

Mechanismus působení toxických látek

Přednáška pro studenty medicíny

Prof. MUDr. Sixtus Hynie, DrSc.

Ústav lékařské biochemie

1. LF UK v Praze

2005

**Jakákoli přirozená nebo
syntetická látka může způsobit
poškození organismu, je-li
podána v dostatečně vysoké
dávce**

Účinnost různých toxických látek – akutní letální dávka

Dávka	Toxická látka
mg/kg t.v.	
1 000 000	voda
10 000	alkohol
100	barbituráty
10	morfin
1	nikotin
0,1	kurare
0,01	tetrodotoxin
<0,0001	botulinotoxin

TCDD (dioxin) – Chlorové akné

Otrava Victora Yushchenka těsně před volbou Ukrajinského prezidenta



Definice:

Toxické látky, noxy (poisons) jsou chemické látky, které mohou poškodit nebo zhoršit tělesné funkce.

Jedy živočichů (venoms) jsou substance injikované jedním organismem do druhého.

Toxiny (toxins) – látky většinou produkováné mikroorganismy.

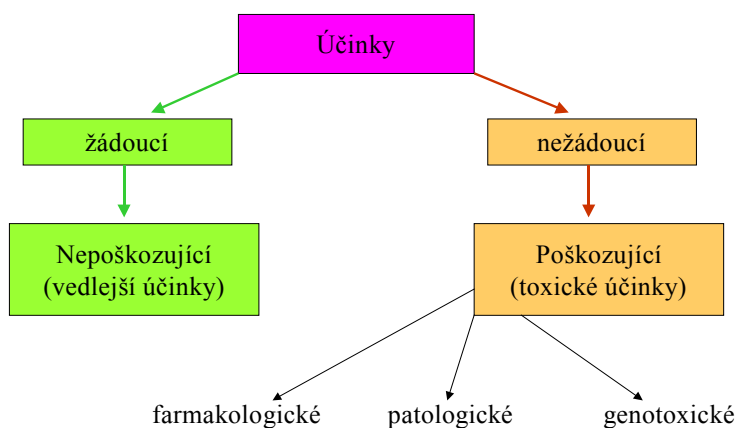
Živočišné jedy a toxiny bývají proteiny nebo peptidy.
Mnohé toxické látky jsou rostlinného původu – alkaloidy.

Toxikologie

Disciplína medicíny, která má mnoho odvětví:

Toxikologie chemická
Toxikologie farmakologická
Toxikologie biochemická
Toxikologie klinická
Toxikologie průmyslová
Toxikologie potravinářská
Toxikologie veterinární
Toxikologie zemědělská
Toxikologie vojenská
Ekotoxikologie

Klasifikace účinků toxických látek



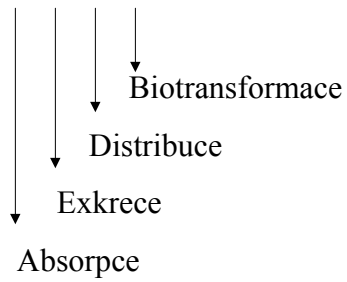
Obecná toxikologie

Problematika probíraná podrobně ve farmakologii:

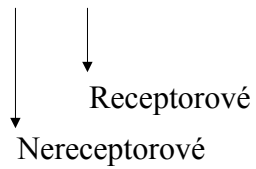
Biologická dostupnost
Distribuce
Prostup do orgánů
Eliminace
Kumulace
Vztah mezi hladinou a účinkem
Dávky
Mechanismus působení
Faktory ovlivňující účinky nox a léčiv

Mechanismus chemických interakcí

Farmakokinetické

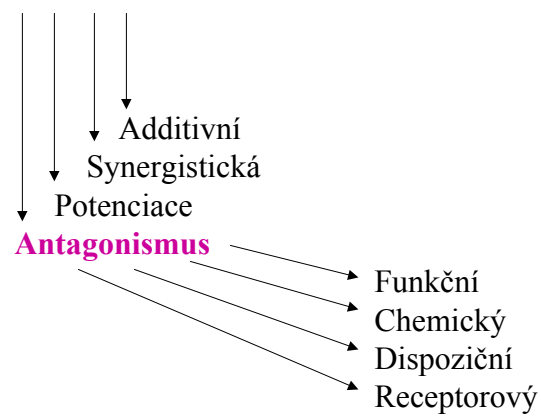


Farmakodynamické



Klasifikace interakcí látek

Interakce



Klasifikace nox podle jiných kritérií:

Délka expozice:

Akutní toxicita – vzniká po krátké expozici.

Chronická toxicita – expozice po měsíce až roky.

(Chronická expozice nízkým dávkám na pracovišti.)

Cesta expozice:

Přímý kontakt

Pozření

Inhalace

Další možné klasifikace:

Poškození funkcí nebo tkání

Mechanismus účinku

Chemická struktura

Toxické látky (noxy) mohou mít účinky přímé nebo nepřímé

Nejčastěji postižené orgány:

játra

ledviny

mozek

plíce, střevo aj.

Mechanismus účinku:

Přímé poškození tkání

Ovlivnění funkce

Navození genetického defektu

Důsledky účinku působení toxické látky

Kritické faktory:

Dávka / odpověď

Riziko = noxa x expozice

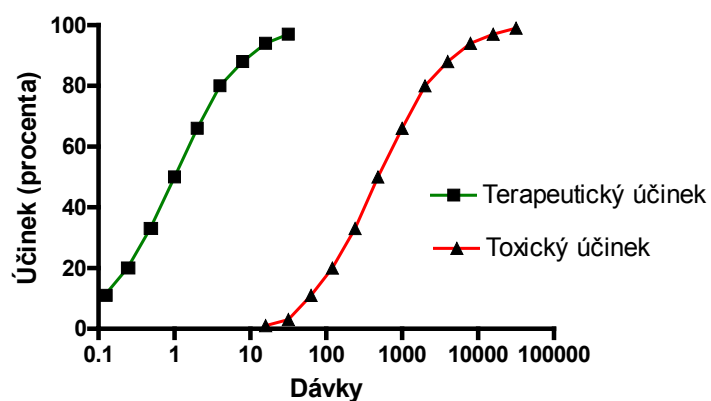
Individuální sensitivita

Reverzibilita nebo ireverzibilita poškození často závisí na reparační a regenerační schopnosti postižené cílové tkáně.

Expozice neuronoxám může snížit věk, při kterém se mohou vyskytnout neurologické nebo behaviorální deficity.

Alergické reakce se mohou vyskytnout u téměř každé látky.

Dávky vedoucí k terapeutickému a toxickému účinku



Alergické reakce patří mezi nepřímo působící účinky látek

Toxické účinky mohou také být zprostředkovány:

imunosupresí

idiosynkratickou reakcí

Přípustné koncentrace toxických látek

Riziko dané expozicí různým toxickým sloučeninám je určováno různými vládními organizacemi; tedy, jsou určovány přípustné koncentrace pro určité provozy a prostředí.

Koncentrace, které ještě nevyvolávají nežádoucí účinky (angl. No-observed-adverse-effect level; NOAEL) mohou být detekovány na laboratorních zvířatech.

1/100 tohoto množství je považována za přijatelnou dávku pro lidi.

Takovéto množství nesmí vyvolat více než jedno úmrtí na jedem milion obyvatel.

V USA každoročně umírá 20000 lidí v důsledku požití zakázaných návykových látek. (A co kouření?)

Mechanismus účinku některých jedů a toxinů

Toxin	Zdroj	Mechanismus
Tetrodotoxin	ryby	Blokátor Na ⁺ kanálu
Srdeční glykosidy	ropucha	Inhibitor ATPázy
Batrachotoxin	žába	Aktivátor Na ⁺ kanálu
Domoová kyselina	mušle	Aktivátor glutamátového rec.
Cholera toxin	Vibrio cholerae	Aktivace Gs proteinů
Pertussis toxin	Bordetella pert.	Inaktivace Gi proteinů
Tetanus toxin	Clostridium tetani	Ionofor buněčné membrány
Botulinum toxin	Clostr. botulinum	Inaktivace molekul nutných pro transport ACH vezikul

V běžném skleníku lze nalézt mnoho rostlin s toxickými účinky



Foxglove purpurea Datura Oleander Autumn crocus Poison hemlock Lantana Ricinus communis (Castor bean)
 digitalis atropin srdeční glykosidy kolchicin coniine lantadene ricin

Not visible: Lupine (**lupanine**)

Toxické látky z rostlin

Toxin	Rostlina	Mechanismus účinku
Atropin	Atropa bella-donna	Inhibitor M receptoru
Srdeční glykosidy	Digitalis purpurea	Inhibitor ATPázy
Kapsaicin	Paprika	Deplece P substance
Ricin	Skočec obecný (semeno)	Protoplasmatický jed
Emetin	Ipeca	Stimuluje zvracecí centrum
Kurare	Strychnos sps.	Blokáda N receptoru
Strychnin	Strychnos sps.	Stimulace periferních nervů
Kokain	Koka listy	Blokáda transportu NT

Některé toxiny z hub: muskarin, psilocybin, aflatoxiny, námelové alkaloidy aj.

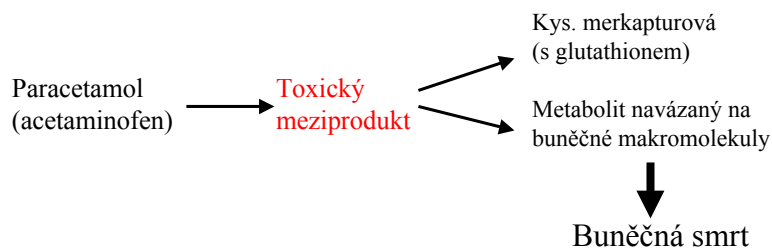
Spektrum nežádoucích účinků

Chemické formy látek vedoucích k toxicitě

Mateřské látky vedou k požadovanému terapeutickému úč. Jejich metabolity jsou neúčinné a snadněji se vylučují.

Některé metabolity se stávají naopak toxickými.

Vznikají reaktivní meziprodukty a vážou např. nukleofily, jako je glutathion; při jeho depleci se metabolity vážou na makromolekuly a zabíjejí buňky.



Typy toxických reakcí

(farmakologické, patologické, genotoxické – změna DNA)

Fototoxické a fotoalergické reakce.

Tvorba volných kyslíkových radikálů.

Další mechanismy podle typu specifické látky.

Místní nebo systémová toxicita

(většina látek vede k systémové toxicitě)

Reverzibilní a ireverzibilní účinky

Chemická karcinogeneza

Malformace plodu (teratogenita)

Alergické reakce

Léčba intoxikací (otrav)

Odstranění zdroje toxických látek.

Minimalizovat absorpci toxické sloučeniny.

Podpůrná terapie (kyslík, ventilace aj.).

Specifická terapie, pokud je dostupná:

antiséra proti hadímu ušknutí

antitoxiny

chelátory

Pro léčiva: atropin

flumazenil

opioidní antagonisté

vitamin K aj.

Toxikologie těžkých kovů

Těžké kovy a jejich antagonisté

Nejdůležitější: olovo, rtuť, arsen, kadmium, železo

Toxické účinky vyvolávají vazbou s jednou nebo více reaktivními skupinami, které jsou nutné pro normální fyziologické funkce.

Antagonisté těžkých kovů (chelátotvorné látky) byly připraveny, aby soutěžily s uvedenými skupinami o vazbu těžkých kovů; tím brání toxickým účinkům a zvyšují exkreci těžkých kovů.

Reagují především s těmito skupinami:

-OH, -COO⁻, -POO₃H⁻, =C=O, -SH, -S-S-, -NH₂, =NH

Mechanismus účinku těžkých kovů

Kov	Místo a mechanismus účinku	Tkáň a orgán
Rtuť	Přímá toxicita vazbou SH, různých makromolekul, vazba amino a jiných skupin	Korozivní poškození plic, CNS a ledvin
Olovo	SH vazba, porušení syntézy hemu	Poškození CNS, periferních nervů, krve, ledvin
Kadmium	Vazba na makromolekuly a porušení funkce	Poškození plic a ledvin
Arsen	SH vazba, rozpojení oxidativního metabolismu	Periferní nerv. sys., GIT, játra a KV systém

Cheláty, chelátotvorné látky

Sloučeniny, které jsou schopny vázat molekuly těžkých kovů a tím je inaktivují.

Tyto komplexy uvolňují těžké kovy ze tkání a umožňují jejich vylučování.

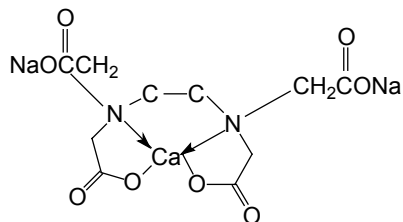
EDTA

Edetate calcium disodium

Ethylen-diamin-tetraoctová

kyselina

Používá se CaNa_2EDTA
především při otravě
olovem

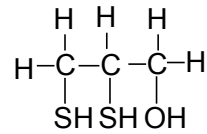


Další chelátotvorné látky

Dimerkaprol

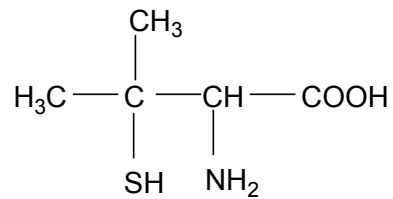
BAL

Použití p.o. nebo i.m.
Váže těžké kovy, rtuť, arzen aj.



Penicilamin

Podává se p.o při
intoxikaci mědí, rtuť
a olovem.



Succimer, Trietin a deferoxamin

Noxy v prostředí,
environmentální toxické látky,
ekotoxikologie

Hlavní průmyslové toxické látky

Kovy (jako prvky, soli i organické sloučeniny)

Toxické látky ve vzduchu (polutanty) a plyny

Aromatické i alifatické hydrokarbony

Pesticidy, insekticidy, rodenticidy, herbicidy, fungicidy

Všechny mohou vést k akutní i chronické otravě (intoxikaci).

Mutageneza a karcinogeneza jsou zvlášť závažné problémy.

Industriální jedy

Jedy v prostředí, mohou vyvolat akutní i chronickou toxicitu, ale i karcinogenesu.

Často jsou ve velmi nízkých koncentracích, aby vyvolaly akutní toxicitu, ale jsou v dostatečném množství pro chronickou intoxikaci.

Znečišťující látky prostředí

Zdroj

znečišťující látka

Transport a transformace

ovzduší, voda, půda

Expozice

vlastnosti znečišťující látky

Odezva organismu

biotransformace, depozice, přenos potravním řetězcem

Populace, společenstvo a odezva ekosystému

změny v populaci (reprodukce, mortalita aj.)

druhová diverzita

změny potravních cyklů

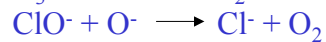
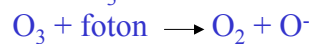
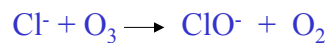
Základní znečišťující látky

Tuhé látky: polévatý prach, popílek

Oxid siřičitý (SO₂), oxidy dusíku (NO_x), oxid uhelnatý (CO)
a uhlovodíky (C_xH_y)

Kovy

Ozón



Odhad: jeden atom chloru rozloží až 105 molekul ozonu.

Toxické látky v prostředí

Pesticidy přetrvávají léta – chlorované hydrokarbony
DDT, hexachlorcyklohexany aj.
- Triazinová herbicida
- organofosfáty aj.

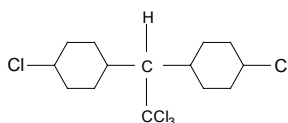
Nepesticidální látky ve vodě a půdě

Aromatické hydrokarbony, polychlorované bifenyly,
dioxin aj.

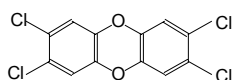
Kovy

Nitráty, fosfáty

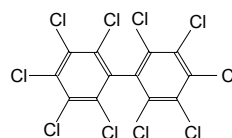
Chemické struktury nejznámějších polychlorovaných látek



DDT, Dichlorodofenyltrichloroethan



TCCD, Tetrachlorodibenzodioxin



PCB, polychlorované bifenyly

Příznaky otrav

Zornice zúžené/dilatované (opioidy, organofosfáty)

Zapáchající dech (arsenic – česnek)

Ztráta vlasů (thallium)

Křeče (strychnin)

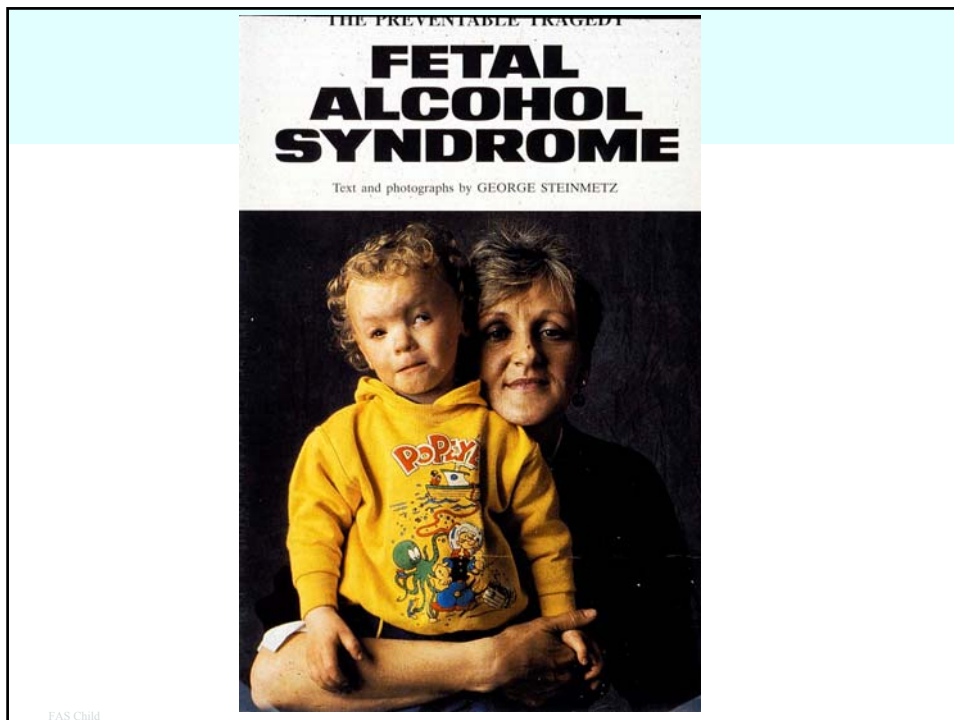
Paralýza (botulism)

Kóma (depresanty, hypnotika)

Zabarvení kůže (CO – červená třešňová; nitráty – modrá)

Vzhled kůže (arsenic – hyperkeratóza, puchýře)
(dioxin – chlorové akne)





Toxické katastrofy z kontaminace potravy

Irag 1972: 5-6,000 hospitalizováno. 10% zemřelo.

Semena obilí ošetřena protiplísňovou látkou „methyl mercury“

Michigan 1973: Uhynuly asi 2 miliony dobytka.

Stovky kg PBB přimíseno do potravy.

Španělsko 1981: 11000 lidí hospitalizováno, >500 zemřelo.

Průmyslový olej z Francie byl přečištěn s anilinovou látkou.

Smíchán s olivovým olejem a distribuován pro vaření.

Nejznámější látky vedoucí k nádorům

Tabák	30 procent
Alkohol	3
Dietní faktory	35
Znečištění	4
Infekce	10

Návykové látky

Stimulační látky – amfetaminy, kokain

Tlumící látky – opioidy, hypnotika

Halucinogeny – LSD, marihuana, hašiš

Čichové návykové látky – chloroform, čikuli aj.

Analýza toxických látek

Nález důkazu v okolí oběti:

Lahvička od léků, potravina, nápoje aj.

Symptomy:

Akutní

Chronické

Odběr vzorků:

Orgány, tekutiny

Další materiály

Detekce:

Analytické instrumenty

HPLC, kapalinová chromatografie,
hmotnostní spektrometrie

Motivace sebevraždy:

Láska, peníze, moc,
někdy nejasná

Toxikologické studie na laboratorních zvířatech

Krátkodobé studie

Akutní toxicita

Subchronická toxicita

Lokální účinky na kůži a oko

Teratogenita a reprodukční toxicita

Další speciální studie – histologie, pyrogenita aj.

Dlouhodobé studie

Kancerogenita

Chronická toxicita

Literatura

Hardman J.G. a Limbird L.E.: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, 2001

Amdur et al.: Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, McGraw-Hill, New York, 1991.

Hayes A.W. (ed.): Principles and Methods of Toxicology, Raven Press, 1989, New York.

Prokeš J. et al.: Základy toxikologie, Obecná toxikologie a ekotoxikologie, Galen, Praha, 2005.

Ostatní literatura u autora.