

Kapitola V.

Klinické projevy intoxikace

Způsob, jakým se projeví nepříznivé (toxické) účinky chemické látky na organismus, bývá označován jako klinické projevy intoxikace nebo klinický obraz intoxikace. Klinické příznaky se mohou rozvíjet rychle u **akutní otravy** při jednorázové či opakované expozici vysokými dávkami chemické látky nebo se mohou rozvíjet pomalu u **chronické otravy**, kdy je organismus vystaven dlouhodobé nebo opakované expozici malých dávek chemické látky. Pokud se látka v organismu nekumuluje a její exkrece nebo detoxikace je rychlejší než její přísun, nemůže dojít k nahromadění takového množství chemické látky v organismu, aby byl tento jejím toxickým účinkem ohrožen. Pokud se ale látka nedetoxikuje a je extretována pomaleji než je její přísun do organismu nebo pokud se hromadí v určitých orgánech nebo částech organismu (např. lipofilní látky v tukových zásobách), může dosáhnout koncentrace, která bude mít toxický účinek.

Při chronické intoxikaci se začínají projevovat toxické účinky chemické látky nebo jejich metabolitů tak, že postupně narůstá jejich koncentrace v tkáních, kde se kumulují a kde působí toxicky. Není tomu však tak ve všech případech. Z míst kumulace se mohou chemické látky také redistribuovat do jiných míst organismu a tam působit toxicky. Chronická intoxikace může být také výsledkem kumulace dvou či více chemických látek nebo jejich metabolitů a výsledný toxický účinek proto může být důsledkem sumace toxických účinků více látek. Poněvadž u řady chemických látek existuje výrazná orgánová toxicita, může se projevit jejich účinek zejména v těchto místech organismu, i když tomu tak nemusí být vždy. Mezi nejběžnější toxické projevy patří účinek na gastrointestinální trakt, kardiovaskulární systém, dýchací systém, játra a ledviny, imunitní systém a nervový systém. Orgánová toxicita nemusí být vždy omezena pouze na jeden orgán. Podobně jako může být cílem toxického působení chemické látky orgán, může jím být i biologický systém.

Účinek na gastrointestinální trakt (GIT)

Gastrointestinální problémy spojené s bolestmi břicha, zvracením a průjmem jsou doprovodným zjevem mnoha intoxikací a to i takových, kdy GIT není místem specifického účinku těchto jedů. Protože však organismus velmi vysilují a dochází při nich k velkým ztrátám tekutin a minerálů, představují vážný problém zejména pro děti a starší osoby.

Existují však některé toxiny, které působí specificky právě v těchto místech organismu, např. některé bakteriální toxiny jako **shigelatoxin**, **cholera toxin**, **stafylokokový enterotoxin** apod., některé toxiny vyšších hub (grifolin a řada dalších, dosud málo

probádaných látek) nebo toxiny zodpovědné za alimentární otravy po konzumaci mořských ryb, měkkýšů nebo korýšů (**pectenotoxiny**, **yessotoxiny**, **kyselina okadaová** apod.). Gastrototoxicita látky bývá velmi často pouze prvotním a většinou život neohrožujícím příznakem toxického účinku jedů, které později začnou působit na jiných místech organismu, které jsou pro jejich toxický a zejména letální účinek rozhodující. Takovými látkami mohou být např. **bispyridiniové sloučeniny** jako jsou např. herbicida **diquat** či **paraquat** nebo **orellanin**, toxin nacházející se v houbách rodu *Cortinarius* (pavučínek).

Účinek na kardiovaskulární systém

Kardiovaskulární systém je místem specifického působení některých alkaloidů a tzv. srdečních glykosidů jako **digitalis** či **grayanotoxin (andromedotoxin)**, který je obsažen např. v azalkách a rododendronech a z nich se s nektarem sbíraným včelami dostává až do jejich medu, který se tak stává jedovatý. Kardiotoxický účinek mají také mnohé peptidové toxiny hadů, např. kardiotoxin z kobřího jedu, kardiotoxiny mořských sasanek, toxické peptidy homolic apod. Jako kardiotoxiny fungují všechny látky, které narušují srdeční rytmus nebo nějakým způsobem zasahují do elektrické aktivity srdce.

Kardiotoxický účinek vykazuje také řada léků, jako např. chemoterapeutikum 5-fluorouracil, anthracyklinová antibiotika apod.

Účinek na dýchací systém

Dýchací systém bývá nejčastěji poškozen chemickými látkami s dusivým účinkem, jako jsou např. **fosgen**, **difosgen** či **chlorpikrin**, které patří do kategorie vojensky využitelných látek. Z jiných látek je to např. **perfluorisobuten**, látka vznikající při pyrolýze teflonu a jiných syntetických hmot na bázi perfluorethylenu. Tyto látky silně dráždí horní cesty dýchací, vyvolávají prudký kašel a způsobují plicní edém. Mnohé látky tohoto typu vyvolávají smrtelné intoxikace. Nepřímý účinek na dýchací systém vykazují všechny látky, které vyřazují z činnosti dýchací svalstvo (mezižeberní svaly, bránici) a způsobí periferní zástavu dechu (organofosfátové a karbamátové inhibitory cholinesteráz, svalová relaxancia) nebo tlumí dýchací centrum v mozku (morfin a jeho deriváty).

Účinek na játra a ledviny

Oba orgány bývají častým místem toxického účinku řady chemických látek. Hepatotoxicky účinný je např. **terachlormethan** nebo **polychlorované**

dibenzodioxiny a některé toxiny sinic, jako

např. **cylindrospermopsin**, **lyngbyatoxin**, **microcystiny**, **nodulariny** a další.

Nefrotoxické jsou např. anorganické sloučeniny **olova**, **uranu** a některých dalších kovů.

Velmi často jsou postiženy oba orgány, jako např. u tetrachlormethanu, a toxický účinek se projeví i v jiných orgánech. Hepatotoxický účinek má řada léčiv,

např. **isoniazid**, **fenytoin** a **acetaminofen**, které vyvolávají hepatocelulární

nekrózu, **steroidy**, **tertracykliny** nebo **valproát sodný**, které způsobují

steatózu anebo **chlorpromazin**, **erythromycin** či **rifampicin**, které způsobují cholestázu.

Účinek na krev a krevtvorbu

Toxický účinek chemických látek na krevní oběh může mít řadu projevů. Toxicky působí všechny látky, zasahující do mechanismu srážení krve, ať už ve smyslu jejího snížení (**warfarin**, mnohé **toxické proteiny hadích jedů** apod.) nebo zvýšení (**antithrombinové toxiny hadích jedů**, **cholera toxin**), toxicky působí látky zasahující do funkce hemoglobinu jako přenašeče kyslíku ve tkáních (**kyanovodík**, **kyanidy**), látky blokující krevtvorbu (**lindan**) apod.

Účinek na homeostázu vápníku

Protože vápník hraje významnou úlohu v regulaci mnoha nitrobuněčných procesů, je jeho koncentrace v buňce a vně buňky regulovány složitými mechanismy, zaručujícími jeho homeostázu. Jakékoliv narušení homeostázy vápníku proto vede k selhání regulace biochemických pochodů buňky a jejímu poškození. Nekrotické změny v buňce jsou způsobeny zvýšenou hladinou vnitrobuněčného kalcia, které aktivuje některé enzymy (proteázy, nukleázy), které působí v buňce autodestrukčně. Tímto mechanismem toxického účinku se vyznačují některé ionty kovů, aldehydy a ketony, mnohé organohalogenové sloučeniny, např. **halogenfenoly**, apod. Homeostázu kalcia mohou narušit i látky, které vytváří s Ca^{2+} špatně rozpustné sloučeniny, jako např. **kyselina šťavelová (oxalová)** a látky, které se na tuto kyselinu v organismu metabolizují, jako je **ethylenglykol**.

Účinek na tvorbu energie v buňce

Toxicky působí všechny látky, které ovlivňují produkci energetických zdrojů buňky, zejména ATP. protože produkce energie v buňce je vázána na mitochondrie, bývají tyto látky někdy označovány jako mitochondriální jedy. Jsou to např. látky zasahující do Krebsova cyklu, jako je např. **kyselina fluoroctová** a mnohé její deriváty, které se na ni mohou metabolizovat nebo **kyselina fluorcitronová**. Toxický účinek těchto látek může být způsoben rovněž jejich účinkem na iontové pumpy v mitochondriální membráně, desintegrací membrány, přerušením fosforylace apod. Jinými látkami tohoto typu jsou např. **miserotoxin** a **kyselina 2-nitropropionová** a pravděpodobně i některé další nitrotoxiny.

Účinek na imunitní systém

Látkám, které působí specificky na imunitní systém, říkáme **imunotoxiny**. Takovými imunotoxiny jsou např. některé rostlinné proteiny jako např. **ricin** ze semen skočce obecného nebo **abrin** z amerického keře *Abrus praecatorius*. Jako imunotoxiny fungují mnohá alkylační nebo arylační činidla, např. **sírné** či **dusíkaté yperity**. Tyto látky alkylují proteiny a mění jejich imunologické vlastnosti natolik, že organismus je začíná vnímat jako cizorodé a začíná proti nim vytvářet protilátky. Imunotoxický účinek vykazují i látky, využívané zejména jako tzv. imunosupresiva (např. **cyklosporin A**) ke snížení imunitní odpovědi při transplantacích. Nežádoucí imunotoxický účinek mají téměř všechna léčiva používaná v chemoterapii rakoviny.

Účinek na nervový systém

Nervový systém je místem účinku velkého množství chemických látek, které označujeme jako neurotoxiny. Mezi nejznámější patří některé **organofosforové sloučeniny** ze skupiny tzv. nervových plynů (**sarin** = O-isopropyl-methylfluorofosfonát, **soman** = O-pinakolyl-methylfluorofosfonát), **insekticidně účinné organofosfáty** a **karbamáty, bicyklické fosfáty**, velké množství rostlinných a živočišných toxinů, těžké kovy apod. Mechanismus účinku neurotoxicky účinných látek je neobyčejně pestrý. Některé neurotoxiny působí spíše na periferní nervový systém, jiné na centrální nervový systém (CNS), některé na obojí. Převážná většina z nich působí na nervových synapsích nebo nervově-svalových spojích (nervosvalových ploténkách) a může např. blokovat uvolňování neuromediátorů, inhibovat zpětné vychytávání neuromediátorů nebo jejich metabolitů, fungovat jako agonisté či antagonisté presynaptických nebo postsynaptických receptorů, vázat se na iontové kanály synaptických membrán, inhibovat enzymy podílející se na přenosu nervového vzruchu apod. Mohou ale také zasahovat do axonálního transportu či do myelinizace axonů jako např. **triarylfosfáty** a některá insekticida nebo mohou měnit elektrické nebo neurochemické vlastnosti neuronů.

Jako příklad neurotoxinů působících na synapsích, v nichž jako mediátor nervového vzruchu funguje serotonin (5-hydroxytryptamin) (Obr. 7), můžeme uvést látky za skupiny β -fenylethylaminu, mezi nimiž nalezneme i látky zneužívané toxikomany, jako je např. extáze (ecstasy) (Obr. 8).

Obr. 7. Schematické znázornění synapse, v níž jako mediátor funguje serotonin (5-hydroxy-tryptamin, 5-HT). Nejčastějším místem účinku chemických látek na serotoninové synapsi jsou presynaptické receptory typu 5-HT_{1B} a postsynaptické receptory typu 5-HT_{1A} , 5-HT_{2A} , 5-HT_{2C} a 5-HT_{1B} .

Obr. 8. Chemické strukturní vzorce serotoninu (5-HT), mediátoru nervového vzruchu v serotoninergním nervovém systému a některých jeho derivátů, jejichž mechanismus farmakologického a toxikologického účinku je realizován přes 5-HT receptory v nervových synapsích.

Kontrolní otázky ke kapitole V

1. Co rozumíme klinickými projevy intoxikace?
2. Jaký je rozdíl mezi akutní a chronickou otravou?
3. Co je orgánová a systémová toxicita?
4. Které orgány a systémy jsou nejčastěji místem toxického účinku chemické látky?