

# 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.

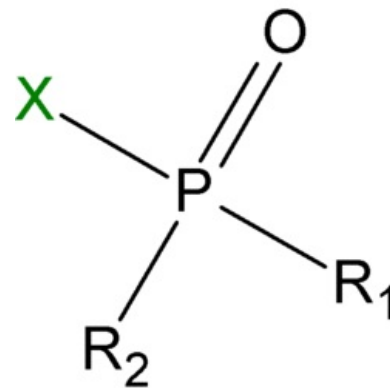
### Terapie

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**

**R<sub>1</sub>** a **R<sub>2</sub>** 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 doporučena 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>)