

Toxicita, účinky nox

Otrava - intoxikace

- Interakce jedu a organismu, zásah do metabolických dějů, poškození funkcí orgánů, morfologické změny
- Osud jedu v organismu - toxikokinetika
- Účinky jedu na organismus - toxikodynamika
- Metabolismus jedu - detoxikace nebo bioaktivace
- Akutní intoxikace
 - jedy neurotoxické, hepatotoxické, nefrotoxické, kardiotoxické, embryotoxické,...
- Chronická intoxikace: vývojové poškození, kancerogenita, genotoxicita, vznik alergií apod.
 - Chronický abuzus drog, vývoj tolerance

Jedy a mechanismus poškození

- Poškozující funkci cílových orgánů. Toxicita je funkcí koncentrace na cílových orgánech, receptorech.
- Poškozující buňky vyvolávají **celulární léze**
- Míra poškození závisí na dosažení koncentrace na cílovém orgánu (amanitiny, rtuť,...)
- Kombinované mechanismy, např. prolongovaná buněčná hypoxie (CO, HCN), vznik cytotoxických metabolitů (methanol, glykol,...). Chronické působení

Toxicita, účinky, toxikodynamika

- toxicita původní formy, chemická struktura (studie QSAR)
- způsob podání, aplikace, expozice (biodostupnost)
- doba expozice, frekvence dávek
- biodostupnost
- Individuální vnímavost organismu - genetický základ, fyziologické a externí vlivy (věk, choroby, dieta, kouření,...)
- Inter a intraindividuální variabilita metabolismu variabilita enzymové kapacity při biotransformaci

Fyziologické faktory

- Sexuální rozdíly - hormonální vlivy, rozdíly v enzymové kapacitě (biotransformace ethanolu), izoenzymové zastoupení u žen a mužů (např. P450)
- Věkové rozdíly, buněčné změny, vývoj buněk, vývoj enzymové aktivity specifickým způsobem, vzrůst a pokles (aromatická hydroxylace, N-demethylace, schopnost tvorby glukosiduronátů....)
- Vnější vlivy, dieta, životní styl, choroby
- Spolupůsobení látek - indukce a inhibice enzymů
- Chronické dávky - buněčné změny, adaptace receptorů (alkoholismus, návykové látky, vývoj tolerance)

Toxicita látek

- **Akutní**
- **Chronická**

Poznatky o toxicitě látek:

1. *kazuistiky* - úplnost a spolehlivost anamnestických dat, odfiltrování interferujících vlivů, např. směsné otravy, neznámé faktory
2. *epidemiologické studie* - než. úč. léčiv a terapeutická efektivita - statistické hodnocení. Neznámé faktory vlivu
3. *kontrolované experimentální studie, klinické studie* - přísná etická omezení

Léčiva

- klinické studie na lidských dobrovolnících
- Etická hlediska, mikrodávky, velká omezení
- Informovaný souhlas dobrovolníka

Jiné látky - experimentální studie na zvířatech

Předpisy testování:

- Český lékopis (léčiva, zdravotnické potřeby)
- „OECD Guidelines for Testing of Chemicals“
- Směrnice určují, jaká zvířata, v jakém počtu použít pro určitý test, jaká dávka, jaký způsob aplikace
- Cílem je harmonizace, zobecnění výsledků studií
- Jaké zvíře? - co nejbližší lidskému modelu
- Velikost zvířat - opakovaný odběr vzorků - cena studie

Experimentální studie toxicity

1. krátkodobé
2. dlouhodobé

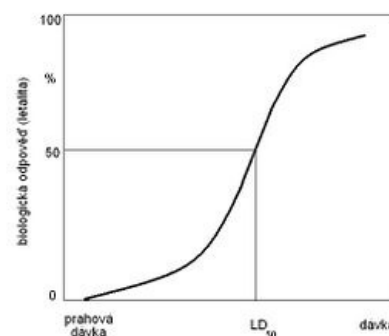
- Účinek *versus* dávka
- nelineární vztah
- semilogaritmická závislost

(účinek vs. log dávky)

(toxicita vs. log dávky)

LD₅₀ - střední letální dávka

Typická závislost toxicity na dávce látky



Typická závislost toxicity na dávce

Terapeutický index léčiva

- Efektivní dávka ED
- Toxická dávka TD
- T-INDEX = LD₅₀ / ED₅₀
- vyšší hodnota, vysoká toxická dávka
 - tj. bezpečnější lék a menší riziko otravy

Klasifikace toxických látek podle velikosti LD₅₀

Chemická látka	LD ₅₀
Supertoxická	méně než 5 mg/kg
Extrémně toxická	5-50 mg/kg
Vysoce toxická	50-500 mg/kg
Středně toxická	0,5-5 g/kg
Málo toxická	5-15 g/kg

LD₅₀ pro člověka při perorálním podání - např.:

Chemická látka	LD ₅₀ (mg/kg)
Ethanol	7000
Chlorid sodný	3000
Morfín	900
Fenobarbital	150
Strychnin	2
Nikotin	1
Dioxin (TCDD)	0,01
Botulotoxin	0,00001

Krátkodobé studie toxicity

- Akutní toxicita - LD₅₀ - histologické vyšetření orgánů
- **Subchronická toxicita**, zahrnuje např. akumulaci jedu, opakované dávky po dobu 10 % života laboratorního zvířete
- Lokální účinky na kůži, oči (mýdla, oftalmologika) - králík, morče, myš - testy dráždivosti
- **Teratogenita**, embryotoxicita - podávání samicím po dobu gravidity, histologické vyšetření měkkých tkání plodu, vyšetření skeletu
- Reprodukční toxicita, podání rodičovskému páru, sleduje se velikost vrhu, velikost mláďat, po odstavení, pitva rodičů, histopatologické vyšetření reprodukčních orgánů

Dlouhodobé studie toxicity

- **Kancerogenita** - opakované dávky, 3 velikosti, 18-24 měsíců, hematologické vyšetření, pitva a histopatologické vyšetření
- Chemická struktura látky vs. kancerogenita
- Různá citlivost zvířat k chemické indukci tumorů
- Chronická toxicita - minimální doba 12 měsíců
- Hlodavec i nehlodavec (pes, primát)

Individuální vnímavost toxicity

Variabilita - hlavně geneticky podmíněná (genotypy)

- mezidruhově

- uvnitř živočišného druhu
- fyziologické a časové vlivy (pohlaví, věk, choroby,...)
- variabilita metabolické kapacity enzymů
- polymorfismus enzymů, alternativní formy, izoenzymy

Alkohol	Minimální i.v. letální dávka (g/kg)	
	Králík	Kočka
Methanol	15,9	4,7
Ethanol	9,4	3,9
Propanol	4,0	1,6
Izobutanol	2,6	0,72
Izoamylalkohol	1,6	0,21

Mezidruhová vnímavost toxicity kyseliny dichlorfenoxyoctové

LD ₅₀ herbicidu 2,4-D - p.o.	
Živočišný druh	(mg/kg)
Myš	360-710
Potkan	900-1500
Morče	400-800
Králík	420
Pes	100
Opice	214

Mezidruhová variabilita metabolismu Konjugace fenolu

	Vylučovaný podíl (%) - glukuronid	Vylučovaný podíl (%) - sulfát
Kočka	0	87
Člověk	23	71
Potkan	25	68
Králík	46	45
Prase	100	0

Mezidruhová variabilita metabolismu Konjugace kyseliny benzoové

Živočišný druh	Dávka p.o. (mg/kg)	Eliminace dávky močí za 24 hod (%)	Podíl dávky v moči za 24 hod		
			K. benzoová (%)	k. hippurová (%)	benzoylglukuronid (%)
Myš	56	55		95	5
Potkan	50	100	1	99	
Křeček	52	99	1	97	
Králík	49	60		100	
Prase	50	49	15	85	
Kočka	51	30		100	
Pes	51	94		82	18
Šimpanz	20	47		100	
Člověk	1	100		100	
Člověk	42			50 - 85	

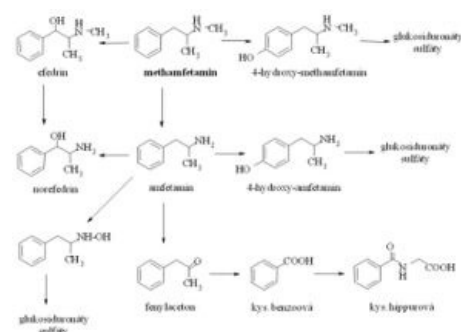
Mezidruhová variabilita metabolismu methamfetaminu

Člověk: amfetamin, 4-OH-amfetamin a konjugace, dále oxidativní deaminace až kys. hippurová

Králík: amfetamin, oxidativní deaminace; ale redukce fenylacetony, výsledný alkohol je vylučován konjugovaný močí

Genetická variabilita toxicity

- Př. isoniazid (léčba tuberkulózy)
- Genetický polymorfismus N-acetylase, metabolit je polárnější, rychleji vylučován
- Evropané: **40 % populace rychle acetyluje**
- **Asiaté:** 80 % populace rychle acetyluje
- **Esčymáci:** 96 % populace rychle acetyluje
- Acetylační fenotyp individua určuje toxické projevy:



- neuropatie při pomalé acetylaci
- hepatotoxicita při rychlé acetylaci

Vývoj toxických projevů

- Sekvence procesů, interakce s makromolekulami, narušování fyziologických procesů – změna toxicity
- Faktory ovlivňující toxické projevy, dynamiku:
 1. Chemické vlivy, struktura látky:
 2. Genetické faktory
 3. Fyziologické faktory (sex, věk, zdravotní stav)
 4. Toxikokinetické faktory
 5. Vnější faktory, dieta, prostředí, životní styl

Odkazy

Související články

- [Osud xenobiotik v organismu](#)
- [Úvod do toxikologie](#)
- [Abusus a intoxikace](#)

Zdroj

- BALÍKOVÁ, Marie. *Toxicita, účinky nox* [online]. [cit. 2012-03-13]. <<https://el.lf1.cuni.cz/p78927861/>>.
- PROKEŠ, Jaroslav. *Základy toxikologie : obecná toxikologie a ekotoxikologie*. 1. vydání. Praha : Galén : Karolinum, c2005. [ISBN 80-7262-30-1X](#).