

## Cvičení č. 4

### Insekticidy:

- Přípravky používané k hubení škodlivého hmyzu a členovců
- Použití v domácnosti, zemědělství, potravinářství, komunální hygieně atd.
- Dělení: dle mnoha kritérií
  - dle způsobu aplikace: fumigační; postřikové
  - dle typu účinku: účinné okamžitě po kontaktu, účinné okamžitě po požití, s reziduálním účinkem
  - dle chemického složení: chlorované insekticidy  
organofosfáty a karbamáty  
pyrethriny a pyrethroidy  
fenylpyrazoly  
neonikotinoidy  
ostatní



### Chlorované insekticidy

- Patří sem DDT, HCH, aldrin, endrin, heptachlor, toxafen, endosulfan a další
- Jsou velice stabilní, lipofilní a kumulují se v prostředí, mohou se transportovat vzduchem na velké vzdálenosti
- Dnes až na výjimky nepoužívané, ale existují staré nespoteřované zásoby, rezidua stále usazená v sedimentech, půdě, v potravním řetězci
- Podezřelé z karcinogenity, mutagenity, imunosuprese, poškození hormonální rovnováhy aj.

### Polycyklické chlorované insekticidy a cyklodieny (aldrin, endrin,...):

- 2 typy poškození zvířat:
  - akutní otrava: dnes nepopisována, zakázány již v 50.+60. letech 20. století
  - chronická otrava: depozice v tukové tkáni, eliminace do mléka – poškození následujících článků potravního řetězce (chronický účinek – imunosuprese, hormonální změny, poškození plodu a reprodukce...). Obvykle působí suma všech těchto starých insekticidů.

### HCH:

- Několik forem, toxický hlavně  $\gamma$  izomer nazývaný lindan
- Lindan byl využíván např. jako ektoparazitikum proti svrabu, či v lesnictví
- Inhibuje pravděpodobně GABA systém a Na/K ATPázu – příznaky průjem, zvracení, hyperaktivita svaloviny, křeče – akutní otravy stále možné, zakázán teprve v roce 2009
- Léčba je symptomatická

### DDT:

- U nás zakázáno používat v roce 1974, vyráběno do roku 1983 pro zahraniční odběratele
- Stále přetrvává v potravních řetězcích, největší problém, byl používán nejvíce
- Kumulace v tuku

- Pomalá přeměna: DDT → DDE a DDD
- Akutní toxicita - působí na nervovou soustavu – poškozuje Na<sup>+</sup> kanály, což vede k opakované repolarizaci nervových vláken a zvýšené svalové aktivitě.
- Při chronické expozici zasahuje DDT do metabolismu vápníku, což vyústí v měknutí skořápek vajec ptáků a plazů
- Při PA zkoumání nenacházíme žádné specifické poškození, pouze charakteristický zápach obsahu GIT po myšíně
- Metabolit DDE má xenoestrogenní účinek (je to antiandrogen a snižuje tvorbu testosteronu, což vede k feminizaci)!

### **Organofosfáty a karbamáty**

- Mají systémový účinek – aplikují se na rostlinu, vstřebají se do pletiva. Zde některé působí několik dní až týdnů (reziduální aktivita). Musí se striktně dodržovat ochranné lhůty!
- Resorpční jedy – vstupují do organismu všemi cestami
- Mají stejný mechanismus účinku, proto jsou tyto dvě skupiny uváděny spolu
- Dělení:

organofosfáty – 1. generace: fluorofosfáty + kyanofosfáty: bojové plyny v 1. sv. válce: sarin, soman, tabun - všechny zakázány válečnými dohodami, novičoky

- 2. generace: deriváty kys. pyrofosforečné: pesticidy, insekticidy: trichlorfon, dichlorvos; dnes méně používané
- 3. generace: deriváty kys. thio a dithiofosforečné: parathion, metathion, diazinon. Možná přeměna (oxidativní desulfurace) v játrech cytochromem P450 na toxickejší oxony (paraoxon, metaoxon)

karbamáty - dělení dle LD50: oxamyl, carbofuran (vysoce toxické)  
propoxur, pirimicarb (středně toxické)  
carbaryl (poměrně málo toxické)

- V organismu inhibují různé enzymy, nejdůležitější je Acetylcholinesteráza !!! (Pozor, tento enzym se nachází v nervové tkáni a v erythrocytech. V plazmě je butyrylcholinesteráza – ta se měří v rámci diagnostiky, ale její aktivita bývá snížena i v těhotenství, při akutní infekci nebo postižení ledvin – toto může ovlivnit interpretaci výsledků). Za otravu se bere pokles pod 50 % fyziologické normy.
- Organofosfáty tyto enzymy blokují ireverzibilně, karbamáty reverzibilně.

### **Mechanismus působení:**

- Vlivem blokády enzymu, který rozkládá acetylcholin, dochází k hromadění aktivního acetylcholinu na synapsích = zesílené cholinergní působení na hladkou svalovinu a na nervosvalovou ploténku

### Průběh otravy:

- typické pro savce, jiné druhy živočichů reagují méně výrazně

#### 1. stadium: PRODROMÁLNÍ

- nespecifické projevy postižení CNS: lekavost, bojácnost, úzkost, poruchy vidění, bolesti hlavy

#### 2. stadium: MUSKARINOVÉ

- plynule navazuje a prolíná se s prvním

- aktivace parasympatiku, ovlivnění muskarinových receptorů v GIT a na žlázách:

hypersalivace, slzení, pocení, nausea, vomitus, koliky, spontánní defekace a mikce, zvýšená sekrece v bronších a bronchokonstrikce, mióza !!!

#### 3. stadium: NIKOTINOVÉ

- navazuje na muskarinové, prolínají se příznaky všech stadií. Prognóza již obvykle infaustní.

- hyperaktivita kosterní svaloviny začíná od krku a hlavy, pak čistě klonické křeče, exitus obrnou dýchacího centra

**Pozor, po otravě při přežití často pozdní neurologické následky !!!**

### Patologicko – anatomický nález:

- Bývá nevýrazný a nesignifikantní
- Charakteristický je chemický zápach z kadaveru (hlavně u karbamátů)

### Léčba:

- Spíše v humánní medicíně jsou podávány reaktivátory acetylcholinesterázy = **oximy** (př. pralidoxim). Tyto, pokud jsou podány v prvním stadiu nebo na začátku muskarinového, váží organofosfát k sobě. Pokud už je mezi enzymem a OF vytvořena kovalentní pevná ireverzibilní vazba, jsou neúčinné. Nepodáváme u karbamátů – neúčinné, není kovalentní vazba (reverzibilní)!
- **Atropin:** nejprve atropinový test s dávkou 0,02 mg/kg - pokud po tak malé dávce nastoupí okamžitá suchost sliznic a okamžitá mydriáza – není to otrava OF. Musí dojít pouze k mírnému ústupu příznaků. Pokud je OF/Karb potvrzen, pak se dá 25 % terapeutické dávky (0,2-1 mg/kg) i.v., a poté přidáváme i.m. a to dlouhodobě, vždy když se opět objevuje mióza, přidáme další část atropinu.
- Křeče tlumíme **diazepamem** (snažíme se nepoužívat barbituráty – útlum dechového centra!!!!), bez této terapie zvíře hyne na vyčerpání.
- Doporučujeme přidat inhalaci kyslíku, infuzní terapii, korigovat acidózu.

### Pyrethriny a pyrethroidy

- Původní jsou pyrethriny – insekticidy izolované z Kopretiny starčkolisté (*Pyrethrum cinerariaefolium*).
- Pyrethroidy jsou jejich syntetické deriváty, které mají lepší účinnost a stabilitu.
- Používají se samotné nebo v kombinaci, nejčastěji s organofosfáty nebo karbamáty. Mohou být potencovány piperonylbutoxidem.
- Mají relativně nízkou toxicitu vůči savcům, výjimkou jsou mláďata, dále kočky a méně často psi bílé barvy.

- Jsou vysoce toxické pro kočky, fretky a ryby!!! z důvodu chybějícího/nízké hladiny enzymu glukuronyl-S-transferázy.
- Působí jako kontaktní i požerové insekticidy, fungují okamžitě – tzv. Knock down efekt

#### Mechanismus účinku:

- T (tremor) typ pyrethroidů zasahuje Na<sup>+</sup> kanály, které zablokují v otevřené poloze a díky opakovaným vtokům sodíkových iontů způsobují hyperexcitabilitu neuronů.
- CS typ (choreoatetóza+salivace) kromě otevření sodných kanálů inhibuje také GABA receptory

#### Klinické příznaky:

- Nástup do 1-3 hodin po požití, po kožním podání až do 48h; u T typu hlavně vyčerpávací třes, hypertermie, dehydratace, u CS typu hypersalivace, nausea, vomitus, svalové třesy, ataxie a taneční pohyby, dyspnoe.
- Při otravě inhalací (nadýchání pesticidu) rychlý průběh s infaustní prognózou.

#### Patologické vyšetření:

- Nenacházíme nic specifického

#### Léčba:

- Adsorbencia, u CS typu v případě hypersalivace a zvracení atropin, jinak symptomatická léčba. Při aplikaci na kůži důkladné omytí mýdlovou vodou a zamezení olizování.

#### Ostatní insekticidy

- **Bioracionální insekticidy** – syntetické analogy hmyzích hormonů – juvenilního nebo feromony (pro obratlovce netoxické)
- **Fenylpyrazoly**
  - hlavní látkou je fipronil, užíván jako ektoparazitikum (např. Frontline)
  - blokuje GABA receptory
  - GABA u hmyzu v periférii – přehnaná aktivita svalstva, úhyn v obrně
  - GABA u savců – hlavně v CNS – při předávkování nastupuje zvýšená dráždivost, poruchy koordinace, třes
  - Vysoce toxický pro včely – v zemědělství již zakázán (opožděný účinek, reziduální toxicita)
- **Neonikotinoidy**
  - Imidacloprid - používán hlavně jako antiparazitikum. Vysoce toxický pro včely, proto v ČR používán v zemědělství jen pro specifické účely (aplikace jen ve sklenících).
  - Inhibuje nikotinové receptory hmyzu (paralýza). Savčí receptory jsou málo citlivé.

## Stockholmská úmluva o POPs

Stockholm convention on persistent organic pollutants 2001



- Mezinárodní úmluva o ukončení nebo omezení používání těchto látek, které se kumulují v životním prostředí a téměř je nelze odbourat
- POPs = perzistentní organické polutanty
- Původně 12 látek (Dirty dozen), nyní 28 látek, které jsou zařazeny do tří příloh, tzv. Annexů:

Annex A: např. pesticidy aldrin, dieldrin, chlordan, endrin, heptachlor, HCH, mirex, toxafen, ale i průmyslové látky PCB, HCB a bromované zpomalovače hoření – požadavek na úplné ukončení výroby a používání

Annex B: např. DDT – požadavek na co největší omezení (prozatím není možno úplně ukončit). Použití v Africe a Asii – na původce malárie, po období bez používání nižší výskyt rezistence, levný – chudé země.

Annex C: polychlorované dibenzodioxiny (PCDD) a dibenzofurany (PCDF) – toto nejsou cíleně vyráběné látky, ale vedlejší/odpadní produkty při výrobě např. pesticidů či spalování plastů a dalších chlorovaných sloučenin. Požadavek je na zavedení technologií, kde jich vzniká co nejméně.

---

Praktická část: Stanovení DDT plynovou chromatografií (princip + ukázka měření)  
Stanovení aktivity butyrylcholinesterázy v plazmě