

616.89—008.441.44—099[615.777[595.7](:547—118.5):[616.153:616.155.1]—
008.9[577.153.9.084]

ZMĚNY AKTIVITY PLAZMOVÉ A ERYTHROCYTÁRNÍ CHOLINESTERÁZY V PRŮBĚHU SUICIDÁLNÍ OTRAVY MALATHIONEM

Podplukovník MUDr. Antonín JAKL, CSc.,
Oleg OCHRYMOVIC

Vojenský lékařský výzkumný a doškolovací ústav JEP v Hradci Králové

Názvem Malathion (Karbofos, TM 4049) je označován 0,0-dimethyl — S — (1,2-dikarbetoxyetyl)-dithiofosfát. Patří mezi nejbezpečnější insekticida. Jeho toxicita je více než 100krát nižší než u Parathionu. Insekticidní účinnost je však vzdor tomu jen několikrát slabší (Zbirovský, Myška 1957). Kůží se vstřebává v omezeném rozsahu (Marhold 1964). Vzácně dochází i k chronickým otrávám.

Toto insekticidum se používá v ovocných sadech především proti sviluškám, mšicím a trásněnkám. Proti stejným škůdcům chrání dobře i okrasné stromy a zeleninu. Uvnitř budov, stájí a kurníků hubí velmi dobře mouchy a hmyz. Působí i na kmeny rezistentní k DDT. Na ovoci a potravě nezanechává rezidua, která by chuťově ohrožovala kvalitu potravin nebo krmiva. Poslední postřik lze vzhledem k nízké toxicitě provádět ještě 10 dní před sklizní (Zbirovský, Myška 1957). Pro tyto vynikající vlastnosti patří Malathion k nejužívanějším insekticidům vůbec. V našem státě se vyrábějí dva preparáty s obchodním názvem Fosfothion 50 (50% Malathion) a Arafosfothion (26 % Malathionu + 19 % p-chlorfenylbenzensulfonátu) (výrobce Chemické závody J. Dimitrova, Bratislava).

Malathion se aktivuje na vlastní účinný inhibitor Malaoxon teprve v jaterní tkáni (Heath 1961) (oxidace thionátu na fosfát). Esterázami jater a plazmy je však rychle hydrolyzován. Odštěpení karboxyesterových skupin vede k silnému oslabení až vymizení inhibičního efektu na cholinesterázu (ChE). Potlačení enzymatické hydrolýzy malými, neúčinnými dávkami jiných insekticid (EPN) může vést k potenciaci toxického efektu (Murphy 1966). Ve stejném smyslu působí i vlastní metabolity Malathionu.

Afinita Malathionu k těmto detoxikujícím esterázám převyšuje jeho afinitu k ChE. Inhibice esteráz po jednotlivých velkých dávkách tohoto dithiofosfátu nastupuje ve srovnání s ChE časněji a přetrvává delší dobu (Murphy 1966). V uvedené vlastnosti Malathionu je třeba hledat i vysvětlení jeho nízké toxicity. Metabolické produkty, především malaoxon, nejprve potlačí enzymatickou hydrolýzu a potom teprve uplatní svůj inhibiční efekt na ChE.

V období několika posledních let bylo u nás zachyceno několik případů otrav, většinou suicidálního charakteru (König, Hynie a Kácl 1966). V naší práci chceme referovat o případu suicidální otravy, u které jsme měli možnost sledovat změny v aktivitě krevních ChE od prvního dne hospitalizace pacienta až do jeho propuštění.

Předchorobí a průběh intoxikace

M. S., 33 let stará, v domácnosti. Manžel alkoholik. Rodinný rozvrat si vynutil rozvodové řízení. Duševní krize pacientky vyvrcholila 9. 8. 1967 pokusem o sebevraždu. Anamnestické údaje mohly být zjištěny teprve 11. 8. 1967 po zvládnutí akutní fáze otravy. Podle svého tvrzení vypila pacientka kritického dne okolo 19 hod. asi $\frac{3}{4}$ lahvičky od hořčice Biolitu (specifický prostředek na hubení hmyzu, vyráběný Spolkem pro chemickou a hutní výrobu v Ústí n/Lab.; preparát nepatří vůbec mezi inhibitory ChE, je naprosto neškodný pro člověka a dá se bezpečně používat i v domácnosti). Asi za 15 min. po požití začala zvracet a upadla rychle do bezvědomí. Byla dopravena do nemocnice v Nechanicích. Vzhledem k zjištěné mióze, charakteru dechových poruch a salivaci usuzoval ošetřující lékař na otravu některým organofosforovým insekticidem (OFI). Po výplachu žaludku a instilaci živočišného uhlí ordinoval atropin ve dvou nitrožilně injikovaných dávkách po 2 mg. Po tomto zajištění byla otrávená dopravena na I. interní kliniku LFKU v Hradci Králové.

Stav při přijetí 9. 8. 1967

20,40 hod. Bezvědomí. Zornice velikosti špendlíkové hlavičky, bez reakce na světlo a akomodaci. Pokožka a viditelné sliznice silně cyanotické. Dýchání křečovitě, zpomalené, se sípavým prodlouženým expirací, u úst zpěňná tekutina. Na srdci bradykardie 50–60/min., ozvy temné, málo ohraničené. TK 150/90. Na plicích edém. **Terapie:** strofantin 0,25 mg i. v., inhalace kyslíku, odsávání edémové tekutiny, hlenu a slin z dýchacích cest.

21,15 hod. Výsev tonicko-klonických křečí, potlačený podáním thiopentalu v dávce 0,5 g i. v.

Vzhledem k bezvědomí pacientky nemohl se ošetřující lékař v této době opírat o žádný přesnější anamnestický údaj. Dosavadní průběh pouze zesílil podezření na otravu alkylfosfátem. Po zvládnutí paroxysmu křečí pokračoval proto v antidotážní atropinem (3krát 2 mg i. v. a 2krát 2 mg s. c. v průběhu 90 minut).

10. 8. 1967

0,45 hod. Návrat vědomí a první kontakt s pacientkou. Dechové poruchy se pomalu upravují. Mióza trvá beze změny.

6,30 hod. Zhoršení stavu (dušnost, cyanóza, křečovitě nepravidelné dýchání) si vynucuje další dávku atropinu (2 mg i. v.) a opakovanou inhalaci kyslíku. 9,45 hod. Znovu atropin 1 mg i. m. V zájmu upřesnění diagnózy byla pacientce odebrána krev a provedeno stanovení aktivity cholinesterázy (VLVDÚ JEP Hradec Králové). Výsledek potvrdil diagnostické podezření na otravu alkylfosfátem (viz graf 1). Přesnějším šetřením bylo později zjištěno (podrobnější a přesnější anamnestické údaje pacientky po zvládnutí akutní fáze otravy, telefonické sdělení vyšetřujících orgánů SNB), že požitým jedem byl Fosfothion. 10,30 hod. Zahájena specifická antidotní terapie 2-pyridinium-aldoxim-N-metyljodidem (2-PAM) (0,5 g dávka v nitrožilní infúzi s 500 ml 5 % glukózy).

Atropinizace udržována podkožními 0,5 mg dávkami, opakovanými v 0,5hod. intervalech. Terapie doplněna antibiotiky (PNC 2krát 600 000 a STM 2krát 0,5 g). Bezprostředně po podání reaktivátoru pozoroval ošetřující lékař výrazné zlepšení klinického stavu otrávené. Dýchání se stalo pravidelné, plynulé, jeho frekvence se upravila k normě. Postupně zmizela svalová ochablost a zlepšilo se i prokrvení kůže a viditelných sliznic.

11. 8. 1967

Mióza trvá. Pacientka afonická. Obj.: akce srdeční pravidelná, ozvy jasné, ohraničené. P 84/min., TK 125/80. Na plicích chropy velkých bublin. **Terapie:** 2-PAM 0,5 g v nitrožilní infúzi se 400 ml 5% glukózy. PNC a STM ve stejném rozsahu. Udržovací dávky atropinu (1 mg i. m. 2krát denně).

12. 8. 1967

Pacientka plně orientována, subj. bez větších obtíží. Emoční labilita. **Terapie:** PNC a STM ve stejných dávkách.

16. 8. 1967

Pacientka začíná chodit. Obj. nález na plicích normální. Mióza trvá. Akomodační křeče.

21. 8. 1967

Vysazena antibiotika. Z příznaků otravy přetrvává pouze mióza s poruchami akomodace.

23. 8. 1967

Přechodné stenokardické obtíže, zejména ve spánku.

1. 9. 1967

Propuštěna do domácího ošetření. Přetrvávají akomodační potíže.

Změny v aktivitě krevních cholinesteráz

Aktivita ChE v plazmě a erythrocytech byla stanovována elektrometricky [Standard Methods of Clinical Chemistry 3, 1961, 93 — 98]. První vzorek krve byl odebrán před infúzí 2-PAM (přibližně za 12 hod. po otravě), druhý po infúzi (asi za 15,5 hod. po otravě). Odběry pokračovaly ve 24hod. intervalech až do posledního dne hospitalizace. Naměřené hodnoty jsou znázorněny na přehledném grafu.

Vzhledem k tomu, že u sledované pacientky není známa její individuální norma, mohou být zjištěné hodnoty srovnány pouze s kontrolními hodnotami, které pro použitou elektrometrickou metodu uvádí Michel [1949] (průměrná

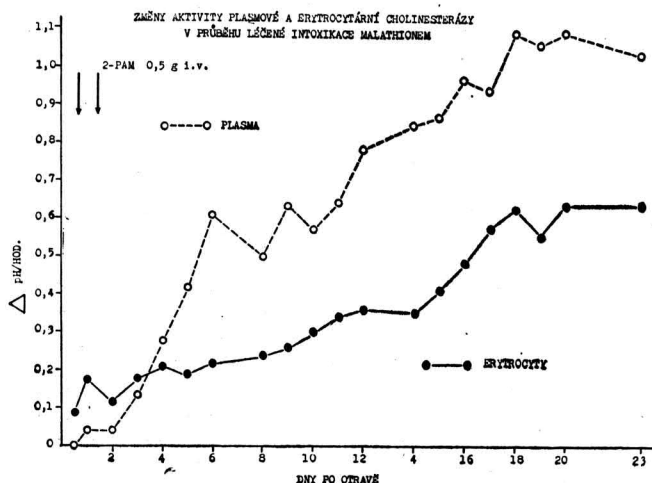
aktivita plazmové ChE 0,703 Δ pH/hod., erythrocytární ChE 0,753 Δ pH/hod.) a nověji Hecht se Stillgerem [erythrocytární ChE pro ženy 0,75 $\pm$ 0,069 Δ pH/hod.].

V době přijetí pacientky na interní kliniku byla plazmová ChE inhibována prakticky na 100 % a erythrocytární ChE na 88 %. První dávka 2-PAM zvýšila hladinu aktivního enzymu v erythrocytech na 24 % normy, zatímco aktivita plazmové ChE dosáhla přibližně 6,4 % normy. Druhá dávka 2-PAM, podaná asi za 35 hod. po otravě, hladinu aktivity v plazmě prakticky neovlivnila a u erythrocytární ChE vedla dokonce k mírné inhibici. V dalším průběhu je mezi oběma enzymy výrazný rozdíl. Aktivita v plazmě se upravuje podstatně rychleji než aktivita v erythrocytech. Vzestup je velmi strmý mezi 3.—6. dnem otravy, od 7.—11. dne kolísá aktivita přibližně na stejné úrovni a od 12.—17. dne pokračuje její zvyšování mírnějším tempem. Od 18. dne převyšuje dokonce průměrné hodnoty normy, uváděné v literatuře [Michel 1949] a do 23. dne se již prakticky nemění. Vzestup aktivity erythrocytární ChE je až do 14. dne otravy povlnný. Mezi 15.—18. dnem je úprava rychlejší a od 18.—23. dne hodnoty kolísají okolo dosažené úrovně (84 % normy).

Diskuse

První dávka 2-PAM byla otrávené podána za 15 hod. po požití jedu. Zvýšila aktivitu v erythrocytech ze 12 na 24 % normy. Aktivitu v plazmě však prakticky neovlivnila. Vzhledem k tomu, že byla injikována dávka dostatečně vysoká (0,5 g i. v.), je možné hledat vysvětlení především v pokročilé transfosforylaci ChE (přeměna inhibovaného enzymu na nereaktivovatelnou formu). Ze stejného důvodu se pravděpodobně neprojevilo ani opakované podání téhož oximu za 35 hod. po otravě, tj. přibližně za 20 hod. po první injekci. Jako další faktor se mohlo uplatnit i toto přerušení účinné hladiny oximu v krvi. Uvedené vysvětlení je v soulasu s klinickými zkušenostmi jiných autorů [Crowley a Johns 1966]. Malé ovlivnění hladiny ChE v krvi v prvních dvou dnech otravy však na druhé straně kontrastuje s výrazným klinickým efektem první dávky oximu, který pozoroval u své pacientky ošetřující lékař. Rozpor by mohl vyplývat ze skutečnosti, že krev není pro Malathion pravděpodobně rozhodující zásahovou oblastí. Vzdor tomu však zachycené změny v krvi plně potvrdily diagnostický význam stanovení aktivity ChE. S tak hlubokou inhibicí erythrocytární ChE (88 %) se setkáváme většinou pouze u inhibitorů ze skupiny alkylfosfátů [Edrmann, Sakai, Scheler 1958; Edrmann 1960; Edrmann, Clarmann 1963; Heath 1961, Koelle 1963; O'Brien 1960]. Pro stejný závěr svědčí i změny v aktivitě nespecifické ChE plazmové. Době přijetí na kliniku odpovídala úplná inhibice tohoto typu enzymu, která se za prvé dva dny intoxikace zmenšila pouze o 6,4 %. Další průběh změn až 23. dne hospitalizace odpovídá svou rychlostí

Graf 1



i rozsahem neosyntézy obou typů enzymu. Zachycený pokles aktivity je úměrný množství požitého preparátu (pacientka vypila přibližně 180 ml Fosfotionu 50, což odpovídá dávce 1286 mg čistého inhibitoru na kg váhy).

Popsaný případ dává podnět i k úvahám o taktice první odborné pomoci při otravách OFI.

Limitujícím faktorem úspěšného terapeutického zásahu specifickými antidoty je totiž u každého OFI především rychlost, s jakou vybíhá v otráveném organismu přeměna inhibované ChE na nereaktivovatelnou formu. Malathion patří v tomto smyslu mezi insekticida s relativně pomalým účinkem. Tím je možné vysvětlit i výrazný klinický efekt první dávky 2-PAM, která byla podána teprve po klinicko-laboratorním potvrzení diagnózy (za 15 hod. po otravě). U OFI s rychlejším účinkem by však takové zdržení mohlo znamenat ztrátu naděje na jakýkoli terapeutický efekt. Z uvedených důvodů by bylo vhodné podání 2-PAM na průkaz inhibice ChE v krvi nevázat. Takové rozhodnutí dovoluje ošetřujícímu lékaři vysoká tolerance tohoto oximu, prokázaná v pokusech na dobrovolnících, kteří snášeli bez větších potíží nitrožilně podané dávky v rozmezí 15–30 mg/kg [Jager a Stagg 1958].

Souhrn

V průběhu léčení suicidální otravy Malathionem byly elektrometricky sledovány změny v aktivitě plazmové a erytrocytární cholinesterázy. 2-PAM, podaný v 0,5g dávce za 15 hod. po požití insekticida, měl výrazný vliv na úpravu dechových poruch i celkového stavu pacienta. Hladina cholinesterázy v plazmě však nebyla specifickou antidotní terapií

prakticky ovlivněna a aktivita erytrocytární cholinesterázy se zvýšila pouze v nevelkém rozsahu. Zachycené změny však plně potvrdily význam stanovení aktivity cholinesteráz pro diferenciální diagnostiku otrav alkylfosfáty. V diskusní části sdělení zaujmají autoři své stanovisko k taktice první odborné pomoci.

Literatura

1. Crowley, W. J., Johns, T. R.: Accidental malathion poisoning Arch. Neurol., 14, 1936, 611–616.
2. Erdmann, W. D.: Klinische Erfahrungen mit dem Antidot Piridin-2-aldoximmethiodid (2-PAM) bei E-605 Vergiftungen. Dtsch. med. Wschr., 85, 1930, 23:1014–1016.
3. Erdmann, W. D., Clarmann, M. V.: Ein neuer Esterase - Reaktivator für die Behandlung von Vergiftungen mit Alkylphosphaten. Dtsch. med. Wschr., 88, 1963/2, 45:2201–2203.
4. Erdmann, W. D., Sakal, F., Scheler, F.: Erfahrungen bei der spezifischen Behandlung einer E-605 Vergiftung mit Atropin und dem Esterase-reaktivator. PAM Dtsch. med. Wschr., 83, 1958, 1359–1362.
5. Heath, D. F.: Organophosphorus poisons. London, New York, Paris, Pergamon press Oxford, 1961.
6. Hecht, G., Stillger, F.: Normalwerte und individuelle schwankungsbreite der Acetylcholinesterase des Blutes. Z. klin. Chem. u. klin. Biochem., 5, 1967, 4:156–160.
7. Jager, B. V., Stagg, G. N.: Toxicity of diacetylmonoxime and pyridine-2-aldoxime methiodide in man. Bull. Johns Hopk. hosp., 102, 1958, 203–211.
8. Koelle, G. B.: Cholinesterase and anticholinesterase agents. Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer-Verlag, 1963.
9. König, J., Hynie, I., Kácl, K.: Tödliche suizidale Malathion-Vergiftung. Arch. Toxikol., 22, 1936, 129–136.
10. Marhold, J.: Přehled průmyslové toxikologie. Praha, Státní zdravotnické nakladatelství, 1964.
11. Michel, H. O.: An electrometric method for the determination of red blood cell and plasma cholinesterase. J. Lab. Clin. Med., 34, 1949, 1564–1568.
12. Murphy, S. D.: Malathion inhibition of esterases as a determinant of malathion toxicity. J. Pharmacol. exper. Therap., 156, 1966, 2:352–365.
13. O'Brien, R. D.: Toxic phosphorus esters. Academic press New York and London, 1960.
14. Standard Methods of Clinical Chemistry 3, 1961, 93–98. Academic Press New York and London 1961.
15. Zbírovský, M., Myška, J.: Insekticidy, fungicidy, rodenticidy. Praha, nakladatelství ČSAV, 1957.

Autoři práce děkují MUDr. Šístkovi z I. interní kliniky LFKU v Hradci Králové za laskavé poskytnutí klinického materiálu, použitého v tomto sdělení.