

**JIHOČESKÁ UNIVERZITA
V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
Zdravotně sociální fakulta**



TOXIKOLOGIE I.

Obecná toxikologie

*doplňkové texty pro posluchače kombinované formy studia
studijního programu „Ochrana obyvatelstva“*

studijního oboru „Ochrana obyvatelstva se zaměřením na CBRNE“

prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc.

ČESKÉ BUDĚJOVICE 2007

LEKCE 1

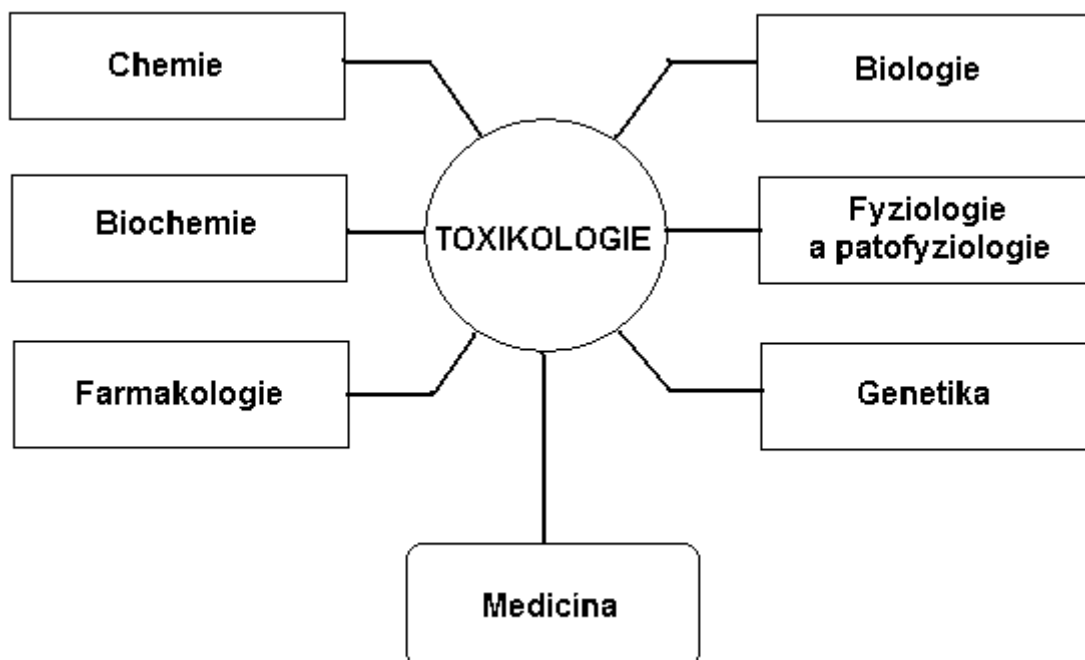
Úvod to toxikologie



Toxikologie je nauka o jedech



Toxikologie je samostatný vědní obor studující nepříznivé (toxické) účinky cizorodých chemických látek (**xenobiotik**) nebo jejich směsí na živé organismy. Je oborem interdisciplinárním, protože při studiu toxických účinků a objasňování mechanismu jejich podstaty využívá výsledků ostatních věd jako např. biologie, fyziologie a patofyziologie, farmakologie, genetiky, chemie, biochemie apod. K identifikaci a kvantitativnímu stanovení toxických látek využívá metod fyzikální a analytické chemie, při studiu vlivu toxických látek na přírodu a životní prostředí navazuje na poznatky z ekologie, monitorování životního prostředí, zemědělství, botaniky či veterinární medicíny. Z klinickými lékařskými obory spolupracuje toxikologie v případě terapie otrav chemickými látkami a při studiu nežádoucích účinků léčiv.

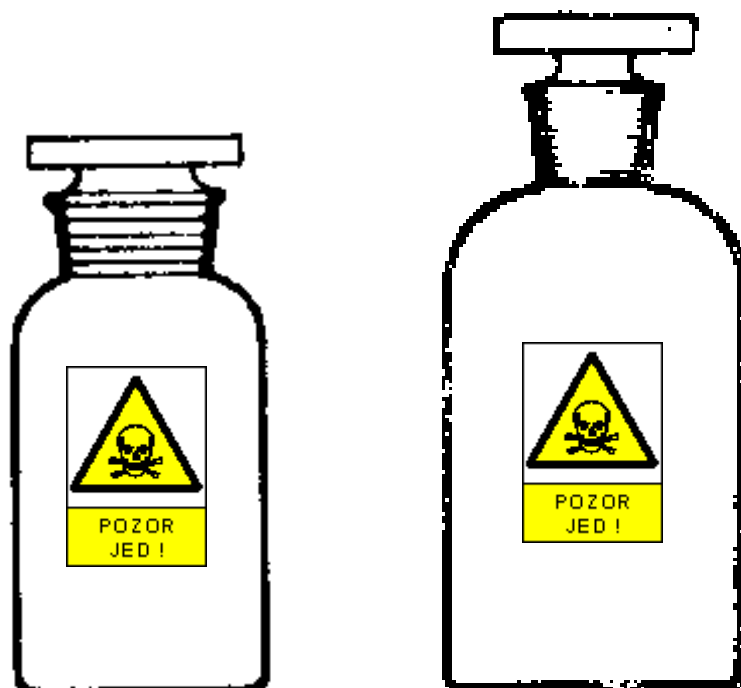


Schopnost chemických látek působit na živé organismy nepříznivě (toxicky) je nazývána **toxicita** a chemická látka vykazující nepříznivé (toxické) účinky je nazývána **toxická látka**, **toxin** (termín toxin se většinou používá pro toxické látky produkované živými organismy), **jedovatá látka** nebo **jed**. **Chemickou látkou** rozumíme chemické prvky (elementy) a sloučeniny těchto prvků definovaného složení, respektive jejich směsi. Jako jedovaté označujeme takové chemické látky, které již v malých dávkách nebo nízkých koncentracích vyvolávají těžké poškození organismu nebo vedou k jeho zániku. Exaktní definice jedu je velmi složitá z toho důvodu, že lze jen obtížně kvantifikovat takové pojmy jako je "malá dávka" či "nízká koncentrace". Přesto, že byla vyřčena řada definic charakterizujících jed, není na škodu přidržet se jedné z nejstarších, kterou vyslovil již počátkem 16. století Paracelsus (**Theophrastus Aureolus Bombastus von Hohenheim, 1493-1548**).



*Všechny látky jsou jedy
a závisí jen na dávce, kdy
látka přestává být jedem*

Paracelsova definice jedu je trvale platná. Vyplyvá z ní, že toxicky mohou působit i látky s nízkou toxicitou, jsou-li podány v dostatečné dávce. Spektrum dávek, v nichž může chemická látka projevovat svůj toxický účinek je proto velmi široké a pohybuje se v rozpětí od několika ng/kg až po desítky g/kg. Toxicita chemických látek je podmíněna řadou faktorů. Jsou to zejména **chemické vlastnosti** látek, které vyjadřují jejich reaktivitu, tj. schopnost vstupovat do reakcí s jinými látkami, **fyzikální vlastnosti**, jako je skupenství látky, její struktura, body varu a tání, rozdělovací koeficienty, chování v elektrickém či magnetickém poli, rozpustnost apod. a **biologické vlastnosti**, vycházející z chemických vlastností látek, tj. jejich schopnosti vstupovat do reakcí s jinými molekulami látek, které jsou součástí živých organismů.

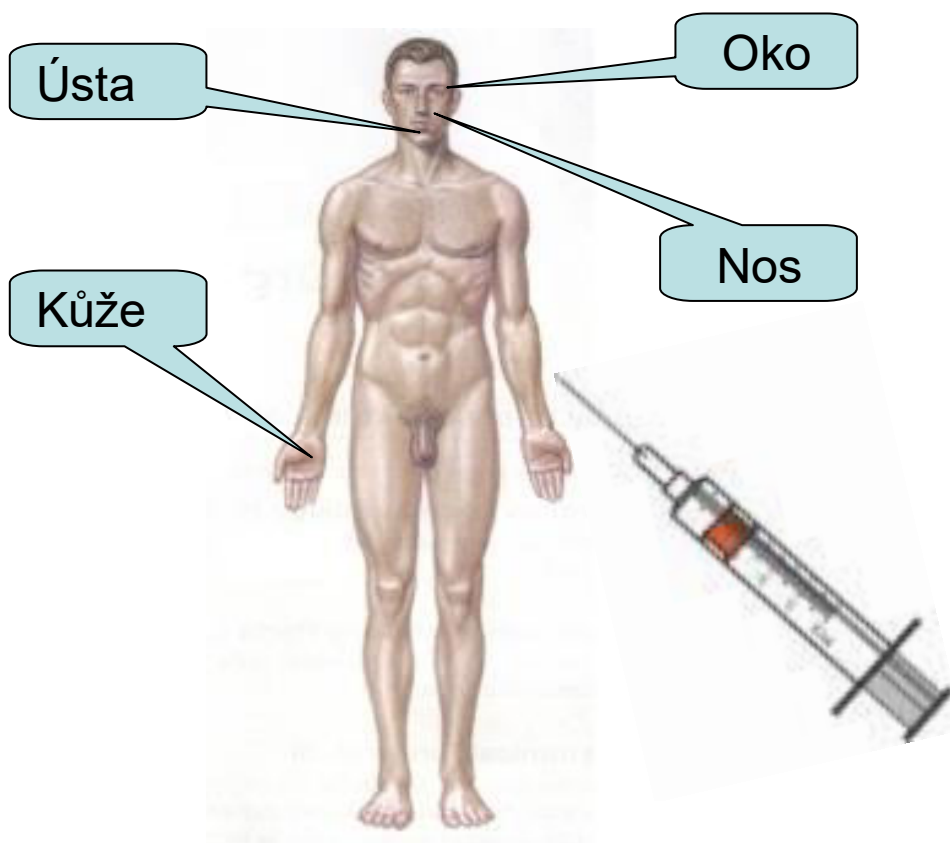


Soubor chemických, fyzikálních a biologických vlastností látek určuje **nebezpečnost chemické látky**, tj. její schopnost mít nepříznivý, toxický nebo jinak zdraví nebezpečný účinek na živé organismy. Nebezpečnost je neoddělitelně spojena s existencí chemické látky. Je latentní vlastností každé chemické substance či jejich směsí, ale projevit se může pouze tehdy, jestliže je jejímu působení vystaven živý organismus, tedy dojde-li k **expozici organismu chemickou látkou**. Pojem nebezpečnost je ovšem širší než pojem toxicita. Chemické látky mohou být nebezpečné i jiným způsobem než tím, že jsou toxické. Nebezpečné mohou být hořlaviny, výbušniny, žíraviny apod.



Expozice je chápána jako kontakt chemické látky s vnějšími hranicemi živého organismu, při níž dojde k průniku chemické látky do vnitřních částí organismu. K tomuto průniku může dojít na různých místech, kterým říkáme brána vstupu. **Brána vstupu** je tedy způsob kontaktu organismu s chemickou látkou, charakterizovaný místem, kudy chemická látka proniká do organismu. Mohou to být např. ústa (gastrointestinální trakt), nos (plíce), oční sliznice, neporušená kůže, vpich, apod. Nebezpečnost chemické látky a expozice živého organismu touto látkou pak určuje tzv. riziko chemické látky. Pokud je předmětem působení chemické látky člověk, hovoříme o **zdravotním riziku**.

Brány vstupu jedu do organismu



Riziko vyjadřuje **pravděpodobnost** s jakou se při definované expozici organismu chemickou látkou projeví její nebezpečnost (toxicita). Velikost rizika nabývá hodnot od 0 do 1, respektive od 0 do 100, použijeme-li procentuálního vyjádření. Nulové riziko znamená, že vůbec nedojde k poškození organismu, naopak riziko vyjádřené hodnotou 1 vypovídá, že k poškození organismu dojde ve všech případech.



Pravděpodobnost (P) s jakou padne na minci „panna“ nebo „lev“ či „šestka“ na hrací kostce snadno spočítáme. Vypočítáme ji jako podíl počtu případů příznivých (m) ku počtu případů možných (n).

$$P = m/n.$$

Pro minci ($m = 1$, $n = 2$) je tedy $P = 1/2$ a pro kostku ($m = 1$, $n = 6$) je $P = 1/6$. Vypočítat pravděpodobnost, že se otrávíme nějakou chemickou látkou, tak jednoduše nelze. Takovou pravděpodobnost, která představuje riziko, lze pouze odhadnout. Ale i tak je to velmi důležité. Při práci s jakoukoliv chemickou látkou je důležité znát její zdravotní i jiná rizika, protože jen tak je můžeme minimalizovat. Riziko lze totiž nejen hodnotit, ale také řídit.

Hodnocení zdravotního rizika je postup zahrnující

- *vyhodnocení nebezpečnosti chemické látky*
- *vyhodnocení vztahu mezi dávkou chemické látky a biologickou odpovědí*
- *vyhodnocení expozice*
- *charakterizaci rizika*

Vyhodnocení nebezpečnosti chemické látky spočívá ve sběru a vyhodnocování dat o jejím nepříznivém (toxickém) účinku na zdraví člověka a sledování podmínek, za jakých se tyto nepříznivé účinky mohou projevit. Tyto informace jsou pro posuzování zdravotních rizik každé chemické látky velmi důležité. Tyto informace jsou získávány z modelových experimentů na laboratorních zvířatech a nahodilých případech chtěného (sebevraždy) i nechtěného (chemické havárie, nehody) kontaktu chemických látek s lidským organismem. Informace tohoto druhu je možno získat studiem literatury nebo hledáním ve specializovaných toxikologických databázích.

Vyhodnocení vztahu mezi dávkou chemické látky a biologickou odpovědí vychází ze skutečnosti, že nepříznivé (toxické) účinky chemických látek na živý organismus, tzv. biologická odpověď, jsou závislé na množství chemické látky, které pronikne do organismu. Toto množství je závislé především na fyzikálních a chemických vlastnostech látky, na způsobu kontaktu chemické látky s organismem,

tedy na bráně vstupu, a na době kontaktu, čili době expozice. Obecně platí mezi množstvím chemické látky v organismu a biologickou odpovědí vztah přímé úměry, tzn. čím více látky do organismu pronikne, tím je biologická odpověď a s ní spojené nepříznivé účinky na organismus větší.

Vyhodnocení expozice zahrnuje vedle již zmíněné doby trvání expozice také stupeň zasažení organismu, jestliže se do kontaktu s chemickou látkou dostane jen jeho část, a četnost expozice, pokud organismus přichází do kontaktu s chemickou látkou opakovaně.

Charakterizace rizika sumarizuje předchozí kroky hodnocení zdravotního rizika a na jejich základě kvantifikuje rizika konkrétních případů, přičemž se snaží hodnotit resp. kvantifikovat i nepřesnosti a nejistoty plynoucí z faktů, že jednotlivé parametry, na jejichž základě velikost rizik určujeme, nemůžeme ve většině případů změřit, ale jen odhadnout. Přesný výpočet rizika je možný jen za zcela přesně definovaných podmínek a přesné znalosti a konstantnosti všech parametrů, čehož lze dosáhnout jen při laboratorním experimentu, nikoliv však v reálných podmínkách. Je však obtížné hodnotit zdravotní rizika v podmínkách průmyslových a chemických havárií, požárů, teroristických útoků apod., tedy všude tam, kde náhle a nečekaně dochází k ohrožení zdraví a života často i mnoha lidí a kde rozhodujícím faktorem pro jejich záchranu a minimalizaci zdravotního poškození je faktor času. Za těchto podmínek je možno rizika ohrožení chemickými látkami, o jejichž identitě často vůbec nic nevíme, odhadovat jen velmi nepřesně. Tak je tomu např. při požárech, kdy množství a složení chemických látek ve spalinách je závislé nejen na tom jaký objekt hoří a z jakých komponent se skládá, ale také na teplotě hoření, způsobu hašení a na celé řadě dalších, jen obtížně odhadnutelných parametrů. Odhad zdravotního rizika bude tím přesnější, čím přesnější bude odhad parametrů, z nichž toto riziko odhadujeme. Znalost toxikologických vlastností jednotlivých chemických látek je proto velmi důležitá pro minimalizaci jejich zdravotních rizik.

Řízení rizika. Rizika můžeme nejen odhadovat, ale také řídit a tak omezovat jejich dopad na zdraví člověka. Každé snížení rizika může být pro omezení nepříznivých (toxických) vlivů na zdraví a život člověka velmi významné, proto je povinností všech lidí, kteří s chemickými látkami pracují nebo se nečekaně dostanou do situace kdy hrozí nebezpečí kontaktu s chemickými látkami, postupovat tak, aby zdravotní rizika byla nulová nebo alespoň co nejnižší. I u látek s vysokou nebezpečností lze dosáhnout nulového rizika, zabráníme-li expozici, nebo riziko alespoň snížíme, omezíme-li kontakt s chemickou látkou na nezbytnou míru.

Řízením rizik poškození zdraví účinkem chemických látek rozumíme jejich minimalizaci, která může mít několik podob.

Může to být např. *zabránění kontaktu organismu s chemickou látkou* (dodržování správných zásad práce s chemikáliemi, používání předepsaných ochranných pomůcek, co nejrychlejší opuštění ohroženého prostoru při chemických haváriích apod.), *omezení délky expozice* (např. časté střídání záchraných čet při likvidaci havárií při nichž hrozí nebezpečí expozice chemickými látkami), *přerušování kontaktu chemické látky s organismem* (dekontaminace) či likvidace chemické látky její přeměnou na látku s menší nebezpečností (odmořování). Nezbytnou součástí řízení rizik je i dobrá znalost o nebezpečnosti (toxikologických vlastnostech) jednotlivých

chemických látek a v případě nečekaných událostí (havárie, požáry, teroristické útoky) i rychlé šíření jasných a nezkrivených informací o riziku, které může nejen rozptýlit obavy veřejnosti, ale i zabránit poškození zdraví dalších osob.

Rozdělení a toxikologická klasifikace chemických látek

Toxické látky lze dělit podle několika kritérií. Pokud je kritériem původ látky, lze dělit jedy na syntetické a přirozené a přirozené pak dále podle zdroje na rostlinné, živočišné, bakteriální apod. Dělení může být ještě podrobnější. Živočišné jedy je možno dělit např. na hadí, hmyzí, na jedy štírů, pavouků, mořských sasanek apod. Jako kritéria pro dělení je často využito také cílového orgánu na který jed převážně působí. Pak mluvíme o např. o neurotoxinech, hepatotoxinech, haemotoxinech, mytoxinech apod. Existují i další kritéria, např. podle chemické struktury či mechanismu toxického účinku, ale každé dělení je umělé a je vedeno přirozenou lidskou snahou zavést určitý systém třídění všude tam, kde je to jen trochu možné. Je proto přirozené, že řadu toxických látek nelze jednoznačně vůbec zařadit. Často je klasifikace toxických látek prováděna na základě jejich rozdílné toxicity, vyjádřené velikostí tzv. střední smrtné dávky LD₅₀ (Tabulka I).

Tabulka I.

Klasifikace toxických látek podle hodnoty LD₅₀

Chemická látka	LD₅₀
Supertoxická	5 mg/kg a méně
Extremně toxická	5 - 50 mg/kg
Vysoce toxická	50 - 500 mg/kg
Středně toxická	0,5 - 5 g/kg
Málo toxická	5 - 15 g/kg
Netoxická	15 g/kg a více

Rozpětí velikostí středních smrtných dávek pro chemické látky je obrovské a pohybuje se od hodnot desítek gramů/kg u prakticky netoxických látek až po mikrogramy/kg či dokonce nanogramy/kg u těch nejtoxičtějších (Tabulka II).

Pro všechny chemické látky a chemické přípravky jsou zákonem určeny způsoby jak s nimi zacházet, jak je vyrábět, vydávat, prodávat, distribuovat, evidovat, přepravovat, skladovat atd. V ČR je toto upraveno zákonem č. 352/1999 Sb., o chemických látkách a chemických přípravcích, kterým se mění dřívější zákon č. 157/1998 Sb.

Tabulka II

Odhadnuté hodnoty LD₅₀ některých chemických látek pro člověka při perorálním podání

Chemická látka	LD ₅₀ (mg/kg)
Ethanol	7000
Chlorid sodný	3000
Síran měďnatý	1500
Morfin	900
Fenobarbital	150
DDT	100
Strychnin	2
Nikotin	1
Tetrodotoxin	0,1
Botulotoxin	0,00001



Smrtelná dávka ethanolu je obsažena přibližně ve dvou lahvích slivovice (2 x 0,75 litru, 45 %)



Smrtná dávka morfinu pro člověka představuje dvě vrchovaté polévkové lžíce tohoto jedu, zatímco strychninu stačí na usmrcení člověka množství, které se vejde na špičku kuchyňského nože

Specializované oblasti toxikologie

Toxikologie, podobně jako i jiné vědy, se postupně rozdělila do několika specializovaných oblastí, V současné době lze za takové specializované oblasti toxikologie považovat tyto vědní disciplíny:

Obecná toxikologie pojednává o obecných vztazích mezi chemickou látkou a jejím toxickým účinkem na živý organismus. V této souvislosti studuje faktory, které ovlivňují toxický účinek látky. Je to zejména dávka toxické látky, matematické vztahy mezi dávkou a toxickou odpovědí, toxicitní parametry akutní toxicity jako je např. střední smrtná dávka (LD_{50}) či střední doba úhynu zvířat (LT_{50}), bezpečnost chemické látky, expozice a místa vstupu toxické látky do organismu, subakutní a chronické expozice. Studuje také selektivní účinek látek na orgánové a druhové úrovni a mechanismy toxického účinku, které mohou být buď specifické či nespécifické, selektivní nebo multisystémové. Součástí obecné toxikologie je také

toxikokinetika, která se zabývá osudem látky v organismu a studuje rychlost průniku látky při různých branách vstupu v závislosti na podané formě, distribuci látky v organismu, časový průběh koncentrace toxické látky v krvi a orgánech, její biotransformaci a s tím spojenou přeměnu na netoxické produkty (detoxikace) či naopak přeměnu na látku toxičtější (letální syntéza) a exkreci.

Obecnou toxikologii a toxikokinetiku můžeme považovat za součást experimentální toxikologie, která studuje účinek chemických látek na modelových systémech, jako jsou např. buněčné kultury, izolované orgány, jednotlivé druhy rostlin a živočichů, laboratorní zvířata apod. Obecná toxikologie také hledá vztahy mezi chemickou strukturou látek a jejich toxickým účinkem a snaží se o jejich zevšeobecnění tak, aby na toxicitu látky bylo možno usuzovat (predikce) již z její chemické struktury.



Klinická toxikologie se zabývá diagnostikou otrav, studiem klinických projevů a terapií onemocnění, které bylo vyvoláno účinkem toxických látek. Velmi často jsou těmito toxickými látkami léky, které jsou buď z neznalosti (většinou u dětí) nebo ze sebevražedných důvodů, použity ve větších než terapeutických dávkách. Klinická toxikologie se opírá o znalosti mechanismu toxického účinku látek na živý organismus a využívá k tomu znalostí fyziologie, farmakologie, biochemie a buněčné biologie. Hledá specifická antidota pro určité typy otravných látek a vyvíjí metody vhodné pro jejich detoxikaci a metody pro arteficiální, urychlenou exkreci (např. hemodialýza či hemoperfuze). Monitoruje hladiny toxických látek v tělních tekutinách a klinický stav organismu po akutních i chronických intoxikacích. Je oblastí toxikologie, která je nejvíce spjata s medicínou.

Se stále se zvyšujícím počtem nových léčiv a jejich dostupností na trhu, rozšiřuje se spektrum intoxikací a narůstá potřeba vývoje metod pro rychlé a spolehlivé určení struktury toxické noxy a vývoj nových, pokud možno univerzálních způsobů detoxikace a komplexní péče o intoxikované. Podobně jako se rozšiřuje spektrum léčiv, rozšiřuje se i spektrum chemikálií, se kterými je možno přijít do styku při práci v zaměstnání či třeba v domácnosti a také zde narůstá možnost nahodilé či úmyslné

intoxikace. Tato skutečnost klade zvýšené nároky na klinické toxikology a na vytváření snadno dostupných toxikologických databází, v nichž by bylo možno rychle nalézt potřebné informace o toxické noxe a orientovat i s intoxikacemi méně obeznámené lékaře tak, aby dokázali intoxikaci úspěšně zvládnout. U nás je taková databáze v Praze v Toxikologickém informačním centru.

Forezní (soudní) toxikologie vyšetřuje příčiny smrti pomocí rozborů tělesných vzorků odebraných *post mortem*, k čemuž využívá všech metod analytické chemie a vyvíjí nové citlivé metody pro stanovení skupin toxických látek i jednotlivých jedů. Na základě detailní znalosti mechanismu účinku toxických látek a jejich stability ve vzorcích tkání za různých podmínek, řeší otázky spojené s kriminalistickou praxí a poskytuje kvalifikované podklady pro soudní řízení.

Toxikologie přírodních látek (toxinologie) studuje toxické látky nacházející se ve všech formách živých organismů, chemismem jejich vzniku, izolováním a identifikací a studiem účinku na jiné živé organismy, především člověka. Tyto látky zvané toxiny jsou součástí rostlinných, bakteriálních, houbových i živočišných jedů, v přírodě jsou velmi rozšířené a byly to prvé toxické látky, s jejichž biologickými účinky se člověk setkal. Dovedl jich také využít ve svůj prospěch, např. v podobě šípových jedů k lovu kořisti. V Africe to byly jedy typu kurare připravované z různých rostlin, v Jižní a Střední Americe jedy z malých stromových žab čeledi *Dendrobatidae*. Dovedli jich ovšem využít i k odstraňování nepohodlných osob. Moderní medicína objevila v toxinech řadu vynikajících léků a mnohé toxiny se staly vzorem pro syntézu nových a účinných léčiv, bez nichž by se dnes medicína již neobešla.

Toxikologie léčiv studuje nežádoucí, tj. toxické projevy látek, které se používají v medicíně jako chemoterapeutika. Poněvadž téměř každý lék může být pokládán i za jed, studuje tato disciplína bezpečnost léčiv s ohledem na jejich maximální profit ve smyslu terapeutického účinku a minimální riziko ve smyslu nežádoucího poškození organismu. Podílí se významně na vývoji nových léčiv a jejich uvádění do klinické praxe a na monitorování nežádoucích účinků při jejich dlouhodobém podávání. Její propojení s klinickou toxikologií je evidentní.



Průmyslová toxikologie studuje látky produkované chemickým průmyslem a jejich výskyt v chemických provozech pomocí metod analytické chemie. Ve spolupráci s pracovním lékařstvím stanovuje maximálně přípustné koncentrace, dávky a expozice chemických látek pro různé brány vstupu a s tím spojená zdravotní rizika a spolupracuje při posuzování chorob z povolání. Narůstající význam průmyslové toxikologie souvisí se stále rostoucím počtem nově objevených chemických sloučenin. V roce 1880 jich bylo známo asi 12 tisíc, v roce 1910 již 150 tisíc, v roce 1940 již půl milionu a v roce 1960 překročil jejich počet jeden milion. O deset let později, tedy v roce 1970, dosáhl jejich počet 2 miliony, v roce 1982 4 miliony v roce 1986 8 milionů a v roce 1995 14 milionů chemických sloučenin. V současné době je známo asi 18 milionů sloučenin a jejich počet se každým rokem zvyšuje asi o 1 milion. Je sice pravda, že valná většina těchto látek je vyráběna jen v nepatrných množstvích v laboratořích a do průmyslové výroby se dostanou jen ty z nich, pro něž se najde nějaké praktické využití, ale i počet průmyslově vyráběných chemických látek rok od roku narůstá a s tím i úkoly pro průmyslovou toxikologii.

Specifickým problémem průmyslové toxikologie jsou **chemické havárie**. Možnost uvolnění velkého množství chemických sloučenin nastává při průmyslových haváriích v chemických provozech, při skladování chemických látek či jejich přepravě, což vede k masivnímu zamoření někdy i značně rozsáhlého území a k akutnímu ohrožení zdraví i života lidí. Rozsah takové průmyslové havárie je často srovnatelný s rozsahem živelných pohrom a průmyslová toxikologie se zde dostává do oblastí zájmu medicíny katastrof. Abychom si mohli učinit představu o možných důsledcích chemické havárie na zdraví a životy lidí, připomeňme si dva případy:



V roce 1976 došlo v italském městě Seveso k explozi v chemické továrně Icmesa S.p.A., vyrábějící agrochemikálie, při níž se uvolnilo do ovzduší velké množství toxických látek, včetně několika kilogramů dioxinu. Toxický oblak zahalil města Seveso, Meda, Cesano Maderno a Desio v Lombardii a ohrozil životy více než 6 tisíc lidí. I přes rychlou evakuaci obyvatelstva došlo u velkého počtu lidí ke vzniku závažných zdravotních problémů, jako např. poškození kůže, sliznic, jater a ledvin. Poněvadž dioxin je typickým dlouhodobě působícím a v přírodě téměř nezničitelným jedem, potýká se tato oblast Itálie s následky chemické havárie dodnes, 30 let po výbuchu v chemické továrně.



Druhý případ se odehrál v Indii v chemické továrně na pesticída, patřící americké společnosti Union Carbide, nedaleko Bhópálu, hlavního města kraje Madyha Pradesh. Koncem roku 1984 zde došlo v důsledku nekontrolované chemické reakce k výbuchu zásobníku s více než 40 tunami methylisokyanátu a plynný oblak této relativně málo toxické chemikálie zahalil město Bhópál s jeho jedním milionem obyvatel. Následky této katastrofy byly tragické. Během krátké doby zemřelo více než 12 tisíc lidí a dalších asi 160 tisíc lidí, kteří prodělali středně těžkou intoxikaci a přežili ji, trpí dodnes velmi závažnými zdravotními problémy.

Toxikologie životního prostředí se zabývá znečištěním životního prostředí (ovzduší, vody a potravin), chemickými látkami ve vztahu k jejich akutnímu a chronickému působení na zdraví člověka a zvířat. Poněvadž většina chemických látek kontaminujících životní prostředí je produktem hospodářské činnosti člověka (průmysl, zemědělství, likvidace odpadů apod.), má toxikologie životního prostředí mnoho společného s toxikologií průmyslovou. Největší pozornost je věnována látkám, které představují nebezpečí dlouhodobé kontaminace vody, půdy a ovzduší, zvláště pokud jsou spojeny s rizikem jejich přenášení v potravinových řetězcích. Vážným problémem jsou látky s genotoxickým účinkem, jako např. polychlorované

bifenyly, dibenzofurany a dibenzodioxiny, polykondenzované aromatické látky apod. Vzpomeňme jen na nedávnou aféru s kontaminací belgických potravin dioxinem (přesněji **2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxinem**). Tato nebezpečná látka je téměř všudypřítomná, vzniká zejména při likvidaci chlorovaných plastických hmot ve spalovnách průmyslového odpadu, a poněvadž je velmi stálá a silně lipofilní, je přenášena potravinovými řetězci až ke konečnému uživateli, kterým je člověk. Ukládá se v tukových tkáních a má mutagenní, karcinogenní a teratogenní účinky.

Ekotoxikologie je součástí toxikologie životního prostředí, je však zaměřena na studium vlivu toxických látek na dynamiku populace uvnitř specifických ekosystémů. Těmito ekosystémy mohou být jak malé uzavřené oblasti, tak celé kontinenty nebo dokonce celá planeta Země. Ekotoxikologie tak může řešit lokální až globální problémy životního prostředí. Současnými globálními problémy toxikologie jsou zejména imise průmyslových plynů (SO₂, CO₂, oxidy dusíku, methan), jimiž se zabývá zejména klimatologie, ale také další zdroje znečištění (těžké kovy, pesticida, zvýšené vyplavování aluminia z půdy díky kyselým dešťům, stále více se rozšiřující paleta konzervačních, barvicích a dochucovacích prostředků v potravinách, genově pozměněné potraviny apod.), které vedou k dlouhodobému zatížení lidského organismu a o jejichž chronickém působení víme zatím jen velmi málo. Do ekotoxikologie můžeme zařadit i problematiku chemických havárií, kdy dochází k masivnímu uvolnění některých toxických látek a akutnímu nebezpečí ohrožení života lidí.

Vojenská toxikologie se zabývá látkami, kterých je možno využít k vedení chemické války v podobě tzv. chemických zbraní. Jsou to zbraně s letálním i neletálním účinkem a smyslem jejich použití je časově vymezené vyřazení protivníka z boje nebo jeho fyzická likvidace. Nejvýznamnějšími otravnými látkami s vojenským využitím jsou nervově-paralytické látky, zejména organofosfáty. Ty již v nepatrných množstvích inhibují acetylcholinesterasu na synapsích a nervosvalových ploténkách a hromadí se acetylcholin způsobí ochromení cholinergní inervace. Ke smrti zadušením dochází během několika minut. Odhaduje se, že nervově-paralytických látek, zejména **sarinu, somanu a látky VX**, je v chemické municii na celém světě kolem 150 tisíc tun. Úmluva o zákazu chemických zbraní předpokládá sice jejich postupnou likvidaci, nebude to však ani rychlá, ani levná záležitost. Samotná likvidace tak obrovských množství toxických látek, jejichž LD₅₀ pro člověka se pohybuje kolem 100 až 300 µg/kg, je spojena s obrovským rizikem. Ani úplná likvidace zásob otravných látek v chemických zbraních však nemůže zabránit tomu, aby nebyly zneužity např. teroristy k prosazování svých cílů a požadavků, jako tomu bylo např. v letech 1994 a 1995 v Japonsku, kde členové náboženské sekty Óm Šinrikjó provedli dva teroristické útoky pomocí **sarinu**, při nichž bylo intoxikováno více než šest tisíc lidí, z nichž 19 zemřelo. Vojenská toxikologie se též zabývá ochranou lidí před těmito zbraněmi, vývojem specifických antidot a hledáním účinné terapie intoxikací.



Kontrolní otázky k Lekci 1

1. Co studuje toxikologie?
2. Vysvětlete pojmy: xenobiotikum, toxická látka, toxicita, expozice a riziko.
3. Jakým způsobem lze odhadovat a řídit zdravotní rizika chemických látek?
4. Na základě jakých kritérií může být prováděna toxikologická klasifikace jedů?
5. Které specializované oblasti toxikologie znáte a co je předmětem jejich zájmu?

Klíčvá slova: toxikologie, toxicita, jed, toxin

Doplňková literatura k Lekci 1

Maxová D, Patočka J: Paracelsus a jeho význam pro současnost. Kontakt 6(4): 230-235, 2004.

Mika OJ: Analýzy rizika nebezpečných chemických látek a přípravků, Sborník Krizový management, ISBN 80-7194-783-0, Vítkovice v Krkonoších, Květen 2005, str. 77 – 83.

Mika OJ: Sarinový útok v metru, Rescue Report, ISSN 1212-0456, číslo 2, 2000, str. 23.

Mika OJ: Tokijský armageddon, Zpravodaj Civilní ochrany, ISSN 1211-2593, číslo 1, 2000, str. 26 - 28.

Mika OJ, Laštovičková ER: Metoda analýzy rizika IAEA-TECDOC-727, Zpravodaj Civilní ochrany, ISSN 1211-2593, číslo 3,4, 2000, str. 34 – 35.

Mika O, Neklapilová V: Sarinový útok v tokijském metru, Případová studie, Sborník konference Medicína katastrof, Lukov u Zlína 25. – 27. 6. 2001, 7 stran.

Mika OJ, Neklapilová V, Vučinič S, Stojilkovič MP: Čpavková havárie v Bělehradě 1998, případová studie, Vojenské zdravotnické listy, ISSN 0372-7025, číslo 2, 2005, str. 63 – 68

Mika OJ, Sabo J: Nejzávažnější chemická havárie 20. století, časopis 112, ISSN 1213-7057, číslo 12, 2004, str. 22 – 23.

Paleček J, Linhart I, Horák J: Toxikologie a bezpečnost práce v chemii, VŠCHT, 1996;

Patočka J a kolektiv: Vojenská toxikologie, ISBN 80-247-0608-3, Grada Publishing, Praha 2004, 178 stran.

Patočka J.: Úvod do obecné toxikologie. ISBN 80-86571-04-1, Manus, Praha 2003, 44 stran.

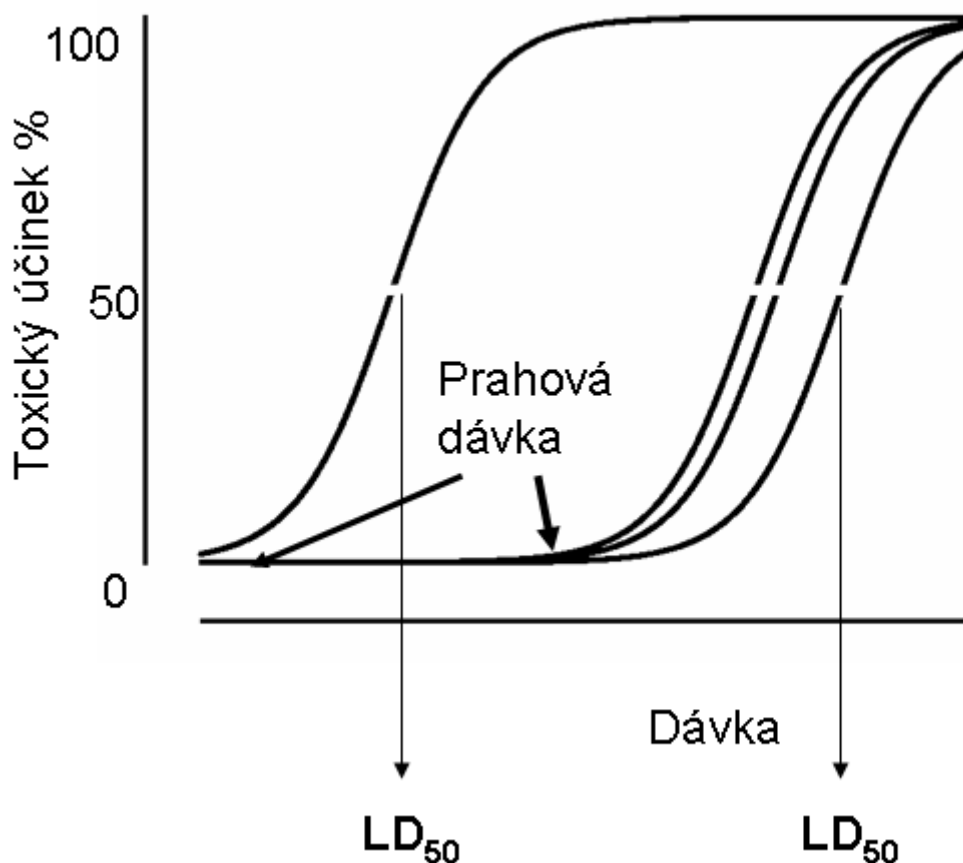
LEKCE 2

Obecná toxikologie

Obecná toxikologie pojednává o vztazích mezi chemickou látkou a jejím toxickým účinkem na živý organismus. Má tedy mnoho společného s obecnou farmakologií, protože rozdíl mezi toxickým a farmakologickým účinkem je v mnoha případech jen kvantitativní, tzn. že mechanismus toxického účinku chemické látky je totožný s jejím mechanismem farmakologickým. Nemusí tomu však tak být ve všech případech. Obecná toxikologie také používá při vyhodnocování toxického účinku podobných postupů jako farmakologie a obdobného matematického aparátu.

Vztahy mezi chemickou strukturou látky a toxickým účinkem

Struktura chemické látky je determinujícím faktorem jejího toxického (a také ovšem farmakologického a v širším měřítku řečeno biologického) účinku. V mnoha případech lze proto na základě chemické struktury předpovědět, jaký biologický účinek bude látka vykazovat. Určitá uskupení atomů v molekule (funkční skupiny, molekulární domény) již předem napovídají, jaké biologické účinky můžeme u takové látky očekávat. Postup, při němž z chemické struktury usuzujeme na biologické účinky látky, říkáme **predikce**. Tuto činnost lze svěřit počítači a pro tyto účely jsou vyvíjeny expertní systémy, které mohou řešit takový úkol velmi rychle a často i spolehlivě. Navíc se mohou samy učit a tedy neustále zdokonalovat. Predikční metody hrají významnou úlohu v toxikologii i jiných biologických vědách a mohou v některých případech nahradit i experimenty na laboratorních zvířatech. Vlastní toxický projev chemické látky a jeho intenzita je ovšem ovlivněna celou řadou faktorů. Především dávkou. **Dávka** je chápána jako množství chemické látky (xenobiotika,) které pronikne do organismu. Dávka toxické látky, která ještě nevyvolá pozorovatelnou změnu, je **dávka podprahová**. Nejmenší dávka, která již vyvolá hodnotitelnou reakci je **dávka prahová**, každá dávka vyšší než prahová je **dávka nadprahová**. Již dříve bylo řečeno (Kapitola I), že obecně platí mezi dávkou chemické látky a jejím toxickým účinkem vztah přímé úměrnosti, tzn. že čím vyšší dávka, tím vyšší toxický efekt. Matematický vztah mezi dávkou a toxickým účinkem není nikdy prostá aritmetická úměra, protože vztah mezi dávkou a efektem je logaritmický. Grafickým vyjádřením tohoto vztahu je obecně křivka ve tvaru sigmoidy. Z této křivky lze odvodit některé toxicitní parametry, např. hodnotu střední smrtné dávky (LD_{50}) a prahovou dávku. Výpočet těchto parametrů se provádí po linearizaci vztahu dávka-účinek, např. převedením do probit-logaritmické transformace. Takto získaná velikost LD_{50} je statistickou veličinou, ovlivněnou variabilitou pokusných objektů a tuto míru variability je třeba vyjádřit některým ze statistických parametrů - směrodatnou odchylkou, střední chybou, či intervalem spolehlivosti.



Střední smrtná dávka (*dosis letalis media*, LD_{50}) nemusí být dostatečným parametrem, který charakterizuje toxicitu chemické látky. Důležitá je také strmost sigmoidy, tedy parametr, který sleduje jak rychle se zvyšuje toxicita s rostoucí dávkou. U látek charakterizovaných strmým stoupáním toxicitní křivky vede již nepatrné zvýšení dávky k rychlému vzestupu toxicity, zatímco u látek u nichž toxicitní křivka stoupá pozvolna, není závislost toxicity na dávce tak výrazná. Pro sledování účinků toxické látky v čase se dále používá parametr **střední účinná doba** (*tempus effectivum medium*, ET_{50}), který označuje časový úsek mezi podáním léčiva a nástupem účinku u 50 % pokusných objektů a **střední smrtná doba** (*tempus letale medium*, LT_{50}), udávající časový interval mezi podáním látky a smrtí 50 % pokusných objektů.

Toxicitní parametry jsou matematické veličiny, které charakterizují toxické vlastnosti chemické látky ve vztahu k biologickému objektu, na nějž působí. Z těch nejznámějších jsou to např. parametry LD_{50} , LC_{50} , LT_{50} apod., kde číselná hodnota u jednotlivých parametrů udává procento pokusných objektů které vykazují žádaný toxický efekt. Většinou je udáván parametr pro 50 % pokusných objektů. Toxicitní parametry se získávají v experimentu na živém biologickém objektu a hodnoty těchto parametrů jsou nutně zatíženy statistickými chybami, které doprovází každý biologický experiment. Každá hodnota toxicitního parametru je proto statistickou veličinou, charakterizovanou většinou pomocí aritmetického průměru, směrodatné odchylky, intervalu spolehlivosti pro určitou hladinu významnosti apod. Přesnost, s jakou je toxicitní parametr změřen, je proto závislá na veličinách ovlivňujících

statistické chování pokusného souboru, jako je např. velikost souboru (počet měření), počet dávek a jejich rozložení, objektivizace měření apod. Dále je číselná hodnota toxicitního parametru ovlivňována např. druhem pokusného zvířete (rozdílná citlivost různých druhů zvířat), pohlavím (mohou být rozdíly mezi samci a samicemi), stářím zvířete, způsobem aplikace, roční dobou (sezónní vlivy), denní dobou (cirkadiální rytmy) a celou řadou dalších parametrů. Aby byly experimentálně zjištěné hodnoty toxicitních parametrů zatíženy co nejmenší chybou, je nutno přísně standardizovat podmínky, za jakých jsou měření prováděna a maximálně objektivizovat všechna měření. Dále je nutno mít na paměti, že při práci s laboratorními zvířaty je třeba se řídit etickými zásadami pro práci s laboratorními zvířaty a že každý takový experiment podléhá schválení Etickou komisí daného pracoviště.

Metody experimentální toxikologie

Experimentální toxikologie se zabývá testováním toxicity chemických látek na živých biologických objektech, kterými mohou být laboratorní zvířata, rostliny či mikroorganismy nebo jejich izolované části (izolované orgány), tkáňové kultury, izolované buňky apod. Testování toxicity umožňuje získat toxicitní parametry, nutné pro posouzení zdravotních rizik chemických látek pro člověka, ostatní živočichy, rostliny apod. a také pro životní prostředí.

Faktory ovlivňující toxický účinek chemické látky

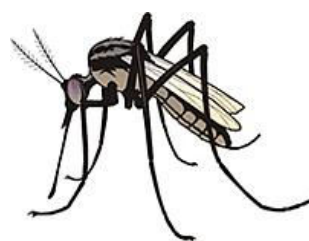
Mimo velikost dávky je toxicita chemické látky ovlivněna ještě řadou dalších faktorů. Z nich je možno jmenovat např. **místo expozice**, tj. místo kudy pronikne chemická látka do organismu. K intoxikaci organismu chemickou látkou může dojít teprve tehdy, až látka překoná vnější bariéru organismu a pronikne do něj. Tomuto procesu říkáme **expozice**. Pokud k expozici nedojde, nemůže látka svůj toxický účinek uplatnit. Místem expozice bývá nejčastěji gastrointestinální trakt (GIT) (perorální intoxikace, p.o), dýchací cesty (inhalační intoxikace), sliznice, neporušená kůže apod. Látka ale může být do organismu vpravena také jinými cestami, např. otevřenou ranou (tzv. chemické mixty) či pomocí injekčního vpichu do různých částí organismu. Tohoto způsobu expozice se využívá zejména v experimentální toxikologii při práci s laboratorními zvířaty, kdy látka může být aplikována např. do svalu (intramuskulárně, i.m.), do žíly (intravenózně, i.v.), pod kůži (subkutánně, s.c.), do mozku (intracerebrálně) apod.. Toxický účinek chemické látky je místem expozice ovlivněn ve smyslu rychlosti nástupu toxického účinku a velikosti LD₅₀. Významným faktorem ovlivňujícím toxický účinek látky je také **trvání expozice**. Rozeznáváme **akutní jednorázovou expozici** kdy látka pronikne do organismu pouze jednou např. při injekci nebo je inhalována maximálně po dobu 4 hodin nebo je s ní organismus v jiném kontaktu (např. přes kůži) maximálně pod dobu 24 hodin. **Opakovaná expozice** je opakované působení chemické látky po dobu 4 týdnů (**subakutní toxicita**), po dobu 1 až tří měsíců (**subchronická toxicita**) nebo déle než 3 měsíce (**chronická toxicita**). Při opakované expozici je také důležitá **frekvence expozice**, tedy v jakých časových intervalech expozice probíhá a jaká je délka jednotlivých intervalů - délky působení chemické látky a délky přestávek. Frekvence expozice ovlivňuje toxicitu látky v závislosti na jejím osudu v organismu. Při dostatečně dlouhých intervalech může díky metabolizaci látky na netoxické produkty nebo díky vylučování látky (**exkreci**) dojít k tomu, že každá další expozice probíhá pod

obrazem akutní jednorázové expozice. Podobně je tomu tak i v případech, kdy dochází k obnově (**reparaci**) narušených biochemických pochodů, biologických struktur a tkání. Naopak při krátkých intervalech může absorpce látky být vyšší než rychlost její biotransformace a exkrece a docházet tak k hromadění (**kumulaci**) látky v organismu. Kumulace vede k postupnému zvyšování koncentrace chemické látky v některých orgánech (**místo kumulace**), což může vést k jejich nevratnému (ireversibilnímu) poškození.

Selektivní a orgánová toxicita

Některé látky jsou schopny působit toxicky pouze na některé biologické druhy, zatímco pro jiné druhy jsou v přibližně stejných dávkách nebo koncentracích neškodné. Takové vlastnosti chemických látek říkáme **selektivní toxicita**. Tato vlastnost je projevem rozdílné citlivosti různých biologických druhů k chemické látce a lze ji využít v případech, že potřebujeme cíleně zasáhnout pouze proti určitému biologickému druhu, např. plevelům, aniž bychom ohrozili jiné druhy žijící v jejich blízkosti, tj. kulturní rostliny. Jiným příkladem mohou být insekticidní organofosfáty, které vykazují vysokou toxicitu pro hmyz, ale jen nízkou toxicitu pro teplokrevné živočichy včetně člověka, což znamená, že práce s nimi představuje pro člověka jen malé zdravotní riziko. Selektivní toxicita by mohla vést k chybným závěrům o toxicitě chemické látky, pokud by byla testována jen na jednom biologickém druhu. Proto platí zásada, že testování je nutno vždy provádět na více biologických druzích. V případě testování toxicity látek, u nichž se předpokládá aplikace člověku, např. léčiva, je nutno volit nejméně dva druhy laboratorních zvířat, z nichž jedno nesmí být hlodavec. Např. laboratorní potkan je rezistentní k teratogennímu účinku thalidomidu, zatímco pes nebo kočka jsou vůči této látce citlivé. Ale i mezi hlodavci existují rozdíly. Např. aflatoxin B₁ vyvolává u potkanů karcinom jater, zatímco myši jsou vůči karcinogennímu účinku tohoto mykotoxinu rezistentní.

Selektivní toxicita mezi vzdálenými biologickými druhy je podmíněna rozdílnou stavbou buněk a jejich rozdílným biochemismem (např. rozdíly mezi rostlinami a živočichy), u biologicky blízkých druhů je selektivní toxicita většinou podmíněna rozdílnou metabolizací chemické látky u různých biologických druhů.



Pokud chemická látka působí na některé orgány více toxicky než na jiné, mluvíme o **orgánové toxicitě**. Takovými citlivými orgány mohou být např. játra (hepatotoxicita), ledviny (nefrotoxicita), kardiovaskulární systém (kardiotoxicity), nervový systém (neurotoxicita) apod. V některých případech nemusí být selektivita toxického účinku omezena na jediný orgán, ale může se projevit na dvou i více orgánech, které jsou někdy označovány jako tzv. **cílové orgány**. Jen zcela výjimečně mohou být poškozeny víceméně všechny orgány a pak mluvíme o tzv. **systémové toxicitě**. Často je však za systémovou toxicitu považovány případy, kdy cílovým orgánem je centrální nervový systém (CNS). Pokud se projevují toxické příznaky pouze v místě prvního kontaktu toxické látky s biologickým objektem. Mluvíme o **lokální toxicitě**. Původně lokální toxicita se však může v průběhu trvání intoxikace změnit na toxicitu orgánovou či systémovou. Tak je tomu např. u zpuchýřujících látek jako jsou yperity, kdy lokální toxické změny na kůži (nejprve zarudnutí, pak puchýře) se postupně mění až na systémové příznaky intoxikace.

Zvláštní odpovědí organismu na působení chemické látky je tzv. **chemická alergie**. Jejím fyziologickým podkladem je imunologicky zprostředkovaná tvorba protilátek po předchozím kontaktu organismu s chemickou látkou. Alergická reakce se rozvine po opětovném kontaktu organismu s touže látkou (výjimečně i podobnou, která vyvolává stejnou imunologickou odpověď) a to i ve velmi malých dávkách, protože interakce antigen - protilátka je neobyčejně citlivá. Chemická alergie se může projevit změnami na kůži (kopřivka, vyrážka), očích (zánět spojivek), vnitřních orgánech a může končit tzv. anafylaktickým šokem. Abnormální reakcí na chemickou látku jsou také tzv. **idiosynkratické reakce**. Ty jsou výsledkem určité genetické abnormality, která má za následek, že organismus se stává vůči určité chemické látce mimořádně citlivý nebo naopak mimořádně necitlivý. Např. u lidí s geneticky podmíněnou abnormalitou výskytu atypické butyrylcholinesterasy v krevní plasmě, dojde po podání myorelaxancia sukcinylcholinu k nebezpečně dlouhotrvající svalové relaxaci, která může ohrozit život člověka. Důvodem je skutečnost, že atypická butyrylcholinesterasa má jen velmi nízkou schopnost hydrolyzovat a tím rušit farmakologický účinek sukcinylcholinu.



U většiny chemických látek se jejich toxický účinek na biologický objekt projeví již v krátké době expozici nebo po krátké době **latence**. Existují však výjimky, kdy mezi expozicí a objevením se prvních příznaků intoxikace je doba latence relativně dlouhá nebo je k vyvolání toxického účinku potřebné aby došlo k opakované expozici. Takový druh toxické reakce označujeme jako **opožděnou toxicitu**. Takový druh toxicity vykazují např. některé triarylfosfáty, které vyvolávají tzv. opožděnou neurotoxicitu až několik let po expozici nebo některé karcinogenní látky, u nich může být doba latence až několik desítek let.

Zatím jsme toxický účinek chemických látek chápali tak, že na biologický objekt působí vždy jen jedna jediná látka. To však je pouze jedna z možností. Lze si velmi dobře představit, a v praxi k takovým situacím dochází, že na organismus působí současně dvě i více chemických látek. Co můžeme v takovýchto případech očekávat? V podstatě existují tři možnosti, kterými bude organismus na takovou situaci reagovat:

1. Obě chemické látky budou v organismu působit, aniž by navzájem mezi sebou interagovaly a navzájem ovlivňovaly svou toxicitu. V takovém případě bude výsledný toxický účinek součtem toxických účinků obou látek.
2. Toxický účinek obou látek se bude potencovat, tzn. že jedna látka bude zvyšovat citlivost biologického účinku k druhé látce. V důsledku vzájemné potenciace bude výsledný toxický účinek větší než součet toxických účinků jednotlivých chemických látek.
3. Mezi oběma chemickými látkami může dojít k antagonistickému účinku, kdy podání jedné látky vyvolá snížení citlivosti biologického objektu k druhé látce. V takovém případě je výsledný toxický účinek menší, než by odpovídalo součtu toxických účinků jednotlivých látek.

Kontrolní otázky k Lekci 2

6. Vysvětlete, jaké obecné vztahy existují mezi chemickou strukturou látky a jejím toxickým účinkem.
7. Popište závislost biologické odpovědi (toxicity) na dávce toxické látky a vysvětlete, co rozumíme pod pojmem toxicitní parametry chemické látky.
8. Které faktory mají vliv na toxické účinky chemické látky?
9. Co je selektivní a orgánová toxicita?
10. Jaké mohou existovat toxicitní vztahy při expozici biologických objektů dvěma a více chemickými látkami současně?

Klíčová slova: dávka-účinek, selektivní toxicita, orgánová toxicita, latence, alergie, idiosynkrasie

Doplňková literatura k Lekci 2

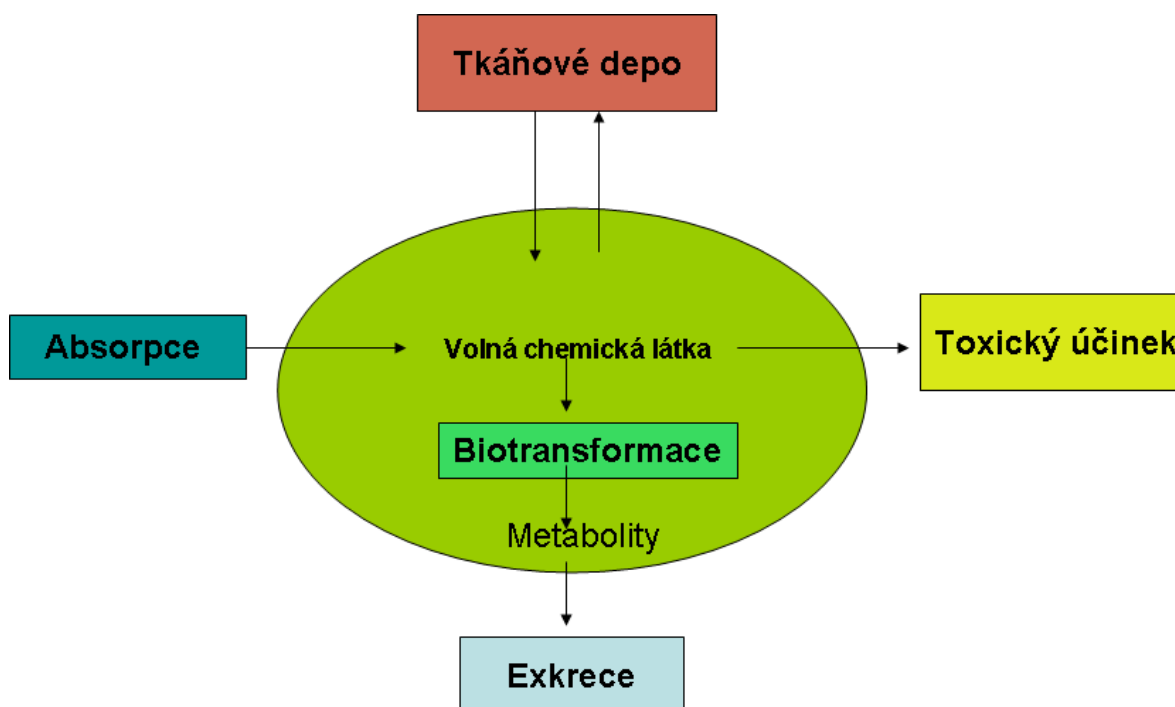
Patočka J.: Úvod do obecné toxikologie. ISBN 80-86571-04-1, Manus, Praha 2003, 44 stran.

Neumannová K., Patočka J.: DDT: Pohnutá historie jednoho jedu. Kontakt 7(3-4): 344-348, 2005.

LEKCE 3

Toxikokinetika a biotransformace toxických látek

Toxikokinetika (někdy též toxikinetika) se zabývá osudem toxické látky v organismu od jejího průniku do organismu (absorpce), přes její rozdělení do jednotlivých tkání a buněk (distribuce), až po její vyloučení (exkrece). Dá se též popsat jako cesta jedu organismem. Chemická látka často podléhá v organismu řadě biochemických reakcí, při nichž se mění (transformuje) na látky jiného chemického složení (biotransformace). Část toxické látky se ukládá v tkáňových depech. Toxikokinetika nesleduje, jaké toxické účinky chemická látka v organismu vyvolává.



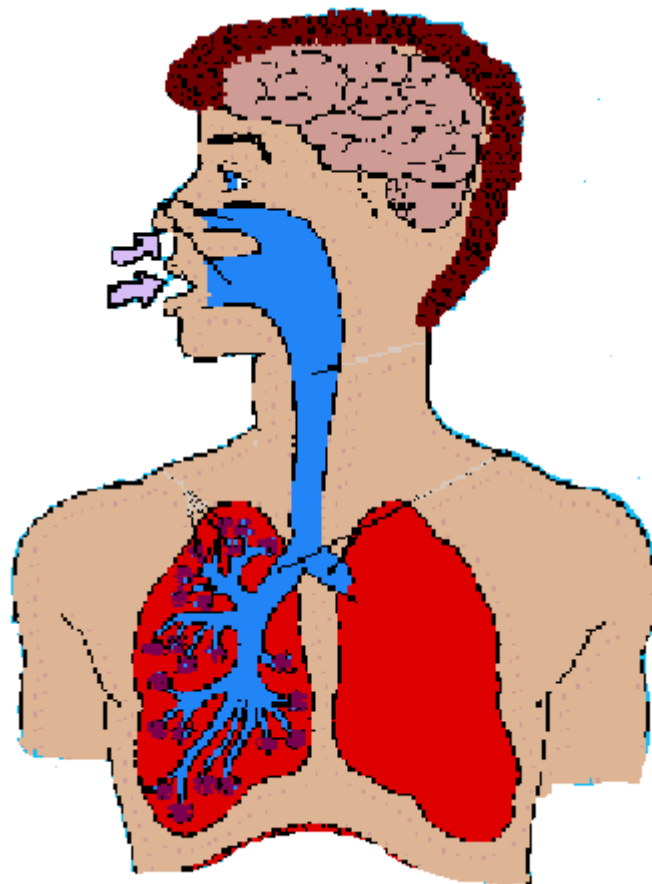
Absorpce

Absorpce je způsob, jakým chemická látka překonává bariéru mezi biologickým objektem a vnějším prostředím a proniká do organismu. Děje se tak na místech nazývaných brány vstupu. Mezi nejčastější způsoby absorpce toxických látek u člověka patří:

Absorpce plícemi, která se uplatňuje při vdechování plynů, par, aerosolů a dýmů toxických látek. Tento způsob absorpce je častý při otravách toxickými plyny jako je chlor, kyanovodík (HCN), oxid uhelnatý (CO), oxid uhličitý (CO₂), oxidy dusíku, sirovodík (H₂S) apod., při otravách parami lehce prchavých kapalin jako je

sirouhlík (CS_2), ether, benzen, chlorované uhlovodíky, tetraethylolovo, atd. a při otravách aerosoly a dýmy s různou velikostí částic. Absorpce plícemi (jako hlavní branou vstupu toxické látky do organismu) se uplatňuje i u mnoha bojových chemických látek jako je např. fosgen, difosgen, chlorpikrin, sarin, soman, tabun apod.

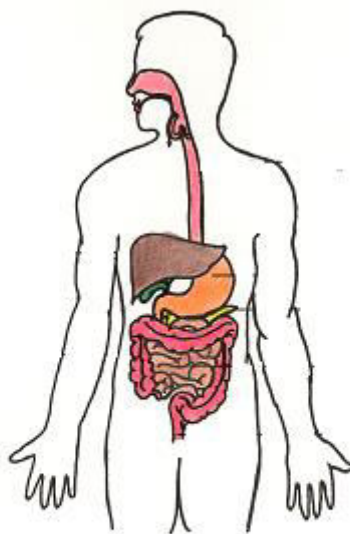
Absorpce plynů a par plícemi (**vdechování, inhalace**) je velmi rychlá, protože tento orgán je svou stavbou uzpůsoben k efektivní výměně plynů (O_2 a CO_2) mezi vdechovaným vzduchem a krví. Tomu odpovídá jak neobyčejně velká efektivní plocha, na které k výměně dochází (kolem 2000 m^2), tak stavba membrány plicních buněk (pneumocytů), která je velmi tenká, takže látky překonávající tuto vzdálenost pomocí difuze se dostávají z jedné strany membrány (alveoly) na druhou stranu membrány (krevní kapiláry) velmi rychle. Tato membrána je ovšem pro plyny a páry propustná v obou směrech, takže mezi plynnými molekulami chemické látky v plicích a rozpuštěnou látkou v krvi se ustaví **rovnovážný stav**, při němž je rychlost difuze v obou směrech je stejná. Obecně lze říci, že čím vyšší bude koncentrace látky v inhalovaném vzduchu, tím vyšší bude i její koncentrace v krvi. Beze zbytku to však platí pouze pro látky s vysokou rozpustností v kapalinách (krvi) jako je např. chloroform (CHCl_3). U látek s omezenou rozpustností v kapalinách, jako je tomu v případě uhlovodíků (methan, ethan, ethylen, benzen, toluen, apod.), je rychlost absorpce nižší, protože dojde k rychlému nasycení krve absorbovaným plynem nebo parami těkavé látky.



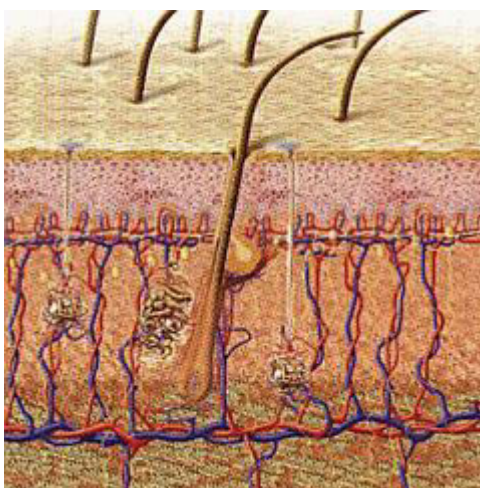
Plicní absorpce aerosolů je ovlivněna rovněž velikostí částic. Čím menší jsou částice aerosolu, tím hlouběji pronikají do plicní architektury a jsou odolnější k fyziologickým mechanismům, kterými jsou vdechnuté částice odstraňovány z dýchacích cest (kýchání, vykašlávání, retrográdní pohyb řasinkového epitelu respiračního traktu). Nejmenší částice o velikosti 1 μm a menší pronikají až do alveolárních váčků a odtud jsou do krve a lymfatických cest přenášeny po pohlcení alveolárními makrofágy fagocytózou.

Samotná krev je místem toxického účinku jen pro velmi omezené množství chemických látek (např. CO a částečně HCN). Pro většinu z nich je nutné, aby pronikly z krve do tkání a jednotlivých orgánů. K tomu dochází tak, že látky rozpuštěné v krvi difundují do tkání tak dlouho, až dojde ke vzniku rovnovážného vztahu mezi tkání a krví, kdy koncentrace látky v tkáni a krvi se již nemění.

Absorpce gastrointestinálním traktem (GIT) přichází v úvahu při perorálním podání toxické látky (**ingesce**). GIT je častou branou vstupu toxické látky do organismu (např. alimentární otravy, předávkování léku, suicidia). K absorpci chemické látky v GIT může dojít na několika místech. Sliznicemi v dutině ústní (např. nitroglycerin), v žaludku (např. ethanol), v tenkém a tlustém střevě (většina léčiv) i v konečníku (některé léky v podobě čípků). Většina látek se vstřebává prostou difúzí, jen málo rozpustné látky se mohou do epiteliálních buněk GIT přemístit pomocí pinocytózy. Absorpce chemické látky trávicím traktem je však ovlivněna řadou faktorů. V první řadě jsou to samotné fyzikálně chemické vlastnosti látky jako je její rozpustnost ve vodě (hydrofilicita) a lipofilních rozpustidlech (hydrofobicita) a tomu odpovídající rozdělovací koeficient, stabilita při různých pH (prostředí žaludku je např. velmi kyselé, kolem pH 2,0), u nerozpustných látek také velikost částic apod. Významným způsobem může absorpci GIT ovlivnit zda a jakým způsobem je látka v zažívacím traktu metabolizována. O rychlosti a velikosti absorpce dále rozhoduje funkční stav GIT, zejména motilita střev a rychlost vyprazdňování žaludku, kteréžto veličiny mohou být výrazným způsobem pozměněny u nemoci a také modifikovány věkem.



Absorpce kůží je poměrně častý způsob proniknutí chemické látky typu organických rozpustidel, chlorovaných uhlovodíků (tetrachlormethan, perchlorethylen), insekticidů, nervově paralytických organofosfátů apod. do lidského organismu, přestože pro většinu látek představuje neporušená kůže neproniknutelnou bariéru. Kůže je složena z několika vrstev epiteliálních buněk tvořících samostatné bariéry, ale pro absorpci chemické látky je rozhodující průnik přes nejvrchnější vrstvu zrohovatělých buněk zvanou *stratum corneum*. Projde-li látka touto vrstvou, je již další její průnik kůží prostou difúzí poměrně rychlý a jakmile je dosaženo dolních vrstev kůže, protkaných hustou sítí krevních a lymfatických kapilár, proniká látka rychle do krve. Je-li *stratum corneum* porušeno nebo odstraněno, průnik chemické látky přes kůži se velmi urychlí, je-li naopak tato vrstva pokryta filmem některých polymerů (tzv. biologické rukavice), může být dosaženo podstatného zpomalení kožní absorpce. Některé lipofilní látky mohou pronikat přes kůži v místech mazových a potních žláz. Absorpce kůží může být využita jako aplikační cesta pro některá léčiva (např. substituční hormonální léčba) a její rychlost lze zvýšit přidávkem některých látek, které penetraci před kůží urychlují.



Distribuce

Distribucí rozumíme dynamické rozdělení chemické látky nebo jejích metabolitů do buněk, tkání a orgánů organismu. Distribuce závisí na rychlosti přestupu látky z kapilárního řečiště do tkáňových tekutin a na rychlosti přestupu z tkáňových tekutin do buněk tkání. Distribuci chemické látky můžeme sledovat klasickými analytickými metodami nebo po jejím označení vhodným markerem (radioaktivní izotop, fluorescenční sonda apod.) lze využít moderních zobrazovacích metod, z nichž některé umožňují sledovat i dynamiku tohoto procesu (např. SPECT).

Distribuce chemické látky v organismu je časově závislým a velmi komplexním jevem, který je možno popsat kinetickými rovnicemi a charakterizovat některými kinetickými konstantami. Distribuce není nikdy rovnoměrná, v některých orgánech je vždy koncentrace látky vyšší než v jiných, což je závislé na fyzikálně chemických vlastnostech látky, na tom zda látka pronikla do organismu jednorázově či

opakovaně, zda se váže na nějaký vysokomolekulární nosič a na celé řadě dalších faktorů. Je nutno si uvědomit, že distribuce chemické látky v organismu je v každém časovém okamžiku výsledkem její absorpce a exkrece a že neexistuje univerzální kinetický model distribuce, aplikovatelný na všechny látky.

Distribuce je ovlivněna zejména **velikostí rozdělovacího koeficientu**, který udává v jakém poměru se látka dělí mezi vodní a organickou fází. Tato fyzikální veličina je jedním z faktorů, který rozhoduje o tom, v kterých tkáních či orgánech se látka hromadí (**kumuluje**). Místo kumulace chemické látky (tuková tkáň, mozek, játra, ledviny apod.) může být místem jejího toxického účinku, ale nemusí tomu tak být ve všech případech. Často slouží některé tkáně jako **specifická depa pro ukládání toxických látek** (např. tuková tkáň pro lipofilní látky typu DDT, HCH, polychlorovaných bifenyly apod.). Ukládání látek v depech může významným způsobem nejen ovlivnit jejich distribuci, ale může také významně snížit jejich toxicitu, ale z těchto míst se mohou látky uvolňovat ještě dlouho poté, co již není organismus chemickou látkou exponován a působit na něj toxicky. Většina chemických látek je schopna reversibilní vazby na některé biomakromolekuly, zejména na plazmatické a tkáňové bílkoviny, které pak mohou sloužit jako depa nebo specifické transportéry. Takovými proteiny jsou např. plazmatické proteiny **albumin**, **kyselý a₁-glykoprotein**, **gama-globulin**, **transferin** a **ceruloplasmin**, z tkáňových proteinů jsou nejvýznamnější **metallothionein** a **ligandin**. Tyto bílkoviny plní v organismu významné fyziologické funkce, ale tím, že jsou schopny reverzibilně vázat mnohá xenobiotika, zasahují významným způsobem do jejich distribuce. Neméně významným faktorem pro distribuci látek je existence různých biologických bariér, protože některé látky mohou přes bariéry snadno přecházet, zatímco pro jiné jsou nepřekonatelnou překážkou. Z nejnámějších bariér jsou to zejména **hematoencefalická bariéra** (mezi krví a mozkem) a **placentární bariéra**, oddělující krevní oběh matky od krevního oběhu embrya.

Exkrece

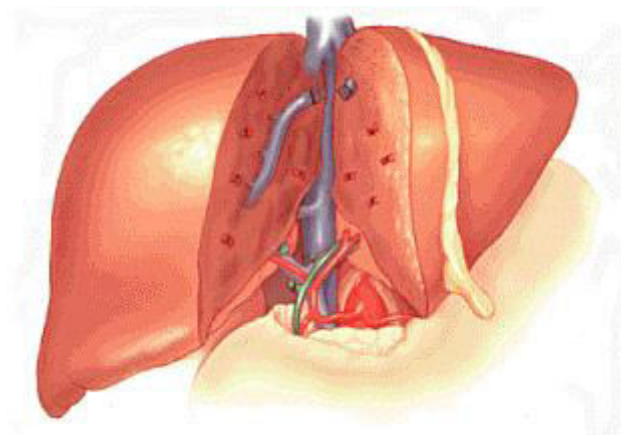
Exkrecí rozumíme vylučování chemické látky z organismu, na němž se podílí řada orgánů. **Exkrece plícemi** je významná pro některé plyny (CO₂, HCN, H₂S) a snadno těkavé látky (ethylen, CS₂, chlorované uhlovodíky, apod.). Nejdůležitějším orgánem pro exkreci chemických látek jsou ledviny. **Exkrece ledvinami** je realizována glomerulární filtrací, při níž přechází z krve do moče látky až do hmotnosti 60 kDa a tzv. tubulární sekrecí, na níž se podílí specializované transportní systémy lokalizované v proximálních tubulech ledvin. **Exkrece stolicí** je dalším důležitým mechanismem vylučování látek z organismu. Děje se tak dvěma mechanismy. Jedním mechanismem je vazba chemických látek na nestrávené složky potravy a druhým mechanismem je vylučování žlučí. V játrech se kumulují velké množství látek a játra jsou také jedním z míst, kde dochází k jejich metabolizaci. Z jater jsou toxické látky a jejich metabolity vylučovány do žluče a spolu s ní pak do stolice. Dalšími, méně významnými způsoby exkrece xenobiotik jsou exkrece potem, slinami, slzami a mateřským mlékem.

Biotransformace

Biotransformací chemické látky rozumíme její chemickou přeměnu v organismu na jinou chemickou sloučeninu. K biotransformaci dochází v řadě orgánů, z nichž nejdůležitější jsou játra, dále ledviny, plíce a další parenchymatosní orgány. **Játra**

jsou nejvýznamnějším biotransformačním orgánem, v němž dochází k přeměně většiny chemických látek, vstupujících do organismu. V játrech je biotransformační proces vázán na všechny jaterní buňky (hepatocyty), zatímco v ostatních orgánech má tuto schopnost jen omezené množství specializovaných buněk.

Biotransformace může probíhat ve dvou fázích, ale existují i látky, které biotransformaci nepodléhají. Takové se vylučují ve formě, v jaké do organismu pronikly. Většina xenobiotik je však metabolizována a vylučována jako metabolity.



I. Fáze biotransformace probíhá ve většině případů jako oxidativní reakce, méně často jako redukce nebo hydrolyza. Na biotransformačních reakcích se podílí několik enzymových systémů, z nichž nejdůležitější je komplex cytochromu P-450. Ten odpovídá za hydroxylaci alifatických i aromatických sloučenin, za deaminaci, N-hydroxylaci a některé další chemické přeměny. Z jiných biotransformačních systémů jsou důležité flavinové aminoxidázy, peroxidázy, nespecifické hydrolázy a další. Výsledkem I. fáze biotransformace je ve většině případů vznik hydrofilní a méně toxické látky, která se snadno vylučuje z organismu. Jen v ojedinělých případech je výsledkem biotransformace látka, která má větší toxicitu, než látka původní. Takový způsob biotransformace bývá někdy označován jako **bioaktivace** nebo **letální syntéza**. Tak je tomu např. u některých karcinogenů jako jsou např. polycyklické aromatické uhlovodíky, arylaminy jako je např. dimethylnitrosamin a nitráty. Jiným příkladem může být bioaktivace málo toxického organofosfátu parathionu na silně toxický paraoxon. Na I. fázi biotransformace navazuje někdy její druhá fáze.

II. Fáze biotransformace zahrnuje řadu syntetických reakcí, při nichž jsou xenobiotikum nebo jeho metabolity konjugovány s endogenními látkami za vzniku nových chemických sloučenin, které jsou potom exkretovány. Takové látky jsou proto označovány jako konjugáty. Nejčastěji jsou xenobiotika konjugována s kyselinou glukuronovou (glukuronáty), sírovou (sulfáty) nebo tripeptidem glutathionem. Z dalších biotransformací II. fáze je to např. acetylace, methylace apod. Všechny biotransformační reakce jsou řízeny enzymovými systémy, které jsou v buňce lokalizovány v oblasti endoplasmatického retikula. Enzymy zodpovědné za I. fázi biotransformace jsou lokalizovány v mikrosomech a enzymy podílející se na II. fázi jsou v cytosolu. Enzymová výbava je však u jednotlivých druhů živočichů značně odlišná, proto může být stejná látka u jednotlivých druhů živočichů rozdílně metabolizována. Proto je přenos metabolických experimentů prováděných na

laboratorních zvířatech někdy obtížně přenositelný na člověka. Rozdíly v enzymové výbavě však existují i v rámci druhu, protože zde existuje geneticky podmíněný polymorfismus. Ten má za následek, že u některých jedinců se chemická látka může metabolizovat mnohem rychleji či naopak mnohem pomaleji než u jiných nebo může

Kontrolní otázky k Lekci 3

11. Co studuje toxikokinetika?
12. Jakými cestami může toxická látka proniknout do organismu?
13. Čím je podmíněna distribuce toxických látek v organismu?
14. Jaké znáte formy exkrece toxické látky?
15. Jaký je osud chemické látky v organismu?
16. Čím se liší I. a II. fáze biotransformace chemických látek?

Klíčová slova: absorpce, distribuce, exkrece, biotransformace

Doplňková literatura k Lekci 3

Patočka J.: Úvod do obecné toxikologie. ISBN 80-86571-04-1, Manus, Praha 2003, 44 stran.

Prokeš J a kolektiv: Základy toxikologie – Obecná toxikologie a ekotoxikologie. ISBN 80-246-1085-X (Karolinum) ISBN 80-7262-301-X (Galén), Praha 2005, 356 stran.

Vopršalová M, Žáčková P.: Základy toxikologie pro farmaceuty. ISBN 80 - 7184 - 282 - 6 . Karolinum, Praha 2000.

Neumannová K, Patočka J: DDT: Pohnutá historie jednoho jedu. Kontakt 7(3-4): 344-348, 2005.

LEKCE 4

Interakce s biomakromolekulami

Biomakromolekuly jsou definované chemické sloučeniny nebo jejich komplexy, které jsou stavebními a regulačními prvky každého biologického objektu. Jsou to např. polysacharidy, lipidy, proteiny, nukleové kyseliny a jimi vytvářené komplexy jako např. biologické membrány, receptory, enzymy, iontové kanály, receptory, cytoskelet apod. Všechny tyto látky a jimi tvořené struktury jsou samou podstatou každého živého organismu a zajišťují jeho integritu a funkčnost. Proto všechny chemické látky, které mohou s biomakromolekulami vstupovat do interakcí, které mění jejich chemické, fyzikální a biologické vlastnosti, mohou působit na organismus nepříznivě (toxicky). Materiální podstata toxického účinku chemických látek spočívá právě v jejich interakci s různými biomakromolekulami, kterými se mění jejich biologické vlastnosti. To vede k narušení integrity a funkčnosti organismu a může vyústit až v jeho zničení. Takové biomakromolekuly, které jsou cílem pro interakci s

některými toxickými látkami, bývají označovány jako **cílové struktury** (target structure).

Interakce s enzymy

Enzymy jsou specifické biologické katalyzátory, které řídí v živých organismech metabolické pochody a podílí se na regulaci a vzájemné koordinaci životně důležitých funkcí. Enzymy jsou ve své podstatě proteiny, které jsou schopny snižovat aktivační energii některých chemických reakcí a tím je urychlit. Děje se tak složitými mechanismy na komplikovaných površích enzymů, které vytváří vhodné prostředí pro zdárný průběh chemických reakcí, které jsou součástí metabolismu. Významným místem každého enzymu je tzv. katalytické centrum, místo kde dochází k navázání chemické látky (**substrátu**) a její přeměně na látku jinou (**produkt**). Dnes je známo několik tisíc enzymů a každý organismus má své specifické enzymy, které se podílí na jeho metabolických procesech. Protože produkty reakcí katalyzovaných enzymy se stávají substrátem pro jiné enzymy, jsou tyto biomakromolekuly velmi často spřaženy do složitých, autonomně pracujících a samovolně se řídících enzymových systémů. Enzymovou aktivitu, tedy rychlost přeměny substrátu na produkt, je možno ovlivňovat (řídit) účinkem látek, tzv. **enzymových efektorů**, které se váží na katalytické centrum enzymu nebo na některá jiná vazebná místa (tzv. allosterická). Efektory mohou enzymovou reakci zpomalit (**enzymové inhibitory**) čili inhibovat, nebo naopak urychlit (**enzymové aktivátory**) čili aktivovat. Vazba efektorů na enzym může být reverzibilní či ireverzibilní a efektorová molekula může či nemusí soutěžit se substrátem o vazebné místo (kompetitivní a nekompetitivní inhibitory). Interakce enzymů s efektorů, z nichž převážná část vystupuje ve funkci inhibitorů, lze popsat kinetickými rovnicemi a charakterizovat řadou enzymových konstant. Pro reversibilní inhibitory je nejdůležitější konstantou disociační konstanta komplexu enzym-inhibitor (K_i), jejíž obdobou u ireverzibilních inhibitorů je hodnota I_{50} , udávající koncentraci inhibitoru, při níž dochází k 50 procentní inhibici enzymu. Hodnota I_{50} je často vyjadřována v podobě záporného dekadického logaritmu (pI_{50}) a čím je tato hodnota vyšší, tím je látka silnějším inhibitorem.

Pomocí efektorů lze významným způsobem ovlivňovat aktivitu enzymů a řídit tak biochemické reakce a jimi ovládané nebo řízené biologické funkce. Tímto způsobem je realizován farmakologický účinek řady léků a také toxický účinek mnoha chemických látek. Pokud působí nějaká látka jako inhibitor fyziologicky důležitého enzymu, lze očekávat, že bude silně toxická.

Příkladem takového fyziologicky důležitého enzymu může být acetylcholinesteráza, bez níž by nemohl fungovat cholinergní nervový systém. Jeho mediátorem je neuromediátor acetylcholin, který je substrátem acetylcholinesterázy. Ta je lokalizovaná v oblasti nervových synapsí a nervosvalových zakončení (nervosvalových plotének), kde hraje klíčovou úlohu při přenosu nervového vzruchu. Jestliže je tento enzym inhibován, nemůže plnit svou fyziologickou úlohu, tedy hydrolyzovat a tím inaktivovat acetylcholin uvolňovaný na synapsích a nervosvalových zakončeních. Jeho hromaděním v těchto místech dochází k trvalému dráždění cholinergních receptorů a narušení cholinergního přenosu, což se projeví řadou příznaků jako je mióza, zvýšená sekrece žláz z vnější sekrecí, bronchospasmus, křeče a ochrnutí dýchacího svalstva. Ke smrti dochází v důsledku

zástavy dýchání a selhání kardiovaskulárního systému. Takovými inhibitory acetylcholinesterázy jsou např. známé nervové plyny, toxické organofosfáty (tabun, sarin, soman, látka VX) vyvinuté jako látky vhodné pro chemické zbraně, četné organofosfáty a karbamáty používané jako insekticida (parathion, paraoxon, metathion) a také některé přirozeně se vyskytující jedy (toxiny), jako je např. alkaloid fystigmin, neurotoxin cyanobakterií anatoxin-(s), toxický peptid z hadího jedu mamby zelené nazvaný fasciculin a další. Společným mechanismem toxického účinku všech těchto látek je tedy inhibice acetylcholinesterázy v nervovém systému živočichů.

Interakce s receptory

Receptory jsou biomakromolekuly, specializované na přenos informací pomocí signálních molekul. Jsou to proteinové struktury procházející napříč biologickými membránami s vazebnými místy a funkčními vztahy. Funkčními vztahy se při přenosu signálu rozumí **specifické procesy**, které jsou vyvolány vazbou chemické látky (např. neuromediátoru) nebo jeho **agonisty** či **antagonisty** a které vedou ke změně propustnosti membrány pro určité ionty. Receptory jsou často součástí receptorových komplexů, které obvykle zahrnují: 1) rozpoznávací místo, ke kterému se specificky váže látka, na níž je receptor citlivý; 2) transdukční prvek, který převádí signál o navázání aktivující látky; 3) efektorový systém, který zajišťuje buněčnou odezvu.

Vztah chemické látky k nějakému receptoru je charakterizován dvěma pojmy. Tzv. **afinitou** a **vnitřní aktivitou**. Afinita představuje určitý stupeň korespondence obou molekul, umožňující tvorbu komplexu **chemická látka-receptor**. Tento komplex je charakterizován **disociační konstantou K_A** , která udává koncentraci látky (obvykle v mol/litr), při níž je jedna polovina v podobě komplexu s receptorem a druhá polovina ve volné formě. Afinitu látky k receptoru lze charakterizovat jako převrtnou hodnotu afinitní konstanty ($1/K_A$). Čím vyšší je afinita chemické látky k receptoru, tím nižších koncentrací je třeba k aktivaci receptoru a dosažení specifické odpovědi. Vnitřní aktivita představuje schopnost látky vyvolat takovou změnu v uspořádání makromolekuly receptoru, která vede k jeho aktivaci a vyvolání fyziologických dějů souvisejících s touto aktivací.

Pokud má chemická látka k určitému receptoru afinitu i vnitřní aktivitu a je schopna jej aktivovat, označujeme ji jako **agonistu**. Pokud má však pouze afinitu, ale nikoliv vnitřní aktivitu, není schopna receptor aktivovat, ale může bránit agonistovi v navázání na receptor a působí tak jako **antagonista**.

Interakce s iontovými kanály

Iontové kanály jsou složité proteinové struktury, uložené uvnitř biologických membrán tak, že spojují vnější a vnitřní stranu membrány pomocí kanálku, kterým mohou procházet malé ionty (zejména Na^+ , K^+ , Ca^{2+}). Iontové kanály fungují jako jakési branky (gates), protože kanálky je možno uzavírat a regulovat tak průnik malých iontů z jedné strany biologické membrány na druhou stranu.

Iontové kanály, které mohou být:

1. Integrální součástí receptoru - např. GABA_A, nikotinový acetylcholinový receptor, glutamátové ionotropní receptory, 5-HT₃ receptor, glycinový receptor;
2. Regulovány přímo alfa aktivovanými podjednotkami G proteinů - např. adrenergní (α_{2A}, α_{2B}), dopaminové (D₂), serotoninové (5-HT_{1A}), GABA_B;
3. Regulovány prostřednictvím systémů druhých poslů aktivovaných G proteiny (např. adenylátcyklázový systém) - beta-adrenergní receptor, muskarinový acetylcholinový receptor, atd.

Iontové kanály jsou tedy bezprostředně spojeny s ději odehrávajícími se na membránách, které souvisejí s přenosem signálů přes biomembrány. Hrají proto důležitou úlohu v řadě fyziologických procesů a zásah do jejich funkce je často spojen s jejich narušením.

Jedním ze způsobů jak funkci iontových kanálů ovlivnit, je vazba chemických látek (ligandů) na jejich vazebná místa. Pomocí takové vazby jsou kanály ovládány, tj. otevírány a zavírány. Mnoho toxických látek uplatňuje svůj negativní vliv na organismus právě přes iontové kanály, tím že obsadí jejich vazebná místa a kanál buď na trvalo otevře nebo naopak natrvalo zavře. Vysokou afinitu k některým iontovým kanálům mají zejména toxiny, přírodní jedovaté látky, které jsou např. součástí mnoha živočišných jedů. Ty interagují zejména se sodíkovými (některé hadí jedy, jedy mořských sasenek, akonitin, brevetoxiny), s draslíkovými (jedy homolic, některých mořských ryb a štírů) nebo vápníkovými kanály (jedy některých pavouků, calciseptin, imperatorin A apod.). Právě vysoká afinita toxinů k iontovým kanálům je důvodem jejich extrémní jedovatosti.

Některé druhy proteinových toxinů jsou schopny vytvářet polymerní komplexy, které mohou být zabudovány do struktury biologické membrány a vytvořit v ní arteficiální kanál nebo pór, kterým může nekontrolovaně vstupovat vápník u mezicelulárního prostoru do buňky a způsobit tak její smrt. Takovým způsobem fungují např. některé peptidy nalezené v hmyzích jedech (vosa, včela). To je také častý mechanismus toxického účinku některých antibiotik na mikroorganismy.

Interakce s cytoskeletem

Cytoskelet eukaryotických buněk je tvořen komplikovaným pletivem vláknitých proteinových struktur tří druhů: mikrofilamenty, intermediálními filamenty a mikrotubuly. Cytoskelet buňky není rigidní kostrou, nýbrž neobyčejně dynamickým útvarem, který je zodpovědný za její mechanické vlastnosti a podílí se na všech fyziologických pochodech odehrávajících se v každé živé buňce. Odpovídá za všechny druhy buněčného i vnitrobuněčného pohybu, dělení buněk, přesun organel v buňce, pohyb bičíků a řasinek, atd. Cytoskelet propojuje navzájem jednotlivé buněčné struktury a vytváří vysoce sofistikovaný prostor s velkým a neobyčejně diferencovaným povrchem, na němž dochází k interakci různých proteinů a signálních molekul. Cytoskelet je zcela nezbytný pro regulaci buněčných pochodů a zachování integrity buňky, čímž zajišťuje její životaschopnost (viabilitu). Dynamika cytoskeletárních změn je podmíněna vratnou a rychlou polymerizací základních proteinových subjednotek do podoby vláken. To je spojeno s neustálým zkracováním a prodlužováním vláken cytoskeletu. Nejvýznamnější složkou cytoskeletu jsou mikrotubuly.

Mikrotubuly se podílejí na všech procesech spojených s dělením buňky. Polymerace a s ní spojené prodlužování mikrotubulů je podmíněno navázáním GTP na heterodimer tubulinu. Vazebné místo pro GTP se nachází na β -subjednotce tubulinu. Prodlužování mikrotubulu se děje postupným navazováním heterodimeru α -tubulin_ β -tubulin na tzv. plus konec vlákna, které se šroubovicově stáčí a vždy 13 dimerů vytvoří jeden úplný závit. Při hydrolýze GTP za vzniku GDP dochází k zablokování dalšího růstu vlákna. Oddělováním dimeru z minus konce vlákna dochází k postupné depolymeraci a zkracování mikrotubulů. Stabilita mikrotubulů ve zdravé buňce je regulována proteiny, nazývanými "microtubule-associated proteins" (MAP), které kontrolují koncentrace Ca^{2+} v buňce. Látky, které se váží na mikrotubuly a brání jim v polymeraci či depolymeraci, mají cytotoxický účinek a jsou označovány jako mitotické jedy, anti-tubulinové látky, nebo inhibitory mikrotubulů. Mnohé z těchto látek se nachází v různých přírodních zdrojích, mikroorganismech, rostlinách, mořských organismech a pod. a jsou příčinou jejich vysoké toxicity. Jejich účinek na buňku je smrtící, ale cíleným zásahem mikrotubulárních inhibitorů do dělení nádorových buněk lze dosáhnout zastavení jejich dalšího růstu. Proto našly tyto látky praktické uplatnění v medicíně jako významná léčiva různých forem zhoubného bujení (např. paclitaxel, podofylotoxiny, apod) a zájem o ně se neustále zvyšuje. V poslední době jsou z různých přírodních zdrojů izolovány a chemicky identifikovány stále nové inhibitory mikrotubulů, které by mohly posunout možnosti terapie zhoubných nádorů a které se stávají vzorem pro syntézu ještě účinnějších derivátů a analogů.

Interakce s DNA

Do interakce s DNA mohou vstupovat některé chemické látky, které molekulu DNA modifikují takovým způsobem, že tato nemůže plnit svou fyziologickou úlohu spočívající v předávání genetické informace dalším buňkám při jejich dělení. Takové látky mohou zpomalit nebo zcela zabrzdit buněčné dělení a bývají nazývána cytostatika. Cytostatický účinek mohou mít např. některá silná alkylační či arylační činidla (např. yperity), která tím, že alkylují nukleotidové báze DNA, mohou způsobit chybné čtení tripletů při přepisu genetické informace z DNA na RNA a způsobit tak zánik některých buněk. Některé chemické látky s planární strukturou mohou být vmezeřeny do dvojité šroubovice DNA (interkalátory) a zabránit jejímu rozplétání, které je nezbytnou součástí buněčného dělení. Takovými látkami jsou např. některé mykotoxiny, jako např. aflatoxiny, některá antibiotika, např. actinomycin D, ethidium bromid a další látky. Mechanismus jejich toxického účinku je založen právě na tomto principu.

Kontrolní otázky k Lekci 4

17. Které jsou nejčastější mechanismy toxického působení chemických látek?.
18. Charakterizujte interakce chemických látek s enzymy.
19. Charakterizujte interakce chemických látek s receptory
20. Charakterizujte interakce chemických látek s iontovými kanály
21. Jak mohou působit genotoxicky účinné chemické látky?

Klíčová slova: receptor, enzym, iontový kanál, cytoskelet, agonista, antagonist

Doplňková literatura k Lekci 4

Patočka J: Palytoxin. Vesmír 82, 266, 2003.

Patočka J, Strunecká A, Stiborová M: Inhibitory mikrotubulů. Chem. Listy 95, 700-707, 2001.

Patočka J, Středa L: Plant toxic proteins and their current significance for warfare and medicine. J. Appl. Biomed. 1, 141-147, 2003.

Patočka J: Úvod do obecné toxikologie. ISBN 80-86571-04-1, Manus, Praha 2003, 44 stran.

Prokeš J a kolektiv: Základy toxikologie – Obecná toxikologie a ekotoxikologie. ISBN 80-246-1085-X (Karolinum) ISBN 80-7262-301-X (Galén), Praha 2005, 356 stran.

Vopršalová M, Žáčková P: Základy toxikologie pro farmaceuty. ISBN 80 - 7184 - 282 - 6 . Karolinum, Praha 2000.

Waiser K: Biologicky aktivní organické látky. ISBN 80-7041-092-2. Gaudeamus, Hradec Králové 2006.

LEKCE 5

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 (**azaspiracid**, **pectenotoxiny**, **yessotoxiny**, **kyselina okadaová** apod.). Gastrotoxicita 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* (pavučinec).

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 (mezižební 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 krevetvorbu

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**, **choleratoxin**), toxicky působí látky zasahující do funkce hemoglobinu jako přenašeče kyslíku ve tkáních (**kyanovodík**, **kyanidy**), látky blokující krevetvorbu (**lindan**) apod.

Účinek na homeostázu vápníku

Protože vápník hraje významnou úlohu v regulaci mnoha nitrobuněčných procesů, je jeho koncentrace v buňce a vně buňky regulována 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 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.

Kontrolní otázky k Lekci 5

23. Co rozumíme klinickými projevy intoxikace?
24. Jaký je rozdíl mezi akutní a chronickou otravou?
25. Co je orgánová a systémová toxicita?
26. Které orgány a systémy jsou nejčastěji místem toxického účinku chemické látky?

Klíčová slova: gastrointestinální trakt, kardiovaskulární systém, nervový systém, homeostáza

Doplňková literatura k Lekci 5

Patočka J: Úvod do obecné toxikologie. ISBN 80-86571-04-1, Manus, Praha 2003, 44 stran.

Patočka J, Středa L: Brief review of natural nonprotein neurotoxins. ASA Newsletter 02-2, 16-24, 2002.

Hrdina V, Patočka J, Měrka V, Hrdina R: Azaspiracid – nový biotoxin. Voj. Zdrav. Listy 74, 172-174, 2005.

- Hrdina V, Patočka J., Měrka V, Hrdina R:** Kyselina domoová, nebezpečný neurotoxin. *Voj. Zdrav. Listy* 74, 53-59, 2005.
- Prokeš J. a kolektiv:** Základy toxikologie – Obecná toxikologie a ekotoxikologie. ISBN 80-246-1085-X (Karolinum) ISBN 80-7262-301-X (Galén), Praha 2005, 356 stran.
- Volfová A, Patočka J:** Strychnin – historie a současnost. *Voj. Zdrav. Listy* 72, 110-113, 2003.
- Tröstl J, Patočka J:** Narkotická analgetika v současné společnosti. *Kontakt* 8, 141-145, 2006.
- Vopršalová M, Žáčková P:** Základy toxikologie pro farmaceuty. ISBN 80 - 7184 - 282 - 6 . Karolinum, Praha 2000.

Lekce 6

Obecné zásady terapie otrav

Klasifikace otrav

Vnímání rizika otravy účinkem chemických látek zůstává stále na pokraji zájmu široké i odborné veřejnosti, přestože incidence intoxikací neustále narůstá a v současné době je odhadována na 10 % všech úmrtí ve středním věku. Z medicínského pohledu jsou nejčastějšími příčinami intoxikací, včetně smrtelných, zejména léky, mnohdy v kombinaci s alkoholem (**analgetika a atipyretika**, zejména **paracetamol, tricyklická antidepresiva, benzodiazepiny, belladonové alkaloidy atropin a skopolamin, digitalisové alkaloidy, betablokátory, blokátory kalciových kanálů** a návykové látky jako jsou **amfetaminy, extáze, heroin, opiáty, kokain**, ale také **halucinogeny**), toxické plyny - zejména **oxid uhelnatý**, průmyslové jedy jako jsou **kyanidy, soli těžkých kovů (arsen, železo, olovo, rtuť), ethylenglykol, kyselina fluorovodíková** a její soli a deriváty, **dušičniny, organická rozpustidla, organické sloučeniny fosforu (insekticida), karbamáty, herbicida na bázi halogenovaných fenylacetových kyselin** a z přírodních látek **rostlinné a živočišné jedy**.

Přestože na následky toxických účinků chemických látek umírá každoročně nesrovnatelně více lidí než na následky ozáření účinkem radioaktivních látek, je strach z radioaktivity podstatně větší a u řady lidí má charakter radiofobie. Zdravotní rizika plynoucí z chemické toxicity látek jsou naopak většinou lidmi podceňována nebo jsou chápána jako něco, co se jich týká jen nepřímo. Např. v souvislosti s mediálně propagovanými snahami některých nevládních organizací, bojujících za ochranu životního prostředí před toxickými substancemi. Skutečnost, že jsme v zaměstnání, v domácnosti, ale i na dalších místech obklopeni velkým množstvím nejrůznějších chemických substancí a výrobků z nich připravených nás nijak nevzrušuje, přestože mnohé z nich představují skutečně vážná zdravotní rizika, jestliže nejsou používány tak jak je deklarováno. Občas se o takové otravě dozvíme z médií, zejména pokud postihne větší množství lidí nebo skončí smrtí oběti, ale je to jen špička ledovce. Jak

již bylo řečeno v úvodu této kapitoly, dochází k takovýmto intoxikacím poměrně velmi často a mnohé z nich končí smrtí.

Otravy lze zjednodušeně klasifikovat podle tíže příznaků na latentní, lehké, střední, těžké a smrtelné. Latentní a lehké intoxikace se zpravidla obejdou bez lékařského ošetření, ale všechny ostatní intoxikace patří do rukou lékaře. Cílem terapie intoxikací je co nejrychleji přerušit účinek jedu a udržet fyziologické funkce životně důležitých orgánů. Těžké intoxikace je nutno soustředit na specializovaných odděleních nemocnic, kde je možno poskytnout pacientům neodkladnou péči, dlouhodobě udržovat vitální funkce, trvale je monitorovat a v případě potřeby zajistit resuscitaci.

Za životně důležité funkce považujeme dýchání, krevní oběh a vnitřní prostředí. K zajištění správného **dýchání** je nutné udržet průchodnost dýchacích cest (odstranit překážky v horních cestách dýchacích, odstranit zvratky, zamezit zapadání jazyka apod., v případě nutnosti provést intubaci endotracheální kanylou či tracheotomii. **Krevní oběh** je v případě nutnosti zajistit doplněním krevního objemu intravenózní infuzí krve, plasmy, roztoku dextransu či fyziologického roztoku, v případě potřeby i podáním i.v. noradrenalinu. **Vnitřní prostředí** je nutno hlídat kontrolou pH krve, obsahu bikarbonátu a minerálů, zejména natria a kalia a v případě nutnosti je třeba pomocí infuze upravit na fyziologické hodnoty.

Pro minimalizaci toxického účinku chemické látky je nutné co nerychleji přerušit její kontakt s organismem. Toho lze dosáhnout např. rychlým opuštěním prostoru zamořeného jedovatým plynem či parami látky, odstraněním látky z povrchu kůže event. odmořením kůže, vypláchnutím oka proudem vody při vniknutí chemické látky do oka apod. Pokud již látka pronikla do organismu, je potřebné zvolit vhodný postup pro její co nejrychlejší a co nejúplnější eliminaci.

Úspěšná terapie akutních intoxikací chemickými látkami se musí opírat o dobrou znalost jejich farmakologie a toxikologie a je proto velmi důležité co nejrychleji zjistit, jakou látkou byl člověk intoxikován. Vzhledem k obrovské variabilitě možných intoxikací je nutné získat co nejrychleji všechny dostupné a toxikologicky významné informace o chemické látce či chemickém složení výrobku, který intoxikaci způsobil. Tyto informace je možno v České republice získat v toxikologickém či toxinologickém informačním centru na adresách:

Toxikologické informační středisko (nepřetržitá služba po dobu 24 hodin denně)

Na Bojišti 1, 120 00, Praha 2. Tel: +420 224919293 , +420 224915402

E-mail: tis@cesnet.cz, hana.rakovcova@vfn.cz

Toxinologické centrum při otravě živočišnými jedy

Klinika anesteziologie a resuscitace VFN a 1. LFUK U nemocnice 2, Praha 2

Tel.: +420 224962244

Metody eliminace xenobiotik z organismu

Pokud se chemická látka dostane do organismu perorální cestou, lze dosáhnout její eliminace tak, že vyvoláme **zvracení**. Toho lze dosáhnout buď mechanickým

podrážděním kořene jazyka nebo podáním látek vyvolávajících zvracení, tzv. emetik, z nichž nejpoužívanější je apomorfin. Zvracením však nelze v žádném případě dosáhnout úplného odstranění toxické látky z GIT, zejména tehdy, jestliže od expozice již uplynula delší doba a část xenobiotika se již dostala do nižších partií GIT. Vyvolat zvracení není možné, pokud je pacient v bezvědomí nebo pokud požil látky s korozivním účinkem na žaludeční sliznici, jako jsou např. silné louhy nebo kyseliny. V takovém případě je účinnější a také šetrnější metodou **výplach (laváž) žaludku**, který je možno provádět pouze tehdy, pokud je intoxikovaná osoba při vědomí. Určitým rizikem je aspirace žaludečního obsahu do dýchacích cest. Laváž žaludku je možno provádět vlažnou vodou nebo fyziologickým roztokem a jeho pH upravit do kyselé oblasti v případě intoxikace látkami bazického charakteru nebo do alkalické oblasti v případě, že do žaludku se dostala nějaká kyselina. Objem tekutiny použité k výplachu by neměl překročit 300 ml. Provádí se opakovaně, až je odtékající tekutina čistá. Pro zvýšení účinnosti žaludečního výplachu lze do vyplachovacího roztoku přidat medicínální uhlí nebo manganistan draselný. Je možno též přidat vhodné projímadlo nebo parafínový olej. Ze střev lze xenobiotikum odstranit podáním projímadel či výplachem pomocí klystýru (klyσμα) nebo chirurgicky tzv. **střevní laváží**, kterou lze vypláchnout tenké i tlusté střevo. Z dalších vhodných metod eliminace chemické látky z organismu je to např. **forzírovaná diuréza**, která je vhodná u dlouhodobě působících xenobiotik, jako jsou např. některé barbituráty. Je možné ji provádět pouze u pacientů s neporušenou funkcí ledvin. Zvýšeného vylučování moči se dosáhne podáním vhodného diuretika (furosemidu), ale ztráty tekutin moči je nutno kompenzovat infuzí fyziologického roztoku s přidavkem draslíku, a pomalou infuzí 20 % manitolu. Metoda má však řadu kontraindikací. Moderní metody odstraňování toxické látky z organismu představují mimotělní (extrakorporální) metody eliminace jako je **hemodialýza**, **peritoneální dialýza** či **hemoperfuze**. Hemodialýza se provádí na zařízení zvaném umělá ledvina a toxická látka přechází přes umělou membránu z krve do dialyzačního roztoku. Schema hemodialýzy je zřejmé z Obr. 9. Při peritoneální dialýze se vpravuje dialyzační roztok do peritoneální dutiny pomocí traskutánního katetru a po 1 až 2 hodinách se vyměňuje. Jako dialyzační membrána zde funguje jednak střevní stěna, jednak výstelka peritonea. Tato metoda je technicky jednodušší než hemodialýza, je však méně účinná a nese s sebou riziko infekce. Hemoperfuze funguje tak, že krev prochází přes kapsli naplněnou vhodným sorbentem (obvykle granule adsorpčního uhlí, potažené tenkou vrstvou umělého polymeru, snižujícího nebezpečí hemolýzy), na němž se toxická látka vychytává (Obr. 10). Také tato metoda má svá omezení, protože je vhodná jen pro některé typy látek. Častou komplikací hemoperfuze je trombocytopenie

Antidotní terapie

Antidotní terapie intoxikací je založena na podávání látek, které jsou schopny svým farmakologickým účinkem eliminovat toxický účinek chemické látky. Takové látky jsou označovány jako **antidota** a podle jejich mechanismu účinku je rozdělujeme na nespecifická a specifická antidota. Jejich použití přispívá rozhodujícím způsobem k úspěchu terapie intoxikací a v mnoha případech je jediným život zachraňujícím krokem. Specifická antidota jsou ve většině případů účinnější než antidota nespecifická, ale existují pouze pro omezený počet toxických látek. Aby byla antidotní terapie účinná, musí být zahájena co nejdříve. Antidotum musí být

podáno v době, kdy ještě může uplatnit svůj efekt. Čím dříve je antidotní terapie zahájena, tím je účinnější.

Nespecifická antidota mohou být využita prakticky u všech intoxikací vyvolaných expozicí chemické látky, ale vzhledem k nespecifickému účinku nemusí být vždy dostatečně účinná. Jedním z nejdéle známých a nejčastěji používaných nespecifických antidot u perorálních intoxikací je **medicinální uhlí** (carbo medicinalis), jehož antidotní účinek je založen na jeho schopnosti vázat na svůj povrch velké množství toxické látky a zabránit tak její další absorpci. Používá se perorálně ve formě tablet rozdrcených v malém množství vody a může se používat opakovaně. Pro odstranění toxické látky z kůže je možno použít nespecifických absorpčních činidel, jako jsou např. bentonity nebo je umýt za použití vhodných povrchově aktivních látek, např. i mýdla.

Specifická antidota působí vždy jen proti určitému typu toxických látek a proti jiným jsou zcela neúčinná. Měly by se proto používat pouze v případech, kdy nejsou o druhu toxické látky žádné pochybnosti. Jejich aplikace totiž není ve většině případů zcela bez rizika, protože jsou také toxická. Jejich použití se proto řídí stejně přísnými pravidly jako u všech léčiv. Poměrně rozsáhlou skupinou antidot představují **chelatační činida**, vhodná pro intoxikace způsobené těžkými kovy. Tyto látky jsou schopny vytvořit s kovem komplexní sloučeninu a tak eliminovat její toxický účinek. **EDTA** (ethyldiaminotetraoctová kyselina) je vhodným antidotem zejména pro anorganické sloučeniny olova. Pro soli železa je vhodným chelatačním činidlem **deferoxamin**. Antidotum s širším spektrem použití je **D-penicilamin**, vhodný pro sloučeniny olova, rtuti, mědi a zinku. Speciálně pro účely eliminace sloučenin arsenu, konkrétně bojové chemické látky lewisitu, bylo vyvinuto specifické antidotum **dimerkaprol**, známější pod označením BAL (British Anti-Lewisite). Vynikajícím antidotem pro řadu látek je **N-acetylcystein**, používaný jinak také jako látka umožňující lepší odkašlávání při katarrech horních cest dýchacích. Acetylcystein se osvědčil jako antidotum u předávkování **paracetamolu**, účinný je také u látek způsobujících toxický plicní edém, jako jsou např. **fosgen**, **difosgen** nebo **perfluorisobuten**. Mezi specifická antidota intoxikací organofosforovými inhibitory cholinesteráz (mnohá insekticida, nervové plyny) patří tak zvané **reaktivátory fosforylovaných cholinesteráz** jako např. **pralidoxim**, **trimedoxim** či **obidoxim**. Tyto látky obnovují (reaktivují) enzymovou aktivitu acetylcholinesterázy, která je účinkem organofosfátů inhibována a vrací ji tak její fyziologickou úlohu. Tyto reaktivátory se jako antidotum podávají v kombinaci s **atropinem**, který svou vazbou na cholinergní receptory antagonizuje účinek acetylcholinu, který se při intoxikaci organofosfátem hromadí na synapsích a nervosvalových zakončeních. Takovéto antidotní směsi reaktivátorů a atropinu se často plní do tzv. autoinjektorů, které umožňují velmi rychle aplikaci antidota, což je u velmi rychle účinkujících jedů velmi důležité. Samotný atropin je možné podat jako antidotum u intoxikací způsobených muskarinem přítomným v některých houbách, zejména muchomůrkách (např. *Amanita pantherina* nebo *A. muscaria*).



Některé látky je možno podávat jako antidota jen u omezeného počtu intoxikací. Např. **ethanol** funguje jako antidotum u intoxikací methanolem, **flumazenil** jako antidotum u intoxikací benzodiazepiny, **naloxon** u otrav opiáty, **pyridoxin** u otrav isoniazidem, **thiosulfát sodný** u otrav kyanovodíkem a kyanidy, **fysostigmin** u otravy nuskarinem nebo při předávkování tricyklickými antidepresivy, **chlorid** nebo **jodid draselný** u otrav digitalisovými preparáty, apod. Je nutné říci, že počet specifických antidot je značně omezen a že u většiny otrav nelze žádné specifické antidotum použít, protože není známo.

Profylaktická antidota

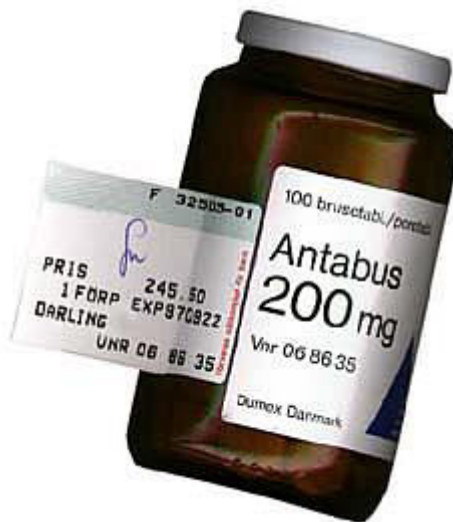
Jako profylaktická antidota jsou označována farmaka, která mohou zabránit intoxikaci nebo zlepšit její prognózu v případě, že jsou podána do organismu dříve, než dojde k jeho expozici toxickou látkou. Takovým profylaktickým antidotem, chránícím organismus před intoxikací nervově paralytickými organofosfáty sarinem či somanem, je např. **pyridostigmin**.

Tento karbamát je reversibilním inhibitorem acetylcholinesterázy, kterou inhibuje tak, že dočasně karbamyluje její katalytické centrum. Po dobu, kdy je katalytické centrum inhibováno, nemůže enzym hydrolyzovat acetylcholin, ale také nemůže být ireversibilně fosforylováno sarinem nebo somanem. V organismu jsou oba tyto fluorofosfonáty rychle rozkládány účinkem alkylfosfluoridáz a enzymová aktivita acetylcholinesterázy se spontánně obnoví po dekarbamylaci jeho katalytického centra nukleofilním účinkem vody.

Pyridostigmin bromid podaný p.o. v dávce 30 mg, chrání organismus před účinky obou organofosfátů po dobu asi 8 hodin. Profylaktická antidota tak snižují toxicitu chemické látky.

Podobně je možné snížit toxicitu některých cytostatik na bázi oxaazafosfirinů jako je např. cyklofosamid nebo ifosfamid profylaktickým podáním **2-merkптоethylsulfonátu sodného (mesnum)**. Za profylaktické antidotum je možné považovat i **disulfiram**, látku, která je pod názvem **Antabus** dobře známa jako léčivo používané v terapii chronického alkoholismu. Disulfiram inhibuje enzym

aldehyddehydrogenázu a tím mění metabolismus ethanolu takovým způsobem, že jeho konzumace nepřináší očekávaný příjemný účinek, nýbrž řadu velmi nepříjemných pocitů. Odvykací léčbu chronického alkoholismu disulfiramem je možné provádět pouze pod lékařským dohledem.



Kontrolní otázky k Lekci 6

27. Jaká je běžná klasifikace otrav a čím se jednotlivé stupně otravy liší?
28. Jaké jsou metody eliminace toxické látky z organismu?
29. Co je to antidotum a antidotní terapie?
30. Jaké druhy antidot znáte a kdy mohou být použity?
31. Co je profylaktické antidotum?

Klíčová slova: první pomoc, antidotní terapie, antidotum

Doplňková literatura k Lekci 6

Davidová L, Maxnerová I, Handschuhová S, Patočka J: Atropin a jeho místo v současné medicíně. Kontakt 7, 349-352, 2005.

Patočka J: Fysostigmin: lék, který významným způsobem ovlivnil medicínu. Kontakt 6, 203-246, 2004.

Patočka J: Úvod do obecné toxikologie. ISBN 80-86571-04-1, Manus, Praha 2003, 44 stran.

Hrdina V, Měrka V, Hrdina R, Patočka J: Sarafotoxiny – potenciální nástroj terorismu? Voj. Zdrav. Listy 73, 145-149, 2004.

Polák R: Je extáze bezpečnou drogou? Kontakt 8,149-153, 2006.

Prokeš J. a kolektiv: Základy toxikologie – Obecná toxikologie a ekotoxikologie. ISBN 80-246-1085-X (Karolinum) ISBN 80-7262-301-X (Galén), Praha 2005, 356 stran.

Vopršalová M, Žáčková P: Základy toxikologie pro farmaceuty. ISBN 80 - 7184 - 282 - 6 . Karolinum, Praha 2000.