

TOXIKOLOGIE

NAUKA O ŠKODLIVÉM PŮSOBENÍ LÁTEK NA ŽIVÝ ORGANISMUS

- základy toxikologie položil v 16. stol. Paracelsus
- jeho výrok, že „všechny látky jsou jedy, toliko správná dávka odlišuje lék od jedu“ se stal základem vědeckého náhledu na toxicitu
- jedem je každá látka, organismu cizí, která jej poškozuje chemicky nebo fyzikálně

TOXIKOLOGIE

- nejen suma poznatků o jedech a jejich účincích
- zabývá se vzájemným působením chemických látek a živého organismu
- stojí na biologických a chemických základech
- má stránku popisnou, experimentální a teoretickou
- je příbuzná farmakologii, která studuje příznivé i nepříznivé účinky léčiv

TOXIKOLOGIE

Aplikovaná odvětví toxikologie:

- popisná toxikologie – popis poškození org.
- predikční toxikologie – odhad toxicity ze struktury látky
- soudní lékařství – způsoby, jak prokázat otravu
- klinická toxikologie – diagnóza a léčení otrav
- průmyslová toxikologie – otravy v průmyslu
- toxikologie psychotropních a omamných látek
- ekotoxikologie
- toxikologie potravin a aditiv
- toxikologie agrochemikálií – pesticidů, hnojiv

Toxikologie – vymezení pojmů

- **Jed** = toxická látka: látka, která může vyvolat škodlivý účinek - **otravu**.
- Otrava (intoxikace) – poškození životních funkcí organismu v důsledku působení jedovaté látky.
- Rozhodujícím faktorem je **dávka**. Za jedy považujeme ty látky, které jsou schopny vyvolat otravu již v malých dávkách.
- Dávkou rozumíme množství látky, která se dostane do organismu (je absorbována).
- **Xenobiotikum** - cizorodá látka, látka, která je organismu cizí, za normálních okolností se v něm nevyskytuje, není produktem ani meziproduktem fyziologického metabolismu.
- Jedy jsou děleny do kategorií podle dávky, která je schopna usmrtit průměrného dospělého člověka (70 kg). Toto třídění vychází pouze z akutního účinku!

Stupnice toxicity chemických látek

Kategorie	Přibližná smrtelná dávka po požití v mg/kg celkové množství pro člověka		Příklad
1. prakticky netoxické	> 15 000	víc než litr	BaSO ₄ , destilovaná voda
2. málo toxické	5 - 10 000	půllitr až litr	ethanol (toxicita ethanolu je vyšší u dětí, smrtelná dávka je asi 3,5 g/kg)
3. mírně toxické	500 - 5 000	půldeci až půllitr	NaCl , FeSO ₄
4. silně toxické	50 - 500	lžička až půldeci	Cd ²⁺ , Pb ²⁺ , methanol
5. extrémně toxické	5 - 50	7 kapek až lžička	BaCO ₃ , KClO ₃
6. supertoxické	< 5	stopa, méně než 7 kapek	nikotin, As ³⁺ , botulotoxin, tetrachlordibenzodioxin

Účinky jedů

- Rozmanitá škála účinků od lehké nevolnosti, přes poruchy zažívání, nervové soustavy, až po smrt.
- Akutní účinek – otrava se projeví bezprostředně po jednorázové dávce jedu (akutní otrava).
- Chronický účinek – poškození zdraví se projeví po dlouhodobém styku s látkou (chronická otrava).

Účinky jedů

Akutní otrava

- jednorázová vyšší dávka nebo krátkodobá inhalace vyšších koncentrací

Chronická otrava

- opakované malé dávky nebo dlouhodobé vdechování nižších koncentrací

Účinky jedů

- Akutní a chronické účinky vyvolané stejnou látkou se mohou navzájem značně lišit.
- Tytéž látky mohou zpravidla způsobit jak akutní, tak chronickou otravu.

Účinky jedů

- Podle místa působení můžeme účinky jedů dělit na lokální a systémové.
 - lokální – cizorodá látka působí na místě vstupu (pokožka, sliznice dýchacího nebo zažívacího traktu)
 - systémový - cizorodá látka působí po distribuci do organismu na jiném cílovém místě systému

Účinky jedů

- Podle způsobu působení rozlišujeme:
 - přímý toxický účinek
 - biochemický účinek
 - imunotoxický účinek
 - mutagenitu
 - karcinogenitu
 - teratogenitu

Účinky jedů

Přímý toxický účinek

- Látka působí pouhou svou přítomností na kritickém místě v organismu, aniž by se vážala na receptor, či reagovala s cílovými molekulami.
- Dochází k poškození či odumření buněk.

Účinky jedů

Biochemický účinek

- Látka interaguje s cílovou molekulou (receptorem) a ovlivní nějaký biochemická děj a tím následně životní funkci buňky nebo organismu.
- Nejčastěji se jedná o inhibici enzymů:
 - kompetitivní
 - nekompetitivní

Účinky jedů

Imunotoxický účinek, imunotoxicita

- Změny imunitního systému se projeví snížením imunity nebo nepřiměřenou, alergickou reakcí.
- Imunitní systém reaguje na cizorodé látky, tvorbou protilátek.
- Toxické látky mohou imunitní reakci potlačit (imunosuprese) nebo naopak vyvolat nepřiměřenou reakci imunitního systému (alergickou reakci).
- Imunitní odpověď se navenek projevuje od mírných kožních projevů, kopřivky, přes dýchací potíže až po anafylaktický šok.

Účinky jedů

Imunotoxický účinek, imunotoxicita

- Pro alergickou reakci je charakteristické, že může být vyvolána i malým množstvím cizorodé látky.
- Alergická reakce nastává po opakované exposici, imunitní systém musí být v prvním stádiu sensibilován.

Účinky jedů

Mutagenita

- Změna genetické informace vedoucí ke změně vlastností následujících generací.
- Pokud dojde působením chemické látky ke změně struktury některé base nukleové kyseliny, např. k alkylaci na dusíku nebo kyslíku, není takto pozměněná base schopna vytvořit příslušný pár, dochází ke změně kódované genetické informace - mutaci.

Účinky jedů

Karcinogenita

- Změna genetické informace vedoucí ke zhoubnému nádorovému bujení.
- Mutace v genetickém materiálu DNA nebo RNA se může projevit zhoubným bujením napadené tkáně a vznikne nádor. Prvotní příčinou vzniku může být mutace, avšak vztah mezi mutagenitou a karcinogenitou není jednoznačný. Mutagenita není nutnou ani postačující podmínkou karcinogenity. Většina karcinogenů má mutagenní účinky, ale nádorové bujení mohou vyvolat i látky nemutagenní. Mutagenita sama o sobě neznamená, že musí jít o karcinogen.

Účinky jedů

Teratogenita

- Poškození plodu vedoucí k narození defektního jedince.
- Mnohé látky mají schopnost poškodit embryo, případně plod při dávkách, které nejsou pro matku toxické, většinou se dítě narodí sice životaschopné, ale těžce deformované.

Toxikokinetika – cesta jedu organismem

- Toxikokinetika je věda sledující osud toxické látky v organismu od její aplikace až po její eliminaci.
- Osud cizorodé látky v organismu můžeme rozdělit do čtyř fází:
 - vstup – absorpce
 - resorpce
 - přenos - distribuce
 - metabolické přeměny - biotransformace
 - vylučování-exkrece

Cesty vstupu cizorodých látek

- Externí
 - aplikace na povrch těla (na kůži či sliznici)
- Interní
 - enterální
 - orální
 - perorální
 - rektální
 - parenterální
 - látka je do organismu vpravována mimo trávící trakt
 - aplikace injekční, transdermální, implantace a inhalace

Cesty vstupu cizorodých látek

Vstup kůží

- neporušená lidská kůže tvoří určitou bariéru pro vstup cizorodých látek
- účinek látky působící na kůži může být lokální (dráždivý, leptavý) nebo systémový, dojde-li ke vstřebání do organismu
- je těžké předpovídat schopnost látek procházet kůží, závisí na vlhkosti kůže, teplotě, věku
- jsou známy smrtelné otravy po absorpci kůží

Cesty vstupu cizorodých látek

Orální aplikace

- aplikaci jedu do dutiny ústní
- účinek místní nebo po vstřebání sliznicí tváří (aplikace bukální) či podjazykovou (aplikace sublinguální) i účinek celkový
- nástup účinku při této aplikaci je poměrně rychlý, navíc se takto látka vyhne játrům
- již z dutiny ústní se jed může vstřebat v dostatečné míře, aby způsobil smrt
- stačí například kápnout nikotin psu na jazyk, aby byl v několika okamžicích mrtvý
- přesto jsou otravy po vstřebání jedu z úst velmi vzácné, protože jed se tam zdrží jen krátce a přejde dále do zažívacího traktu

Cesty vstupu cizorodých látek

Perorální (per os, p.o.) - požitím

- nejčastější cesta jedu do organismu
- podmínkou účinku takto podané látky je její dobré vstřebání z gastrointestinálního traktu (GIT), čemuž napomáhá především velký povrch GIT, průběžné promíchávání obsahu GIT a rozdíly pH v jednotlivých částech GIT
- doba od aplikace po nástup účinku je u této aplikace poměrně dlouhá (20-30 minut)
- rychlost účinku závisí na faktorech jako jsou obsah trávicího traktu (z prázdného trávicího traktu se látka vstřebá rychleji než ze zaplněného, přičemž vykazuje i větší dráždivost)

Cesty vstupu cizorodých látek

Rektální

- Látka (většinou léčivá) se vpravuje do konečníku buď ve formě tekuté - klystýr, nebo ve formě čípků
- od takto podané látky se většinou předpokládá účinek místní (např. projímadla) nebo celkový (např. analgetika)
- nástup účinku při této aplikaci je poměrně rychlý, což je dáno vstřebáním části takto podané látky do žil vedoucích přímo do dolní duté žíly (takto se látka dostane do krevního oběhu aniž by procházela játry)

Cesty vstupu cizorodých látek

Transdermální aplikace

- Takto lze aplikovat pouze látky, které jsou schopny pronikat kůží a jsou účinné ve velmi malých dávkách.
- V medicíně se využívá transdermální aplikace poměrně hojně, jelikož zaručuje poměrně dlouhodobý účinek aplikované látky.
- Většinou se používá lékové formy masti či TTS (transdermální terapeutický systém; skládá se z přilnavé vrstvy, rezervoáru účinné látky a přilnavé vrstvy).
- Otravy tohoto druhu jsou tedy většinou medicínální.
- Jedy se mohou vstřebávat i sliznicí poševní nebo jinými sliznicemi, jak dokazuje řada zaznamenaných případů těžkých otrav.

Cesty vstupu cizorodých látek

Injekční aplikace

- Při tomto způsobu aplikace je do organismu látka vpravována ve formě injekcí či infuzí. Způsoby injekční aplikace jsou různé.

Implantace

- Aplikace tuhých sterilních léčivých přípravků pod kůži či do tkáně provedena chirurgickým zákrokem. Tato forma aplikace se používá například u přípravků s pohlavními hormony, jelikož zaručuje postupné dlouhodobé uvolňování.

Cesty vstupu cizorodých látek

Vstup vdechováním – inhalací

- Aplikační forma pro plynné látky, těkavé kapaliny i netěkavé kapaliny a pevné látky ve formě aerosolu (například prach z tabákových listů, který takto může vyvolat otravu).
- Účinek takto podaného léčiva se může projevit místně (na sliznici dýchacích cest nebo v bronších kde například ovlivňuje stahy bronchiální svaloviny nebo konzistenci sekretu) nebo se může projevit účinek celkový, když se látka dostane až do plicních sklípků odkud se vstřebá do krve.
- Nástup celkového účinku je zde velmi rychlý, neboť takto aplikovaná látka se dostane do krve za necelou sekundu.

Cesty vstupu cizorodých látek

Vstup přes oči

- Některé látky působí na oko nevratně, takže ani rychlé vypláchnutí oka vodou nemůže zabránit poškození zraku.
- Mnohé látky přes oči mohou proniknout do mozku a způsobit otravu systémovou.

RESORPCE

- průnik látky z místa aplikace do krevního nebo lymfatického systému, odkud je látka transportována k cílovým orgánům
- látka musí překonat biologické membrány oddělující vnitřní prostředí od vnějšího (kůže, sliznice), buněčné membrány oddělující jednotlivé buňky a nitrobuněčné struktury
- buněčné membrány jsou tvořeny fosfolipidovou dvojvrstvou do které jsou zabudovány bílkoviny (přenašeče, receptory) a cholesterol se zpevňující funkcí
- přes membránu látka může pronikat čtyřmi způsoby:
 1. pasivní transport
 2. spřažený transport
 3. aktivní transport
 4. vezikulární transport

RESORPCE

1. pasivní transport

- děj probíhající ve směru koncentračního spádu bez dodání energie. Pasivním transportem se dostává látka do buňky dvěma způsoby:
 - prostá difúze - tak pronikají přes membránu pouze látky s malou molekulovou hmotností a látky lipofilní (rychlost závisí na konc. gradientu → játra – volně prostupná, velké póry v buněčné membráně, jsou nejvíce zasažená při otravách)
 - facilitovaná difúze - je děj kdy látka přechází přes membránu pomocí přenašeče opět ve směru koncentračního spádu

RESORPCE

2. spřažený transport

- Jedná se o přenašečový systém, který je sám osobě pasivní, ale je spřažen s jiným energií spotřebovávajícím systémem.
- Podle toho, zda jsou dvě látky transportovány stejným nebo opačným směrem rozlišujeme symport a antiport.
- symport
Klasický fyziologický příklad je symport Na^+ a glukózy v poměru 1:1, jemuž poskytuje energii koncentrační a potenciálový gradient sodíku. Obdobně existuje symport pro aminokyseliny a sodík (pro jednotlivé aminokyseliny existuje 5 druhů symportu).
- antiport
Příkladem je například spřažený transport Ca^{2+} - Na^+ . Energie je opět dodávána gradientem sodíku, zde však probíhá antiport v poměru 1:3.

RESORPCE

3. aktivní transport

- Děj probíhající proti elektrochemickému gradientu, vyžaduje přívod energie a probíhá opět pomocí proteinových přenašečů.
- Nejrozšířenějším typem tohoto transportu je Na^+ - K^+ pumpa, která přispívá ke stabilizaci klidového rozložení iontů po obou stranách membrány.
- Energetické spotřeba těchto mechanismů činí asi 30% energie buňky (u aktivních buněk až 70%).

RESORPCE

4. vezikulární transport

- Takto jsou do buňky a z buňky přenášeny látky s velkou molekulovou hmotností (například polypeptidy, proteiny či cholesterol).
- **Endocytóza** probíhá tak, že se malé úseky membrány vychlípují do cytoplazmy, poté se vchlípenina zaškrtní a od membrány se dotrhne váček, který se uvolní do cytoplazmy.
- **Exocytóza** je děj opačný, transportní vezikula se dotkne plazmatické membrány, jejich membrány splynou a membrána se otevře do extracelulárního prostoru.

RESORPCE

Faktory ovlivňující resorpci

- Při vstřebávání musí látka projít z místa aplikace do místa působení, přičemž musí proniknout biologickými membránami a stěnou kapilár.

Tento průchod ovlivňují:

- fyzikálně-chemické vlastnosti látky
- rozpustnost látky
- koncentrace látky
- aplikační forma (při p.o. aplikaci například přítomnost potravy v trávicím traktu, peristaltika, atd., zatím co například při inhalaci není difúze přes buněčnou stěnu limitována a toxická látka se dostává velmi rychle do krve)

Distribuce

- Po vstřebání se látka dostane do venózní větve krevního oběhu a krví je transportována k cílovým orgánům.
- Průnik přes kapilární stěnu do místa aplikace ovlivňují tyto faktory:
 - prokrvení orgánu
 - relativní molekulová hmotnost látky
 - vazba látky na bílkoviny krevní plazmy
 - rozpustnost látky
 - chemická struktura látky
 - existence specifických tkáňových bariér

Biotransformace

- proces chemické přeměny látek v organismu vedoucí k ukončení či změně biologické aktivity látky
- produktem biotransformace je metabolit, který může být:
 - inaktivní
 - méně aktivní
 - aktivnější - některé látky sami bez farmakodynamického účinku se teprve v procesu biotransformace mění na účinný metabolit (tyto látky se označují jako tzv. "prolátky")
- toxický

Biotransformace

- Probíhá převážně v játrech
- **I. Fáze** - převážně hydroxylace, produkt často výrazně biologicky aktivní
- **II. Fáze** – konjugace, produkt většinou neaktivní
- Výsledkem jsou polárnější deriváty, které se mohou vyloučit močí (žlučí) ven z těla

Biotransformace

- Většina látek podléhá po vstupu do organismu chemickým přeměnám, biotransformaci (metabolickým přeměnám).
- Na těchto přeměnách se podílejí četné biokatalyzátory – enzymy.
- Produkty metabolismu jsou zpravidla lépe rozpustné ve vodě, více hydrofilní, než výchozí látka a jsou proto lépe vylučovány z těla, i když to není pravidlem.
- Biotransformační enzymy se vyskytují hlavně v játrech.
- Cizorodé látky se z těla vylučují hlavně močí, stolicí a ve vydechovaném vzduchu.

Eliminace

- Proces vedoucí k odstranění aktivní látky z organismu.
- Aplikované látky a jejich metabolity se z organismu odstraňují různými cestami - většina látek je vylučována močí či stolicí.
- Hydrofilní produkty biotransformace s menší molekulovou hmotností přestupují přednostně z jaterní buňky do krve a jsou vyloučeny močí, zatím co metabolity s větší molekulovou hmotností přestupují z jaterní buňky do žluči a tou jdou do střev a jsou eliminovány stolicí (pokud nepodléhají zpětné resorpci).

Klinická toxikologie

- zaměřená na terapii otrav
- důležitá diagnostika otravy
- zjistit, zda se o otravu jedná
- rychlá a správná diagnóza umožňuje účinný terapeutický zásah
- příznaky otrav nebývají obecně specifické – v úvahu připadá mnoho nox i jejich kombinací

Klinická toxikologie

Příčiny intoxikací

- náhoda
- sebevražda
- abúzus
- profesionální příčiny
- domácí práce
- medicínální důvody
- léčebný omyl
- havárie a agrese

Klinická toxikologie

Možné příznaky otrav

- **zvracení, bolesti břicha a průjem**
- **poruchy srdečního rytmu** ve smyslu jeho zrychlení, zpomalení a/nebo nepravidelnosti, snížení či zvýšení krevního tlaku
- teplota
- je také možné pozorovat **zpomalení nebo zrychlení dechové aktivity**, její nepravidelnost, prohloubení dechu nebo mělký dech
- u některých otrav (zejména některými plyny) se objevuje změna barvy kůže
- nápadné jsou **poruchy vědomí**, od malátnosti až do bezvědomí nebo naopak zvýšená bdělost a hyperaktivní stav
- především u otrav drogami mohou být přítomny rozličné **poruchy psychiky**, na jedné straně ztráta zábran a euforie, na straně druhé deprese vedoucí až ke snaze o sebepoškození či k agresivitě

Klinická toxikologie

Obecné zásady léčby otrav

Tíže otravy je určena alterací základní životních funkcí:

- Vědomí
- Dýchání
- Oběhu
- Vnitřního prostředí

Cíl léčby

- Odstranění a zneškodnění toxické látky (prim. a sek. eliminace)
- Udržení vitálních funkcí a prevence komplikací

Primární eliminace (*v rámci PP může provádět i laik*)

- Přerušování kontaktu s chemickou látkou, její mechanické odstranění z povrchu těla, dýchacích cest a ze zažívacího traktu

Klinická toxikologie

Primární eliminace

Dekontaminace kůže a sliznic

- Okamžité oplachování
- Odstranění nasáklého šatstva
- Sterilní krytí
- Inaktivační látky (v některých případech)

Dekontaminace očí

(Rohovka je zvláště citlivá vůči žíravým látkám-poškození jizvami)

- Vyjmout kontaktní čočky
- Anestetikum
- Výplach velkým množstvím vody (směrování)
- Neutralizační roztoky, odeslat k oftalmologovi

Klinická toxikologie

Primární eliminace

Opatření při inhalační expozici

- Vynesení ze zamořeného prostředí
- Nenechat prochládnout
- Sledování klinických známek nekardiálního plicního edému
- Absolutní klid, polosedě, kyslík
- Hospitalizace i u asymptomatických!

Dekontaminace při perorální otravě

- Evakuace žaludku zvracením
výplachem - kontraindikace
- Vyprázdnění střevního traktu vysokým klysmatem

Klinická toxikologie

Léčba otrav

- **Podpoření zvracení, výplach žaludku, celkový výplach střeva, klyzma (klystýr) a aplikace velkého množství živočišného uhlí.** U pacientů v bezvědomí musejí být dýchací cesty nejprve zajištěny intubací, teprve poté se do žaludku zavádí sonda, kterou je výplach prováděn.
- Dalším prvkem léčby je podání tzv. **antidota**, protijedu, tedy látky, která působí proti účinkům jedu. Jed musí být samozřejmě přesně určen a ne proti všem jedům antidotum existuje .

Klinická toxikologie

Léčba otrav

- Pokusit se eliminovat jed kolující v krvi. Užívá se k tomu např. technika **forsírované diurézy**: pacientovi je nitrožilně podáno velké množství tekutin, které je poté pomocí diuretik (léčiv zvyšujících tvorbu moči) cestou močového traktu vypuzeno, čímž se močí odstraní i velký podíl jedu.
- Jinou účinnou technikou je **hemoperfúze**, při níž se krev pacienta „čistí“ průtokem přes živočišné uhlí (uhlí má velkou absorpční schopnost a jed, ale i jiné složky krve, na sebe váže).
- V jiných případech může být k odstranění jedu z krve použito nejnáročnější přístrojové techniky – **hemodialýzy**, která jed z krve „vymývá“ v mimotělním krevním oběhu. Posledně jmenované techniky jsou dostupné pouze na specializovaných pracovištích

Klinická toxikologie

Symptomatická podpůrná léčba

Znamená udržování nebo substituci základních životních funkcí a prevenci komplikací

Nejčastějšími komplikacemi akutních otrav jsou:

- Aspirace do dýchacích cest
- Hypoxické poškození orgánů po hypoventilaci nebo křečích
- Rozvrat vnitřního prostředí
- Otlaky
- Akutní selhání ledvin (toxické, metabolické)