

616—099[:615.778(547—1.185)](437)

### VÝSKYT A PRŮBĚH OTRAVY ORGANOFOSFÁTOVÝMI INSEKTICIDY V ČSSR V LETECH 1960—1966

Pplk. Pavel BUZEK, II. vnitřní oddělení ÚVN (přednosta gen. dr. Smrčka)

#### K 55. narozeninám generálmajora MUDr. J. Smrčky

V rámci účinnějšího způsobu boje proti rostlinným škůdcům se stále častěji používá i u nás organofosfátových insekticidů. Tyto látky jsou velmi toxické i pro člověka, chemicky jsou velmi příbuzné bojovým organofosfátům, a tak poznatky o otravách jimi vyvolaných jsou cenné nejen pro toxikologii civilní, ale i vojenskou.

V ČSSR v současné době neexistuje centrální evidence otrav organofosfátovými insekticidami (dále jen OFI), a proto si ministerstvo zdravotnictví na naši žádost vyžádalo potřebné údaje z jednotlivých krajů republiky. Získání podkladů bylo obtížné, neboť bylo prováděno zpětně, a proto výsledky nemohou být pokládány za úplné. Rovněž získané údaje o klinickém obraze otravy, jejím průběhu a léčení, jsou většinou kusé a neúplné.

Podle takto získaných údajů bylo v ČSSR v letech 1960—1966 diagnostikováno a lékařsky ošetřeno 149 případů otrav OFI. Z toho v 8 případech šlo o sebevražedný pokus, v 5 o nešťastnou náhodu, nejčastěji záměnu za lék, a ve zbývajících 136 případech šlo o profesionální ota-

vu, kdy při práci s těmito látkami byly zanedbány bezpečnostní předpisy. Převážná většina otrav byla pouze lehčího stupně, jen 12 případů je možno hodnotit jako otravu těžkou. Smrt nastala jen u 3 suicidálních otrav a u 1 otravy dítěte nešťastnou náhodou.

U profesionálních intoxikací šlo vesměs o kombinaci inhalačního a kožního zasažení, jen ojediněle o čistě kožní formu. U náhodných a suicidálních otrav šlo prakticky vždy o požití jedu per os. Nejčastěji byla otrava vyvolána fosfotinem a ekatinem různých továrních značek.

Bezpriznakový interval u profesionálních smíšených zasažení inhalačních a kožních se pohyboval, zřejmě v závislosti na dávce, od 15 minut až do 7 hodin, nejčastěji však příznaky nastupovaly do 2 hodin. U jednoho případu čistě kožního zasažení se první příznaky dostavily již během několika minut. U perorálních otrav trval bezpriznakový interval od několika minut až do 90 minut v závislosti nejen na druhu a množství požitého jedu, ale zřejmě i na individuální citlivosti otráveného a na náplni jeho žaludku, ne-

boť u dvou případů suicidální otravy zhruba stejným množstvím fosfotionu (několik hltů), došlo u prvního otráveného ihned k prudkému zvracení, kdežto u druhého se první příznaky dostavily až za 90 minut. U žádného z otrávených není známo ani přibližné množství jedu, který otravu vyvolal.

V popředí klinického obrazu otrav byly vždy příznaky muskarinové a příznaky svědčící pro poškození centrálního nervového systému. Příznaky nikotinové byly vyjádřeny daleko méně a většinou jen u těžkých otrav.

Nejčastěji se intoxikace, a to i čistě inhalační, projevovala akutním dyspeptickým syndromem s nauzeou a opakovaným úporným zvracením, křečovitými bolestmi břicha a průjmy. Většina otrávených zároveň udávala silné bolesti hlavy se současnou poruchou zraku. Respirační obtíže, tj. kašel a dušnost, byly vyjádřeny podstatně méně, svalový třes, záškuby až křeče byly ještě vzácnější a typické klonicko-tonické křeče nebyly pozorovány vůbec, ani u případů končících smrtelně. U většiny otrávených byla nápadná slabost, únavnost, celkový neklid, závratě a různé poruchy psychiky, pocit opilosti, úzkost a dezorientace až ztráty vědomí a hluboké kóma. V ojedinělých případech bylo vyjádřeno lokální podráždění pokožky se svěděním a erytémem, dosti časté bylo podráždění spojivek s konjunktivitidou. Frekvenci jednotlivých obtíží uvádí následující tabulka:

nauzea, zvracení	109 X	třes, záškuby, křeče	20 X
bolesti hlavy	81 X	slabost, malátnost	17 X
poruchy zraku	51 X	poruchy vědomí	16 X
závratě	45 X	pocení	15 X
bolesti břicha	31 X	slinění	9 X
dušnost	24 X	kašel	8 X
průjem	20 X	svědění kůže	5 X

Velmi obtížné je vyhodnotit objektivní nález u otrávených, neboť zejména v tomto bodě jsou dostupné materiály pro nás velmi nedostatečné. Většinou, zejména u lehkých otrav, byl nález velmi chudý. Nejméně u 15 otrávených nebyla zřetelně vyjádřena ani mióza, i když měli značné subjektivní obtíže a u tří z nich šlo podle celkového průběhu o středně těžkou otravu. Nejčastěji bylo zjištěno překrvení spojivek a nosohltanu a bolestivý pohmat stěny břišní, zejména v epigastriu. Jen ojediněle bylo jako projev bronchokonstrikce a bronchiální hypersekrece nalezeno zostřené dýchání s prodlouženým expiriem a zcela vzácně byly přítomny vlhké chropy připomínající plicní edém. U většiny těžkých otrav byla přítomna značná arteriální hypotenze, někdy až k neměřitelným hodnotám, většinou s tachykardií, ve 3 případech však byla nápadná bradykardie pod 60/min.

Aktivita cholinesterázy nebyla vyšetřena u všech otrávených. Většinou byla stanovena jen aktivita enzymu v plazmě, jen v menšině případů byla stanovena též aktivita cholinesterázy v červených krvinkách. Metoda stanovení aktivity enzymu nebyla většinou udána, rovněž z materiálu nevyplývá, zda zjištěná aktivita je udána v po-

měru k individuální normě či k jenorázovému vyšetření před expozicí. U lehkých otrav klesla aktivita průměrně na 50 % a do 2—3 týdnů se většinou normalizovala. Pokles aktivity pod 50 % byl většinou provázen vážnějšími příznaky a pokles pod 20 % byl nalezen vždy jen u těžkých otrav. U smrtelných případů, pokud bylo vyšetření provedeno, byla cholinesteráza zcela inaktivována. Úplná inaktivita enzymu byla však zjištěna rovněž u 3 otrávených jen s projevy středně těžké intoxikace, vyšetření zde však bylo provedeno bezprostředně po otravě. U 2 případů těžké otravy, po vymizení příznaků vlivem antidotní léčby, stoupla původně nulová aktivita cholinesterázy do týdne až 14 dnů na 50 % a do měsíce byla prakticky normální. U několika pracovníků, kteří přicházeli delší dobu do styku s OFI, bylo nalezeno snížení aktivity cholinesterázy až na 25 %, měli objektivní či subjektivní známky otravy.

Obecně lze snad říci, že u otrav OFI aktivita cholinesterázy do 20 % koreluje se závažností příznaků otravy, u mírnějšího snížení tato závislost není. Úplná inaktivace enzymu neznamená vždy infaustní prognózu. Po intoxikaci OFI probíhá obnovení aktivity enzymu i bez použití reaktivátorů mnohem rychleji než po otravě bojovými organofosfáty, kde u 6 případů lehké otravy Tabunem přetrvávalo značné snížení aktivity déle než 3 měsíce.

Podrobnější laboratorní vyšetření bylo provedeno jen u některých těžších otrav. Sedimentace erytrocytů byla až na ojedinělé výjimky normální, v krevním obraze jen výjimečně byla nalezena leukocytóza. U 4 otrávených byly zjištěny laboratorní projevy mírného poškození jater jevící se lehkou hyperbilirubinemií a mírným zvýšením aktivity transamináz. Tyto změny byly však přechodné a krátkodobé. U šesti otrávených byly přítomny známky poškození ledvin jevící se proteinurií, většinou spolu s mikroskopickou hematurií a ojediněle i s cylindrurií a ve 3 případech i s poruchou funkce ledvin, projevující se zvýšenou azotémií. U jedné smrtelné otravy vedle obvyklých příznaků byla terminálně vyjádřena anurie s vysokou hladinou zbytkového dusíku. U zbývajících pěti nemocných bylo postižení ledvin přechodné a močový nález i funkce ledvin se zcela znormalizovaly. U jednoho nemocného stála ledvinová porucha typu šokové ledviny v popředí klinických příznaků otravy. Tuto otravu podrobně uvedl dr. Fučík v roce 1965 ve Vnitřním lékařství.

Stanovit frekvenci výskytu jednotlivých objektivních příznaků a laboratorních nálezů není bohužel možné. Brání tomu nestejná úroveň a úplnost zpráv, které máme k dispozici.

Zajímavé jsou údaje o výsledcích léčby otrávených. Z předloženého materiálu vyplývá, že byla-li včas činěna správná diagnóza, byl léčebný postup, který se zde doporučuje, vždy úspěšný. Šlo vesměs o léčbu atropinem, jiné anticholinergní léky nebyly použity, nebo jen zcela výjimečně. U těžkých otrav, podle klinického obrazu, byla provedena resuscitace za účelem zacho-

vání základních životních funkcí. Reaktivátory cholinesterázy nebyly použity, nejsou však dosud běžně k dispozici. U všech 4 smrtelných otrav byla diagnóza stanovena pozdě, u tří až při pitvě a u čtvrtého až po převozu do nemocnice, kdy byl již v agonálním stadiu. Zde se již specifická antidotní terapie nemohla uplatnit. V jednom případě těžká otrava odezněla, aniž otrávený byl specificky antidotně léčen.

Šlo o tříletého chlapce, který byl přivezen na dětské oddělení nemocnice v hlubokém bezvědomí, ve kterém nereagoval na bolestivé podněty. Měl výraznou miózu reagující však na osvit a zřetelné záškuby horních a občas i dolních končetin. Nemocný byl léčen symptomaticky Myostrofosanem, kalcium, Phenobarbitalem, infúzími glukózy s vitamíny. Při této léčbě ustaly záškuby do 90 minut po přijetí, bezvědomí však přetrvávalo dále. Za tři hodiny dítě začalo reagovat na bolestivé podněty a za 6 hodin od přijetí nabylo vědomí a začalo mluvit. Dále přetrvávala jen ospalost. Osmý den pobytu bylo propuštěno v dobrém stavu domů. Za několik dnů byl však přijat do těžce nemocnice starší, pětiletý bratr prvního otráveného chlapce. Rovněž ten byl v hlubokém bezvědomí, měl výraznější záškuby horních i dolních končetin, výraznou miózu, zvýšené šlachové reflexy a výraznou cyanózu. Otrávené dítě bylo ihned resuscitováno pomocí intubace s umělým řízeným dýcháním a oxygenoterapií. Byla mu podána opakovaně chloralhydrátová klyzmata, Decorton, Myostrofosan, kalcium, magnesium sulfuricum a jen 1 mg atropinu i. m. Stav se touto léčbou nepodařilo výrazně ovlivnit a dítě v bezvědomí za 12 hodin exitovalo. Sekce v Ústavu soudního lékařství prokázala, že šlo o otravu organofosfáty. K otravě u obou sourozenců došlo pravděpodobně stykem s odhozenými plechovkami od OFI, které byly volně přístupné na dvoře, na kterém si děti hrály. U přeživšího mladšího bratra, vzhledem ke shodě příznaků, šlo nepochybně také o otravu OFI. Otrava zde však byla podstatně lehčího stupně a, i když měla hrozivé příznaky, došlo bez antidotní léčby k překvapivě rychlé úzdavě. Tuto skutečnost si vysvětlujeme tím, že šlo o malé dítě, které reagovalo bouřlivě i na zcela malou dávku jedu a u kterého se tedy v podstatě lehká otrava manifestovala těžkými příznaky.

U všech antidotně léčených pacientů byla velmi dobrá odezva na podaný atropin. Část lehčích forem otravy nebyla léčena vůbec nebo jen symptomaticky. I u velmi těžkých případů útočné podávání atropinu v poměrně krátké době dramaticky ovlivnilo průběh otravy, jak vyplývá z následujících případů.

U nemocné, která požíla per os Ekatox 20 a za 45 minut upadla do bezvědomí s krátkodobými křečemi, aplikoval již lékař pohotovostní služby v bytě nemocné 2 mg atropinu subkutánně. Při převazu do nemocnice byla otrávená v hlubokém bezvědomí se spontánním odchodem stolice a moče, s rozvinutým obrazem plicního edé-

nu, s neměřitelným tlakem krevním a s bradykardií 60/min. V ústavu jí byly ihned podány 2 mg atropinu i. v. a po 2 hodinách tato dávka byla opět podána do žíly. Současně byl aplikován Strofantin. Po této léčbě do 2 hodin ustoupil plicní edém a do 5 hodin se nemocná probírala k vědomí, byla však dezorientována a obluzena. Atropin byl podáván dále po 3 hodinách v dávce 2 mg i. m. a po přechodném zhoršení stavu s opětným bezvědomím došlo k definitivnímu návratu vědomí za 17 hodin po otravě. Atropin byl podáván celkem 22 hodin, celková jeho dávka činila 19,5 mg. V průběhu dalších 14 dnů přetrvával u nemocné ještě zřetelný útlum vyšší nervové činnosti projevující se spavostí, únavností, apatií a neschopností se soustředit. Podrobnou kasuistiku této otravy publikoval v roce 1961 v Praktickém lékaři dr. Ulrich.

U dalšího otráveného Fosfotionem per os se za 90 minut po použití jedu objevily příznaky opilosti, nauzea, zvracení, křečovitě bolesti břicha, slinění a záškuby mimického svalstva. Za 2 hodiny po požití jedu dostal nemocný od lékaře v bytě 1/2 mg atropinu a byl odeslán do nemocnice. Zde při přijetí upadl nemocný do bezvědomí, měl mírné svalové křeče, těžkou dušnost s výraznou cyanózou, na plicích difúzně pískoty, při bázích vlhké chropy. Dýchání často vázlo pro křeče dýchacího svalstva. Nemocnému ihned při přijetí byly podány 3 mg atropinu i. v. a pak znovu vždy po 15minutových intervalech 1 mg i. m. po dobu 90 minut. Asi za 3 minuty po první injekci se zmenšuje dušnost, ustupuje cyanóza, slinění i křeče. Za 2 hodiny je nemocný již při vědomí, zcela vymizela mióza i cyanóza, dýchání je klidné, čisté, slinění ustalo a nemocný je správně psychicky orientován. Atropin byl podáván dále ve dvouhodinových intervalech v dávce 1/2 mg a pátou hodinu po přijetí se dostávají známky lehké atropinizace. Intervaly podávání atropinu byly prodlouženy na 4 hodiny. Za 12 hodin po přijetí je nemocný zcela bez obtíží, klinický obraz je normální. Nemocnému bylo podáno během 12 hodin 13 mg atropinu.

U ostatních těžších případů otrav stačilo průměrně podání 4 mg atropinu k definitivnímu vymizení příznaků.

U žádného z postižených po prodělané otravě OFI nebyly i při opakovaných kontrolách zjištěny trvalé následky na vnitřních orgánech.

### Závěr

1. Neexistuje dosud centrální evidence výskytu a průběhu otrav OFI.

2. Podle provedeného dodatečného šetření, které je pravděpodobně neúplné, bylo v ČSSR v letech 1960—1966 lékařsky ošetřeno 149 případů otrav OFI, z toho 136 zanedbáním bezpečnostních předpisů při práci, 8 suicidálních pokusů a v 5 případech šlo o nešťastnou náhodu. Jen 4 otravy skončily smrtelně, z nich ve třech šlo o sebevraždu.

3. Bezpříznakový interval činil u smíšených otrav inhalačně kožních průměrně 2 hodiny, u perorálních otrav se pohyboval od několika do 90 minut.

4. V popředí klinického obrazu i u inhalačních otrav byl většinou akutní dyspeptický syndrom, křečová složka i u těžkých smrtelných otrav byla vyjádřena málo. Mióza nemusí být vždy přítomna ani u těžkých otrav.

5. U těžkých forem otravy klesá aktivita cholinesterázy pod 20 %, úplná inaktivace enzymu neznamena vždy infaustní prognózu.

6. U 4 pacientů byly zjištěny přechodné známky mírného poškození jater, u 6 otrávených známky poškození ledvin i se značnou poruchou jejich funkce ve smyslu šokové ledviny.

7. Atropin se v léčbě plně osvědčil, a byl-li podán včas a ve velké dávce, vedl k úspěšnému

vyléčení i u těžkých otrav. O klinickém použití reaktivátorů cholinesterázy jsme nedostali zprávu.

8. V žádném případě nezanechala otrava trvalé následky na vnitřních orgánech.

### Souhrn

Podán přehled o 149 případech otrav organofosfátovými insekticidy, které byly lékařsky ošetřeny v ČSSR v letech 1960—1966.

Poukázáno zejména na délku doby latence, klinický obraz otrav, aktivitu cholinesterázy při otravě, orgánové komplikace onemocnění a efekt léčby atropinem.

Závěrem práce jsou uvedeny 4 stručné kasuistiky nejzajímavějších případů.