



# Významné noxy v akutních otravách v současnosti

---

*M. Balíková*

## Akutní intoxikace - stavy ohrožující zdraví i život Spektrum nox v akutních otravách náhodných i úmyslných :

- je lokálně i časově proměnlivé (Evropa, Amerika, Asie, Afrika...), problém odhalování výskytu nových a neočekávaných nox, nutnost aktualizace diagnostických metod, sledování vývoje analytických technologií, poznatků o metabolismu
- jedy známé z historie  
(např. Napoleon a otrava arzénem, Tycho de Brahe a otrava rtutí)  
kovy - dnes spíše jako noxy při chronické expozici -  
- pracovní lékařství, hygiena práce, životní prostředí -  
otázka norem, biologických limitů, expoziční testy
- je-li známa (!) příčina otravy:  
možnost konzultace o účincích a vhodné terapii s  
TOXIKOLOGICKÝM INFORMAČNÍM STŘEDISKEM (TIS),  
databáze o složení komerčních přípravků  
Klinika nemocí z povolání, VFN v Praze 2,  
nepřetržitá služba - telefon 224919293 nebo 224915402

# Akutní intoxikace

## Příčiny akutních otrav:

- suicidální úmysly
- poškození zdraví jiného - kriminální souvislosti
- náhodné otravy (děti, neúmyslné záměny látek, předávkování léčiv)
- abusus návykových látek
- pracovní nehody, úrazy

## Frekvence výskytu nox - požadavky:

- Ethanol
- Lékové otravy (psychofarmaka, analgetika, antihistaminika, kardiotonika,  $\beta$ -blokátory ...)
- Návykové látky (drogy)
- Těkavé látky, plyny
- Glykoly a jejich deriváty
- Rostlinné toxiny, otravy houbami
- Pesticida a jiné průmyslové látky (např. čisticí prostředky) - ojediněle
- Kovy - prakticky ne v současnosti (vyjímky předávkování Li, nehody v domácnosti - rozlitá rtuť)

Klasické třídění nox  
z hlediska zpracování vzorku pro analýzu,  
metodických operačních postupů,  
vybavení toxikologické laboratoře

- Kovy a anionty
- Plyny a páry těkavých látek
- Extraktivní organické noxy
- Noxy vyžadující speciální izolační postupy

Vybavení toxikologické laboratoře dle frekvence požadavků, specializace:

Zaměření na analýzy :

- anorganických látek, kovů
- Plynu a těkavých látek
- organické extraktivní látky
- Speciální zaměření - např. kontrola dopingu, analýza potravin.....

# ETHANOL

- Vlastnosti: hydrofilní látka (vstřebávání 20 % žaludek, zbytek tenké střevo), rychlý vstup do krevní cirkulace  
v krvi se rozděluje mezi plazmu a krvinky, a to ve prospěch plazmy
- Farmakokinetika: rychlost vstřebávání > rychlost eliminace
- Eliminace: rychlost nultého řádu, nezávisle na krevní koncentraci, vysycení enzymů až do krevní koncentrace < 0,2 g/kg
- Metabolismus:  
2 - 10 % vstřebané dávky se vyloučí v PF dechem a močí  
většina dávky se enzymaticky metabolizuje v játrech pomocí alkoholdehydrogenázy a mikrozomální oxygenázy CYP2E1 i katalázy  
metabolity: acetaldehyd, acetát, CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, mastné kyseliny
- Účinky: útlum CNS  
projevy: euforie, sedace, somnolence až kóma  
letální dávka - individuální  
(např. 500 ml 50% lihoviny vypité během 1 hod - A. C. Moffat)
- Chronický alkoholismus:  
při pravidelném pití se účinek alkoholu snižuje - zvýšená tolerance -  
- adaptace CNS, nikoliv zrychlená eliminace  
poškození jaterních hepatocytů - zpomalená eliminace  
chronici : poškození jater a jiných orgánů, periferních nervů,  
poruchy činnosti mozku

# Ethanol - forenzní aspekty

## Současná legislativa v ČR:

Zákaz řízení pod vlivem alkoholu a jiné návykové látky - doprava

Ohrožení pod vlivem návykové látky - dopravní nehody, pracovní úrazy....

Soudní praxí - judikatury - krevní hladiny:

0,2 g/kg krve neprůkazné pro konzumaci alkoholických nápojů

0,5 g/kg krve je pravděpodobné řízení pod vlivem návykové látky

1,0 g/kg krve „stav vylučující způsobilost k řízení motorového vozidla“

## Metody pro zjišťování konzumace alkoholu:

- v dechu - dopravní policie - nepřímý orientační test v přestupkovém řízení předpokládá se měření v eliminační fázi, nikoliv v resorpční možné individuální fyziologické zvláštnosti
- v krvi - pro trestně právní řízení přímé měření ethanolu specifická metoda na principu plynové chromatografie
- jiné nesespecifické metody
  - enzymatická - rychlá, vhodná pro zdravotnické účely měření v séru - potencionální interference (sérový laktát, problém u post-mortem vzorků)
  - oxidační - Widmarkova - stanovení redukujících látek
  - osmometrická - změnu osmolality vyvolá ethanol v krvi ale i některá onemocnění (diabetes mellitus, urémie aj.)

# METHANOL

Zvláště nebezpečný jed

Otravy náhodné i úmyslné

Individuální letální dávky u člověka 5 - 100 ml

**Metabolismus:**

Velmi pomalá oxidace, zadržován v organismu

Toxické metabolity formaldehyd a kyselina mravenčí

Vrchol hladiny kyseliny mravenčí - cca za 2 dny po dávce

Nebezpečná latence v projevu toxických příznaků

**Stadia otravy:**

- narkotické, alkoholové opojení
- vývoj metabolické acidózy, porucha buněčného metabolismu
- GI potíže
- postižení CNS, poruchy vidění
- metabolický rozvrat, úmrtí

*Důležité!*

*Rychlé určení příčiny otravy,  
včasně nasazení terapie*

**Terapie - co nejdříve po dávce:**

- enzymové vycycení ethanolem, kompetitivní oxidace ethanolu, udržování ethanolové krevní hladiny cca 1,5 g/kg
- hemodialýza dlouhodobě (doporučuje se cca 5 dní)
- regulace pH plazmy, natrium bikarbonát infuze

# DIOLY - GLYKOLY

Vícesytné alkoholy-glykoly - ethylenglykol - 1,2-ethandiol  
Součásti nemrznoucích kapalin, Fridexy - obyvatelstvu dostupné  
Jejich deriváty - různé ethery - součásti brzdících kapalin  
např. methylcelosolve - ethylenglykolmonomethylether  
ethylcelosolve - ethylenglykolmonoethylether  
monoethery diethylenglykolu - karbitoly  
Sklony k polymerizaci - tvorba dimerů, trimerů...polymerů

Izomery propylenglykolu: méně toxický 1,2-propylenglykol (EKOFRIDEX),  
toxičtější 1,3-propylenglykol (vytváří kyselinu malonovou) - málo dostupný

1,2-propylenglykol využíván také jako vehikulum u některých injekčních  
forem léčiv - vysvětlení některých nálezů v biologických vzorcích

Glykoly - součásti řady kosmetických či drogistických výrobků

Výskyt abuzu butandiolu - prekurzor pro endogenní tvorbu  $\gamma$ -hydroxymáselné  
kyseliny (GHB) zneužívané pro euforii CNS

**Dispozice v organismu:**

Dávka p. o. rychle vstřebána, rychlá distribuce, eliminace 20% PF močí

**Metabolismus oxidací:**

ethylenglykol - glykolaldehyd - kys. glykolová - glyoxylová - šťavelová



# Ethylenglykol - pokračování

## Příznaky otravy:

Útlum CNS, euforické opojení, narkotické účinky jako alkohol, později GI potíže, rozvoj akutního renální selhání

S postupnou tvorbou toxických metabolitů -

s latencí metabolická acidóza, anurie, edém plic a mozku, přičemž:

- glykolaldehyd, glyoxalát, oxalát - příčina otoku v ledvinách, plicích, mozku
- kyselina glykolová - příčina metabolické acidózy

## Terapie - co nejdříve po dávce:

- Případné omezení vstřebávání noxy výplachem žaludku
- Blokování tvorby toxických metabolitů - podání antidota ethanolu (p. o., i. v.) monitorovat jeho hladinu 1-2 g/kg, pokud je v krvi zjistitelný EG a k. glykolová
- Případná hemodialýza u vážných otrav
- Korekce acidózy - natrium bikarbonát infuze

**Důležité:  
včasná diagnostika a terapie**

Pro postup léčby je směrodatný stupeň acidózy spíše než krevní hladina EG.

Hladiny EG > 200 mg/l se považují za toxikologicky významné. Vedle původní formy EG je také důležitá hladina metabolitu kyseliny glykolové.

## Laboratorní diagnostika:

Metabolická acidóza - neprodleně laboratorně ověřit možnost otravy glykolem

Metody plynové chromatografie - pro různé deriváty, nezaměňovat je

# VYŠŠÍ ALKOHOLY, IZOPROPANOL

Izomery propanolu či butanolu - součásti komerčních produktů, čistících prostředků pro domácnost (OKENA, IRON aj.) - obyvatelstvu dostupné  
Otravy náhodné i úmyslné. Přípravky obsahující směsi vyšších alkoholů vedle ethanolu vyhledávají nemajetní alkoholici, někteří bezdomovci jako substituci kvalitních alkoholických nápojů.

**Metabolismus izopropanolu** - pomalá oxidace na aceton.

Močí se vyloučí jako aceton 80 % z p. o. dávky, 20% jako p. f.

Farmakokinetika není dostatečně popsána

**Účinky, toxicita:**

Cca dvojnásobná deprese CNS ve srovnání s ethanolem, méně toxický než methanol. Úmrtí může nastat v důsledku deprese CNS nebo jako důsledek šoku a hypotenze.

**Terapie:**

Monitoring krevních hladin p. f. i acetonu

Vážné otravy - hemodialýza

**Laboratorní diagnostika:**

Metody plynové chromatografie se zaměřením na organické těkavé látky

# UHLOVODÍKY ALIFATICKÉ

Zdroje: součásti ropných produktů, rozpouštědel, zemní plyn

Propan, butan a jejich nenasycené analogy - bombičky do zapalovačů

Látky lipofilní, plynné nebo kapalné - těkavé látky (angličtina: „volatiles“)

Otravy náhodné (děti, nešťastné náhody) i úmyslné (sebevraždy), abusus-čičači

Vstup do organismu: per os, inhalace, kůží

**Abusus těkavých látek:**

Látky relativně dostupné, levné, nekontrolované, abusus spíše u mládeže

**Účinky:**

Sedativní CNS efekt závislý na dávce, kterou nelze při inhalaci dost dobře kontrolovat !!! - malá biodostupnost, část dávky se zpětně vydýchá

Rychlý vstup plicní cestou do krevního oběhu, rychlý účinek

Malé dávky vedou k euforii a mohou navodit halucinace, rychlá regenerace

Velké dávky ohrožují život, vedou ke křečím a kómatu, kardiovaskulárnímu kolapsu, vytěsnění kyslíku noxou - toxicita CNS a kardiotoxicita

Aspirace rozpouštědel - poškození plicního ústrojí

**Dispozice, metabolismus:**

Z centrálního oběhu rychlý vstup do prokrvených orgánů - srdce, mozek

Metabolity málo známy, předpokládáné neznámé reaktivní meziprodukty,

např. v moči nepatrně 2-butanol, a to <1% z dávky butanu

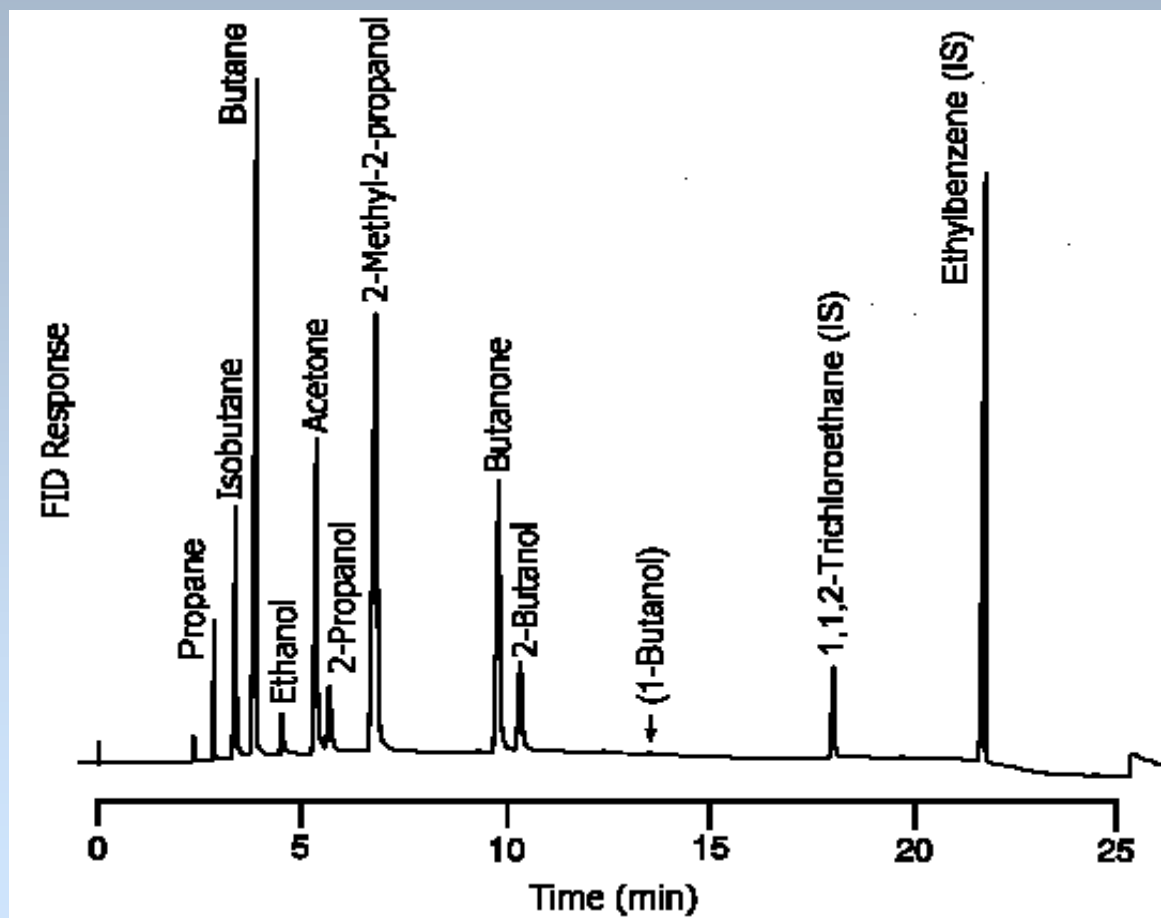
**Laboratorní diagnostika:**

Opatrný odběr vzorku s ohledem na těkavost, ztráty při skladování

Metody plynové chromatografie zaměřené na těkavé látky

Průkaz expozice brzy po dávce, v krvi v dechu, u fatalit - krev a plicní tkáň

## Těkavé látky v post-mortem krvi čičače bombičky s butanem



# UHLOVODÍKY AROMATICKÉ

Součásti ropných produktů, benzin, dehet, rozpouštědla

Látky lipofilní, většinou kapalné - těkavé

Otravy náhodné i úmyslné (sebevraždy), abuzus - čichači

Vstup do organismu: per os, inhalace, kůží

Inhalované dávky obtížně kontrolovatelné - nebezpečné, život ohrožující !

Obecné toxické účinky rozpouštědel - dobrá rozpustnost v tucích - euforie CNS

Malé inhalované dávky mohou navodit halucinace, regenerace je rychlá

Masivní expozice - možná kumulace ve tkáních, pomalé uvolňování, rychlá smrt

Chronický abuzus toluenu - poškození jater, ledvin, mozku, vývoj psychické závisl.

Čichači - poškození sliznic nosní přepážky. Perorální otravy - poškození sliznic GI

## Benzen:

Poruchy krvetvorby, potencionální induktor leukemie

Oxidace přes reaktivní epoxidy, reaktivní radikály, poškození makromolekul tkání

Vylučován močí poměrně rychle jako fenylglukosiduronát nebo kyselina

fenylmerkapturová

## Toluen:

Relativně méně toxický. Oxidace na kyselinu benzoovou, konjugace s glycinem na kyselinu hipurovou

K. hipurová - nespecifický marker expozice aromátům (xyleny, ethylbenzen aj.)

Aromatické uhlovodíky jsou částečně prokazatelné v moči i v původní formě

Laboratorní diagnostika - plynová chromatografie - těkavé látky

# HALOGENUHLOVODÍKY

Použití jako rozpouštědla v čistírnách, v laboratořích, průmyslové chemilálie aj.  
Vykazují obecné účinky rozpouštědel na CNS - euforie, sedace, kóma  
Lipofilní látky - plicní cestou rychlý vstup do krevního oběhu, transfer do mozku  
Otravy náhodné i úmyslné, abusus - čičači  
Aspirace při požití - vážné poškození dýchacího ústrojí  
Chronické velké dávky u čičačů - encefalopatie, poškození mozku, jater, ledvin  
Náhlá úmrtí čičačů - nemožnost kontrolovat dávku - vytěsnění kyslíku

## NASYXENÉ UHLOVODÍKY:

### Halogenované methany:

Biotransformací - oxidací reaktivní meziprodukty, toxické kyslíkové radikály -  
peroxidace lipidů, poškozování buněčných membrán orgánů

Tetrachlormethan -  $CCl_4$  - potencionální karcinogen, hepatotoxický

Chloroform -  $CHCl_3$  - dřívější narkotizační prostředek v lékařství, hepatotoxický

Dichlormethan -  $CH_2Cl_2$  - méně toxický, laboratorní chemikálie -

biotransformací metabolit CO (50%), může dosáhnout toxických hladin

Methylchlorid .  $CH_3Cl$  - nestabilní v organismu - methanol, kyselina mravenčí

Freony -  $CCl_2F_2$  - hnací medium v rozprašovačích - spalováním vznik fosgenu !!! -  
ochrana životního prostředí

Methyljodid, methylbromid - laboratorní a průmyslové chemikálie

### Halogenované ethany:

Mono až hexachlorethany - rozpouštědla

Inhalační anestetikum - halothan, narkotan - derivát ethanu -  $C_2HBrClF_3$

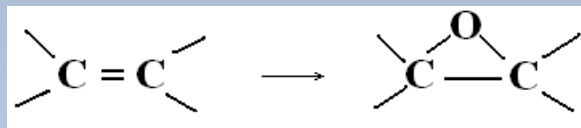
# Halogenuhlovodíky - pokračování

## NENASYCENÉ HALOGENUHLOVODÍKY:

Monochlorethylen (vinylchlorid), trichloethylen, tetrachlorethylen, perchlorethylen aj.

Biotransformací - smíšený oxidázový systém - chlorované reaktivní epoxidy - chronické dávky mohou vyvolat karcinogenitu, genotoxicitu, mutagenitu

Výše rizika závisí mj. na strukturní symetrii molekuly

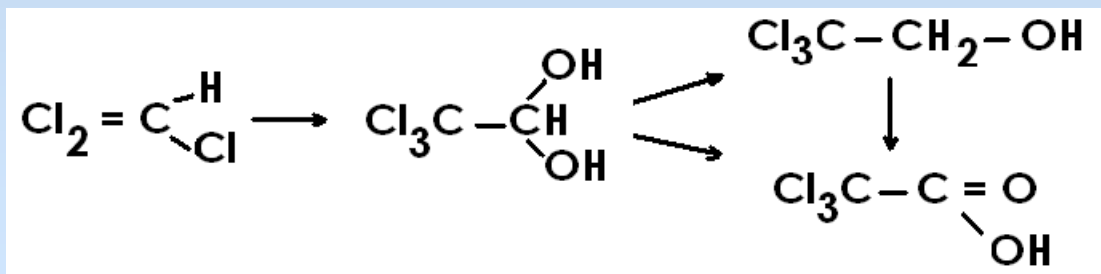


Trichlorethylen - časté rozpouštědlo pro různé účely, abuzus-čičači dvoufázové narkotické účinky: chloralhydrát - trichlorethanol - kyselina trichloroctová - konjugáty s kyselinou glukuronovou - dlouhé vylučování  
Monitorování hladin nescifických metabolitů v moči -

biologické expoziční testy - hygiena práce, pracovní lékařství

Tetrachlorethylen - perchlorethylen - časté rozpouštědlo

Chlorbutadien - chloroprén  $\text{CH}_2=\text{CCl}-\text{CH}=\text{CH}_2$  - polymerizační činidlo - gumárenství



# Chlorované aromatické halogenuhlovodíky

Chlorované benzeny - rozpouštědla, čisticí prostředky

Metabolity - chlorované fenoly. Vylučují se močí částečně konjugované

Účinky narkotické, poškození orgánů při chronické expozici, porucha krvetvorby - podobně jako u benzenu

Polychlorované polycyklické aromáty

Polychlorované bifenyly (PCB)

Polychlorované dibenzofurany (PCDF)

Polychlorované dibenzodioxiny (PCDD)

Vyskytují se ve stovkách izomerů dle stupně chlorace, obvykle ve směsích

Minimální elektrovodivost - izolační materiály, transformátorové oleje -

rozšířené užití hlavně v minulosti - velmi stálé látky

Problematické z hlediska ekologie - zamoření prostředí - chronická expozice

Hromadí se v půdě, nerozkládají se - potencionální kontaminace potravního řetězce

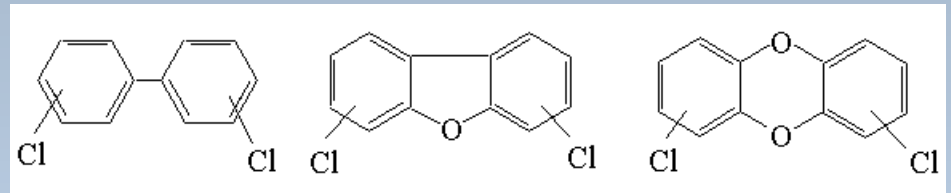
V organismu se nesnadno metabolizují, potencionální karcinogeny, mutageny.

Mechanismus účinku nejasný - předmět výzkumu

Biochemicky aktivní zvláště některé izomery, indukce enzymů, poškození orgánů

2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-1,4-dioxin (TCDD) -

zakázaná bojová látka - „orange gas“ jako defoliant ve Vietnamské válce





# Oxid uhelnatý - 1

CO je plyn bez barvy a zápachu  
Nedokonale spalování organických látek.....

- Silná vazba na Fe<sup>II</sup> hemoglobinu molárně stejně jako kyslík - karboxyhemoglobin (karboxyhemoglobin) COHb kompetice kyslíku a CO o vazbu na hemoglobin snížení vazebné kapacity krve (jakoby anémie, 50% COHb/50 % Hb) afinita vazby je 200-300 krát silnější než kyslík. Omezení transportu kyslíku krví. Vážnost otravy souvisí s dobou expozice a s tělesnou námahou
- CO se váže na myoglobin (karboxymyoglobin), zhoršuje srdeční kontraktabilitu (komorové dysrytmie a srdeční zástava)
- CO blokuje činnost enzymů vč. P-450, inhibice buněčného dýchání, tkáňové dušení - významný faktor toxicity CO. Tkáně s vysokou spotřebou kyslíku (myokard a mozek) jsou nejzranitelnější
- Vznik metabolické acidózy-změny disociace oxyhemoglobin/hemoglobin
- Pozdní následky - neuropsychické, poruchy paměti, sluchu, parkinsonismus...
- Terapie: přerušení expozice, podpůrná ventilace kyslíkem, hyperbaroxie...

# Oxid uhelnatý - 2

## Laboratorní diagnostika otravy:

- **Metody spektrofotometrické - nesrážlivá krev (citrátová)**  
(normální stopy methemoglobinu mohou interferovat v některých postupech, v posmrtné krvi také sulfhemoglobin aj.)
- **Metody plynové chromatografie - přesnější pro hladiny COHb pod 10%**

## Hodnocení krevních hladin COHb:

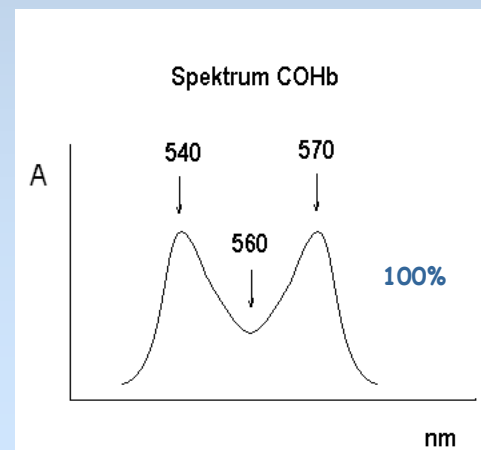
Endogenní COHb < 0,5 %

Metabolit biotransformace dichlormethanu (50% CO)

Smogové prostředí, kuřáci -do 10 % COHb

Posmrtná krev - bakteriální produkce CO ve staré krvi (konzervans NaF),  
možné interference jiných forem hemoglobinu

% COHb	Klinické příznaky
0-10	Smogové prostředí, kuřáci Individuálně - při námaze ztížené dýchání
10- 20	Bolest hlavy, ztížené dýchání
20-30	Bolest hlavy, nausea
30-40	Bolest hlavy, závratě, zmatenost, mdloby, poruchy vědomí
40-50	Bezvědomí, tachykardie, ohrožení života, možná úmrtí
50-60	Těžké bezvědomí, hypotenze, křeče, nebezpečí úmrtí
60 a více	Kóma, oběhový a respirační kolaps, úmrtí



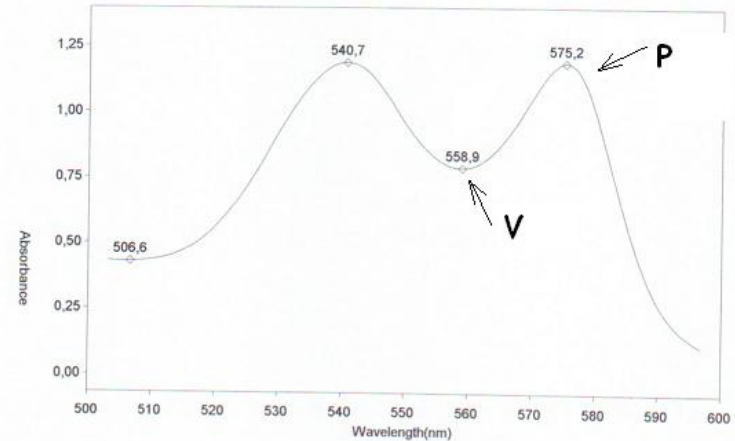
# Spektrum COHb v lidské krvi

THERMO SPECTRONIC ~ VISION32 SOFTWARE V1.23

Operator Name (None Entered)  
Department (None Entered)  
Organisation (None Entered)  
Information (None Entered)

Date of Report 25.1.2006  
Time of Report 14:53:45

Scan Graph



Results Table - pr050700002.sre,pr050700,Cycle01

nm	A	Entry
506,60	0,430	Valley
540,70	1,188	Peak
558,90	0,788	Valley
575,20	1,187	Peak

*kalibrace:*

**P/V - %COHb**

Peak Pick Method

Find 8 Peaks+Valleys  
Start Lambda 500,0 nm  
Stop Lambda 600,0 nm  
Sort By Wavelength  
Sensitivity Auto

Description pr050700

Page 1, Scan Graph

# Kyanovodík - HCN

Kyanovodík b. v. 25°C

Přírodní zdroje: např. peckoviny - amygdalin, prunasin

Léčba hypertenze - nitropruidid Na - předávkování  $H_2[Fe(CN)_5NO]$

Historie - cyklon B - holocaust

V průmyslu galvanizovny - různé sole

kyanoměďnatany, zinečnatany aj. - stabilnější v kyselém prostředí, méně toxické

kyanidy sodné, draselné - rychlý rozklad v žaludku - HCN rychlý vstup do plic

Kouřové plyny - spalování umělých hmot s dusíkem (polyuretany, polyakryláty...)

Organické kyanidy (acetonitril) - toxické metabolity - HCN

Kuřáci - zvýšená hladina kyanidů v krvi, v dechu

LD u člověka velmi individuální - literatura 0,05 - 1 g alkalických solí p. o.

Biotransformace:

v játrech pomocí rhodanidsyntetázy - tvorba thiokyanatanů, rhodanidů ( $SCN^-$ )

Příznaky otravy: rychlý průběh, mdloby, kardiovaskulární kolaps, křeče, úmrtí

Toxický účinek: inhibice cytochromoxidáz, tkáňové dušení, blokáda dýchání buněk

Laboratorní diagnostika otravy - zdlouhavá, vhodná pro forenzní případy

Spektrofotometrické metody po destilaci, mikrodifuzi HCN z krve

Speciální plynová chromatografie - málo dostupná - malá frekvence požadavků

Terapie zahrnuje:

Přívod kovů reagujících s kyanidy (hydroxokobalamin,  $Fe^{III}$ )

Záměrná tvorba methemoglobinu - antidotum amylnitrit - kyanomethemoglobin

Podpora tvorby metabolitů thiokyanátů - podání thiosulfátu

Podpora dýchání - kyslíková ventilace

# Sirovodík H<sub>2</sub>S

Vzniká rozkladem organických látek, redukcí anorganických sloučenin

Přírodní zdroje - důlní prostředí

Průmyslová výroba - zpracování ropy, celulózky....

Nízké koncentrace ve vzduchu - typický zápach po zkažených vejcích

Vyšší toxické koncentrace - otupení čichového nervu - nebezpečné

Toxické účinky - vysoká afinita k Fe

Blokáda funkce hemoglobinu tvorbou sulfhemoglobinu

Inhibice cytochromoxidáz

Rozvoj respiračního a oběhového kolapsu, smrt může nastat rychle, bez morfologických změn

Chronické expozice - encefalopatie

Terapie: symptomaticky, podpůrná léčba.

Tvorba methemoglobinu jako u kyanidů v tomto případě nemá opodstatnění

# Kovy jako noxy

Biogenní prvky ve stopových koncentracích - Fe, Zn, Cr, Cu ...

Nadlimitní přísun do organismu - otrava, porucha biochemických pochodů

V současnosti : chronické expozice v pracovním či životním prostředí

Vstup kationtů kovů do organismu požitím - výhodné kyselé prostředí žaludku

Vstup plicemi (rtuť) - plicní fibrózy

Vstup kůží - různé dermatitidy

Toxické účinky - tvorba komplexů s proteiny - narušování enzymatických funkcí

Chronické účinky - poškození drobných cév, jater, ledvin.

Akumulace v játrech, vlasech (As), v ledvinách (Hg), v kostech (Pb) - typické pomalé uvolňování; thalium - typické vypadávání vlasů

Toxické působení těžkých kovů (s hustotou nad  $5\text{g/cm}^3$ ) - karcinogenita

(Pb, Hg, Cd, Cr, Ni, Mn, Fe, Cu, Zn, polokov As - ekotoxikologická klasifikace)

Alkylsloučeniny kovů - většinou toxičtější - molekulární působení - lipofilní látky - snadný průchod biologickými membránami - např. dimethylrtuť, tetraethylolovo.

Rtuť - požití kovové rtuti - zanedbatelné vstřebání ( $<0,01\%$  dávky), tedy zanedbatelná toxicita. Páry rtuti - nebezpečné a snadné vstřebání plicemi, následná oxidace v krvi. Organická rtuť-embryotoxická. Rtuť v odpadních vodách - mikrobiální přeměna na organickou rtuť - kontaminace potravního řetězce

Arzén - anorganické sloučeniny jsou toxičtější,  $\text{As}^{\text{V}} > \text{As}^{\text{III}}$  než organické formy

Laboratorní diagnostika expozice kovům:

Orientační barevné nespecifické testy, cílené testy kolorimetrické, polarografické

Moderní metody atomové absorpce, atomové emise - specializované vybavení

laboratoře

# Pesticidy

Pesticidy - obecný název pro látky hubící škůdce:

insekticidy (hmyz), herbicidy (plevele), fungicidy (houby), rodenticidy (hlodavci)  
Akutní otravy v Evropě i v ČR - velmi vyjíměčně, občasný výkyt otravy zvířat  
Většinou organické látky různé struktury, různý toxický mechanismus, příznaky

## ➤ Organofosfáty:

(sarin, parathion, malathion...) - sarin jako bojová látka - zákaz užití  
Irreverzibilní inhibice acetylcholinesterázy. Antidotum - atropin. Neurotoxicita, hepatotoxicita, renální toxicita, poškození krevního systému. Stanovení aktivity ACH v erythrocytech, v plazmě není dostatečně specifické (pseudocholinesteráza)

## ➤ Karbamáty:

(karbaryl, karbofuran, aldikarb...) Deriváty kys. methylkarbaminové, labilní látky  
Reverzibilní inhibice ACH. Účinek je krátkodobější. Antidotum - atropin

## ➤ Polychlorované uhlovodíky:

(chlorfenothan-DDT, lindan, aldrin...) Nízká akutní toxicita pro člověka, dlouho přetrvávají v organismu, biotransformací volné radikály, neurotoxicita, poškození jater, ledvin. Ústup od používání

## ➤ Bipyridinové deriváty:

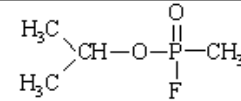
(paraquat, diquat - přípravky GRAMOXON, ATRAZIN) - kontaktní herbicidy, irreverzibilní inhibice fotosyntézy, látky vodorozpustné, nestabilní. Vysoká akutní toxicita, mortalita pro člověka. Poškození plic, jater, ledvin, myokardu

## ➤ Antikoagulancia

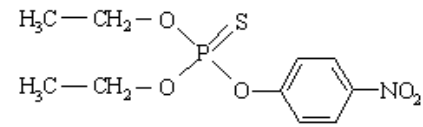
(warfarin, diolan...- přípravky KUMATOX, TALON G) nahradily toxičtější fosfid zinku, thalium, arzén. Prothrombinový čas - kritérium závažnosti otravy

**Organofosfáty**

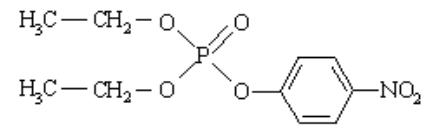
Sarin



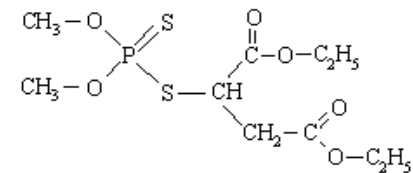
Parathion



Paraoxon

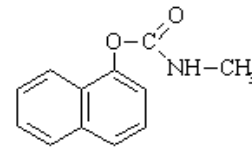


Malathion

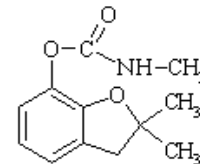


**Karbamáty**

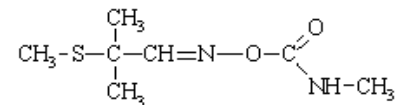
Karbaryl



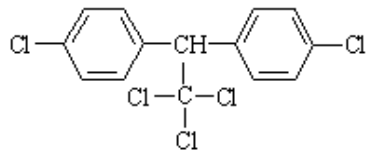
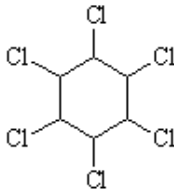
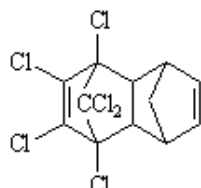
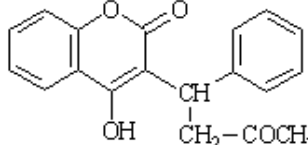
Karbofuran



Aldikarb





<b><u>Polychlorované uhlovodíky</u></b>	Chlorfenotan (DDT)	
	Lindan (HCH)	
	Aldrin	
<b><u>Bipyridinové deriváty</u></b>	Paraquat	$\left[ \text{CH}_3\text{-N}^+\text{C}_5\text{H}_4\text{-C}_5\text{H}_4\text{-N}^+\text{CH}_3 \right] 2 \text{Cl}^-$
	Diquat	$\left[ \text{C}_5\text{H}_4\text{-N}^+\text{C}_5\text{H}_4\text{-N}^+ \right] 2 \text{Br}^-$
<b><u>Warfariny</u></b>	Warfarin	

# Intoxikace léčivy - 1

Složky léčiv - velmi četné noxy v akutních otravách úmyslných i náhodných  
Časté kombinované otravy s alkoholem, směsi léčiv, léčiva a ilegální drogy  
Účinné složky léčiv - obvykle organické extraktivní látky nízkomolekulární do 400 daltonů, výšemolekulární v otravách méně časté  
Řada léčiv jsou omamné a psychotropní látky a podléhají zacházení s nimi dle zákona 167/1998 Sb a dalších znění

❖ **Léčiva dle strukturní příbuznosti** - vodítko pro analytické řešení, diagnostiku

❖ **Léčiva dle terapeutické indikace (WHO- ATC klasifikace):**

**A** - Zažívací trakt (spasmolytika, anticholinergika....)

**B** - Krev a krvetvorné orgány

**C** - Kardiovaskulární systém (kardiotonika,  $\beta$ -blokátory, antihypertensiva.....)

**D, G, H** - Dermatologika, urologika, gynekologika, hormony

**J, L** - Antiinfektiva, cytostatika

**M** - Muskuloskeletální systém (antirevmatika, antiflogistika, myorelaxancia ....)

**N** - Nervový systém (anestetika, analgetika, antiepileptika, psycholeptika....)

**P** - Antiparazitika

**R** - Respirační systém (antiastmatika, antitusika, antihistaminika.....)

**S, V** - Různé další lékové přípravky

**A C M N R** - frekventované skupiny nox v akutních otravách

# Intoxikace léčiv - Barbituráty

## Barbituráty

Kontrolované psychotropní látky s tlumivým účinkem na CNS

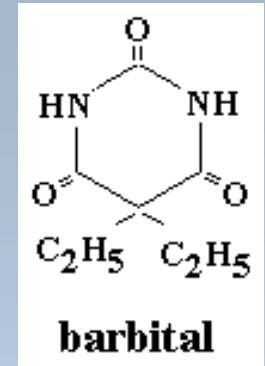
První derivát na trhu léčiv v roce 1903 - barbital

Základem struktury různých derivátů jádro kyseliny barbiturové

Látky kyselé povahy, po požití absorpce hlavně v tenkém střevě

Nástup účinku dle  $pK_a$  hodnot - ionizované formy -

horší transfer do krve z místa vstřebávání



Sedativní účinek barbiturátů na CNS závisí na dávce a druhu

Krátkodobě působící (pentobarbital, poločas 20-30 hod)

Dlouhodobě působící (fenobarbital, poločas 2-6 dní)

Thiopental - intravenózní anestetikum

Pentobarbital, thiopental - snížení nitrolebního tlaku při úrazech, operacích

Fenobarbital - sedativum, antiepileptikum

Složky některých analgetických a spasmolytických směsí (Spasmoveralgin,

Alnagon, Bellaspon, Dinyl, Eunalgit.....)

Ústup od terapeutické indikace - význačná mortalita, nebezpečná předávkování

Stanovení krevních hladin - posouzení vážnosti intoxikace, předávkování

# Intoxikace léčiv - Benzodiazepiny

## Benzodiazepiny

Velké rozšíření terapeutické i abusus, kriminální zneužití více jak 30 různých struktur s různou terapeutickou indikací: sedativa (diazepam), hypnotika (nitrazepam), antiepileptika (clonazepam), aj.

Nízká mortalita ve srov. s barbituráty

Psychotropní látky s útlumem CNS, u chroniků možná závislost a tolerance

Látky lipofilní, snadný průchod biologickými membránami

Při předávkování - tkáňové depo - pozvolné uvolňování

Biotransformací - četné metabolity I. i II. fáze

Krátkodobě působící (midazolam, úvod do anestezie); poločas 1 - 4 hod

Dlouhodobě působící (diazepam); poločas 21 - 37 hod

Identifikace noxy přispívá k diferenciální diagnóze

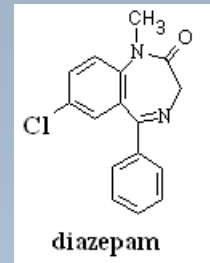
Monitorování hladin nemá terapeutický význam

Útlum CNS je potencován současným požitím ethanolu, dalšími léčivými se sedativním účinkem

Bezvědomí - symptomatická léčba, antidotum flumazenil (ANEXAT)

- ale krátký poločas 40 - 60 min, opakované dávky

Obecné nebezpečí předávkování - aspirace zvratků v bezvědomí



# Intoxikace léčiv - Antidepressiva

## TCA - tricyklická antidepressiva

(amitriptylin, imipramin, trimipramin, clomipramin, dibenzepin...)

Tetracyklická antidepressiva - maprotilin, mianserin

Časté noxy v sebevražedných pokusech, vysoká mortalita

Pacienti s psychiatrickou anamnézou, léčba endogenních depresí

Lipofilní látky s vazbou na proteiny, velký distribuční objem  
předávkování - tkáňové depo, prolongovaný účinek

Biotransformací - aktivní normetabolity s vyšší toxicitou proti p. f.

Močí se vyloučí část p. f. a řada metabolitů částečně konjugovaných

Terapeutický účinek: sedace CNS, inhibice reabsorpce neurotransmiterů -  
noradrenalinu, dopaminu, serotoninu

Předávkování- kardiotoxicita a neurotoxicita

Příznaky otrav:

Kardiovaskulární poruchy (dysrytmie, hypotenze)

Kóma

Křeče

Hypertermie

Zástava dýchání - smrt

Terapie otrav

Symptomatická

Hemoeliminační metody

**Novější typy antidepressiv s nižší toxicitou**

Selektivní vychytávání serotoninu do neuronů

Fluoxetin, citalopram, sertralin, trazodon,

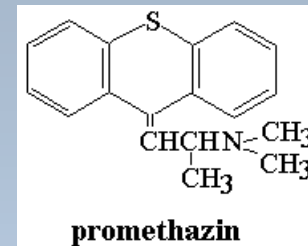
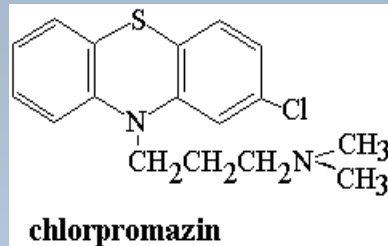
venlafaxin.....



# Intoxikace léčivy - Fenothiaziny

Antihistaminika - promethazin, dithiaden

Neuroleptika - chlorpromazin, levopromazin, chlorprothixen, thioridazin.....



Léčba psychóz, časté noxy v akutních otravách, sebevražedné pokusy

Látky lipofilní, dobře vstřebatelné, vazba na proteiny

Extenzivní biotransformace, malý díl p. f. vylučován močí

Předávkování - tvorba depa ve tkáních, prolongovaný účinek

Mechanismus účinku:

Antipsychotické působení, afinita k neurotransmitterům, sedace CNS

Příznaky otrav:

Delirantní stadium přecházející v kóma

Tachykardie, bradykardie, arytmie, hypotonie

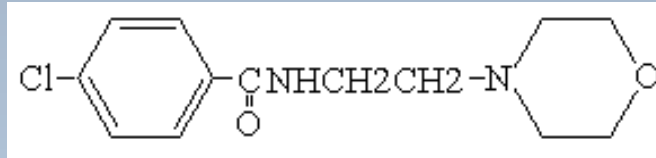
Útlum dechového centra

Ohrožení života - ochrnutí dechu, selhání oběhu

Terapie otrav - symptomatická, doporučován fysostigmin

# Intoxikace léčiv - Inhibitory MAO

Inhibitory monoaminoxidázy - jedny z prvních antidepresiv  
Strukturně hydraziny, hydrazidy, amidy, aminy



## Moclobemid (AURORIX)

Extenzivní biotransformace, oxidace, hydrolýza, v moči jen asi 0,5% p. f.

### Mechanismus účinku:

Interaguje v katabolismu dopaminu, noradrenalinu, adrenalinu, serotoninu - následně nahromadění těchto neurotransmiterů, vzniká tzv. serotoninový syndrom - nebezpečí hyperpyrexie, šoku

Interakce s jinými MAO inhibitory - amfetaminy, tricyklickými antidepresivy

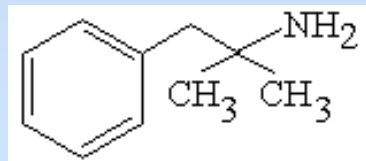
Příznaky - podobné jako u předávkování amfetaminy, kokainem, kofeinem - agitovanost, zmatenost, halucinace, křeče, kóma, kardiovaskulární poruchy - tachykardie, hypertenze, renální selhání

## Phentermin (ADIPEX)

Léčba obezity

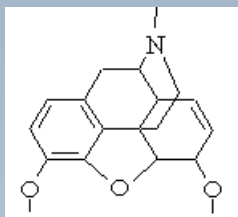
Izomer methamfetaminu

Riziko závislosti



# Intoxikace léčivy - Opiáty a opioidy

**Opiáty** - alkaloidy rostlinného původu (morfin, kodein, dihydrokodein, hydrokodon, oxykodon, folkodin, ethylmorfin) - společné strukturní fenanthrenové jádro



**Opioidy** - syntetické látky, jiná struktura, podobný mechanismus účinku, interakce s opioidními receptory v CNS (methadon, buprenorfin, tramadol, pethidin, deriváty fentanylu aj.)

Omamné látky - přísná kontrola Složky léčiv, analgetik, antitusik, narkotik

Abusus - ilegální heroin - tvrdá droga, fatální předávkování

Chronické užívání: vývoj závislosti, vývoj tolerance

## Účinky

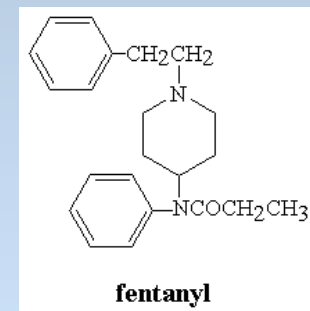
Euforie a sedace CNS, snížená střevní motilita, zácpa, útlum dechového centra, kóma, mióza, hypotermie, hypotonie, zpomalená srdeční frekvence

Komplikace akutní otravy - otok plic vzniklý na základě hypoxie

## Terapie:

Podpora dýchání, antidotum naloxon, krátký poločas, opakované dávky

U závislých může naloxon vyvolat syndrom z odnětí - antagonist receptorů





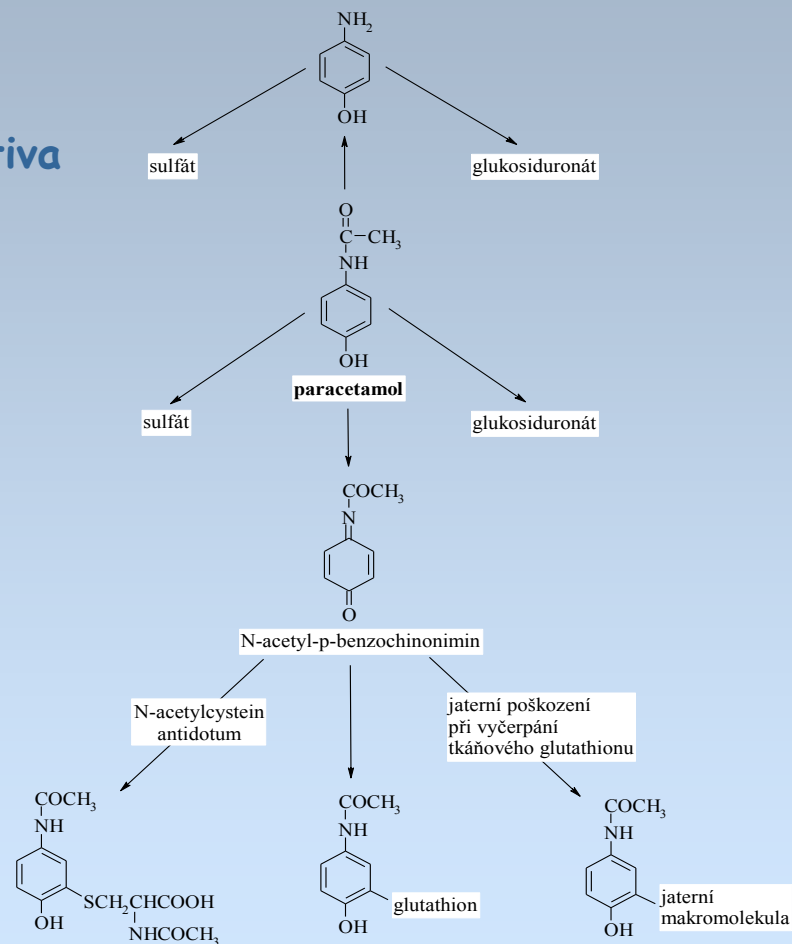
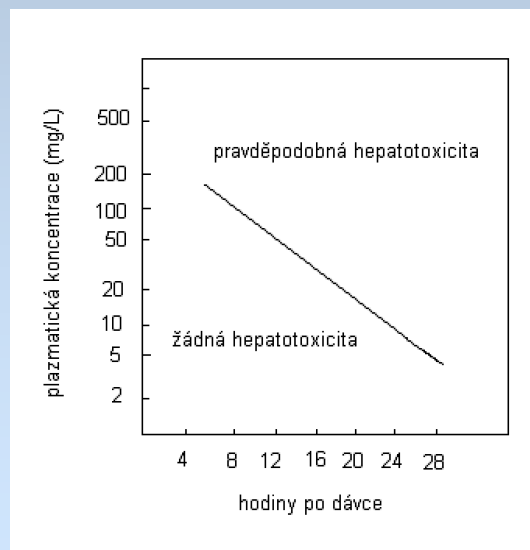
# Intoxikace léčivy - Paracetamol

Paracetamol - Acetaminophen

Složka analgetik, antipyretik (COLDREX, KORYLAN, PANADOL...)

Předávkování - hepatotoxicita

Posouzení vážnosti otravy - podání hepatoprotektiva sérové hladiny vs. čas po dávce  
antidotum - donátory SH skupin (N-acetylcystein)



# Intoxikace léčivý - Salicyláty

**Salicin** - glykosid ve vrbové kůře -  
lidová léčba revmatismu

**Aspirin, Acylpyrin - k. acetylsalicylová**

Antipyretika, analgetika,  
antiflogistika, antikoagualancia

**Metabolismus:** hydrolýza a konjugace,  
80% dávky močí jako kys.salicylurová

**Mechanismus účinku:**

Irreverzibilní inaktivace  
cyklooxygenázy, účinky lokální i  
systémové

**Předávkování, toxické účinky:**

Dráždění sliznic, krvácení GI, zvracení

Stimulace dýchacího centra, poruchy  
elektrolytické a acidobázické

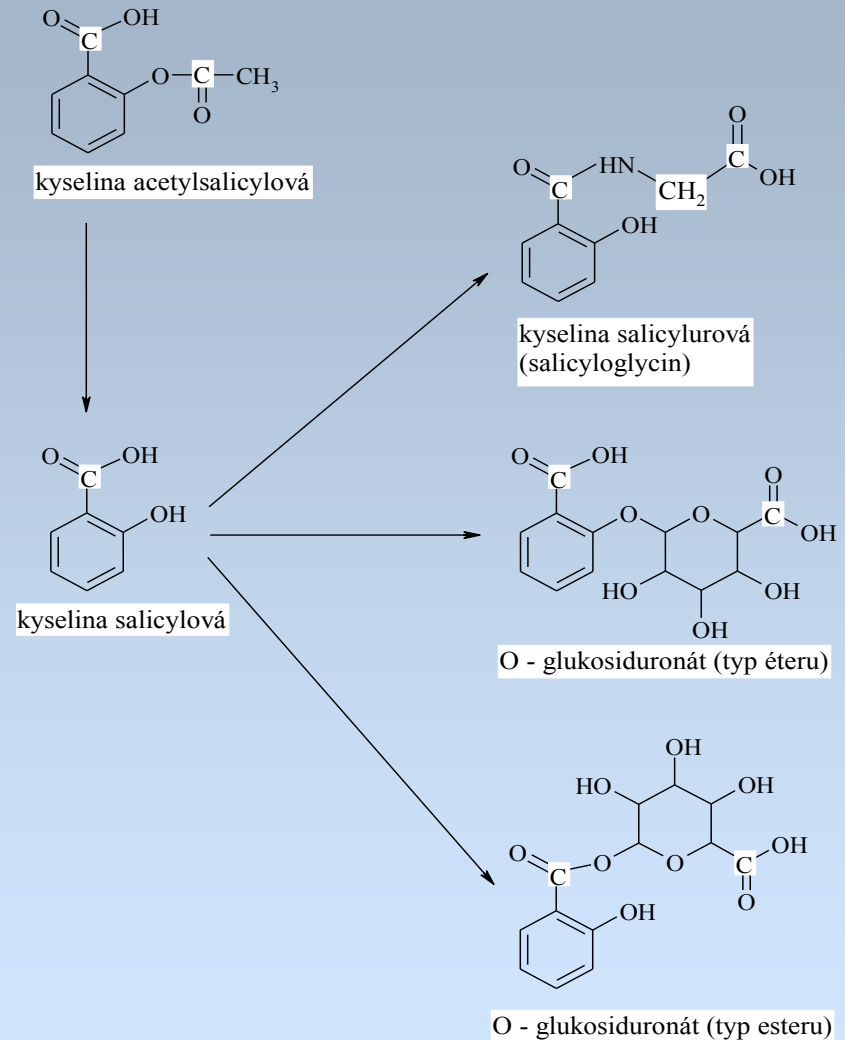
rovnováhy, metabolická acidóza

**Reyeův syndrom u dětí s virózou** -

encefalitida a jaterní poškození -

popsány úmrtí - přecitlivělí astmatici -

ústup od podání salicylátů



# Intoxikace léčivy - Theofylin

## Methylxantiny:

Theofylin, kofein - v kávě, čaji

Theobromin - kakao

## Léčiva:

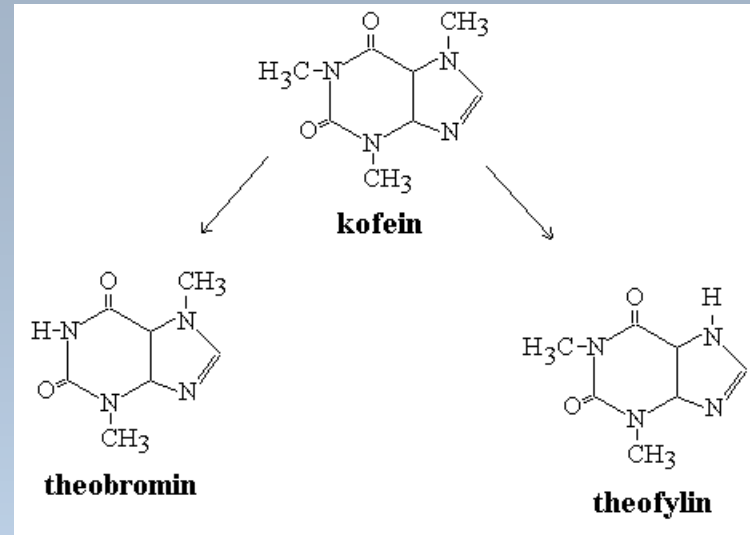
**Theofylin (1,3-dimethylxanthin)**

- antiastmatikum, bronchodilatátor

**Aminophylin** - theofylin-ethylendiamin

Theofylin- úzké terapeutické rozmezí,  
snadná předávkování

Požadavky na monitorování plazmatických hladin



## Nežádoucí účinky, předávkování, intoxikace:

Stimulace CNS

Kardiovaskulární poruchy, arytmie, mohou být fatální

Záchvaty křečí

GI problémy, zvracení, mdloby

# Intoxikace léčiv - kardiotonika

Digitálové glykosidy, Digoxin ( $C_{41}H_{64}O_{13}$ ), Digitoxin ( $C_{41}H_{64}O_{14}$ )

Kardiotonika - lipofilní látky, lokalizace v myokardu, vazba na srdeční receptory, pomalé vylučování. Digoxin je poněkud rychleji vylučován

Při intoxikacích bývá koncentrace digoxinu v myokardu až 100x vyšší než v plasmě. Toxicita nekoreluje s plazmatickou hladinou

Monitorování plazmatických hladin - kontrola terapeutického rozmezí

Laboratorní metody - ohled na vyšší  $M_r$  (765, 781) - ICH, HPLC

Toxicita:

Zvracení, mdloby, zmatenost, poruchy vidění

Poruchy iontové rovnováhy, hypokalemie

Srdeční arytmie - ohrožení života, srdeční selhání

Otrava digoxinem - úmrtí během 24 hodin

Otrava digitoxinem - život ohrožující dysrytmie trvají až 5 dní, dlouhodobější toxické účinky

# Intoxikace léčiv s kardiovaskulárními účinky

## Léčiva přímo ovlivňující srdeční činnost

Srdeční glykosidy

Antidysrytmika -

amiodaron, propafenol, verapamil, chinidin....

## Léčiva ovlivňující oběhový systém

Léčba hypertenze

Blokátory  $\beta$ -adrenergních receptorů -

atenolol, metoprolol, labetalol, pindolol, sotalol, propafenon....

Thiazidová diuretika -

zvýšené vylučování solí a vody -

chlorothiazid, furosemid....

## Terapeutické indikace:

ischemická choroba srdeční, arytmie,

srdeční selhání, kardiomyopatie,

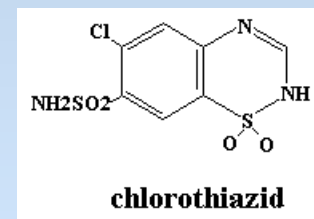
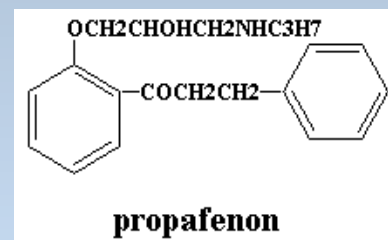
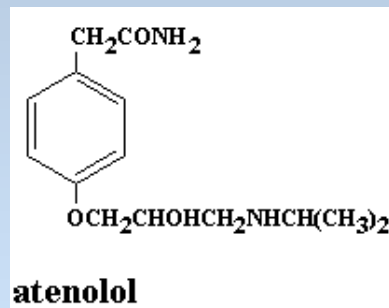
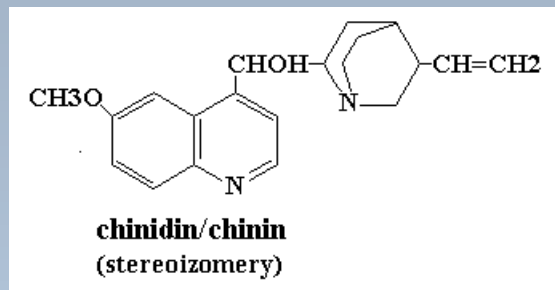
léčba hypertenze

## Nežádoucí - toxické účinky:

závratě, nauzea, vazokonstrikce, bradykardie,

bronchokonstrikce, koronární spasmy, hypotenze,

srdeční a oběhové selhání - ohrožení života, úmrtí



# Intoxikace návykovými látkami

## Abusus léčiv, ilegálních drog

- **Látky tlumící CNS:**  
heroin aj. opiáty, opioidy, benzodiazepiny....
  - **Látky stimulující CNS:**  
amfetaminy a jejich deriváty, efedrin, pseudoefedrin, kokain....
  - **Látky měnící vnímání, psychedelika, halucinogeny:**  
MDMA, PMA, DOB, meskalin, ketamin, 9-THC, LSD, psilocybin, muscarin, atropin, skopolamin, dimethyltryptamin, harmin.....
- 
- **Dávné rituály - šamani - aplikace přírodních látek**
  - **Nové trendy v abuzu drog - nové syntetické drogy, deriváty PEA, tryptaminu, piperazinu, syntetické kanabinoidy - import často z Asie**
  - **Zdravotní rizika aplikace ilegálních drog v ilegálním produktu - bez garance obsahu i účinku**

## Příklady směsných intoxikací z praxe

Pacient	Anamnestické údaje	Laboratorní toxikologické nálezy
M-26 let	Hluboké kóma, těžká hypotenze, srdeční dysrytmie, anurie, suspektně toxikoman nebo epileptik	<b>ŽO:</b> prothiaden <b>Sérum:</b> prothiaden 10590 ng/ml northiaden 455 ng/ml (ter. rozmezí 50 – 150 ng/ml)
Ž-20 let	Somnolentní Suspektně alkohol, brufen	<b>Krev:</b> ethanol 2,69 g/kg <b>Sérum:</b> alprazolam 59 mg/ml (ter. rozmezí 5-50 ng/ml) <b>ŽO:</b> ibuprofen, kodein, fluoxetin <b>Moč:</b> ibuprofen + metab., kodein, fluoxetin, salicyláty, kofein
M-21 let	Bezvědomí, křeče	<b>Moč:</b> methamfetamin, amfetamin, efedrin, metabolity bromazepamu
Ž-21 let	Bezvědomí, oběhové selhání, Sectral 20 tbl. x 400 mg, úmrtí - sebevražda	<b>ŽO:</b> acebutolol <b>Moč:</b> acebutolol + metab.
M-53 let	Bez potíží, omylem 2 loky FRIDEXU před 45 min	<b>Sérum:</b> EG 337 ng/ml <b>Moč:</b> EG 9640 ng/ml