

615.9/547.1'13/-099-08:615.525:356.33

TOXIKOLOGIE A LÉČEBNÉ OVlivNĚNÍ OTRAVY CYKLOSINEM (0-cyklohexyl-methylfluorofosfonátem)

RNDr. Josef VACHEK

Vojenská lékařská akademie JEP, Hradec Králové
(rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)

Na začátku pozemních bojů války v Perském zálivu v r. 1991 pronikly do Čs. armády informace o tom, že Irák má v arzenálu chemických zbraní zařazenou látku označovanou jako GF, cyklohexylsarin, cyklosin, chemicky 0-cyklohexyl-methylfluorofosfonát. V této souvislosti byla vznesena otázka, jak účinné budou prostředky zdravotnicko-protichemické ochrany, které mají ve výzbroji příslušníci čs. jednotky dislokované v Saudské Arábii vůči této látce.

Dostupná literatura informacemi o biologickém účinku cyklosinu na živý organismus, odmořování a léčení otrav příliš neoplývá. Zprávy o vlastnostech cyklosinu bývají spíše součástí informací o studii větší skupiny organofosforových sloučenin. O profylaxi otravy myši cyklosinem se pokusili Binenfeld a spol. (1971) kombinací 2-PAM se síranem atropina, avšak bezúspěšně. Účinek nového odmořovacího roztoku u skupiny organofosfátů, včetně cyklosinu, patentoval v roce 1974 Steyermark. Fytotoxicita některých derivátů kyseliny methylfluorofosfonové byla studována Howellsem a spol. (1972, 1973), u 0-cyklohexylmethyl-fluorofosfonátu byla nalezena větší než u somanu. Cykloalkylfluorofosfonáty byly Oomsem a spol. (1966) nalezeny jako nejsilnější inhibitory hydrolytických enzymů.

Údaje o působení cyklosinu na živý organismus a léčení otrav cyklosinem v dostupné literatuře jsou minimální. Proto byly ke zjištění těchto údajů provedeny vlastní experimentální práce. Na základě výsledků byla zpracována tato studie, shrnující údaje o cyklosinu a možnosti ovlivnění otravy prostředky, kterými byla vybavena naše jednotka v Saudské Arábii.

Materiál a metody

Noxa

Cyklosin (též cyklohexylsarin, GF, chemický název 0-cyklohexyl-methylfluorofosfonát, m. hm.: 180, 16)

Látka byla dodána VÚ 070 Brno.

Léčiva

Ke studiu následného léčení otravy cyklosinem byla použita antidota:

Síran atropina, ČSL 4, Zdrav. zásobování, Vysoké Mýto

Chlorid benaktyzinu, ČSL 3, Léčiva, n. p., Praha

Chlorid methoximu [1,1 Bis(4-hydroxyiminomethylpyridinium) methan dichlorid]

Chlorid obidoximu [1,3 Bis(4-hydroxyiminomethylpyridinium)-2-oxapropan dichlorid]

Chlorid trimedoximu [1,3 Bis(4-hydroxyiminomethylpyridinium) propan dichlorid]

HI-6 [1-(4-karboxamidopyridinium)-3-(2-hydroxyiminomethylpyridinium)-2-oxapropan dichlorid]

Sledován byl účinek kombinací použitých v parenterálních antidotních prostředcích v Čs. armádě zavedených nebo zaváděných:

Obidoxin chlorid se síranem atropina (Injekční díl IS autoinjektoru GAI)

Trimedoxim chlorid se síranem atropina (FOSAN)

Methoxim chlorid s chloridem benaktyzinu (RENOL s CHONOL II)

HI-6 s chloridem benaktyzinu (perspektivní antidotum na nitrosvalovou otravu myši a potkanů cyklosinem).

Profylakticky byla experimentální otrava zvířat cyklosinem ovlivňována perorálně půdoulanou léčebnou kombinací PANPAL ve složení bromid pyridostigminu, chlorid benaktyzinu a chlorid trihexyfenidylu bez a s následným léčením otravy nitrosvalově podanou parenterální antidotní kombinací.

Použitá zvířata

K pokusům byly použity bílé myši (VELAZ) obojího pohlaví, o hmotnosti 24,6 + 3,1 g a bílí potkani kmene Wistar (Konárovice) obojího pohlaví, váhového rozpětí 180-320 g.

Zvířata byla krmena standardní dietou, voda ad libitum. V pokusech o experimentální ovlivnění otravy byla léčiva zvířatům podávána nitrosvalově ve fyziologickém roztoku do stehenního svalstva zadní končetiny. Koncentrace léčiv v roztoku byla volena tak, aby mohl být zachován konstantní objem injikované dávky 0,1 ml na 10 g těl. hmotnosti u myši a 0,1 ml na 100 g tělesné hmotnosti u potkanů.

Při dávkování léčiv jsme vycházeli z ekvivalentních dávek v základní hodnotě 20 % LD 50 pro daný způsob podání jednotlivých component antidota. U profylaktického antidota PANPAL jsme vycházeli z dávky stanovené Jaklem (1985).

V pokusech ověřujících profylaktické ovlivnění otravy zvířat cyklosinem byla léčiva podána perorálně v předem stanoveném časovém intervalu (1 nebo 2 h) před otravou, v některých případech byla léčba doplněna následným podáním antidota nitrosvalově do svalstva zadní končetiny za 2 min po intoxikaci.

Intoxikace zvířat

Intoxikaci zvířat cyklosinem jsme prováděli nitrosval-

lově injekcí noxy rozpuštěné ve fyziologickém roztoku do druhé zadní končetiny, než bylo podáno léčivo. Roztok noxy byl připravován tak, aby byl myším podáván konstantní objem 0,1 ml na 10 g tělesné hmotnosti, potkanům 0,1 ml na 100 g tělesné hmotnosti.

Perkutánní intoxikaci potkanů cyklosinem jsme prováděli nanášením látky pomocí kalibrovaných platinových kliček na ostříhanou hřbetní stranu zvířete. Odmořovací zásah byl prováděn za 2 min po zamoření zvířete standardní zásah byl prováděn za 2 min po zamoření zvířete standardním způsobem roztíráním roztoku nebo prášku mulovými tampóny. U roztoků byly tampóny před použitím zvlhčeny jednímobým ponořením do odmořovacího roztoku.

Výsledky jsme hodnotili metodou snížení perkutánních toxicit (LD 50) pomocí indexu účinnosti (IU), který vyjadřuje poměr střední smrtné dávky (LD 50) noxy s odmořením k hodnotě smrtné dávky (LD 50) bez odmoření.

Odhady střední smrtné dávky u nitrosvalového podání byly prováděny probit-numerickou metodou v interpelaci podle Rotha a spol. (1962), u perkutánních intoxikací metodou klouzavých průměrů podle Weilové (1952).

Výsledky

Stanovení akutní toxicity cyklosinu u myši a potkanů

Akutní toxicitu cyklosinu po nitrosvalovém podání jsme zjišťovali na mších a potkanech s odečtem za 2,24 a 48 hodin. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

Akutní toxicita cyklosinu u myši a potkanů po nitrosvalovém podání

Odečet (h)	Pokusné zvíře	LD 50 mg.kg ⁻¹	
		samec	samec
2	myš	0,193	0,170
		0,180-0,208	0,151-0,190
	potkan	0,091	0,096
		0,079-0,108	0,090-0,104
24	myš	0,193	0,170
		0,180-0,208	0,151-0,190
	potkan	0,080	0,089
		0,070-0,092	0,080-0,099
48	potkan	0,080	0,083
		0,070-0,092	0,073-0,094

Klinický průběh otravy zvířat cyklosinem se příliš nelišil od průběhu otravy zvířat sarinem nebo somanem. Při dávkách okolo 1 LD 50 během 1-2 min nastupují svalové fascikulace po celém těle, které přecházejí v generalizované tonicko-klonické křeče.

Do 5 min nastupují dechové potíže a úhyn zvířat do 10

min po otravě. Se zvyšující se dávkou cyklosinu se zkracují časové intervaly mezi jednotlivými stupni otravy.

Výsledky prokazují, že potkan je na otravu cyklosinem citlivější než podobně jako je tomu u sarinu a somanu. Zjištěné rozdíly v toxicitě cyklosinu mezi pohlavími u myši a potkanů nebyly významné. Průběh otravy je déletrvající, čemuž nasvědčuje úhyn potkanů do 48 hodin po otravě. U myši nebyl zaznamenán úhyn dle než za 2 hodiny po otravě.

Perkutánní toxicita cyklosinu (LD 50) byla u potkanů nalezena za daných podmínek v hodnotě 3,94 (2,10 - 7,37) mg.kg při odečtu za 6 hodin.

Odmořovací účinnost prostředku IBP-80 u p. c. otravy cyklosinem

V pokusech na potkanech byla zjišťována odmořovací účinnost prostředku DESPRACH z IPB-80, zavedeného v Čs. armádě, a u prostředku IPP-8, zavedeného v Sovětské armádě, za 2 min po zamoření organismu cyklosinem. Výsledky vyjádřené jako relativní účinnost (RÚ) jsou shrnuty do tabulky 2.

Tabulka 2

Odmořovací účinnost IPB-80 a IPP-8 u potkanů zamořených cyklosinem

Odmoř. prostředek	LD 50 cyklosinu mg.kg ⁻¹	RÚ
--	3,94 (2,11-7,37)	--
IPB-80	36,33 (22,92-57,59)	9,22
IPP-8	70,79 (53,65-93,41)	17,97

Výsledky uvedené v tabulce prokazují dobrou účinnost obou odmořovacích prostředků u zamoření cyklosinem, přičemž IPP-8 byl téměř 2krát účinnější než IPB-80 (DESPRACH).

Terapie otravy cyklosinem

Terapeutická účinnost antidot proti otravám nervově paralytickými látkami zavedenými v ČSA a perspektivního antidota HD-6 byla experimentálně ověřována na zvířatech otrávených cyklosinem. Léčiva byla podávána zvířatům za 2 minuty po otravě cyklosinem v dávkách odpovídajících 20 % jejich LD 50. Dosažené výsledky jsou dokumentovány v tabulce 3.

Výsledky uvedené v tabulce jako index účinnosti (IU) dokumentují, že antidotní účinnost léčiv podaných zvířatům za 2 min po otravě cyklosinem není příliš velká. U myši byla největší účinnost nalezena u kombinace methoximu s benaktyzinem, u potkanů byla neúčinnější kombinace HI-6 s benaktyzinem. V podstatě, jestliže hodnotíme zavedené antidotní prostředky, vykazovala nejlepší antidotní účinnost kombinace RENOL s CHONOL II.

Obecně je známo, že při léčení otrav nervově paralytickými látkami je důležitá včasnost podání antidota. Ověřili jsme proto vliv doby podání antidota po otravě cyklosinem

na jeho léčebný účinek. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 3

**Terapeutické ovlivnění nitrovalové otravy
myši apotkanů cyklosinem**

Pokusné zvíře	Použitá léčivo	Způsob podání	Dávka mg.kg ⁻¹	LD 50 cyklo- sinu mg.kg ⁻¹	IÚ
MYŠ	0			0,17 0,15-0,19	
	Obidoxim chlorid	i. m.	32,0	0,37	2,18
	síran atropinia	i. m.	84,0	0,29-0,47	
	Trimedoxim chlorid	i. m.	30,1	0,47	2,73
	síran atropinia	i. m.	84,0	0,37-0,58	
	Methoxim chlorid	i. m.	138,0	0,65	3,79
	benaktyzin.HCl	i. m.	33,9	0,58-0,71	
	HI-6	i. m.	185,9	0,59	3,49
POTKAN	0			0,08 0,07-0,09	
	Obidoxim chlorid	i. m.	31,8	0,15	1,8
	síran atropinia	i. m.	252,0	0,12-0,18	
	Trimedoxim chlorid	i. m.	30,0	0,14	1,76
	síran atropinia	i. m.	252,0	0,13-0,16	
	Methoxim chlorid	i. m.	88,4	0,19	2,36
	benaktyzin.HCl	i. m.	36,9	0,17-0,22	
	HI-6	i. m.	140,0	0,23	2,92
	benaktyzin.HCl	i. m.	36,0	0,21-0,26	

Předložené výsledky naprosto jednoznačně potvrzují význam rychlosti podání antidota při léčení otravy cyklosinem. U myši se při léčení antidotem obidoxim se síranem atropinia snížila jeho léčebná účinnost za 1 min o 13 %, ještě výraznější pokles byl nalezen u antidota methoximu s benaktyzinem - o 34,5 %. Rovněž při léčení otravy potkanů cyklosinem hraje podstatnou roli včasnost podání antidota, u kombinace methoximu s benaktyzinem došlo za 1 min k poklesu zhruba na 30 % účinku, u kombinace HI-6 s benaktyzinem na 29,2 %.

Léčení otrav některými nervově paralytickými látkami (např. somanem) lze významně ovlivnit profylakticky. Pokusili jsme se proto ovlivnit i léčení otravy myši cyklosinem perorálně podaným profylaktickým antidotem PANPAL. Výsledky experimentů uvádíme v tabulce 5.

Výsledky v tabulce naznačují příznivý antidotní účinek profylaktického antidota, podobně jako je tomu u somanu nebo VX látky (Vachek, 1990). Antidotum použité pak následně po otravě zvířat cyklosinem však výsledky profylaxe zvláště neovlivňuje,

což je překvapující zjištění v porovnání s somanem (Hrdina, 1990; Vachek, 1990).

Tabulka 4

**Vliv rychlosti léčebného zásahu na léčebný účinek
nitrovalové podané antidota u otravy
myši a potkanů cyklosinem**

Pokusné zvíře	Podané léčivo	Dávka mg.kg ⁻¹	Čas podání po otr.(min)	LD 50 mg.kg ⁻¹	IÚ
MYŠ			1	0,61	7,56
	Methoxim chlorid	88,4		0,42-0,87	
	Benaktyzin. HCl	36,9	2	0,9	2,36
				0,17-0,19	
	HI-6	140,0	1	0,80	10,0
	Benaktyzin. HCl	36,9	2	0,57-1,14 0,23	2,92
POTKAN			1	0,21-0,26 0,42	2,49
	Obidoxim chlorid	32,0		0,39-0,46	
	Síran atropinia	84,0	2	0,37	2,17
				0,29-0,47	
	Methoxim chlorid	138,0	1	0,98	5,78
	Benaktyzin. HCl	33,9	2	0,91-1,06 0,65 0,58-0,71	3,79

Tabulka 5

**Účinek profylaktického antidota PANPAL u otravy myši
cyklosinem**

Antidotum	Dávka mg.kg ⁻¹	Způsob podání	Profy- laxe (min)	Čas podání po otravě	LD 50 cyklo- sinu mg.kg ⁻¹	IÚ
O					0,19 0,18-0,21	
PANPAL		p. os	120		0,44 0,41-0,49	2,30
PANPAL		p. os	120		0,47	2,47
HI-6	185,9	i. m		2 min	0,39-0,55	
benaktyzin. HCl	33,9	i. m.		2 min		
PANPAL		p. os	120		0,45	2,37
Methoxim.HCl	138,0	i. m.		2 min	0,38-0,52	
benaktyzin. HCl	33,9	i. m.		2 min		
PANPAL		p. os	60		0,51	2,67
Methoxim.HCl	138,0	i. m.		2 min	0,45-0,58	
benaktyzin. HCl	33,9	i. m.		2 min		

* (PANPAL - složení: bromid pyridostigminia 5,82 mg.kg⁻¹, chlorid trihexyfenidylu 16,0 mg.kg⁻¹, chlorid benaktyzinu 70,0 mg.kg⁻¹)

Diskuse

Výsledky získané při studiu toxicity, odmořování a léčby experimentální otravy malých laboratorních zvířat cyklosinem jsme porovnali s hodnotami stejných veličin známých u sarinu a somanu.

a) Toxicita

Hodnoty střední smrtelné dávky po i. m. podání cyklosinu, sarinu a somanu u myši a potkanů jsou porovnávány v tabulce 6.

Tabulka 6

Hodnoty středních smrtelných dávek sarinu, somanu a cyklosinu u malých laboratorních zvířat

Pokusné zvíře	Noxa	LD 50 mg.kg ⁻¹	
		i. m.	p. c.
MYŠ	Sarin	0,21 (0,21-0,22) ¹	
	Soman	0,14 (0,136-0,145) ¹	
	Cyklosin	0,17 (0,15-0,19)	
POTKAN	Sarin	0,096 (0,093-0,099) ¹	84,00 (68,30-103,3) ¹
	Soman	0,069 (0,063-0,075) ¹	11,25 (9,33- 13,56) ¹
	Cyklosin	0,08 (0,07-0,09)	3,94 (2,11- 7,37)

¹Hrdina (1990)

Podle předpokladů, které vycházely ze struktury a příbuznosti těchto sloučenin, měla toxicita cyklosinu ležet mezi toxicitou sarinu a somanu, spíše blíže k toxicitě somanu. Údaje prezentované v tabulce 6 tyto předpoklady plně potvrzují pouze pro intramuskulární podání noxy. Při perkutánním podání byl nalezen cyklosin téměř 3krát toxičtější než soman.

Pokud se týká odmoření kůže, ukázalo se, že prostředek IPB-80 zavedený v současné době v ČSA, se vyznačuje dobrou odmořovací schopností i u cyklosinu, což je dokumentováno v tabulce 7, v porovnání se somanem. Odmořovací schopnost je vyjádřena jako relativní účinnost odmořovačů.

Tabulka 7

Odmořovací účinnost IPB-80 u somanu a cyklosinu

Noxa	Relativní účinnost	
	IPB-80	IPP-8
soman	7,6 ¹	15,5 ¹
cyklosin	9,22	17,97

¹Hrdina (1990)

Hodnoty relativní účinnosti uvedené v tabulce nás přesvědčují o lepší účinnosti odmořovačů u cyklosinu než u somanu. Převědeme-li však tyto ekvifektivní hodnoty na absolutní hmotnost noxy, která je odmořena, pak odmořené množství cyklosinu je za stejných podmínek podstatně menší než somanu u obou odmořovacích prostředků.

Jak je známo, v současné době je většina moderních armád vybavena autoinjektory, které jako antidotum proti otravám NPL obsahují většinou směs anticholinergik s reaktivátory cholinesterázy. Efektivnost antidotních směsí, jak dokazují četné práce, se mění v závislosti na typu NPL (Costa, 1984; Dunn a Sidell, 1989; Hrdina, 1990).

Také ČSA je vyzbrojena autoinjektorem a některými dalšími antidotními prostředky pro léčení otrav NPL. Porovnání jejich antidotní účinnosti u otrav cyklosinem, sarinem a somanem zjišťované za podobných pokusných podmínek na malých laboratorních zvířatech přinášíme v tabulce 8.

Tabulka 8

Účinnost antidot u otrav vyvolaných sarinem, somanem a cyklosinem u myši

Antidotum složení	Dávka % LD 50	Způsob podání	IÚ		
			sarin	soman	cyklosin
Obidoxim chlorid	20	i. m.	3,6 ¹		2,17
síran atropina	20	i. m.			
Obidoxim chlorid	20	i. m.		2,6 ²	
benaktyzin.HCl	20	i. m.			
Trimedoxim chlorid	20	i. m.	4,4 ¹		2,73
síran atropina	20	i. m.			
Trimedoxim chlorid	20	i. m.		2,6 ²	
benaktyzin.HCl	20	i. m.			
Methoxim chlorid	20	i. m.	9,0 ²	3,4 ²	3,8
benaktyzin.HCl	20	i. m.			
HI-6	20	i. m.		4,7 ³	3,5
benaktyzin.HCl	20	i. m.			
PANPAL (120 min)		p. os		2,8 ³	2,3
PANPAL (120 min)		p. os			
HI-6	20	i. m.			
benaktyzin.HCl	20	i. m.		5,3 ³	2,4

¹Hrdina, Patočka, Ornst (1972). Antidotum podáváno při prvních příznacích otravy.

²Hrdina a spol. (1967). Antidotum podáváno při prvních příznacích otravy.

³Vachek, Fusek (1990). PANPAL 180 min před intoxikací, HI-6 s benaktyzinem podané za 2 min po intoxikaci somanem.

Prezentované údaje o možnostech ovlivnění otravy myši cyklosinem v porovnání s ovlivněním otravy sarinem nebo somanem antidoty první pomoci, první a odborné lékařské pomoci naznačují obtížnost zvládnutí otravy cyklosinem, zvláště způsobené většími dávkami noxy. Poměrně slušné výsledky přinesla profylaxe otravy prostředkem PANPAL, i když na rozdíl od otravy somanem léčení dalšími prostředky nepřineslo očekávaný výsledek a nezvýšilo účinnost léčení. Ani pokusy o léčebné zvládnutí otravy potkanů cyklosinem nepřinesly za daného pokusného uspořádání podstatně úspěšnější výsledky než u myši.

Na základě výsledků získaných experimentálně s léče-

ním otravy malých laboratorních zvířat cyklosinem lze zdůraznit zvláštní význam rychlosti léčebného zásahu nejen antidota první pomoci (autoinjektor GAI), ale i antidota odborné lékařské pomoci (RENOL a CHONOL II). Stejně tak byla potvrzena i důležitost včasnosti odmořovacího zásahu.

Závěr

Výsledky dokumentují velkou nebezpečnost cyklosinu pro živý organismus, která v některých případech předčí vysoce toxický soman (p. c. toxicita) a v dalších, jako je úspěšnost léčby, se somanu přinejmenším vyrovná.

Z výsledků studie lze vyvodit následující poznatky:

1) Příznaky a průběh intoxikace cyklosinem se v podstatě neliší od příznaků u ostatních NPL.

2) Cyklosin je látka mimořádně nebezpečná při zasažení pokožky.

3) Cyklosin lze na povrchu kůže úspěšně odmořit použitím IPB-80.

4) Ze zavedených antidotních prostředků je při otravě cyklosinem nejúspěšnější kombinace RENOL s CHONOL II.

Souhrn

Nebezpečnost látky 0-cyklohexyl-methylfluorofosfonátu (cyklosin) byla zjišťována v pokusech na malých laboratorních zvířatech. Výsledky získané při zjišťování toxicity, odmořování a léčení otrav touto látkou byly porovnány s hodnotami stejných veličin získanými u sarinu a somanu. Perkutánní toxicitou je tato látka nebezpečnější než soman, rovněž zkušenosti s léčením otrav cyklosinem byly podobné spíše léčení otrav somanem. Ostatní sledované parametry se pohybovaly podle předpokladů mezi sarinem a somanem. Výsledky experimentů zdůrazňují význam rychlosti odmořovacího a léčebného zásahu pro zachování života u zasaženého organismu.

Literatura

1. BINENFELD, Z. et al.: Phenacyloximes as Antidotes in Organophosphorus Poisoning. *Acta Pharm. Jug.*, 21, 1971, strana 113-120.
2. COSTA, L. G.: Organophosphorus compounds. In: Morphological indicators of neurotoxicity: Uses and limitations (Toxicology of the nervous system). NATO Advances study Institute, Sept. 10-20, 1984, strana 4.
3. DUNN, M. A. - SIDELLI, F. R.: Progress in medical defense against nerve agents. *J. Amer. Med. Ass.*, 262, 1989, č. 5, strana 649-652.
4. HOWELLS, D. J. - HAMBROOK, J. L.: The Phytotoxicity of Some Methylphosphonofluoridates. *Pestic. Sci.*, 3, 1972, strana 351-356.
5. HOWELLS, D. J. et al.: Degradation of Phosphonates. II. The Influence of the O-Alkyl Group on the Breakdown of some O-Alkyl Methylphosphonofluoridates in Wheat Plants. *Pestic. Sci.*, 4, 1973, strana 239-245.
6. HRDINA, V.: Toxikologická charakteristika 0-dialkylaminoalkyl(dialkylamido)fluorofosfátů, potenciálních otravných látek. [Závěrečná zpráva]. Hradec Králové, VLA JEP 1990.
7. HRDINA, V. aj.: Zhodnocení antidotního efektu N,N'-methylenbis(4-pyridinium-aldoxim)dibromidu (MMB-4) u otravy organickými sloučeninami fosforu. [Výzkumná zpráva]. Hradec Králové, VLVDÚ JEP 1967.
8. HRDINA, V. - PATOČKA, J. - ORNST, F.: Průzkum fyzikálně chemických vlastností a antidotních účinků asymetrických biskvartemích pyridinaldoximů II. část biologická. [Výzkumná zpráva]. Hradec Králové, VLVDÚ JEP 1972.
9. JAKL, A. aj.: Farmakologická profylaxe - součást komplexního řešení specifické antidotní terapie u otrav nervově paralytickými látkami. [Výzkumná zpráva]. Hradec Králové, VLVDÚ JEP 1985.
10. OOMS, A. J. J. - DUK, C. van: The reaction of organophosphorus compounds with hydrolytic enzymes-III. The inhibition of chymotrypsin and trypsin. *Biochem. Pharmacol.*, 15, 1966, strana 1361-1377.
11. ROTH, Z. aj.: Statistické metody v experimentální medicíně. Praha, SZdN 1963, strana 589.
12. STEYRMARK, P. R.: Composition for decontaminating chemical warfare agents US pat. No 3,810,842(1974).
13. VACHEK, J. - FUSEK, J.: Příspěvek k terapii a profylaxi otrav aktuálními typy nervověparalytických látek. [Výzkumná zpráva]. Hradec Králové, VLA JEP 1990.

Klíčová slova: Cyklosin; Biologický účinek na živý organismus; Terapie otravy.