

Andrej Markota¹, Andreja Sinkovič²

Zastrupitev s pesticidi

Intoxication with Pesticides

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pesticidi – zastrupitev

Pesticidi so snovi, ki jih uporabljamo za zatiranje škodljivcev, plevelov in rastlinskih bolezni. Kljub številnim zakonskim omejitvam je njihova uporaba močno razširjena. Zaradi široke uporabe in dostopnosti so prisotne zastrupitve pri človeku. V prispevku so opisani najpogosteje uporabljeni pesticidi v Sloveniji, njihov način delovanja, klinična slika in zdravljenje akutnih zastrupitev s pesticidi.

ABSTRACT

KEY WORDS: pesticides – poisoning

Pesticides are agents intended for killing, preventing, repelling or mitigating any pest. They continue to be used extensively despite limiting regulations in many countries. Their widespread use and availability have contributed to making pesticide poisoning relatively common. The following text focuses on the most frequently used pesticides in Slovenia, along with their toxicology, diagnostic evaluation and management of patients after pesticide poisoning.

¹ Andrej Markota, dr. med., Oddelek za internistično intenzivno terapijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.

² Prof. dr. Andreja Sinkovič, dr. med., Oddelek za internistično intenzivno terapijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.

UVOD

Pesticidi so sredstva, ki jih uporabljamo za uničevanje škodljivcev na rastlinah in živalih. Mnogi delujejo škodljivo tudi na človeka, kjer lahko povzročajo akutne ali kronične zastrupitve. Zastrupitve s pesticidi so pogostejše v državah v razvoju, kjer znaša incidenca akutnih zastrupitev s pesticidi od 17 do 180/100.000 (1). Visoke stopnje incidence zastrupitve s pesticidi so prisotne v državah, kjer je poleg ključnih zastrupitev pogosta uporaba pesticidov v samomorilne namene (Šri Lanka) (1). V Sloveniji je incidenca zastrupitev s pesticidi nizka, tako smo po podatkih pridobljenih na Oddelku za medicinsko statistiko in socialno medicino Univerzitetnega kliničnega centra Maribor (UKC Mb) v UKC Mb od leta 1997 zabeležili skupno 25 primerov naključnih in namernih zastrupitev s pe-

sticidi, v letu 2008 do 31. 7. pa en primer (tabela 1).

Na dan 5. 7. 2008 je bilo v Sloveniji registriranih 349 pripravkov, v katerih je okoli 240 različnih aktivnih sestavin (2). V Sloveniji na leto porabimo približno 8 ton pesticidov. Delimo jih na več skupin (tabela 2).

V prispevku bomo predstavili najpogostejše uporabljene pesticide, njihovo toksikodinamiko in kinetiko, prepoznavanje in zdravljenje zastrupitve. Številni pesticidi povzročajo akutne in kronične zastrupitve, vendar se bomo osredotočili na akutne zastrupitve.

Glede na način delovanja razdelimo najpogostejše uporabljene pesticide na štiri skupine:

- antiholinesterazni pesticidi,
- organoklorni pesticidi (insekticidi),
- pesticidi, ki zmanjšujejo oksidativne procese v organizmu (ditiokarbamati) in
- herbicidi.

Razen zgoraj omenjenih poznamo še pesticide, ki povečajo oksidativne procese v organizmu (dinitrofenoli), ki so v Sloveniji prepovedani in jih v prispevku ne obravnavamo. Osredotočili smo se na škodljivo delovanje aktivnih sestavin, vendar je možna zastrupitev tudi s topili in ostalimi dodanimi sestavinami (4).

ANTIHOLINESTERAZNI PESTICIDI

Osnovna skupna lastnost te skupine pesticidov je zavora encima acetilholinesteraze (AChE) v sinapsah. Uporabljajo se večinoma kot insekticidi. Ločimo dve skupini antiholinesteraznih pesticidov: organofosphate in karbamate. Razlikovanje med njimi je pomembno, saj zastrupitev s karbamati hitreje nastopi,

Tabela 1. Število zastrupitev s pesticidi v UKC Maribor v letih 1997–2008.

Leto	Št. zastrupitev
1997	4
1998	4
1999	2
2000	2
2001	5
2002	3
2003	5
2004	1
2005	1
2006	1
2007	3
2008 (do 31. 7.)	1
Skupaj	25

Tabela 2. Razdelitev pesticidov.

Pesticid	Namen	Skupina
insekticidi	sredstva za uničevanje insektov	antiholinesterazni pesticidi, organoklorni pesticidi
fungicidi	sredstva za uničevanje glivic in bakterij	ditiokarbamati
herbicidi	sredstva za uničevanje rastlinja in plevela	parakvat, organoklorni pesticidi
rodenticidi	sredstva za uničevanje glodalcev	kumadini, strihnin
limacidi	sredstva za uničevanje mehkužcev	organoklorni pesticidi
akariocidi	sredstva za uničevanje pršic	antiholinesterazni pesticidi, organoklorni pesticidi
nematocidi	sredstva za uničevanje nematodov	ditiokarbamati

daje lažjo klinično sliko in zahteva drugačno zdravljenje kot zastrupitev z organofosfati (3, 4).

Organofosfatni pesticidi

K organofosfatnim pesticidom štejemo paration (Folidol), malation (Radation P-5) in številne ostale spojine. Razvili so jih med 2. svetovno vojno kot živčne bojne strupe (sarin, soman), v 60-ih letih so jih pričeli uporabljati kot učinkovite pesticide (6). Zaradi svojega strupenega delovanja so bili v zadnjih letih številni prepovedani, v uporabi pa ostajajo bolj selektivni in varni organofosfati, ki kljub temu delujejo škodljivo.

Farmakokinetika

Organofosfatni pesticidi vstopajo v organizem preko kože, skozi prebavila ali preko dihal. Do naključne zastrupitve najpogosteje pride skozi kožo ali po vdihavanju aerosola pri škropljenju, zastrupitev skozi usta se pojavlja po zaužitju v samomorilne namene ali pri naključnem zaužitju s hrano (4). Presnavljajo se v jetrih preko citokroma P450, izločajo se preko ledvic. Serumske razpolovne dobe različnih organofosfatov se med seboj razlikujejo; razpolovna doba za malation znaša približno 3 ure, za paration okoli 2 dni (6).

Farmakodinamika

Po kratkem obdobju povratne zavore AchE delujejo organofosfati predvsem kot nepovratni zaviralci AchE, saj v nekaj urah povzročijo tudi spremembo v strukturi encima. Spremenjen encim ni več aktiven in je za ponovno aktivacijo sinapse potrebna sinteza novih encimov (4). V sinapsah se zato kopiči acetilholin (Ach), kar povzroči prekomerno vzdraženje na postsinaptičnih receptorjih, čemur sledi zavora prenosa signala preko sinapse. Ach deluje kot prenašalec na motoričnih ploščicah ter v centralnem in avtonomnem živčnem sistemu, predvsem parasimpatičnem, deloma tudi simpatičnem (4).

Klinična slika

Klinična slika ob zastrupitvi je posledica zavore muskarinskih, nikotinskih in centralnih receptorjev za Ach. V večini primerov se poja-

vi pri 50–60% zmanjšani aktivnosti AchE, pri nekaterih tudi pri 25% zmanjšanju aktivnosti tega encima. Posledično pride do močne aktivacije parasimpatičnega avtonomnega živčnega sistema. Muskarinski učinki so mioza, bradikardija, bronhospazem, močna bronhialna sekrecija, znojenje, slinjenje, solzenje, bruhanje, krči v prebavilih. Nikotinski učinki so mioklonus, fascikulacije, motnje akomodacije, centralni učinki pa tremor in motnje dihanja. Pomagamo si s kratico SLUD (salivacija, lakrimacija, uriniranje, defekacija) (7).

Blage zastrupitve se kažejo s spošnimi znaki zastrupitve (slabost, bruhanje, driska), glavobolom, omotico, vendar bolnik še lahko hodi. Aktivnost AchE je zmanjšana na 20–50%. Ko je aktivnost AchE zmanjšana na 10–20% se pojavijo motnje vida z miozo, fascikulacije, bolnik težko govori in in hodi. V najhujših primerih (aktivnost AchE pod 10%) se pridruži težko dihanje, prisoten je bronhospazem, lahko se razvije flakcidna tetrapareza, bolnik je nezavesten (4). K motnjam zavesti prispevajo še organska topila, ki so ponavadi dodana pripravku. Smrt nastopi zaradi zastoja dihanja (posledica paralize dihalnih mišic, bronhialne hipersekrecije in bronhospazma ali centralnega zastoja dihanja) (3, 4).

Zdravljenje

Zastrupljenca je potrebno čim prej umakniti iz kontaminiranega prostora, če je to potrebno, predvsem pa preprečiti nadaljnjo absorpcijo. Pri zastrupitvi preko kože ali preko dihal moramo čim prej odstraniti kontaminirana oblačila in zastrupljenca umiti. V primeru zaužitja moramo bolniku izpirati želodec do čistega, dati aktivno oglje in odvajalo. Pri dekontaminaciji je pomembna osebna varnostna oprema zdravstvenega osebja, saj so možne naključne zastrupitve pri oskrbi zastrupljencev (3, 5). Odstranitev adsorbiranega strupa na adsorbensu (živalskem oglju) iz črevesa je še zlasti pomembno, saj je za organofosfate značilna enterohepatična cirkulacija, ki podaljša in poglobi znake zastrupitve.

Začetno zdravljenje je tudi simptomatsko in pomeni zagotavljanje življenjskih funkcij, kot je vzdrževanje dihanja, normalnega tlaka in pulza (5, 7). Pri najtežjih zastrupitvah je tako potrebno bolnika intubirati in mehanično predihavati ter dajati infuzije tekočin.

Pri zastrupitvi z organofosfati je zdravljenje tudi ciljano s protistrupi. Poznamo dva protistrupa: atropin in protistrupe iz skupine oksimov, v Sloveniji predvsem obidoksim (Toxogonin®). Atropin deluje kot zaviralec muskarinskih acetilholinskih receptorjev. Dajemo ga v odmerku 1–3 mg intravensko in ponavljamo vsakih nekaj minut dokler se stanje ne izboljša (prenehanje bronhospazma in predvsem bronhialne sekrecije). Oksimi povzročajo ponovno aktivacijo zavrte AchE. Damo ga 1–2 g intravensko v 10 minutah, nadaljujemo 1–5 g na uro glede na klinično sliko, vendar le v prvih 12 do 24 urah, ko je zavora AchE še do neke mere povratna, pozneje uporaba oksimov več ni smiselna. Zdravljenje zastrupljenca lahko traja več dni ali celo tednov, še posebej pri lipofilnih oblikah organofosfatov (3–5, 7). Podaljšano je predvsem simptomatsko zdravljenje in/ali dajanje atropina iv., dokler ne pride do ustrezne tvorbe novega AchE.

Karbamati

Karbamati se najpogosteje uporabljajo kot insekticidi. Poznamo aldikarb (Aldikarb), karbaril (Karbaril), propoksur (Unden 50 WP), karbofuran (Geocid G-5), karbosulfan (Pose 1,5-P) in druge. Podobno kot organofosfatni pesticidi delujejo kot zaviralci AchE, vendar povzročajo karbamati le prehodno in kratkotrajno zavoro AchE (4).

Farmakokinetika

Do zastrupitve lahko pride preko kože, ob zaužitju ali ob vdihavanju. Prvi znaki zastrupitve se pojavijo že v 15 min do 2 uri po stiku, popolnoma se izločijo v 24 urah. Težko prehajajo krvno-možgansko pregrado, zato je simptomatika centralnega živčnega sistema manj izražena (6).

Farmakodinamika

Delujejo kot zaviralci AchE, vendar je zavora prehodna zaradi spontane hidrolize. Sicer je mehanizem delovanja enak kot pri organofosfatih.

Klinična slika in zdravljenje

Klinična slika je podobna blažji zastrupitvi z organofosfati. Tudi tukaj se javljajo simpto-

mi in znaki sindroma SLUD, vendar prej in hitreje izzvenijo – že 30 min po stiku s karbamati (4). Zdravljenje je enako kot pri zastrupitvi z organofosfati. Ob podporni terapiji poznamo antidot atropin, ki ga dajemo na enak način kot pri zastrupitvi z organofosfati. Oksimov pri zastrupitvi s karbamati ne uporabljamo, saj je zavora AchE le prehodna, uporaba oksimov pa lahko povzroči tudi poslabšanje stanja bolnika (4).

ORGANOKLORNI PESTICIDI (INSEKTICIDI)

Med organoklorne pesticide spadajo lindan (Lindan), diklor-difenil-trikloroetan (DDT), endosulfan (Thionex) in ostali. Najpogosteje se uporabljajo kot insekticidi, lahko tudi kot herbicidi. Pri človeku poznamo akutno in kronično zastrupitev.

Farmakokinetika

Zastrupitev lahko nastane zaradi zaužitja skozi usta, vdihavanja skozi dihala ali absorpcije preko kože. Organoklorni pesticidi so lipidofilni, zaradi česar so razpolovne dobe v serumu dolge (več dni do tednov, pri nekaterih do enega leta). Še zlasti dobro se kopičijo v tkivu dojke in v fetalnih tkivih, zaradi česar so koncentracije organoklornih pesticidov po rojstvu pri novorojenčku še višje kot pri materi in lahko povzročijo akutno zastrupitev. Presnavljajo se v jetrih in povzročajo indukcijo jetrnih encimov. Metaboliti so tudi strupeni. Večina se izloča preko žolča, vendar delež metabolitov vstopa v enterohepatično cirkulacijo (4, 6).

Farmakodinamika

Organoklorni pesticidi delujejo strupeno zaradi motenega transmembranskega prenosa ionov, predvsem Na⁺ in K⁺. DDT npr. poveča pretok Na⁺ in zmanjša pretok K⁺. Prekomembranski gradient ionov se poruši, kar povzroči spontano vzbujenje vzdražnih tkiv (predvsem nevronov, tudi mišic in srčne mišice). Poleg tega zavirajo delovanje encima Na-K ATP-aze, zaradi česar je zmanjšana hitrost repolarizacije akcijskega potenciala vzdražnih membran (4).

Klinična slika

Klinična slika pri zastrupitvah z organoklorinimi pesticidi je predvsem posledica delovanja na centralni živčni sistem, lahko so prizadeta še ostala vzdražna tkiva. Škodljivo delujejo tudi zaradi neposrednega draženja kože, oz. sluznic. Najbolj izražena je prizadetost centralnega živčnega sistema, ki se kaže z razdražljivostjo, motnjami ravnotežja, tremorjem, fascikulacijami, parestezijami vse do polno izraženih podaljšanih tonično-kloničnih krčev. Lahko se pojavijo srčne aritmije vse do prekatne fibrilacije. Splošni znaki zastrupitve, ki so običajno prisotni, pa so: slabost, splošno slabo počutje, bruhanje in glavobol. Izpostavljenost organoklorinim pesticidom lahko potrdimo z laboratorijskim določanjem njihove koncentracije v serumu, vendar ni soodvisnosti med serumskimi koncentracijami in klinično sliko (4).

Zdravljenje

Pri zastrupitvi je potrebno čim prej prekiniti nadaljnjo absorpcijo. Pri absorpciji preko kože zastrupljenca temeljito umijemo, pri čemer smo pozorni na lastno varnost (uporaba osebnih zaščitnih sredstev!). Pri zaužitju izpiramo želodec in damo aktivno oglje. Zaradi preprečevanja enterohepatične recirkulacije uporabimo holestiramin. Epileptične napade zdravimo z benzodiazepini. Protistrupa pri zastrupitvi z organoklorinimi pesticidi ne poznamo (3).

PESTICIDI, KI ZMANJŠUJEJO OKSIDATIVNE PROCESE V ORGANIZMU (DITIOKARBAMATI)

Ditiokarbamati se uporabljajo kot fungicidi in herbicidi. Poznamo karbendazim (Bavistin), mankozeb (Acrobat MZ), maneb, propineb in ostale. Gre za nestabilne spojine, ki so občutljive na svetlobo, vlago in toploto.

Farmakokinetika

Večinoma povzročajo lokalno draženje kože in sluznic, redko se razvije sistemska zastrupitev. Škodljivo lahko delujejo njihovi metaboliti.

Farmakodinamika

Delujejo kot zaviralci encimov, ki vsebujejo SH-skupine in na ta način zmanjšajo porabo kisika v organizmu. Poleg tega imajo tireostatični in teratogeni učinek.

Klinična slika

Poleg nespecifičnih znakov zastrupitve se lahko pojavijo hipotenzija, hipotermija in hipoglikemija. Zaradi draženja kože in sluznic se pojavijo razjede v ustih, bolečine v trebuhu, bruhanje in driska.

Zdravljenje

Zdravljenje je simptomatsko, protistrupa ne poznamo (3).

HERBICIDI

Herbicidi so sredstva za uničevanje plevela. Delimo jih v več skupin, vendar je velika večina herbicidov nizko toksičnih, nekateri med njimi so lahko kancerogeni. Večinoma delujejo dražeče na sluznice, v visokih koncentracijah dajejo splošne znake zastrupitve kot je slabost, bruhanje, glavobol (3). Med herbicide spadata dikvat (Reglone 200 SL) in parakvat, ki je sedaj v Sloveniji sicer prepovedan, vendar ga v številnih državah uporabljajo še na prejš (3). Parakvat je zelo učinkovit herbicid, v uporabi je od 60-ih let. Ob upoštevanju navodil proizvajalca naj bi bila uporaba varna, v primeru zaužitja pa pride do hude, celo smrtne zastrupitve (8). Obstajajo tudi novejši pripravki parakvata, ki jim je dodan emetik (gramokson) ali osmotski laksativ (magnezijev sulfat), kar poveča učinkovitost izpiranja želodca v primeru zastrupitve (9). Dikvat spada v isto skupino bipiridilskih derivatov, vendar ne povzroča pljučne fibroze in je manj toksičen (7).

Farmakokinetika

Najpogostejši način zastrupitve s parakvatom je zaužitje. Zastrupitev preko kože ali z vdihavanjem hlapov je možna, vendar je za zastrupitev potrebna dolgotrajnejša izpostavljenost raztopinam z visokimi koncentracijami parakvata (11).

Po zaužitju se absorbira okoli 5 % parakvata, prisotnost hrane v prebavilih zmanjša

absorbicijo. Najvišje plazemske koncentracije doseže parakvat po 1–2 urah, izloča se nespremenjen skozi ledvice. Razpolovna doba je okoli 12 ur pri normalnem delovanju ledvic, pri ledvični odpovedi je razpolovna doba močno podaljšana (do 120 ur). V organizmu se nabira v pljučih in ledvicah (4).

Farmakodinamika

Pri zastrupitvi so najbolj prizadeta pljuča, nato ledvice, jetra in ostali organi. Deluje močno dražeče in korozivno na kožo in sluznice. V pljučih se preko transportnega sistema za endogene amine aktivno transportira v pnevmocite tipa I in II, kjer se reducira v proste radikale in povzroča oksidativno poškodbo celice (4). Akutni alveolitis napreduje v nekaj dneh do tednih v pljučno fibrozo s težko in nepopravljivo dihalno stisko s smrtnim izidom (4, 11).

Klinična slika

Klinična slika je odvisna od količine zaužitega parakvata. Pri zaužitju 40 mg ali več se v nekaj urah razvije večorganska odpoved, vključno z dihalno odpovedjo (ARDS, korozivna poškodba dihal), akutno ledvično odpovedjo, lahko nastane nekroza srčne mišice in možganski edem. Zaužitje 20–40 mg je smrtno zaradi pljučne fibroze, ki nastane v nekaj dneh do tednih. Po zaužitju manj kot 20 mg se razvije pljučna fibroza, redkeje se razvije le ledvična odpoved, brez pljučne fibroze. Parakvat

deluje tudi neposredno dražeče na kožo in sluznice, zaradi česar se po zaužitju pojavijo močne bolečine v ustih, vratu in trebuhu, v ustih lahko zasledimo razjede (6, 11).

Zdravljenje

Zdravljenje je simptomatsko. Protistrupa ne poznamo. Pomembna je hitra izločitev strupa iz prebavil z izpiranjem želodca in uporabo aktivnega oglja. Izločanje lahko pospešimo z uporabo hemodialize ali hemoperfuzije (8). Forsirana diureza kot način izločanja parakvata ni uspešna, kljub temu pa je smiselna, saj preprečuje kopičenje parakvata v pljučih. V nekaterih študijah poročajo o uspešni uporabi protivnetnih zdravil, predvsem metilprednisolona, deksametazona in ciklofosfamida (10, 11). Zaradi dihalne odpovedi je pri zastrupitvi s parakvatom nujna uporaba kisika, kjer pa se moramo zavedati, da lahko povzročimo dodatno poškodbo pljučnega parenhima.

ZAKLJUČEK

Kljub temu, da se zastrupitve s pesticidi pogosteje pojavljajo v državah v razvoju, so prisotne tudi v razvitem svetu. Zaradi pogoste rabe, velike dostopnosti in različnih kliničnih slik, ki nastanejo kot posledica zastrupitve, je nujno poznavanje najpogostejših pesticidov, njihovega načina delovanja, klinične slike in zdravljenja zastrupitev.

LITERATURA

1. Thundiyil JG, Stober J, Besbelli N, et al. Acute pesticide poisoning: a proposed classification tool. *Bull World Health Organ* 2008; 86 (3): 205–9. Dosegljivo na: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/3/07-041814/en/index.html>
2. Dosegljivo na: <http://spletni2.furs.gov.si/FFS/REGSR/index.htm>
3. Bilban M. *Medicina dela*. Ljubljana: ZVD; 1999.
4. Chiang WK, Wang RY. Pesticide poisoning. In: Irwin RS, Rippe JM. *Intensive Care Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008. p. 1660–82.
5. Sungur M, Güven M. Intensive care management of organophosphate poisoning. *Crit care* 2001; 5 (4): 211–5.
6. Viccelio P. *Handbook of Medical Toxicology*. Boston: Little, Brown and Co; 1993.
7. Možina M, Jamšek M. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*. Tretja izdaja. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1444–500.
8. Hampson EC, Effeney DJ, Pond SM. Efficacy of single or repeated hemoperfusion in a canine model of paraquat poisoning. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 254 (2): 732–40.
9. Wilks MF, Fernando R, Ariyananda PL, et al. Improvement in survival after paraquat ingestion following introduction of a new formulation in Sri Lanka. *PLoS Med* 2008; 5 (2): E 58.
10. Sittipunt C. Paraquat poisoning. *Respir Care* 2005; 50 (3): 383–5.
11. Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, et al. Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. *Crit Care Med* 2006; 34 (2): 368–73.