

Úvod to toxikologie

B. Sokolová

Oblast zájmu toxikologie.

Toxikologie zkoumá negativní vlivy chemických sloučenin na živé organismy.

řec. to toxikon = jed k napouštění šípů

logos = nauka, odbornost

- **Klinická toxikologie** je interdisciplinární obor zahrnující toxikologii, farmakologii, urgentní medicínu a pracovní lékařství.
- Jako samostatný obor byla lékařská toxikologie uznána americkou **ABMS** (The American Board of Medical Specialists) v roce 1992.
- Její náplní je znalost o jedovatých chemických látkách a chorobných stavech, které mohou vyvolat u člověka, způsobech ochrany, profylaxe a terapie.

Jed

Jed (noxa) – taková látka, která po vniknutí do těla v malém množství vyvolá po vstřebání charakteristické chorobné změny, jež mohou vést i k zániku organismu

- zda je daná chemikálie jedem závisí na dávce
- je každá pro nás neznámá chemikálie

⇒ každá látka může být za jistých okolností jedem

Další termíny: xenobiotikum (řec. Xenos = cizí)

exogenní látky (řec. Exo = ven, genaó = tvořím)

Právní definice jedu označuje jako jedy látky určené zákonem.

Historie

➤ Pravěký člověk – všímal si účinků rostlinných a živočišných látek, které využíval jako zbraní k lovení zvěře nebo k obraně proti nepřátelům

Starověk

➤ Erbesův papyrus – jeden z nejstarších dochovaných písemných toxikologických pramenů – napsaný kolem r. 1600 př. Kr. Obsahuje přes 900 receptů staroegyptského lékařství, řada z nich popisuje přípravu jedů a léčení otrav (sloučeniny arsenu, antimonu, rostlinné jedy, opia)

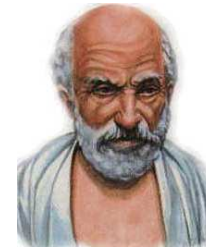
➤ Starověká Čína

✓ legendární císař Šen-nung – údajně kolem roku 1000 př. Kr. napsal knihu o léčivých bylinách. Podle legendy měl skleněný žaludek, takže mohl vyzkoušet chuť a účinek všech bylin rostoucích v jeho říši

✓ dodnes užívaným pramenem čínských znalostí o jedech a protijedech je klasický čínský lékopis Pen-cchaokang-mu.

➤ Antika

✓ Hippokrates (400 př. Kr., škola asklépiovců) – jeho dílo je shrnuto v *Corpus hippocraticum* – vědomosti o jedech a základních principech toxikologie, zvláště o léčení otrav pozměněním jejich absorpce v organismu



✓ Nikander Kolofonský (185 – 135 př. Kr.) – měl povoleno dělat pokusy na odsouzencích. Výsledkem jeho studií jsou pojednání o protijedech proti jedovatým plazům a substancím *Theriaca* a *Alexipharmaca* – zmiňuje zde řadu specifických jedů. Jako antidota doporučuje čaj z lněného semínka k vyvolání zvracení nebo vysátí jedu z rány od jedovatého živočicha ústy.

✓ pontský král Mithridates VI. Eupator (132 – 63 př. Kr.) – používal odsouzenec při hledání antidot a sestavil směs 50 různých protijedů (tzv. mithridatum), kterou se stal odolným proti všem známým jedům

mithridatismus – označení zvýšené odolnosti jedince proti jedu



✓ Dioscordies Pedanius z Anazarbu – shrnul římské a řecké znalosti o jedech ve spise *De materia medica libri quinti*, klasifikoval jedy jako rostlinné, živočišné a minerální a prosazoval užitečnost dávení pro zmírnění otrav

Středověk a renesance

✓ **Paracelsus** (Philippus Aureolus Theoprastus Bombastus von Hohenheim, 1492 – 1541)

- zakladatel toxikologie
- jako první došel k názoru, že podstatou jedu je jejich chemické působení na organismus. Zjistil, že terapeutické a toxické vlastnosti látek jsou při pohledu na látku nerozlišitelné, kromě jediného parametru – dávky, tzn. množství dodané do organismu.

Tak vznikla teorie o závislosti odpovědi organismu na dávce.

Všechny sloučeniny jsou jedy a neexistuje sloučenina, která by jedem nebyla. Pouze dávka činí látku jedovatou = tato definice zůstává dodnes jednou ze základních toxikologických definic.



Nicméně toxikologie byla nadále zneužívána - Itálie, Francie – travičství

✓ Kateřina Medicejská (1519 – 1589) – sama připravovala jedy, testovala je na chudých a nemocných a pozorovala příznaky. Údajně s sebou všude nosila i skříňku s jedy.



➤ České země

- ✓ zápis z latinské kroniky Liber Certarum historiarum – Přemysl Otakar II., když nemohl dosáhnout souhlasu papeže se s vým rozvodem s Markétou babenberskou, dal ji roku 1261 v Kremži otrávit
- ✓ Zbraslavská kronika – popisuje vpád německého vojska Albrechta Habsburského do Čech (1304). Albrecht se pokoušel dobít Kutnou Horu, ale horníci naházeli do potoka, který protékal ležením, strusku obsahující olovnaté a arsenité sloučeniny a řada obléhatelů podlehla otravě
- ✓ Vita Caroli – pokus o otravu královny Karla (Karel IV.) v roce 1331 v italské Pavii
- ✓ pokus o vraždu Vladislava II. Jagelonského jedem roku 1474

Osvícenství

- osvícenská doba a nastupující 19. století znamenaly prudkou změnu ve vývoji toxikologie jako vědního oboru

✓ **Matthieu Joseph Bonaventure Orfila** (1787 – 1853)

- španělský lékař
- 1823 – první profesor toxikologie a soudního lékařství na Sorboně.
- jako první definoval toxikologii jako samostatnou vědeckou disciplínu.
- studium soustředil na toxické a terapeutické účinky chemických sloučenin
- pokládán za otce moderní toxikologie



➤ zavedení chemické analýzy do toxikologické a soudní praxe

- důsledkem bylo velké omezení travičských pokusů
- Marshova zkouška na arsen – 1832 (případ Marie Lafargeové, obžalované a posléze – právě na základě chemické analýzy- odsouzené za vraždu manžela arsenikem)

Počátek 20. století

- dochází k nepřetržitému rozvoji toxikologie jako moderní vědecké disciplíny
- studium mechanismu účinku jedů na vyvozování obecnějších hypotéz a teorií o vztazích mezi strukturou chemických látek a jejich účinky
- vliv rozvoje analytické chemie – možnost stanovit stopové koncentrace škodlivin v libovolných biologických materiálech
- výroba nových chemikálií
- chemické katastrofy
- ✓ užívání DDT (1,1,1-trichlor-2,2-bis(4-chlorfenyl)ethan)

V roce 1962 vydala biologka a spisovatelka Rachel Carsonová knihu *Silent Spring* (Mlčící jaro). V ní uvedla, že přítomnost DDT v živočišných tkáních a potravních řetězcích byla zjištěna i v lokalitách daleko vzdálených od míst jeho nasazení a že se hromadí v tkáních živočichů (bioakumulace). Patrně nejprokazatelnější negativní vliv DDT na životní prostředí byl zaznamenán u dravých ptáků, kteří tvoří vrchol potravní pyramidy. Hlodavci, kterými se tyto dravci převážně živí, hromadí ve svých orgánech DDT z chemicky ošetřených rostlin. V orgánech predátora se pak koncentrace DDT opět několikanásobně zvýší. Výsledkem je nízká plodnost, zeslabení skořápky (což vede k puknutí vejce ještě před vylíhnutím), degenerovaná mláďata a postupné vymírání druhu.

- ✓ nemoc Itai-Itai z rýže kontaminované kadmíem v Japonsku
- ✓ nemoc Minamata způsobena rybami zamořenými dimethylrtutí
- ✓ Conterganová aféra (thalidomid – sedativum, hypnotikum, teratogen, karcinogen)

-Od 50. let do začátku 60. let byl ve 46 státech používán jako uklidňující a uspávací látka pro těhotné ženy. 18. listopadu 1961 však německý pediatr Widukind Lenz ve svém projevu na zasedání rýnsko-vestfálských dětských lékařů poprvé naznačil možnou souvislost mezi zvýšením počtu novorozenců s vrozenou vývojovou vadou a užíváním tohoto léčiva. V krátkém časovém úseku následovalo několik set porodů žen, které porodily děti s chybějícími končetinami nebo ušima. Celosvětově se takto narodilo asi 12 000 postižených dětí. Šetřením byl za viníka označen lék *Contergan*, který těhotné ženy užívaly jako dobře účinné sedativum a hypnotikum.

-Thalidomid je původcem primárně znetvoření paží mezi 40. až 44. dnem embryonálního vývoje, dále pak i dolních končetin mezi 43. až 46. dnem. Nejvíce frekventované je v rámci tzv. *thalidomidové embryopatie* (poškození zárodku thalidomidem) toto poškození či nevyvinutí končetin zvané fokomelie (redukce končetin).

Moderní toxikologie je vědním oborem řazeným k lékařským vědám, na němž se podílejí prakticky všechny známe obory od teoretické fyziky po klinickou medicínu (biochemie, fyziologie, anatomie, patologie)

Hlavním cílem toxikologie je zjištění škodlivých a nežádoucích biologických vlastností chemických sloučenin i jejich směsí. Hledá preventivní opatření na ochranu před jejich škodlivými účinky, a pokud již k otravě dojde pak také účinné způsoby diagnostiky a léčby.

Analytická toxikologie je spojena s průkazem, identifikací a stanovením toxikologicky významných látek (TVL) nejen v biologickém materiálu. Důležitou součástí je interpretace získaných výsledků. Objektivizuje působení nox v organismu a je tak významná pro všechny ostatní toxikologické disciplíny, zvláště pak pro toxikologii soudnělékařskou a klinickou.

Toxikologie soudně lékařská (forenzní)

- vyšetření pro orgány činné v trestním řízení (objasňování trestné činnosti, kontroly řidičů)

Klinická toxikologie – živé osoby

- diagnóza akutní otravy
- diferenciální diagnostika
- dodržování léčebného režimu
- toxikomanie (první záchyt, kontrola toxikomanů)

Experimentální toxikologie

Průmyslová toxikologie

Ekotoxikologie

Vojenská toxikologie

Objektivní hodnocení toxicity

Smrtná dávka

Hodnota LD označuje dávku, která způsobí smrt daného procenta určeného druhu zvířat po jejím podání.

- **LDX_{y(z)}** (obv. mg/kg), nejč. **LD50**
- X - označuje, kolik % z testovaných zvířat po podání dávky následkem toho uhynulo,
- y - označuje druh zvířat, na kterých byl test proveden,
- z - označuje způsob podání látky: (inh., inj., oral).

- **LDLo** (z angl. *lethal dose low*) (udává, při jaké minimální dávce látky zvíře uhynulo).

Střední účinná doba (tempus effectivum medium, **ET50**): označuje časový úsek mezi podáním léčiva a nástupem účinku u 50 % pokusných objektů a střední smrtná doba (tempus letale medium, **LT50**), udávající časový interval mezi podáním látky a smrtí 50 % pokusných objektů.

Jaké látky jsou v reálném světě toxické ?

Látky vyvolávající intoxikaci již v **malé dávce**.

Látky, které **snadno proniknou** do místa účinku (např. toxicita kovové rtuti při inhalaci vs. perorálním požití).

Látky, které mají dostatek **času** na to, aby uplatnily svůj toxický efekt, tj. také chronická expozice.

Látky **neznámých vlastností** (nová léčiva, málo časté kombinace léčiv, neznámé rostliny, živočichové, nové materiály, užitná chemie).

Nebezpečnost a riziko toxické látky

- nebezpečnost (Hazard) – potenciální schopnost sloučeniny vyvolat toxický účinek
- riziko (Risk) – realizace hazardu

Podle direktivy EU (zk. 356/2003 Sb.)

kategorie	LD50 p.o. potkan (mg/kg)
Velmi toxický	< 25
toxický	25-200
Zdraví škodlivý	200-2000

nezapomínat na **mezidruhové rozdíly**

oxid arsenitý

LD50 orálně potkan 20 mg/kg

LD50 orálně člověk 1,4 mg/kg

Příčiny intoxikace

- Vražda
- Sebevražda
- Toxikomanie
- Použití bojových chemických látek ve válce
- Podání jedu k vyvolání duševní poruchy nebo bezmocnosti
- Profesionální otravy
- Medicinální otravy
- Vznik jedu v potravině
- Ochrana potravin a plodin proti škůdcům
- Technická závada
- Požití abortivních prostředků
- Požití afrodisiak
- Kontakt s jedovatým živočichem nebo rostlinou

Sebevražedné intoxikace

Klasické dělení:

Impulzivní

Demonstrační

Bilanční

Sebevražedný pokus

Sebezabití

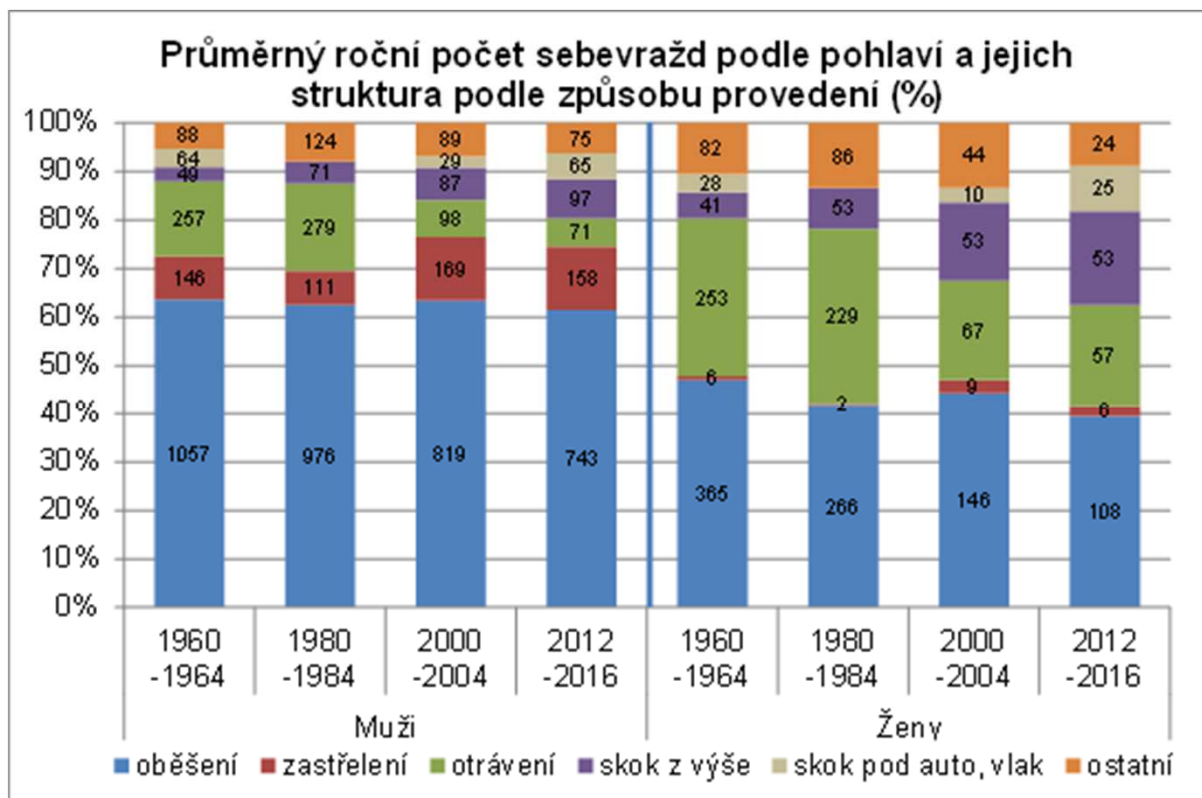
Sebevražda podle motivu:

Biická – motiv má původ v realitě

Patická – motiv má původ v duševním onemocnění

cca 1,5 % úmrtí, muži 4-5x častěji

Statistika způsobu provedení sebevraždy



Zdroj: ČSU, Sebevraždy podle způsobu provedení

Toxikomanie a toxikofilie

Definice toxikomanie (*drug addiction*) dle WHO 1950:

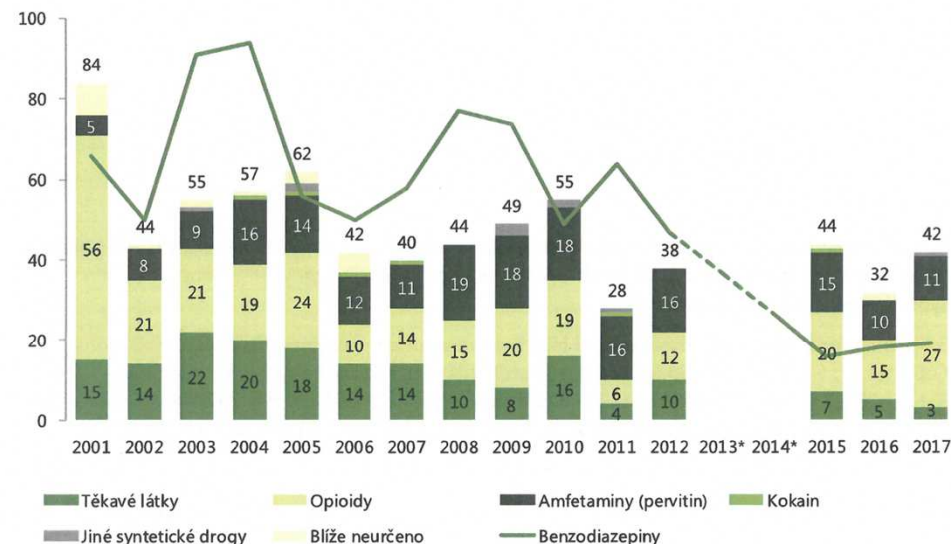
- nepřekonatelné přání, potřeba a nutkání pokračovat v užívání a získat drogu jakýmkoliv způsobem
- tendence zvyšovat dávku
- psychická, event. i fyzická závislost na účincích drogy

Úzus, Abúzus, Misúzus

Syndrom závislosti - seskupení behaviorálních, kognitivních a fyziologických fenoménů, které se vyvinou po opakovaném užívání psychoaktivní látky

- silná touha získat látku
 - obtíže s kontrolou jejího užívání
 - trvalé užívání
 - upřednostňování užívání látky před jinými aktivitami a povinnostmi
 - zvýšenou toleranci
 - somatický odvykací stav
-
- tolerance (návyk) – při užívání NL dochází ke snižování jejího účinku a k nutnosti zvyšovat dávku za účelem dosažení optimálního účinku, závislost jen psychická, chybí abstinенční příznaky
 - psychická závislost – nutková touha po opakování příjemných pocitů či prožitků spojených s užitím psychotropní látky
 - fyzická (somatická) závislost – po vynechání NL, snížení dávky nebo snížení její účinnosti se projeví různé fyzické projevy (zvracení, průjemy, nespavost, oběhové poruchy, delirium)
 - abstinенční syndrom – charakterizován nepříjemnými projevy, když je zastaven přívod drogy nebo je její efekt potlačen specifickou látkou. Příznaky mohou být duševní (život neohrožující) nebo tělesné (život ohrožující)

graf 6-13: Smrtelná předávkování benzodiazepiny, nelegálními drogami a těkavými látkami ve speciálním registru v l. 2001–2017



Pozn.: * Data za r. 2013 a 2014 nejsou dostupná. Od r. 2015 došlo ke změně dosavadního informačního systému Speciálního registru drogových úmrtí na Národní registr pitev a toxikologických vyšetření prováděných na oddělení soudního lékařství.
Zdroj: Ústav zdravotnických informací a statistiky (2018d)

tabulka 6-14: Smrtelná předávkování ve speciálním registru v r. 2017 podle krajů

Kraj bydliště	Nelegální drogy a těkavé látky			Celkem	Psychoaktivní léky	Celkem
	Opioidy	Pervitin	Těkavé látky			
Praha	0	2	0	3	6	9
Středočeský	0	1	0	1	3	4
Jihočeský	2	2	0	4	2	6
Plzeňský	4	3	0	7	5	12
Karlovarský	2	0	0	2	4	6
Ústecký	0	0	0	0	0	0
Liberecký	2	1	0	3	5	8
Královéhradecký	1	0	0	1	4	5
Pardubický	3	0	0	3	5	8
Vysočina	1	0	1	2	2	4
Jihomoravský	1	0	2	3	3	6
Olomoucký	7	0	0	7	1	8
Zlínský	3	1	0	4	3	7
Moravskoslezský	1	0	0	2	7	9
Celkem ČR	27	10	3	42	50	92

Zdroj: Ústav zdravotnických informací a statistiky (2018d)

Drogová úmrtí předávkování

tabulka 6-16: Smrtelná předávkování drogami v r. 2017 v obecném registru úmrtí podle skupin drog, věkových skupin a pohlaví

Droga	Věková skupina											Pohlaví			
	<15	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	>64	Muži	Ženy	Celkem
Opioidy	0	0	0	4	4	3	3	4	5	3	0	8	20	14	34
> z toho metadon	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	0	2
Kokain	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Ostatní stimulancia	0	1	0	2	0	2	1	1	1	1	0	0	7	2	9
Drogy blíže nespecifikované	0	0	1	1	2	1	3	1	0	1	0	2	8	4	12
Celkem nelegální drogy*	0	1	1	7	7	7	8	6	6	5	0	10	38	20	58
Těkavé látky	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	2	0	5	1	6
Celkem nelegální drogy a těkavé látky	0	1	1	7	8	8	10	6	6	5	2	10	43	21	64

Pozn.: * selekce B standardu EMCDDA

Zdroj: Ústav zdravotnických informací a statistiky (2018a)

Zdroj: Národní monitorovací středisko pro drogy a drogové závislosti

tabulka 6-17: Smrtelná předávkování drogami v obecném registru úmrtí podle skupin drog
v l. 1994–2017

Rok	Opioidy	z toho metadon	Konopně látky	Kokain	Ostatní stimulantia (pervitin)	Halucinogeny	Drogy blíže neurčene	Celkem nelegální drogy*	Těkavé látky	Celkem nelegální drogy a těkavé látky
1994	7	0	0	0	0	0	3	10	12	22
1995	0	0	0	0	0	0	3	3	9	12
1996	2	0	0	0	0	0	4	6	18	24
1997	4	0	0	0	0	0	9	13	17	30
1998	7	0	0	0	0	0	9	16	10	26
1999	14	1	1	0	1	0	8	24	14	38
2000	11	0	0	0	0	0	12	23	19	42
2001	18	0	0	0	0	0	13	31	21	52
2002	6	0	0	0	3	0	4	13	17	30
2003	12	0	0	0	2	0	4	18	14	32
2004	2	0	0	0	1	0	11	14	14	28
2005	9	0	0	1	2	0	7	19	16	35
2006	11	0	1	1	1	0	5	19	14	33
2007	6	1	1	0	2	0	10	19	15	34
2008	9	0	0	0	7	0	8	24	8	32
2009	20	1	1	0	2	0	10	33	10	43
2010	13	1	0	0	8	0	8	29	13	42
2011	12	0	0	1	3	1	5	22	5	27
2012	17	1	0	0	7	0	8	32	13	45
2013	17	1	3	0	10	0	9	39	8	47
2014	14	0	0	0	10	0	11	35	13	48
2015	27	0	0	0	16	0	10	53	4	57
2016	20	2	0	1	6	0	14	41	7	48
2017	36	2	0	1	9	0	12	58	6	64

Pozn.: * selekce B standardu EMCDDA

Zdroj: Ústav zdravotnických informací a statistiky (2018a)

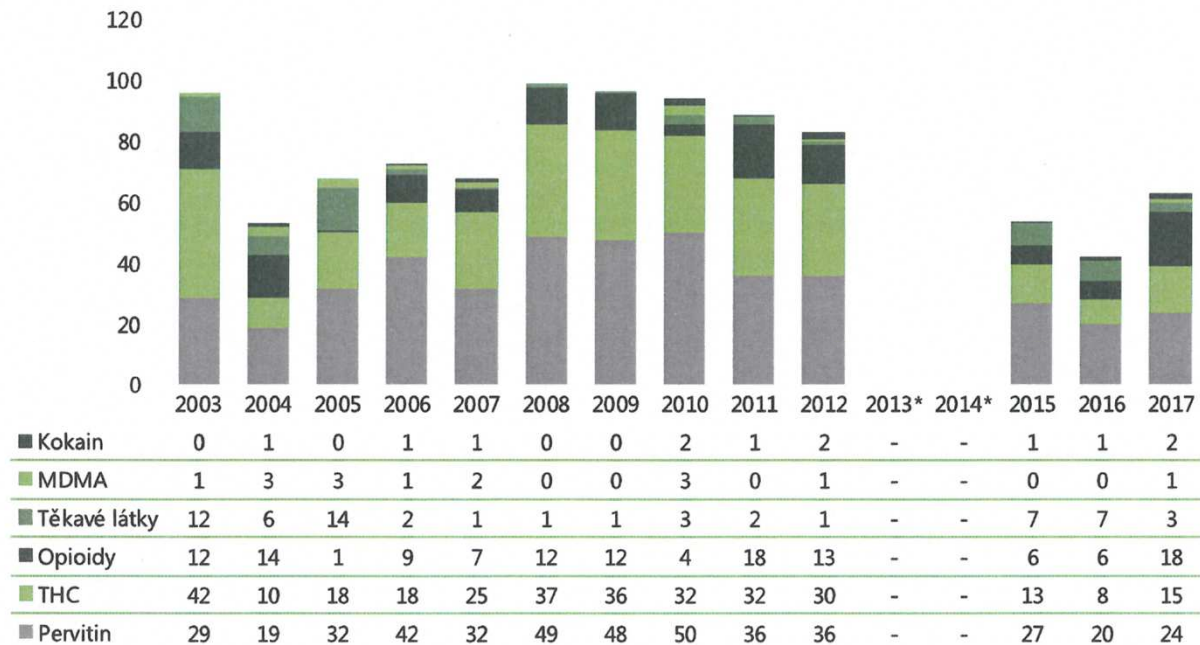
Drogová úmrtí

tabulka 6-15: Počet úmrtí pod vlivem drog hlášených ve speciálním registru úmrtí v r. 2017 podle vybraných skupin drog a příčin smrti

Droga	Nehoda	Sebevražda	Napadení	Nemoc	Nezjištěno	Celkem	Podíl (%)
Benzodiazepiny	3	6	1	19	4	33	25,8
Jiné psychoaktivní léky	3	8	0	14	7	32	25,0
Pervitin	14	5	0	4	1	24	18,8
Opioidy	6	4	0	2	6	18	14,1
THC	8	3	1	3	0	15	11,7
Těkavé látky	1	0	0	1	1	3	2,3
Kokain	1	1	0	0	0	2	1,6
Ostatní stimulancia	0	0	0	0	1	1	0,8
Celkem	36	27	2	43	20	128	100,0

Zdroj: Ústav zdravotnických informací a statistiky (2018d)

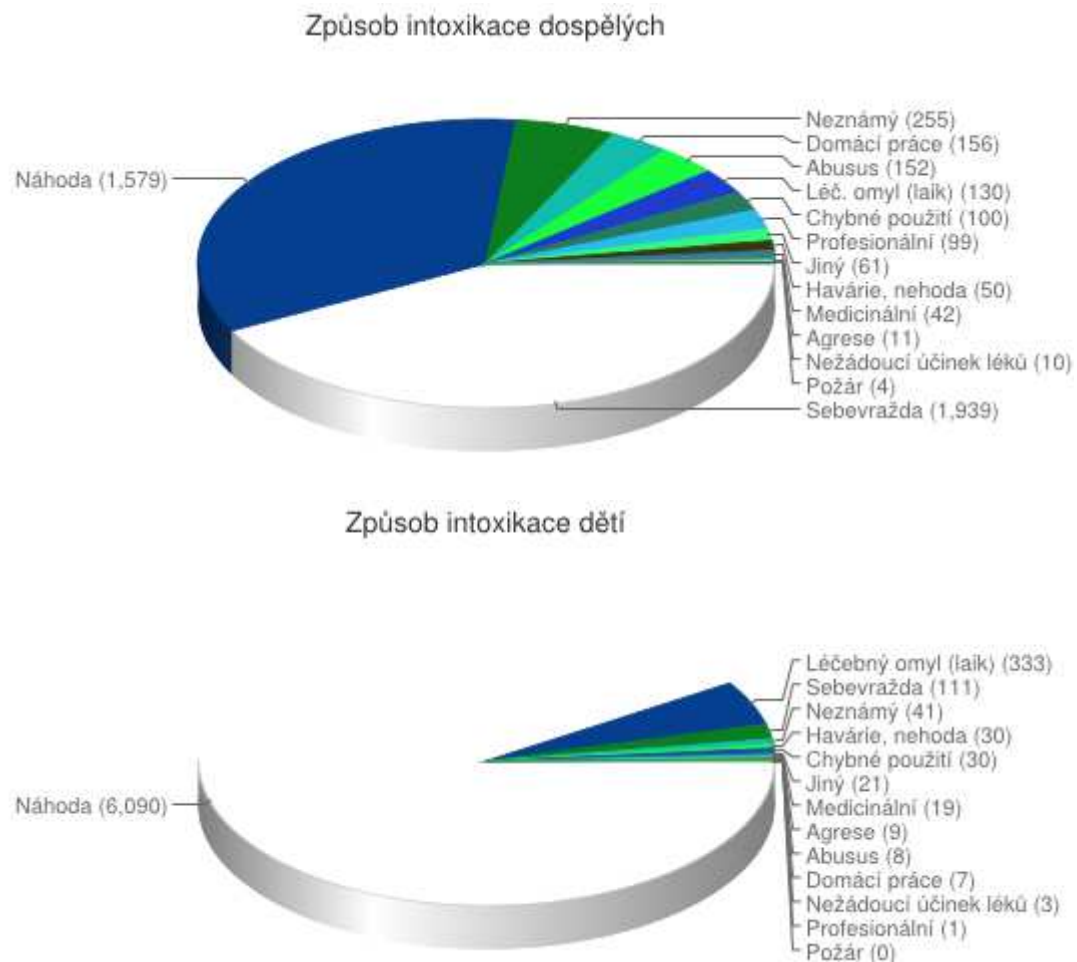
graf 6-14: Počet úmrtí pod vlivem drog hlášených ve speciálním registru úmrtí v l. 2003–2017



Pozn.: Od r. 2015 došlo ke změně dosavadního informačního systému Speciálního registru drogových úmrtí na Národní registr pitev a toxikologických vyšetření prováděných na oddělení soudního lékařství. * Data za r. 2013 a 2014 nejsou dostupná.

Zdroj: Ústav zdravotnických informací a statistiky (2018d)

Statistika příčin intoxikací



Zdroj: Toxikologické informační středisko

Orgánová toxicita

- **Hematotoxické látky** – cílový orgán je krev nebo krvevorná tkáň
- **Hepatotoxické látky** – cílový orgán jsou játra
- **Nefrotoxické látky** – cílový orgán jsou ledviny
- **Neurotoxické látky** – cílový orgán je CNS nebo PNS
- **Kardiotoxické látky** – cílovým orgánem je srdce a OS
- **Pulmotoxické látky** – cílový orgán jsou plíce
- **Dermatotoxické** – cílový orgán je kůže
- **Teratogenní látky**
- **Mutagenní látky**

AKUTNÍ OTRAVY

NEPŘETRŽITĚ:

224 919 293 nebo 224 915 402