

# Toxikologické vyšetření

Mgr. Jana Pinkavová

Dle přednášky Mgr. Jany Gottwaldové

# Toxikologie

- **nauka o jedech, jejich účincích na organizmus a léčbě otrav**
- **jed** - látka, vyvolávající po vniknutí do organismu (i v malém množství) jeho poškození
- řadí se mezi cizorodé látky tzv. **xenobiotika**
  - i účinné léky se mohou při předávkování projevit jako jedy

# Způsob intoxikace

- **jedy**– pevné, kapalné, plynné

Dle způsobu intoxikace	Dle způsobu účinku	Dle cílového orgánu
<ul style="list-style-type: none"><li>• požitím</li><li>• vdechnutím</li><li>• parenterálně (injekcí)</li><li>• kůží</li><li>• sliznicemi</li><li>• ...</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• obecně působící (ovl. metabolické pochody)</li><li>• karcinogeny</li><li>• mutageny</li><li>• narkotické</li><li>• iritanty</li><li>• alergeny</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• krevní</li><li>• hepatotoxické</li><li>• neurotoxické</li><li>• poškozující kůži</li><li>• ...</li></ul>

## Intenzita účinku

- cesta podání
- dávka a forma jedu
- současně podané látky, které ovlivňují vstřebávání a metabolismus,
- resistance, vnímavost organismu

# Individuální rozdíly

## Citlivost k účinkům ovlivněna:

- **Věk** – př. děti jsou citlivější k salicylátům a morfinu než dospělí, staří lidé pomaleji metabolizují řadu jedů než mladí, nejcitlivější je organismus v embryonálním období
- **Pohlaví** –ženy obecně citlivější
- **Fyziol. stav organismu**
- **Současně probíhající choroba**
- **Návyk**
- **Předchozí poškození cílového orgánu** (játra –hepatotoxická látka)

## Příčiny otrav:

- úmyslné (sebevražda, toxikomanie, doping),
- náhodné

# Účinek jedu

## Dávka

- **Toxická** - množství schopné vyvolat otravu
- **letální (LD<sub>50</sub>)** - vyjadřuje individuální citlivost organismu k jedu
- **terapeutická (účinná)** - u léků, důležitá je tzv. *terapeutická šíře* - rozdíl mezi dávkou toxickou a terapeutickou (nebezpečí u léků s malou ter. šíří –nutno monitorovat)
- **nejvyšší přípustná konc. tox. látky (NPK)** - zákonem povolená max. koncentrace látky v ovzduší, ve vodě, v potravinách...
- **nejvyšší přípustný limit v biol. materiálu** - konc. považována za bezpečnou u osob při styku s jedem v pracovním procesu

# Jed v organismu

- **Biolog. poločas** - doba za kterou množství jedu klesne na  $\frac{1}{2}$
- **Kumulativní jedy** - hromadí se v organismu (Pb, Hg), kumulace může nastat i při poruše fce orgánu podílejícího se na metabolismu (játra)
  
- Jed se **vyučuje** buď **nezměněn**, častěji je však **metabolizován**:
  - redukcí, oxidací, metylací, hydroxylací,
  - konj. s kys. glukuronovou**cílem je snazší vyloučení** z organismu
  
- **Metabolismus jedu** – podílejí se:
  - Játra (nejvíce),
  - dále svalová tkáň, ledviny.
- **Vylučování jedů** (jejich metabolitů) z organismu:
  - obvykle močí,
  - dále dechem, žlučí...

# Důvod toxikologického screeningu

- **Akutní otravy** (akutní vyšetření)
  - náhodné x úmyslné
- **toxikomanie**
  - nové zachycení
  - léčba metadonem
  - abstinence
- **monitorování hladin léků** (u léků s malou terapeutickou šíří)
- **otrava** (v pracovním procesu – průmysl, zemědělství, desinfekce - profesionální toxikologie)
- **forezní toxikologie** (podezření na trestní čin, alkohol u řidičů..., ústav soudního lékařství)
- **doping** (antidopingové laboratoře)

# Biologický materiál

- **krev, sérum**
  - výhoda: přímý vztah mezi tíží otravy a koncentrací jedu v krvi
  - nevýhoda: konc. bývají nízké - závisí na biologickém poločasu jedu
- **moč**
  - výhoda: snadno se získá, jed bývá v moči koncentrován (objeví se až za určitou dobu, později než v krvi)
  - nevýhoda: koncentrace ovlivněna zahuštěním moče, výskyt řady metabolitů – obtížnější hodnocení nálezu
- **žaludeční obsah** (analýza původní látky)
- **dech** (těkavé látky)
- **vlasy, nehty** (kumulativní jedy)
- **tkáně** (jaterní biopsie)



# Co prokazujeme?

- **samotný jed** - př. olovo v krvi, arzén ve vlasech
- **metabolity jedu** - kys. hippurová v moči (toulén, xylen); kys. mandlová v moči (styren)
- **látky jejichž koncentrace se mění v souvislosti s otravou:**
  - př. u otravy Pb je blokována syntéza porfyrinů, v moči se prokazuje zvýšená konc. kys.  $\delta$ -aminolevulové a koproporfyriu III
  - při otravě organofosfáty klesá aktivita cholinesterázy v krvi
- **jiné poškození organismu** – př. otrava kadmíem způsobuje poškození buněk tubulu ledvin

# Metody stanovení

- **Chromatografické** – TLC, GC -MS, HPLC-MS
- **Spektrální analýza** – UV, IR, AAS
- **Imunochemické metody** – EIA (EMIT, ELISA), KIMS, chemiluminiscence (LIA), florescenční (FPIA)
- **Ostatní metody** – mikroskopie (spóry jedovatých hub)

# Chromatografické metody

Nutná úprava vzorku – extrakce, destilace....

- *SPE* (Solid-Phase Extraction) – na kolonkách
- *LLE* (Liquid-Liquid Extraction) – extrakce do organických rozpouštědel
- *PP* (Protein Precipitation) – deproteinace vzorku
  
- případně před-/postkolonová *derivatizace* vzorku

Vysoká účinnost, dobrá opakovatelnost, robustnost

Možnost rozlišení metabolitů

Metody vyžadují vhodný způsob detekce v závislosti na chem. složení jedu – nejčastěji kombinace s MS

- **TLC** - kvalitativní průkaz, denzitometrická kvantifikace
  
- **GC** - stanovení těkavých látek (alkoholy, chlorované uhlovodíky)
  
- **HPLC** - dělení a detekce velkého spektra látek

# Spektrální analýza

- **identifikace látky:** absorpční spektrum izolované látky v UV (IR) oblasti spektra
- **AAS** (Atomová absorpční spektrofotometrie) – kvantitativní stanovení kovů – Pb, Cd, Al,.....
- **FAES** (Plamenová atomová emisní spektrometrie) – kvantitativní stanovení Li

# Imunochemické metody - EIA (EMIT, ELISA) KIMS, LIA, FPIA

- **výhody:** kvantifikace jedů bez předchozí úpravy vzorků,  
možná automatizace  
rychlost  
vysoká citlivost  
jednoduchost, nenáročnost na kvalifikaci
- **nevýhoda:** umožňují pouze skupinovou detekci – s protilátkou  
reaguje více látek podobného složení, mohou reagovat  
i neúčinné metabolity
- **použití:** rychlá orientační detekce hlavně pro:
  - drogový screening v moči (OPI, AMP, BEN, BAR, MET, COC, THC, TCA....)
  - monitorování hladin léků v séru (LIA, FPIA)

# Imunochemické metody – EIA-EMIT

- **kompetice** mezi látkou ve vzorku a látkou značenou enzymem o vazebná místa na protilátce
  - Enzym = glukoso-6-fosfát dehydrogenáza (G6PDH)
  - aktivní enzym mění NAD na NADH → změna absorbance
  - aktivita enzymu klesá při vazbě protilátky, proto lze koncentraci látky ve vzorku měřit podle změny aktivity enzymu.
- endogenní sérová G6PDH neinterferuje, protože koenzym NAD působí pouze s bakteriálním enzymem (***leuconostoc mesenteroides***) použitým v tomto testu.

# Otrava léky

## Paracetamol

- závažné, smrtelné otravy,
- v játrech přeměna na toxický metabolit, kt. se kovalentně váže na bílkoviny hepatocytu – hrozí jaterní selhání
- Příznaky: nechutenství, pocení, ospalost, nauzea a zvracení

## Laboratorní nález

- Elevace ↑ jaterních enzymů, ↑ bilirubinu, pokles ↓albuminu , prodloužení APPT, častá hypoglykémie, vzestup ↑AMS (pankreatické amylázy)
- metabolická acidóza
- postižení ledvin: zvýšení urey, kreatininu, proteinurie, hematurie

## Léčba

- podání antidota (N-acetylcystein) nejpozději do 12 -15 h. po požití

# Otrava kovy

- **Cd** – otrava při profesionální expozici
  - poškození buněk proximálního tubulu ledvin
- **Pb** – kumulace v organismu (vys. konc.ve vlasech)
  - blokuje tvorbu Hb – v moči nacházíme jeho prekurzory (kys.δ –aminolevulová a koproporfyryl III)
- **Al** – u HD pacientů, je třeba zabránit přestupu do organismu z dialyzačního roztoku (čištění vody reversní osmózou)
  - Snižuje citlivost kostní dřeně na erytropoetin, vyvolává psychické změny

Celkem v ČR 2-3 případy ročně.



# Otrava kovy

- **Hg** – nejčastěji profesionální otrava (elektrolýza louhu, výroba rtuťových přístrojů)
  - do organismu vniká inhalační cestou, trávicím ústrojím se nevstřebává
  - chronická otrava se projevuje zánětem dásní a třesem
- **Anorganické sloučeniny rtuti**
  - sublimát **HgCl<sub>2</sub>** , vstřebávají se trávicím ústrojím.
  - akutní otrava, projevuje se zvracením krve nebo natrávené sliznice, v této fázi může dojít ke smrti perforací jícnu. Za 1-3 dny dochází k poškození ledvin.
  - Provádí se dialýza, úprava fce ledvin je pomalá
- **Organické sloučeniny Hg**
  - velmi toxické alkylsloučeniny (metylrť a dimetylrť)
  - požití kontaminovaných ryb a vodních živočichů
  - po bezpříznakovém období (týdny až měsíce) dochází k neurologickým poruchám až ochrnutí

# Kazuistika

- muž, 53 let omylem požil smrtelnou dávku  $\text{HgCl}_2$  , vyplivl, vyplachoval dutinu ústní, k lékaři nešel ( až 3. den)
- zvracel krev, nemočil, cítí se slabý, špatně dýchá
  - ihned přijat na JIP
  - konzultováno toxikologické centrum v Praze
  - i v této fázi doporučeno podat antidotum (dimalvan) s denními hemodialýzami, hrazení tekutin
  - **Laboratorní výsledky (vstupní):**
    - urea 26 mmol/l [1,7-8,3], Krea 810 [60 - 115] - akutní selhání ledvin
    - postižení sliznic GIT
- Po 7 dnech přeložen na standartní odd.
  - **Výstupní lab. hodnoty:**
    - urea 9,6 mmol/l [1,7-8,3], Krea 363 [60 - 115]
- **Závěr: chronické poškození ledvin, postižení sliznic GIT**

# Otrava houbami

**Podle mechanismu účinku mykotoxinů se rozlišuje několik syndromů:**

- hepatorenální
- neurotoxický
- nefrotoxický
- muskarinový
- psychotropní

Rozlišení jednotlivých hub je možné mikroskopickým vyšetřením zbytků syrových hub nebo jídla, zvratků, popř. stolice

# Otrava houbami

## **Mochomůrka hlízovitá, zelená, jarní - hepatorenální syndrom**

- toxické termostabilní peptidy - amatoxiny a falotoxiny (buněčné jedy),
- LD - 50 g čerstvé houby (1 plodnice)
- **Klinický obraz:**
  - po 7-13 h. se objevuje kolika, zvracení, průjemy, po zlepšení trvajícím 21-36 h. od požití nastává selhání jater a ledvin
- **Léčba:**
  - výplach žaludku, projímadlo, opakované masivní dávky černého uhlí,
  - podání antidota - Legalon SIL inj. (silibinin, vytěsňuje amatoxin z hepatocytů), nutné do 48 h. – mívá pouze omezený efekt
  - hemodialýza, závažné případy- transplantace jater.

V ČR ročně cca 10 případů.



# Otrava houbami

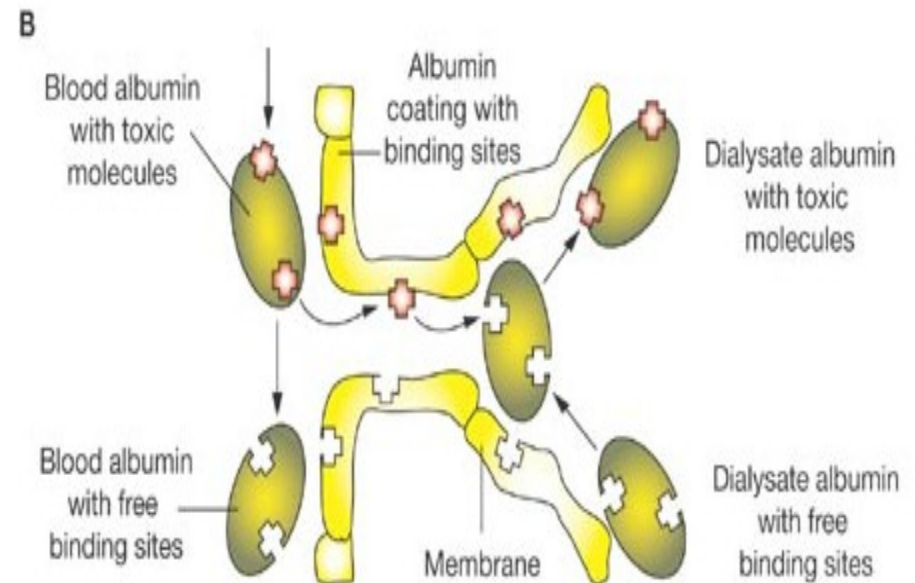
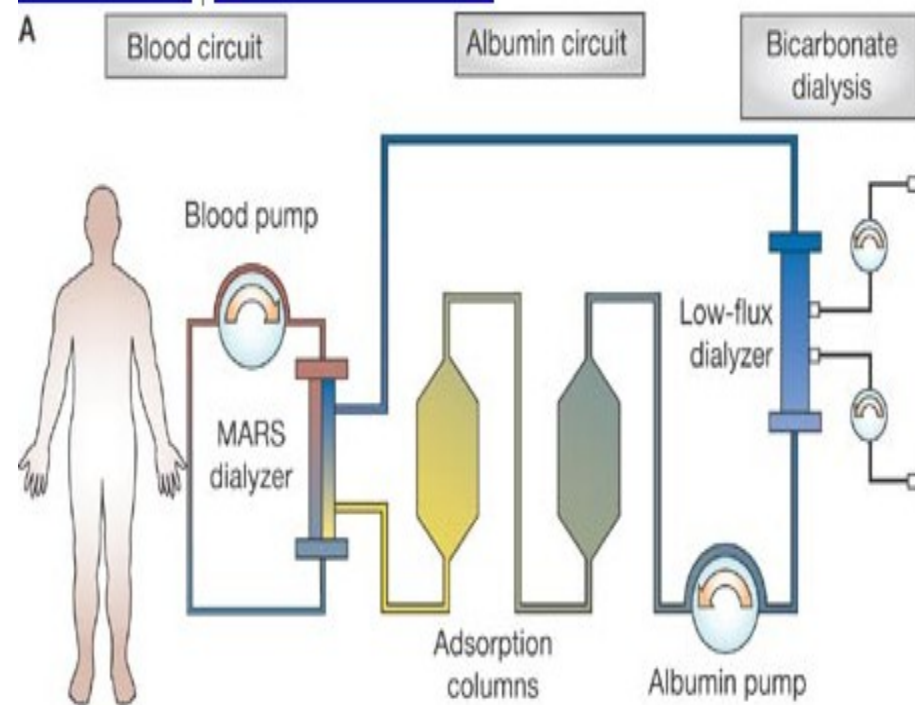
MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) –tzv. „umělá játra“

- pomáhají nahradit jaterní detoxikaci a mohou překlenout období jaterního selhání do doby transplantace nebo vlastní jaterní regenerace.
- **Princip:** kombinace dialýzy  
v dialyzační tekutině je albumin, na který mohou vázat se toxiny nerozpustné ve vodě.
- Klinické použití od r. 1993.
- V ČR v FNuSA



# MARS

- krev proudí mimotělním oběhem do „MARS“
- v „MARS“ dialyzátoru je spec. membrána, vně které je dialyzační roztok s albuminem – průtokem dochází k vazbě toxinů na volný albumin v dial. roztoku
- dále je provedena regenerace albuminu (zbavení od toxinů) a jeho opětovné využití



# Otrava houbami

## Mochomůrka tygrovaná, červená – neurotoxický syndrom

- hlavní toxiny: kys. ibotenová a muscinol
- **Klinický obraz:**
  - po 0,5-2 h salivace, slzení, kolika
  - poté nastupuje zčervenání kůže, tachykardie, hypotenze, dezorientace, halucinace, střídání euforie a deprese, křeče, kóma
- **Léčba:**
  - výplach žaludku, aktivní uhlí, projímadlo,
  - Ca (ke snížení neuromuskulárního dráždění), péče o vitální funkce



# Otrava houbami

## Pavučinec plyšový – nefrotoxický syndrom

- toxin orelanin
- **Klinický obraz:**
  - nescifické zažívací obtíže, bolesti v zádech, po 2-3 týdnech dochází k selhání ledvin
- **Léčba:**
  - výplach žaludku, opakované podání aktivního uhlí,
  - hemodialýza účinně odstraňuje toxiny – nutné časně zahájení léčby.
  - Závažné případy končí transplantací ledvin.





# Otrava houbami

## Vláknice, strmělky – muskarinový syndrom, toxin muskarin

- **Klinický obraz:**
  - během jídla záchvaty pocení, slzení, salivace, koliky, průjmy, bradykardie, hypotenze, křeče
- **Léčba:**
  - aktivní uhlí, atropin

## Lysohlávky – psychotropní syndrom, toxin psilocybin

- **Klinický obraz:**
  - halucinace, extitace, deprese
- **Léčba:**
  - aktivní uhlí, dále symptomatická



# Otrava pesticidy

## Organofosfáty

- postřiky proti hmyzu....
- Ireversibilní inhibitory cholinesterázy (CHE)
- počáteční symptomy jsou závislé na způsobu intoxikace
  - při zasažení parami je jako první postiženo oko a dýchací soustava
  - při perorálním požití se otrava jako první projeví zasažením GIT.
- **Klinické příznaky:**
  - nadměrná salivace a pocení, únik moči a stolice, až svalové paralýza, zmatenost, ataxie, ztráta reflexů až koma
- **Léčba:**
  - spočívá v podání atropinu i.v. a reaktivátorů CHE
  - reaktivátory jsou látky, které dokáží uvolnit organofosfáty z vazby na CHE
  - atropin potom jako antagonist acetylcholinu snižuje jeho účinek na receptorech.

# Vitamin D

- Steroidní hormonální prekurzory – kalciferoly
  - D2 (ergokalciferol, rostlinného původu)
  - D3 cholekalciferol (živočišného původu)
  - tvoří se v kůži působením slunečního záření
- nezastupitelná role při metabolismu Ca – novotvorba kostí
- ↑↑ VIT D vyplavování Ca z kostí, ↑↑Ca/S, ↑↑ Ca/U, kalcifikace měkkých tkání (cévy, ledviny), poruchy GIT
- ↑↑Ca/S – slabost, letargie, únava, nechutenství, zvracení, iritace pankreatu, bradykardie a hypertenze, může vyvrcholit zástavou srdce

# Kazuistika

Muž, 21 let (zahraniční student medicíny),

- přijat na IKK pro slabost, nevolnost, zvracení, dyspepsii
- v nedávné době opakované hospitalizace pro podobné stavy s dg. pankreatitidy po dietní chybě.
- **Lab. nález:**
  - ↑urea 8,6 mmol/l, ↑krea 270 μmol/l, ↑amyláza 3,52 μkat/l, ↑↑Ca 3,80 mmol/l
  - pro snížení Ca byla zavedena rehydratační terapie a podpora diurézy
  - následně bylo doplněno vyšetření VIT D 1583 nmol/l [75-225]!!
- V rámci dif.dg se pátralo po jiných příčinách ↑↑Ca – vše negativní (PTH, RTG kostí, UZ...)
- Pacient přiznává opakovanou aplikaci preparátu s obsahem anabolik a VIT D – v rozmezí 3 měs. si do svalu aplikoval cca 14 mil. IU VIT D (DDD je 600 IU /den)
- Hyperhydratační, diuretická terapie s aplikací kalcitoninu, parenterální výživa (elevace pankreatických enzymů), UZ vyšetření srdce s poz. Nálezem
- Po 33 dnech hospitalizace VIT D 1024 nmol/l, Ca 2,99 mmol/l.....

# Toxikologické informační středisko

## Funkce:

- Nepřetržitá (24/7/365) celorepubliková telefonická lékařská informační služba v případech akutních otrav lidí a zvířat
- evidence akutních intoxikací
- Laboratoř průmyslové toxikologie
- Státní zásoba vzácných a v ČR neregistrovaných antidot, antisér, antitoxinů
  - Proč: v ČR není registrace - Vysoká cena, malé využití ZZ, rychlá expirace
- Státní systém krizové připravenosti (terorismus, chemické a radiační nehody, atd.)
- Rychlá pomoc v urgentních situacích (kyanidy, organofosfáty, botulismus, atd.)

# Toxikologické informační středisko

## Jak?

1. Telefonická konzultace TIS (224 91 92 93)
2. Webové stránky TIS: [www.tis-cz.cz](http://www.tis-cz.cz), „Informace pro odborníky“ – „Dostupnost antidot“ – „Žádost ZZ o poskytnutí antidota“
3. Zajištění transportu
4. Refundace poskytnutého antidota.

Vítejte na stránkách Toxikologického informačního střediska (TIS).

## Co dělat při akutní otravě



Volejte **224 91 92 93** nebo **224 91 54 02**

Získáte pokyny jak poskytnout první pomoc a jak postupovat dále.

### Připravte si:

- přesné informace o nehodě
- celé jméno
- rodné číslo
- zdravotní pojišťovnu
- zdravotníci také IČP (identifikační číslo pracoviště)

Žádáme lékaře, aby si v zájmu usnadnění a urychlení konzultace, lze-li to zjistit, předem vypočetali, jakým množstvím léku (účinné látky) se pacient intoxikoval. Zároveň také zkusit odhadnout nebo zjistit tělesnou hmotnost pacienta.



Od roku 1963 poskytujeme informace o první pomoci a léčení akutních otrav.

Základní informace o jedech které se kolem nás běžně vyskytují najdete v sekci Informace pro veřejnost.

Obsahuje mimo jiné **důležité informace pro rodiče**.

Informace pro odborníky, jako jsou údaje o antidotech najdete v sekci informace pro odborníky.

O **historii centra, legislativě, našem týmu** se dočtete v sekci Informace o středisku, kde také najdete **kontakty**.



Rychlý kontakt: Akutní otravy: 224 91 92 93 nebo 224 91 54 02 Email: [tis@vfn.cz](mailto:tis@vfn.cz) Ostatní v sekci Kontakty