

615.452 *Tacrin* — 085.784 — 085.525

TACRIN A JEHO ANALOGA — ANTIDOTA PSYCHOAKTIVNÍCH LÁTEK S ANTICHOLINERGním ÚČINKEM

Kapitán MUDr. Josef FUSEK, CSc.

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

Belladonové alkaloidy, atropin a skopolamin, se vyznačují intenzivním periferním antimuskarinovým účinkem a dále schopností vyvolávat ve vyšších dávkách delirium. V posledních 20 letech byl připraven a rovněž vyzkoušen na zvířatech, v některých případech

i na lidech, velký počet látek, které mají podobný účinek jako přirozené alkaloidy belladony, mají však výraznější psychotomimetické účinky.

Centrální účinky synteticky připravených anticholinergik determinovaly další stránky

možného použití, ale i zneužití této skupiny látek jako psychochemických zbraní (Franke 1967). Zájem vojenských specialistů upoutala již před delší dobou skupina látek — esterů substituovaných kyselin glykolové — s mohutným centrálním a periferním účinkem. Výsledkem několikaletého velice intenzivního studia účinku těchto látek je zavedení tzv. BZ látky v roce 1961 do výzbroje armády USA (Robinson 1973).

BZ látka je chemicky 3-chinuklidyl benzilát, a je jednou ze skupiny látek nazývaných jako „atropinomimetika“, neboť jejich účinek na CNS a periferní nervový systém je podobný účinku atropinu. Nejúčinnějšími zástupci této skupiny látek jsou 3-chinuklidyl benzilát a 3-chinuklidinylové estery různých fenylthienyl a dithienyl glykolových kyselin (Albanus 1970).

Fyzostigmin je považován za účinný antidotní prostředek nejen delirantních stavů vyvolaných klasickými anticholinergiky (Kleinwachter 1864), ale i za jedno z potencionálních antidotů v případě intoxikací vojensky atraktivními anticholinergiky ze skupiny substituovaných esterů kyselin glykolové (Christenson [1968]. 9-Amino-1, 2, 3, 4-tetrahydroakridin [tacrin] jako látka s anticholinesterázovým účinkem se ukázala být rovněž účinná při léčení intoxikací vyvolaných estery kyselin glykolové (Biel a spol. 1962, Bell a Gershon 1964, Ketchum a spol. 1973, Fusek a spol. 1974).

Cílem tohoto sdělení je srovnání terapeutické účinnosti fyzostigminu a tacrinu s terapeutickým účinkem některých nově syntetizovaných derivátů tacrinu [7-methoxy tacrin a 7-methyltacrin] na pokusných psech intoxikovaných aktuálními typy vojensky použitelných psychochemik s anticholinergním účinkem.

Materiál a metoda

V pokusech bylo použito 5členné skupiny fenek kmene beagle o váze 7,80 až 10,0 kg. Pokusy byly prováděny v experimentálním boxu o rozměrech 225×125×100 cm, který umožňoval pohyb zvířat po celou dobu pokusu. Sledování autonomních, motorických a centrálních funkcí a jejich změn (tab. 1) bylo prováděno na jednotlivých zvířatech, která svými výchozími hodnotami testovaných parametrů byla sama sobě kontrolou. Kontrolní vyšetření byla prováděna za zcela shodných podmínek a v analogických časových intervalech jako při sezeních pokusných. Bylo používáno toto pracovní schéma pokusů:

7.00 — 8.00 hod. — adaptace na pokusné prostředí

8.00 hod. — 1. kontrolní vyšetření

8.45 hod. — 2. kontrolní vyšetření, aplikace farmaka, event. fyziologického roztoku

9.30 — 14.00 hod. — 7 vyšetření stejného charakteru v pravidelných 45minutových intervalech.

Při každém vyšetření byly z autonomních parametrů hodnoceny tyto veličiny: akce srdeční (měření prováděno auskultací), velikost zornic (podle standardní škály při standardním osvětlení místnosti), reakce zornice na světlo (zdroj o výkonu 5 W) a míra salivace (inspekce bukálních sliznic). Observační metodou byla při kontrolním vyšetření stanovena dále norma vybraných motorických a centrálních parametrů u každého pokusného zvířete. Odchytky jednotlivých parametrů od normy po aplikaci farmak byly hodnoceny podle tabulky 1. Autonomní parametry 1—4 byly shodně jako v kontrolních sezeních odečítány i při ovlivnění zvířete farmakem v pravidelných 45minutových intervalech. Hodnocení změn všech ostatních parametrů bylo provedeno na základě průběžného pozorování vždy během jednoho časového intervalu. Po provedení kontrolních sezení byl každý pes podroben pokusným sezením, která byla od sebe oddělena minimálně 7denními intervaly. V pokusech byly sledovány účinky 3-chinuklidyl benzilátu (QB, BZ) a 3-chinuklidyl thenilátu (QT) v dávce 0,05 mg/kg a dále ditranu* (DIT) v dávce 5,0 mg/kg. V další sérii pokusů byl aplikován opětovně pokusným psům QB v dávce 0,05 mg/kg a na vrcholu rozvinutých příznaků intoxikace — v 90. minutě pokusu — byl podán fyzostigmin (FST) v dávce 1,0 mg/kg, resp. tacrin (THA) či 7-methoxy tacrin (7-MX-THA) v dávkách 1,0, 5,0 a 10,0 mg/kg nebo 7-methyltacrin (7-M-THA) v dávce 5,0 mg/kg. V dalších časových intervalech po podání antidota byla odečítána jeho terapeutická účinnost. Léčebný účinek 7-MX-THA v dávce 5,0 mg/kg byl také ověřován po podání dvou zbývajících psychofarmak, a to QT (0,05 mg/kg) a DIT (5,0 mg/kg). Zkoušené látky byly aplikovány s. c. a v pokusech o terapeutické ovlivnění intoxikace vyvolané psychochemiky byl navíc podáván do spojivkového vaku očí Syntostigmin^R oční kapky (SPOFA). Fyziologický roztok a psychochemika byly aplikovány v objemu 0,05 ml/kg, antidota v objemu 0,2 ml/kg a syntostigmin (0,3% oční kapky) v množství 1—2 kapky do spojivkového vaku očí.

Na základě hodnocení příznaků podle uvedených tab. 1 bylo s kontrolními veličinami porovnáváno jak celkové skóre (součet bodové hodnoty autonomních, motorických a centrálních funkcí), tak i změny v oblasti autonomní, motorické a centrální. Statistická analýza byla provedena párovým t-testem na počítači Minsk-22.

* Ditran je směs N-ethyl-2-pyrrolidyl-methyl-cyklopentyl glykolátu (70 %) a N-ethyl-3-piperidyl-cyklopentyl phenyl glykolátu (30 %).

Tab. 1

Škála pro hodnocení autonomní, motorické a centrální symptomatologie u psů po ovlivnění psychotropními farmaky

Parametry		—2	—1	0	+1	+2
autonomní	zornice	max. dilatace	dilatace	norma	konstrikce	max. konstrikce
	reakce zornice na světlo	žádná	slabá, pomalá	norma	—	—
	salivace	žádná	snížená	norma	zvýšená	značně zvýšená
	akce srdeční	100% zvýšení a více	50% zvýšení	norma	50% snížení	100% snížení
	zvracení	více než 1 ×	1 ×	0	—	—
	průjem	—	—	0	pozorovatelný	profúzní
	piloerекce	—	—	0	mírná	výrazná
motorické	obecný třes	značný	mírný	0	—	—
	svalový třes	značný	mírný	0	—	—
	nekoordinovanost předních končetin	silné klopýtání	klopýtání	0	—	—
	nekoordinovanost zadních končetin	silné klopýtání a rozjíždění	klopýtání	0	—	—
	nejistý postoj	neschopnost stát bez chůze	značné kymácení	0	—	—
	ataxie	silné klopýtání a vrávorání	mírné klopýtání a vrávorání	0	—	—
	výskok na ohradu	žádný	obtížný	norma	—	—
centrální	pozornost	nevšímavost k okolí	snížená	norma	zvýšená	—
	reakce na zavolání	žádná	snížená	norma	zvýšená	—
	reakce na ostré zvuky	žádná	snížená	norma	zvýšená	—
	reakce na handling	žádná	snížená	norma	podrážděnost	handling nemožný
	štěkání	štěkot	kňučení	0	—	—
	narušené chování	silná agitovanost,	agitovanost	0	—	—
	orientace	narážení do překážek bez couvnutí	narážení do překážek, ale vyhýbání	0	—	—
	motorická aktivita	leh	ještě stoj	norma	pohyb více než obvykle	pohyb značně více než obvykle

Výsledky pokusů

Ve skupině autonomních, motorických a centrálních příznaků byly změny po podání QB statisticky významné již od prvního časového intervalu a přetrvávaly až do skončení pokusu (obr. 1). Totéž lze říci i o účincích QT a DIT (obr. 2). Maxima změn bylo dosaženo v době mezi 90. až 135. minutou po podání psychofarmak. První pozorované příznaky u experimentálních zvířat byly tyto: snížený zájem o okolí, polehávání a postupné ochabování reakce na zavolání. Nástup těchto změn byl zaznamenán za 15–20 minut po podání farmak. V této době již bylo možné pozorovat i první známky změněné chůze, způsobené jakoby ztuhlostí zadních končetin.

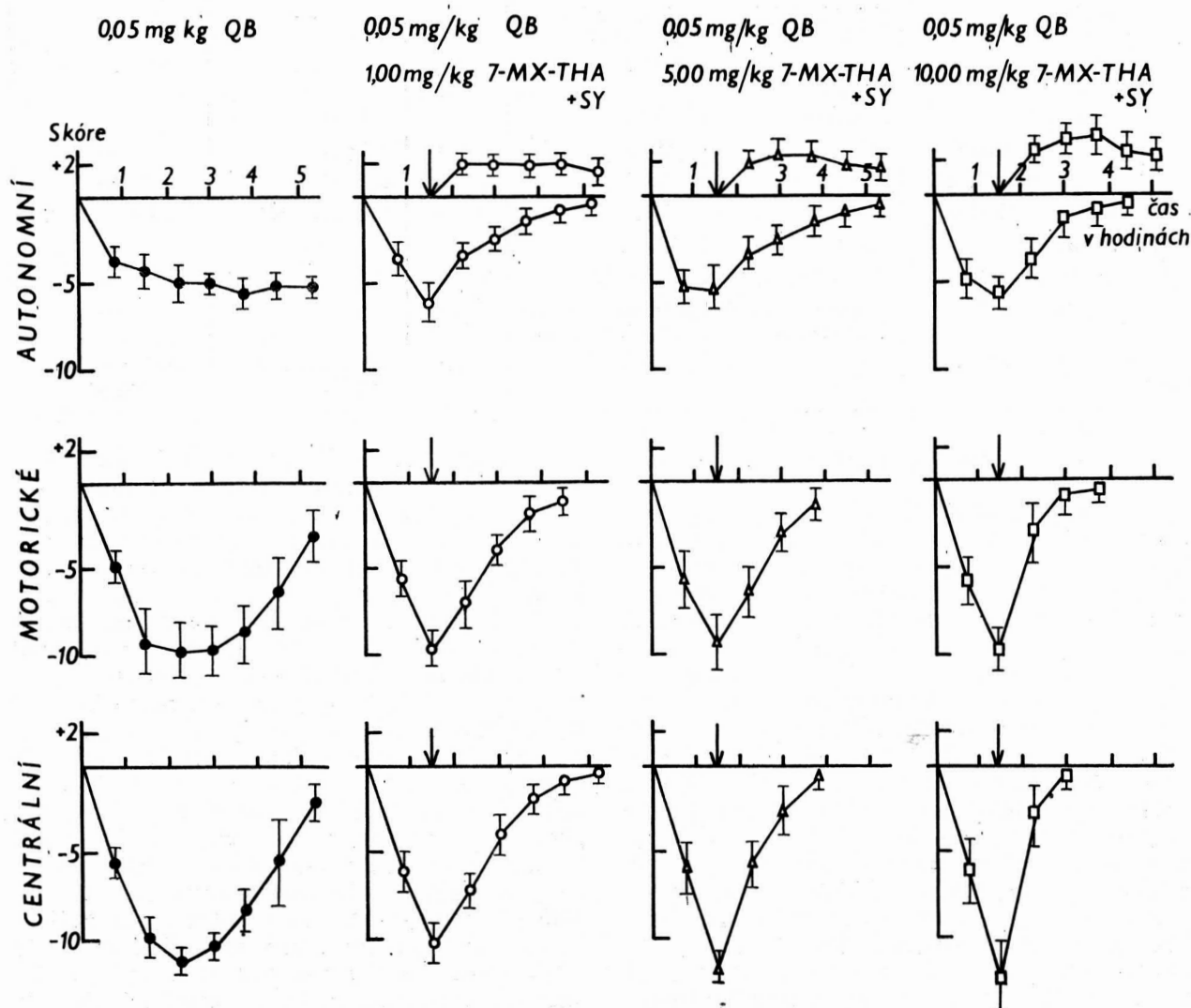
U některých psů byly pozorovány relativně brzy po aplikaci farmaka (10–15 minut) příznaky zvýšeného zájmu o okolí, provázené silnější reakcí na ostré zvuky a hyperaktivitou ve smyslu pobíhání z místa na místo. S přibývajícím časem však začaly převládat pomalé

pohyby, objevovaly se známky změněné chůze, kymácení do stran, dopředu a dozadu. Byla zaznamenána zřetelně horší schopnost výskoku na ohradu a při překonávání překážek. Tyto příznaky se v průběhu intoxikace zvětšovaly a prohlubovaly. Centrální symptomatologii bylo možno charakterizovat jako apatii k okolí. Postupně se oslabovala i motivační složka chování. Psi polehávali, budili dojem, že spí. Celé toto stadium, charakterizované u některých psů údobím počáteční aktivity, vyznačující se nekoordinovaností pohybů zadních, později i předních končetin, ataxií a neschopností výskoku na ohradu a překonávání překážek s postupně stále více převažujícími fázemi zklidnění, trvalo 3–4 hodiny. Potom obvykle nastupovala fáze postupného zlepšování jak centrálních, tak i motorických funkcí. Po skončení pokusů v 315. minutě přetrvávaly ještě u psů známky nekoordinovanosti pohybů zadních končetin, snížená motorická aktivita a snížený zájem o okolí.

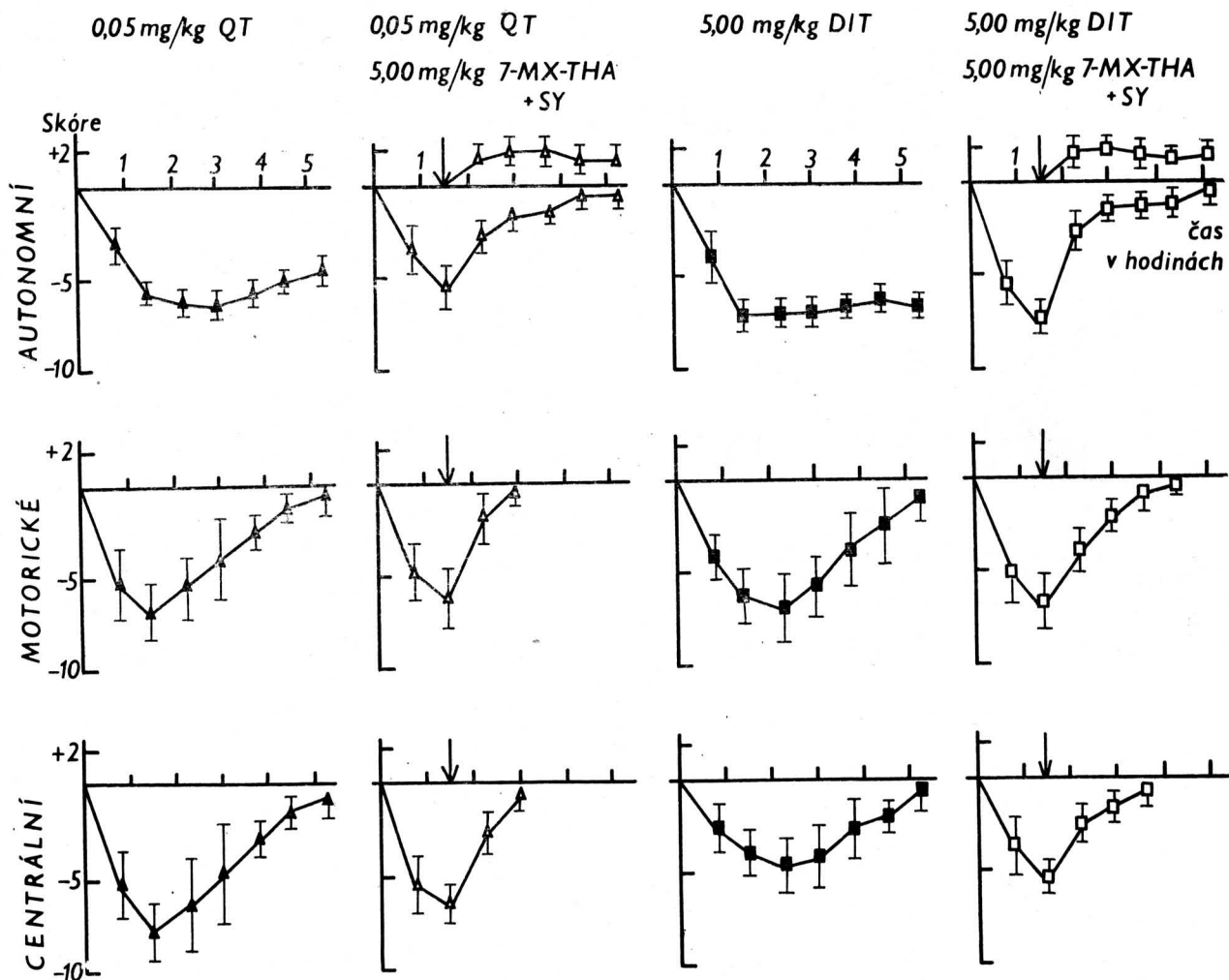
Z autonomních příznaků intoxikace QB, QT

a DIT byla přítomna tachykardie, mydriáza, snížená až vymizelá reakce zornic na osvit, suchost bukalních sliznic a vomitus. K výraznému ovlivnění frekvence srdeční docházelo již za 30 minut po podání psychofarmaka. V některých případech to bylo zvýšení až o 200 a více %. Tachykardie přetrvávala po celou dobu pokusu a v době ukončení pokusů byla vyšší v průměru o 30–50 % vzhledem ke kontrolním hodnotám na počátku pokusu. Zřetelný nástup mydriázy byl zaznamenán mezi 45.–90. minutou a jejího maxima bylo dosaženo za 2 hodiny po injekci psychofarmaka. Mydriáza byla provázena i změnou reakcí zornic na světlo. Doba maxima mydriázy odpovídala prakticky i vyhaslé reakci zornic na osvit. Změněné oční příznaky přetrvávaly i 24 hodin po skončení pokusu. Snížení salivace bylo pozorováno okolo 45. minuty pokusu, v dalších časových intervalech v některých případech až vymizela, avšak za 3–4 hodiny od aplikace farmaka se začalo slinění upravovat. Ke konci pokusu byla salivace pouze snížena.

Z pokusů o terapeutické ovlivnění průběhu intoxikace použitými psychochemikami popíšeme detailněji výsledky léčby 7-MX-THA v dávce 5,0 mg/kg spolu s aplikací syntostigminu, protože tato kombinace byla použita k léčbě projevů anticholinergního syndromu navozeného QB, QT i DIT (obr. 1 a 2). První změny oproti průběhu neléčené intoxikace vyvolané QB byly pozorovány do 30 minut po podání antidota. Z motorických funkcí se začíná upravovat nejdříve porušená koordinace předních, pak i zadních končetin, zmírňují se projevy nejistého postoje, později se upravují i poruchy ataxie. Relativně nejdéle byly zachovány projevy neschopnosti výskoku na ohradu. Za 2–2,5 hodiny po injekci antidota došlo k téměř úplné normalizaci motorických funkcí. Ve sféře centrálních funkcí bylo pozorováno výrazné zlepšení projevů již v první době odečtu příznaků po injekci antidota, tj. 45 min. po zahájení léčby. U psů se začínají projevovat známky zvýšeného zájmu o okolí, zlepšuje se pozornost, mizí kňučení, zlepšuje se reakce na ostré zvuky a normalizují se projevy naru-



Obr. 1 — Účinek 3-chinuklidylu benzilátu (QB) samotného a v kombinaci se 7-methoxy tacrinem (7-MX-THA) a syntostigminem (SY) na autonomní, motorické a centrální funkce u psů



Obr. 2 — Účinek 3-chinuklidyl thenilátu (QT) a ditranu (DIT) samotných a v kombinaci se 7-methoxy tacrinem (7-MX-THA) a syntostigminem (SY) na autonomní, motorické a centrální funkce u psů

šeného chování. Nejdéle přetrvávaly známky snížené motorické aktivity. K normalizování těchto příznaků docházelo za 1,5–2 hodiny po aplikaci antidota.

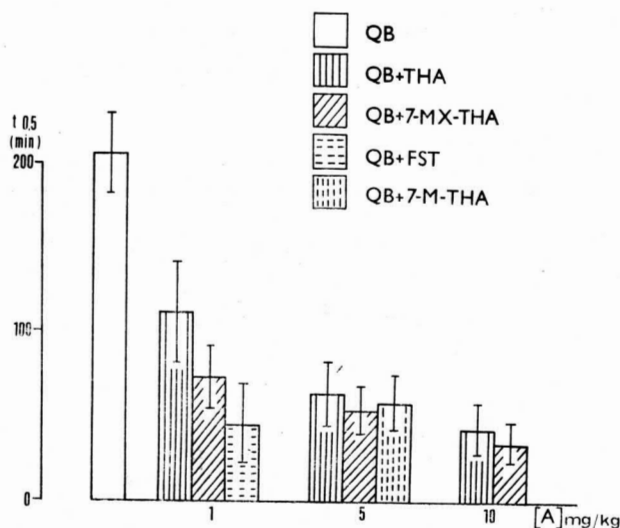
Terapeuticky příznivě se projevilo podání antidota i v oblasti normalizování autonomních projevů intoxikace QB. Původní značný stupeň mydriázy se po aplikaci syntostigminu upravil velice rychle k normě, v některých případech i do mízy mírného stupně. V době okolo 45.–90. minuty po podání antidota se upravila podstatně i salivace a srdeční akce. K úplné normalizaci frekvence srdeční došlo za 2–2,5 hodiny po podání antidota. Jako cholinomimetické projevy působení 7-MX-THA v dávce 5,0 mg/kg lze uvést pozorované slabé fibrilace svalstva šíje, hřbetu a svalstva končetin, slinění a ojediněle pozorované nucení na zvracení v době za 20–30 minut po podání antidota.

Z průběhu skóre sledovaných funkcí (obr. 1) v případě, kdy bylo použito stoupající dávky antidot, vyplývá, že již nejnižší dávka 7-MX-THA výrazně zlepšuje stav intoxikovaných zvířat, u dávky středně vysoké, ale zejména

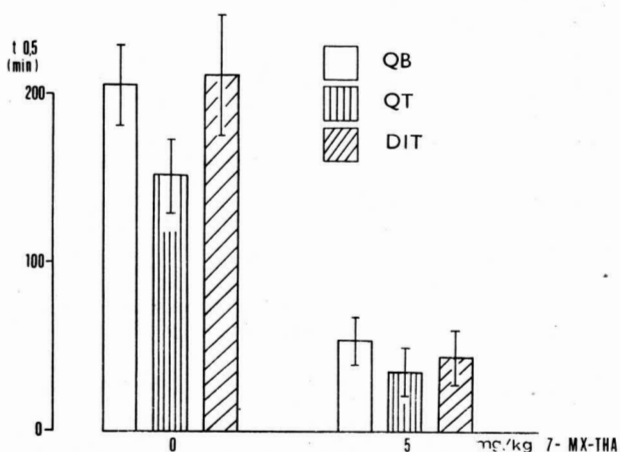
nejvyšší, je terapeutický efekt rychlý a úspěšný. Rovněž tak v případech, kdy byl psům intoxikovaným QT a DIT podán 7-MX-THA, došlo k rychlé úpravě příznaků intoxikace. Na obr. 3 je demonstrováno, za jakou dobu dojde ke snížení celkového skóre příznaků intoxikace na polovinu ($t_{0,5}$) u neovlivněného průběhu intoxikace psychochemiky, a v případě, že bylo použito k léčení některého z antidot. Z výsledků je zřejmé podstatné zkrácení hodnoty $t_{0,5}$ po podání léčiva v závislosti na velikosti použité dávky antidota. Výrazný účinek 7-MX-THA na zkrácení doby intoxikace byl pozorován u všech zkoušených psychochemik (obr. 4).

Diskuse

Metoda sledování změn některých autonomních, motorických a centrálních funkcí u psů umožňuje hodnotit účinky jak centrálně působících psychochemik, tak antidota na fylogeneticky vyšším živočišném druhu (Bell a spol. 1964, Cohen 1967, Albanus 1970, Fusek a spol. 1974). Z výsledků pokusů na psech vyplynulo, že QB, QT a DIT v námi použitých dávkách



Obr. 3 — Doba, za kterou došlo ke snížení celkového skóre příznaků neovlivněného průběhu intoxikace 3-chinuklidyl benzilátem (QB) na polovinu ($t_{0,5}$) a v případech podání tacrinu (THA), 7-methoxy tacrinu (7-MX-THA), fyzostigminu (FST) a 7-methyl tacrinu (7-M-THA) u psů



Obr. 4 — Doba, za kterou došlo ke snížení celkového skóre příznaků intoxikace 3-chinuklidyl benzilátem (QB), 3-chinuklidyl thenilátem (QT) a ditranem (DIT) na polovinu ($t_{0,5}$) a v případech podání 7-methoxy tacrinu (7-MX-THA) u psů

mají výrazný efekt na sledované funkce. Přitom QB a QT působí hlavně v oblasti centrálních funkcí, DIT pak ve sféře změn autonomních funkcí.

Za zajímavé lze pokládat zjištění relace mezi některými příznaky působení psychotomimetik. Z vegetativních příznaků se brzy po podání noxy objevuje u psů tachykardie, přičemž nástup tachykardie odpovídá době nástupu centrálních příznaků. V dynamice obou procesů jsou však určité rozdíly. Tachykardie vrcholí v úvodních fázích experimentu, zatímco vrchol centrální symptomatologie má maximum změn později. Úprava frekvence srdeční a centrální symptomatologie však probíhá až ke konci pokusu. Z dynamiky nástupu tachykardie lze usuzovat, že ve fázi vstřebávání,

kdy je v krvi relativně vyšší hladina látky, se uplatňuje centrálně podmíněná chronotropní složka účinku látky na srdce (Albanus 1968). O druhém typicky autonomním příznaku vyvolaném psychochemiky s anticholinergním účinkem, kterým jsou oční změny, lze říci, že tyto příznaky nastupovaly za 45 až 90 minut a že přetrvávaly ještě v období, kdy již došlo k celkové úpravě ostatních změn funkcí. Podle Albana (1970) nejde o centrální efekt, protože stejnou situaci lze navodit i lokální aplikací anticholinergika do jednoho oka, přičemž velikost zornice druhého oka zůstává nezměněna. Periferní anticholinergní účinky QB, QT a DIT jsou poměrně značné a blíží se účinku atropinu či skopolaminu (Brimblecombe a Green 1968, Barlow a spol. 1972).

Dnes již nelze pochybovat o centrálním původu behaviorálního syndromu navozeného anticholinergiky (Albanus 1970, Brimblecombe a spol. 1970, Inch a spol. 1973, Weinstein a spol. 1973). Ketchum a spol. (1973) uvádí, že v účinku výše zmíněných farmak nejsou kvalitativní rozdíly, ale že existují rozdíly v síle působení, relativní centrální afinitě a v době trvání účinku.

Výsledky pokusů o terapeutické ovlivnění anticholinergního syndromu navozeného psychochemiky, popsané v tomto sdělení, ukázaly celkem jednoznačně na dobré antidotní účinky všech zkoušených látek. Podání 0,3% roztoku syntostigminu do spojivkového vaku se ukázalo jako vhodné a účinné doplnění antidotní terapie. Výrazné zlepšení, tedy úprava změn autonomních, motorických a centrálních funkcí se projevila v relativně krátkém čase a u 7-MX-THA již v nejnižší dávce (viz obr. 3). Při porovnání terapeutického účinku fyzostigminu, tacrinu a 7-M-THA je zřejmé, že výhodnějším antidotem je 7-MX-THA, neboť má relativně lepší terapeutický efekt, ve vyšších dávkách nevyvolává výraznější cholinomimetické nežádoucí projevy a má ze zkoušených látek nejnižší toxicitu. Jak bylo demonstrováno již dříve (Fusek a spol. 1974), při podání THA ve vyšší dávce (10 mg/kg) byly, i když méně než po fyzostigminu (1,0 mg/kg), vyjádřeny příznaky cholinergní krize (salivace, třes, svalové fibrilace, zvracení, častější defekace a močení). 7-MX-THA se ukázal být rovněž účinným terapeutickým prostředkem, srovnatelným se stejnou dávkou 7-MX-THA, je však oproti této látce toxicitější.

Nástup terapeutického efektu 7-MX-THA je stejně rychlý jako v případech, kdy byl aplikován fyzostigmin ve stejné dávce, avšak přetrvávání terapeutického účinku je ve srovnání s účinkem fyzostigminu několikanásobně delší, a proto nebude nutné dávku antidota v případě 7-MX-THA opakovat, tak jako je to nezbytně nutné v případě použití fyzostigminu. Rovněž nebezpečí předávkování 7-MX-THA je redukováno na minimum. Tato skutečnost zvláště vynikne, uvědomíme-li si, že fyzostig-

min je v dávkách 0,1 až 0,5 mg/kg v případě intoxikace anticholinergiky málo účinný (Abood a Biel 1962) a že jeho terapeuticky účinná dávka, představovaná 1,0 mg/kg, se blíží téměř 50 % jeho LD₅₀ pro krysu nebo psa. Tomu odpovídá i vysoký výskyt vedlejších příznaků. Naproti tomu i nejvyšší dávka 7-MX-THA (10,0 mg/kg) námi použitá, která má promptní terapeutický efekt s minimem vedlejších účinků, představuje jen 1/25 jeho LD₅₀ pro krysu při i. m. podání,

Závěr

Vzhledem k vzrůstající aktuálnosti problematiky otrav vyvolaných látkami s anticholinergním účinkem a poměrně omezeným možností jejich terapeutického ovlivnění z hlediska civilní a vojenské medicíny lze pokládat výsledky popsané v tomto sdělení za dílčí příspěvek k řešení možností terapeutického ovlivnění průběhu intoxikace dočasně zneschopňujícími látkami ze skupiny centrálně účinných anticholinergik.

Souhrn

V práci byl sledován vliv 3-chinuklidyl benzilátu, 3-chinuklidyl thenilátu a ditranu na některé autonomní, motorické a centrální funkce u psů a ovlivnění průběhu intoxikace vyvolané těmito psychochemiky podáním 7-methoxy tacrinu. Terapeutická účinnost 7-methoxy tacrinu byla v případě intoxikace vyvolané 3-chinuklidyl benzilátem srovnána s antidotním účinkem fyzostigminu, tacrinu a 7-methyl tacrinu. 7-methoxy tacrin se při relativně nízkém dávkování ukázal jako dobrý terapeutický prostředek při odstraňování příznaků intoxikace vyvolané 3-chinuklidyl benzilátem, 3-chinuklidyl thenilátem a ditranem.

Literatura

1. Abood, L. G. - Biel, J. H.: Anticholinergic psychotomimetic agents. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 4, 1962, s. 217—273.
2. Albanus, L. - Sundwall, A. - Vangbo, B., - Winblat, B.: The fate of atropine in the dog. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 26, 1968, s. 571—582.
3. Albanus, L.: Studies on central and peripheral effects of anticholinergic drugs. *FOA Reports*, 4, 1970, s. 1—17.
4. Barlow, R. B. - Franks, F. M. - Pearson, J. D. M.: A comparison of the affinities of antagonists for acetylcholine receptors in the ileum, bronchial muscle and iris of the guinea pig. *Brit. J. Pharmacol.*, 46, 1972, s. 300—306.
5. Bell, C. - Gershon, S.: Experimental anticholinergic psychotomimetics: Antagonism of Yohimbine and Tacrine (THA). *Med. exp.*, 10, 1964, s. 15—21.
6. Bell, C. - Gershon, S. - Carroll, B. - Holan, G.: Behavioural antagonism to a new psychotomimetic - JB 329. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 147, 1964, s. 9—25.
7. Biel, J. H. - Nuhfer, P. A. - Hoya, W. K. - Leiser, H. A. - Abood, L. G.: Cholinergic blockade as an approach to the development of new psychotropic agents. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 96, 1962, s. 251—262.
8. Brimblecombe, R. W. - Green, D. M.: The peripheral and central actions of some anticholinergic substances. *Int. J. Neuropharm.*, 7, 1968, s. 15—21.
9. Brimblecombe, R. W. - Green, D. M. - Stratton, J. A. - Thompson, P. B. J.: The protective actions of some anticholinergic drugs in sarin poisoning. *Brit. J. Pharmacol.*, 39, 1970, s. 822—830.
10. Cohen, S.: A comparative study of anticholinergic psychotomimetic agents in mice and dogs. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 169, 1967, s. 412—420.
11. Franke, S.: Psychochemische Kampfstoffe (Psychogifte). In: *Lehrbuch der Militärchemie*, Berlin, Deutsche Militärverlag, 1967, 450 s.
12. Fusek, J. - Patočka, J. - Bajgar, J. - Bielavský, J. - Herink, J. - Hrdina, V.: Pharmacology of 1, 2, 3, 4-tetrahydro-9-aminoacridine. *Activ. Nerv. Super.*, 16, 1974, s. 226—228.
13. Christenson, I.: Recent studies on the stability of drugs from military point of view. *Federation Internationale Pharmaceutique Military Pharmatics section*, Hamburg, 31. 8.—7. 9. 1968.
14. Inch, T. D. - Green, D. M. - Thompson, P. B. J.: The central and peripheral activities of antiacetylcholine drugs. Some concepts of practical relevance. *J. Pharm. Pharmacol.*, 25, 1973, s. 359—370.
15. Ketchum, J. S. - Sidell, F. R. - Crowell, E. B. - Aghajanian, C. K. - Hayes, A. H.: Atropine, Scopolamine and Ditran: Comparative pharmacology and antagonists in man. *Psychopharmacologia*, 28, 1973, s. 121—145.
16. Kleinwachter, I.: Observations concerning the effectiveness of extract of calabar against poisoning. *Berlin, Klin. Wschr.*, 1, 1864, s. 369—377.
17. Robinson, J. P.: The problem of chemical and biological warfare. Vol. I, The rise of CB weapons. SIPRI, Almqvist and Wiksell, Stockholm and Humanities Press, New York and Paul Elek., London. Uppsala 1973, 420 s.
18. Weinstein, H. - Maayani, S. - Srebrenik, S. - Cohen, S. - Sokolovsky, M.: Psychotomimetic drugs as anticholinergic agents. II. Quantum — mechanical study of molecular interaction potentials of 1-cyclohexyl piperidine derivatives with cholinergic receptor. *Mol. Pharmacol.*, 9, 1973, s. 820—834.