



TOKSIKOLOGIJA

-osnovni principi-



Katarina Černe

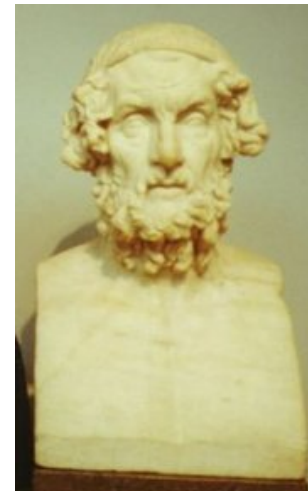
Farmakologija z eksperimentalno toksikologijo,
predavanje 8. december 2011

TOKSIKOLOGIJA – IZVOR BESEDE

- *toxicon – toxikon* (grš.) =
strup, ki ga uporabimo na puščici



- Homer (850 pr.n.š.) je v svojih epskih pesnitvah Odesiji in Iliadi omenjal strupene puščice.

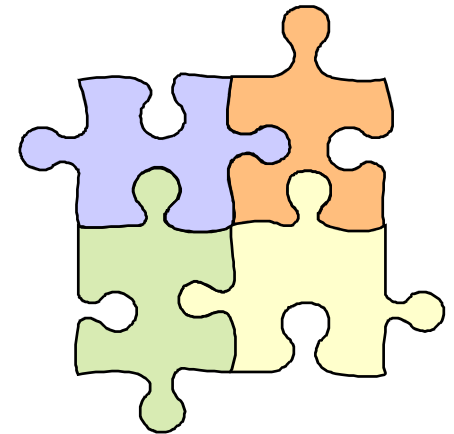


TOKSIKOLOGIJA – DEFINICIJA

Toksikologija je multidisciplinarna veda,
ki preučuje *škodljive učinke* kemikalij na biološke sisteme.

PODROČJA TOKSIKOLOGIJE

- Mehanicistična toksikologija
- Deskriptivna toksikologija
- Regulatorna toksikologija
- **Klinična toksikologija**
- **Forenzična toksikologija**
- Industrijska ali poklicna toksikologija
- Epidemiološka toksikologija
- Okoljska toksikologija
- Toksikokinetika
- Celična in molekularna toksikologija
- Toksikologija ciljnih organov
- Glede na učinke: mutagenost, kancerogenost, reprodukcijska toksikologija, imunotoksikologija.
- ...



ŠKODLJIVI UČINKI

So posledica:

1. vpliva na različne dele posameznih celic
2. interakcije s fiziološkimi procesi
3. neposrednega kemičnega delovanja na tkiva

ŠKODLJIVI UČINKI - 1

So posledica škodljivega vpliva na različne dele posameznih celic.

Primer: membrana - **lipidna peroksidacija**

Iniciatorji so predvsem reaktivne kisikove spojine (ROS).

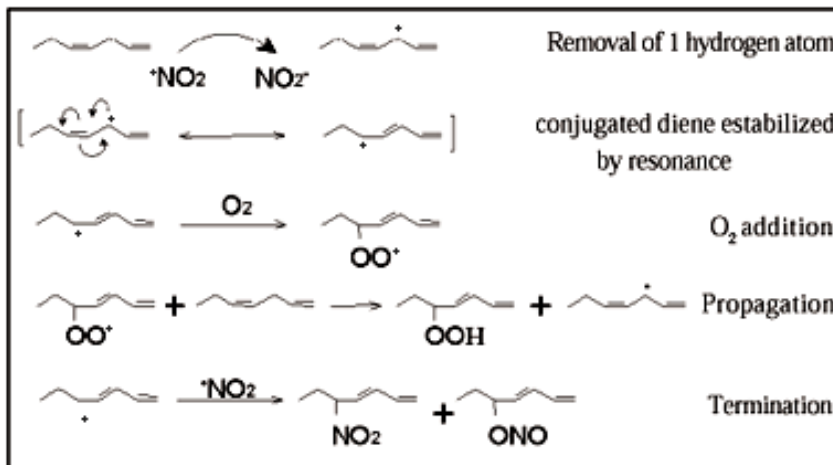
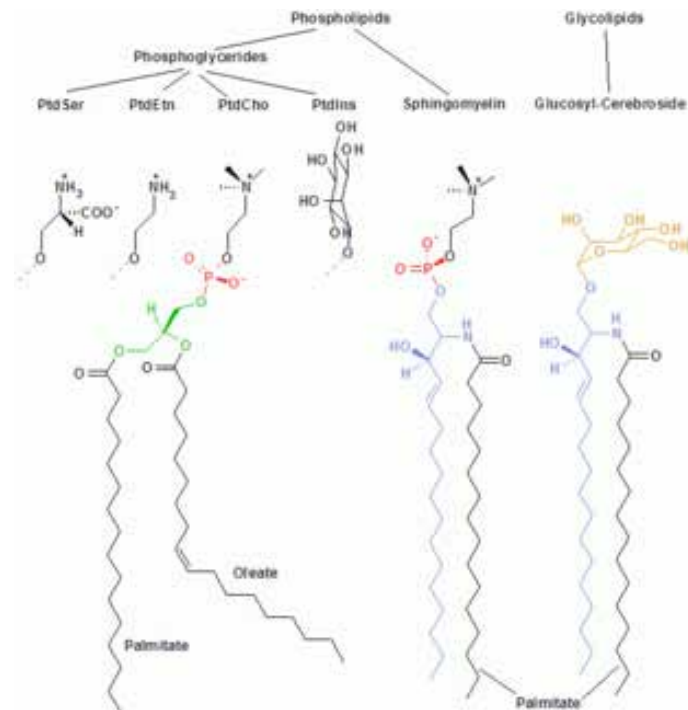


Fig. 2 - Process of lipid peroxidation induced by $\cdot\text{NO}_2$. The $\cdot\text{NO}_2$ radical initiates removal of 1 hydrogen atom from a polyunsaturated fatty acid, resulting in a conjugated diene that reacts with an oxygen molecule, forming lipid peroxide. The lipid peroxide removes 1 hydrogen atom from a second fatty acid, forming a lipid hydroperoxide and a second conjugated diene. The conjugated diene may react with the $\cdot\text{NO}_2$ radical, forming nitrated products.



ŠKODLJIVI UČINKI - 2

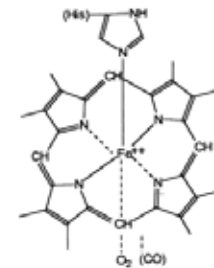
So posledica škodljive interakcije s fiziološkimi procesi.

Primer: vezava ogljikovega monoksida (CO) na:

- hemoglobin,
 - mioglobin,
 - encime dihalne verige.
-
- CO je plin brez vonja, ki nastane pri nepopolnem izgorevanju snovi, ki vsebujejo ogljik (požar, izpušni plini, peči).
 - CO je eden najpogostejši vzrokov smrti pri zastrupitvah.
 - Vzrok smrti: možganski edem in zastoj srca ter dihanja zaradi hipoksije miokarda.

ŠKODLJIVI UČINKI - 2

- CO ima 250-krat večjo afiniteto do hemoglobina kot kisik.
- Nastali karboksihemoglobin (HbCO) zmanjša kapaciteto krvi za prenos kisika in je glavni vzrok za tkivno hipoksijo.
- Obenem zavira disociacijo kisika iz hemoglobina, kar dodatno poslabša tkivno hipoksijo.
- CO se veže tudi na mioglobin in povzroča mišično nemoč ter motnje koordinacije.
- Pomembna je tudi vezava na encime dihalne verige, ki jih inhibira, kar je neposreden vzrok za tkivno hipoksijo.



ŠKODLJIVI UČINKI - 3

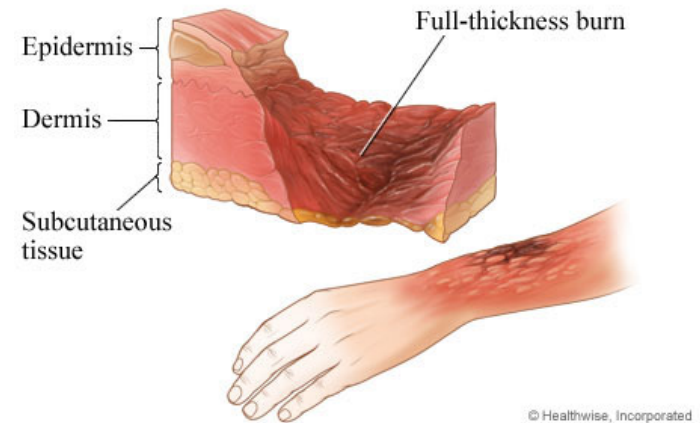
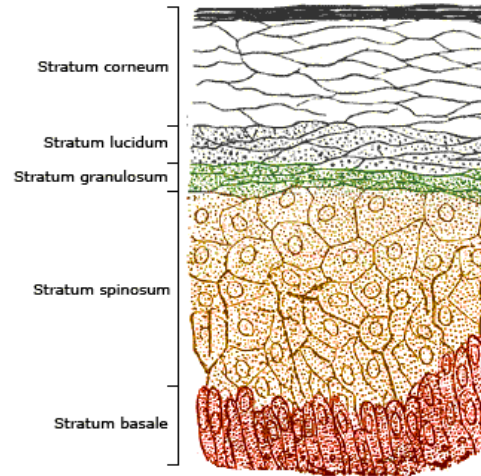
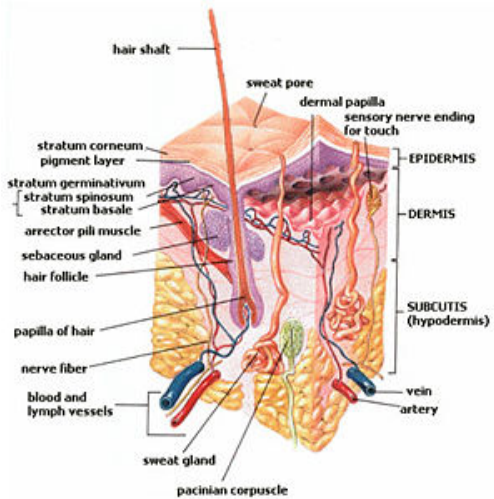
So posledica škodljivega vpliva neposrednega kemičnega delovanja na tkiva.

Primer: **jedkost**

- Kisline – koagulacijski tip nekroze.
- Baze – kolikvacijski tip nekroze.



JEDKOST



Jedkost pomeni ireverzibilno poškodbo kože. Vidne so nekroze skozi epidermis v dermis (razjede, krvavitve).

- Uničenje zaradi razgradnje kože: močne kisline in baze ($\text{pH} \leq 2$ or ≥ 11.5).
- Kombinacija citotoksičnosti/reaktivnosti snovi + dobra permeabilnost.
 - Močne kisline
 - Močne baze
 - Organski vodikovi peroksidi (R-O-OH), razen če je dokazano, da nimajo tega učinka.

JEDKOST

- **Kisline – koagulacijski tip nekroze.**

Zanjo je značilna denaturacija beljakovin. Nastane strdek – mrtvinska hrasta, ki omeji prodiranje v globino.

- **Baze – kolikvacijski tip nekroze.**

Zanjo je značilno utekočinjenje, ker baze uničijo celično membrano. Je globlja kot koagulacijska.

STRUP

- Je lahko katerakoli snov, ki škodljivo vpliva na organizem.

Izraz strup predstavlja kvantitativni koncept:

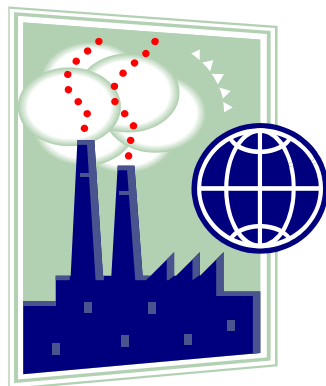
*Vse je strup in nič ni neškodljivo,
samo odmerek loči zdravilo od strupa.*

Paracelsus (1493-1541)

- Strupene snovi na tržišču:
akutna toksičnost (zaužitje): ≤ 300 mg/kg



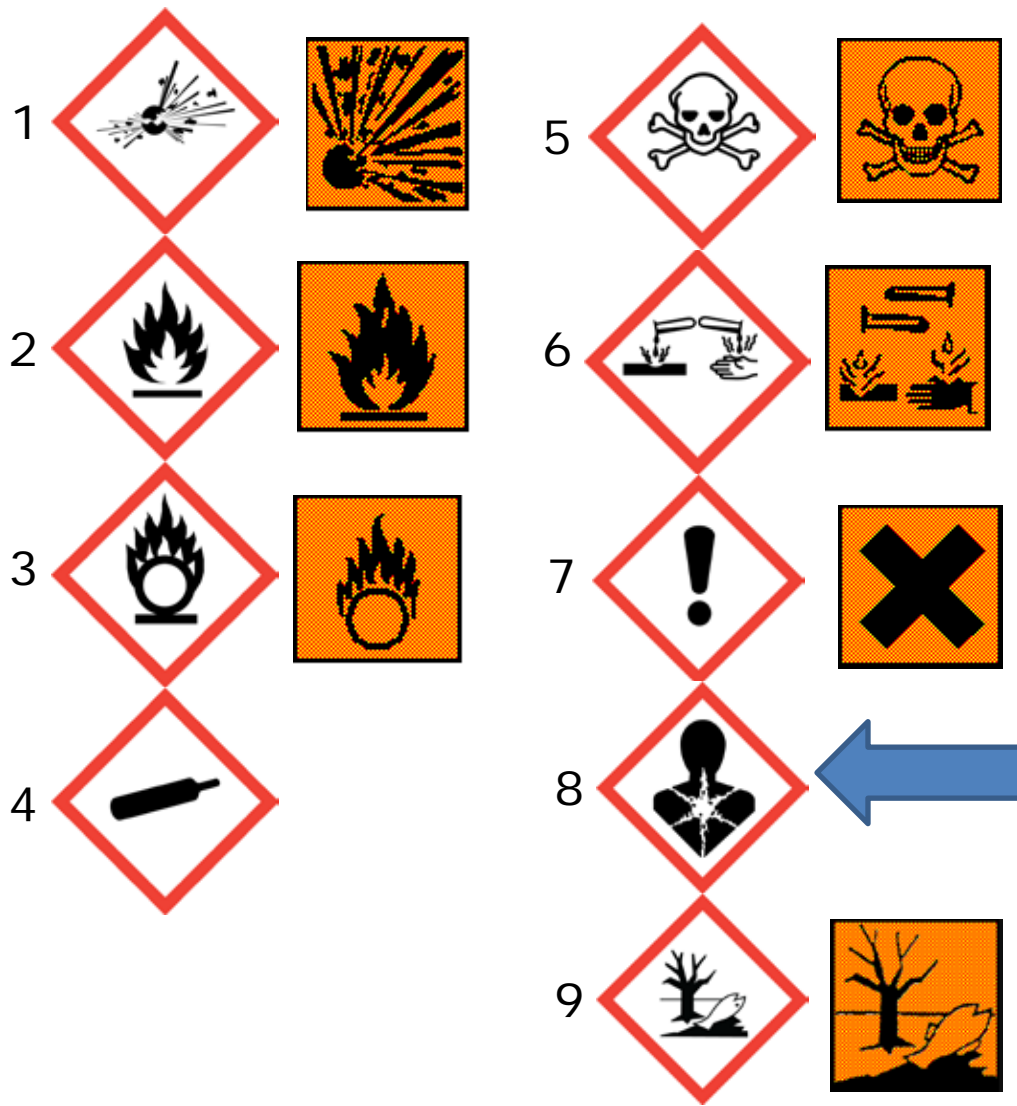
VRSTE TOKSIČNIH SNOVI



- Strup (odmerek)
- Izvor:
naravni (toksini, težke kovine, strupeni plini..) vs. *antropogeni*
- Uporaba:
aditivi, pesticidi, ind. kemikalije...
- Izpostavljenost:
preko okolja (hrana, voda, zrak, tla), poklicna, potrošnika.
- Razvrščanje nevarnih snovi in pripravkov
-

RAZVRŠČANJE IN OZNAČEVANJE nevarnih snovi

Globally Harmonized System (GHS)



1. eksplozivno
2. vnetljivo
3. oksidativno
4. plini pod pritiskom
5. strupeno
6. jedko
7. dražilno: oči, koža, resp. kemikalije, ki povzročajo preobčutljivost – koža
8. rakotvorno, mutageno strupeno za razmnoževanje
9. okolju nevarno

nevarno za ozonsko plast

Kaj pa zdravila?



- **PREDOZIRANJE**

Je nenamerna, zmotna prekoračitev terapevtičnega odmerka zdravil s toksikološko simptomatiko.

- **ŠKODLJIVI NEŽELENI UČINKI ZDRAVIL (NUZ)**

So po opredelitvi Svetovne zdravstvene organizacije tisti škodljivi učinki zdravil, ki so bili dani lege artis – t.j. :

- v pravem odmerku
- na pravilen način
- upoštevajoč pravo indikacijo ter vse kontraindikacije

ZASTRUPITEV



- Zastrupitev ali intoksikacija je nenamerna (akcidentna) ali namerna (suicidna, homocidna oz. kriminalna) zastrupitev **ne glede na vrsto strupa.**

Zastrupitve pri ljudeh obravnava **klinična toksikologija.**

Pridruži se ji:

- industrijska oz. poklicna toksikologija, če gre za zastrupitev na delovnem mestu (rakotvornost?).
- forenzična toksikologija, če gre za kriminalna dejanja.

Najpogostejše snovi pri obravnavanju zastrupitev ali suma nanje

Center za zastrupitve, Klinični center Ljubljana
24urna konzultativno – informacijsko služba

Zabeleženi klici: 973 (2009), 1223 (2008)
Udeležene snovi: 1143 (2009), 1565 (2008)

ZDRAVILA, DROGE, BIOLOŠKE SNOVI

LETO	1.MESTO (št. klicev)	2.MESTO (št. klicev)	3.MESTO (št. klicev)
2006	alprazolam (Helex) (55)	paracetamol (Lekadol) (54)	diazepam (Apaurin) (37)
2007	zolpidem (Sanval) (44)	diazepam (Apaurin) (36)	alprazolam (Helex) (34)
2008	alprazolam (Helex) (61)	zolpidem (Sanval) (49)	paracetamol (Lekadol) (45)
2009	paracetamol (Lekadol) (37)	zolpidem (Sanval) (30)	alprazolam (Helex) (27)

DRUGE SNOVI

LETO	1.MESTO (št. klicev)	2.MESTO (št. klicev)	3.MESTO (št. klicev)
2006	etanol (92)	ogljikov monoksid (43)	neznane gobe (23)
2007	etanol (94)	herbicidi in fungicidi (36)	nafta in bencin (20)
2008	etanol (106)	ogljikov monoksid (45)	desikanti (27)
2009	etanol (62)	ogljikov monoksid (33)	neznane gobe (26)

Po MKB podskupinah snovi – 2009

973 zabeleženih klicev, 1143 udeleženih snovi

• Benzodiazepini	95
• Neopioidni analgetiki (paracetamol, salicilati, pirazoloni in drugi NSAR)	81
• Toksični učinek drugih snovi (snovi, ki jih ni moč klasificirati)	69
• Antipsihotiki (fenotiazini, butirofenoni, tioksanteni, drugi)	68
• Antiepileptiki, antiparkinsoniki	67
• Antidepresivi (skupaj MAOI, ciklični, drugi in neopredeljeni)	65
• Droge (heroin, metadon, kokain, kanabinoidi, amfetamin in derivati, druge)	63
• Etanol	62
• Mila in detergenti	58
• Zaužite gobe	51
• Pesticidi (skupaj insekticidi, herbicidi idr.)	50
• Zaužite rastline (vse razen gob)	46
• Organska topila	41
• Jedke snovi	40
• Ogljikov monoksid	33
• Kardiovaskularna zdravila (BB, ACEI, CCB, digitalis, kombinacije, antilipemiki)	29

Farmakologija VS. TOKSIKOLOGIJA

*Osnovni principi v toksikologiji
so večinoma enaki kot v farmakologiji,
a " z drugačnim predznakom".*

TOKSIKOKINETIKA / TOKSIKODINAMIKA

TOKSIKOKINETIKA (ADME)

Kaj telo naredi s strupom?

TOKSIKODINAMIKA

Kako strup učinkuje na telo?

IZPOSTAVLJENOST

Kemikalija ima škodljiv učinek le,

če doseže ciljno mesto

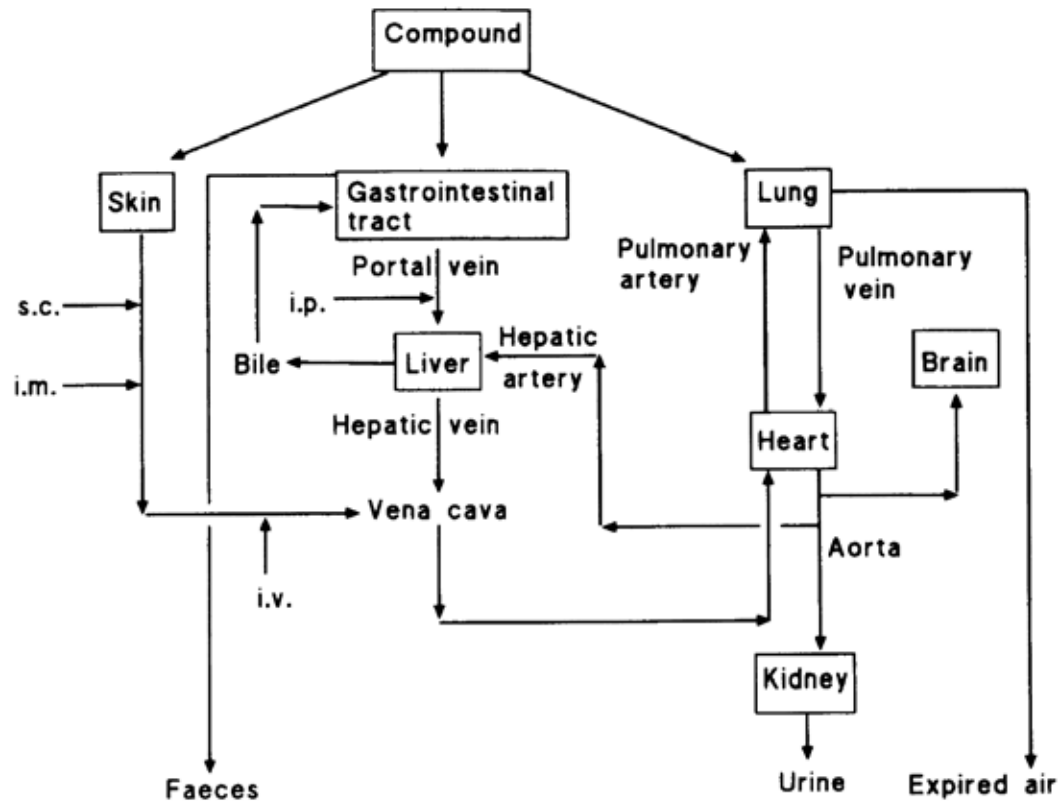
v ustrezni koncentraciji

in je trajanje izpostavljenosti ustrezno dolgo.

Izpostavljenost-1

od poti vnosa toksične snovi v telo je odvisen: učinek, njegova velikost in hitrost odgovora.

intravensko (i.v.) > inhalatorno > intraperitonealno (i.p.) > subkutano (s.c.)
> intramuskularno (i.m.) > intradermalno > oralno > dermalno



IZPOSTAVLJENOST-2

trajanje in frekvenca.

Učinek je po enkratni in ponavljajoči se izpostavljenosti lahko različen.

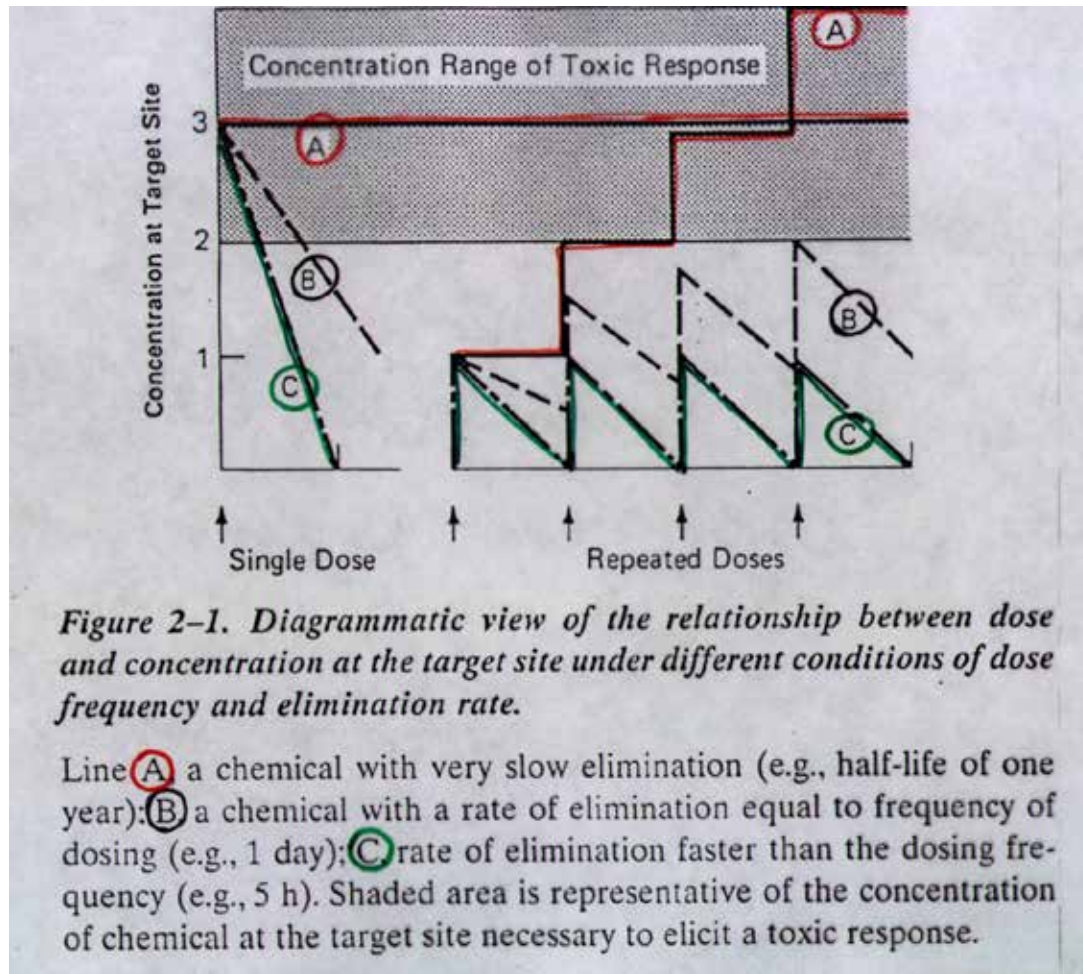
izpostavljenost / FREKVENCA	TRAJANJE poskusna živali	TRAJANJE človek (slabše definirano)
<u>akutna</u> / enkraten odmerek	do 24 ur	enkraten vnos ali epizoda
<u>subakutna</u> / ponavljajoč odmerek	do 1 meseca (28 dni)*	
<u>subkronična</u> / ponavljajoč odmerek	1 – 3 mesece (90 dni)*	nekaj tednov – nekaj mesecev
<u>kronična</u> / ponavljajoč odmerek	Skoraj celo življenjsko dobo (18/24 mesecev miš/podgana)*	nekaj mesecev – nekaj let

*trajanje standardnih testov

IZPOSTAVLJENOST

trajanje in frekvenca.

Učinek je po enkratni in ponavljajoči se izpostavljenosti lahko različen.



IZPOSTAVLJENOST

trajanje in frekvenca.

Učinek je po enkratni in ponavljajoči se izpostavljenosti lahko različen.

- enkratne izpostavljenosti
benzen: depresija CŽS
- kronične (večkratne) izpostavljenosti
- majhni odmerki, dolgo časa
benzen: levkemija

VRSTE TOKSIČNIH UČINKOV -dejavnik čas-

- **takojšnji vs. zakasneli (dietilstilbestrol)**

dietilstilbestrol: za preprečitev abortusa;
vaginalni rak pri mladih ženah,
katerih matere so med nosečnostjo
zaradi nevarnosti abortusa jemale dietilstilbestrol

latentno obdobje: 20 – 30 let

VRSTE TOKSIČNIH UČINKOV

Reverzibilni vs. ireverzibilni

- organi, ki se hitro regenerirajo, npr. jetra, reagirajo običajno z reverzibilnimi okvarami;
- organi, kot so CŽS, pa večinoma z ireverzibilnimi.

Kancerogeni in teratogeni učinki so večinoma ireverzibilni.

VRSTE TOKSIČNIH UČINKOV

- **lokalni vs. sistemski**

Lokalni učinki nastanejo na mestu prvega kontakta – vstopni organi (koža, pljuča, GI trakt)

- draženje

- jedkost

- lahko samo lokalni, npr. plin klor se skozi alveole ne absorbira, toda lokalna okvara pljučnega tkiva je lahko smrtna;

- lahko samo sistemski: snov se absorbira v sistemski krvni obtok in deluje toksično na tarčni organ (ki ni vstopni organ).

VRSTE TOKSIČNIH UČINKOV

- Toksikologija tarčnih organov
- Imunotoksičnost
- Reprodukcijska toksičnost:
plodnost, razvojna toksičnost (teratogenost)
- Genotoksičnost
- Kancerogenost
- Motnje hormonskega ravnotežja
"ločeno" od reprodukcijske toksičnosti

ODNOS MED ODMERKOM IN toksičnim UČINKOM

Kadar so toksični učinki odvisni od odmerka lahko za toksičnost določimo naslednje vrednosti:

TD₅₀ Toxic Dose

LD₅₀ Lethal Dose

NO(A)EL No Observed (Adverse) Effect Level

LO(A)EL Low Observed (Adverse) Effect Level

ODNOS MED ODMERKOM IN TOKSIČNIM UČINKOM

Kadar so toksični učinki odvisni od odmerka lahko za **akutno toksičnost**

določimo naslednje vrednosti:

LD₅₀ = letalni odmerek (zaužitje, dermalno)

LC₅₀ = letalna koncentracija (inhalacija)

Testiranje na živalih za določanje LD₅₀ z zaužitjem ni več dovoljeno!!!

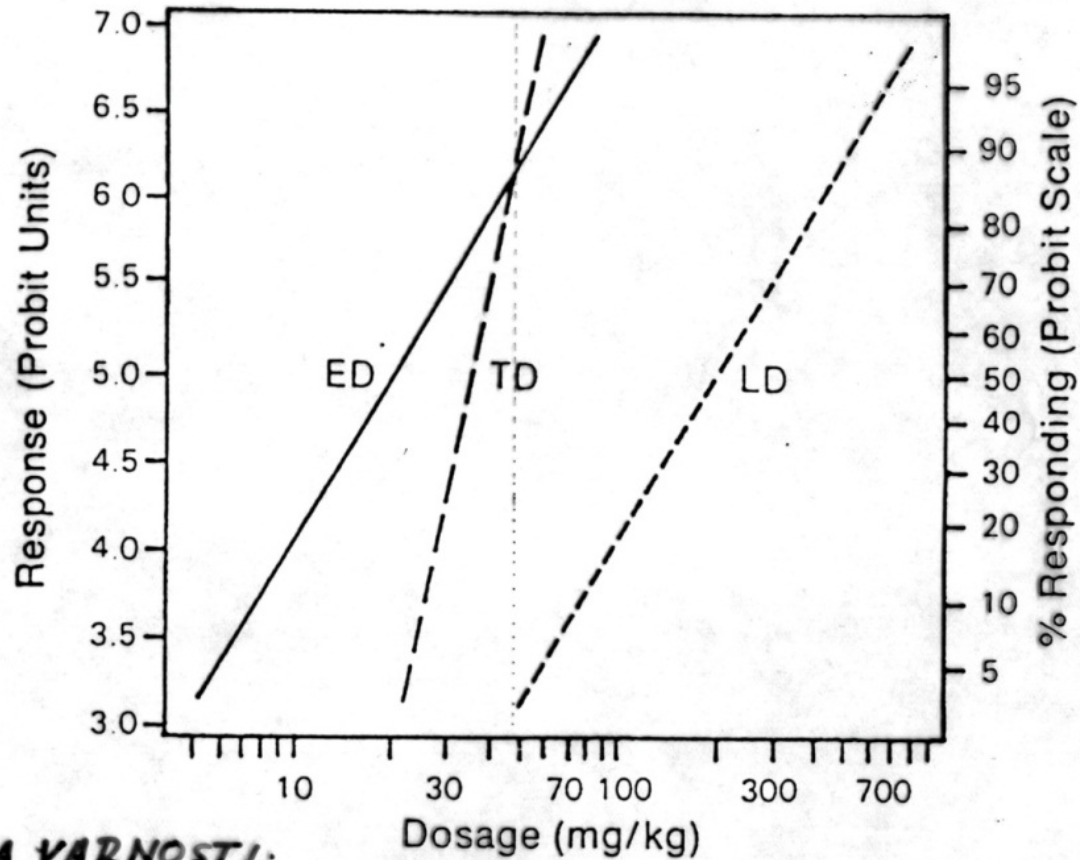
LD₅₀ je odmerek **[mg/kg telesne teže]**, ki povzroči smrt (letum) pri 50 % izpostavljenih osebkih (živali).

SNOV	LD ₅₀ mg/kg
etanol	10.000
NaCl	4.000
morfij	900
fenobarbital	150
strijnin	2
nikotin	1
tetradotoksin	0.1
dioksin (TCDD)	0.001 (1mg/kg)
butulinum toksin	0.00001 (10ng/kg)

ODNOS MED ODMERKOM IN toksičnim UČINKOM

- $TI = LD50 / ED50$ Terapevtski indeks
uporaben pri predoziranju
- $MV = LD1 / ED99$ Meja varnosti
uporabna za oceno varnosti

ED, TD, LD



MEJA VARNOSTI:

Figure 2-7. Comparison of effective dose (ED), toxic dose (TD), and lethal dose (LD).

The plot is of log dosage versus percentage of population responding in probit units.

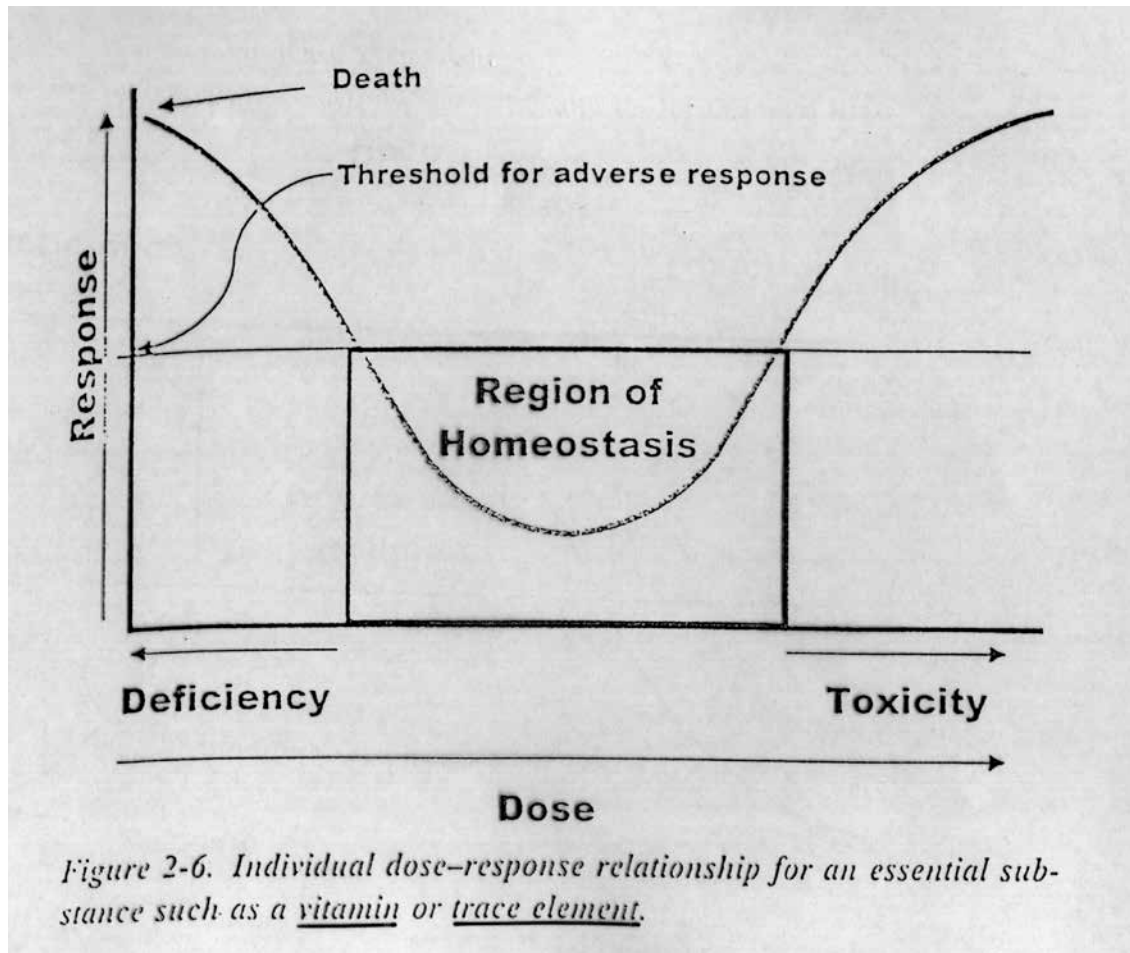
ODNOS MED ODMERKOM IN TOKSIČNIM UČINKOM

Kadar so toksični učinki odvisni od odmerka lahko za toksičnost pri ponovljivih odmerkih določimo:

NOAEL = najvišji testni odmerek pri katerem nismo opazili **nobnih negativnih učinkov** [mg/kg/dan]

LOAEL = najnižji testni odmerek pri katerem smo opazili **negativni učinek** [mg/kg/dan]

OBLIKA KRIVULJE ODMEREK - UČINEK



TOKSIČNI UČINKI, KI SO LAHKO NEODVISNI OD ODMERKA

- nekateri kancerogeni učinki
- nekateri teratogeni učinki
- alergija

NEŽELENI UČINKI ZDRAVIL (NUZ)

POGOSTNOST NUZ

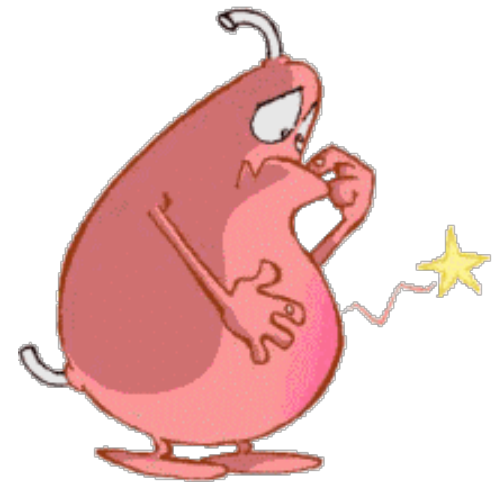
ZELO POGOSTI	najmanj 1 od 10 bolnikov
POGOSTI	pri 1 -10 od 100 bolnikov
OBČASNI	pri 1 -10 od 1000 bolnikov
REDKI	pri 1 -10 od 10.00 bolnikov
ZELO REDKI	pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov
NI ZNANA	iz razpoložljivih podatkov je ne moremo oceniti

Tabela: Razvrstitev neželenih učinkov zdravil

Tip	Lastnosti	Primer
A - augmented	Od odmerka odvisni, farmakodinamsko pogojeni, včasih pričakovani.	Hipokaliemija pri jemanju tiazidnih diuretikov Henleyeve zanke.
B - bizzare	Redki, neodvisni od odmerka, niso farmakodinamsko pogojeni (alergije, idiosinkrazije).	Rejev sindrom ob jemanju salicilatov pri otrocih.
C - continous	Posledica dolgotrajnega jemanja zdravil v terapevtskem odmerku.	Nefropatije po jemanju analgetikov.
D - delayed	Učinki, ki se pojavijo kasneje zaradi jemanja v preteklosti, vpliv na embriogenezo.	Embriopatije po jemanju inhibitorjev angiotenzinske konvertaze in antagonistov angiotenzinskih receptorjev.
E – end of dose	Učinki, ki so posledica nenadne prekinitve jemanja zdravil zaradi regulacije spremembe števila receptorjev.	Povečana občutljivost (rebound effect) na delovanje noradrenalina po nenadni prekinitvi jemanja blokaterjev adrenergičnih receptorjev beta.
F - failure	Terapevtska neučinkovitost.	

RAZVRSTITEV

- **Neželeni učinki tipa A (Augmented)**– od odmerka odvisni:
- predvidljivi in farmakodinamsko odvisni
- *npr: citostatiki, antibiotiki, antikoagulanti, nesteroidna protivnetna zdravila*



RAZVRSTITEV

- **Neželeni učinki tipa B (Bizzare) – alergije, idiosinkrazije**
- Nujen predhodni stik (alergije)
- *npr: angioedemi, eritemi, pigmentacije, akne*
- Predhodni stik ni nujen (idiosinkrazije)
- *npr: hemoliza*

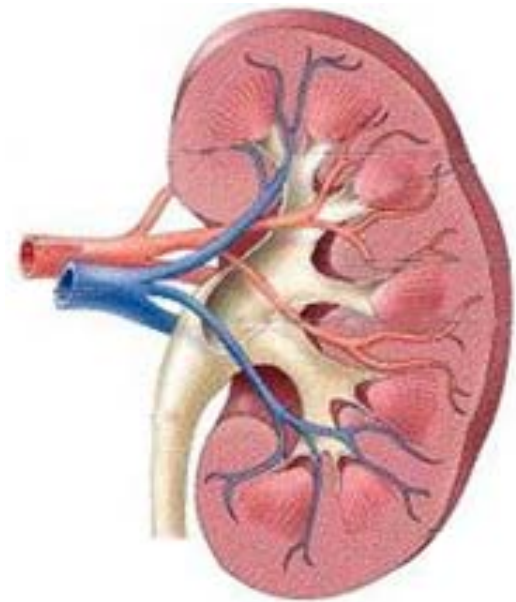


VRSTE NEŽELENIH UČINKOV 1

- **alergične reakcije:** z imunološkimi mehanizmi posredovana reakcija na neko snov, predpogoj senzitivizacija
penicilin - anafilaktični šok; 1 : 50 000
- **idiosinkrazija:** reakcija na zdravila kvalitativno nenormalna, običajno škodljiva in se pojavi pri majhnem številu posameznikov že ob prvem dajanju zdravila, genetski faktorji, antimalarik primakin - resna anemija ker zniža količino reduciranega glutationa; pomanjkanje encima glukuza 6-fosfat dehidrogenaze G6PD (ta vzdržuje ustrezen nivo reduciranega glutationa in s tem preprečuje hemolizo); pojavi se pri 5 -10 % afrokaribskih moških.

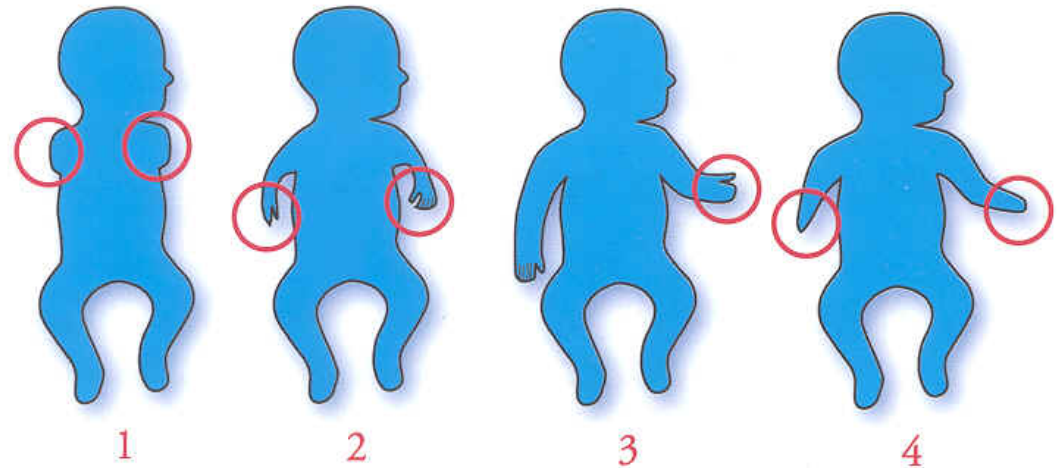
RAZVRSTITEV

- **Neželeni učinki tipa C (Continuous) – posledice dolgotrajnega jemanja zdravil**
- Obarvanje nohtov in/ali zob (*tetraciklini*), analgetična nefropatija (*NSAID*), zamotnitev roženice (*amiodaron*)



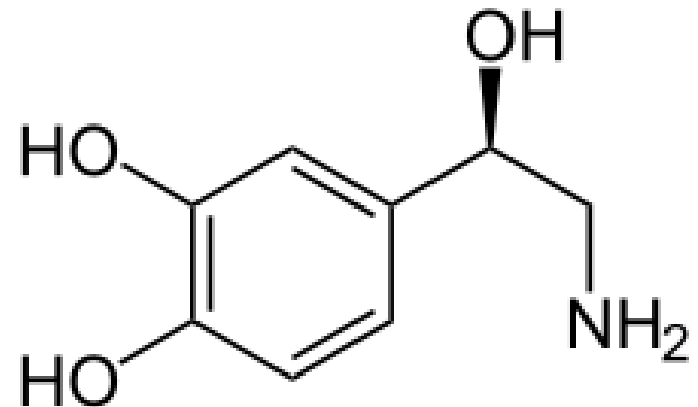
RAZVRSTITEV

- **Neželeni učinki tipa D (Delayed)** – učinki, ki se pojavijo kasneje zaradi jemanja zdravila v preteklosti
- *npr: embriopatije (ACE-inibitorji in antagonisti angiotenzinskih receptorjev)*



RAZVRSTITEV

- **Neželeni učinki tipa E (End of use) – učinki po nenadnem prenehanju jemanja**
- Močnejše delovanje endogenih agonistov oz. rebound fenomen
- *npr:* β -blokatorji



NAČINI ODSTARNJEVANJA STRUPA IZ ORGANIZMA

ODSTRANJEVANJA STRUPA IZ TELESA

Izločanje in detoksikacijo po naravnih poteh lahko pospešimo s posebnimi metodami.

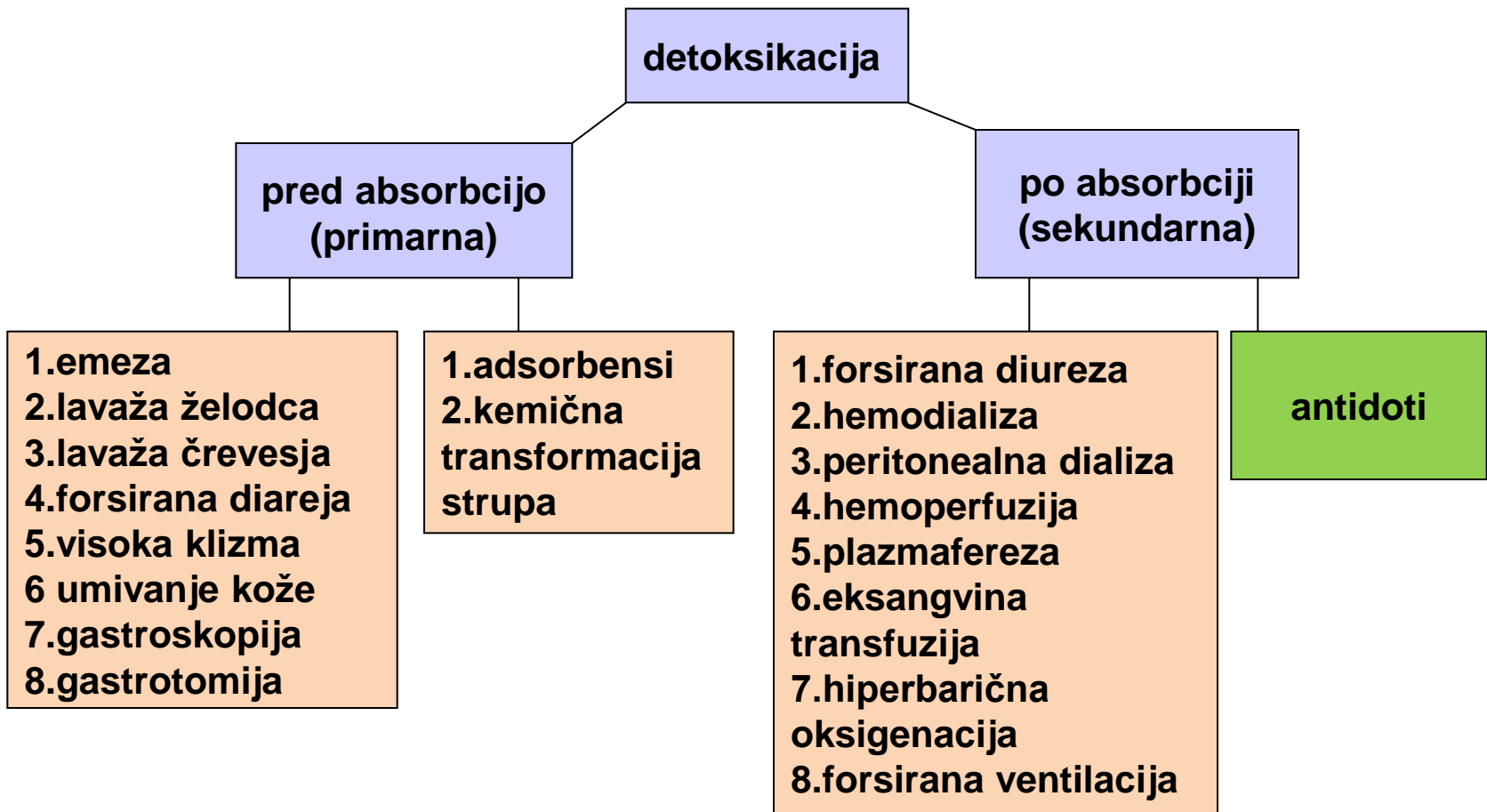
- Najprej z neinvazivnimi metodami odstranimo iz telesa čimveč neabsorbiranega strupa.
- Invazivne metode eliminacije že absorbiranega strupa in metabolitov so indicirane pri razmeroma majhnem številu zastrupitev, pri katerih je dokazana njihova učinkovitost.

Načeloma je najprej potrebna kvalitativna in kvantitativna določitev strupa.

Indikacije:

- zaužitje potencialno letalne količine strupa,
- slabšanje klinične slike kljub terapevtičnim ukrepom,
- nesposobnost ekskretornega organa kot so ledvice ali jetra za eliminacijo strupa po naravni poti.

Metode eliminacije in detoksikacije strupov.



ANTIDOT = PROTISTRUP

- gr. αντιδιδοναι *antididonai* = dati proti

ANTIDOTI- osnovna načela zdravljenja.

- Antidoti so snovi, ki na katerikoli način nevtralizirajo, inaktivirajo ali vežejo strupe in njihove metabolite ali zavirajo učinek strupa z nasprotnim delovanjem.
- Učinkovite antidote uporabljamo le za manj kot 5 % vseh zastrupitev.
- Tudi antidoti so lahko toksični ob nepravilni indikaciji ali doziranju (nefrotoksičnost kelatorjev težkih kovin).
- Pogosto je predhodno potrebna kvalitativna in kvantitativna določitev strupa.
- Antidoti ne morejo nadomestiti nekaterih drugih nujnih ukrepov (vzpostavitev vitalnih funkcij, nujnega simptomatičnega zdravljenja).
- Upoštevati moramo vezavo antidotov na aktivno oglje in na eliminacijo skupaj s strupom pri hemodializi, hemoperfuziji ali plazmaferezi.

Glavne skupine antidotov

- **Fizikalni**
(aktivno oglje: vezavna površina novejših 2500 – 3500 m²/g, terapevtski odmerek 20 – 30g)
- **Kemični**
(kelatorji težkih kovin)
- **Fiziološki**
(atropin pri zastrupitvi z inhibitorji holinesteraze, nalokson pri opiatih)

Antidoti delujejo na različne načine:

- Tvorijo **komplekse** strup-antidot, ki se izločijo iz organizma (**kelatorji težkih kovin**: dimerkaprol, natrijev kalcijev edetat, deferoksamin).
- Pospešujejo **detoksikacijo** strupa (**acilcistein** pri zastrupitvi s paracetamolom).
- Zavirajo **biotransformacijo** strupa v toksične metabolite (**etanol** zavre presnovo metanola in etilenglikola v toksične metabolite).
- **Antagonisti receptorjev** (**atropin** kot antagonist muskarinskih receptorjev pri zastrupitvi z inhibitorji holinesteraze, **nalokson** kot antagonist opioidnih receptorjev pri opiatih).

HELATORJI

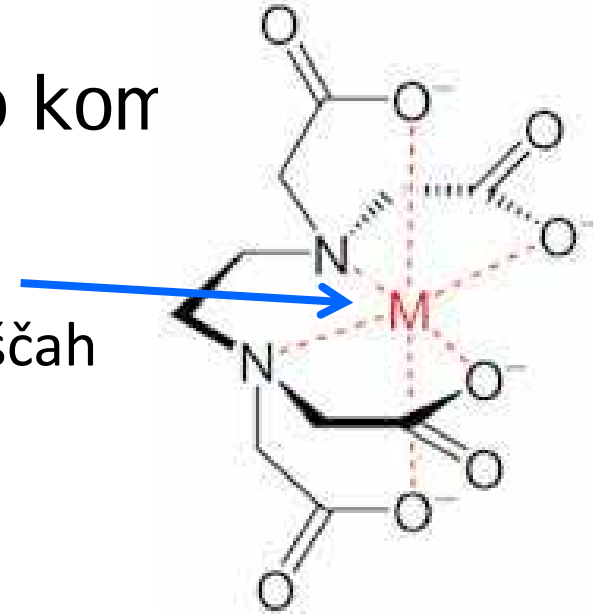
Snovi, ki s kovinskimi ioni tvorijo kompleks

gr. χηλή, *chelè* = kleščice

Ligand leži v helatorju kot v rakovih kleščah

- **Idealni helator** ima:

- visoko vodotopnost,
- odpornost na biotransformacijo,
- sposobnost dostopa do mest, kjer se nalagajo kovine,
- sposobnost tvoriti netoksične komplekse s toksičnimi kovinami,
- nespremenljivo učinkovitost pri različnih pH,
- sposobnost izločanja kovin iz telesa,
- majhno afiniteto za kalcij, saj lahko v nasprotnem primeru povzroči hipokalcemijo.



Literatura

- **Rang and Dale'S Pharmacology** (7th edition). Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. (Individual variation and drug interaction, Harmfull effects of drug, Drug discovery and development), neželeni učinki in zastrupitve pri posameznih zdravilih.
- **Goodman's & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics** (10th edition). Hardman JG, Limbird LE. Izbrana poglavja: Anticholinestereza Agents, Section XVI Toxicology: Heavy metals, Nonmetallic Environmental toxicants (Air polutions, solvents and vapours, and pesticides).
- **Medicinski razgledi. Toksikologija.** Letnik 48, številka 1-2, Ljubljana 2009.
- **Casarett and Doull's Toxicology.** Tha basic science of poisons (Fifth edition). Klaasen CD.
- **Medical toxicology.** A synopsis and study guide. Part I, Chapter 37 (antidotes), Part IV (Chemical products), Part V (Natural toxines).