

Toxikologické vyšetření

Mgr. Zuzana Stražilová

Dle přednášky Mgr. Jany Pinkavové

Toxikologie

- **nauka o jedech, jejich vlastnostech, účincích na organismus a léčbě otrav**
- **Jed** - látka, vyvolávající po vniknutí do organismu (i v malém množství) jeho poškození
- řadí se mezi cizorodé látky tzv. **xenobiotika** (látky, které se v organismu přirozeně nevyskytují)
 - i účinné léky se mohou při předávkování projevit jako jedy
- nejčastější otravy: etanol, oxid uhelnatý, léky, drogy

Hlavní toxikologická odvětví

- **Environmentální**
- **Klinická**
- **Forenzní**
- např. vojenská, veterinární, průmyslová, farmaceutická, experimentální

Způsob intoxikace

- **Jedy** – pevné, kapalné, plynné

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

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 na jed**
- **Předchozí poškození cílového orgánu** (játra – hepatotoxická látka)
- **Vzájemné interakce**

Příčiny otrav:

- úmyslné (sebevražda, toxikomanie, doping)
- náhodné

Účinek jedu

Dávka

- **Toxická** - nejmenší množství jedu, schopné vyvolat příznaky otravy
- **letální (LD₅₀)** - vyjadřuje individuální citlivost organismu k jedu, obvykle se udává LD₅₀ = dávka, která vyvolá smrt 50 % postižených
- **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, prac. prostředí ...
- **nejvyšší přípustný limit v biol. materiálu** - konc. považována za bezpečnou u osob při styku s jedem (např. 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) či vylučování jedu (ledviny)

- Jed se **vylučuje** 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 úzkou 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)

Biologický materiál

Expozice	Biologický materiál
Bezprostředně	Vydechovaný vzduch
Hodiny	Krev, žaludeční obsah
Hodiny až dny	Krev, moč
Měsíce až roky	Vlasy (1cm cca 1 měsíc)
Půl rok a víc	Nehty (v koncové části nehtů zhruba za 6 měsíců)

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. δ -aminolevulové a koproporfyirin III
 - při otravě organofosfáty klesá aktivita cholinesterázy v krvi
- **jiné poškození organismu** – př. otrava kadmíem způsobuje poškození buněk tubulu ledvin

Metody stanovení

- **Screeningové**
 - rychlé, dostatečně specifické, méně citlivé, kvalitativní analýza
 - Skupina příbuzných látek

- **Speciální**
 - Stanovení konkrétní látky (např. ethanol)

Metody stanovení

- **Chromatografické** – TLC, GC -MS, HPLC-MS
- **Spektrální analýza** – UV, IR, AAS
- **Imunochemické metody** – EIA (EMIT, ELISA), KIMS, chemiluminiscence (LIA), fluorescenční (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 APTT, 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 dializačního 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 **HgCl₂** , 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 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, průjmy, 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

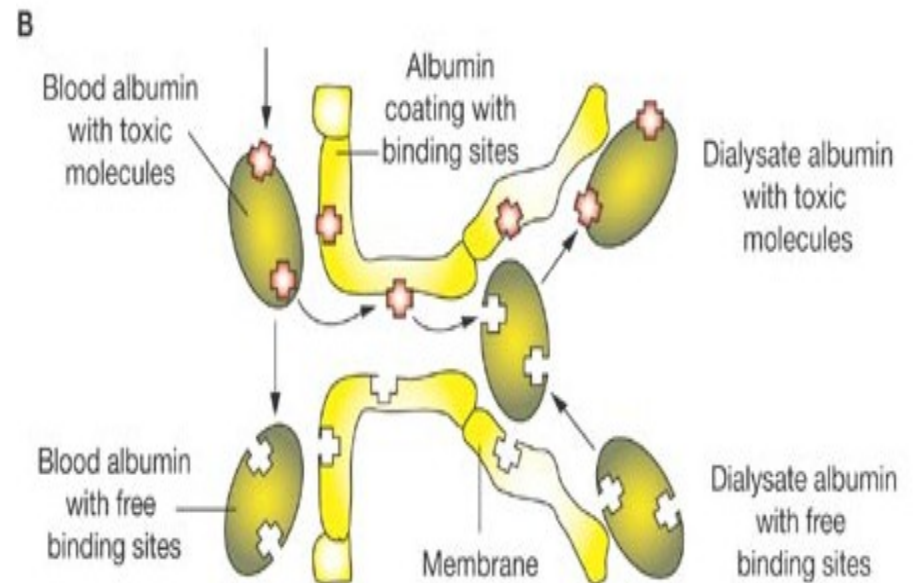
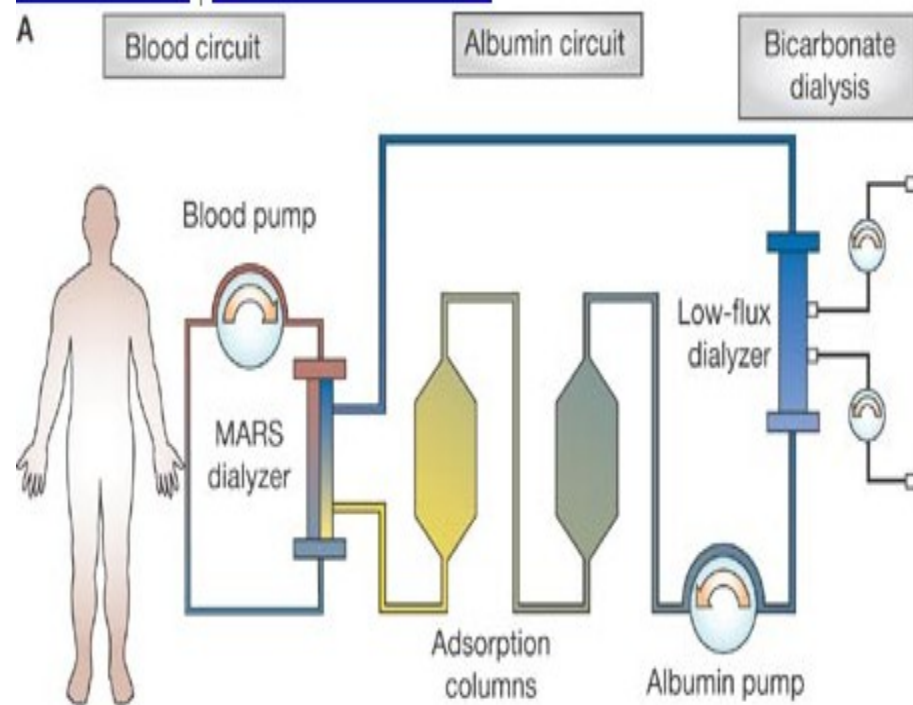
MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) –tzv. „umělá játra“

- 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, „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 Ostatní v sekci Kontakty