

Organofosfáty

Organofosfáty jsou skupina organických sloučenin fosforu, pro které je charakteristická vysoká lipofilie a především **schopnost inhibovat acetylcholinesterázu (AChE)**.

Toxikologie organofosfátů

Toxikokinetika

Organofosfáty se **absorbují velmi rychle**. Mohou se vstřebávat **transdermálně** (velmi dobře i přes neporušenou kůži), být **vdechováni** nebo požití **perorálně**. Díky svojí vysoké lipofilii se velmi snadno koncentrují v nervové tkáni, kde se nachází místo jejich toxikologického účinku.

Metabolismus organofosfátů je různý u různých sloučenin. Může vést k detoxifikaci (např. malathion) nebo také k aktivaci.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku organofosfátů spočívá v **ireverzibilní inhibici AChE**, pro kterou je organofosfát tzv. „sebevražděným“ substrátem. Po rozštěpení **zbytek molekuly organofosfátu zůstává ireverzibilně vázán v aktivním místě AChE**.

Při štěpení acetylcholinu se uvolňuje cholin a acetylový zbytek zůstává vázaný na serin (203) v aktivním místě AChE. Tato vazba je hydrolyzována v řádu milisekund. Inhibitory AChE jsou potom látky, které jsou substráty AChE, ale po rozštěpení vytváří v aktivním místě stabilnější vazbu. Vazba reverzibilních inhibitorů (fysostigmin) je pak hydrolyzována v řádu hodin, čímž se sníží aktivita enzymu. Po navázání zbytku organofosfátů do aktivního místa AChE dochází k procesu degenerace aktivního místa zvanému „aging.“ Po něm již není možné dosáhnout disociace vazby ani podání antidota.

Symptomy

Počáteční symptomy jsou závislé na způsobu intoxikace. Při zasažení parami je jako první postiženo oko a dýchací soustava, při perorálním požití se otrava jako první projeví zasažením gastrointestinálního traktu. Dále se vyvíjejí typické příznaky otravy acetylcholinem, jako jsou:

- **nadměrná salivace a pocení,**
- **únik moči a stolice,**
- **svalové fascikulace až paralýza,**
- **zmatenost, ataxie, ztráta reflexů až koma.**

Smrt při akutní intoxikaci je následkem **bronchospasmu a paralýzy dýchacího svalstva**.

Pozdní neurotoxické účinky nastupují asi 14 dní po otravě, kdy v důsledku poškození svalových plotének a demyelinizace motoneuronů dochází ke těžkým obrnám a atrofii svalstva.

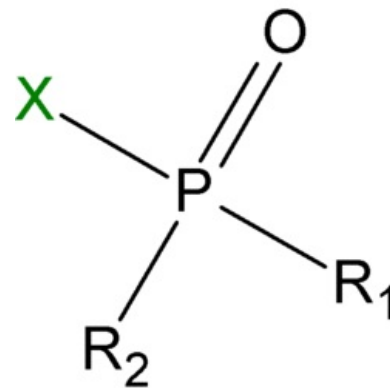
Terapie

Terapie spočívá v zabezpečení životních funkcí, zamezení pronikání jedu do organismu (opuštění zamořeného prostoru, odstranění kontaminovaného oblečení), následně podání **atropinu (při těžších otravách skopolaminu, benaktyzinu)**:

Atropin 2–5 mg intravenózně, v intervalu 5–15 minut, opakovat až do zřetelné atropinizace (kontrola podle suchosti sliznice dutiny ústní, popř. podle množství bronchiálního sekretu u intubovaných pacientů). Tolerance atropinu je u otrav organofosfáty velmi vysoká. Jednotlivé dávky u dětí: 1–3 mg.

Dále podáváme reaktivátory AChE a antikonvulziva. **Reaktivátory jsou látky, které dokážou uvolnit organofosfáty z vazby na AChE; atropin potom jako antagonist acetylcholinu snižuje jeho účinek na receptorech. Mezi reaktivátory AChE patří:**

- pralidoxim
- obidoxim
- methoxim
- trimedoxim



Obecný vzorec organofosfátu

R₁ a **R₂** jsou obecné vzorce uhlovodíkové zbytky, respektive jejich deriváty, které upravují fyzikálněchemické vlastnosti organofosfátu. Mohou to být např. *alkyl, alkoxyskupina, aminoskupina*. **X** je potom snadno odštěpitelná skupina, která odstupuje při rozštěpení a zbytek se váže na AChE. Může to být např. *halogen, kyanidová skupina, nebo thioskupina*.

- HI-6

Reaktivátory musí být **podány nejlépe minuty, maximálně hodiny po otravě**, protože komplexy AChE s organofosfátovými zbytky se časem stávají rezistentními proti podání reaktivátorů.

Dále se při otravě používá **symptomatická terapie**, například podání diazepamů proti křečím. Na pozdní následky otravy není doporučená terapie.

Příklady organofosfátů

Insekticidy

Organofosfáty bývají často používány v přípravcích k hubení hmyzu; příklady látek: **parathion, dimethoát, fonofos, malathion** a mnohé další.

Bojové látky

Mezi organofosfáty patří také bojové toxické látky jako , **sarin** nebo **novičok**. *Historicky uváděny soman, tabun.*

Nepřímá cholinomimetika

Některé organofosfáty se používaly také v lékařské praxi, příkladem budiž **paraoxon**, který byl kdysi dávno indikován jako miotikum. Dnes se jako nepřímá cholinomimetika používají výhradně látky ze skupiny reverzibilních inhibitorů AChE.

Odkazy

Související články

- Parasympatomimetika
- Nepřímá parasympatomimetika

Zdroj

- MLADĚNKA, Přemysl. *Acetylcholin* [přednáška k předmětu Farmakologie, obor Farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzita Karlova]. Hradec Králové. duben 2011. seminář z farmakologie.

Použitá literatura

- VOPRŠALOVÁ, Marie a Pavla ŽÁČKOVÁ. *Základy toxikologie pro farmaceuty*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2000. 0 s. ISBN 80-7184-282-6.
- Příbalový leták / Souhrn údajů o přípravku Toxogonin (<https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=PI172865.pdf&type=pil&as=toxogonin-pil>)