

Základy toxikologie

kurz biochemických laborantů

Obecná toxikologie

- Samostatný vědní obor studující nepříznivé (toxické) účinky cizorodých chemických látek (xenobiotik) nebo jejich směsí na živé organizmy

Toxikologie - obecná část

Co je toxikologie - Nauka o účincích jedů na živý organismus

Otrava – onemocnění celého organismu
akutní, chronická
úmyslná, náhodná

Účinek jedu – podle chemické struktury
Podle způsobu, rychlosti a množství průniku jedu do těla
otravy p.o., i.m., i.v., inhalační, vstřebání kůží, sliznicí

Mechanismus účinku jedů – ovládání funkce orgánů :
útlum dech. centra, CNS, hepatotoxicita,
kardiotoxicita, karcinogenita
kumulace jedu

DĚLENÍ TOXIKOLOGIE

• z hlediska didaktického:

- **toxikologie obecná** (zobecňuje poznatky speciální t. a zabývá se vlastnostmi, které jsou společné pro všechny jedy nebo jejich velké skupiny)
- **toxikologie speciální** (uvádí poznatky o jednotlivých jedech, jejich skupinách)

multidisciplinarita toxikologie - otravami se zabývá mnoho vědních oborů - veterinární lékařství, farmakologie, chemie,...

mnoho medicínských oborů se setkává s intoxikacemi

(interna, hygiena, psychiatrie, patologie, soudní lék., pracovní lékařství, dětské lék.,...)

Toxikologie :

- **Klinická** - popisuje a analyzuje příznaky otravy, hledá nejúčinnější léčbu
- **Forenzní** analýza tělních tkání a tekutin při podezření na otravu, průkaz nevhodných a zakázaných látek, znalectví pro orgány činné v trestním řízení
- **Analytická** průkaz a stanovení jedů v biol.materiálu
- **Experimentální** studuje účinky jedů pokusy na zvířatech

Průmyslová expoziční testy, toxické působení chem. látek na člověka v pracovním procesu, vyš. moči a krve.

Léčiv nežádoucí účinky specifikovaného léčiva

Ekotoxikologie chronické působení tox v ovzduší, ve vodě, půdě (hygienická služba), vliv toxických látek na dynamiku populace uvnitř specifických ekosystémů

Potravinářská a veterinární rezidua škodlivin v potravinách (hygienické obory, mikrobiologie)

Vojenská bojové látky a jejich účinky

Doping sportovní medicína

Uplatnění ANALYTICKÉ toxikologie

forenzní - fatální intoxikace
posuzování ovlivnění (drogy, trestné činy..)
nevhodné a zakázané látky

klinická - akutní otravy
monitorování lékové terapie (TDM)
laboratorní průkaz drog : diagnostika závislosti
kontrola léčby
profesní testy (pracovníci dopravy, zahraničí)

průmyslová - biologické expoziční testy (BET)

dopingové zkoušky

Osud látky v organismu

Původní látka - vstřebávání - metabolizace –
vyučování

(močí, stolicí, dechem, potem, poločas metabolizace $T_{1/2}$)

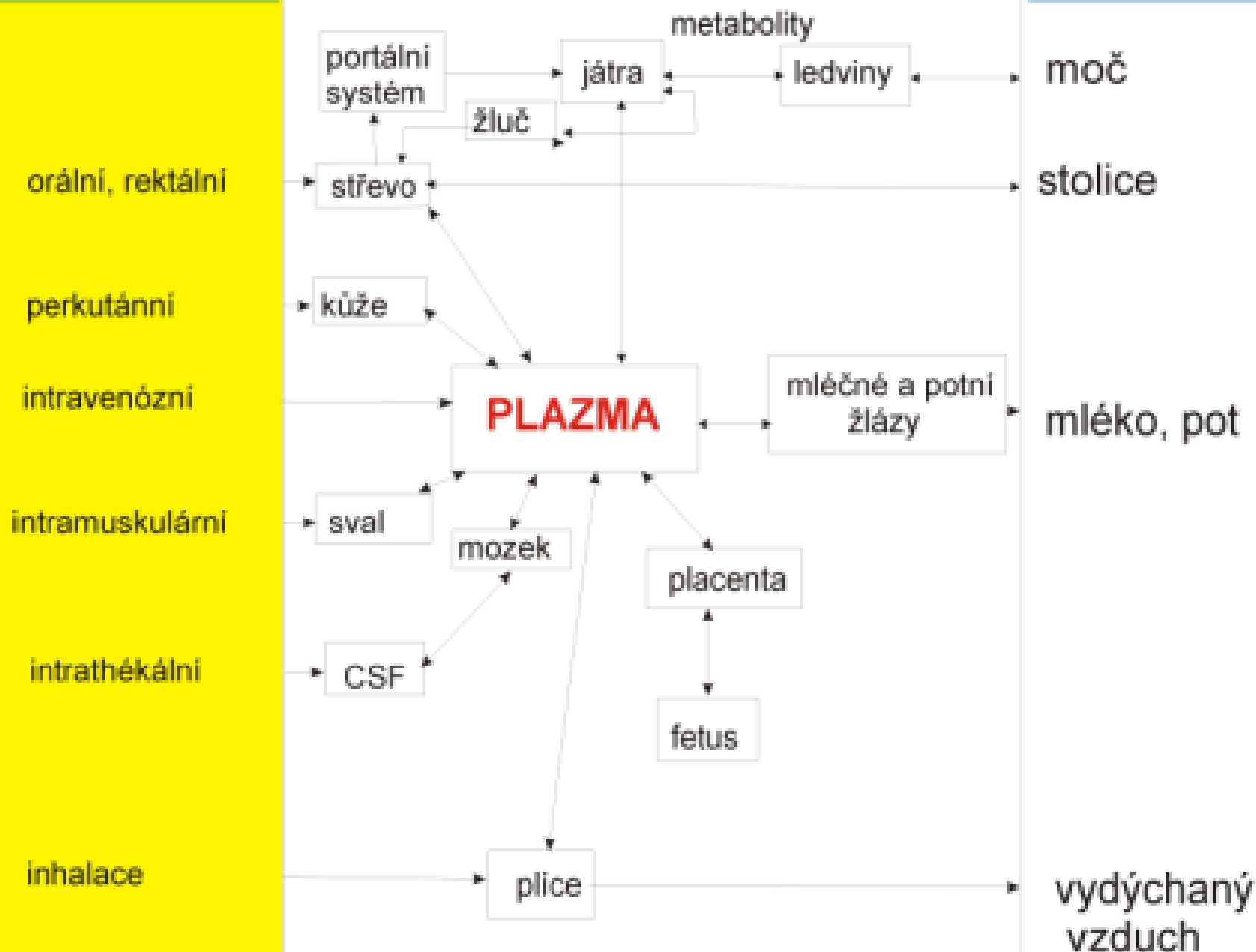
Farmakokinetika = působení organismu na
látku, změny koncentrace látky v těle, časový průběh
koncentrací léčiv v plasmě, kumulace dávky,

Farmakodynamika = působení látky na
organismus, doba účinku, stimulace, deprese, ovlivnění
metabolismu

aplikace

Absorpce a distribuce

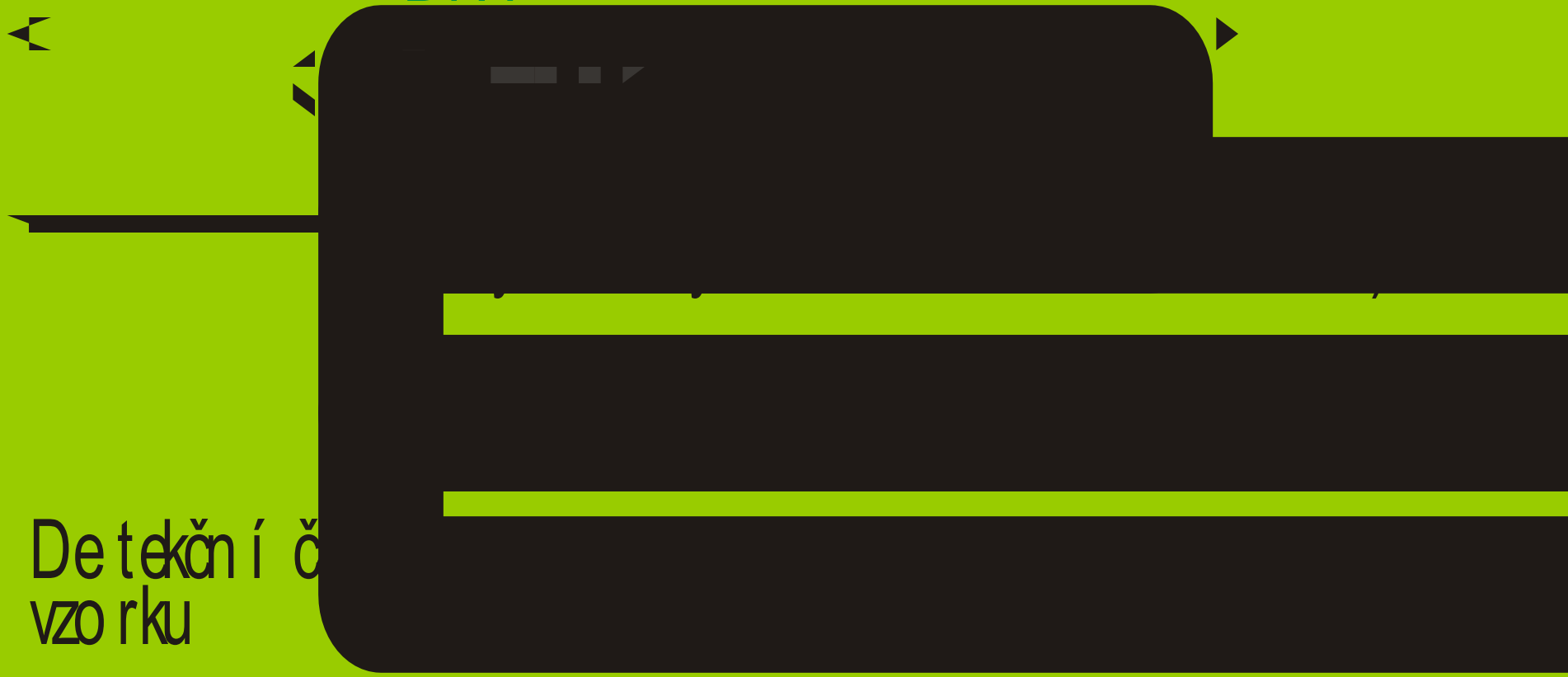
Eliminace



HODINY

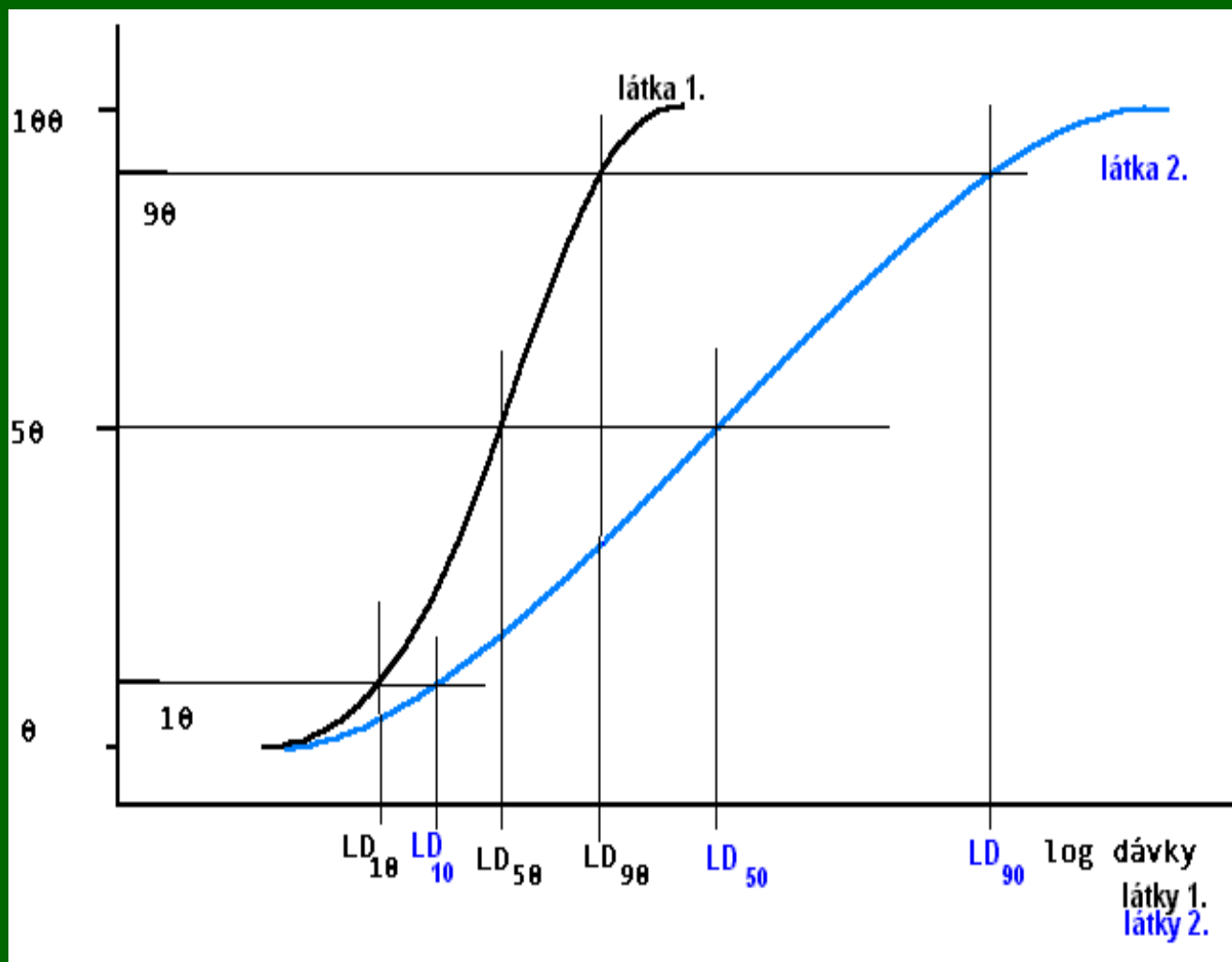


DNY



De tekání č
vzo rku

Průběh toxicity pro různé látky

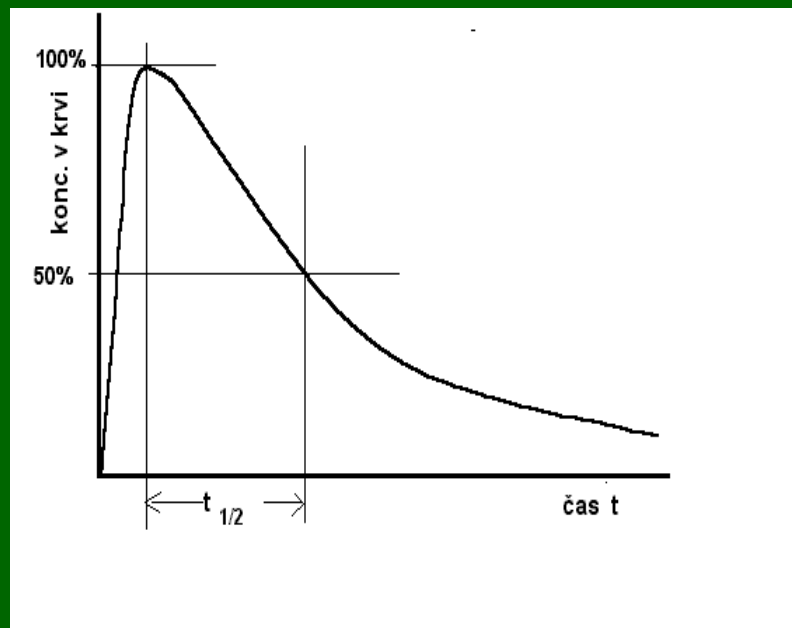


LD₁₀ – LD₉₀ pro 2 různé látky

Průběh hodnot koncentrací látek v organismu.

Při jednorázové expozici noxy jde o dva protichůdné děje :
resorpce - exponenciálně probíhající vzestup
eliminace - exponenciálně probíhající pokles

Pro průběh hladiny je rozhodující poměr rychlosti obou dějů.



obr.1. poločas

Obr.1. Průběh hodnot koncentrací látek v organismu.

Klasifikace toxických látek podle velikosti střední smrtelné dávky LD₅₀

Chemická látka	LD ₅₀
supertoxická	5 mg . kg ⁻¹ a méně
Extrémě toxická	5 -50 mg.kg ⁻¹
Vysoce toxická	50 -500 mg.kg ⁻¹
Středně toxická	0,5 – 5 g. kg ⁻¹
Málo toxická	5 – 15 g. kg ⁻¹

Chemická látka	LD₅₀ (mg/kg)
ethanol	7000
NaCl	3000
morfin	900
fenobarbital	150
strychnin	2
nikotin	1
dioxin (TCDD)	0,01
batrachotoxin	0,005
botulotoxin	0,00001

TOXICKÉ SYNDROMY

Cholinergní s.:

a) muskarinový:

symptomy - průjem, zvracení, hypersalivace, slzení, zvýšená bronchiální sekrece, pocení, mioza, bradykardie;

agens - acetylcholin, pilokarpin, fyzostigmin, organofosfáty a karbamáty, vláknice,...

b) nikotinový:

symptomy - tachykardie, hypertenze, záškuby svalové, paralýzy svalů (dechová insuficience);

agens - nikotinová insekticida, tabák

Anticholinergní s.:

symptomy - suchá, zarudlá kůže, suché sliznice, dysfagie, hypertermie, žízeň, mydriáza,

tachykardie, retence moče, nepokoj, delirium, halucinace, event. křeče, dechové potíže;

agens - atropin, skopolamin, antihistaminika, fenothiaziny, TCA, muchomůrka červená, m. tygrovaná, rulík, durman

Sympatomimetický s.

symptomy - excitace CNS, křeče, tachykardie, hypertenze, hypertermie;

agens - theophyllin, kofein, LSD, fencyklidin, amphetaminy, kokain, efedrin,...

Narkotický s.

symptomy - deprese CNS, hypoventilace, hypotenze, hypotermie, mióza

agens - hypnotika, trankvilizéry, kodein, morfin, heroin, syntetické opiáty, propoxyfen

Extrapyramidový s.

symptomy - parkinsonský s. s tremorem horních končetin, maskovitým obličejem, svalovou rigiditou, salivací, ataxií; dyskinetické reakce svalstva šíje a obličeje, tiky, protruze jazyka, hyperextenze šíje

agens - fenothiaziny (hl. s piperazinovým řetězcem) - prochlorperazin, trifluoperazin,....,

deriváty butyrofenonu (př. haloperidol), některá další neuroleptika

Obecné zásady terapie otrav:

- **podle závažnosti:**
 - latentní, lehké, střední, těžké, smrtelné
- **cíl terapie:**
 - co nejrychleji přerušit účinek noxy
 - udržet fyziologické funkce životně důležitých orgánů
- **životně důležité funkce:**
 - dýchání (udržet průchodnost dýchacích cest)
 - krevní oběh
 - vnitřní prostředí (pH krve, obsah bikarbonátů, minerálů,...)
- **nutnost získat co nejvíc informací o noxe** - složení, její mechanismus účinků,
zda existuje antidotum, možnost eliminace,...

Metody eliminace xenobiotik (TL) z organismu:

1. postupy pro snížení resorpce jedu:

- vyprázdnění žaludku
 - vyvolání zvracení (pouze je-li při vědomí; kontraindikováno u korozivních látek, rozpouštědel,...)
 - výplach Ž nebo odsátí ŽO (nutno chránit pacienta před aspirací ŽO nebo perforací Ž stěny)
- urychlení pasáže střevem
 - podání účinných laxancií (síran sodný, manitol, ricinový olej - ne u jedů rozpustných v tucích)
- adsorpce na aktivní uhlí
 - opakované podání vysokých dávek Carbo adsorbens
- snížení resorpce jedů rozpustných v tucích:
 - tekutý parafín - rozpouštění uhlovodíků a halogenovaných uhlov.
- chemická antidota
 - podání chemického antidota může ve střevě jed zneškodnit
- kompresivní obvaz při podání jedu parenterálně:
 - (uštknutí hadem, bodnutí hmyzem,...)
 - zpomalení resorpce jedu do systému

Toxikologická laboratoř

- § zdravotnická zařízení, urgentní medicína
- § sekční materiál
- § případy kriminální a občansko-právní

1. Průkaz jedů a ostatních látek v případě úmrtí
2. Analýza léčiv a dalších látek, které mohou ovlivnit chování lidí
3. Kvalitativní a kvantitativní analýza návykových látek v biol. materiálu nebo jiných forenzních vzorcích
4. Zneužití látek ve vztahu ke sportu – doping
5. Analýzy týkající se životního prostředí

Klinická toxikologie – vyš. při
ohrožení života

Časový faktor !!

Zjištění či vyloučení intoxikace

Omezené množství biologického
materiálu

Forenzní toxikologie – pro objasnění
okolností

Přesnost v určení chem. individuí

Kvantitativní stanovení, průběh,
interpretace

Odběr materiálu pro toxikologické vyšetření :

U živých pacientů : 10 ml krve, 50 ml moče, všechny zvratky, alespoň 200 ml - první porce žaludečního výplachu

alternativní materiál : sliny, pot, vlasy

Doličné předměty : tekutiny, pevné látky, potraviny

správný odběr –čisté, nekontaminované nádoby, označení, transport, uchování materiálu

Sekční materiál : tělní tkáně a tekutiny, alternativní materiál – žluč, sklivec

Postup při systematické toxikologické analýze

1. screening = záchyt

(chromatografické metody : TLC, GC, LC PRŮKAZ
imunochemické metody

2. identifikace = potvrzení

(TLC, HPLC, GC-MS, UV, IR)

3. stanovení = kvantifikace

GC- FID (těk. látky) NPD (N,P), ECD (halogeny), MS

HPLC - DAD, FD, UV, MS

TLC + densitometrie

imunochemické metody EMIT, FPIA, RIA

4. interpretace výsledků

IZOLACE tox z biologického materiálu je součástí metod

Těk. látky : Head -space

Extrakce : L - L

SPE

Orientační testy

rozlišení negativních a pozitivních vzorků

- Dechové analyzátoy na alkohol
- Imunochemické testy na drogy v moči
- -proužky, kartridže, analyzátoy

Výhoda : rychlé, bez úpravy moče, malé množství vzorku,

Nevýhoda : nespecifické, falešně pozitivní i negativní, cena

- Skupinové, nespecifické - nutnost potvrzení = identifikace specifickou metodou (GC-MS)

Doporučené Cut off hodnoty v moči (ng/ml) pro screening

cut off je hranice rep. hodnota, od které se bere výsledek pozitivní

	SAMSHA	NIDA	Austrálie	EU
Amph	1000	1000	300	300
Opiáty	2000	500	300	300
THC	50	50	50	50
Kokain	300	300	300	300

SAMSHA-Substance abuse and mental health service andministration

(úřad pro kontrolu zneužívaných zdraví škodlivých látek)

NIDA – National Institute of Drug of Abuse

Analytickému vyšetření předchází hrubá práce

Převést reálnou matici (tělní tkáně a tekutiny, doličné předměty) do formy vhodné pro analytické zpracování

např. pro chromatografické fotometrické, polarografické atd. techniky.

Cíle přípravy vzorku :

- odstranit možné interferující látky (selektivita)
- zvýšit koncentraci **analytu** - hledaných látek (citlivost)
- přeměnit analyt do stavu vhodného k extrakci, separaci nebo detekci (hydrolýza, derivatizace)

Stupně zpracování vzorku :

- Pre-analytická fáze
- Hydrolýza konjugovaných metabolitů
- Extrakce
- Derivatizace

Homogenizace materiálu

deproteinace (tělní tkáně, žal. obsah, potraviny..)
 degradace bílkovin = vysrážení /teplem, těžkými kovy, org. rozpouštědly/ = **převedení do vodné fáze**

- 1) m. dle Stas-Otty (deproteinace etanolem)
- 2) m. wolframátová (deprot. wolframanem sodným)
- 3) m. amoniumsulfátová (deprot. síranem amonným)
- 4) m. dle Farago (deprot. acetonem za tepla)

(1 - univerzální, 2 - pro kyselé a neutrální látky, 3- pro bazické látky, 4- univerzální)

Extrakce

převod složky směsi fázovým rozhraním z jedné fáze (plyn, kapalina, pevná)
do druhé fáze (kapalina, pevná)

Kapalina - kapalina L - L

přechod složky fázovým rozhraním mezi dvě vzájemně nemísitelné složky (kapaliny)

- Z pevné fáze do kapaliny (rozpouštění, macerace)
- z kapaliny do kapaliny (L -L)
dvě nemísitelné kapaliny, potlačení disociace
- z kapaliny (nebo plynu) na pevnou fázi
(SPE, SPME)

Permitivity běžných rozpouštědel

nemísitelné s H₂O

rozpouštědlo	ϵ	rozpustnost v H ₂ O (g/l)
hexan	1,9	0,14
benzen	2,3	1,80
diethylether	4,3	74,2
chloroform	5,0	10,0
ethylacetát	6,0	86,0
met-i-butylketon	13,0	

mísitelné s H₂O

dioxan	2,2
pyridin	12,0
aceton	21,0
1-propanol	20,0
metanol	32,0

Frakční extrakce do etheru - screening

biologický materiál
okyselit na pH 3 – 4
extrakce etherem

org. fázi
odpařit

kyselé a neutrální l.

H₂O fázi zalkalizovat

na pH 9 - 10

extrakce etherem nebo chloroformem

org. fázi odpařit

bazické látky

K extrakci bereme 1,5 – 2x více org. rozpouštědla vzhledem k objemu extrahovaného biol. materiálu

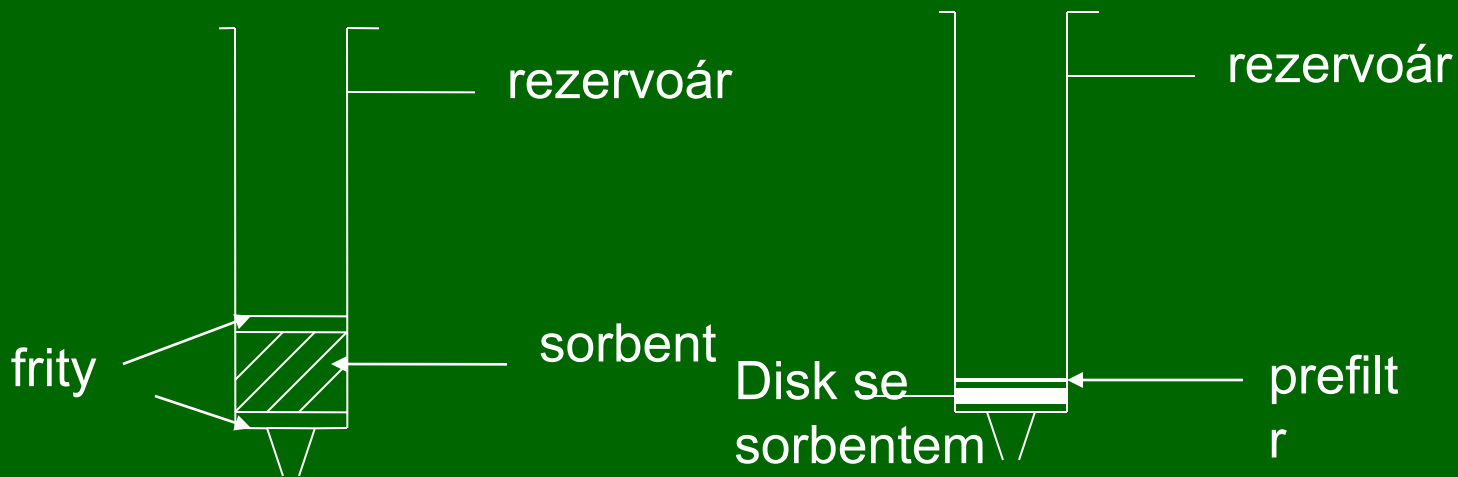
EXTRAKCE NA PEVNÉ FÁZI - SPE

Solid Phase Extraction

Selektivní zadržování skupiny látek na pevné fázi, která je umístěna ve formě sloupce nebo membrány v krátké kolonce.

Využití mezimolekulárních interakcí molekul – zachycujících se na sorbentu.

CHEMICKÁ FILTRACE



SPE kolona

SPE kolona s diskem

Charakterizace SPE kolonek :

- Typ pevné fáze
- Objem kolonky 0,4 – 15 ml
- Maximální průtoková rychlost
- Kapacita (1-500 mg)
- Min. eluční objem 10 μ l – 50 ml

Disky tenké membrány z teflonu a modifikovaného sorbentu

- Neomezená průtok. rychlost
- Úzké zóny
- Snížení elučního rozpouštědla (μ l)

Použití SPE

- ČIŠTĚNÍ LÁTKY odstranění rušivých složek matrice
- ZAKONCENTROVÁNÍ stopových množství
- VÝMĚNA ROZPOUŠTĚDEL (analyt je převeden z jedné specifické matrice do jiné (voda-org. fáze)
- DERIVATIZACE (analyt je zachycován na sorbent, převeden na derivát a pak eluován)

Výhody SPE proti L-L

- lepší výtěžnosti
- vhodné i pro polární látky
- čistější extrakty
- menší vliv pH
- úspora rozpouštědel
- možnost automatizace

Nevýhody :

- cena
- Časová náročnost
- omezená kapacita kolonky

SPME v kombinaci s GC, GC-MS, HPLC, LC-MS

Solid phase microextraction

Dutá kovová jehla, plněná sorbentem, resp. sorbent nanosen na povrchu křemenné kapiláry ve formě tenkého filmu.

Sorpce head space nebo zasunutím do kapalného vzorku – sorpční rovnováha

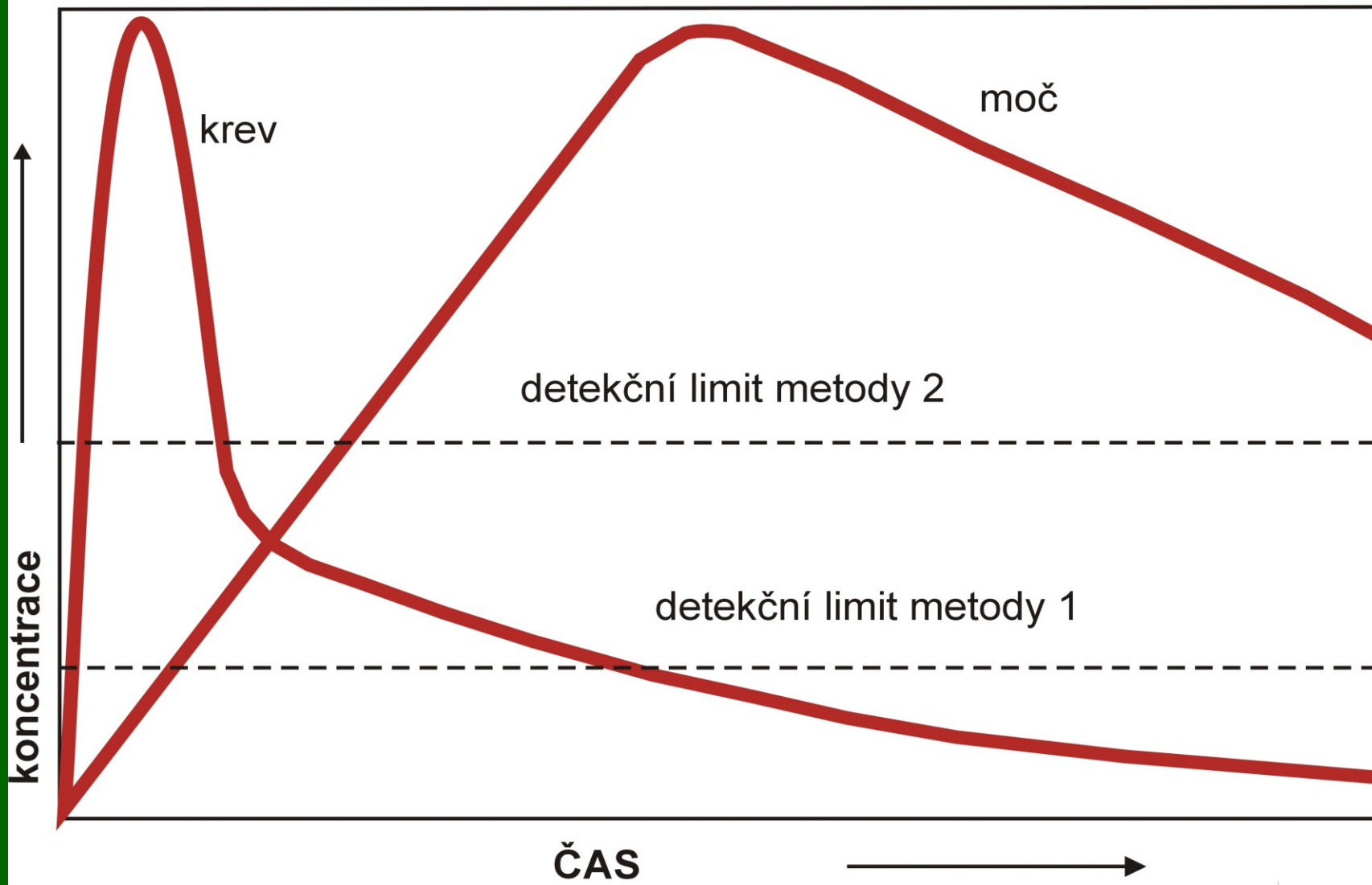
Dávkování – GC tepelná desorpce v dávkovači

- LC v dávkovacím ventilu desorpce v proudu mobilní fáze

Nízké detekční limity, různé sorbenty.

Analýza těkavých látek ve vodách, ovzduší, potravinářství

Průběh koncentrace v krvi a moči



TŘÍDĚNÍ JEDŮ PRO ANALYTICKÉ ÚČELY

- Těkavé látky : alkoholy (etanol, EG – Fridex),
 - ketony, chlorované uhlovodíky
 - benzen a deriv., alifatické uhlovodíky
 -
- Plyny : CO, HCN, N₂O
- Extraktivní látky : léky
 - návykové látky = drogy (OPL)
 - agrochemikálie, pesticidy
 -
- Anorganické jedy : CN⁻, As, P, kyseliny, louhy
 - kovy : Li, Ba, Hg, Pb a jejich soli
- Houby : muchomůrka zelená (amanita phalloides),
 - lysohlávky - psilocin, psilocybin.

LÉČIVA :

Hypnotika, sedativa

- barbiturátová (phenobarbital, thiopental, pentobarbital)
- benzodiazepiny - diazepam, oxazepam, nitrazepam
flunitrazepam (Rohypnol)
bromazepam (Lexaurin)
chlordiazepoxid (Defobin)
triazolam, alprazolam

Analgetika

- antipyretika (paracetamol, k. acetyl salicylová, aminophenazon a metabol. - /Algifen/)
- spasmoanalgetika

Psychofarmaka

- antidepressiva, anxiolytika - TCA, benzodiazepiny
- neuroleptika - phenothiaziny
- psychostimulancia

Antiepileptika (DPH, primidon, valproát.. monitorování)

Antiparkinsonika (biperiden=Akineton, Triphenidyl..)

beta-blokátory

Antitusika - opiáty (kodein, folkodin)

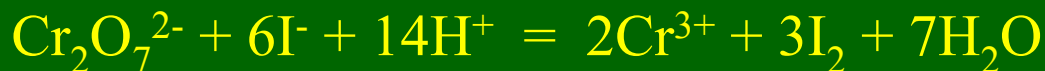
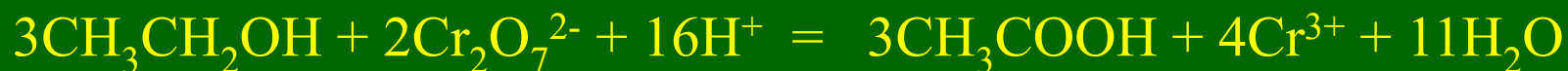
Vyšetření na alkohol

Plynová chromatografie

Druhá nezávislá metoda (Widmark,
imunochemická, enzymatická)

Widmarkova zkouška na EtOH

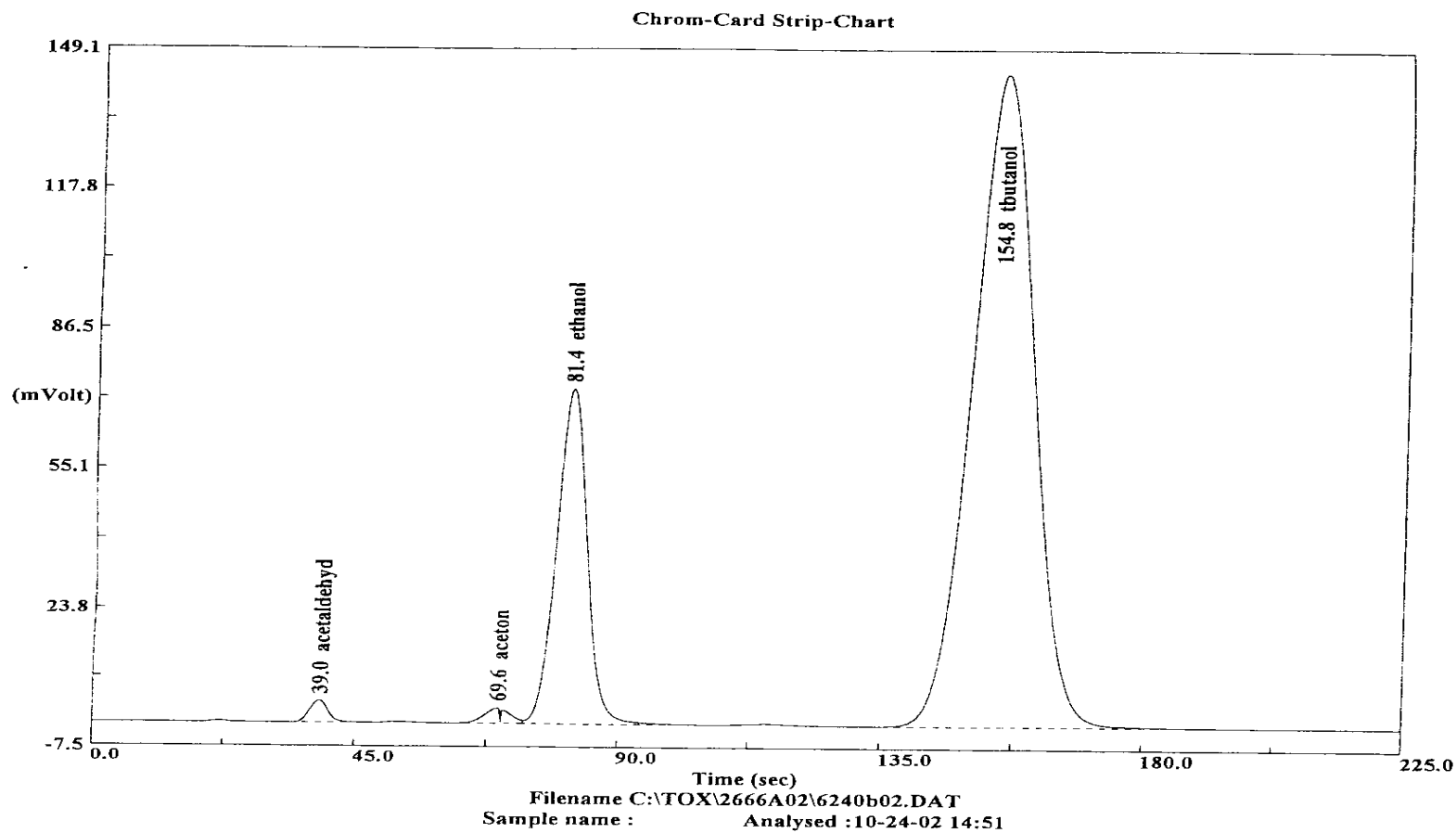
- nespecifická - volumetrické stanovení všech redukujících látek založené na jodometrické oxidačně-redukční titraci:



Stanovení EtOH plynovou

chromatografií

- specifická metoda založená na separaci jednotlivých těkavých látek ve vzorku přítomných na chromatografické koloně a postupné eluci mobilní fází do detektoru



Výpočet hladiny alkoholu v čase t

$$C_t = \left(\frac{a - d}{m \times r} \right) - \beta_{60} \times t$$

kde a ... požité množství alkoholu v g

d ... deficitní koeficient - nevstřebaný alkohol (10-30%)

m ... tělesná hmotnost jedince v kg

r ... redukční faktor (muži 0,7; ženy 0,6)

$$\text{‰} = \frac{\text{g EtOH}}{\text{red. hmotnost v kg}}$$

β_{60} max = 0,20 g/kg x hod

β_{60} min = 0,12

OBSAH ALKOHOLU V NÁPOJÍCH

pivo 10° 12,9 g/0,5 l

pivo 12° 15,4 g/0,5 l

víno 7,9 g/100 ml

destiláty 30% obj. = 23,7 g/100 ml

40% = 31,6 g/100 ml

Objemová % = počet ml látky ve 100 ml

Váhová (hmotnostní) % = počet g látky ve 100 g

Váhově objemová % = počet g látky ve 100 ml

objem %	váh. %	g/100 ml
20	16,2	15,8
30	24,6	23,7
55	47,2	43,4

malý panák 20 ml

velký panák 50 ml (40ml)

Hodnocení alkoholu

0,03 - 0,10 g/kg	fyziologická hladina alkoholu v krvi
do 0,20 g/kg	GC - hodnota se považuje za neprůkaznou
0,21 - 0,30 g/kg	hladina není pro silniční provoz významná
0,31 - 0,49 g/kg	požil, ale prakticky neovlivněn
0,50 - 0,99 g/kg	zcela mírná podnapilost
1,00 - 1,49 g/kg	mírná opilost
1,50 - 1,99 g/kg	střední opilost
2,00 - 2,99 g/kg	těžká opilost
3,00 - 3,99 g/kg	vážná otrava alkoholem
4,00 - a více g/kg	smrtelná otrava alkoholem

Oxid uhelnatý

Stanovení stupně nasycení hemoglobinu

- Oxid uhelnatý – nesrážlivá krev (citrátová, EDTA.) :
- fotometricky - kalibrační křivka COHb
- (celkový hemoglobin - NH₃+dithioničitan)
- vysrážení. oxyHb odstranění pH, T,
- COHb stabilnější
- Plynová chromatografie
- Uvolněné CO : vzorek + 100% dosycený
- (mol. síto 5A, TCD, nosný plyn H₂)

Methemoglobin

- Sledujeme u kojenců resp. po některých léčích
- Fe^{2+} - Fe^{3+} (oxidační činidla : NO_3^-)
- fotometricky při 632 nm absorpční max. metHb
- kyanomethemoglobin zmizí
- hodnocení 3-4% u kojenců podezřelá hlad.
– např. závadná voda
- 15 % bolesti hlavy
- 55 % bezvědomí
- 70% smrt

Pesticidy

- Insekticidy – proti hmyzu
- Herbicidy - proti různým rostlinám, plevelům
- Rodenticidy – proti hlodavcům
- Akaricidy – proti roztočům
- Fungicidy – proti houbám a plísním

- Organofosfáty, thiofosfáty, karbamáty, nitrované fenoly (DNOK), kumariny, sloučeniny kovů

Glykoly, metanol

Metabolický rozvrat, acidóza

Antidotum = etanol

- $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$
- Ethylenglykol –
(nemrznoucí kapaliny – Fridex)
- Propylenglykol
- speciální vyšetření
- $\text{CH}_3\text{-OH}$
- GC záchyt při analýze na etanol

Kyanidy

- NaCN, KCN, HCN
- Zdroj :
- Hořké mandle, meruňkové pecky 10 ks tox. pro dítě, 70 ks pro dospělého
- Galvanovny – pokovovací lázně
- Hoření umělých hmot – kombinované otravy CO, CN⁻
- Nipruss-lék antihypertensivum (nitroprussid – kapačka 10% thiosíran sodný)
- Detoxikace - oxidací na CNO⁻, CNS⁻

Drogy – návykové látky

- **Společenský dopad : velké finanční zatížení společnosti**
- trestná činnost
 - pod vlivem drogy
 - v souvislosti s opatřováním si drogy
- ovlivnění vývoje osobnosti - potenciální invalidní důchodci, nezaměstnatelní, bezdomovci,
- poškození zdraví, úmrtí

ZÁVISLOST

- a) **Problém při kontrole užívání látky, a to pokud jde o začátek a ukončení nebo množství užití látky**
- a) **Silná touha po látce, často spojená s jejím nezákonným opatřováním**
- b) **Syndrom z odnětí drogy („abstinenční“), zdravotní potíže**
- b) **Projevy tolerance, vyžadování vyšších dávek**
- b) **Zanedbávání jiných zájmů, povinností, osobní hygieny**

Nejčastější způsoby aplikace návykových látek.

- Kouření (marihuana, hašiš)
- Inhalace (sniffing – ředidla, těkavé látky)
- Šňupání („snorting“ - amfetaminy, kokain, ketamin)
- Injekční (metamfetamin, heroin)
- Perorální cestou (tablety, nápoje, potraviny – extáze, výrobky z konopí, lysohlávky)
- Sublinguální (pod jazyk – tripy LSD, buprenorfin – Subutex)
- Vstřebávání kůží (vtírání do pokožky, náplasti (pervitin, heroin))

NÁVYKOVÉ LÁTKY

TUMVÉ

somatická závislost
abstinční syndrom
tolerance

Opiáty:

Heroin
Morfin
Codain

hypnotika, sedativa, analgetika
nardeptika

EXCITAČNÍ

psychická závislost
tolerance

Syntetické aniny:

Metamfetamin (Pervitin)
Amfetamin
Extáze (metylendoxy-)
Fenmetrazin, Efedrin.

Cocain
THC (marihuana, hašiš)
IMD+BOH!

haluciny:

LSD
mescalin
psilocybin (lyschlávky)
atropin (duman)
antiparkinsonika - biperiden
trihexyphenidyl
opihemadin

tělové látky - sniffing
toluen, trichlorethylen

ZÁVISLOST na drogách TYPU HAŠIŠE (kanabinoidy)

zdroj: konopí seté (dvoudomá rostlina)

složky: cannabinal, cannabidiol, THC-tetrahydrocannabinoly
cannabigerol, cannabichromen = bezdusíkaté fenolové látky

marihuana - sušené části rostlin (proměnlivé složení-řádově 1,5-2%
THC)

hašiš – pryskyřice (hašišový olej asi 20 %)

Sinsemilla – speciálně pěstované konopí o vysokém obsahu
kanabinoidů > 20%.

charakteristika závislosti : **psychická** závislost

aplikace : kouření marihuany, šňupání hašiše

konzumace potravin tj. salátů, pečiva, koktejlů

Euforie : pocity úniku a úlevy s příznačnou bezstarostností
(vysmátost), veselostí, družností. Změny smyslového vnímání,
desorientace, halucinace, prohlubuje stávající náladu

Negativní jevy : ztráta soudnosti, úzkost, agresivita, toxická psychóza.

zhoršení motorických schopností: odhadu, koordinace pohybů a schopnosti rychle reagovat.

Marihuana narušuje krátkodobou paměť, negativně ovlivňuje hladinu hormonů v organismu.

U mladých žen může vyvolat poruchy menstruačního cyklu.

Ovlivnění činnosti mozku a poškozují plíce

Vstupní droga pro další závislosti – mladiství v přípravě na povolání, změna vývoje osobnosti

nebezpečí flash-backů, apaticko-abulický syndrom

farmakokinetika Δ -9-THC:

$T_{1/2} = 14 - 38$ hod.

Prokazatelnost v moči po jednorázové aplikaci: 1-3 dny

při chronickém užívání: střední doba 27 dnů

Cannabis

Problematičnost vztahu účinku k hladinám v krvi

(C. N. Chiang, G. Barnett: Clin Pharmacol. Ther. 36, 1984, 234-238)

Lecture P.X. Iten, Oslo, March 10th, 1995

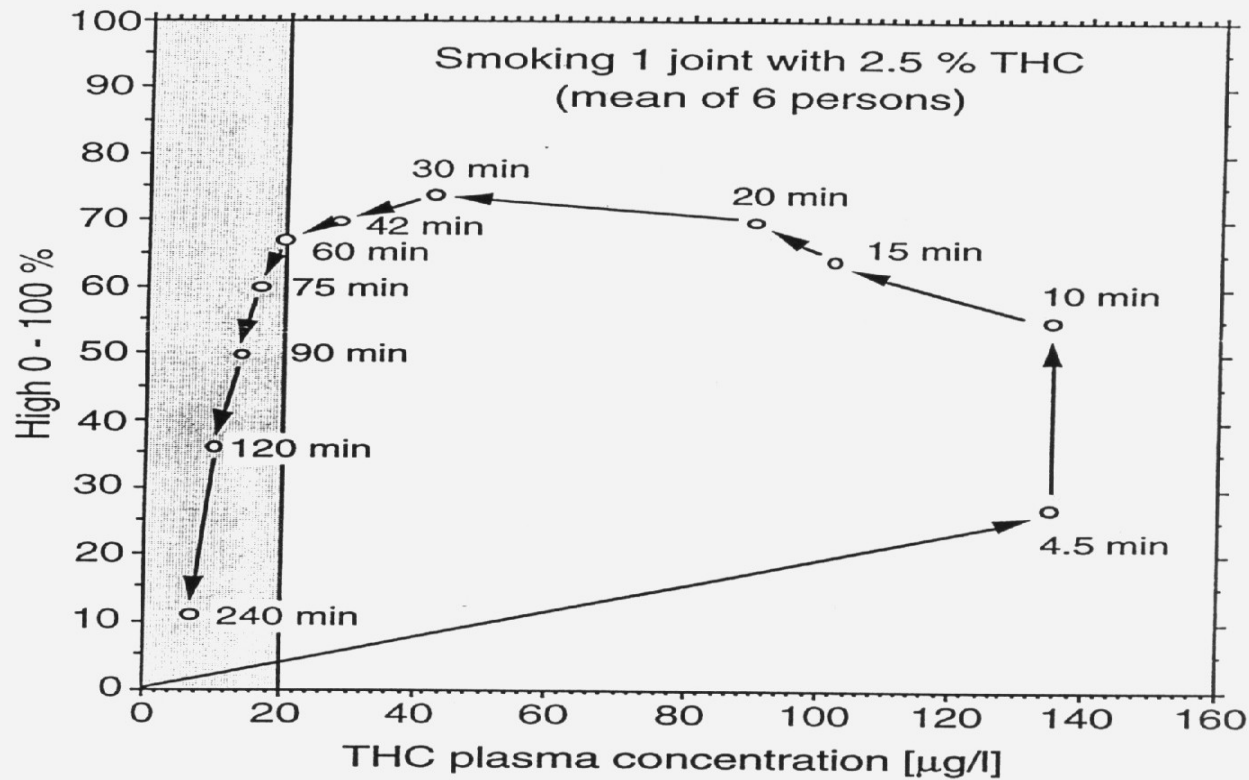


Fig. 4: Relation between THC plasma concentration and effect after smoking a single joint with 2.5 % THC. Mean of 6 persons. Data from [28].

ZÁVISLOST AMFETAMINOVÉHO TYPU (syntetické drogy)

charakteristika závislosti : **psychická závislost**

tolerance (chron. užívání denně až > 1 g)

Formy aplikace : injekční (rozpuštění ve studených nápojích /i ve slinách/ a i.v. aplikace), šňupání, kouření

amfetamin (dříve lék Psychoton)

metamfetamin (Pervitin)

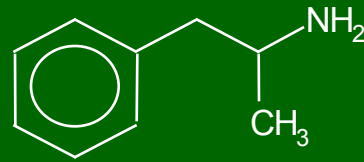
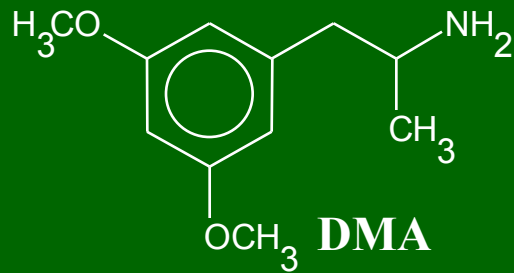
methyendioxyamfetaminy (Extáze) MDA, **MDMA**, MDE,, MBDB, BDB, ...

psychostimulační účinky (dávka 7,5 - 15 mg) : pocit dobrého zdravotního stavu, zvýšení koncentrace, potlačení únavy, snížení potřeby spánku, jídla, sebedůvěra, tachykardie, nespavost, zčervenání v obličeji

U začátečníků zvýšení krevního tlaku

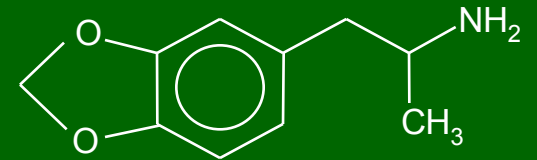
tolerance : zvyšování dávek až na g

Deriváty amfetaminu

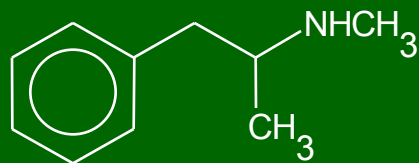


Amfetamin

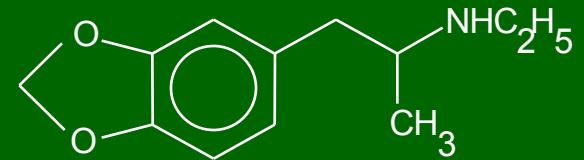
alfa-metyl-
fenetyl-amin



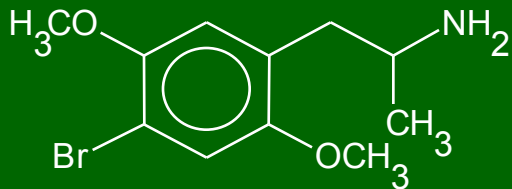
MDA, Adam



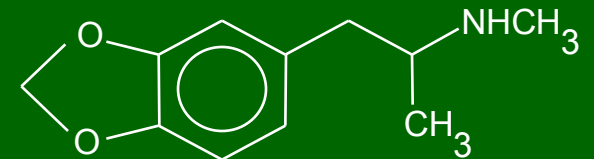
Metamfetamin



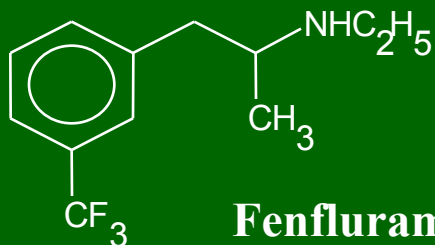
MDE, MDEA, Eve



DOB



MDMA, XTC, Ecstasy



Fenfluramin



4-MTA

28) *fi'pudu' nidiu' foz'kivu' kosh'rauy'tu' na' muthamp'et.*
 (e'd' nidiu' woz'uy'tu', e'd'ol' wabity'lu)
Uy'tu' n'beu' - my'ba'coram' k' j'ir'du'k'o' f'u'ku' n'y'g'it' u' n'le'u'u'
ky'ole' n'y'che'ot', u'li'ce' n' n'y'sse' n'y'che'ot', j' n'is'ba'u'du' j'ir'de'

J. Forensic Sci 3/1996, 457-464

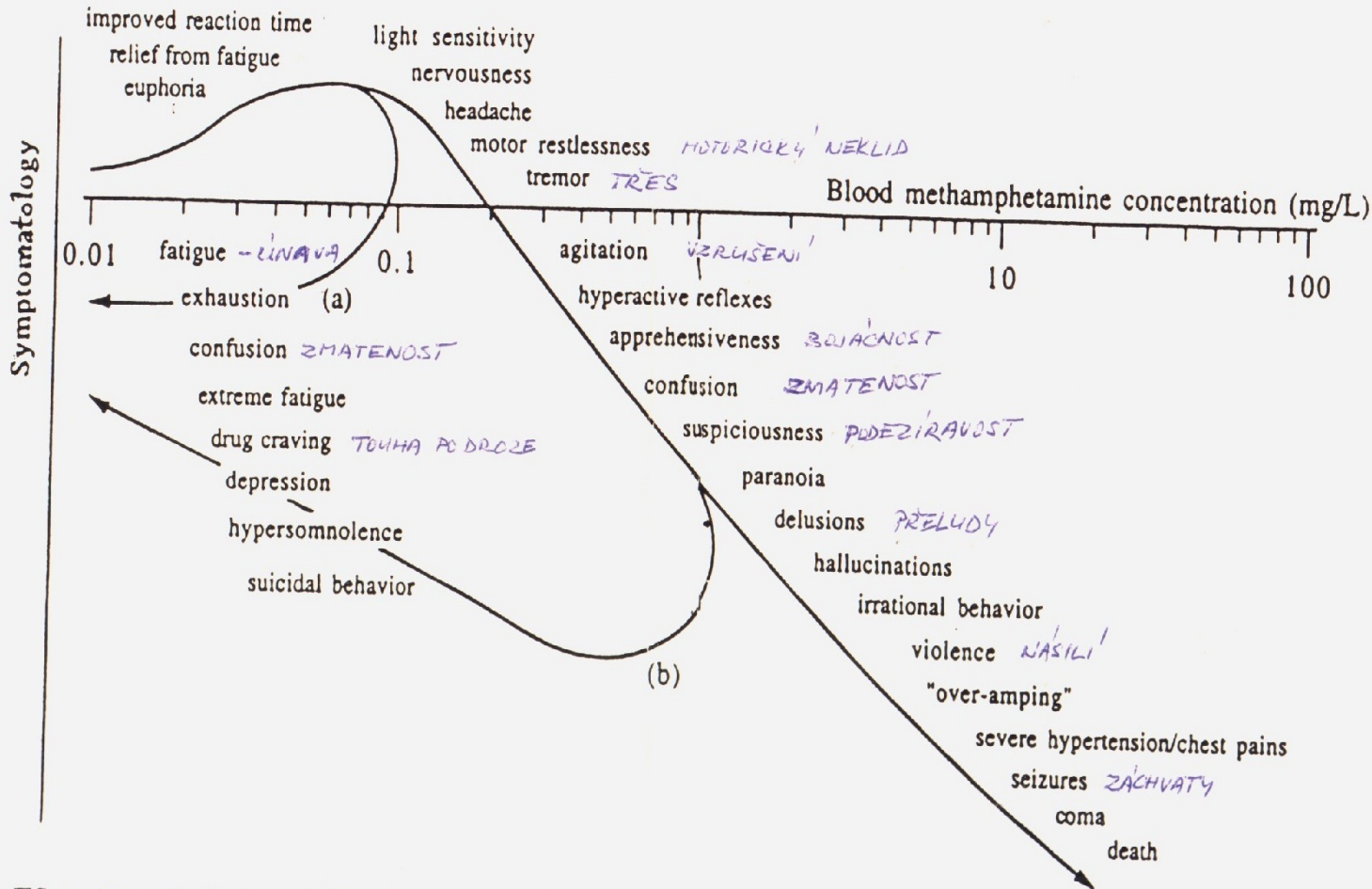


FIG. 1—Hysteresis plot showing effects of methamphetamine that impact driving performance with respect to blood methamphetamine concentration (mg/L). The figure shows examples of withdrawal effects from (a) low dose and (b) high dose drug use.

předávkování : psychomotorický neklid, optické a akustické halucinace, panický strach, agresivita, pokles krevního tlaku, poruchy srdečního rytmu, zvýšení tělesné teploty

Dlouhodobé užívání : přeceňování schopností, stav vyčerpanosti a postupné devastace organismu

Extáze: pád zábran, dehydratace organismu, přehřátí

..farmakokinetika metamfetaminu:

$T_{1/2} = 12 - 34$ hod.

vylučování: několik dní

Doba průkazu v moči asi 3 dny, individuální vylučování, dle pH moči

Synonyma pro metamfetamin : perník, kokain po česku..

Ukázka domácí laboratoře tablety extáze



ZÁVISLOST MORFINOVÉHO TYPU (opiáty)

charakteristika závislosti : psychická závislost,
rychlý rozvoj **somatické** závislosti
tolerance

opium ze sušené šťávy nezralých makovic (morfin, kodein, papaverin, thebain)

morfin - analgetické účinky

kodein (metylmorfin) - tlumí kašel

heroin (diacetylmorfin)

náhražky morfinu : pethidin (Dolsin), tilidin (Valoron), **methadon**

BRAUN = hydrokodon (po domácky vyrobený z léčiv obsah. kodein)
příměsí kodein, dihydrokodein, hydromorfin

účinky (heroin): intravenózně

akutní stav: zvýšená frekvence dýchání, zúžené zornice, sucho v ústech, omezená fce peristaltiky = zácpa
po 10 - 15 min. flash (záblesk), intenzivní návaly radosti, srdečnost, uvolnění, pocit dobrého zdraví
ztráta bolesti tělesné i psychické, (euforie - ze zklidnění až otupení, tlumení stresu, starostí, tísně, impulsy vnější i vnitřní jsou vnímány bez naléhavosti)

abstinenční příznaky: vodnaté oči, silně rozšířené zornice, slinění, nevolnost, zvracení, G.I. potíže, průjmy, třes

Užívání heroinu - snižování potřeby jídla, sexu, křeče, u žen poruchy menstruace.

Vedl. příznaky: trvalá malátnost, apatie, poruchy spánku, úpadek fyzické kondice, mezi dávkami návaly úzkosti s int. emocionálními konflikty..

farmakokinetika heroinu:

heroin → 6-MAM → morfin

$T_{1/2}$ 3 - 20' 2 - 3 hod.

v moči po poslední dávce detekce 3 dny

OPIOIDY - FARMAKOKINETIKA

látka	dávka /mg/	délka účinku /hod/	biol. dostupnost /%	T _{1/2} /hod/	analget. účinnost	návyk
Morfin	10i.v. 60pa.	4	10-20	3	1	+++
Heroin	5i.v. 60pa.	4	3-20	min	1,5	+++
neprenidin pethidin	75i.v. 300pa.	2	50	3	0,125	+++
nethadon	10i.v. 20pa.	68	80	48-72	3	+++
buprenorfin	0,4i.m.	8	10-20	5	25-50	nízka
fentanyl	0,1i.m.	1	10	3-4	50	+++
sufentanyl	0,02(i.m.)	0,5	10	2,5	500	+++

ZÁVISLOST KOKAINOVÉHO TYPU

kokain . HCl = bílý prášek (řezaný mastkem, jasanovým cukrem, (z listů koky) amfetaminy)

charakteristika závislosti : silná psychická závislost

**aplikace: šňupání, injekční (sůl HCl - vodný roztok)
kouření (CRACK = volná baze - kouření ve zvláštních dýmkách
ve směsi s tabákem ev. marihuanou)**

**účinky: euforie = stimulační, dráždivé, zvýšená představivost, rozhodnost.
tlumí pocity hladu i únavy, zvyš. psych. i fyzické výkonnosti**

**negativní účinky: výbušné chování, agresivita, poškození tkání v místě
aplikace, podráždění (neklid, excitace), sluchové i
zrakové halucinace**

uživatel se dostává do stavu úplného fyzického vyčerpání

Erythroxylaceae

Erythroxylaceae



Erythroxylum coca Lam.
Erythroxylum coca Lam.



předávkování :

na psychické úrovni: podrážděnost, neschopnost se soustředit, pocity stresu, vzrušení, nervozita, ztráta vědomí, paměti, pocity zmatenosti, pronásledování halucinace

na fyzické úrovni: neobvyklé držení těla, chvění rtů a hlasu, neuróza, silné pocení s třesem, rozšířené zorničky, nepravidelný tep, pocity nevolnosti, nespavost, impotence, bolesti svalů

CRACK - nebezpečí předávkování, vysoká návykovost

farmakokinetika kokainu:

$T_{1/2} = 0,7 - 1,5$ hod (BE 5 - 8, ME 3,5 - 6 hod.)

v moči po jednorázové dávce: 3 - 6 hod.

při chronickém užívání: až 5 dnů

DESIGNER DRUGS (Rave drugs)

Co je to RAVE kultura ?

PLUR (Peace, Love, Unity, Respect)

tanec celou noc, hlučná hudba s jednotvárným rytmem

užívání RAVE tablet

- amfetaminy
- methylenedioxy-phenylalkylaminy (ecstasy)
MDA, MDMA, MDEA, PMA, PMMA,
- piperaziny
- pyrrolidino-propio-phenony (PPPs)
- GHB (gama-hydroxy butyrate, liquid ecstasy)
- ketamin
- prolintan
- tryptaminy
- PCP (phencyclidin, "andělský prach")
- N_2O (*rajský plyn, laughing gas*)

symptomy předávkování :

tachykardie, arytmie, hypertermie, záchvaty, koma, mydriáza = rozšířené zornice

rave = blouznit

Knockout drops

GHB

flunitrazepam (Rohypnol)

chloral hydrát

extáze

ketamin

Halucinogenní houby

- Lysohlávky – psilocybin

Menší dávky – euforie, smích, hovornost, pohoda

Vyšší dávky - zrakové iluze, deformace předmětů a zvuků, stavy podobné LSD ,

- Muchomůrka pantherová – amanita pantherina
- Muchomůrka červená – Amanita muskarina

GHB (γ -hydroxybutyric acid) =

TEKUTÁ EXTÁZE

-užívateľská synonyma: liquid X, liquid E,

-liquid Ecstasy, Gaba, Gábina, Easy Lay, prase, čuně, mýdlo, scoop ...



- biologický prekurzor GBL (γ -hydroxybutyrolakton) - potravinové doplňky pro sportovce, především kulturisty (GHB se jako „aktivátor“ HGH /lidského růstového hormonu/ pro svůj podpurný účinek růstu svalové hmoty, a má schopnost odbourávat tuky)

- „taneční“ droga s anestetickým účinkem, jejíž požití vyvolává euforické a halucinogenní stavy

- bílý prášek s výraznou slanou chutí, bez zápachu, ve formě tablet a kapslí, dnes převážně jako čirá kapalina (tzv. tekutá extáze) aplikovaná nejčastěji přidáním do nealkoholického nápoje především na diskotékách, v nočních klubech a na rave-párty

DĚKUJI ZA POZORNOST

DOTAZY