

MUNI
MED

FAKULTNÍ
NEMOCNICE
U SV. ANNY
V BRNĚ



Systematická toxikologická analýza

Andrea Brzobohatá

1 Ústav soudního lékařství Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity



Uplatnění **A N A L Y T I C K É** 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



ROZDĚLENÍ TOXICKÝCH LÁTEK

(podle izolace)

Těkavé : etanol,
rozpouštědla (toluen, aceton..) metabolity v moči
ethylen glykol (Fridex)

Anorganické jedy : kovy
kyanidy (CN⁻)
oxid uhelnatý

Extraktivní látky : LÉČIVA

NÁVYKOVÉ LÁTKY (drogy)

AGROCHEMIKÁLIE



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



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

- **antidepresiva, anxiolytika - TCA, benzodiazepiny**
- **neuroleptika - phenothiaziny**
- **psychostimulancia**

Antiepileptika (DPH, primidon, valproát.. monitorování)

Antiparkinsonika (biperiden=Akineton, Triphenidyl..)

beta-blokátory

Antitusika - opiáty (kodein, folkodin)



Toxikologické vyšetření

a) **kdy**: důvod (co od výsledku očekávám)

intoxikace, vyloučení intoxikace, podezření na toxikomanií, kontrola terapie (pochybnost, zda pacient užívá terapii), pro účely orgánů činných v trestním řízení

b) **materiál**: odběr co nejdříve

krev: 10 ml (bez konzervačních přísad, zkumavka uzavřená, uvést datum a

čas odběru); těkavé látky, případně kvantita

moč: 50-100 ml (lépe však nějaká než žádná); možnost odběru i po dalším

časovém úseku

žaludeční výplach - první podíl

c) **informace**

diagnóza, informace o stavu pacienta, o podané či užívané terapii, doličné předměty



ODBĚR BIOLOGICKÉHO MATERIÁLU K TOXIKOLOGICKÉMU VYŠETŘENÍ

soudní pitvy - na příkaz policie

zdravotní pitvy - určuje ohledávající lékař

odběr tělních tkání a tekutin do čistých uzavíratelných nádob

těkavé látky : **krev, mozková a plicní tkáň**

ostatní jedy : **moč, žaludeční (ev. střevní) obsah,
část jater a ledvina**
(alternativní materiál : sklivec, žluč, vlasy)

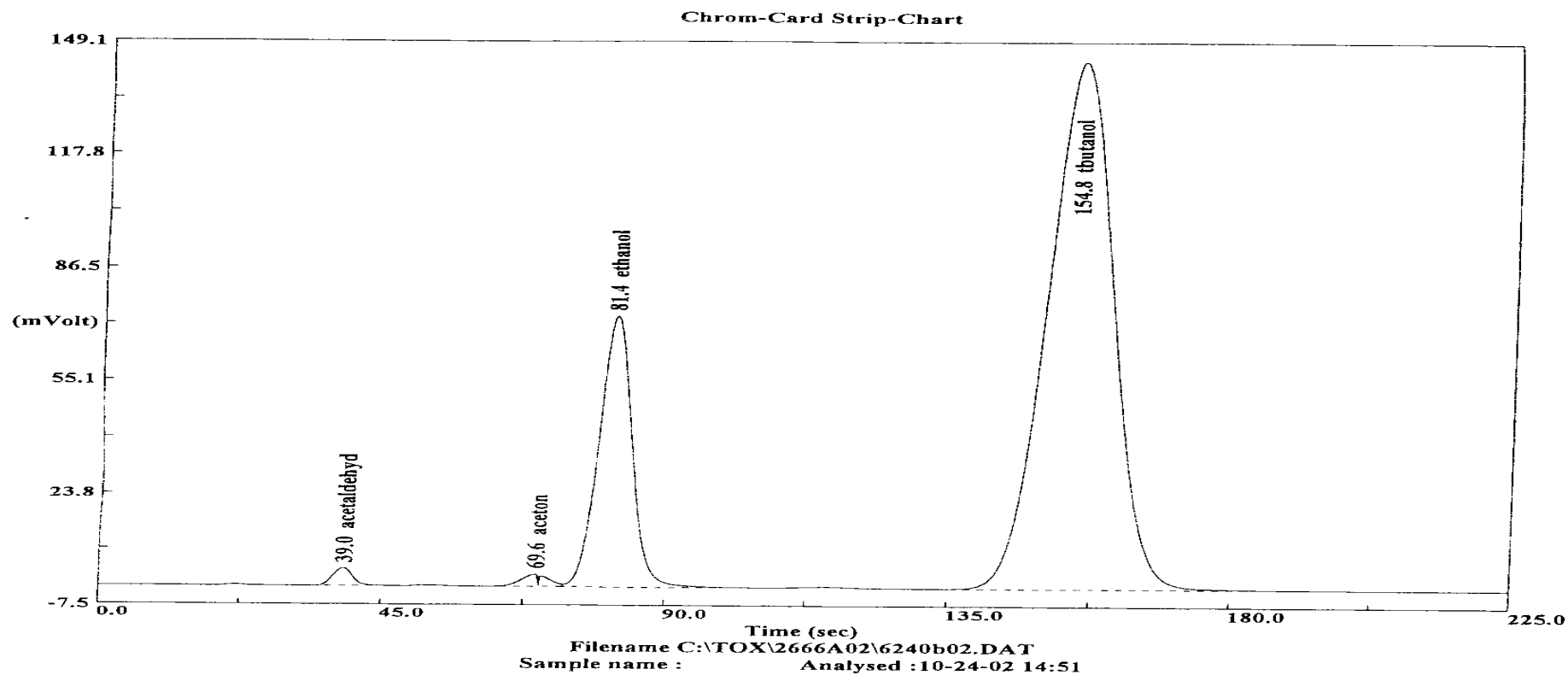
dolichné předměty : např. zbytky tablet, blistry od léků, sklenice se
zbytky nápojů, tekutin, inj. stříkačky a pod.

konzultace pitvající lékař - toxikolog



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



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)



Výpočet hladiny alkoholu v čase t

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

kde a ... požitá 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

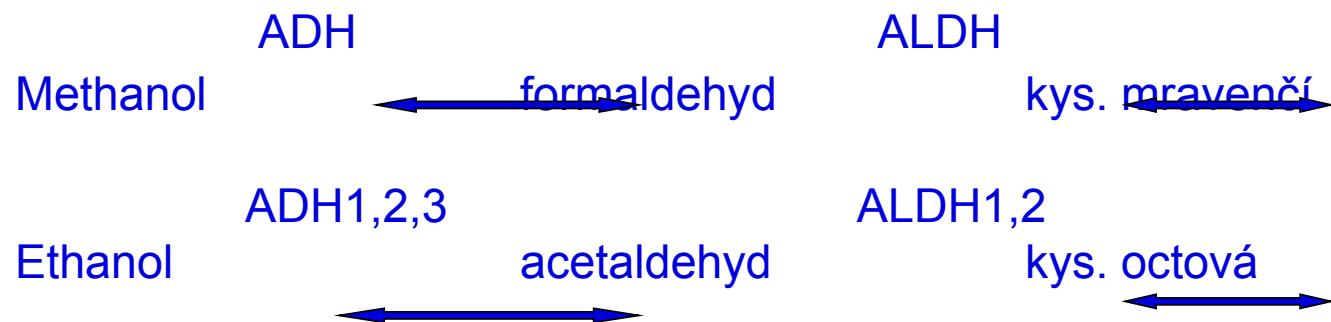


Hodnocení alkoholu

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



Metabolismus alkoholů:



ADH – alkohol dehydrogenáza
ADLH – aldehyd dehydrogenáza



METHANOL

- Methanol
- nejčastěji bývá požit záměnou za ethanol. Vstřebává se dobře kůží, plicemi, tyto expozice mohou vést k závažným intoxikacím. Vydechuje se nezměněn plicemi 30 –60 %, zbytek se oxiduje na formaldehyd a na kyselinu mravenčí. Detoxikace pomocí kyseliny listové je individuálně
- rozdílná, oxidace na konečné produkty oxid uhličitý a vodu je pomalá, hrozí kumulace kyseliny mravenčí. Nastává těžká metabolická acidóza způsobená kyselinou mravenčí napadající oční nerv. Poruchy vidění se projeví s latencí 24 hod. mlhavým viděním, světelnými záblesky, pocity oslnění nebo změnami barevného vidění.
- Na očním pozadí nastává hyperémie a edém. Mravenčany poškozují buňky sítnice snížením aktivity cytochromoxidázy a tím zásobování sítnice kyslíkem. Slepota je popsána po požití 15 ml methanolu, smrt po 30 –240 ml. Metabolismus u methanolu je asi 6x pomalejší než u ethanolu. Eliminační poločas methanolu je 8 – 18 hod., při léčbě ethanolem se prodlužuje na 30 hod., při hemodialýze se zkracuje na 2 hod.
- Léčba: antidotum ethanol, podávaný per os (první pomoc 40 –80 ml ethanolu) nebo v 5% koncentraci i.v. v infuzi glukózy, hladina se udržuje 1 – 1.5 promile. Podává se kyselina listová, která urychluje rozklad kyseliny mravenčí. Při hladině methanolu v krvi nad 0.4 promile nebo kyseliny mravenčí nad 200 mg/l je indikována hemodialýza.
- Antidotum je fomepizol(4 – methylpyrazol, Antizol) inhibující alkoholdehydrogenázu, vysoká cena.

NÁVYKOVÉ LÁTKY

TLUMIVÉ

somatická závislost
abstinenční syndrom
tolerance

Opiáty :

Heroin
Morfin
Codein

hypnotika, sedativa, analgetika
neuroleptika

EXCITAČNÍ

psychická závislost

tolerance

Syntetické aminy:

Metamfetamin (Pervitin)
Amfetaminy
Extáze (metylendioxy -)
Fenmetrazin, Efedrin..

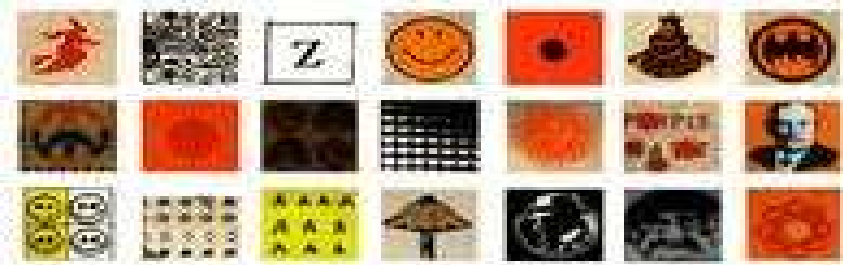
Cocain
THC (marihuana, hašiš)
IMO + EtOH !

halucinogeny :

LSD
mescalín
psylocybin (lysohlávký)
atropin (durman)
antiparkinsonika -biperiden
trihexyphenidyl
orphenadrin

těkavé látky - sniffing
toluen, trichlorethylen







MED





MED





MED





MED





MONI
MED



LSD a psilocybin – podobné účinky

- Forma tripů (známek) či krystalů (tmavomodré či zelené). Perorální užití postupným rozpouštěním.
- V současnosti užívání vázané na subkulturní prostředí.
- Nástup účinků po krátké době latence, vázaný na množství užití drogy, doprovázen pocitem chvění, neschopností ovládat pohyby, závrať i nevolnost.
- Nižší dávky – iluze a pseudohalucinace, sklon k ornamentalizaci, výskyt barevných kaleidoskopických obrazců, mírná euforie, dobrá nálada. Možnost i nepohody, úzkosti.
- Vyšší dávky- intenzivní halucinace bez možnosti ovlivnění vůlí, možnost jevů depersonalizace (možnost i pocitu chybění končetiny) a derealizace (odcizení vlastního těla)

GHB (g-hydroxybutyric acid) = TEKUTÁ EXTÁZE



-užívateľská synonyma: liquid X, liquid E,

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

- biologický prekurzor GBL (g-hydroxybutyrolakton) - potravinové doplňky pro sportovce, především kulturisty (GHB se jako „aktivátor“ HGH /lidského růstového hormonu/ pro svůj podpůrný 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



ZÁVISLOST na drogách TYPU HAŠIŠE (kanabinoidy)

zdroj: konopí seté (dvoudomá rostlina)

složky: cannabiol, cannabidiol, THC-tetrahydrocannabinoly

cannabigerol, cannabichromen = bezdusíkaté fenolové látky

marihuana - sušené části rostlin (proměnlivé složení)

hašiš - pryskyřice

ganja - kvetoucí vršky samičích rostlin spec. pěstovaných

bhang - sušené samičí rostliny

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**



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

zhoršení motorických schopností: odhadu, koordinace pohybů a schopnost 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

farmakokinetika Δ -9-THC:

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

v moči po jednorázové aplikaci: 1-3 dny

při chronickém užívání: střední doba 27 dnů



SPICE – syntetické cannabinoidy

- Jsou to látky účinkující podobně jako THC
- JWH-073, JWH-018, JWH-081, JWH-122, JWH-200, HU-250, JWH-398, AM-694, 2201, CP-47, 497... (novela zákona č. 167/1998 z 2011) Jsou rozpustné v tucích a některé potentnější než THC, chemicky jsou velmi odlišné, těžko prokazatelné (laboratoře nedisponují jejich spektry ani standardy), nemají korektní farmakolog. a toxik. výzkumy.
- Dle experimentu na dobrovolnících po 1 cigaretě „Spice Diamond“ došlo k zarudnutí spojivek, zvýšená tepová frekvence, sucho v ústech a změna vnímání a nálady. V psychomotorických testech nebyly změny viditelné, ale dobrovolníci tvrdili, že cítí zhoršení. Hlavní účinky odezněly po 6 hod.
- Tyto látky nedávají pozitivní testy na cannabinoidy.





ZÁVISLOST AMFETAMINOVÉHO TYPU (syntetické drogy)

**charakteristika závislosti : psychická závislost
tolerance**

amfetamin (dříve lék Psychoton)

metamfetamin (Pervitin)

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

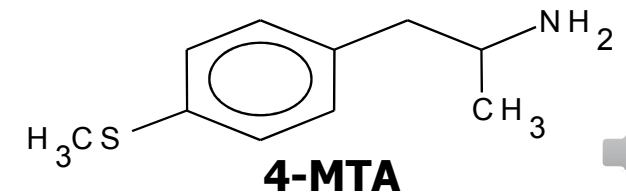
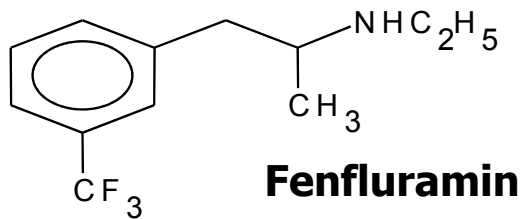
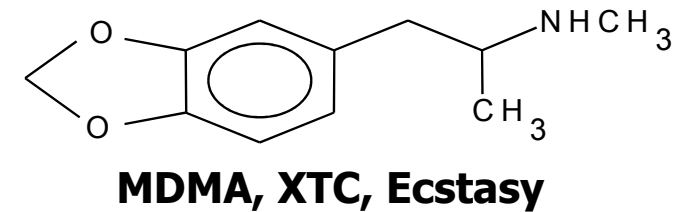
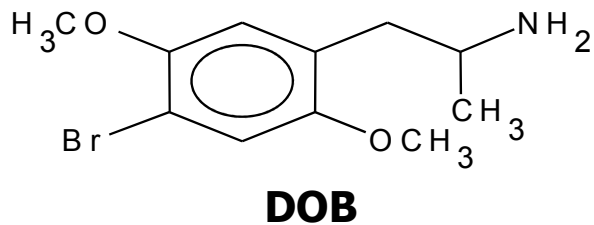
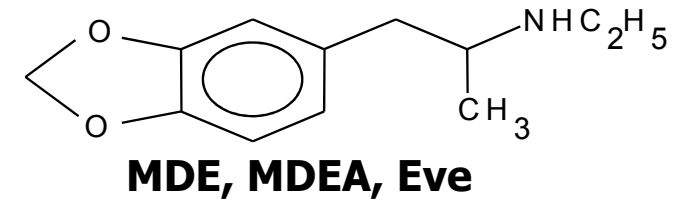
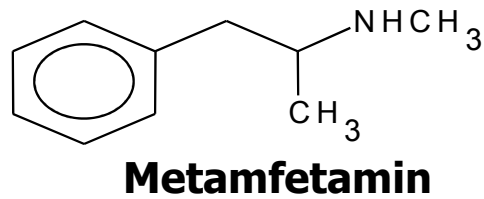
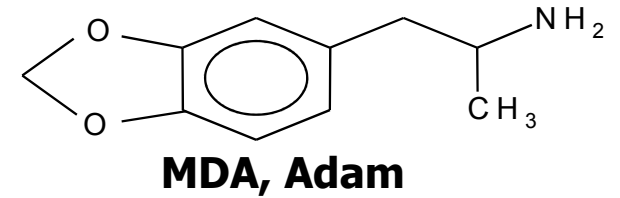
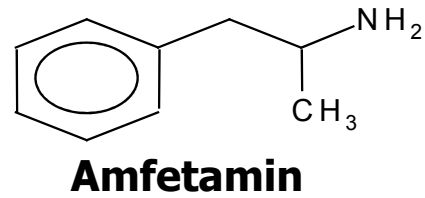
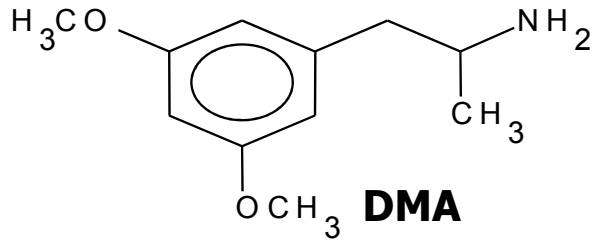
thio- 4-MTA

**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**

tolerance : zvyšování dávek až na g



Deriváty amfetaminu



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.

vyučování: několik dní



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
- prolantan
- tryptaminy
- PCP (phencyclidin, "andělský prach")
- N₂O (rajský plyn, laughing gas)

symptomy předávkování :

tachykardie, arytmie, hypertermie, záchvaty, koma, mydriáza

rave = blouznit



Možné prekurzory nelegální výroby metamfetaminu z řad volně prodejných léčiv

	indikační skupina	prekurzor mA	obsah prekurzoru	další složky
TUSSILEN	expektorans	efedrin hydrochlorid	20 mg/10 ml balení	
NUROFEN Stopgrip	nesteroidní antirevmatikum, analgetikum	pseudoefedrin hydrochlorid	30 mg/tbl. (12 tbl./balení)	Ibuprofen
MODAFEN	nesteroidní antirevmatikum, analgetikum	pseudoefedrin hydrochlorid	30 mg/tbl. (10 tbl./balení)	Ibuprofen
DISOPHROL Repetabs	antihistaminikum	pseudoefedrin	120 mg/tbl. (8 tbl./balení)	Dexbromfeniramin maleinát



Extáze

Od 80 let minulého století jedna z hlavních tanečních drog. Distribuovaná ve formě tablet. Účinnou látkou je metylendioxyamfetamin. Běžná dávka je 50-150 mg a způsobuje 4-6 hodin euforie a sounáležitosti, vyvolává empatii – entaktogen. Její stimulační účinky umožňují intenzivní tanec bez pocitu únavy. V současnost jsou na trhu tablety často obsahující 10-40mg, místo původních 60-100 mg. Nevyrovnanost trhu způsobuje možné intoxikace. Vyvolává pocity na zvracení, závrať, rozmazané vidění, hypertermii, dilataci zornic.

Je často kombinovaná s jinými drogami.

Eliminační poločas je 8 hodin. Reagují na ni pozitivně amfetaminové imunochemické sety.

FAKE EXTÁZE

- Analoga vyskytující se v tabletách vydávaných za extázi.
- MDA – má více stimulačních a neurotoxických účinků než extáze.
- MBDB, 2C-T-7, 2c-T-2 – více entaktogenní i halucinogenní
- 4-MTA, PMA, PMMA – nejnebezpečnější náhražky. Jejich užití je spojeno s rizikem rozvoje serotoninového syndromu. Mají opožděný nástup účinku.
- 2C-B, 2C-I – jsou na pomezí mezi entaktogeny a halucinogeny
- V 80. letech min. století obsahovalo 80% tablet skutečnou extázi, v současnosti je poměr téměř opačný.

Mefedron

Nejrozšířenější LEGAL HIGH v posl. 4 letech.

Je to 4-methylmetcathinon (4 –MMC), derivát cathinonu obsaženém v rostlině Catha Edulis.

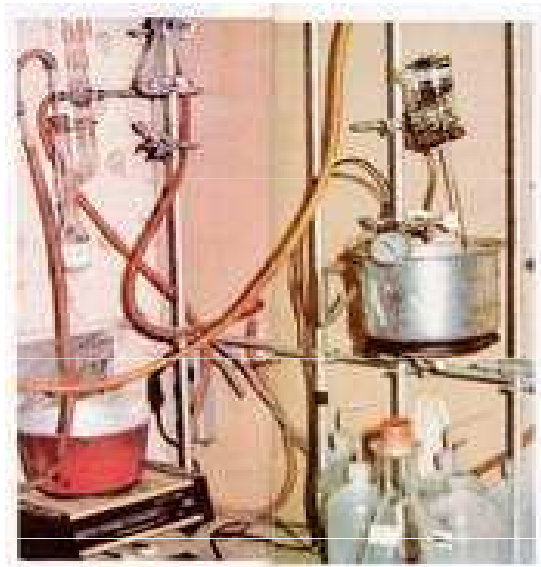
Vyvolává pocit energie, euforie, zrychlené myšlení, hovonost i halucinace. Zhoršuje koncentraci, krátkodobou paměť, vyvolává deprese a panické reakce až paranoiditu. Běžná dávka je 25-250 mg při perorálním užití a účinek se projeví během 15-45 minut a trvá asi 2-3 hodiny. Po intravenózní aplikaci začíná účinkovat během 15 minut, ale jen asi 30 min. Často je užívána opakovaně v průběhu 1 večera.

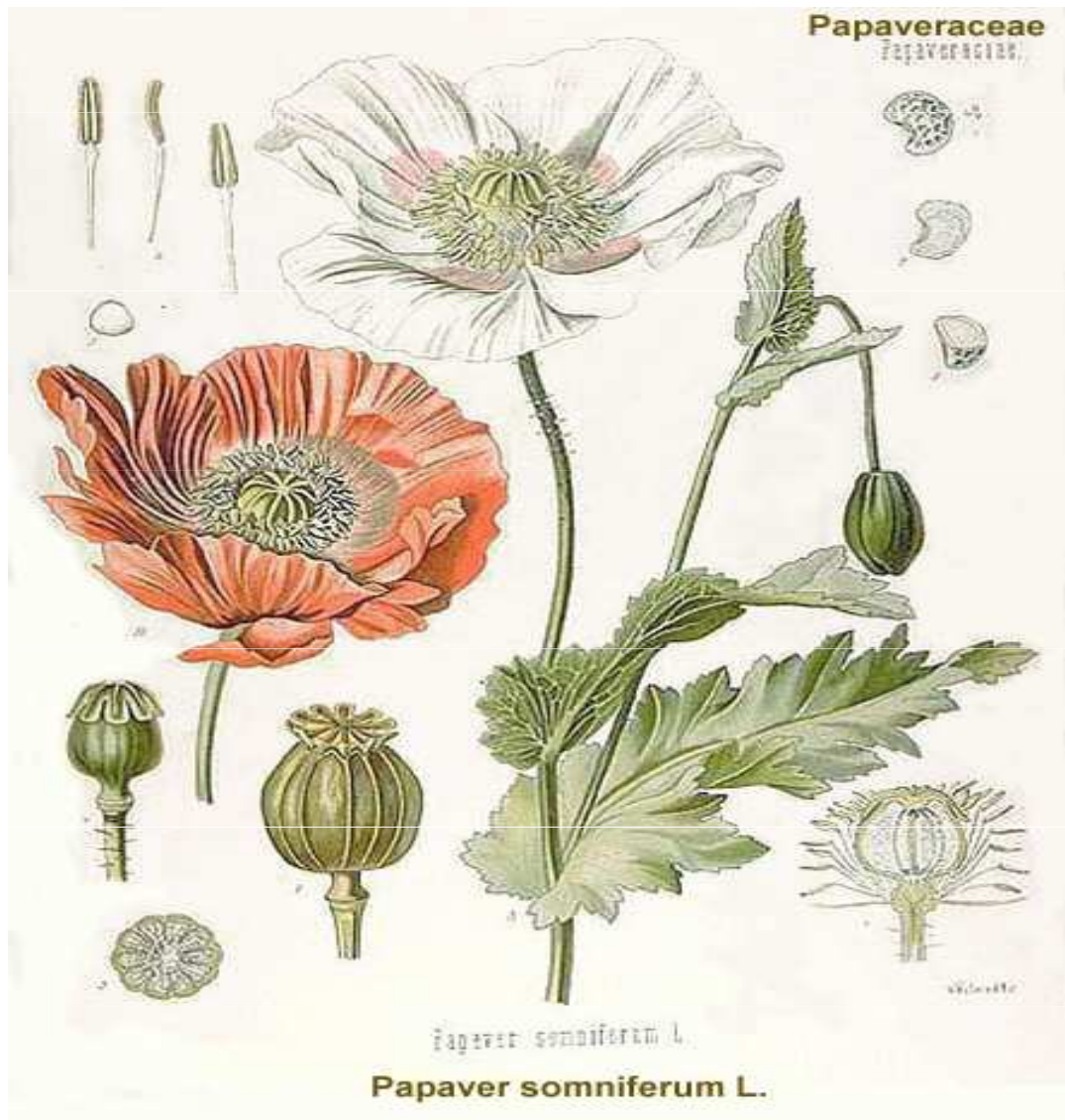
Droga distribuována v internetových obchodech v čistotě kolem 95 % (jako hnojivo, dovoz z Číny). V ČR v novele jako nová položka č.27.

Průkaz pouze GC-MS nebo LC-MS

METYLON,BUTYLON,MDPV,METCATHINON

- Většinou nekontrolované substance prodávané ve formě čistých látek i tablet v internetových obchodech. Opět Čína. Nejsou dostupné žádné relevantní farmakologické informace. Pouze popisy uživatelů.
- Metylon- od r.2004 na trhu. Běžná dávka 50-300 mg. Údajně účinky podobné extázi, ale 3x slabší.
- Butylon- od r.2008 na trhu. Běžná dávka 50-200 mg. Účinky opět podobné extázi
- MDPV- tzv. nový mefedron Běžná dávka v jednotkách max. desítkách mg. Je to mírné stimulantium.
- Metcathinon- MCAT, derivát efedrinu, v EU již kontrolován. Účinky podobné metamfetaminu. Užívá se šňupáním i intravenózně. Běžná dávka 50 -300 mg.Syntetizuje se z pseudoefedrinu.
- Průkaz GC-MS, LC-MS





ZÁVISLOST MORFINOVÉHO TYPU (opiáty)

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

morfin - analgetické účinky

kodein (metylmorfin) - tlumí kašel

heroin (diacetylmorfin)

**opioidy - ethylmorfin (Diolan), folcodin (Neocodin), dihydrokodein
(DHC continus), hydrokodon, oxykodon (Oxycontin),
hydromorfon**

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
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	10 i.v. 60 p.o.	4	10-20	3	1	+++
Heroin	5 i.v. 60 p.o.	4	3 - 20	min	1,5	+++
meperidin	75 i.v.	2	50	3	0,125	+++
pethidin	300 p.o.					
methadon	10 i.v. 20 p.o.	6-8	80	48-72	3	+++
buprenorfin	0,4 i.m.	8	10-20	5	25-50	nízká
fentanyl	0,1 i.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



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



Základní příznaky testu bdělosti

skupina	puls	Tk	zornice	nystagmus	pohyb očí
stimulancia	+/-	^	dilatace	chybí	trhavý
depresiva	-	-	normal	ano	pomalý
marihuana	+	+	normal	chybí	pomalý?
opioidy	-	-	malé	chybí	pomalý



Informační toxikologická služba

Praha

tel.: 224 91 92 93

