typické latentní období se sklonem k tachykardii a dušnosti při minimální námaze. Diagnosticky cenný je RTG nález na plicích.

Zásadním úkonem první pomoci je vynesení ze zamořené atmosféry a zaručení absolutního klidu. V případě zástavy dechu je možno použít přímé metody dýchání z plic do plic. Zasaženým je nutné odebrat oděv a aplikovat protišoková opatření. Lékařská pomoc nespočívá v podání antidotu, neboť specifická antidota proti dusivým látkám nejsou v současné době známa. Základním terapeutickým opatřením v rámci lékařské pomoci je bohatý přívod kyslíku co nejdříve až do trvalého snížení cyanózy. U těžších případů se doporučuje podávat kyslík pod tlakem. Inhalaci kyslíku doplňujeme současným podáváním látek snižujících povrchové napětí (antifoamů), např. 95 % alkohol, přes který probublává kyslík. Je možné farmakologicky podpořit dýchání (např. aminofylinem), provést nekrvavou venepunkci (podvaz končetin na 10 minut) a podat kardiotonika v malých dávkách. Urgentně podávat i.v. krystaloidy nebo koloidy. Standardní metodou léčby plicního edému je podávání steroidů tak rychle jak je možné po expozici, ve vysokých dávkách a dávkování neukončovat rychle. Pro první dávku např. methylprednisolonu se doporučuje 2000 mg i.v. nebo i.m. 15 minut po expozici a opakovat tutéž dávku 6 a 12 hodin po expozici. Pak pokračovat v téže dávce každých 12 hodin 1 až 5 dní. Vzhledem k tomu, že existuje reálné nebezpečí infekce, doporučuje se preventivně podávat antibiotika. Doporučován je G-penicilin, amoxicilin nebo chloramfenikol.

### 11.2.7. OTRAVNÉ LÁTKY DRÁŽDIVÉ

Typickými vlastnostmi látek této skupiny jsou **dráždivé účinky na oči, kůži a sliznici dýchacího a trávicího ústrojí** a relativně nízká toxicita. Látky jsou určeny k použití pro vojenské



a policejní účely. Uplatňují se při potlačování nepokojů, demonstrací, jsou určeny k vyvolání paniky, k vyhánění protivníků z úkrytů, k diverzním účelům, k ochraně důležitých objektů. Slouží také jako vysoce účinný prostředek osobní ochrany. Subjektivní příznaky expozice nastupují prakticky okamžitě a trvají po dobu kontaktu s OL.

Současný význam z hlediska vojenského a policejního použití mají látky CN, CS, CR a Adamsit. Všechny dráždivé otravné látky účinkují na organismus ve formě jemně rozptýlených částic dýmu, mlhy nebo aerosolu. Otrava může vzniknout po vdechnutí, průnikem přes kůži a sliznice, požitím kontaminované vody a potravin. Pro policejní použití jsou tyto látky ve formě dýmovnic, aerosolových generátorů, chemických „obušků“, jako puškové stříselo a ruční granáty. Jsou dostupné i jako spreje pro osobní ochranu a často jsou v tisku popisovány jako prostředky obsahující nervový plyn, což pravda samozřejmě není.

Chlóracetofenon (CN), 2-chlórbenzalmalondinitril (CS) a dibenz-1,4-oxazepin (CR) patří charakterem účinku mezi **slzotvorné OL (lakrimátory)** a difenylaminchlórarsin (DM, Adamsit), difenylchlorarsin (DA, CLARK I) a difenylkyanarsin (DC, CLARK II) mezi **látky dráždivé horní cesty dýchací (sternity, arziny)**. Jedná se o krystalické látky s dráždivým účinkem již od koncentrací 0,05 (CS) do 1 mg·m<sup>-3</sup>, většinou špatně rozpustné ve vodě a dobře v organických rozpouštědlech.

Podle **mechanismu účinku** dráždivé látky působí na receptory senzoričkových nervů v rohovce, ve spojivkách očí, sliznicích dýchacích cest, trávicího ústrojí a v kůži. Intenzita účinku je závislá na druhu použité dráždivé látky, její koncentraci a na způsobu použití. V hodnotách koncentrací dráždivých látek potřebných k vyvolání dráždivého účinku, zneschopnění a smrtelného účinku jsou rozdíly 3–4 řádů. **Klinické příznaky** zasažení slzotvornými OL jsou shrnuty do tab. 11.4.

*Tabulka 11.4 Příznaky zasažení lakrimátory na citlivých orgánech.*

Oko	okamžité projevy pocitem pálení a řezání v očích, pocitem cizího tělesa, zarudnutí a otok víček, slzení, zarudnutí spojivek, světloplachost a blefarospasmus
Kůže	napínání, pálení a svědění, zarudnutí, otok, vznik drobných puchýřů, při zasažení CS látkou v těžších případech vznikají puchýře, ulcerace a nekrózy; ve vlhkém prostředí mohou i nižší koncentrace vyvolat na kůži popáleniny až II. stupně
Dýchací systém	pocit pálení v nose a nosohltanu, bolest za sternem, kýčání, zvýšená sekrece hlenu, kašel, později rozvíjející se příznaky katarálního zánětu dýchacích cest a plic, v těžkých případech až otok plic
Zažívací systém	pocit na zvracení (nauzea), bolesti v nadbřišku, střevní křeče, pocit celkové slabosti, zvracení a vodnaté průjmy

**Celkové projevy** působení látek typu CS a CR zahrnují bolest hlavy, nauzeu, zvracení, průjmy, krvácení z nosu, tachykardii a dlouhodobé zvýšení krevního tlaku.

Poněkud odlišný je **průběh zasažení Adamsitem** a ostatních sternitů (arzínů). V popředí klinického obrazu zasažení stojí vedle očních příznaků vždycky podráždění **horních cest dýchacích**. Latentní období trvá několik sekund až několik minut. Po něm se objeví příznaky podráždění sliznice nosu, hltanu a hrtanu. Zasažený má pocit celkové nevolnosti a nucení na zvracení. Připojují se bolesti v čelní krajině, dásní, zubů, čelistí, bolestivý tlak v uších a řezavé bolesti za sternem. Na nechráněné kůži vznikají působením DM erytémy, pocity napětí, bolestivost, otok a vznik puchýřů i větších rozměrů. DM působí ve formě dýmu také na oči. Vyvolává pálení, světloplachost, slzení, zarudnutí a záněty spojivek. Zasažení spojivkového vaku a rohovky DM v tekutém stavu vyvolává prudkou reakci s nektrózou spojivky a rohovky.

Pokud se dostanou sternity se zamořenou vodou nebo potravinami do trávicího traktu, vznikne brzy onemocnění připomínající cholera kolikovými bolestmi v břiše, zvracením a vodnatými stolicemi a příměsí krve.

**První pomoc** zasaženým **slzotvornými OL** spočívá v nasazení ochranné masky, urychleném opuštění zamořeného prostředí a v ochraně očí před prudkým světlem. Projev podráždění většinou pobytem na čerstvém vzduchu spontánně mizí. Pomoc po opuštění zamořeného prostředí se doplňuje o dekontaminaci očí, nosu, úst a hrdla výplachy 1–2 % roztokem  $\text{NaHCO}_3$ , borovou vodou, fyziologickým roztokem. Nedoporučuje se třít oči (mechanické dráždění může vyvolat erozi rohovky). Kontaminované partie kůže se potírají 1–2 % roztokem  $\text{NaHCO}_3$ , 1 % vodně alkoholickým roztokem  $\text{Na}_2\text{S}$  nebo alkoholéterem či 1 % mentolovým lihem nebo alkoholovým roztokem čpavku. Ke snížení kožního dráždění po zasažení CS se doporučuje omýt exponovaná místa mýdlem a vodou s cílem odstranit všechny nečistoty, které by mohly tuto dráždivou látku zachytit, důkladně omýt zasažená místa 2 % roztokem jedlé sody po dobu 3–4 min a následně je opláchnout vodou a vystavit omytou plochu kůže působení čerstvého vzduchu. Zasažení kůže je nutno ošetřovat jako popáleniny.

**První pomoc a léčení** v atmosféře zamořené **sternity** záleží na okamžitém nasazení ochranné masky a urychleném opuštění zamořeného prostoru. Z lékařských opatření je vhodný výplach nosohltanu pitnou vodou, 2–5 % roztokem natrii bicarbonici, 0,5–1 % vodným roztokem taninu nebo borovou vodou. Oči ošetřujeme stejným způsobem jako u OL slzotvorných. Při bolestech hlavy, zubů, dásní a čelistí podáváme běžná analgetika. Při zasažení sternity se podávají rovněž diuretika, aby se urychlilo vylučování arzenu z organismu. Silné pálení kůže tišíme omýváním postižených míst 1 % mentolovým lihem, vlhkými obklady s 2 % chlóraminem nebo alkoholickými roztoky čpavku. Vcelku se zasažení léčí jako popáleniny I. a II. stupně. Projevy katarálního zánětu léčíme antibiotiky a kortikoidy. V případě útlumu dýchání se doporučuje farmakologická podpora dýchání a oxygenoterapie. Teroristické použití dráždivých látek by mohlo přicházet v úvahu, mělo by ale jen zastrášující účinek bez většího letálního efektu. Vzhledem k charakteru jejich účinku by se u opatření první pomoci jednalo jen o zklidňující opatření a neúčinnějším opatřením by byla dekontaminace včetně odvětrání a odmoření.

### 11.3. NĚKTERÉ TOXICKÉ CHEMIKÁLIE POTENCIÁLNĚ ZNEUŽITELNÉ PRO VOJENSKÉ A TERORISTICKÉ ÚČELY

#### 11.3.1. ÚVOD

Pro vývoj nových CHZ je zapotřebí celá řada současně existujících faktorů: vědeckovýzkumná základna se zkušenými a schopnými odborníky vybavená moderními přístroji, přísun odborných informací, rozvinutý chemický a zbrojní průmysl a samozřejmě snaha CHZ vyvinout – to vše předpokládá dostatečné finanční zajištění.

Pokud je ovšem dostatečné finanční zajištění, je možné si výsledky – i když za relativně vysokou cenu – objednat či koupit, resp. za použití příruček vojenské chemie jednodušší otravné látky také vyrobit, a to i pro teroristické účely. Příklad tragédie v tokijském metru to dokumentuje více než jasně.

Ihned v úvodu je nutno konstatovat, že v počátečním období není možné odlišit, zda se jedná o defenzivní či ofenzivní výzkum, tj. výzkum cílený k obraně před CHZ, nebo výzkum zaměřený

na získání CHZ. Obě aktivity začínají stejně: syntézou látky, která může být cílená na základě např. literární rešerše, znalosti vztahů struktury a účinku, nebo náhodná, kdy se v rámci řešení nějakého úkolu podaří syntetizovat vysoce toxickou látku. Vysoká toxicita je totiž jedním z předpokladů, aby látka mohla být použita jako CHZ. Typickým příkladem posledně uvedené možnosti byla syntéza organofosforových sloučenin G. Schraderem, která probíhala původně za účelem vývoje účinnějších insekticidů. Příkladem cíleného výzkumu by mohl být vývoj látek VX.

Zajímavé je porovnat, jak dlouhá doba uplynula od syntézy látky k jejímu bojovému použití, resp. k výrobě (Tab. 11.5).

*Tabulka 11.5 Doba od syntézy látky k výrobě nebo použití.*

látka	syntéza	použití	výroba
fosgen	1812	1916	
difosgen	1887	1916	
sirný yperit	1866	1917	
tabun	1936		1942
sarin	1939		1945
CS	1928	1950	
VX	1960		1968

Po syntéze látky je nutno ji charakterizovat, obvykle nejdříve pomocí fyzikálně chemických veličin (odparnost, stálost apod.), a samozřejmě je nutno ji otestovat biologicky. Nejjednodušším způsobem je stanovení toxicity vyjádřené hodnotou LD<sub>50</sub> zpravidla při jednoduchém způsobu podání, např. intramuskulárně na laboratorních potkanech či myších. Také tyto kroky nedovolují ještě určit, zda se už jedná o vývoj CHZ, nebo o ochranu před nimi. Jsou pro oba směry společné.

Další kroky již mohou být různé. Je možné blíže účinek látky charakterizovat, např. detailnějšími sledováními fyziologických nebo biochemických funkcí po expozici, je možné rozšířit toxicitní údaje o další druhy pokusných zvířat (morče, králík, pes, event. opice) i o jiné druhy podání (perorální, intravenózní, inhalační, perkutánní aj.). I tyto postupy však nejsou přímým důkazem vývoje CHZ, i když například úzké zaměření na studium účinku při branách vstupu z vojenského hlediska nejdůležitějších (průnik přes neporušenou kůži nebo inhalačně) již může naznačovat vojenské zájmy.

I v případě používání otravných látek k výzkumným účelům je nezbytné rozlišovat, proč byly použity, a zda by nebylo možné použít alternativních možností. Typickým příkladem je soman, který je v podstatě v současné době nenahraditelný, např. při studiu syntézy acetylcholinesterázy de novo, protože zablokuje enzym bez následné možnosti znovuoobnovení aktivity. Podobně je tomu u látky BZ, která je jednou ze specifických látek používaných při studiu muskarinových receptorů. Stejně tak jako yperit (a hlavně jeho deriváty) používané pro výzkum alkylace DNA.

Každý další krok stále s větší validitou naznačuje (avšak s jistotou nedokazuje) ofenzivní nebo defenzivní zaměření. Např. zkoumání způsobů rozptýlení látky v terénu indikuje výzkum za účelem získání CHZ, je možné jej ale vysvětlit, např. testováními dekontaminačních prostředků v podmínkách co nejvíce se přibližujících skutečnosti. Teprve výroba většího množství dané látky je dostatečná pro podezření z přípravy na chemickou válku. Otázkou zůstává, co se míní větším množstvím: je možné vycházet z hustoty nutné pro bojové použití (Tab. 11.6) a z něj pak odvodit záměr, který bude samozřejmě odlišný pro použití v lokálních, nebo jiných konfliktech. Lépe by bylo vycházet z množství, které je povoleno Úmluvou o zákazu CHZ vyrábět (protože toto množ-

ství bylo odsouhlaseno právě na základě takových diskusí), a to činí tunu jako součet hmotností všech vyrobených OL pro každý časový údaj. Větší množství (např. od 10 tun) by pak bylo velmi varujícím signálem. Důkazem je pak jen naplnění OL do munice a samozřejmě její použití.

*Tabulka 11.6 Intenzita zamoření k vojenským účelům podle Robinsona.*

látka	tuny na km <sup>2</sup>	
	perkutánní	inhalační
fosgen	-	21
kyanovodík	-	26
sirný yperit	19	4
tabun	14	2
sarin	-	0,5
VX	2	-
BZ	-	0,6
CS	-	0,7

Tato úvaha bohužel nezahrnuje (a ani zahrnout nemůže) teroristické zneužití otravných látek. Použité množství v těchto případech bude samozřejmě mnohokrát nižší a jeho výroba nebo syntéza je možná v podstatě v kterékoliv chemické laboratoři. Proto je nutné vytvořit národní legislativu tak, aby i tato výroba/syntéza (nejen použití) byla jasně definována mimo zákon. Smutná zkušenosť z Japonska (teroristické použití sarinu) je jen konkrétním „příkladem“ možného zneužití.

Kromě uvedeného – možno říci klasického přístupu při vývoji nových CHZ – je možné uvažovat i o modernizaci či „zlepšování“ dosavadních CHZ. Toto „vylepšování“ současného sortimentu CHZ je možné více způsoby a zde uvedené možnosti nejsou vůbec vyčerpávající.

Jde např. o mikroenkapsulaci, tj. zaobalení do mikrokapičky otravné látky (o velikosti 1-2 mikrony) do obalu většinou lipidové/proteolipidové povahy, který chrání látku před účinkem např. vzdušné vlhkosti, kyslíku atd., takže je možné použít i látky relativně nestálé. Tento způsob dovoluje i použití hodně těkavých látek, protože mikroenkapsulové kapičky vytváří vlastně aerosol, který se nerozptyluje tak rychle. Těto vlastnosti je možno využít např. pro kyanovodík. Dále pak při průniku přes kůži mikroenkapsulace napomáhá k vstřebávání veškerého množství otravné látky v mikrokápence: ta se totiž na kůži rozpustí a vytvoří obal, který chrání látku např. před vypařením apod.

Tato technika se používá i v lékařství a kosmetice: lipozomy a podobné složky kosmetiky jsou jen modifikací mikroenkapsulace. Jedná se např. o mikrokapičky účinné látky (např. vitamíny) v kosmetickém prostředku (krém, rtěnka), což umožňuje jejich zvýšené a do určité míry i cílené vstřebávání.

Další možností je použití látek urychlujících vstřebávání. Typickým příkladem je např. dimethylsulfoxid (DMSO): jestliže je perkutánní toxicita jednoho z vysoce toxických organofosfátů O-isopropyl S-(2-diisopropylaminoethyl) methylfosfonothiolátu pro potkana 59,1 µg/kg, ve směsi s DMSO je 6krát vyšší – hodnota LD<sub>50</sub> je 10,1 µg/kg.

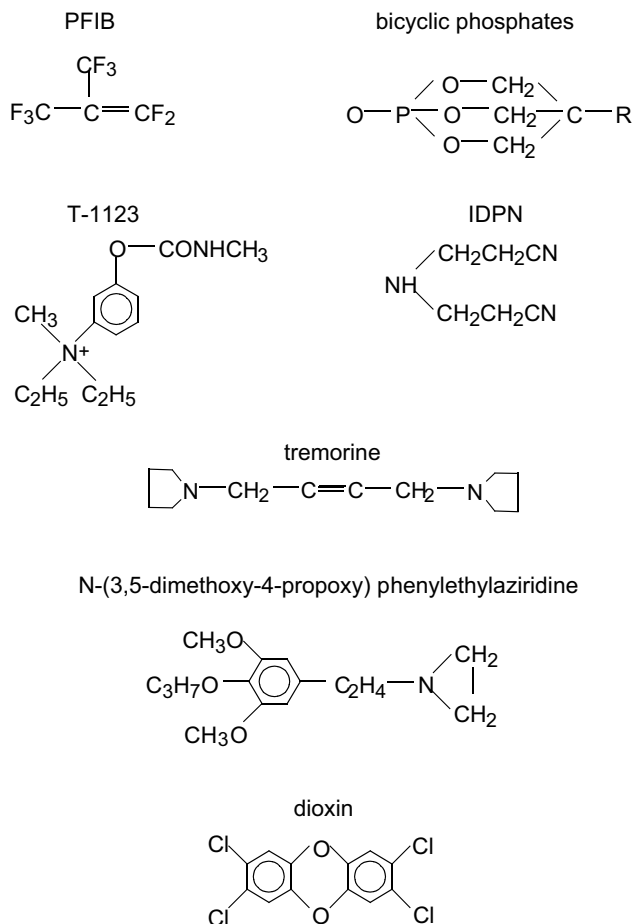
Také tato technologie našla uplatnění v civilní medicíně – urychlovače průniku látek přes biologické membrány (penetration enhancers) se používají cíleně k zvýšení specifického účinku léčiv, resp. k zvýšené dopravě k cílovým orgánům.

Binární technologie byly použity a jsou známy, nicméně patří ke způsobům modernizace. Současná Úmluva např. nezahrnuje vícečetnou syntézu, a pokud by se např. vyřešil způsob,

jak syntetizovat nervově paralytickou látku dostatečně rychle ve více reakčních stupních, bylo by to za současného stavu prakticky nekontrolovatelné.

Z uvedeného vyplývá, že velmi důležitou součástí CHZ je toxická látka, i když explicitně jakákoliv toxická látka nepatří do munice a použita k válečným účelům je podle Úmluvy diferencována jako CHZ. Měla by mít specifický, zpravidla charakteristický účinek, který se patofyziologicky rychle projeví, schopnost zásahu na relativně velké ploše s vysokým počtem zasažených a většínou dlouhodobé působení a značný morální dopad. Pak by splňovala výhody CHZ, jako je snadná dostupnost výchozích surovin a relativně nízké ekonomické náklady na výrobu. Přes existenci Úmluvy o zákazu CHZ by pak kontrola zejména nových látek připadajících v úvahu jako náplně CHZ byla obtížná.

Obrázek 11.22. Struktury některých vojensky/teroristicky zneužitelných látek.



Proto je hledání nových látek, které by mohly být jako CHZ použity a přitom dosud nebyly kontrolovány, ať už jsou to látky používané, nebo jen syntetizované (o těch, které byly syntetizovány za účelem inovace CHZ se prozatím neví, vždy se najde důvod, proč k syntéze došlo), samostatnou a důkladně sledovanou oblastí v celosvětovém výzkumu. Zde se nabízí poměrně široká škála možností.

Z vysoce toxických látek to jsou fluorfosforylcholin, které jsou vysoce toxické, ale relativně nestálé, a toxické silatran. U skupiny léčiv se vyskytují látky, jejichž toxicita je srovnatelná s látkami, které byly použity ve válečných konfliktech (zejména v 1. světové válce). Jedná se o srdeční glykosidy (digoxin), sympatomimetika (noradrenalin) a myorelaxancia (sukcinylcholin, kurarové preparáty, např. d-tubokurarin). Do této skupiny by se mohl řadit také inzulin, kantharidin, akonitin, gallamin, pipecuronium a pancuronium, vitamíny skupiny O (cholekalCIFerol), antibiotika, cytostatika (acetoxycykloheximid) a další. U těchto látek je nutno mít na paměti, že jejich účinek je svým způsobem omezen, např. způsobem podání (např. injekční podání inzulinu), že někdy nepůsobí dostatečně rychlý letální efekt (např. cytostatika), ale také že se vyrábí pro farmaceutické účely a kontrola v rámci Úmluvy o CHZ neexistuje.

Zajímavým kandidátem nových látek by mohly být centrálně účinkující alfa 2 adrenergička s antihypertenzními a sedativními účinky. Podobně byla věnována pozornost vojenských výzkumníků fentanyl (později byl zaveden jako anestetikum). Jedná se o látku ze skupiny syntetických derivátů morfinu působící zneschopnění a útlum dechu již v submikrogramových dávkách. Samozřejmě se jedná o příklady spíše hypotetické, které by – pokud by se uvažovalo o vojenském použití – bylo nutné dále vyvíjet a otestovat, i když některé z nich byly vojenskými laboratořemi poměrně detailně studovány. Některé z těchto látek jsou však považovány za možné CHZ, zejména takové, u kterých se předpokládá neletální účinek (viz dále).

Dále existuje skupina látek, kde je možnost zneužití pravděpodobnější, a u některých z nich se dokonce objevila určitá podezření (neprokázaná), že by mohly být zařazeny do výzbroje (obr. 11.22). V dalším jsou tyto látky alespoň velmi stručně charakterizovány.

### 11.3.2. KARBAMÁTY

V této skupině je možno nalézt látky od relativně málo toxických (Carbaryl) přes relativně toxické (fysostigmin neboli eserin, Aldicarb, syntostigmin) až po extrémně jedovaté (T-1123 a jiné). Toxicita T-1123 je srovnatelná se sarinem. Karbamáty jsou dobře absorbovány plicemi, GIT i kůží. Působí prakticky stejný obraz intoxikace jako NPL, protože základní mechanismus účinku je tentýž – inhibice cholinesteráz, které však nejsou na rozdíl od organofosfátů fosforylovány, ale karbamyllovány a spontánní dakarbamylování (na rozdíl od defosforylování) probíhá poměrně rychle (prakticky do 24 hodin). Karbamyllovaný enzym však není přístupný účinku reaktivátorů, takže oximy jsou pro léčbu otrav karbamáty nevhodné.

Karbamáty jsou většinou látky, které špatně penetrují přes hematoencefalickou bariéru, a proto jsou tedy jejich centrální efekty vyjádřeny méně. Převažují muskarinové a nikotinové příznaky. Vyvíjejí se během minut až hodin a přetrvávají více hodin, dokud pokračuje absorpce látky, a do 24 hodin většinou vymizí. Léčba se řídí stejnými pravidly jako u intoxikace NPL s jedinou výjimkou: podání reaktivátorů je neúčinné a v některých případech kontraindikováno, protože i oximy mohou zvyšovat inhibici cholinesteráz. Důležitá je péče o dýchací a srdeční funkce a vnitřní prostředí. Z anticholinergních antidot je nejefektivnější atropin.

### 11.3.3. DIOXIN

Dioxin je jednou z látek, která patří mezi tzv. polychlorované uhlovodíky (bifenyly a dibenzofurany), které jsou problémem při zamoření vnějšího prostředí (PCB aj.). Tato látka se vyskytovala jako příměs u herbicidů používaných Američany ve Vietnamu, vzniká jako znečišťující příměs při jejich výrobě. Byla i příčinou havárie v italském Sevesu (1976). Jedná

se o nejtoxickejší synteticky pripravenu nizkomolekulárnu látku: toxicita pro p. o. podání u morčat je 0,6 µg/kg. Látku je velmi stabilní, perzistuje v půdě a je možné ji odstranit pouze vysokou teplotou (1 500 °C). Mechanismus účinku je vysvětlován indukci gama-aminolevulát syntetázy, což je jeden z klíčových enzymů při syntéze hemu (porfyrinového kruhu). Tato indukce je zřejmě příčinou markantního symptomu, který je u intoxikace dioxinem pozorován – porfyria cutanea tarda. Dále jde o výrazné příznaky kožního zasažení (chlorakné), atrofii thymu, ztrátu tělesné hmotnosti, poškození jater. Látku má teratogenní a embryotoxický efekt. Léčba je pouze symptomatická.

#### 11.3.4. BICYKLICKÉ FOSFÁTY

V první polovině 70. let byla popsána nová skupina vysoce toxických alkyl derivátů 2,6,7-trioxa-1-fosfabicyklo-(2,2,2) oktanu. Látky tohoto typu se mohou používat ke spektroskopickým studiím jako retardéry hoření, antioxidanty nebo stabilizátory polyvinylových pryskyřic. Deriváty substituované alkylem v poloze 4 vykazují při injekčním podání laboratorním zvířatům toxicitu srovnatelnou s NPL. Jednou z neúčinnějších látek této řady je 4-isopropyl-2,5,7-trioxa-1-fosfabicyklo-(2,2,2) oktan-1-oxid (LD<sub>50</sub> pro laboratorního potkana činí 0,18 mg/kg, což je toxicita shodná se sarinem). Syntéza je relativně jednoduchá. Otrava probíhá poměrně rychle: během několik minut se projeví neklid s pocitem svalové slabosti, hyperaktivitou, záškuby svalstva a později s nepřilíš výraznými křečemi, které přecházejí v paralýzu. Smrt nastává zástavou dechu a srdeční činnosti. Mechanismus účinku není dosud plně vysvětlen, nejedná se však jako v případě NPL o cholinergní dráždění, ale spíše o interakci s GABA receptory. Specifická léčba neexistuje, symptomaticky se používají benzodiazepiny.

#### 11.3.5. PFIB

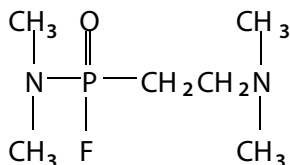
Jinak nazývaný perfluorisobuten je chemicky 1,1,3,3,3-pentafluor-2-(trifluoromethyl) 1-propen, který vzniká při pyrolýze polytetrafluorethanu (teflonu). Působí tzv. horečku z hořících polymerů. Asi za hodinu po expozici se otrava projevuje bolestmi za sternem, bolestí hlavy, kašlem, dyspnoe, horečkou, může se vyvinout plicní edém. U zvířat je pozorována určitá doba latence (hodiny), poté inaktivita, zrychlené dýchání, nestabilní chůze, piloerectce, křeče, kolaps a exitus. Postmortálně nacházíme plicní edém. Inhalační toxicita (LC<sub>t50</sub>) je pro myši 923, pro potkany 1 234 a pro morčata 3 987 mg·min<sup>-1</sup>·m<sup>-3</sup>. Nachází se v seznámech CWC.

#### 11.3.6. NOVÉ OF

Z dalších organofosforových sloučenin to mohl být např. amiton (Tetram), dále insekticidy Armin, Phospholin, Dimefox, Paraoxon, TEPP a možná některé další. Z vojenského hlediska by výše uvedené látky mohly jen velmi neúplně a „neplnohodnotně“ nahradit již známé a zavedené NPL. Zajímavé je, že i u těchto již zavedených NPL (sarin, soman, VX aj.) není s jejich vojenskou účinností dostatečná spokojenost: např. velmi simplifikovaně řečeno, při průniku přes oděv se sarin rychle odpařuje, a tedy není dostatečně účinný, protože se nevytváří dostatečně vysoká koncentrace mezi oděvem a bránou vstupu – pokožkou. Naopak VX-látka se prakticky neodpařuje, a tedy opět při průniku přes oděv je méně účinná, protože působí jen při kontaktu zamořeného oděvu s kůží. V obou případech tak normální oděv skýtá relativně účinnou ochranu. Proto byly hledány NPL, jejichž těkavost by ležela někde mezi sarinem a VX-látkou. Taková látka byla nalezena a byla označena jako látka se střední těkavostí (intermediate volatility agent

– IVA). Její struktura je uajována, avšak svými vlastnostmi jí může odpovídat skupina 2-dialkylaminoalkyl-(dialkylamido) fluorofosfátů (Tabulka 11.7).

Tabulka 11.7 Hodnoty  $LD_{50}$  pro myši a laboratorní potkany, látek tohoto typu při různých branách vstupu.



LD <sub>50</sub> (µg/kg) s jejich 95 % mezemi spolehlivosti		
Podání	Myš	Laboratorní potkan
i.v.	27,6 (25,6–29,4)	11 (8,5–17,6)
i.m.	30,5 (28–55)	17 (15,5–23,6)
s.c.	32 (29–53)	21 (18–26)
p.o.	222 (194–255)	190 (881–272)
p.c.	netestované	1366 (881–3138)

Jsou to látky, které ve své molekule obsahují fluór, čili jsou podobné látkám skupiny G, jako je sarin a soman. Mají však ve své molekule i skupinu 2-dialkylaminoalkylovou, která odpovídá látkám V. Tyto látky jsou proto také označovány jako látky GV. Toxicitou se řadí mezi vysoce toxické látky, velikosti středních smrtných dávek jsou o něco málo vyšší než pro VX, ale látka je jedovatější než sarin a soman. Dosud zavedená antidotní terapie není příliš účinná, a tak se intoxikace touto skupinou látek do jisté míry podobá intoxikaci somanem.

### 11.3.7. TOXINY

Jsou to látky rostlinného, živočišného nebo mikrobiálního původu a jsou zakázány Úmluvou o zákazu bakteriologických (biologických) a toxinových zbraních. Protože se však dají vyrobit i synteticky a některé z nich – saxitoxin a ricin – byly naplněny do chemické munice, spadají tyto dva toxiny pod Úmluvu o zákazu CHZ. Ve skupině toxinů jsou nejtoxičtější známé jedy botulotoxin, tetanotoxin – LD<sub>50</sub> inhalační cestou (přičemž jsou ale účinné při všech branách vstupu) se pohybuje v desetinách až jednotkách mg·kg·m<sup>3</sup>. Působí rychle, během 10–20 minut po expozici, a projevují se obecně svalovou slabostí, pocíty znečitlivění jazyka, rtů, prstů s následnou paralýzou svalstva včetně dýchacích svalů, takže organismus hyne zadušením. Specifická léčba neexistuje, je nutné převést intoxikovaný organismus přes tuto fázi paralýzy řízeným dýcháním. Pokud se to obvykle během 24 hodin podaří, je prognóza příznivá.

Jiným typem toxinů jsou mykotoxiny. Jedná se většinou o trichothecenové mykotoxiny produkované různými druhy hub (zejména při plesnivění potravin apod.). Jejich toxicita není příliš vysoká. Trichotheceny byly příčinou různých epidemií i s následky smrti, např. v SSSR v letech 1942 až 1947 přibližně 30 % obyvatel Orenburské oblasti onemocnělo tzv. „alimentární toxickou aleukií“ a 10 % celkového počtu postižených zemřelo. Epidemie souvisela s konzumací prosa, pšenice a ječmene skladovaných přes zimu venku a zplesnivělých.

V 80. letech se objevily zprávy o použití nových typů sovětských CHZ na bojištích v jihovýchodní Asii, které vešly ve známost jako „žlutý déšť“. Podle prvotních údajů měl



obsahovat buď přečištěné trichotheceny, nebo směs mykotoxinů. Vzhledem k tomu, že mykotoxiny se mohou vyskytovat v přírodě přirozeně, nepodařilo se prokázat cílené vojenské použití. Trichotheceny pronikají rychle kůží, v místě průniku mohou způsobit puchýře. Dále snižují imunitu organismu, působí hemoragie a mají hepatotoxický účinek. Léčba je pouze symptomatická.

### 11.3.8. AZIRIDINY

Jedná se o 2-(trisubstituované fenyl) ethylaziridiny (FAZ), vyvolávající změny chování a motorických funkcí díky svému působení na přenos nervového vzruchu. Používají se také proto jako modelové látky pro experimentální indukci některých patologických stavů, jako je cholinergní deficit modelující tzv. Alzheimerovu chorobu.

### 11.3.9. TREMORIN

Chemicky se jedná o 1,4-dipyrrolidino-2-butin, který vyvolává u myši či opic stav připomínající parkinsonský syndrom. Během 15-30 minut po podání jsou pozorovány salivace, slzení, mióza, svalová slabost, bradykardie a zvýšená motilita GIT. Typické jsou roztroušené svalové záškuby nebo jemný třes hlavy a končetin, dále pokles tělesné teploty a analgezie, trvající i několik hodin. Léčba je pouze symptomatická a nepříliš efektivní.

### 11.3.10. IDPN

Patří k tzv. lathyrogenním látkám (byly izolovány ze semen *Lathyrus sativus* – hrachor setý). Chemicky se jedná o imino- $\beta$ ,  $\beta$ -dipropionitril. Je to bezbarvá lehce pohyblivá kapalina sirupovité konzistence. Akutní toxicita je velmi nízká a po jednorázovém podání se neprojevují žádné symptomy. Teprve při opakovaném podání vzniká hyperkinetický syndrom, charakterizovaný krouživými pohyby v obou směrech („waltzing syndrom“), někdy i s retropulsními a chereiformními pohyby hlavy. Zvířata jsou v neustálém pohybu a zastavují se jen na několik okamžiků, aby se napila, nažrala a vyspala. Vysoké dávky IDPN poškozují oči – otok víček, zánět spojivek, v těžších případech i krvácení do sítnice s možností ablace a oslepnutí. U lidí je popisována spastická paraplegie. Tento hyperkinetický syndrom je ireverzibilní a nereaguje na terapii.

Toxicita aziridinů, tremorinu a IDPN není příliš vysoká (velikosti  $LD_{50}$  se pohybují v jednotkách až desítkách mg/g), a proto by jejich vojenské použití bylo spíše omezeno na diverzní účely.

### 11.3.11. NELETÁLNÍ CHZ

Kategorie zbraní označovaných jako „neletální“ (Non-Lethal Weapons) mají velký vojenský význam. Tyto zbraně jsou některými právními experty označovány jako „méně letální“. Experti na národní bezpečnost se domnívají, že jejich význam po období studené války se stále zvyšuje. Tento typ zbraní však není zcela nový. V minulosti byl již používán. Nabývá však na významu a vojenští stratégové se domnívají, že většina válečných konfliktů 21. století bude řešena za pomoci neletálních zbraní a jejich potřebu deklaruje řada zemí. Neletální zbraně mohou fungovat na různých fyzikálních, chemických a biologických prin-

cipech. Tato část je věnována jenom toxickým chemickým látkám, které mohou být využity pro vojenské nebo teroristické účely. Některé z těchto látek již byly zmíněny. V současné době jsou za chemické substance použitelné jako neletální chemické zbraně považovány zejména následující skupiny látek.

**Slzotvorné látky (lakrimátory)**, označované též jako policejní plyny, jsou řazeny mezi dráždivé otravné látky. Účelem jejich použití je snížit bojeschopnost protivníka, případně ztížit protivníkovi používání ochranné masky. Vyznačují se charakteristickým dráždivým účinkem na oči, kůži a sliznici dýchacího a zažívacího traktu. Některé dráždivé OL jsou běžně používány v řadě zemí k policejním a výcvikovým účelům (včetně testování těsnosti ochranných prostředků). Nejvýznamnější představitelé jsou uvedeni kapitole 11.2.7.

**Psychicky zneschopňující látky** vyvolávají poruchy vnímání a myšlení. Ovlivňují psychiku člověka a jsou označována také jako **psychomimetika**, **halucinogeny**, **fantastika** či **psychedelika**. Jsou též zneužívány jako drogy. Patří k nim např. kyselina d-lysergová a její deriváty, skopolamin, 3-chinuklidinylbenzilát (látka BZ) a další.

**Kalmativa** představují chemicky nejednotnou skupinu látek s rozdílným mechanismem působení. Bývají též označovány jako znehybnující látky a jsou mezi ně řazena **dosociální anestetika (fenycklidin a ketamin)**, vyvolávající uklidnění, strnulost, **benzodiazepiny (midazolam)** způsobující otupělost, ospalost až spánek, **opioidy (fentanyl, carfentanyl)**, které zvyšují práh pro bolest a navozují sedativně-hypnotický stav blaženého klidu, **agonisté alfa2-adrenergických receptorů**, které tlumí bolest, snižují pozornost a navozují stav polobdění a konečně **myorelaxancia (suxamethonium)**, u nichž dochází k znehybnění v důsledku poklesu svalového napětí. Kalmativa jsou v současné době nejvýznamnější skupinou neletálních chemických látek. Za méně významné lze považovat **lepící pěny**, **značkovače**, či **látky s odpudivým zápachem**.

Neletální chemické látky představují významný trend dalšího rozvoje chemických zbraní. O neletálních chemických zbraních se hovoří jako o zbraních 21. století. Jinou skupinou perspektivních látek jsou tzv. **bioregulátory**, přirozeně se vyskytující substance, regulující v živých organismech životní funkce (enzymy, hormony, neuromediátory apod.). Vyznačují se vysokou biologickou aktivitou již v extrémně nízkých koncentracích. Pokud se zvýší jejich koncentrace ve tkáních nad fyziologickou hodnotu, čehož lze dosáhnout např. inhalováním aerosolu, může dojít k selhání fyziologických funkcí s fatálními následky. Předmětem výzkumu jsou zejména látky peptidové povahy, jako např. endorfiny, neurokininy, cytokiny, endotheliny a další.

### 11.3.12. GENETICKÉ (ETNICKÉ ZBRANĚ)

Na jiném principu – na využití variability stávající genetické výbavy lidské populace – je založen účinek tzv. genetických nebo etnických zbraní. Vychází ze současných poznatků molekulární genetiky, která na jedné straně umožňuje alespoň diagnostiku těchto vad, ale na druhé straně otevírá možnosti jejich zneužití. Pro ilustraci je možno uvést jen několik příkladů.

Glukoso-6-fosfát dehydrogenáza je enzym, který katalyzuje dehydrogenaci glukoso-6-fosfátu na 6-fosfoglukonát. Je popsán její dědičný deficit (poměrně často u černochů a Skandinávčů), přenášený autosomálně recesivně. Protože deficit je vázán na mužský pohlavní chromozom, projevuje se jen u tohoto pohlaví. Je příčinou hyperbilirubinémie a také hemolytického syndromu po podání léčiv ze skupiny analgetik (kyselina acetylosalicylová, fenacetin aj.), sulfonamidů (sulfadimidin, sulfamethoxazol), antimalarik (chinin, trime-

thoprim aj.) a ďalších (PAS, chloramfenikol aj.). U týchto ľudí by mohla mať obzvlášť ťžký prúbeh intoxikácie v prípade použitia antikoagulancií.

Ďalším príkladom by mohla byť methemoglobinémia – klinicky vyjadrená známkami nedostatečného zásobení tkaní kyslíkom. Jedinci s familiárnou chronickou methemoglobinémiou by boli v porovnaní so zdravou populáciou citlivejší k látkam, ktoré zvyšujú hladinu methemoglobínu v krvi (napr. analgetiká, antipyretiká, nitrity, nitroglycerín aj.). Deficit alfa-antitrypsínu je považovaný za jednu z hlavných príčin familiárneho plicného emfyzému. U týchto jedincov je možné očakávať ich extrémne zvýšenou citlivosťou k látkam dusivým a dráždivým. Existujú tiež jedinci, ktorí majú vrodenú zníženú (až nulovú) aktivitu cholinesterázy v plazme. Klinicky je popísané, že títo ľudia sú citlivejší k účinkom liečiv, ktoré sú cholinesterázami odbourávané, napr. succinylcholin (tj. dochádza k ich relatívnemu predávkovaniu). Títo jedinci budú ďaleko citlivejší i k účinkom NPL.

## LITERATURA

1. BAJGAR, J. – FUSEK, J.: *Náhodné a cílené použitie toxických látok: vojenské konflikty, havárie i terorizmus*. Vojenské zdravotnícke listy 75, 2006, 70–80
2. BAJGAR, J.: *Organophosphates/nerve agent poisoning: mechanism of action, diagnosis, prophylaxis and treatment*. Adv. Clin. Chem. 38, 2004, 151–216
3. BAJGAR, J.: *Používání chemických zbraní a jednání o jejich zákazu: od historie k současnosti*. NUCLEUS, Hradec Králové, 2006, 180 s.
4. BRACKETT, D. W.: *Svatý teror. Armagedon v Tokiu*. Mladá fronta, Praha, 1998, 207 s.
5. *Central and peripheral nervous system: effects of highly toxic organophosphates and their antidotes*. (J. Bajgar, Editor) Research Signpost, Kerala, India, 2009, 128 s.
6. DEJMEK, L.: *Extrémně účinná narkotická analgetika – nový typ „imobilizačních“ BCHL?* Vojenské zdravotnícke listy 78, 2004, 27–36
7. Dokument Konference o odzbrojení. CD/1074, CD/CW/WP.336, 20 March 1991. United States of America. *A report on the destruction of 3-Quinuclidinyl benzilate (BZ)*
8. ETTEL, V.: *Chemická válka*. Vědecký vojenský ústav, Praha, 1932. Vojenská technická knihovna, sv. 1, 415 s.
9. *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*. (R. C. Gupta, Editor) Elsevier/AP, Amsterdam, 2009, 1147 s.
10. *Herbicides in war: past and present*. (A. H. Westling, Ed.) SIPRI, Taylor and Francis, London, Philadelphia, 1984, 210 s.
11. HESS, L. – SCHREIBEROVÁ, J., – FUSEK, J.: *Pharmacological non-lethal weapons*. Proceedings of the 3<sup>rd</sup> European Symposium on Non-Lethal Weapons. Ettlingen, Germany, 12-15 May 2005
12. KASSA, J.: *Toxické látky*. In: J. Štetina (Ed.). *Medicina katastrof a hromadných neštěstí*. Grada/Avicenum, Praha, 2004, s. 179–234
13. MARRS, T. C. – MAYNARD, R. L. – SIDELL, F. R.: *Chemical warfare agents*. Toxicology and treatment. Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, John Wiley and Sons, 1996, 243 s.
14. MIKA, O. J. – SABO, J.: *Nejzávažnější chemické havárie 20. století*. Odborný časopis požární ochrany 112, 2004, 12
15. PATOČKA, J. a kol.: *Vojenská toxikologie*. Grada-Avicenum, Praha, 2004, 178 s.

16. PATOČKA, J. – FUSEK, J. *Chemical agents and chemical terrorism*. Centr. Eur. J. Publ. Health, 12 (Suppl. 1), 2004, S74–S76
17. PITA, R.: *Al-Qa'ida and the chemical threat*. ASA Newsletter, 108, 2005, 19–23
18. PITSCHMANN, V.: *Šamani, alchymisté, chemici a válečníci. Kapitoly z dějin chemických, toxických a zápalných zbraní. Období od prehistorie do roku 1914*. Naše vojsko, Praha, 2010, 482 s.
19. PITSCHMANN, V.: *Historie chemické války*. Military System Line, Praha, 1999, 172 s.
20. PRYMULA, R. et al.: *Biologický a chemický terorismus. Informace pro každého*. Grada-Avicenum, Praha, 150 s.
21. ROBINSON, J. P.: *Chemical and Biological Warfare Developments: 1985*. Oxford University Press, Oxford and London, 1986, 289 s.
22. SIDELL, F. R. – FRANZ, D. R.: *Chapter 1. Overview: defense against the effects of chemical and biological warfare agents*, pp. 1–7. In: *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare* (Sidell, F. R., Takafuji, E. T., Franz, D. R., eds). Borden Institute, Office of the Surgeon General, US Army Medical Department Center and School, US Army Medical Research and Materiel Command, Uniformed Services University of the Health Science, Washington, Falls Church, Fort Sam Houston, Fort Detrick, Bethesda, USA
23. SMART, J. J.: *Chapter 2. History of chemical and biological warfare: an American Perspective*, pp. 9–86. In: *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare* (Sidell, F. R., Takafuji, E. T., Franz, D. R., eds). Borden Institute, Office of the Surgeon General, US Army Medical Department Center and School, US Army Medical Research and Materiel Command, Uniformed Services University of the Health Science, Washington, Falls Church, Fort Sam Houston, Fort Detrick, Bethesda, USA
24. SOFRONOV, G. A. – RUMAK, V. S – POZŇAKOV, S. P. – UMNOVA, N. V.: *The long-term health consequences of agent orange in Vietnam*. *Vojenské zdravotnické listy* 70 (Suppl), 2001, 54–69
25. STANĚK, J.: *Chemická válka: od řeckého ohně až po žlutý déšť*. *Chemické listy* 85, 1991, 827–839
26. STŘEDA, L. – HALÁMEK, E. – KOBLIHA, Z.: *Bojové chemické látky ve vztahu k Úmluvě o zákazu chemických zbraní*. AZIN.CZ, SÚJB, Praha, 2004, 120 s.
27. STŘEDA, L. – PATOČKA, J.: *Neletální chemické zbraně a Úmluva o zákazu chemických zbraní*. *Vojenské zdravotnické listy* 73, 2004, 24–33
28. STŘEDA, L.: *Šíření zbraní hromadného ničení – vážná hrozba 21. století*. Praha, MV GR HZS CR, 1993, 245 s.
29. THOMAS, G.: *Deadly perfume*. HarperCollins, Canada, 1992, 392 s.
30. TSUCHIHASHI, H. – KATAGI, M. – TATSUNO, M. – MIKI, A. – NISHIKAWA, M.: *Identification of VX metabolites and proof of VX use in the victim's serum*. International Symposium on NBC Terrorism Defense in Commemoration of the 10th Anniversary of the Tokyo Subway Attack (2005 Symposium). Choshi City, Chiba, Japan, 16-19 June 2005, Abstracts, p. 6