

## ZATRUCIA NIEKTÓRYMI ZWIĄZKAMI FOSFOROORGANICZNYMI NA TLE STOSOWANIA LEKÓW FENOTIAZYNOWYCH

STANISŁAW W. ANDRZEJEWSKI

Wojskowa Akademia Medyczna, Łódź

Ustalenie właściwego postępowania leczniczego w przypadkach zatruc związkami fosforoorganicznymi pozostaje nadal sprawą otwartą. Również rozpoznanie zatrucia jest często sprawą trudną do ustalenia.

Stany drgawkowe, towarzyszące zatruciom pestycydami z grupy związków fosforoorganicznych, wymioty i występujące niekiedy stany niepokoju ruchowego nasunęły wskazanie stosowania przy tych zatruciach leków fenotiazynowych, jak chloropromazyna i in. Zachętą do tego były wyniki prac doświadczalnych na zwierzętach oraz obserwacje kliniczne ludzi, bowiem wykazano w nich, że pochodne fenotiazynowe wpływają korzystnie na przebieg zatrucia związkami fosforoorganicznymi.

Niedawno autorzy amerykańscy wysunęli zastrzeżenie co do słuszności stosowania leków fenotiazynowych w leczeniu osób zatrutych związkami fosforoorganicznymi. Zastrzeżenie to wysunięto po niepomysłnym przebiegu leczenia robotnika, opylającego drzewa owocowe mieszaniną fosdrinu z parationem.

G a i n e s, po wykonaniu badań na szczurach, którym podawał wielokrotnie promazyne i chloropromazyne po zatruciu *per os* parationem, wysunął wniosek, że pochodne związków fenotiazynowych potęgują działanie trujące związków fosforoorganicznych. Przytoczył również podobne wyniki działania chloropromazyny po zatruciu fosdrinem.

Chloropromazyna, główny przedstawiciel leków fenotiazynowych, obok obwodowego i ośrodkowego działania sympatykolitycznego, ganglioplegicznego, wpływu hamującego na sferę ruchową odznacza się także ośrodkowym działaniem cholinolitycznym.

Steiner i Himwich, badając reakcję wzbudzenia u królików z przeciętym mózgowiem w okolicy przedmostowej, wykazali, że chloropromazyna odwraca stan wzbudzenia po podaniu ezeryny, czy acetylocholino. Z badań tych wynika, że chloropromazyna działa podobnie do atropiny, choć nieco słabiej. W reakcji wzbudzenia odgrywa rolę układ

aktywacji w między- i śródmózgowiu posiadający właściwości cholinergiczne.

W poszukiwaniu antycholinergicznych substancji, które wspomagałyby działanie atropiny w zatruciu królików Sarinem, Wills wymienia chlorpromazynę, jako związek aktywny. Wśród innych autorów, Jagiełło wykazuje skuteczność zapobiegawczego stosowania pochodnych fenotiazynowych u myszy, zatrutych Tabunem.

Według Da Cruza chlorpromazyna i związki pokrewne wpływają także hamująco na metabolizm tkanki mózgowej. Wiąże się z tym hamujący wpływ chlorpromazyny na aktywność esterazy cholinowej mózgu i krwi. Esteraza ta jest enzymem wrażliwym na wiele związków chemicznych wprowadzonych do ustroju, jak np. alkohol etylowy. Już samo tylko obniżenie pH powoduje nieznaczne zahamowanie jej aktywności. Całkowite zahamowanie aktywności esterazowej w mózgu dziecka powstaje przy stężeniu  $200 \mu\text{g/g}$  tkanki tj. około  $6 \times 10^{-4} \text{ M/kg}$  tkanki. Są to wartości około 1000 razy wyższe, niż ilości związków fosforoorganicznych, wywołujące efekt całkowitego zahamowania aktywności esterazy cholinowej.

Acetylocholina wyzwolona w zatruciach związkami fosforoorganicznymi nie rozkładana przez zahamowaną acetylocholinesterazę staje się źródłem zaburzeń kształtujących obraz zatrucia. Według aktualnych poglądów, jej rola, jako neurohormonu, jest podwójna:

— jako bezpośrednio działającego czynnika, wyzwalanego przez zakończenia włókien osiowych;

— jako czynnika, który pobudza uwolnienie dalszych porcji acetylocholino lub innego neurohormonu, niezbędnych do rozprzestrzenienia bodźca. Acetylocholina jest równocześnie regulatorem przepuszczalności i aktywnego transportu przez niepobudliwe błony.

W zatruciach fosforoorganicznymi pestycydami mamy więc do czynienia z daleko posuniętą sensybilizacją synaps nerwowych, zwojów nerwowych i płytek nerwomięśniowych, co można prześledzić na odciętych i nieodciętych synapsach górnego zwoju szyjnego kota.

Pestycydy fosforoorganiczne przedstawiają sobą grupę związków różnicowanych pod względem toksyczności i działania farmakodynamicznego u człowieka i zwierząt, mimo, że wszystkie są inhibitorami esterazy cholinowej. Rolę leków fenotiazynowych w postępowaniu leczniczym przy zatruciach pestycydami fosforoorganicznymi można tymczasem sformułować następująco: leki fenotiazynowe wydają się pomocnymi w leczeniu zatruc, przy których stosuje się, jako podstawowe środki, atropinę i PAM pod warunkiem, że ich dawkowanie będzie ostrożne i dostosowane do stanu chorego. Przyczyną dla której winna być przedsięwzięta ostrożność podczas ich stosowania to:

- duża rozpiętość efektów farmakodynamicznych,
- odwracalne działanie inhibicyjne na aktywność esterazy cholinowej mózgu i krwi, które ma prawdopodobnie charakter ochronny, widoczny w przypadkach zapobiegawczego stosowania leków fenotiazynowych i ad-dycyjny w przypadkach ich podawania po zatruciu fosforoorganicznymi pestycydami.

## LITERATURA

1. Arterberry J. D., Bonifaci R. W., Nash E. W., Quinby G. E., J.A.M.A. 182, 848, 1962.
2. Dahlbom R., Diamant H., Edlund T., Ekstrand T., Holmstedt B., Acta Pharm. et Toxic. (Danem.) 9, 1963, 1953.
3. Frada G., Gucciardi G., Med. Lav. 50, 645, 1959.
4. Gaines T. B., Science, 138, 1260, 1962.
5. Holtz P., Westermann E., Arch. exp. Path. u. Pharmac. 237, 211, 1959.
6. Jagiello W., Lekarz Wojskowy, 34, 758, 1961.
7. Johannesson Th. a Lausen H. H., Acta Pharm. et Toxic., 18, 398, 1961.
8. Koelle G. B., J. Pharmacy a. Pharmacol, 14, 65, 1962.
9. Koelle G. B., Volle R. L., Holmstedt B., Karczmar A. G., O'Brien R. D., Science, 141, 63, 1963.
10. Steiner W. G., Himwich T. E., Science, 136, 873, 1962.
11. Warren M. C. Conrad J. P., Bocian J. J., Hayes M., J.A.M.A. 184, 266, 1963.
12. Wills J. H., J. Med. Pharm. Chem. 3, 353, 1961.
13. Wyke B., Brain function and metabolic disorders, Butterworth, London, 1963.
14. Zavon M. R. — przyt. za Gaines'em (4).
15. Da Cruz — przyt. za Arterberry (1).