

# 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 abusus drog, vývoj tolerance

## Jedy a mechanismus poškození

- Poškozující funkci cílových orgánů. Toxicita je funkcí koncentrace na cílových orgánech, receptorech.
- Poškozující buňky vyvolávající **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

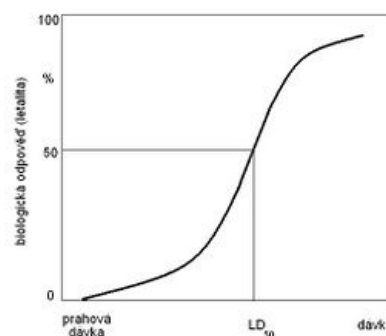
- Účinek *versus* dávka
- nelineární vztah
- semilogaritmická závislost

(účinek vs. log dávky)

(toxicita vs. log dávky)

LD<sub>50</sub> – 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 = LD<sub>50</sub> / ED<sub>50</sub>
- vyšší hodnota, vysoká toxická dávka
  - tj. bezpečnější lék a menší riziko otravy

Klasifikace toxických látek podle velikosti LD<sub>50</sub>

Chemická látka	LD <sub>50</sub>
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

LD<sub>50</sub> pro člověka při perorálním podání – např:

Chemická látka	LD <sub>50</sub> (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 – LD<sub>50</sub> – 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 <sub>50</sub> 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	

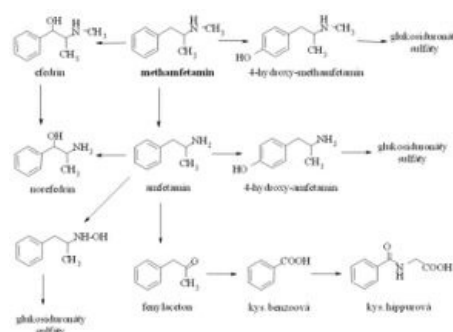
## Mezidruhová variabilita metabolismu methamfetaminu

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

Králík: amfetamin, oxidativní deaminace; ale redukce fenylacetonu, 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
- **Esymáci:** 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.