

VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ LISTY

ROČNÍK XXXIX

ŘÍJEN 1970

ČÍSLO 5

356.33:615.789

SOUČASNÁ PROBLEMATIKA NĚKTERÝCH VOJENSKY DŮLEŽITÝCH PSYCHOAKTIVNÍCH LÁTEK

Z. FINK, J. KABEŠ

Vojenský lékařský výzkumný a doškolovací ústav J. E. Purkyně v Hradci Králové

Když španělský mnich Bernardin de Sahagun, žijící v letech 1529 až 1590, účastník španělských výbojů do Jižní Ameriky, popsal ve svém díle *Historia Geuerae de la Cosas de Nuova Espana* účinky lektvaru používaného indiánskými kmeny v dnešním Mexiku k vyvolání extáze při rituálních obřadech domorodců, nikdo nemohl tušit význam této staré domorodé tradice pro lidstvo 20. století. Šlo v podstatě o účinek meskalinu, získaného odvarem mexického kaktusu Peyotl, Anhalonium Lewinii. Rovněž o 400 let později švýcarský chemik Hoffman, který v autoexperimentu popsal účinky dietylamidu d-lysergové kyseliny (LSD), nemohl mít představu o dosahu svého nálezu. Znovuobjevení psychofarmak přírodního i syntetického původu znamená od 50. let tohoto století v medicíně pro lidstvo tutéž revoluci, jakou bylo objevení antibiotik.

Použití omamných jedů a drog je problémem dávné minulosti lidstva, zejména v oblasti rituálů, magických praktik různých náboženství i výstředních sekt, ale i současnosti. Jejich používání přežilo prakticky všechny kulturní epochy a jejich masové rozšíření vždycky předznamenalo konec těchto epoch. V neposlední řadě našlo svůj odraz i ve válečné praxi.

Použití těchto látek ve vojenství se ubírá v podstatě dvěma směry.

První směr, historicky starý, je využívání vlastností některých psychofarmak pro zvýšení bojeschopnosti, odolnosti proti válečným útrapám u vlastních vojsk. Cheymol to nazývá přilehavě „výrobou hrdinů“. Již Marco Polo píše o Arabech, kteří útočili pod vlivem hašiše, který

spolu s příslibem Alahova ráje byl vlastním zdrojem jejich statečnosti. Ve středověku bylo vojákům před bitvou podáváno víno s nejrůznějšími, převážně rostlinnými drogami (*Amanita Muscaria*, *Amanita pantherina* — odtud název pro bojovnost Vikingů — známá jako bärskäraseri“). Je rovněž známo šňupání prášku ze semen jihoamerické rostliny *Piptagenia pergrina* a *Piptagenia macrocarpa* domorodci z oblasti karibských ostrovů a povodí Orinoka před bojem. Tento prášek, nazývaný v indiánském nářečí „cohoba“, „nopo“, „Yopo“ obsahuje mj. N, N-dimetyltryptamin (bufotenin). V roce 1900 Habešané v průběhu italsko-habešské války žvýkali listy rostliny *Cata edulis*, obsahující látku blízkou amfetaminu-fenedrinu. Za druhé světové války německé, anglické i americké speciální skupiny používaly amfetaminy. V nacistickém letectvu byly známy pod jménem „Göringových pilulek“. Pokud jde o cíl, účinek a nakonec i chemickou afinitu nezaostává v tomto směru ani široké používání alkoholu v armádách všech států před rozhodujícími akcemi. V zásadě jde o směr, který z hlediska masového výskytu psychóz za mimořádných situací a jejich možného medikamentózního ovlivnění, případně léčby je jistě velmi obtížný, avšak přesto velmi perspektivní.

Teoreticky je myslitelné vybavit vojáka prostředky potlačujícími strach a psychický stress. Vliv těchto nezvládnutých psychických reakcí je tak velký, že podle rozsáhlých statistik z korejské války a z Anglie působí, že pouze jeden ze čtyř vojáků střílí po nepříteli.

Věnujme však pozornost druhému, ofenzivní-

mu směru vojenského použití psychofarmak. Již v říjnu 1919 při otevření výstavy bojových chemických látek v Chicagu prohlásil plukovník Roberts, že ideální válkou by byla chemická válka s použitím plynu tlumícího vnímavost lidí na dobu, než je bude možné vzít do zajetí. Pak by mohli být přivedeni opět k racionálnímu vědomí. Na tom by prý nebylo nic nelidského.

S realizací této myšlenky se setkáváme ve stále rostoucí míře v populárním i odborném tisku po r. 1950. Otázkám psychicky i fyzicky dočasně zneschopňujících látek a možností jejich použití v případném vojenském konfliktu byla věnována i část jednacího programu výročního zasedání americké armády ve Washingtonu 3.—5. srpna 1959. V témže roce západoněmecký časopis *Ziviler Luftschutz* uvádí, že US armáda provedla několik zkoušek s psychochemickými sloučeninami na vojácích dobrovolnících. Účinek těchto látek ovlivnil chování vojáků natolik, že nebyli schopni plnit jednoduché rozkazy. Tyto látky jsou ve stadiu vývoje (v r. 1959!). S jejich použitím v boji se počítá až za 5 let. Vojenským odborníkům NATO se doporučuje intenzivní studium těchto látek.

Sidney Cohen ve stati *War without Death* z r. 1964 říká, že příprava psychochemické války není tajemstvím. V řadě zemí se intenzivně studuje masový účinek LSD apod. sloučenin na chování vojáků. Studují se současně i způsoby použití těchto látek. Pozornost se především věnuje diethylamidu kyseliny lysergové a dalším příbuzným látkám. Současně však jsou sledovány nejrůznější periferně i centrálně účinkující analogy jiných neuromediátorů, hlavně acetylcholinu (ACh). Je pochopitelné, že složení a možné dešifrování potencionálních vojenských psychofarmak je jednotlivými státy tajeno. Neří proto bez určité zajímavosti, že i populární tisk nás může do značné míry cíleně informovat. Příkladem pro to je stať Adalberta Reifa, uveřejněná v časopisu *Vorwärts* v r. 1969, která pronikla i do našeho tisku. Autor uvádí, že jako s perspektivním nervovým plynem se v USA počítá s látkou BZ, jejíž složení se tají. Technická příručka pro americkou armádu líčí účinky plynu BZ takto: porucha normální činnosti, suchá zarudlá kůže, zrychlený tep. Postižený nemůže močit a dostává zácpu. Zpomaluje se tělesná i duševní činnost. Bolesti, závratě, ztráta orientace, halucinace, někdy i hlubší duševní poruchy jsou dalšími příznaky.

O jaké skupiny tajuplných farmak v podstatě jde, které by byly schopny vyvolat u člověka vyřazení z jakékoli činnosti ať už přechodnou alterací převážně psychických nebo fyzických schopností?

Ve švýcarském vojenském zdravotnickém časopisu [Dolder 1962] jsou válečné psychotomimetické látky děleny do dvou hlavních skupin:

a) **psychotomimetické bojové látky.** Jde o sloučeniny, které převážně mění psychiku a vyvolávají přechodné duševní poruchy. Jako příklad jsou dnes už v celém světě známy pokusy s LSD na vojenských dobrovolnících. Obdobným, sko-

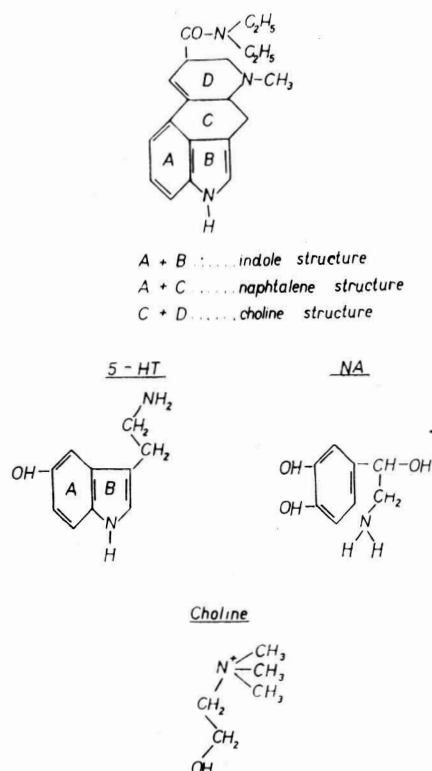
ro už banálně známým příkladem je pokus s kočkou, která pod vlivem psilocybinu utíká před myši. Z toho jsou vyvozovány interpretace pro změnu chování u člověka a možného vzniku těžkých konfliktních situací mezi jedinci v organizovaných kolektivech;

b) **psychotropní látky;** představují druhou skupinu. Pod jejich účinkem se rozvíjejí přechodné poruchy zvláště somatických funkcí, jako např. abnormní únava až naprostý útlum, spavost, apatie nebo naopak nepřírozená vzrušivost, nespavost, svalový třes, dočasné oslepnutí, hluchota.

Je nutno ovšem podotknout, že jakákoli klasifikace, zvláště pokud jde o klasifikaci psychoaktivních látek, je značně podmíněná a projevy účinků jsou zvláště u těchto látek podmíněny individuálními rozdíly vnímavosti a reaktivity člověka.

Pokusme se nyní alespoň ve stručnosti probrat hlavní představitele velké skupiny psychoaktivních látek, jejichž relace k hlavním neuromediátorům bude nejspíše podstatou jejich žádoucího účinku.

Graf 1
Strukturální vztah mezi LSD a klasickými neuromediátory



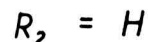
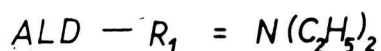
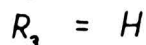
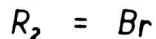
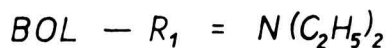
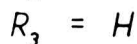
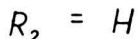
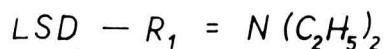
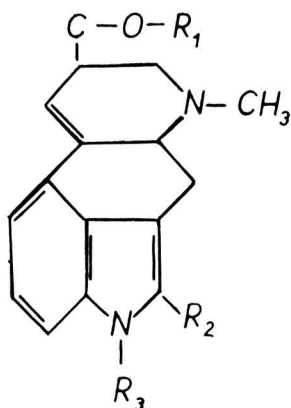
Jak dále vyplyne, můžeme totiž indentifikovat ve struktuře různých psychotomimetik strukturální jednotky, charakteristické pro různé neuromediátory. Vezměme např. jednu z nejznámějších látek — LSD — v jehož vzorci nemůžeme nesledovat analogické prvky, tak jak je známe z klasických neuropřenašečů.

Přitom by se LSD svými psychotomimetickými účinky jevil jako jedna z ideálních látek ze skupiny psychochemických zbraní. Je dostatečně účinná v nepatrných koncentracích 100 mcg pro člověka a vyřazuje ho z racionální činnosti úplně v průměru na dobu 4–6 hodin. Vstupuje do organismu sliznicí dýchacích cest a zažívacího traktu, včetně možností parenterálního proniknutí. Teoreticky by byl možný i jeho vstup do organismu nepoškozenou kůží vazbou na látky, pronikající snadno kožní bariérou. Odborná literatura posledních let se intenzívně zabývá některými kožními penetranty, jako např. dimetylsulfoxidem, alkyl- a adamantinsulfoxidy.

Porovnáme-li účinnost LSD a jeho analogů, je zřejmé, že vzhledem k tomu, že nebyl nalezen derivát s větší psychotomimetickou účinností, budou strukturální požadavky na vysokou účinnost přesně vymezeny.

Graf 2

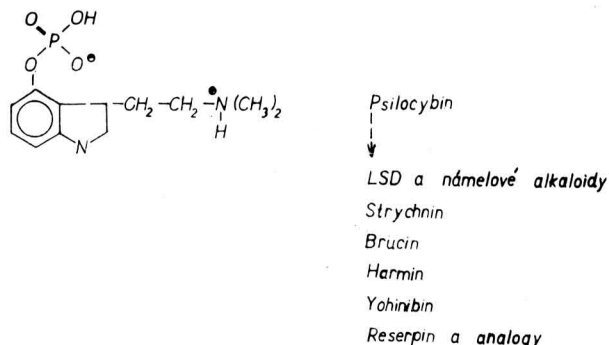
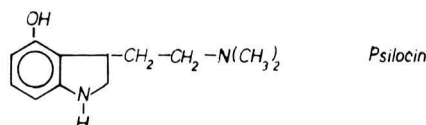
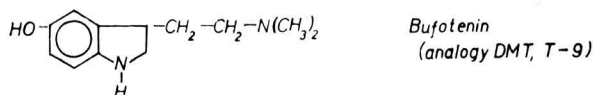
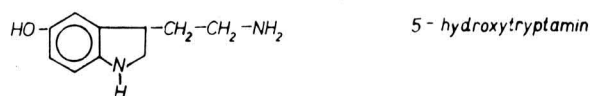
LSD ANALOGUES



1. Psychotomimetická aktivita je sice zachována při náhradě R_1 skupiny jinými aminy, je však vždy snížena.
2. Je-li nasycena dvojná vazba v D kruhu, dochází téměř vždy ke kompletní ztrátě účinnosti.
3. Substituce R_2 (BOL = Br) znamená ztrátu účinnosti.
4. Náhrada na R_3 (ALD) nesnižovala aktivitu. Jelikož strukturálně dominuje ve vzorci LSD přece jen indolové jádro, zařazujeme tuto látku do skupiny analogů 5-hydroxytryptaminu (5-HT).

Graf 3

Analogy 5-hydroxytryptaminu



Účinek těchto psychofarmak se vysvětluje především interferencí s katecholaminy a 5-HT. Pokud se LSD týče, již v r. 1953 popsal Gaddum antiserotoninovou aktivitu této látky, ovšem periferně, na děložní svalovinu. Při dalším, nemálo intenzívním studiu mechanismu účinku LSD se objevují názory na jeho kompetici s 5-HT, ovšem množí se i experimentální důkazy o ovlivnění noradrenalinu, resp. dopaminu v centrální nervové soustavě (cns), intenzity energetických pochodů, ionálního metabolismu apod.

Není jisté bez zajímavosti, že LSD má i centrální cholinergní účinek s přímým zásahem do metabolismu ACh (Kabeš, Fink 1969).

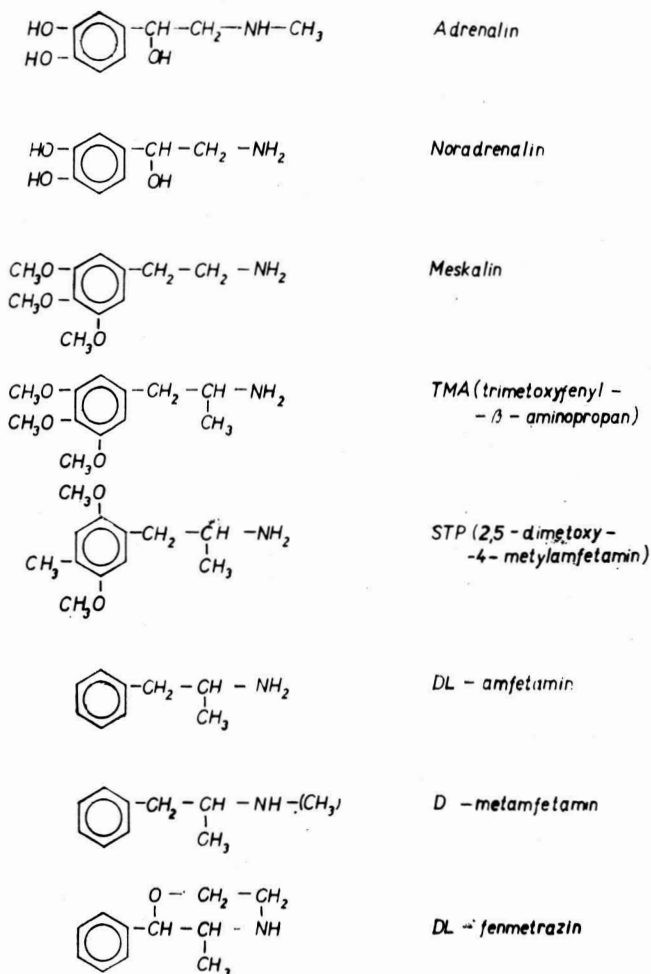
Všimneme-li si chemického složení dalších analogů této řady, pak rovněž tak jako u LSD nacházíme indolové jádro s navázanou hydroxy skupinou (leckdy metylovanou, např. u derivátů

harminu), přičemž alifatický řetězec bývá ukončen aminoskupinou, povětšinou substituovanou metyly. Rovněž aminoskupina, byť zůstává nesubstituována, ukončuje i alifatický řetězec další skupiny látek, analogů adrenalinu.

nečně i centrálně antagonistují. Karboxylová skupina je totiž stále ve stejné vzdálenosti od substituované amino skupiny, a to přes cyklizaci u látek řady JB, strukturálně piperidylglykolátů.

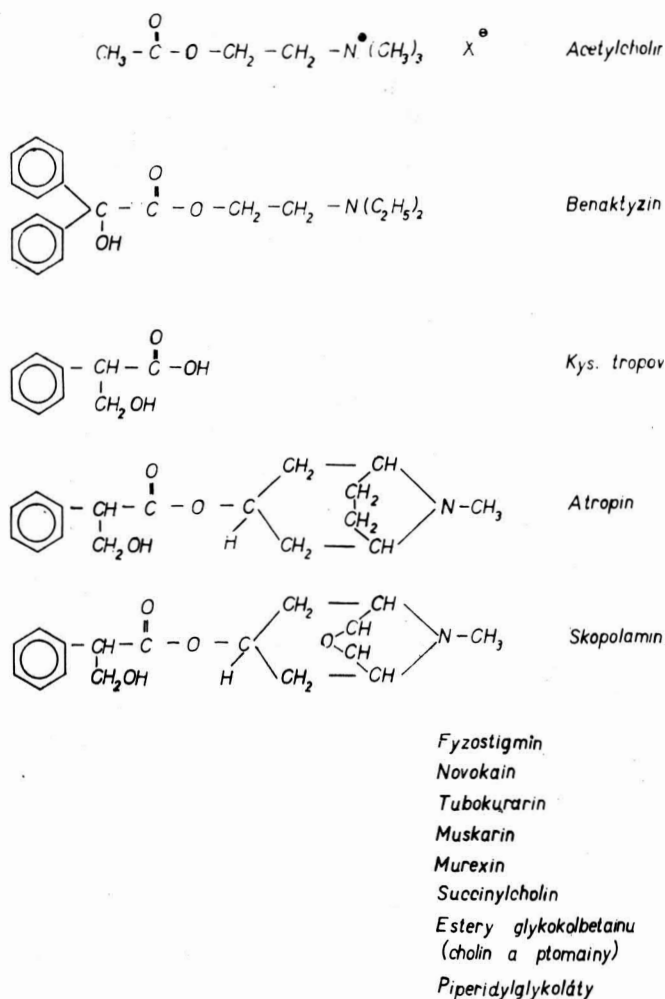
Graf 4

Analogy adrenalinu



Graf 5

Analogy ACh



Zajímavou skutečností je, že hydroxyly, vázané na benzenovém jádře, jsou u halucinogenních derivátů metylované. Strukturálně můžeme tedy těžko oddiskutovat literárně uváděný antagonismus výchozích neuropřenašečů (katecholaminy a 5-HT), ovšem funkční analogie halucinogenních derivátů je zřejmá.

Zájem odborníků, zejména pak v poslední době, je věnován analogům ACh.

Klasicky známá anticholinergika, deriváty kyseliny tropové, dosahují ve vysokých dávkách velmi dobře známých halucinogenních účinků. Přitom benaktizin, atropin, skopolamin a další příbuzné látky obsahují ve své struktuře elementy, které je řadí k výchozímu mediátoru ACh, jehož funkci však jak periferně, tak ko-

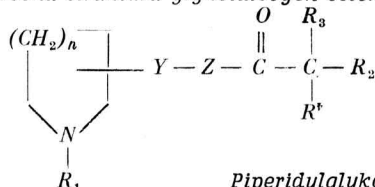
Diskutabilním, ale opodstatněným názorem řady autorů (např. Bebbington, Brimblecombe 1969) je příbuznost periferních a centrálních cholinergních receptorů. Jedním z podnětných faktorů této teorie jsou centrální účinky periferních antagonistů ACh. Molekula vysoce účinných antagonistů, strukturálně příbuzných ACh, obsahuje navíc skupiny schopné van der Waalsovy vazby, což zvyšuje afinitu těchto sloučenin k receptoru. Tyto skupiny musí být umístěny tak, aby byly schopny interakce s úzce definovanou oblastí receptoru, ovšem mimo anionické centrum (viz např. příbuznost atropinu a ACh). Zajímavé jsou z tohoto hlediska vzpomínuté již účinky atropinu ve vysokých dávkách, ovšem na základě výsledků práce Illinoiské skupiny autorů Abood et al. jsou k dispozici ke studii

projevů blokády cholinergních receptorů CNS vysoce účinná anticholinergika — výše zmíněné látky ze skupiny glykolátů.

Sloučeniny tohoto typu byly syntetizovány začátkem padesátých let skupinou badatelů z Lakeside Laboratories, Milwaukee ve státě Wisconsin. Pro silnou anticholinergní aktivitu viděli objevitelé hlavní poslání těchto látek v jejich antispasmodickém účinku a za tímto účelem byla popsána syntéza několika derivátů z řady piperidylglykolátů (Biel et al. 1955). Při klinickém použití byly objeveny nejen centrálně stimulační účinky těchto látek, což vedlo k jejich terapeutickému využití jakožto antidepresiv, ale i jejich psychotomimetická aktivita (Abood et al. 1958). Bylo syntetizováno několik set analogů, které ve svém označení nesou iniciály jména svého objevitele, neboť jsou označovány jako látky řady JB (John Biel). Jelikož jde o celkem výjimečně nápadnou kombinaci účinků typicky anticholinergních (na periférii) a silně psychotogenních (v CNS), je těmto látkám věnována velká pozornost, a to nejen z hlediska bazálního výzkumu korelace anticholinergní aktivity a psychotogenity, ale i z pozice výzkumu vojensky motivovaného.

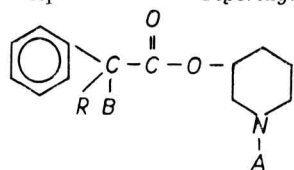
Z rozsáhlých pokusů s těmito látkami, které byly prováděny zvláště na Illinoiské univerzitě pod vedením Leo Abooda, vyplývá řada závislostí struktury farmaka na jeho účinku. Vezmeme-li v úvahu poznatky z prací Abood et al. (1959),

Obecná struktura glykolátových esterů



Graf 6

Piperidylglykoláty



JB	R	B	A	Psychotomimetická účinnost
840	cyclohexyl	OH	CH ₃	+++++
328	cyclohexyl	OH	C ₂ H ₅	++++
329	cyclopentyl	OH	C ₂ H ₅	++++
336	phenyl	OH	CH ₃	++++
344	2-thienyl	OH	CH ₃	++++
318	phenyl	OH	C ₂ H ₅	+++
851	phenyl	OH	C ₂ H ₄ N(CH ₃) ₂	+
457	phenyl	OH	pentamethyl	+ -
336-4	phenyl	OH	CH ₃	+
330	propyl	OH	C ₂ H ₅	+ -
841	phenyl	OH	H	o
305	phenyl	H	C ₂ H ₅	o
340	phenyl	OH	(CH ₃) ₂	o
323	phenyl	OH	(C ₂ H ₅) CH ₃	o

Biel et al. (1961), Abood (1968) a Brimblecombe a Green (1968), můžeme známé závislosti shrnout takto:

1. Substituce OH skupiny kyseliny benzylové kompletně odstraňuje psychotogenní vlastnosti a značně redukuje anticholinergní aktivitu (např. náhrada H, CH₃, CH₃O). Ovšem náhrada metylem anticholinergní účinnost nemusí snížit. Pokusy s intraventrikulární aplikací substituentů přitom vylučují účast mechanismu prostupu HEB ze souvislosti s uvedenou změnou struktury, takže OH skupina se zdá nezbytným faktorem psychotogenity.
2. Přítomnost kvarterního dusíku v piperidyllovém kruhu rovněž neguje psychotogenní účinnost, avšak nikoliv anticholinergní vlastnosti. Známa zkušenost, že kvarternizované deriváty postrádají možnost prostupu HEB, a fakt, že intraventrikulární aplikace těchto látek vyvolává centrální účinky u krys, svědčí pro to, že v tomto případě prostup HEB bude kritickým faktorem.
3. Náhrada fenylových skupin zbytku benzylové kyseliny cykloalkylovou skupinou (JB 329) zvyšuje kvantitu a trvání psychotogenního efektu. Vysvětlení tohoto fenomenu bychom mohli hledat v tom, že estery fenylycykloalkyl glykolátu jsou méně hydrolyzovatelné (což má za následek větší stabilitu) a mají vyšší tukovou rozpustnost (to svědčí o snadnější penetraci do mozku).
4. Náhrada fenylové skupiny alkylem značně snižuje psychotogenní účinnost a v menší míře i anticholinergní aktivitu. V souvislosti s bodem 3 je možno stanovit posloupnost účinnosti jednotlivých derivátů v závislosti na kvalitě substituentů s klesající tendencí v řadě:

cykloalkyl + fenylyl,
fenyl + nenasycený alkyl = cykloalkyl + nenasycený alkyl,
fenyl + fenylyl,
fenyl + alkyl,
cykloalkyl + alkyl,
alkyl + alkyl.

Prodloužením a zvláště rozvětvením alkylového řetězce, je-li druhým substituentem fenylyl nebo cykloalkyl, se zvyšuje centrální aktivita. Je-li počet atomů uhlíku v cykloalkylovém zbytku větší nebo menší než 5 (cyklopentyl), snižuje se jak účinnost na CNS, tak i trvání efektu. Při náhradě obou skupin (R₃ a R₄) difenylmetylenovou skupinou se zmenšuje psychotogenní i anticholinergní efektivita.

5. Navázání skupin, jako je metyl, metoxy, dimetoxi, metylendioxy nebo chlor, na různých místech jednoho nebo obou fenylových kruhů zcela blokuje centrální účinnost a rovněž anticholinergní aktivita je značně změněna.

6. Je-li Y pouze chemická vazba, má látka optimální farmakologický efekt. Objeví-li se na tomto místě alkyl, alkylen, případně i rozvětvený, klesá postupně psychotogenní aktivita, a to přímo úměrně s délkou řetězce, event. rozvětvením.
7. N substituent iminoalkoholu (R₁) musí být nižší alkyl, aby byla zachována maximální centrální účinnost. Např. N-metyl piperidyl benzilát je účinnější než N-etyl analog, a to pokud se týče psychotogenní i anticholinergní vlastností. Substituenty, jako alkenyl, hydroxyalkyl, aralkyl, aralkenyl, metyl-amino či aminoalkyl buď odstraňují centrálně stimulační aktivitu, nebo ji značně snižují, ovšem bez nutného ovlivnění anticholinergní účinnosti.
8. Chybí-li substituce na dusíku téhož kruhu (JB 841), má látka slabý psychotogenní i anticholinergní efekt, ovšem je zároveň nejtoxičtější ze sloučenin řady JB.
9. Pokud se týče polohy esteru, je shodný názor, že nejméně účinné jsou 2-izomery. Otázka relativní účinnosti silnějších 3- a 4-izomerů není jednoznačně zodpovězena. Abood (1968) uvádí vyšší centrální aktivitu 4-izomerů piperidylglykolátů oproti 3-izomerům, přičemž odpovídající estery substituované v kruhu v poloze 2 a 3 měly dokonce srovnatelnou centrální a anticholinergní účinnost. V jedné z klasických prací Abood et al. (1959) byl ovšem zjištěn opačný poměr, neboť 4-izomer N-metyl piperidylbenzilátu byl identifikován jako slabé psychotomimetikum, zatímco 3-izomer téže látky patří k neefektivnějším látkám z celé řady. Při tom obě farmaka byla stejně účinná anticholinergika na periférii. Tento názor by byl i v souladu s dosud známým spektrem účinných látek z řady JB, kde 3-izomery jasně převažují. Kromě toho přesun vazby na 4. pozici může značně zvýšit toxicitu.
10. Další metylová skupina zvyšuje psychotogenní aktivitu 4-izomeru, zatímco anticholinergní efekt je snižen. Přítomnost metylových skupin na atomech α — C piperidinového kruhu by mohla snižovat bazicitu atomu dusíku a snad tak zvyšovat prostup takto slabšího elektrolytu HEB.
11. Náhrada 2-thienylové skupiny za fenyl u JB 336 nezvyšuje psychotogenní efekt a značně zkracuje trvání centrálního účinku. Na druhé straně ovšem je signifikantně zvýšen anticholinergní a antihistaminový efekt, ale trvání autonomního účinku je rovněž zkráceno.
12. Thioestery (Z = S) pyrolidinu a piperidinu měly menší psychotogenní i anticholinergní účinek a kratší dobu trvání (zřejmě pro snadnější hydrolýzu) než estery (Z = O). Přitom vztah mezi strukturou a aktivitou je u derivátů obou řad analogický.

Vzhledem k úvahám o významu působení diskutovaných farmak na periferní a centrální cholinoreceptory je vhodné podotknout, že pouze látky se silnými anticholinergními vlastnostmi byly rovněž účinné jako centrální stimulancia.

Tabulka 1

Psychické účinky psychotomimetických glykolátů u člověka (podle Abooda 1968)

Doba působení (po i.m. vstříknutí) v min.	Druh účinku	Popis
5—15	Autonomní, motorický	Mydriáza, sucho v ústech, tachykardie, hyperreflexie, svalová slabost, závratě
5—15	Působící na city	Obavy, pocit otravy, lehkomyšlnost, euforie, strach, depersonalizace
15—45	Duševní poškození	Snížená rychlost a přesnost při řešení problému, zhoršené soustředění
30—60	Změny vnímání	Zkreslené představy, iluze, prostorově časová dezorientace, zkreslené představy o těle, halucinace (zrakové, hmatové, sluchové, chuťové)
30—60	Ztrnulost	Zpomalené motorické funkce a reakce, nesouvislost, spavost, nezájem
45—120	Delirium	Zmatek, snové stavy, mimořádná neklidnost a vzrušení, zřetelný nedostatek motorické a mentální koordinace, motorická a mentální aktivita bez cíle
45—120	Apraxie	Poškození motorických, amnestických smyšlenkových a ideomotorických schopností
60—120	Afázie, agnózie	Nesmyslné, nesouvislé mluvení, ztráta schopnosti soustředit se nebo soustředit pozornost na směr myšlení nebo smyslové předměty, nesprávný výklad otázek
60—120	Emocionální	Negativismus, náhlá zlost a jiné emocionální výbuchy, paranoia, panika, strach
1—8 h	Amnézie	Období částečné nebo úplné ztráty paměti následkem poškození mozku

Na druhé straně však ne všechna silná anticholinergika musí být nezbytně účinná na CNS.

V této souvislosti není nezajímavé, že jedním z nejpozoruhodnějších klinických příznaků účinku psychotomimetických anticholinergik je amnezie, a to zvláště v období deliria a halucinací. Není-li paměť tak výrazně alterována (např. nižší dávka), je přesto zjišťován vysoký stupeň narušení koncentrace pozornosti, schopnosti abstrakce a konceptualizace (Frank 1965). Rovněž Pradhan et al. (1967) popisují relativně krátkodobé „bezprostřední amnezie, rozplývání myšlenek, lakunární formu paměťových pochoďů a paroxysmální, pomíjející období kontaktu, kdy ovlivněná osoba může registrovat okolí“. Analýza další klinické symptomatologie nebude prováděna, neboť nepatří do tematického rozsahu této práce a kromě toho je součástí prací výše již citovaných (Frank 1965, Abood 1968). Patří jen zdůraznit, že z vojenského hlediska mohou být důležité některé symptomy, k nimž zvláště patří, kromě příznaků typicky psychotických, např. zkratkové až zmatené chování, panické reakce, pocity zoufalství a mimořádného strachu, což mohou být bezpochyby faktory morálně vysoce destruktivní i pro případně intaktní individua. Přičteme-li pak i vážné poruchy intelektových schopností, aktuální zvláště v případě zasažení řídicích center armády, nemusíme jít daleko pro vysvětlení tak intenzivní snahy při hledání terapeutického prostředku, jímž by mohl být tento kritický průběh intoxikace úspěšně zvládnut.

Symptomatologii účinků piperidylglykolátů demonstruje tabulka 1.

Podle již výše zmíněných autorů (Bebbington, Brimblecombe 1969), jsou-li účinná anticholinergika odvozená od struktur podobných ACh vnesením fenyl cykloalkyl karbinolových skupin, je logické předpokládat, že rovněž vysoce aktivní látky mohou být odvozeny ze struktury oxotremorinu.

Příslušné sloučeniny se skupinami schopnými interakce s oblastí van der Waalovy vazby v blízkosti receptoru mají výraznou periferní i centrální účinnost.

Obecně vzato všechny tyto látky byly mnohem méně aktivnější než odpovídající neacetylenované glykoláty zkoumané Aboodem (1968). To nasvědčuje tomu, že rigidita molekuly, způsobená acetylenovou vazbou, která je tak důležitá v případě agonismu s oxotremorinem, ve skutečnosti brání přístupu odpovídajícího antagonisty k receptoru, oslabující tak vazbu cyklických struktur na příslušná centra receptoru.

Máme-li na mysli chemickou příbuznost uvedených látek s ACh, pak jsou nám daleko srozumitelnější opakovaně postulované hypotézy o kompetici či kompetitivním antagonismu příslušné látky a mediátoru na CNS. Deriváty z posledně jmenované řady piperidylglykolátů vyvolávají sice na jedné straně somatické změny, typické pro účinky klasických anticholinergik (suchost sliznic, žízeň, poruchy kardiovaskulár-

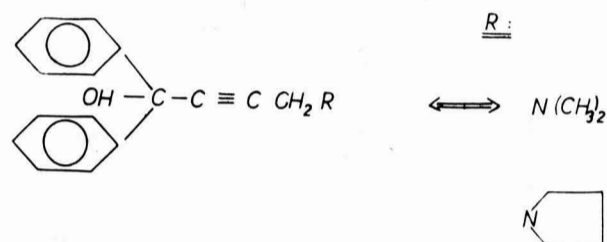
ní činnosti, alterace zrakových funkcí, poruchy motoriky apod.), ale současně jsou pro ně charakteristické i nápadné psychické změny, jako např. anxiозita, halucinace, dezorientace, deliria. Při tom záměna vizí za skutečnost je jedním z charakteristických projevů účinku.

Mluvíme-li o strukturální souvislosti jednotlivých látek a o vztahu k jednotlivým neuromediátorům, všimněme si i dalších funkčních závislostí.

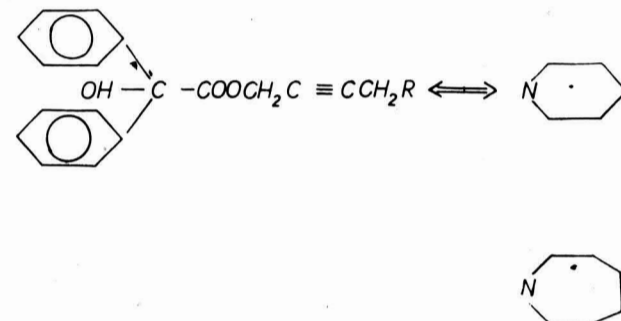
Graf 7

Analogy oxotremorinu

Acetylenic carbinols:



Acetylenic glycolates:

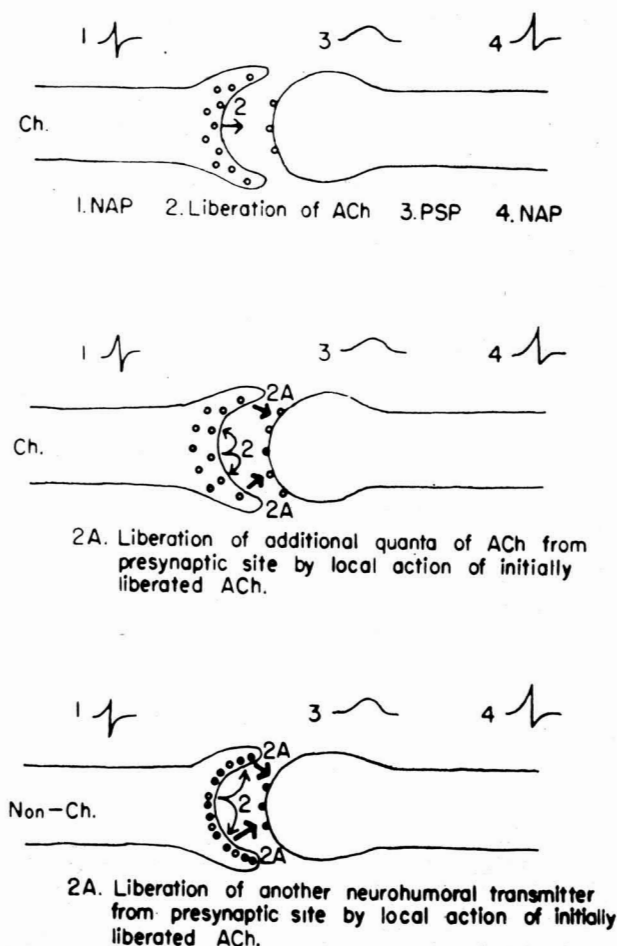


Od r. 1921, kdy Loewi použil termínu cholinergní receptor, stala se příslušná etapa funkčního posílání ACh předmětem širokého bádání. Při tom receptorem se myslí určitá část molekuly proteinu, schopná interakce s molekulou ACh. Jelikož je tento pojem aplikovatelný velice dobře na struktury centrálních synapsí nervových, objevila se i řada hypotéz o zásahu farmak na fyziologickou funkci přenášeců na této úrovni.

O mechanismu vedení vzruchu toho víme dnes víc než o mechanismu příjmu, zpracování a převodu vzruchu v synaptické části nervové dráhy. Autoři se celkem shodují v názoru, že pokud jde o ACh, svým účinkem na receptor membrány zvyšuje její permeabilitu, a tak umožňuje přenos vzruchu. Jakým mechanismem se ovšem tato interakce uskutečňuje, není zdaleka jasné a představy jsou jen hypotetické. Je to především:

- představa konformace receptoru vazbou esteru, uvolněného vzruchem (Nachmansohn 1956),
- substituce polární části příslušného lipidu membrány kombinací přenašeče s lipoproteinovým komplexem. V této souvislosti není nezajímavé připomenout analogii struktury a rozložení náboje lipidů a potencionálních neuropřenášečů (Watkins 1965),
- kompetice ACh s fosfatidylcholin-proteinovým komplexem (Watkins 1965),
- narušení membránové permeability zvýšenou hydrolýzou fosfolipidů této membrány ACh (Durrel a spol. 1969).

Graf 8
Předpokládaná presynaptická funkce ACh v cholinergním přenosu [podle KOELLE 1969]



Zbývá přinést ještě mnoho experimentálních důkazů, abychom objasnili problém nejen fyziologické funkce neuromediátoru na synapsi, ale zvláště pak otázku zásahu farmak na této úrovni, tedy pokud možno i receptorový mechanismus jejich účinku. Není potřeba zdůrazňovat, že poznání takovýchto zákonitostí by mělo velký význam i pro odhalení účinku psychoaktivních látek a případně i pro volbu preventivního nebo terapeutického zákroku. Vždyť strukturální analogie psychotomimetických derivátů a jednotlivých neuropřenášečů sama nabízí předpoklad

mechanismu kompetitivního antagonismu jako jednu z nejpříjemnějších možností jejich halucinogenního efektu a je zřejmé, že tento proces se bude odehrávat na receptorové úrovni.

Přitom alterace cholinergního receptoru bude mít patrně jednu z podstatných úloh, neboť jak ukazuje Koelle (1969), funkce ACh se může uplatnit i na synapsích necholinergního charakteru.

Skupina látek psychicky zneschopňujících je velmi početná. Jde jak o látky známé již dlouhou dobu, tak o sloučeniny nedávno syntetizované. Společným znakem všech je alterace nervových funkcí zvláště vyšší nervové činnosti a alterace neuromediátorů v neposlední řadě ACh v cns. Tuto domněnku vyslovil již v r. 1963 White a Carlton (1963).

Jako vojensky potencionální látky vstoupila psychotomimetika na scénu možného využití jako prostředky tzv. humánního vedení války. V roce 1959 v komisi pro vědu a astronautiku amerického kongresu prohlásil gen. Stubbs: „Usilujeme o vyloučení těchto látek ze skupiny smrtících látek, takže výtky, které jsou přisuzovány běžně ostatním OL se na tyto látky nevztahují, poněvadž ani nemrzačí, ani nesmrtí... Doufáme, že nalezneme v těchto látkách poměrně levný prostředek k vedení lokálních válek, které jsou aktuální na mezinárodní politické aréně posledních let.“ (Viz Cohen 1964.)

Dočasně zneschopňující psychotomimetika tedy mají tu výhodu, že pouze na přechodnou dobu vyřazují racionální lidský faktor, podlamují a likvidují přechodně organizovaný odpor protivníka. Člověk je schopen za 24 hodiny plně obsluhovat útokem nepoškozenou techniku a průmyslově-hospodářský potencionál získaného území.

Názornou, byť aproximativní kalkulaci ztrát na živé síle a materiálu po útoku různými druhy zbraní včetně diskutovaných psychotomimetik nám demonstruje tabulka 2.

Na základě zkušeností, které známe o účincích psychotomimetik, pokusme si vytvořit představu napadeného města a jeho obyvatel. Nikdo nemohl lépe vylíčit možnou situaci než Sidney Cohen slovy: „... při hromadné intoxikaci mnoho lidí bude přesvědčeno, že ztratilo svou vůli a propadne panice. Účinek velkého množství náhle se objevivších omámených, hrůzou naplně-

Tabulka 2
Ztráty při použití různých OL na civilní obyvatelstvo (město — 80 000 obyvatel)

Typ ztráty	Návratné	Nenávratné	Poškozené objekty
Bojové organofosfáty	26 000	21 000	0
Yperit	2 000	500	0
Konvenční zbraně	1 500	500	120
Zneschopňující látky	45 000	0	0

ných lidí na ulicích, v dopravních prostředcích, v továrnách může být těžko odhadnut. Budou se odehrávat sebevraždy, možná že i vraždy. Prudce stoupne počet havárií, zvláště při zasažení řídicích orgánů. Bude-li se kombinovat účinek velké dávky např. LSD s velkým stresem, výsledkem nutně bude psychotická reakce. Nemocnice, márnice a žaláře budou přeplněny. Vznikne obraz „potřeštěného města“. Potud Sidney Cohen. A my dodáváme — nikdo si netroufne odhadnout ztráty po psychotomimetikách při současném použití byt klasičtých zbraní. Tak se použití psychotomimetik stane stejně hluboce protihumánním jako použití kterýchkoli jiných prostředků mocenského ovládnutí.

Psychotomimetika obdobně jako organofosfáty mají vážnou dvojí společenskou úlohu. Rozhodující a prvotní by měla být jejich role jako stimulačního činitele dalšího rozvoje biologie. Ta se týká nejen fyziologie a biochemie v širším pojetí, ale i psychologie a psychiatrie. Tím umožňují stanovit vztah mezi informacemi na celulární a molekulární úrovni a složitým vysoce integrovaným chováním a prožitky objektu.

Psychofarmaka znamenají objev nedozírného významu pro lidstvo. Nové objevy představují na jedné straně hlubokou snahu lidstva o zmenšení těžkostí přinášejících životem, na druhé straně nebezpečí pro život samý. Každého velkého objevu ve vědě se dá zneužít a tato zákonitost vlastní pouze společnosti, tvořené druhem „homo sapiens“, platí plně i pro oblast psychofarmak.

Souhrn

Historie přírodních psychotomimetik rostlinného původu, používaných při náboženských rituálech domorodci Jižní Ameriky. Dva směry možnosti moderního využití psychofarmak k mocenským cílům:

- využití psychofarmak k ovládnutí stressových situací u speciálních vojenských jednotek za II. světové války. Snahy po nalezení prostředků k zvládnutí masových psychóz za mimořádných situací;
- využití dočasně zneschopňujících prostředků k přechodnému vyřazení a podmanění protivníka. Literární doklady těchto tendencí. Problematika „humánnosti“ vojenského použití psychofarmak. Klasifikace psychofarmak podle účinku. Psychotomimetické látky s převážným účinkem na vyšší nervovou činnost. Psychotropní látky vyvolávající přechodné poruchy převážně ve sféře somatických funkcí. Symptomatologie obou skupin. Stručná chemická charakteristika analogů 5-hydroxytryptaminu, adrenalinu a acetylcholinu. Chemické a farmakodynamické zvláštnosti tzv. JB látek skupiny piperidylglykolátů. Antagonismus hlavních psychofarmak k neuromediátorům. Hlavní hypotézy příjmu, zpracování a převodu vzruchu v synaptické části nervové dráhy a účast a význam cholinergního systému v intoxikaci psychofarmaky;
- představa konformace receptoru vazbou esteru, uvolněného vzduchem;
- substituce polární části příslušného lipidu membrány kombinací přenášedce s lipoproteinovým komplexem;

- kompetice ACh s fosfatidylcholin-proteinovým komplexem;
- narušení membránové permeability zvýšenou hydrolýzou fosfolipidů této membrány.

Strukturální analogie psychotomimetických derivátů k jednotlivým neuropřenášečům. Předpoklad kompetitivního antagonismu na receptorech jako jedna z nejpříjemnějších možností halucinogenního účinku a základ hledání možných prostředků účinné prevence a léčby intoxikací halucinogeny.

Úvahy o vlivu stressu a konvenčních zbraní na konečný výsledek účinku psychofarmak za mimořádných situací ve světle názorů některých odborníků.

Literatura

1. Abood, L. G., in Burger, A.: Medicinal research, Vol. 2, Drugs affecting the central nervous system. Arnold, London and Dekker, New York, 1968.
2. Abood, L. G., Ostfeld, A. M., Biel, J. H.: A new group of psychotomimetic agents. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1958, 97:483—486.
3. Abood, L. G., Ostfeld, A. M., Biel, J. H.: Structure — activity relationships of 3-piperidyl benzylates with psychotogenic properties. Arch. int. Pharmacodyn., 1959, 120:186—200.
4. Bebbington, A., Brimblecombe, R. W.: Actions of some toxic substances (psychotomimetics) on the central nervous system. Brit. Med. Bull., 1969, 24/3:293—298.
5. Biel, J. H., Sprengler, E. P., Leiser, H. A., Horner, J., Drukker, A., Friedman, H. L.: Antispasmodics. II. Derivates of N-substituted-3-piperidyls. J. Am. Chem. Soc., 1959, 77:2250—2255.
6. Biel, J. H., Abood, L. G., Hoya, W. K., Leiser, H. A., Nuhfer, P. A., Kluchsky, E. F.: Central stimulants. II cholinergic blocking agents. J. Org. Chem., 1961, 26:4096—4103.
7. Brimblecombe, R. W., Green, D. M.: The peripheral and central actions of some anticholinergic substances. Int. J. Neuropharmac., 1968, 7:15—21.
8. Cohen, S.: The beyond within. The LSD story. New York, Atheneum, 1964.
9. Dolder, R.: Gaskrieg in neuer Sicht. Vierteljahrsschr. für schweizerische Sanitätsoffiziere, 1962, 39:135—144.
10. Durrel, J., Garland, J. T., Friedel, R. O.: Acetylcholine action: Biochemical aspect. Science, 1969, 165:862—866.
11. Frank, I.: M. S. dissertation. Univ. of Illinois, Urbana, 1965.
12. Kabeš, J., Fink, Z.: Experimentální přístup ke sledování behaviorálních změn a alterace metabolismu acetylcholinu u krys po ovlivnění dietylamidem kyseliny d-lysergové. Závěrečná zpráva VLVDÚ JEP, Hradec Králové, 1969.
13. Koelle, G. B.: Significance of acetylcholinesterase in central synaptic transmission. Fed. Proc., 1969, 28/1:95—100.
14. Nachmanson, D.: in New perspectives in Biology, M. Sela, Ed., Elsevier, Amsterdam, 1964.
15. Pradhan, S. N., Beer, B., Roth, T., Duttam S. N.: Some behavioral effects of Ditran (JB 329) in rats. Arch. int. Pharmacodyn., 1967, 170/2:264—274.
16. Watkins, J. C.: J. Theoret. Biol., 1965, 9:37.
17. White, R. P., Carlton, R. A.: Evidence indicating central atropine-like actions of psychotogenic piperidyl benzylates. Psychopharmacologia (Berl.), 1963, 4:459—471.
18. Ziviler Luftschutz (bez autora): Einwirkung von Psychochemischen Mitteln auf Verhalten der Truppe., 1959, 23/12:361.