

Základy toxikologie v klinické laboratoři

Krátký název: Toxikologie

Autor: Ing. Václav Senft

Recenzent: MUDr. Michaela Králíková



Licence:

Uvedená práce (dílo) podléhá licenci [Creative Commons Uveďte autora-Neužívejte dílo komerčně-Nezasahujte do díla 3.0 Česko](#)

[Odkaz na on-line verzi \(pro off-line použití\)](#)

Obsah:



[Základy toxikologie v klinické laboratoři](#)

[Úvod](#)

[1. Toxikologie](#)

[1.1. Definice, historie](#)

[1.2. Podobory toxikologie](#)

[1.3. Toxikologické indikace v klinických laboratořích](#)

[1.4. Příčiny intoxikací](#)

[2. Jedy](#)

[2.1. Definice](#)

[2.2. Zdroje a formy toxických látek](#)

[2.3. Rychlost a intenzita účinků toxických látek](#)

[3. Legislativa](#)

[3.1. Důležité pojmy související s jedy](#)

[3.2. Označování chemikálií](#)

[4. Toxikokinetika - "co organizmus dělá s noxou"](#)

[4.1. Expozice](#)

[4.2. Absorpce jedu do organismu](#)

[4.3. Distribuce jedu v organismu](#)

[4.4. Biotransformace \(metabolismus\) jedu](#)

[4.5. Vylučování \(exkrece\) jedu](#)

[4.6. Kumulativní jedy, biologický poločas](#)

[5. Toxikodynamika - "co noxa dělá s organizmem"](#)

[5.1. Místo, způsob a časový profil účinku](#)

[5.2. Způsoby hodnocení \(kvantifikace\) toxicity](#)

[4. Toxikologická vyšetření](#)

[4.1. Důvody toxikologických vyšetření](#)

[Tabulka 36.11](#)

[4.2. Typy toxikologických vyšetření](#)

[Neznámá intoxikace \(toxikologický screening\)](#)

[Monitorování známé expozice](#)

[4.3. Materiály využívané pro toxikologická vyšetření](#)

[Tabulka 36.12](#)

[4.4. Zaměření toxikologických vyšetření](#)

[4.5. Forenzní problematika](#)

5. Analytické techniky

Tabulka 36.14

5.1. Preanalytika (odběr, úprava vzorků)

5.2. Kontrola kvality

6. Nejčastější intoxikace

6.1. Poruchy funkce hemoglobinu

6.2. Otravy těžkými kovy

Inhibice

Následek

d-ALA - dehydratázy

Poškození syntézy hemoglobinu

NMDA receptorů v mozku

Zhoršení dlouhodobé paměti

Tabulka 36.15

6.3. Otravy alkoholy

6.4. Otravy léky

**

**

Obrázek 36.5 – Nomogramy hodnotící významnost pravděpodobných toxických účinků paracetamolu a salicylátů na naměřené hladině a času od intoxikace.

6.5. Drogy

*

Obrázek 36.6 – Příklad screeningové destičky umožňující detekci 10 druhů zneužívaných látek v moči. Vyhodnocení je jednoduché: 2 čárky = negativní, 1 čárka = pozitivní

**

Obrázek 36.7 – Příklad screeningové destičky pro zachycení 5 zneužívaných látek, která je doplněná pomocnými kontrolními políčky na průkaz naředění vzorku moče (kreatinin a specifická hmotnost), na přidání kyselin či zásad (pH), na redukcující látky (nitrity) a na oxidující látky (Bleach) . Vyhodnocuje se podle změny barvy příslušného políčka.

6.6. Ostatní otravy

**

Tabulka 36.16

Tabulka 36.17

6.7. Příčiny: Záměny, neoznačené nebo nevhodné obaly

*

*

Tabulka 36.18 □

Úvod

Toxikologie je velmi široký obor, který čerpá poznatky z mnoha základních věd a vědeckých disciplín (chemie, fyzika, biologie, matematika, statistika, medicína, farmacie, ekologie, aj.) a nalézá uplatnění v celé řadě oblastí lidské činnosti (zdravotnictví, hygiena, soudnictví, legislativa, kriminalistika, zemědělství, veřejné zdraví, životní prostředí, pracovní prostředí, odpady, aj.).

S problematikou toxikologie přichází do kontaktu i pracovníci v laboratořích klinické biochemie,

i když ne v celé šíři, ale jen v určitých vybraných oblastech. Některé zásady a postupy laboratorní práce jsou obdobné v biochemii i v toxikologii, některé způsoby, pojmy a hodnocení jsou ale odlišné (např. horní referenční mez v biochemii oproti nejvyšší přípustný limit v toxikologii, aj.).

V tomto textu jsou uvedeny základní informace, definice a termíny z toxikologie, především se zaměřením na oblasti, které se vyskytují v praxi klinických laboratoří.

1. Toxikologie

1.1. Definice, historie

Historie toxikologie je velmi dlouhá. Odedávna se člověk setkával v přírodě s toxickými látkami (bolehlav, durman, otrušík,...) a vedle nechtěných událostí (otrav) je i využíval k lovu a k boji. Toxikologie (název je odvozen od řeckého slova „toxikón“, které označovalo jed, do kterého se namáčely hroty šípů) je věda, která se zabývá negativními účinky látek na živé organizmy. S toxikologií se setkáváme stále i v dnešní době. Nyní již nejde jen o přírodní, ale především o uměle vyrobené látky a přípravky, které na jedné straně cíleně využíváme, na druhé straně s nimi máme problémy.

Například:

- Maminku, jejíž malé dítě nedopatřením vypilo Diavu (leštěnku na nábytek) jistě velmi zajímá toxicita tohoto přípravku a odpovídající první pomoc.
- Všichni se obáváme kontaminace potravin těžkými kovy, herbicidy aj. škodlivými látkami zavlčenými do životního prostředí.

I když v širším pohledu se může jednat i o fyzikální vlivy (např. elektromagnetické záření nebo požití rozdrčeného skla), pozornost se soustřeďuje obvykle jen na chemické látky.

1.2. Podobory toxikologie

Toxikologie je velmi široký obor, podle zaměření na jednotlivé oblasti se vyvinula celá řada podoborů. *Například:* Tab. č. 1

Podobor	Stručná anotace
Ekotoxikologie	Každého zajímá toxicita v domácím i životním prostředí.
Průmyslová	Mnoho lidí pracuje v prostředí s toxickými riziky.
Klinická	Ve zdravotnických zařízeních se zabývají intoxikovanými pacienty (náhodné záměny, sebevraždy, zneužívané látky).
Forenzní	Nejen v detektivkách se lidé setkávají s kriminálními činy travičů.
Vojenská	Armády celého světa se zabývají toxickými bojovými látkami, účinky, nasazením, ochranou před nimi.
Farmaceutická	Téměř každá aplikace léku s sebou nese riziko toxicity, ať již ve formě nežádoucích účinků, tak při event. předávkování.
Experimentální	Provádí se množství pokusů pro odhalení event. toxických vlastností látek.
Predikční	Snaha předpovědět toxicitu bez pokusů na zvířatech pomocí počítačových programů.

Tabulka 1

1.3. Toxikologické indikace v klinických laboratořích

V závislosti na organizaci laboratorních oborů v konkrétním zdravotnickém zařízení se vyskytují různé indikace. V menších laboratořích to bývá jen jednoduché imunochemické monitorování zneužívání drog, ve velkých konsolidovaných (integrovaných) zařízeních přichází i speciální požadavky z výzkumu aj. *Například:* Tab. č. 2

Podobor	Požadavky přichází od	Důvody indikace (příklady)
---------	-----------------------	----------------------------

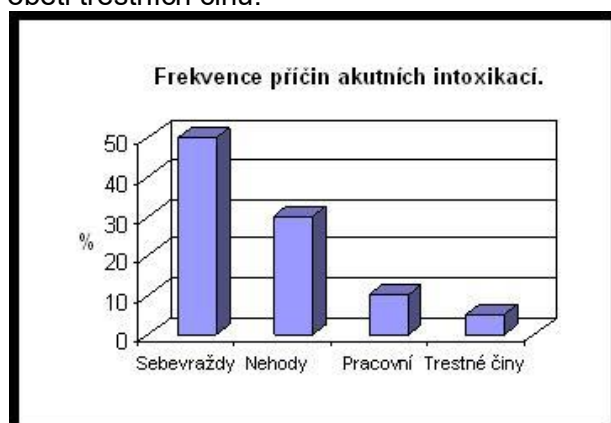
<i>Klinická</i>	<i>Anesteziologicko resuscitační klinika (ARK), emergency, úrazová chirurgie, interna, psychiatrie</i>	<i>Náhodné i úmyslné intoxikace, toxikologický screening u bezvědomí neznámé etiologie, kontrola event. předávkování léčivy, kontrola abstinence u osob závislých na drogách, aj.</i>
<i>Průmyslová</i>	<i>Pracovní lékařství, hygiena, praktičtí a závodní lékaři</i>	<i>Kontrola expozice při pracovní činnosti, dodržování limitů, zjištění následků expozic, nemoci z povolání.</i>
<i>Ekotoxikologie</i>	<i>ARK, emergency, hygiena</i>	<i>Náhodné intoxikace v domácím i životním prostředí, nejčastěji u dětí.</i>
<i>Forezní</i>	<i>ARK, emergency, psychiatrie, soudní lékařství</i>	<i>Průkaz zneužívaných látek (alkohol, drogy), např. po silničních nehodách.</i>

Tabulka 2

1.4. Příčiny intoxikací

Příčiny intoxikací lze pro ilustraci rozdělit například na:

1. "Dobrovolné nevědomé". Lze sem zařadit například osoby s návykem na drogy (feťáci), ale třeba také sportovce aplikující různou formu dopingů. Zmiňovaní si neuvědomují, že se intoxikují a drogy či dopingové látky užívají dobrovolně, bez ohledu na následky.
2. "Dobrovolné vědomé". Určitě sem patří například sebevražedné pokusy.
3. "Nedobrovolné". Náleží sem především různé nehody, tj. náhodné otravy, ke kterým dochází např. v důsledku záměny nebo nečekané kontaminace či koncentrace látek. Nehody se vyskytují nejen v soukromí, ale i při profesionální činnosti. Do určité míry lze do této skupiny zařadit i nedobrovolné oběti trestných činů.



Obrázek 1 – znázorňuje relativní zastoupení skupin 2) a 3), tj. případů zachycovaných v různých statistikách. Frekvence skupiny 1), tj. počet osob zneužívajících drogy či sportovců aplikujících doping samozřejmě takto exaktně evidován není, k dispozici jsou jen orientační odhady.

2. Jedy

2.1. Definice

„Jed je látka vyvolávající negativní efekty v živém organismu již v malém množství.“

Téměř všechny látky mohou působit negativně, liší se jen dávkou potřebnou k nástupu toxicity.

Proto se např. za jed nepovažuje destilovaná voda, které by člověk musel vypít velké množství.

Mezi jedy se obvykle nepočítají látky působící fyzikálně (vařící voda, rozemleté sklo apod.).

2.2. Zdroje a formy toxických látek

S **přírodními jedy** (např. bohlav, houby, hadí toxiny, rostlinné alkaloidy, atd.) se člověk setkával odedávna. V současnosti ale existuje obrovské množství **uměle vyrobených** látek (léčiva, herbicidy, pesticidy, insekticidy, bojové látky, čisticí prostředky, rozpouštědla, sloučeniny těžkých kovů, syntetické drogy, atd.), které se většinou objevily v průběhu posledních sto let. Vyskytují se v nejrůznějších formách (anorganické, organické, pevné, kapalné, plynné, aerosoly, aj.), a to samostatně i ve směsích s dalšími látkami.

Různé **formy toxických látek** vykazují různou toxicitu.

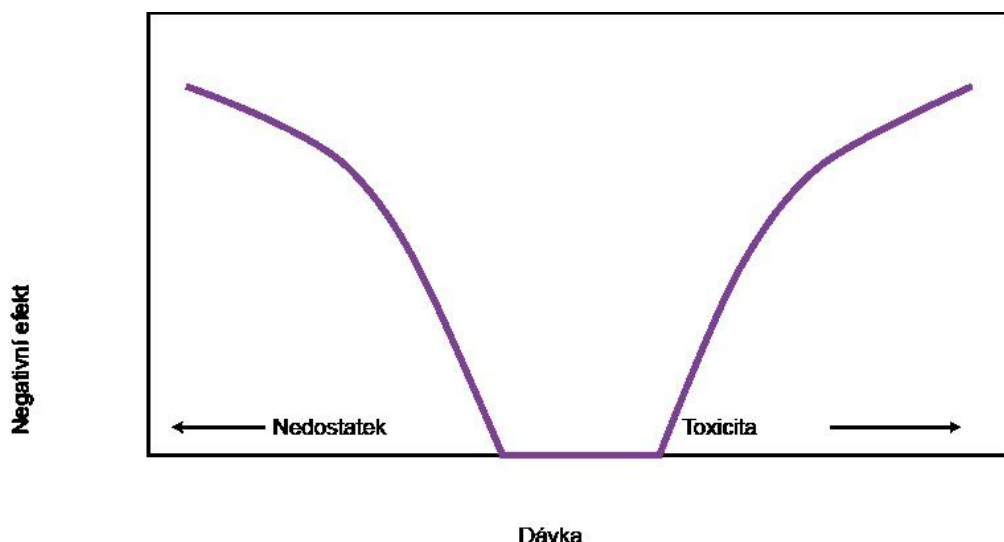
Sloučenina niklu	Forma	Toxicita
Ni	Lesklý kov	Alergie na nikl, niklová dermatitida
NiO	Černý, ve vodě nerozpustný prášek	Potenciální karcinogen
NiSO ₄ , Ni(NO ₃) ₂	Zelené, ve vodě rozpustné krystaly	Nefrotoxicita
Ni(CO) ₄	Plynná sloučenina	Prokázaný karcinogen

Tabulka 3 – Sloučeniny niklu

Částičky prachu	Příklad profese	Následek vdechování
jsou biologického původu (prach z rostlin, srsti zvířat,...)	Pracovníci v zemědělství	Alergie, poškození plic (farmářská plíce, bronchiální astma,...)
obsahují částičky azbestu	Pracovníci v azbestových dolech, ve výrobě brzdových obložení, ve stavebnictví,...	Azbestóza, zvýšené riziko nádorů plic a pohrudnice,...
obsahují částičky křemene	Horníci v lomech a uhelných dolech	Silikóza, uhlokopská pneumokonióza,

Tabulka 4 – U časté expozice vdechování prachu záleží na tom, o jaký typ prachu se jedná.

Existují xenobiotika, která působí negativně v jakékoliv dávce, resp. negativní efekt je úměrný dávce. např. organofosfáty. Existují ale i xenobiotika, která jsou v určitém optimálním rozmezí dávky pro organizmus užitečná, ale když je jich nedostatek, je to špatné a naopak při předávkování se objevují toxické efekty. Typickým příkladem je selen, který je na jedné straně užitečným antioxidantem, na druhé vysoce toxickým jodem.



Obrázek 2 – schématicky zachycuje závislost velikosti negativních efektů na dávce selenu.

<i>Životní prostředí</i>	<i>Kontaminovaná jedovatými látkami může být voda, vzduch, půda, potraviny, rostliny, živočichové, aj. Rozptýlené ve velkém prostoru, čili nižší koncentrace.</i>
<i>Domácí prostředí</i>	<i>Barvy, čisticí prostředky, desinfekční látky, impregnační látky (formaldehyd), léky, rostliny, aj. V uzavřeném prostoru, dlouhodobý kontakt.</i>
<i>Pracovní prostředí</i>	<i>Různé technologie používají organická rozpouštědla, insekticidy, aditivní látky, chemické sloučeniny, aj. Vysoké koncentrace při nedostatečném zabezpečení pracoviště (odsávání) a pracovníků (ochranné prostředky).</i>
<i>Nehody</i>	<i>Záměny, náhodné úniky při haváriích, produkty hoření při požárech, aj. Koncentrace mohou být extrémně vysoké.</i>

Tabulka 5 – Zdroje toxických látek jsou v životním, pracovním i domácím prostředí.

2.3. Rychlost a intenzita účinků toxických látek

Rychlost a intenzitu účinků toxických látek ovlivňuje řada faktorů.

Mezi nejvýznamnější patří: Tab. č. 6

<i>Časový průběh expozice</i>	<i>Akutní (kratší než 24 h), chronická (delší než 3 měsíce).</i>
<i>Způsob expozice, resp. cesta vstupu jedu</i>	<i>Požítím, vdechnutím, transdermálně, šňupáním, intravenózně, či intramuskulárně – injekce, aj.</i>
<i>Způsob účinku jedu</i>	<i>Lokálně působící (žíraviny), celkově působící (kancerogeny, mutageny).</i>
<i>Místo účinku</i>	<i>Hepatotoxické působí až po proniknutí do jater, obdobně nefrotoxické do ledvin, tlumící CNS do mozku, zatímco dráždivé působí již při kontaktu s kůží či plícemi a krevní již při průniku do krevního řečiště.</i>
<i>Způsob biotransformace (metabolizmu)</i>	<i>Většinou proces, ve kterém se lipofilní látky mění na hydrofilní, lépe z organismu vylučovatelné a to vesměs ve dvou fázích:</i>

	<i>Fáze I: Metabolická transformace zahrnuje oxidaci, redukci, hydrolýzu. Fáze II: Konjugace, např. s kyselinou glukuronovou.</i>
<i>Způsob vylučování jedu z organismu</i>	<i>Přímo jako jed nebo ve formě různých metabolitů a to močí, stolicí, vydechaným vzduchem, žlučí, potem, vlasy, mateřským mlékem, aj.</i>
<i>Dávka jedu</i>	<i>Účinek je vesměs přímo úměrný dávce jedu.</i>
<i>Forma jedu</i>	<i>Záleží na fyzikálně chemických vlastnostech, jako je např. rozpustnost apod. Viz Tab. č. 3 s příklady různých forem niklových sloučenin.</i>
<i>Zesilování či rušení účinku jedů</i>	<i>Velká část otrav není způsobená jedním jedem, ale směsí látek, které se navzájem ovlivňují.</i>
<i>Návyk na jed</i>	<i>Návyk a nutnost zvyšovat dávky, aby bylo dosaženo stejného účinku, je podstatou toxikomanie.</i>
<i>Rezistence (vnímavost)</i>	<i>Děti jsou vesměs vnímavější k účinkům jedů, než dospělí. Ženy bývají citlivější než muži.</i>
<i>Zdravotní stav</i>	<i>Pokud je jedinec současně s expozicí jedu oslabený jinou nemocí, jsou negativní dopady způsobené jedem závažnější. Např. porucha ledvin omezí možnost vyloučení jedu z organismu.</i>

Tabulka 6 – Nejvýznamnější faktory ovlivňující rychlost a intenzitu účinků toxických látek

3. Legislativa

Česká republika je součástí Evropské unie, proto v řadě oblastí, mimo jiné právě v oblasti chemických látek, nastupují nařízení Evropského parlamentu, Rady a Komise:

V roce 2009 vstoupilo v platnost [nařízení Evropského parlamentu a Rady \(ES\) č. 1272/2008](#)

. Nařízení stanoví pravidla pro klasifikaci látek a směsí jako nebezpečných a pravidla pro označování a balení nebezpečných látek a směsí. Evropské dokumenty mají přednost před základními legislativními dokumenty ČR zabývajícími se toxickými látkami:

Zákon 350/2011 Sb., částka 122,

Zákon o chemických látkách a chemických přípravcích a o změně některých zákonů.

Lze nalézt např.: <http://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonu/start.aspx>

Vyhláška 402/2011 Sb., částka 140 a přílohy,

Vyhláška, kterou se provádějí některá ustanovení zákona o chemických látkách a chemických přípravcích a o změně některých zákonů, týkající se klasifikace, balení a označování nebezpečných chemických látek a chemických přípravků. *Téměř 700 stran textu.*

Lze nalézt např.: <http://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonu/start.aspx>

Závažná je kategorie látek označená jako **T+**, tj. **zvlášť nebezpečné látky**.

Mezi tyto látky patří například azid sodný, který je obvyklou součástí komerčně dodávaných setů pro celou řadu rutinních biochemických stanovení. Častou otázkou je, zda v tom případě považovat dodávané kity za zvlášť nebezpečné látky T+. Je to specifikováno v příloze 2. zákona, kde se uvádí, že pokud je koncentrace zvlášť nebezpečné látky v přípravku

nižší než 2,5 %, nepovažuje se přípravek za zvlášť nebezpečný.

Pozn.: Obvyklá koncentrace azidu sodného jako konzervačního přípravku je v setech cca 1%, čili komerční kity se nepovažují za zvlášť nebezpečné přípravky.

3.1. Důležité pojmy související s jedy

Například: Tab. č. 7

Dávka toxická	Nejmenší množství jedu, schopné vyvolat příznaky otravy.
Dávka letální	Obvykle se udává jako tzv. LD50, tj. taková dávka, která vyvolá smrt 50% postižených. Vyjadřuje se tím individuální citlivost organismu k jedu. Tyto dávky jsou velmi rozdílné, např. u morfinu je to 900 mg/kg, u botulinu jen 0,00001 mg/kg.
Dávka terapeutická	Jednotlivá a denní se užívá u léků, vyjadřuje, jaká dávka je terapeuticky účinná, ale ještě toxikologicky únosná.
Terapeutická šíře	Rozdíl mezi dávkou terapeutickou a toxickou. Bezpečnější jsou léky s velkou terapeutickou šíří (např. atropin), než léky s malou terapeutickou šíří (např. digoxin, lithium).
Biologický poločas	Doba potřebná k tomu, aby se množství jedu v organismu snížilo na polovinu. Problém je v tom, že někdy jsou metabolity vznikající z jedu mnohem toxičtější než původní jed. Např.: alkohol – acetaldehyd, ethylenglykol – kyselina šťavelová
Xenobiotika	Obecně cizorodé látky, které se normálně v organismu nevyskytují vůbec nebo jen v mizivých množstvích a do organismu se dostávají záměrně (např. léky) nebo nechtěně (kontaminanty, záměny, aj.). Některé z těchto látek jsou biologicky neaktivní, ale většina biologicky aktivní je a může ovlivňovat organismus pozitivně i negativně.
Biogenní látky	Pro organismus užitečné cizorodé látky, u kterých mohou negativní efekty nastat nejen z důvodu předávkování, ale i z důvodu nedostatku (např. selen, jód a jiné stopové prvky).
Výstražné symboly	Označení nebezpečných vlastností látek na obalech a v katalogích lze realizovat piktogramy nebo písmeny: E VÝBUŠNÉ O OXIDOVADLA F+ VELMI VYSOCE VZNĚTLIVÉ F VYSOCE VZNĚTLIVÉ T TOXICKÉ T+ VELMI TOXICKÉ Xn ŠKODLIVÉ C KOROZIVNÍ Xi DRÁŽDIVÉ N NEBEZPEČNÉ PRO ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ Viz Příloha č. 4 Vyhlášky 402/2011 Sb. Lze nalézt např.: http://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonu/start.aspx
R – věty	Standardní věty, označující specifickou rizikovost látky (Risk), které se musí uvádět na balení chemikálií. Je celkem 68 druhů základních R-vět, které se mohou uvádět v kombinacích. Např. R26/28 znamená, že látka je vysoce toxická při vdechování a při požití. Poznámka: V současnosti se postupně mění označení R- vět na tzv. H-věty (Hazard). Viz Příloha č. 5 Vyhlášky 402/2011 Sb. Lze nalézt např.: http://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonu/start.aspx
S – věty	Standardní pokyny pro bezpečné (Safety) zacházení

	s chemikáliemi. Základních S-vět je celkem 64, mohou se rovněž používat v kombinacích. Např.: S24/25 znamená, že se má zabránit kontaktu uvedené látky s kůží a očima, čili, že se musí používat ochranné rukavice a brýle. Poznámka: V současnosti se postupně mění označení S- vět na tzv. P-věty (Prevention). Viz Příloha č. 6 Vyhlášky 402/2011 Sb. Lze nalézt např.: http://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonu/start.aspx
NPK	Nejvyšší přípustná koncentrace toxické látky. Vyhlašuje se většinou pro koncentraci noxy v ovzduší, vodě, potravinách apod. Např.: U toluenu v pracovním ovzduší je to 200 mg/m³.
Nejvyšší přípustný limit	Nejvyšší koncentrace, která je ještě přípustná, např. při profesionálním zacházení s toxickou látkou, z hlediska vzniku negativního působení jedu. Určení velikosti ovlivňuje celá řada faktorů (ekonomika, zdravotní politika, znalost toxicity látky). Např.: U olova v krvi při profesionální expozici je to 400 µg/l, ale u profesionálně neexponovaných dětí jen 100 µg/l.

Tabulka 7 - důležité pojmy související s jedy

3.2. Označování chemikálií

Chemikálie musí být řádně označené včetně vyznačených rizik.

Příklady výstražných symbolů nebezpečnosti dle Nařízení Evropského parlamentu Rady (ES)

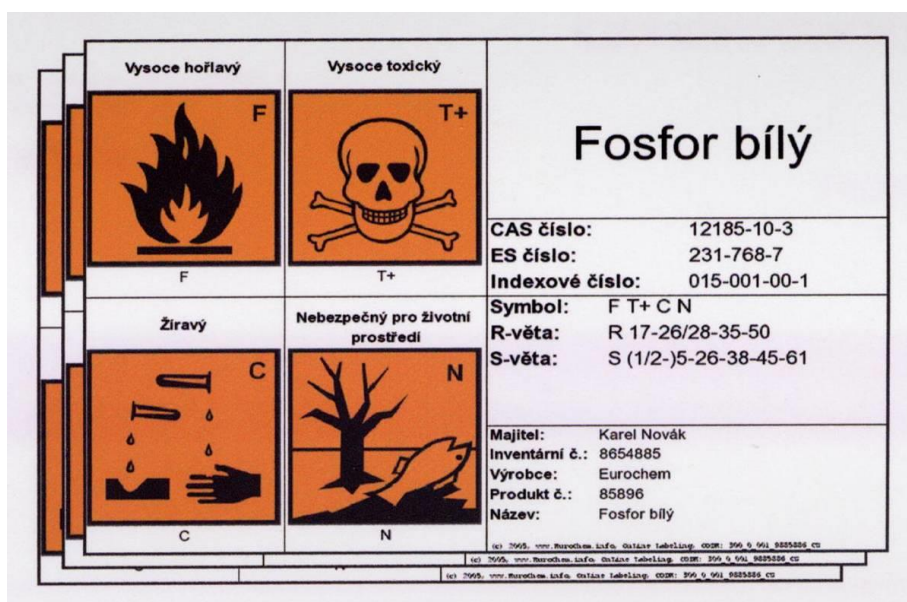
č. 1272 / 2008:



Žravý pro kůži - Hořlavý - Karcinogenní - Akutně vysoce toxický



Akutně toxický - Nebezpečný pro vodní prostředí - Oxidující - Plyny pod tlakem



Obrázek 3 – Příklad štítku na lahvičce s chemikálií a uvedenými výstražnými symboly a R a S-věťami:

4. Toxikokinetika - “co organizmus dělá s noxou”

Děje probíhající při expozici organismu toxickým látkám lze schematicky znázornit takto:
 Expozice → Absorpce → Distribuce (+ Exkrece) → Biotransformace (metabolismus) →
 Molekulární terč → Toxické působení (vyvolání negativního efektu)

4.1. Expozice

Expozice může být jednorázová, opakovaná, chronická. Podle situace a charakteru noxy mohou být různé cesty vstupu do organismu (požití jedu, inhalace - plíce, vstřebání kůží).

4.2. Absorpce jedu do organismu

Noxa musí proniknout přes různé bariéry (membrány) například ve střevě nebo v plicích, dříve než se dostane do krevního řečiště. Rychlost absorpce je ovlivňována fyzikálně chemickými vlastnostmi jedu, rozpustností, koncentrací a způsobem expozice.

4.3. Distribuce jedu v organismu

Po proniknutí do krevního řečiště probíhá distribuce jedu, tj. jed se dostává do různých orgánů a tkání.

4.4. Biotransformace (metabolismus) jedu

Cíl biotransformace (metabolismu) lze stručně charakterizovat jako proces, ve kterém jsou lipofilní látky měněny na více hydrofilní látky, které jsou snáze vyloučitelné z organismu.

V **první fázi** probíhají různé oxidace, redukce, připojení či odebrání funkčních skupin (-OH, -COOH, -NH₂, apod.)

V **druhé fázi** pak nastupuje konjugace s různými látkami jako je kyselina glukuronová, aj. Průběh biotransformace ovlivňuje např. zdravotní stav, funkce jater (nejdůležitější biotransformační orgán těla), věk aj.

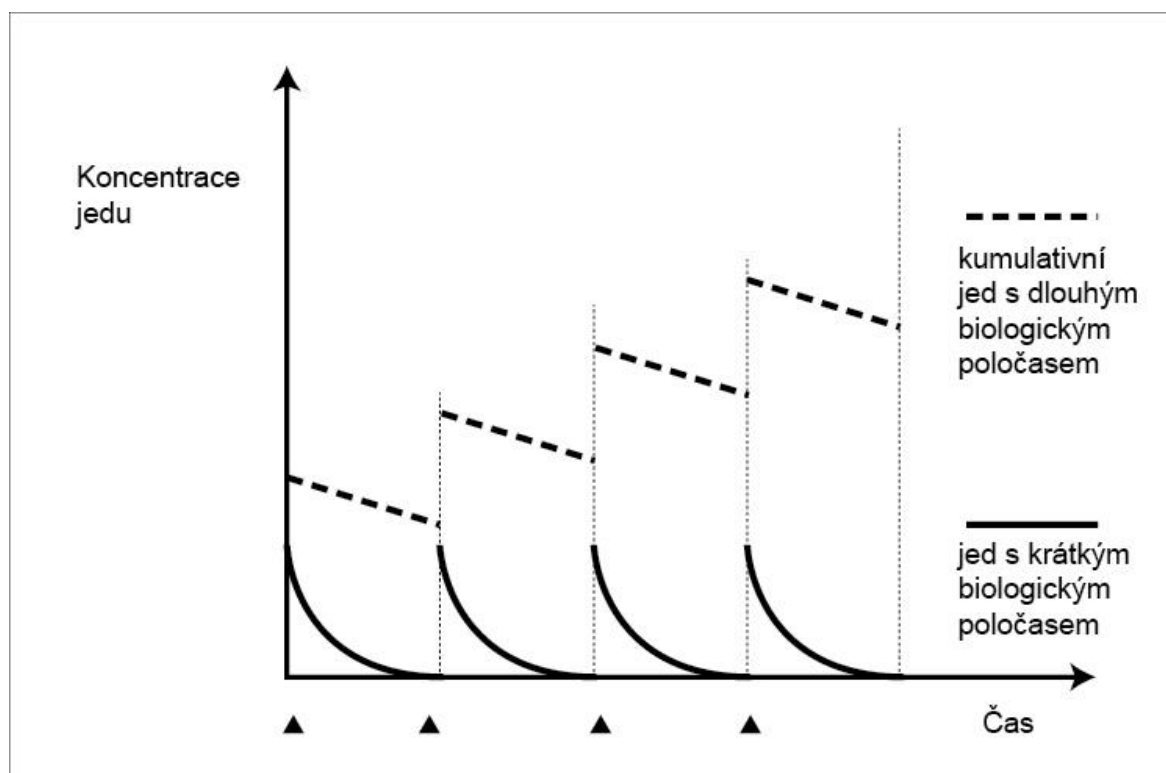
4.5. Vylučování (exkrece) jedu

Po biotransformaci je většina látek eliminována z organismu. Způsobů a možností jak vyloučit jed z organismu je celá řada. Nejdůležitější pro vylučování jsou ledviny (pozor, při renálním poškození může dojít k zadržování jedu v organismu). Častou cestou jsou plíce (vydýchání), něco jde z jater do žluče, zajímavé je ukládání toxů do vlasů, významná je možnost vylučování jedu mateřským mlékem apod.

4.6. Kumulativní jedy, biologický poločas

Termín **biologický poločas** definuje dobu, za kterou koncentrace toxické látky v organismu klesne na polovinu. Biologické poločasy různých látek jsou velmi rozdílné. Např. biologický poločas toluenu je 2-3 hodiny, zatímco biologický poločas kadmia je 20 let.

Termín **kumulativní jed** označuje toxickou látku s dlouhým biologickým poločasem, která se z organismu vylučuje pomalu, při další expozici v organismu ještě přetrvává noxa z předešlé expozice a postupně tak dochází k hromadění, kumulaci jedu v organismu.



Obrázek 4 – schématicky zachycuje rozdíl při opakované expozici látky s krátkým a s dlouhým biologickým poločasem.

Problémem se někdy může stát uvolnění nahromaděné noxy z depa.

Například: Žena krátce po porodu nasadí redukční dietu s cílem vrátit se rychle zpět na původní linii. Přitom ale dojde k uvolnění toxických látek nakumulovaných v tukových tkáních a může dojít až k ohrožení kojeného dítěte.

5. Toxikodynamika - “co noxa dělá s organismem”

5.1. Místo, způsob a časový profil účinku

Některé jedy působí cíleně na určité orgány (například olovo a jeho sloučeniny poškozují syntézu hemoglobinu, kadmium poškozují tubuly ledvin, aj.), jiné toxické látky působí v celém organismu (např. karcinogeny, mutageny, aj.)

Dávka - efekt

Vztah mezi dávkou (množstvím toxické látky, kterým je člověk exponován) a velikostí (závažností) negativních toxických efektů nezávisí jen na velikosti dávky ale na řadě dalších faktorů a okolností.

Například: Tab. č. 8

<i>Časový průběh a doba trvání expozice</i>	<i>Akutní (kratší než 24 h), chronická (delší než 3 měsíce).</i>
<i>Způsob expozice, resp. cesta vstupu jedu do organismu</i>	<i>Požitím – GIT, vdechnutím – plíce, transdermálně – kůže, šňupáním, intravenózně, či intramuskulárně – injekce, aj.</i>
<i>Způsob účinku jedu</i>	<i>Lokálně působící (žiraviny), celkově působící (kancerogeny, mutageny).</i>
<i>Místo účinku</i>	<i>Hepatotoxické působí až po proniknutí do jater, obdobně nefrotoxické do ledvin, tlumící CNS do mozku, zatímco dráždivé působí již při kontaktu s kůží či plícemi a krevní již při průniku do krevního řečiště.</i>
<i>Způsob biotransformace (metabolizmu)</i>	<i>Většinou proces, ve kterém se lipofilní látky mění na hydrofilní, lépe z organismu vylučovatelné a to vesměs ve dvou fázích: Fáze I: Metabolická transformace zahrnuje oxidaci, redukci, hydrolýzu. Fáze II: Konjugace, např. s kyselinou glukuronovou.</i>
<i>Způsob vylučování jedu z organismu</i>	<i>Přímo jako jed nebo až ve formě různých metabolitů a to močí, stolicí, vydechaným vzduchem, žlučí, potem, vlasy, mateřským mlékem, aj.</i>
<i>Forma jedu</i>	<i>Záleží na fyzikálně chemických vlastnostech, jako je např. rozpustnost apod.</i>
<i>Zesilování či rušení účinku jedů</i>	<i>Velká část otrav není způsobená jedním jedem, ale směsí látek, které se navzájem ovlivňují.</i>
<i>Návyk na jed</i>	<i>Návyk a nutnost zvyšovat dávky, aby bylo dosaženo stejného účinku, je podstatou toxikomanie.</i>
<i>Rezistence (vnímavost)</i>	<i>Děti jsou vesměs vnímavější k účinkům jedů než dospělí. Ženy bývají citlivější než muži.</i>
<i>Zdravotní stav</i>	<i>Pokud je jedinec současně s expozicí jedu oslabený jinou nemocí, jsou negativní dopady způsobené jedem závažnější. Např. porucha ledvin omezí možnost vyloučení jedu z organismu.</i>

Tabulka 8

5.2. Způsoby hodnocení (kvantifikace) toxicity

Existují různé způsoby a termíny, které kvantitativně vyjadřují velikost toxicity a charakterizují konkrétní látku z hlediska toxicity.

Například: Tab. č. 9

<i>Dávka letální - obvykle jako LD₅₀</i>	<i>Dávka, která usmrtí polovinu jedinců z exponovaného souboru</i>
<i>Dávka toxická</i>	<i>Nejmenší množství vyvolávající otravu</i>
<i>Terapeutická šíře u léků</i>	<i>Rozdíl mezi dávkou toxickou a dávkou terapeutickou nutnou pro léčbu</i>
<i>Nejvyšší přípustná koncentrace (NPK)</i>	<i>Nejvyšší koncentrace v ovzduší akceptovatelná na pracovišti</i>
<i>Nejvýše přípustný limit u biologických expozičních testů (BET)</i>	<i>Nejvyšší přípustná koncentrace v biologickém materiálu exponovaných organismů</i>

Tabulka 9 - Různé způsoby kvantifikace toxicity látky

Rozdíly v toxicitě mezi látkami jsou řádové.

Například: Tab. č. 10 Srovnání LD₅₀ (mg/kg) známých látek:

<i>Alkohol</i>	<i>10 000</i>
<i>NaCl</i>	<i>4 000</i>
<i>Morfin</i>	<i>900</i>
<i>Paracetamol</i>	<i>142</i>
<i>Strychnin</i>	<i>2</i>
<i>Nikotin</i>	<i>1</i>
<i>Kurare</i>	<i>0,001</i>
<i>Botulin</i>	<i>0,00001</i>

Tabulka 10 – Srovnání LD₅₀ (mg/kg) známých látek:

6. Toxikologická vyšetření

Spektrum toxikologických vyšetření je velmi široké a rozmanité. V médiích se objevují informace

o analýze podezřelých látek (odpadní skládky, kontaminované potraviny, dětské hračky, aj.), či o toxikologickém vyšetření prostředí (ovzduší – venkovní, vnitřní, voda – pitná, odpadní, půda – kontaminovaná) aj.

V klinických laboratořích se ale tyto indikace většinou nevyskytují. Toxikologická vyšetření v klinických laboratořích zahrnují většinou analýzu různého biologického materiálu odebraného

u z různých důvodů potenciálně intoxikovaných osob.

6.1. Důvody toxikologických vyšetření

Například: Tab. č. 11

<i>Akutní otravy</i>	<i>Náhodné (neoznačené, či špatně označené obaly), úmyslné (sebevraždy, trestné činy), pacient v bezvědomí s akutními</i>
----------------------	---

	<i>příznaky otravy. Např.: Etylenglykol v séru po požití Fridexu z lahve od limonády. Paracetamol nebo salicyláty v séru po intoxikaci dítěte nebo po sebevražedném pokusu.</i>
<i>Chronické otravy</i>	<i>Diferenciální diagnostika příznaků po dlouhodobé expozici noxami. Např.: Kyselina delta-aminolevulová a koproporfyryl III v moči po dlouhodobé expozici olovu.</i>
<i>Zneužívání drog (toxikomanie)</i>	<i>Zachycení nových toxikomanů, kontrola dodržování odvykací terapie, prověření osob v kontrolních skupinách výzkumů, zda neužívají drogy. Např.: Drogy a jejich metabolity (THC, metamfetamin - pervitin, opiáty, kokain, extáze, buprenorfin, benzodiazepiny), aj. v moči.</i>
<i>Profesionální intoxikace</i>	<i>Biologické expoziční testy, odškodňování nemocí z povolání. Např.: Kyselina mandlová v moči po profesionální expozici styrenu, či trichlorethanol a kyselina trichloroctová po expozici trichlorethylenu.</i>
<i>Trestné činy</i>	<i>Např.: Ethanol a osmolalita v séru u řidičů, či průkaz zneužívání drog v práci.</i>
<i>Monitorování lékové terapie (TDM = Therapeutic Drug Monitoring)</i>	<i>Kontrola podávání léků (především s úzkou terapeutickou šíří). Např.: Digoxin, metotrexát, tacrolimus, sirolimus, teofylin, vankomycin, gentamicin, fenytoin, valproát, karbamazepin, cyklosporin A, fenobarbital, aj. v séru.</i>
<i>Experimentální intoxikace</i>	<i>Výzkumné pokusy na zvířatech. Např.: Stanovení Cd v tkáních po experimentální výzkumné intoxikaci souboru myší kadmíem.</i>

Tabulka 11 - důvody toxikologických vyšetření

6.2. Typy toxikologických vyšetření

6.2.1. Neznámá intoxikace (toxikologický screening)

Například ve dvě hodiny v noci se do nemocnice dostane nekomunikující člověk s akutními příznaky a je třeba co nejdříve zjistit, zda se nejedná o intoxikaci.

To je z analytického hlediska jeden z nejsložitějších úkolů. Může se totiž jednat o libovolné toxické látky a v jakékoliv koncentraci. Spektrum nejčastějších otrav se postupně mění, tak jak se objevují nové léky a látky a mění se jejich dostupnost. Při úspěšném průkazu jedné látky je nutné mít na mysli, že se často vyskytují smíšené otravy více jedy a je pak třeba rozhodnout, která složka je dominující. Velmi důležité jsou proto jakékoliv dodatečné informace (např. předpokládaný čas intoxikace, obaly, zbytky, nalezené tablety, texty, léky podané v rámci první pomoci, aj.), které se podaří získat. Obecně je vhodné odebrat co nejširší spektrum materiálů (krev, moč, vlasy,...) v dostatečném množství.

Obtížnosti zadání odpovídá i nezbytnost rozsáhlého vybavení laboratoře vhodnými analyzátory.

U tohoto typu toxikologického vyšetření je velmi důležitá rychlost odezvy laboratoře. Nejdříve často klinikům stačí kvalitativní nález, který se může kvantifikovat až dodatečně.

6.2.2. Monitorování známé expozice

Například sledování lékové terapie před a po podání další dávky léku nebo profesionální expozice známou látkou, např. organickým rozpouštědlem toluenem, nebo analýza hladiny alkoholu u řidičů a pracovníků.

V úvahu se musí brát biologický poločas monitorované noxy a podle toho volit vhodný

materiál, ve kterém je možné jed zachytit. Je např. zbytečné odebírat moč na stanovení metabolitů toluenu týden po intoxikaci, když jeho poločas je cca 2-3 h., zatímco metabolity THC v moči lze u chronického zneužívání prokázat i několik týdnů po poslední aplikaci. Toto vyšetření lze předem naplánovat, příliš nerozhoduje rychlost odezvy, ale důležitá je kvantifikace s dostatečnou přesností, tj. pravdivostí i precizností (odkaz na Analytické vlastnosti metod).

6.3. Materiály využívané pro toxikologická vyšetření

Spektrum materiálů užívaných při toxikologických vyšetřeních v klinických laboratořích je široké.

Například: Tab. č. 12

<i>Krev, sérum</i>	<i>Invazivní odběr (problematické u velmi malých dětí), vhodné jen pár hodin po intoxikaci.</i>
<i>Moč</i>	<i>Neinvazivní, jed bývá v moči koncentrován, v moči se objevuje později než v krvi, ale lze i několik dní, problémy s "falšováním".</i>
<i>Vlasy, vousy, nehty</i>	<i>Unikátní možnost nahlédnutí do historie (1 cm vlasu odpovídá cca 1 měsíci). Vlasy by pokud možno neměly být chemicky narušené a kontaminované (barvy, šampony,...).</i>
<i>Vydechovaný vzduch, sliny</i>	<i>Vhodné pro průkaz požití etanolu či drog.</i>
<i>Ostatní (žaludeční obsah, tkáně, ...)</i>	<i>V klinických laboratořích se příliš nevyskytují - je to doména soudního lékařství a patologie.</i>

Tabulka 12 - materiály pro toxikologické vyšetření.

6.4. Zaměření toxikologických vyšetření

Zaměření toxikologických vyšetření (cíl vyšetření) závisí mimo jiné na době, která uběhla od intoxikace do doby odběru vzorku biologického materiálu.

Například: Tab. č. 13

<i>Stanovení noxy</i>	<i>Většinou v krvi (séru, plazmě) bezprostředně po intoxikaci.</i>	<i>Např.: toluen, olovo, léky před a po podání další dávky,...</i>
<i>Stanovení metabolitů noxy</i>	<i>Většinou v moči, lze i několik dní po intoxikaci.</i>	<i>Např.: Kys. hippurová, mandlová, metabolity drog, ...</i>
<i>Stanovení následků (negativních účinků noxy)</i>	<i>Cíleně dle druhu poškození, např. jater, krvetvorby, ledvin,...</i>	<i>Např. jaterní testy u otravy paracetamolem, porfyrie u Pb,...</i>

Tabulka 13 - cíl toxikologického vyšetření

6.5. Forenzní problematika

Pro forenzní účely se vesměs vyžaduje výsledek potvrzený minimálně dvěma metodami založenými na rozdílných principech (např. pro etanol plynová chromatografie a Widmarkova zkouška).

Toxikologická vyšetření prováděná v klinicko biochemických laboratořích jsou většinou určena pro akutní klinické případy (např. nekomunikující člověk s známkami intoxikace vyžadujícími rychlý terapeutický zásah). Pro forenzní účely se nedají dost dobře použít, třeba i jen z důvodu nedostatečně zajištěného vzorku proti případným náhodným ale i záměrným zásahům (výměna vzorku, kontaminace, aj.).

7. Analytické techniky

Na přístrojové vybavení je toxikologická problematika velmi náročná a to nejen pro vlastní analýzu, ale již pro preanalytickou přípravu vzorků. Vlastní analýza vyžaduje přítomnost rozsáhlého spektra analyzátorů a zařízení založených na různých principech.

Příklady: Tab. č. 14

<i>Spektrální systémy</i>	<i>Spektrofotometrie UV, VIS, IR, plamenová fotometrie, AAS, ICP MS, aj.</i>
<i>Chromatografické systémy</i>	<i>TLC, GC-MS, LC, HPLC-MS, aj.</i>
<i>Imunochemické systémy</i>	<i>FPIA, MEIA, AMIA, CMIA, EIA, ELISA, aj.</i>
<i>Ostatní</i>	<i>Homogenizace, lyofilizace, izolace, mineralizace, prekoncentrace, aj.</i>

Tabulka 14 - principy vybraných analytických technik používaných v toxikologii

Volba vhodné analytické techniky závisí především na zadání, které je v toxikologii velmi rozmanité a většinou se nejedná o rozsáhlé série podobných vzorků, jaké jsou obvyklé např. v rutinní biochemii, ale o individuální situace.

Pro **toxikologický screening intoxikace neznámou látkou** se často začíná aplikací jednoduchých imunochemických testovacích destiček. Tyto většinou pouze kvalitativní systémy mají sice do určité míry problematickou specifitu (zkřížené reakce) a jsou k dispozici

jen pro určité omezené množství druhů látek (např. 10 základních typů klasických drog), ale jejich použití je velmi jednoduché a rychlé a lze je realizovat v jakoukoliv denní i noční dobu, protože nevyžadují přítomnost erudovaného specialisty. Kvalitativní výsledek, který v prvním období klinikům postačuje, se může v případě potřeby následně kvantifikovat např. pomocí vhodné chromatografické či spektrofotometrické metody. Chromatografické techniky (GC-MS, HPLC, TLC aj.) se sice vyznačují dobrou specifikitou a umožňují stanovit prakticky jakoukoliv organickou látku, ale jsou zdoluhavé, složité a nezbytnou podmínkou je zkušený a erudovaný chromatografista. Pro screening anorganických látek (např. těžkých kovů) je nejvhodnější technika ICP-MS, ale ta se v klinických laboratořích prakticky nevyskytuje. V indikovaných případech je nutná spolupráce specializovaných laboratoří.

Při **monitorování intoxikace známou látkou** je situace jednodušší. Znalost látky umožňuje využít rovnou nejvhodnější analytickou techniku. Např. pro monitorování lékové terapie (TDM) se často používají různé komerčně dostupné kvantitativní imunochemické postupy (FPIA, MEIA, aj.). Pro biologické expoziční testy (BET) v průmyslové toxikologii a hygieně (tj. stanovení toxických látek přímo v biologickém materiálu exponovaných osob) se využívají nejrozličnější techniky (např. cíleně AAS pro konkrétní těžký kov, aj.).

7.1. Preanalytika (odběr, úprava vzorků)

Vzhledem k rozmanitosti vzorků jsou před vlastní analýzou nutné různé úpravy vzorků:

Pevné vzorky (například vlasy) se musí nejdříve dekontaminovat (mytí střídavě ve vodné a organické fázi a vysušení), zhomogenizovat (promícháváním, mletím, stříháním,

vymrazováním), někdy je třeba vysušit do konstantní hmotnosti a vždy je nutné zvážit na analytických vahách množství vzorku braného k analýze. Potom je nutné vzorek převést do roztoku, tj. zmineralizovat (v současné době nejčastěji principem tlakové mikrovlnné mineralizace v uzavřeném systému s přidavkem mineralizačních činidel). Někdy je nutná prekoncentrace, aby se dosáhlo měřitelné koncentrace (tj. např. odpaření mineralizačního zbytku téměř do sucha a následné rozpuštění v malém objemu vhodného rozpouštědla).

I **kapalné vzorky** se před toxikologickým vyšetřením musí často upravovat (např. úprava pH vzorku přidáním vhodného činidla). Některé látky (např. léky aj.) se před analýzou izolují ze složité organické matrice biologického vzorku například vyextrahováním do vhodného organického rozpouštědla nebo se provede chromatografická separace. Omezí se tím počet potenciálně interferujících látek a zjednoduší se identifikace. V poslední době se stále častěji realizuje extrakce na pevných fázích (silikagel, katexy, anexy).

Plynné a těkavé látky se izolují např. destilací nebo technikou head space, při které se analyzuje rovnovážná plynná fáze nad kapalným vzorkem.

7.2. Kontrola kvality

Kontrola kvality toxikologických analýz je v některých ohledech specifická. Toxikologická vyšetření totiž většinou nepředstavují velké série víceméně shodných vzorků, obvyklé v rutinní klinické biochemii. Požadavky jsou často unikátní nebo se opakují až v dlouhých a nepravidelných časových intervalech. Někdy je problém získat vhodný referenční materiál se shodnou matricí. Nejsou běžně dostupné systémy mezilaboratorní kontroly.

Nicméně kontrola kvality je důležitá a naprosto nezbytná a je nutná minimálně verifikace parametrů kvality použité metody (preciznost, pravdivost, přesnost, citlivost, specifická, recovery, ...) (Odkaz na analytické vlastnosti metod).

Je zřejmé, jaké negativní důsledky může pro vyšetřovaného mít např. falešně pozitivní (je nevině zařazený do seznamu osob zneužívajících drogy) nebo naopak falešně negativní nález (neproběhne terapie proti pozdním následkům intoxikace způsobených nerozpoznanou látkou).

8. Nejčastější intoxikace

8.1. Poruchy funkce hemoglobinu

Nejznámější i nejčastější jsou otravy **oxidem uhelnatým (CO)**, ke kterým dochází při nedokonalém spalování uhlí nebo plynu (tzv. karmy v koupelnách) nebo při hromadění výfukových plynů v uzavřeném prostoru (garáže). V současnosti se frekvence otrav zvyšuje kvůli utěšňování prostor plastovými okny.

Při intoxikaci (projevuje se bolestmi hlavy, slabostí, malátností, závratěmi) se CO naváže na hemoglobin za vzniku **karboxyhemoglobinu (COHb)**. To, že COHb není schopen přenášet kyslík se u nejtěžších otrav projeví až hypoxií tkání včetně laktátové acidózy. Vazba CO na hemoglobin je sice reverzibilní, ale cca 200x silnější než vazba kyslíku. Léčba proto u závažnějších případů probíhá za zvýšeného tlaku kyslíku v hyperbarické komoře. Stanovení COHb umožňuje analyzátory acidobazické rovnováhy.

COHb je i v krvi neintoxikovaných osob, ale maximálně do 5%. U kuřáků lze ale nalézt koncentraci COHb vyšší než 10%. Při prověřování případné intoxikace CO je proto velmi důležitá informace o tom, zda je pacient kuřák či nekuřák. Další možnou otravu vyřazující transportní funkci hemoglobinu představuje oxidace Fe^{2+} v hemoglobinu na Fe^{3+} působením **dusitanů, dusičnanů a některých léků**, při níž vzniká **methemoglobin (MetHb)**. Zvláště nebezpečné je to u novorozenců, kteří mají nezralý systém redukcující MetHb. Proto je hladina přípustné koncentrace dusičnanů v pitné vodě mnohem nižší než pro dospělé.

Jsou i další, ale naštěstí již jen vzácně se vyskytující, možnosti, jako je například vznik **sulfhemoglobinu (SulHb)** při otravě **sirovodíkem** nebo **kyanhemoglobinu (CNHb)** při otravě kyanovodíkem a kyanidy.

8.2. Otravy těžkými kovy

Existuje řada definic těžkých kovů. Některé určují těžké kovy podle hustoty, jiné podle atomové hmotnosti či podle toxicity. Těžké kovy používané člověkem zamořují životní i pracovní prostředí. Většinou mají dlouhý biologický poločas, proto se postupně hromadí v exponovaných organizmech. Mezi netypičtější těžké kovy patří olovo, kadmium, rtuť, měď, chrom, mangan, hliník, vanad, nikl, aj.

Olovo je zřejmě historicky nejdéle používaný těžký kov (PbO jako sladidlo, vodovodní trubky, olovnatý benzín, akumulátory, barvy, ochrana před radiací, aj.). Pb má silnou afinitu ke kostem, kam se kumulativně ukládá. Pb má schopnost nahradit jiné biologicky důležité prvky (Ca, Fe, Zn) ve vazbě na skupiny -SH, -NH₂, -COOH,... v proteinech a dalších molekulách. Po navázání Pb tyto látky fungují jinak, což má za následek řadu negativních jevů (toxicitu).

Například: Tab. č. 15

Inhibice	Následek
d-ALA - dehydratázy	Poškození syntézy hemoglobinu
NMDA receptorů v mozku	Zhoršení dlouhodobé paměti

Tabulka 15 - vybrané patofyziologické mechanismy účinku olova na organismus

Z historie je známá řada "slavných" intoxikací Pb:

- *Ludwig van Beethoven trpěl od mládí chronickými břišními bolestmi, v 2002 byly analyzovány kosti a vlasy s nálezem vysokých koncentrací olova.*
- *Francisco Goya - malíř se intoxikoval olovnatými barvami.*
- *Sir John Franklin - polární cestovatel zahynul s celou výpravou v Grónsku kvůli konzervám které byly uzavřeny olovem.*

S otravami olovem se ale setkáváme i v současnosti (u nás i ve světě) a to často v různých nečekaných souvislostech:

- *Zdravotnická rodina se akutně intoxikovala z keramické konvice s Pb glazurou, do které si připravovala čaj s citronem, protože nechtěla pít přímo chlorovanou vodu z vodovodu.*
- *Mladá žena se otráвила Pb užíváním volně prodejného přípravku Femikalp. Sušené indické rostliny mající povzbuzovat životní funkce, které přípravek obsahoval, byly bohužel silně kontaminované olovem.*
- *Rozsáhlá skupina příbuzných byla extrémně exponovaná olovu, protože si zaměnili červenou práškovou papriku za suřík, což je prášková základová barva (oxid olovnato - olovičitý), která má přesně barvu červené papriky.*
- *Skupina restaurátorů se dostala do expozice Pb při restaurování 300 let starých nástěnných maleb v klášteře Teplá. Staré historické barvy totiž obsahovaly Pb.*

Postupné zlepšování znalostí o toxicitě látek, zde konkrétně diskutovaného Pb a jeho sloučenin vede k postupnému snižování nejvýše přípustných limitů. *Například nejvýše přípustný limit koncentrace Pb v krvi dětí klesl z hodnoty 600 µg/l v letech 1960 - 70 na současných 100 µg/l.*

Léčení intoxikovaných osob spočívá především ve vyloučení nakumulovaného olova z organismu pomocí injekcí chelátu, které uvolní Pb z depa v kostech a vyloučí ho močí.

Kadmium je spojováno s po celém světě známým syndromem itai-itai, což byl následek intoxikace Cd (odpady z továrny do moře a konzumace kontaminovaných ryb. Typické je poškození buněk proximálního tubulu ledvin - může dojít až k tubulární nekróze. Stanovuje se koncentrace Cd v séru, moči a vlasech, možností volby je např. stanovení beta-2-

mikroglobulinů v moči jako indikátoru tubulárního poškození. **Rtut'** je obdobně spojována s japonským jménem Minamato jako synonymum otravy lidí z životního prostředí. Liší se toxické působení anorganických a organických sloučenin rtuti. Nejčastěji jsou uváděna neurologická poškození ale postiženy bývají i ledviny a plíce. Počáteční příznaky jsou nespecifické, slabost, únava, bolesti hlavy, později se objevuje charakteristický třes a tremor (doporučuje se provést zkoušku písma). Stanovuje se koncentrace rtuti v krvi, moči a vlasech.

8.3. Otravy alkoholy

V našich podmínkách je velmi rozšířené používání **etanolu** s všeobecně známými projevy. Požití větších dávek lze již ale označit za intoxikaci s akutními i chronickými následky. Etanol se (analogicky jako všechny alkoholy, které se obecně metabolizují na aldehyd a potom na kyselinu) metabolizuje působením enzymu alkoholdehydrogenázy za vzniku acetaldehydu a následně kyseliny octové.

U otrav etanolem (analogicky i u dalších alkoholů) se nachází výrazně vyšší osmolalita v séru. Osmolalita se nechá jednak změřit, jednak vypočítat podle vzorce: $2 \times \text{Na} + \text{urea} + \text{glukóza}$.

Hodnotí se rozdíl mezi naměřenou a vypočtenou hodnotou (osmolální gap). Odkaz na kapitulu o osmolalitě.

Relativně časté jsou intoxikace **metanolem**, ke kterým dochází při záměnách s etanolem. Metabolizuje se na formaldehyd a potom na kyselinu mravenčí. Je to silně toxická látka (letální dávka pro dospělého člověka je 50 ml metanolu), typickým trvalým následkem po otravě metanolem je poškození očního nervu vedoucí ke slepotě. Vzniká také těžká metabolická acidóza. Při léčbě se využívá analogického metabolismu a jako antidotum se podává etanol. Enzym alkoholdehydrogenáza je potom "zaměstnán" přebytkem etanolu a formaldehyd odpovědný za poškození očního nervu vzniká v omezené míře.

Obdobně při záměnách (neoznačené nádoby) nebo sebevraždách dochází k otravám **etylénglykolem**, obsaženým v nemrznoucích kapalinách (Fridex). Metabolizuje se až na kyselinu šťavelovou. Dochází k poškození ledvin. Vzniká těžká metabolická acidóza. V moči může být záplava krystalů šťavelanu vápenatého. Významný je nárůst sérové osmolality. Obdobně i zde se jako antidotum podává etanol, samozřejmě vedle dalších zásahů, jako je u těžkých případů dialýza.

8.4. Otravy léky

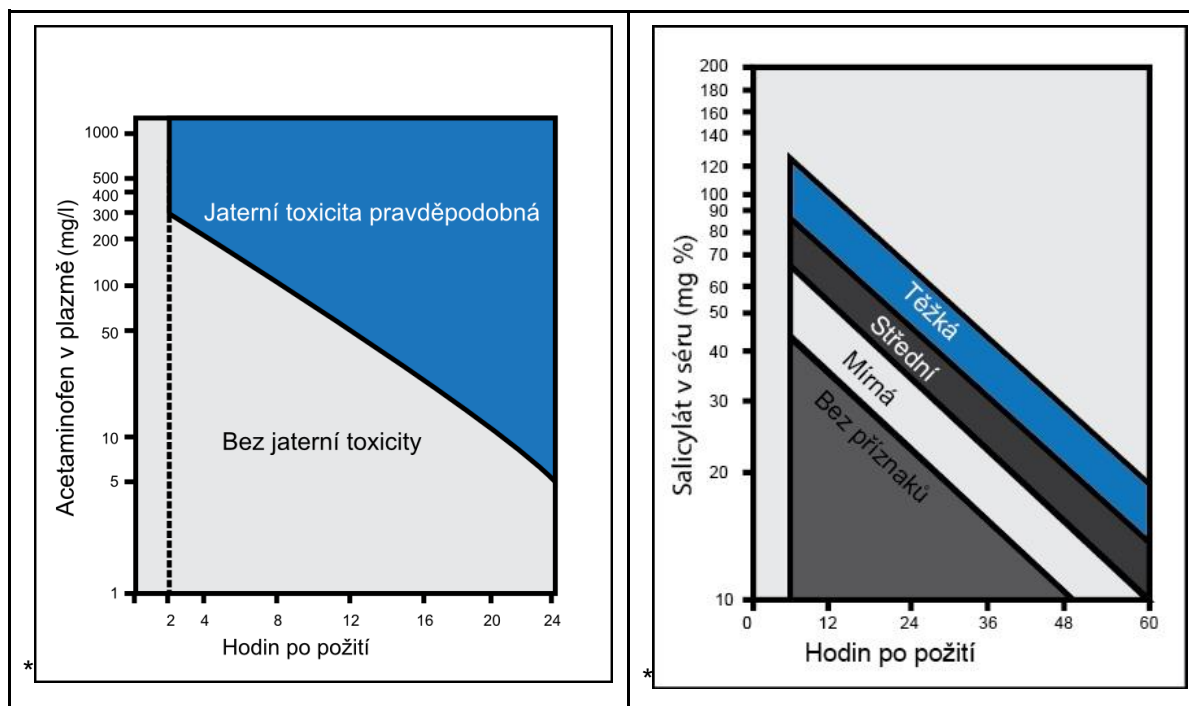
K otravám léky dochází nejen ze sebevražedných úmyslů, ale i v důsledku záměn (dítě si myslí, že barevné pilulky jsou cukroví) a chyb (nedopatřením se podá další dávka nebo větší koncentrace léku apod.).

Naměřená koncentrace léku v krvi se hodnotí v závislosti na době, která uběhla mezi intoxikací

a odběrem vzorku. K tomu účelu existují různé nomogramy.

Například z nomogramu k vyhodnocení významnosti nalezené koncentrace paracetamolu lze proložením určit, že koncentrace 50 mg/l paracetamolu naměřená ve vzorku odebraném 8 h.

po intoxikaci vylučuje významné poškození jater.



Obrázek 5 – Nomogramy hodnotící významnost pravděpodobných toxických účinků paracetamolu a salicylátů na naměřené hladině a času od intoxikace.

Paracetamol (acetaminofen) obsažený v řadě léků, jako je např. Paralen může při předávkování těžce poškodit játra.

Salicyláty (kyselina acetylsalicylová) např. lék Aspirin vyvolává metabolickou acidózu, po proniknutí do CNS dráždí dechové centrum, což má za následek respirační alkalózu. (Odkaz na kapitolu ABR.)

8.5. Drogy

Zřejmě po celou svou historii se lidstvo setkává s problematikou drog, tj. často zneužívaných a bohužel vesměs návykových látek. Jednotlivé společenské celky se časem jakž takž naučily základní pravidla zacházení se "svojí" drogou, takže situace byla celospolečensky únosná, i když samozřejmě docházelo k osobním tragediím. Problémy se celosvětově vyhrotily, když v rámci "globalizace" pronikly jednotlivé drogy na nová území.

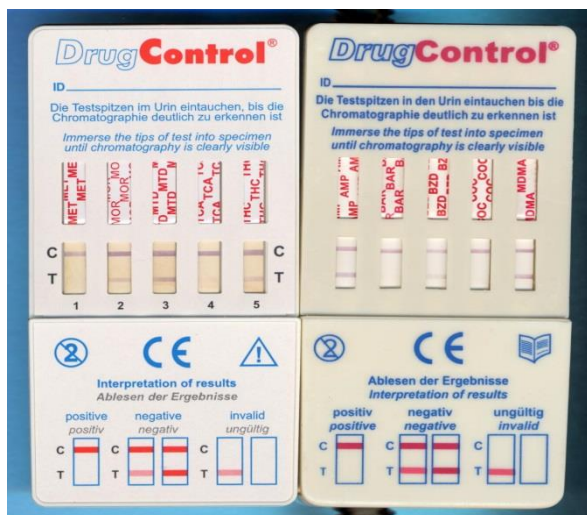
Například je z historie známo, jakou katastrofu způsobil alkohol (běžně používaný v Evropě) mezi Indiány v Americe. Naopak v Evropě způsobují velké problémy opiáty z Asie nebo kokain z Jižní Ameriky.

V současné době se vše navíc komplikuje tím, že vedle přírodních dlouho známých drog se objevují nové - syntetické drogy, vyráběné za účelem zisku, bez ohledu na následky u závislých osob (zničené zdraví, kriminalita, negativní sociální dopady v rodině i ve společnosti).

Klasické drogy

Tzv. klasické drogy se dají v zásadě rozdělit do čtyř základních skupin, které se mezi sebou liší vzhledem, účinky, průběhem závislosti i mírou rizika pro uživatele. Některé z těchto látek se používají i terapeuticky (např. opiáty při tlumení bolesti), jiné jsou čistě zneužívané drogy (např. stimulační látky ze skupiny amfetaminů).

Běžně se v laboratořích aplikují jednoduché prostředky (destičky) umožňující na imunochemickém principu detekovat přítomnost drog.



Obrázek 6 – Příklad screeningové destičky umožňující detekci 10 druhů zneužívaných látek v moči. Vyhodnocení je jednoduché: 2 čárky = negativní, 1 čárka = pozitivní

Konopné drogy

Zřejmě nejznámější je **marihuana**, což je směs listů, květů a stonků rostliny *Cannabis sativa* (indica). Aplikuje se kouřením (jointy), projevuje se poruchami vnímání, emocí, myšlení, poškozuje krátkodobou paměť. Označuje se také jako **THC** podle aktivní látky, tj. tetrahydrokanabinoidu. Počítá se mezi tzv. měkké drogy. Dlouhodobě se vede názorový boj mezi těmi, kdo chtějí tuto drogu zlegalizovat (v analogii k etanolu a nikotinu) a jejími odpůrci, kteří argumentují tím, že THC bývá často vstupní fází pro aplikaci tvrdých drog.

Silnější účinky má **hašiš**, což je konopná pryskyřice s obdobnými, ale mnohem silnějšími účinky než marihuana.

Opiáty

Opioidy představují širokou skupinu alkaloidů s chemickou strukturou podobnou **morfinu**, který se spolu s dalšími (**kodein**, **thebain** a **papaverin**) vyskytuje ve šťávě z nezralých makovic máku *Papaver somniferum*.

Vedle těchto ryze přírodních opioidů jsou běžné polosyntetické látky, jako je **heroin** (polosyntetický derivát morfinu) nebo **buprenorfin** (polosyntetický derivát thebainu), známý jako substituční lék SUBUTEX.

Další při substituční odvykací léčbě podávanou látkou je syntetický preparát **methadon**.

Opioidy se aplikují hlavně intravenózními injekcemi, ale i kouřením či šňupáním. Zpočátku aplikace přináší pocit euforie a útlum bolesti. Při intoxikaci větší dávkou dochází k útlumu, spavosti, zvracení, zúžení zornic až k zástavě dýchání (existuje klinicky používané antidotum - naltrexon).

V důsledku návykovosti se po vysazení obvyklé dávky objevují abstinenční příznaky, jako je pocení, malátnost, úzkosti, deprese, nespavost, horečka. Postižený dělá vše pro to, aby získal další dávku, která ale musí být stále silnější.

Stimulační drogy

Nejznámější přírodní stimulační drogou je alkaloid **kokain** izolovaný z keře *Erythroxylon coca* rostoucího v Jižní Americe. Aplikuje se vdechováním prášku nebo jen žvýkáním listů. Silně stimuluje CNS, vyvolává euforii a pocit neúnnavnosti. Způsobuje ale silnou psychickou závislost.

Do této skupiny patří dále syntetická droga **metamfetamin** (**Pervitin**, známý jako "perník") s účinky podobnými kokainu.

Mezi mládeží je velmi rozšířená **extáze** (taneční droga), což je derivát metamfetaminu, aplikovaný ve formě tabletek.

Halucinogeny

Existují přírodní, jako například **psilocybin** obsažený v **houbách lysohlávkách** (*Psilocybe bohemica*) nebo **tryptaminy na kůži ropuch**, ale i syntetické, jako například nejznámější

kyselina lysergová (LSD). Jak název napovídá, látky této skupiny způsobují euforii a halucinace.

Například se uvádí, že po olíznutí ropuchy může mít dotyčná dojem, že má před sebou prince (jev běžně uváděný v pohádkách).

Bohužel ale současně dochází k depresím, paranoie, poškození jater a ledvin.

Nové drogy

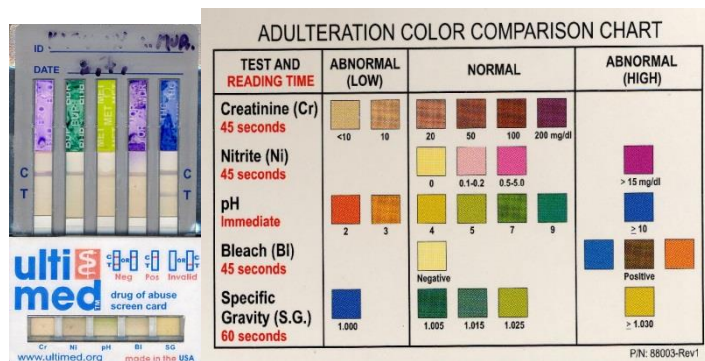
V poslední době se objevují stále nové a nové, často plně syntetické drogy, na které zatím nejsou v rutinních laboratořích k dispozici žádné prostředky pro identifikaci.

- GHB (gama-hydroxybutyrát), tzv. "kapalná extáze"
- 1,4 - butandiol, tzv. "bouřlivý nektar"
- Ketamin, anestetikum veterinářů, častá příměs extáze
- Tryptaminy, látky podobné serotoninu, syntetické i přírodní

Problematika "falšování"

Při monitorování osob podezřelých z požívání návykových látek je nutno dávat pozor na snahy

o "falšování", tj. znemožnění průkazu požití drogy např. naředěním vzorku moče, nebo přilítím Sava, kyselin, zásad aj. Proto existují detekční destičky, kde vedle vlastního průkazu drog jsou pomocné testy umožňující prokázat nežádoucí zásahy do vzorku změnou zabarvení kontrolního políčka.



Obrázek 7 – Příklad screeningové destičky pro zachycení 5 zneužívaných látek, která je doplněná pomocnými kontrolními políčky na průkaz naředění vzorku moče (kreatinin a specifická hmotnost), na přidání kyselin či zásad (pH), na redukující látky (nitrity) a na oxidující látky (Bleach). Vyhodnocuje se podle změny barvy příslušného políčka.

8.6. Ostatní otravy

Jak bylo uvedeno v úvodu, člověk se může otrávit prakticky čímkoliv, záleží na dávce. Uvést vše by zdaleka přesahovalo rozsah tohoto textu.

Proto jsou zde jen příklady:

= Rozšířené jsou otravy **organofosfáty**. Organofosfáty se totiž nevyskytují jen jako bojové látky (sarin, soman, aj.), ale běžně se používají v zemědělství, při deratizaci apod. Při profesionální činnosti se jako nejvyšší přípustný limit uvádí 30% pokles aktivity cholinesterázy. Akutně intoxikovaný umírá v křečích v důsledku inhibice enzymu acetylcholinesterázy na nervosvalové ploténce.

= Časté jsou chronické ale i akutní intoxikace **organickými rozpouštědly** (toluen, xyleny, benzen, trichloretylén, styren, aj.) používanými při barvení, natírání, laminování, rozpouštění, čištění aj. Běžně se stanovují metabolity v moči, například kyselina mandlová u styrenu, kyselina hippurová u toluenu, fenol u benzenu, trichloretanol a kyselina trichloroctová u trichloetylenu, aj.

Dochází k poškození jater, abortům, návyku, aj.

= Existuje celá řada **toxických rostlin** v životním i domácím prostředí, které způsobují řadu otrav, nejčastěji u dětí.

Například: Tab. č. 16

Rostlina	Toxická látka (projevy)	Obrázek (zdroj Internet - Wikipedie)
<i>Bolševník velkolepý</i>	<i>Fototoxické kumariny (při kontaktu s pokožkou obtížně léčitelné fotodermatitidy)</i>	 * A photograph of the Bolševník velkolepý plant, showing its characteristic deeply lobed, fern-like leaves and small white flowers.
<i>Diffenbachie</i>	<i>Kyselina šťavelová (acidóza, poškození ledvin)</i>	 * A close-up photograph of the leaves of a Dieffenbachia plant, which are large and have prominent white variegation on a green background.
<i>Durman</i>	<i>Alkaloid atropin (zneužíván - excitace, halucinace)</i>	 * A photograph of a Datura stramonium plant, showing its thick, upright stem, large green leaves, and a cluster of spiny, unopened flower buds.
<i>Rulík zlomocný</i>	<i>Alkaloidy tropin a atropin (až smrt kvůli respirační paralýze)</i>	 * A photograph of a Scopolamine (Rulík zlomocný) plant, showing its woody stem, large green leaves, and small white flowers.
<i>Tis červený</i>	<i>Alkaloid buxamin (křečový jed, zvracení, koliky, svalové bolesti)</i>	 * A photograph of a Yew (Tis červený) branch, showing its needle-like leaves and clusters of small, bright red berries.
<i>Pryšec (trnová koruna)</i>	<i>Dráždivý latex (podráždění pokožky, sliznic a oka - až ztráta zraku)</i>	 * A photograph of a Milkweed (Pryšec) plant, showing its thick, fleshy green leaves and clusters of bright red flowers.

<i>Muchomůrka zelená</i>	<i>Cyklické peptidy amanitin a faloidin (poškození jater a ledvin až po 3-4 dnech)</i>	
--------------------------	--	---

Tabulka 16 - příklady dalších intoxikací

= Existuje nepřehledné množství různých přípravků, které se běžně vyskytují i v domácnostech.

Například: Tab. č. 17

Přípravek	Komentář
<i>Manganistan draselný</i>	<i>Je k dostání v podobě fialových krystalků jako HYPERMANGAN</i>
<i>Chlornan sodný</i>	<i>V čistících prostředcích, např. SAVO.</i>
<i>Jedy na myši</i>	<i>Barevné granule (antikoagulanty).</i>
<i>Kyseliny</i>	<i>Přípravky na odstraňování vodního kamene</i>
<i>Louhy</i>	<i>Čističe potrubí</i>
<i>Modrá skalice</i>	<i>Síran měďnatý, ochrana rostlin proti plísni, např. KUPRIKOL</i>

Tabulka 17 - příklady jedů vyskytujících se v domácnosti

8.7. Příčiny: Záměny, neoznačené nebo nevhodné obaly

Jednou z nejčastějších příčin otrav jsou špatně označené či vůbec neoznačené nádoby. Dochází potom k záměnám s často tragickými konci.

Například:

V lahvi od koňaku uchovávaná nažloutlá koncentrovaná kyselina chlorovodíková.

Do lahve od limonády přelitý trichlorethylen.

Častá je i výrobci zvolená nevhodná forma obalů.

Například: Tab. č. 18

Přípravek	Obrázek
<i>Čistič potrubí (KRTEK) - hydroxid sodný (obrázek krčka děti přitahuje a obsah dětem připomíná šuměnku)</i>	

*Gelové svíčky jako nápoje
(vzhled navozuje představu ovocného želé)*



Tabulka 18 - příklady nevhodných obalů

70 -90% dětských otrav se odehraje v domácnosti. Nejohroženější jsou batolata (1 - 3 roky), protože u nich dochází k rozvoji pohybových aktivit, dostanou se tam, kam se dosud nedostaly, jsou přitom zvědavé a nedílná součást poznávání je u nich vkládání předmětů do úst.

Literatura

- Shaw, L.M., Kwong, T.C., et al.: The Clinical Toxicology Laboratory. Contemporary Practice of Poisoning Evaluation. AACC Press, Washington, USA, 2001, ISBN 1-890883-53-0, 537 stran.
- Dasgupta, A.: Handbook of Drug Monitoring Methods. Therapeutics and Drug of Abuse. Humana Press, Totowa, New Jersey, USA, 2008, ISBN 978-1-59745-031-7, 445 stran.
- Linhart, I.: Toxikologie. Interakce škodlivých látek s živými organizmy, jejich mechanismy, projevy a důsledky. VŠCHT, Praha, 2012, ISBN 978-80-7080-806-1, 375 stran.
- Watson, I.D., Proudfoot, A.: Poisoning and Laboratory Medicine. Ass. of Clin. Bioch. 130-132 Tooley St, London, 2002, ISBN 0-902429-30-2, 178 stran.
- Roper-Miller, J.D., Goldberg, B.A.: Handbook of Workplace Drug Testing. AACC Press, Washington, USA, 2009, ISBN 978-1-59425-090-3, 485 stran.
- Klaassen, C.D.: Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. McGraw-Hill, New York, USA, 2001, ISBN 0-07-134721-6, 1236 stran.
- Ševela, K., Ševčík, P., Kraus, R.: Akutní intoxikace v intenzivní medicíně. GRADA Publishing, Praha, 2002, ISBN 80-7169-843-1, 248 stran.
- Hrdina, V. et al.: Přírodní toxiny a jedy. Galén, Praha, 2004, ISBN 80-7262-256-0, 302 stran.