

# Bevezetés a toxikológiába

**Toxikológia:** Kémiai anyagok biológiai rendszerekre gyakorolt ártalmas hatásait tanulmányozó tudomány.

a "kémiai" szó elhatárolást jelent

- egyrészt a fizikai behatásoktól (pl. ionizáló sugárzás)
- másrészt az élőlényektől, *de nem az élőlények által termelt anyagoktól*

**A mérge fogalma:** élettelen anyag, amely a szervezetbe jutva **a normális életfolyamatokat**

- kémiai,
- fizikai-kémiai vagy
- fizikai (durva mechanikai hatást kivéve) sajátosságai révén **károsítja**

# A mérég fogalma

"Minden anyag mérég, egyetlen anyag sem teljesen ártalmatlan. A mérget a gyógyszertől csak a **dózis** különbözteti meg."

"Dosis sola facit venenum"

(Paracelsus, 1493-1541)

A gyakorlatban mérég az egészséges szervezetre **kis mennyiségben** is ártalmas anyag.

# A toxikológia néhány ága

**1. Leíró toxikológia**

**2. Igazságügyi toxikológia → analitika is**

**3. Klinikai toxikológia**

- tünetek → diagnózis
- terápia

**4. Foglalkozás toxikológia**

**5. Környezet toxikológia**

# Leíró toxikológia

## állatkísérlet:

- költséges, hosszadalmas, de nélkülözhetetlen
- alternatív módszerek keresése

**sok új vegyület — kevés toxikológiai adat**

**társadalmi elvárás:** a vegyületek egyértelmű beosztása:

toxikus

nem toxikus

## helyes:

a várható **kockázat** felmérése, ha  
meghatározott **módon** és  
**menyiségben** használják

## biztonság

a károsodás elkerülésének valószínűsége

## kockázat

a károsodás

előfordulásának valószínűsége

**súlyossága**

**16.1. táblázat** ○ Vegyületek minősítése az Európai Unió szerint patkányokon meghatározott akut orális toxicitásuk alapján (példákkal)

Vegyület	LD <sub>50</sub> (mg / ttkg)	Felhasználás
<i>I. Igen mérgező (LD<sub>50</sub> &lt; 25 mg / ttkg p. os)</i>		
Nikotin	1–2	inszekticid
Paration	2–6	inszekticid
Indometacin	10–20	gyógyszer
<i>II. Mérgező (LD<sub>50</sub> = 25 – 200 mg / ttkg p. os)</i>		
Kadmium-klorid	70–200	vegyszer
Nátrium-arzenit	25–50	vegyszer
Aldrin	40–80	inszekticid
Allilalkohol	50–150	
<i>III. Ártalmatlan (LD<sub>50</sub> = 200 – 2000 mg / ttkg p. os)</i>		
Koffein	200–300	élvezeti szer
Phenobarbital	200–300	gyógyszer
Anilin	400–1000	vegyszer
Barium-karbonát	600–800	rodenticid / vegyszer
Nátrium-szalicilát	800–2000	gyógyszer
<i>IV. Méregkategóriába nem sorolható (LD<sub>50</sub> &gt; 2000 mg / ttkg p. os)</i>		
Butil-hidroxianizol	2000–5000	élelmiszeradalék
Acetonitril	2000–4000	oldószer
Etilénglikol	4000–8000	oldószer



a kockázatot befolyásoló tényezők a toxikus  
dózison kívül

egyéb tulajdonságok pl.:

illékonyság

perzisztencia a környezetben

elimináció

bioakkumuláció

biomagnifikáció

DDT (diklór-difenil-triklóretán) *versus* kolineszteráz-gátlók

Minamata-kór: metil-Hg

# A méreghatást befolyásoló tényezők

- faj
- életkor
- dózis
- koncentráció
- behatási idő
- kombinatív alkalmazás (keverék)

# A méreghatást befolyásoló tényezők

## 1. Faj

atropin LD

ember  $\rightarrow$  2 mg/kg

nyúl  $\rightarrow$  1500 mg/kg

DDT: LD patkány/LD légy  $\approx$  100.000

**extrapoláció: állat  $\rightarrow$  ember ???**

## 2. Életkor

csecsmők érzékenyebbek

morfin

etanol

kloramfenikol

idősebbek

az elimináció lassabb  $\rightarrow T_{1/2}\uparrow$



# A méreghatást befolyásoló tényezők

## 3. Dózis

dózis-hatás görbék:

  folyamatos

  kvantális → populációk érzékenysége

    lognormális eloszlás

    ED50, LD50

# A méreghatást befolyásoló tényezők

## 4. Koncentráció

pl. savak, lúgok, kén-dioxid

## 5. Behatási idő

gázok:  $c \times t \approx \text{konstans}$  lehet

## 6. Kombináció, keverék

additív

potenciórozó

antagonista

# Toxikokinetika

felszívódás

megoszlás

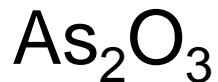
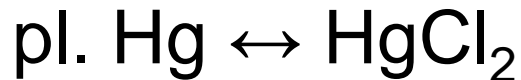
elimináció

biotranszformáció (metabolizmus)

exkréció

## FELSZÍVÓDÁS

az oldhatóságtól **is** függ



# Toxikokinetika

## MEGOSZLÁS/1

- időben változhat
  - arzén
    - akut: gyomor-bél, máj, vese
    - krónikus: szőrzet, bőr, csont
- a hatást befolyásolhatja
  - $\text{Hg}^{++}$  → vese
  - $\text{Pb}$  → csont

# Toxikokinetika

## MEGOSZLÁS/2

### Megoszlási térfogat = $V_d$

$$V_d = (\text{a szervezetben lévő mérge mennyisége}) / (C_{\text{plazma}} \text{ vagy } C_{\text{vér}})$$

a szervezetben lévő mérge **mennyiségét**  $C_{\text{plazma}}$  vagy  $C_{\text{vér}}$  alapján a  $V_d$  ismerete nélkül nem lehet meghatározni

ha a  $V_d \gg 1$  liter/ttkg  $\rightarrow$  a hemodialízis kevésbé hatékony  
(pl. digoxin)

ha a  $V_d \approx 80$  ml/ttkg  $\rightarrow$  a mérge a vérben van  
 $\rightarrow$  vércsere, plazmapheresis hatékony

# Toxikokinetika

## ELIMINÁCIÓ

a biotranszformáció a toxicitást

csökkentheti:  $\text{CN}^- \rightarrow \text{SCN}^-$

növelheti: metanol  $\rightarrow$  formaldehid  $\rightarrow$  hangyasav

## EXKRÉCIÓ

egyes mérgeknél az egyetlen végleges eliminációs mechanizmus (pl. Hg)

helye a támadáspont lehet (Hg  $\rightarrow$  vese)

elősegítése hasznos lehet

a vizelet pH változtatása

a diurézis növelése

# Toxikokinetika

**Clearance = CL**

$$CL_{\text{teljes}} = CL_{\text{vese}} + CL_{\text{máj}} + CL_{\text{egyéb}}$$

ha a toxikológiai célszerv a kiválasztás helye → hosszú hatás

az egyes szervek CL-ének aránya → detoxifikációs stratégia

**Koncentráció a vérben vagy a plazmában az idő függvényében**

az eliminációs mechanizmustól függ

**telített:** nulladrendű kinetika, lineáris csökkenés (pl. etanol)

**nem telített:** 1. rendű kinetika, exponenciális csökkenés

# Toxikokinetika

## Nagy adagok

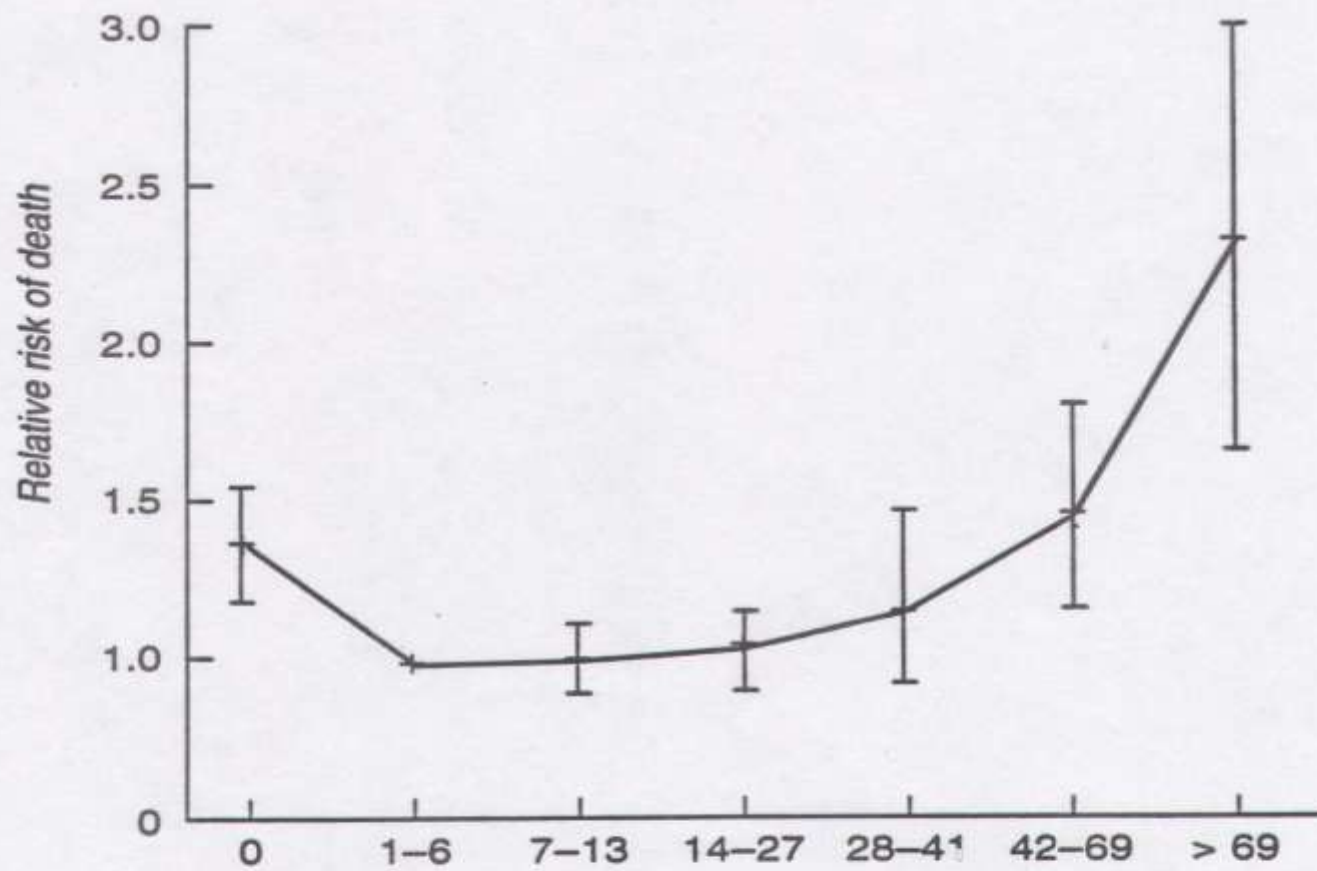
telíthetik az eliminációs mechanizmusokat  
telíthetik a plazmafehérjék kötőhelyeit → szabad molekulák↑  
az első passzázs effektust csökkenthetik  
ez a biológiai hozzáférhetőséget növeli  
károsíthatják  
az eliminációt végző szerveket  
a vérkeringést

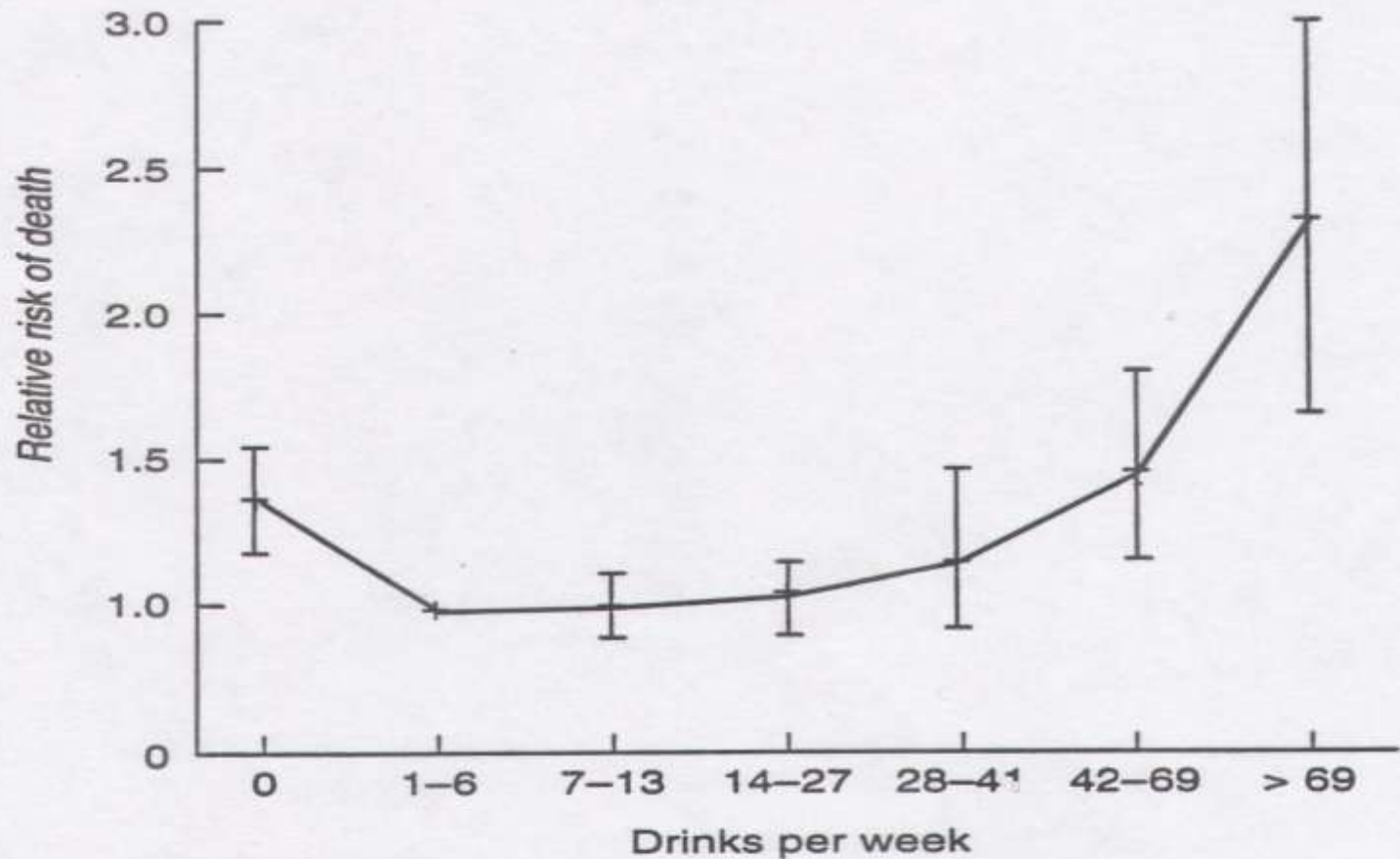
## eredmény:

CL csökken  
felezési idő emelkedik  
a TOXICITÁS FOKOZÓDIK

## enterohepatikus cirkuláció

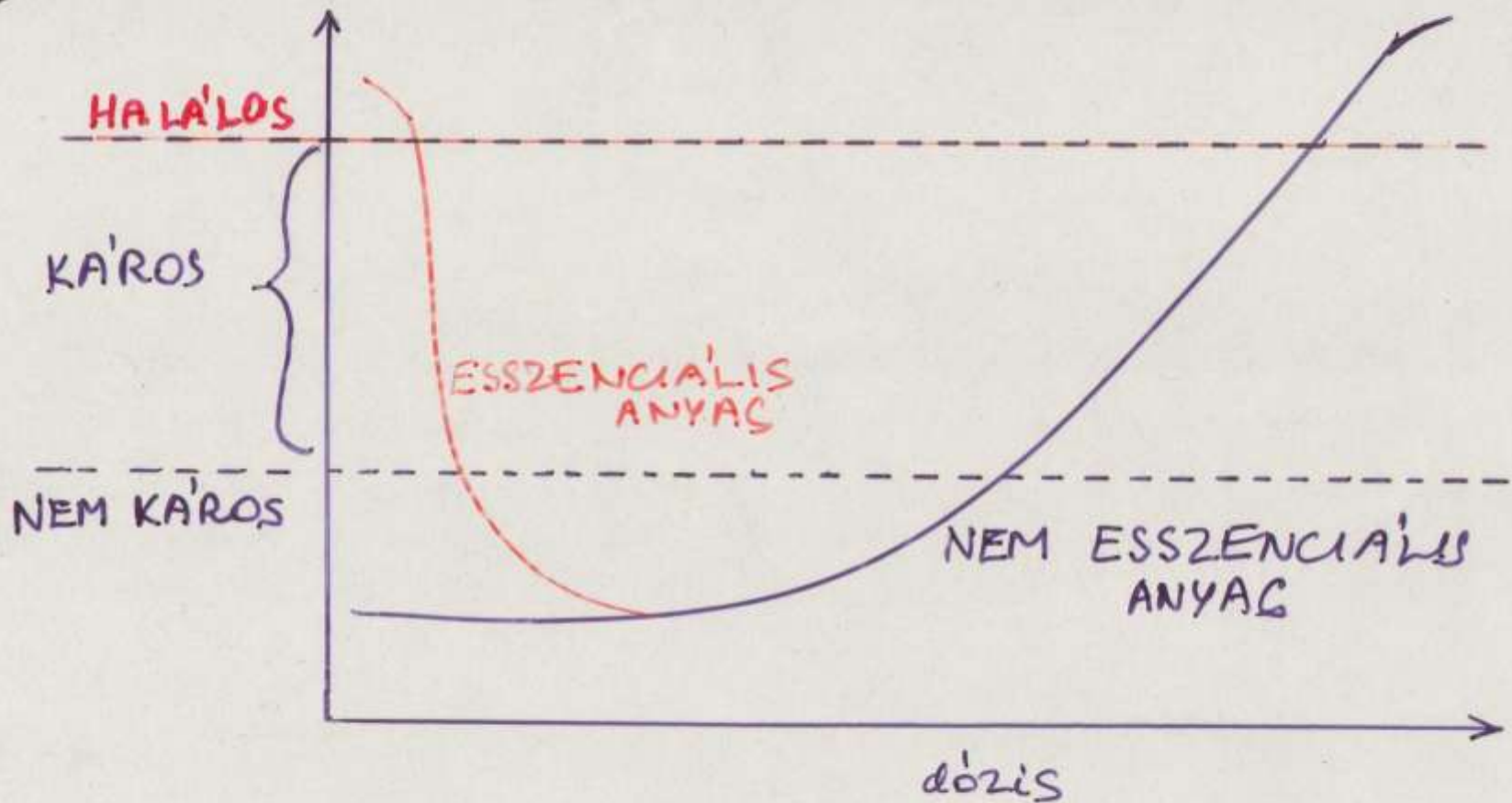






**Figure 23-2.** Risk of mortality relative to alcohol intake. The graph shows the results of a 10- to 12-year study of 13,000 Danish men and women. The risk of mortality was set at 1.0 for the group with the lowest mortality. (Modified and reproduced, with permission, from Grønbaek et al: Influence of sex, age, body mass index, and smoking on alcohol intake and mortality. *Br Med J* 1994;308:302.)

csak „testidegen” anyag?



# A mérgezett beteg kezelése

A mérgezések kezeléséről általában

## AZ ÉLETFONTOS FUNKCIÓK FENNTARTÁSA: I. OXYOLOGIA

Teendők

1. Felszívódás előtt
2. Felszívódás után

# Felszívódás előtt

## Bőr

A szennyezett ruhát eltávolítani,  
leitatni

bő vízzel lemosni

savakat, lúgok

közömbösítés → időveszteség, exotherm reakció

lipoid-oldékony anyagokat

- alkohollal,

- olajjal, vagy szappannal és vízzel lemosni

## Szubkután, intramuszkulárisan (injekció, kígyómarás)

kimetszés, kimosás steril fiz NaCl-lel?

adrenalin, leszorítás ?

# Felszívódás előtt

## Szem

vízzel mosni: sav                      15-20 perc, lúg  
nyitott szem!  
közömbösíteni nem helyes

## Orális bevétel

### Hánytatás – rutinszerűen **NEM**

elavult hánytatók: NaCl, CuSO<sub>4</sub>

a garatfal ingerlése ujjal stb.: kevésbé hatásos

az angolszász országokban: ipecacuanhae szirup

Apomorphinium chloratum (Ph.Hg.VII.): 0,005-0,01-0,02! sc.

a központi idegrendszert bénító mérgek esetében hatástalan lehet, a  
légzőközpontot bénítók esetében káros (gyermeknek ne!)

1/2 liter langyos víz

az első hányadék megőrzendő a mérgeg identifikálására

# Felszívódás előtt

## Gyomormosás

először tiszta vízzel: ez megőrzendő  
módszer: a klinikumban ismertetik

## A hánytatás és gyomormosás kontraindikációi

- eszméletlen beteg - csak endotracheális intubációval,
- korrozív szerekkel** való mérgezés
- kőolaj** és lepárlási termékei, szénhidrogének
- konvulziót okozó mérgek** (pl. TCA, theophyllin)
- tüdőödéma
- súlyos szívbetegség
- előrelehaladt terhesség stb.

## Hashajtás, beöntés

polietilénglikol tartalmú izozmotikus elektrolitoldat – nem okoz elektrolitháztartás zavart

# Felszívódás előtt **KÖZÖMBÖSÍTÉS - MEGKÖTÉS**

## **Fizikokémiai megkötés**

### ***Carbo activatus***

nem köt:  $\text{FeSO}_4$ , alkohol, marószerek

*Bolus alba* = fehér anyag, kaolin, Al-szilikátok tisztított keveréke  
csak bázikus anyagokat köt meg

*Fehérjék*: tej, tojásfehérje

*Parrafinum liquidum* = paraafinolaj, nem szívódik fel  
zsírban oldódó mérgeket megköt, hashajtó is 100 ml ???

## **Kémiai közömbösítés**

A mérreg ismerete szükséges

sav, lúg ??? **Na-hydrogencarbonicumot NE**

hígítás, tej jobb



## 2. Felszívódás után

### Az enterohepatikus cirkuláció megszakítása

A már felszívódott mérreg megkötése a tápcsatornában

pl. tallium → berlini kék (kálium-ferri-hexacianoferrát)

# Felszívódás után: az elimináció elősegítése

A biotranszformáció elősegítése

Természetes detoxikáló biotranszformáció elősegítése:

Na-tioszulfát:  $\text{CN}^- \rightarrow \text{SCN}^-$

Kémiai/immunológiai antagonisták

acidózis: alkalizálás

Antitestek antigén-természetű mérgek ellen:

kígyók és pókok mérgei

Botulinus-toxin

digitalis-glikozidák ellen birka IgGF<sub>ab</sub>

## **Felszívódás után az elimináció elősegítése: kelátképzők fémmérgek ellen**

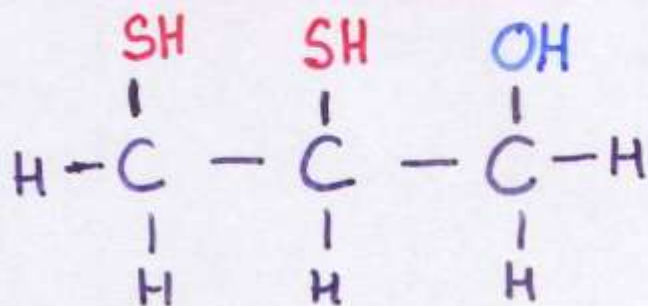
- két vagy több elektronegatív csoport (elektrondonor) - OH, SH, NH<sub>2</sub>
  - koordinációs kötés fémekkel ( $\geq 2$ )
  - a megkötött fém a vizelettel ürül
- 
- dimercaprol (dimercaptopropanol)
  - etiléndiamintetraacetát (EDTA)
  - desferrioxamin
  - D-penicillamin

## Felszívódás után az elimináció elősegítése: kelátképzők fémmérgek ellen

DIMERCAPTOPROPANOL

= DIMERCAPROLUM

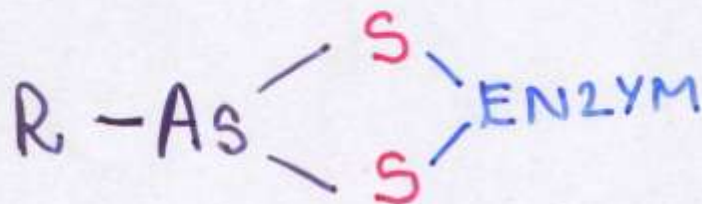
Ph. Hg VII



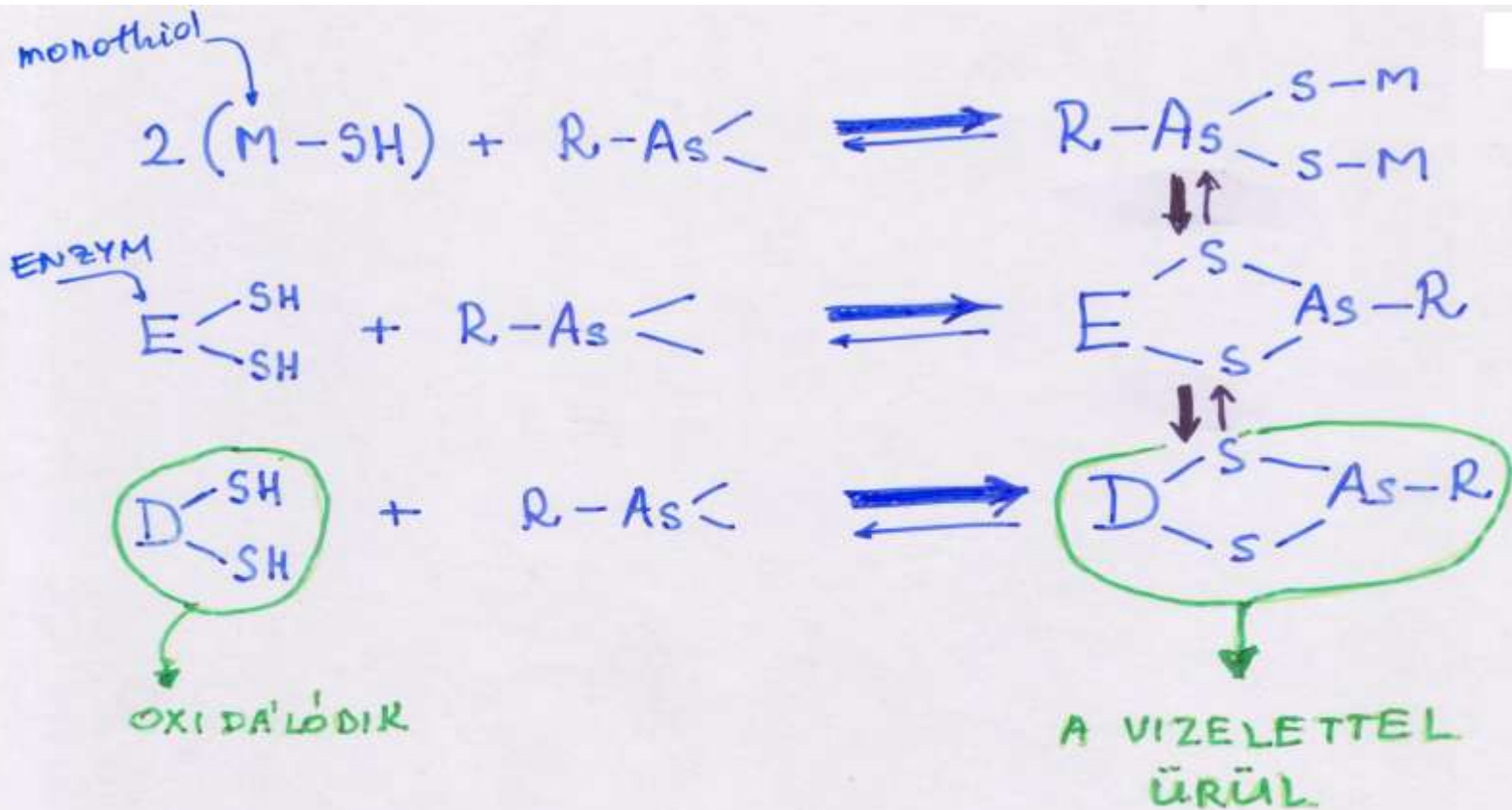
= DICAPTOL

= BAL

(BRITISH  
ANTI-LEWISITE)



# Felszívódás után az elimináció elősegítése: kelátképzők fémmérgek ellen: BAL



SOKAT  
GYORSAN  
ELEGENŐ IDEIG (ISMÉTELTEN)

# Felszívódás után az elimináció elősegítése: kelátképzők fémmérgek ellen: BAL

INDIKÁCIÓ:

As, Hg, Bi, Au, Cr, Ni, stb.

de Pb-mérgezésben csak  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ -val kombinálva

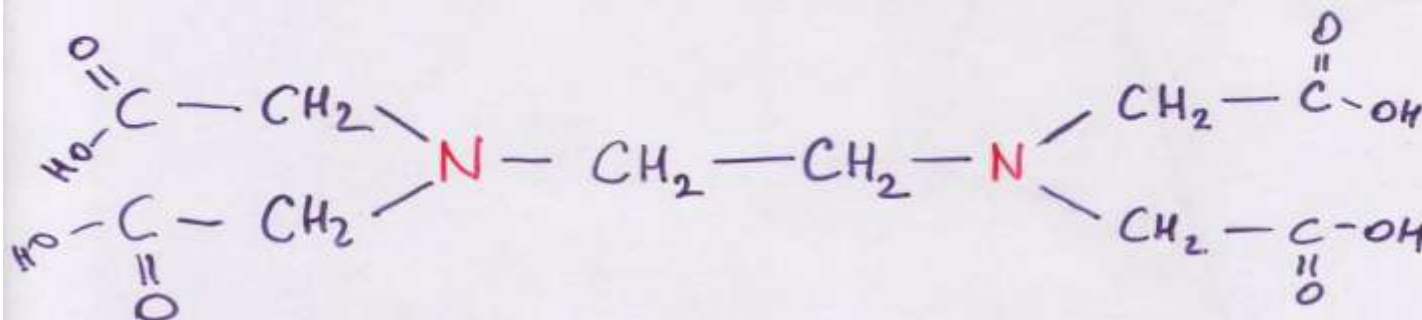
DICAPTOL inj 100 mg/1ml amp olajos!  
im

max. dózis: egyszeri: 300 mg  
napi: 1000 mg

Felszívódás után az elimináció elősegítése:

kelátképzők fémmérgek ellen: **EDTA**

ETILÉNDIAMIN-TETRAACETÁT = EDTA



Na<sub>2</sub>Ca EDTA  
CHELINTOX inf

1,9 g / 10 ml

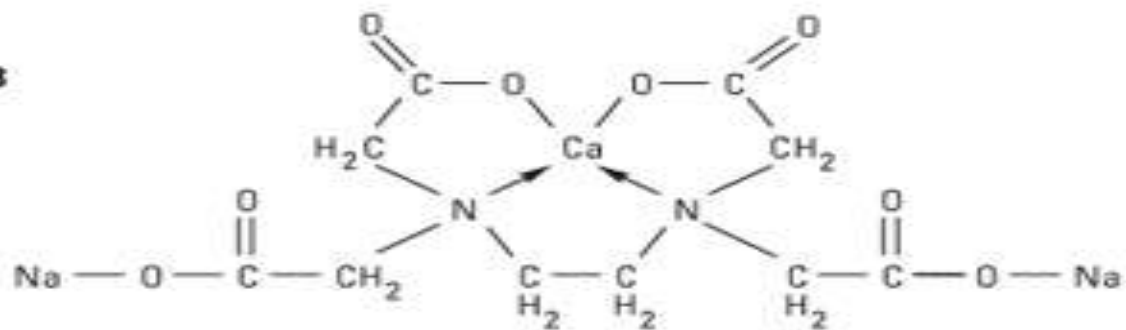
INFÚZIÓBAN  
fiz. NaCl vagy  
5%-os glükóz

iv. infúzió: max. 3,0 g pro die / 20 mg/kg pro dosi  
max. 0,5%-os oldatban  
lassan: 2-4 h cseppinfúzió  
szünetekkel (heti 2-3)

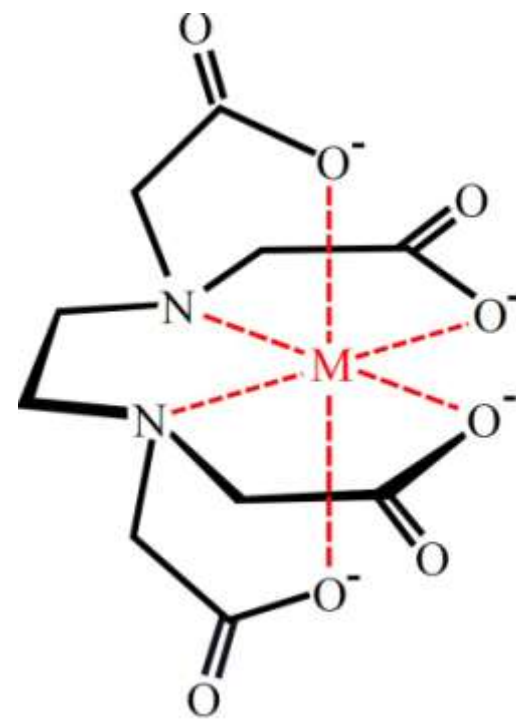
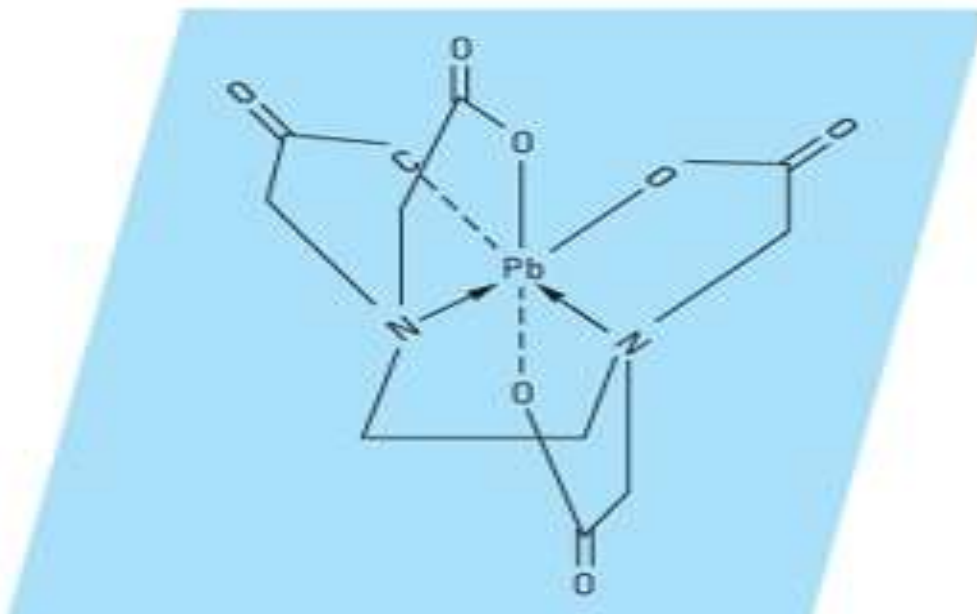


# EDTA + Pb

B

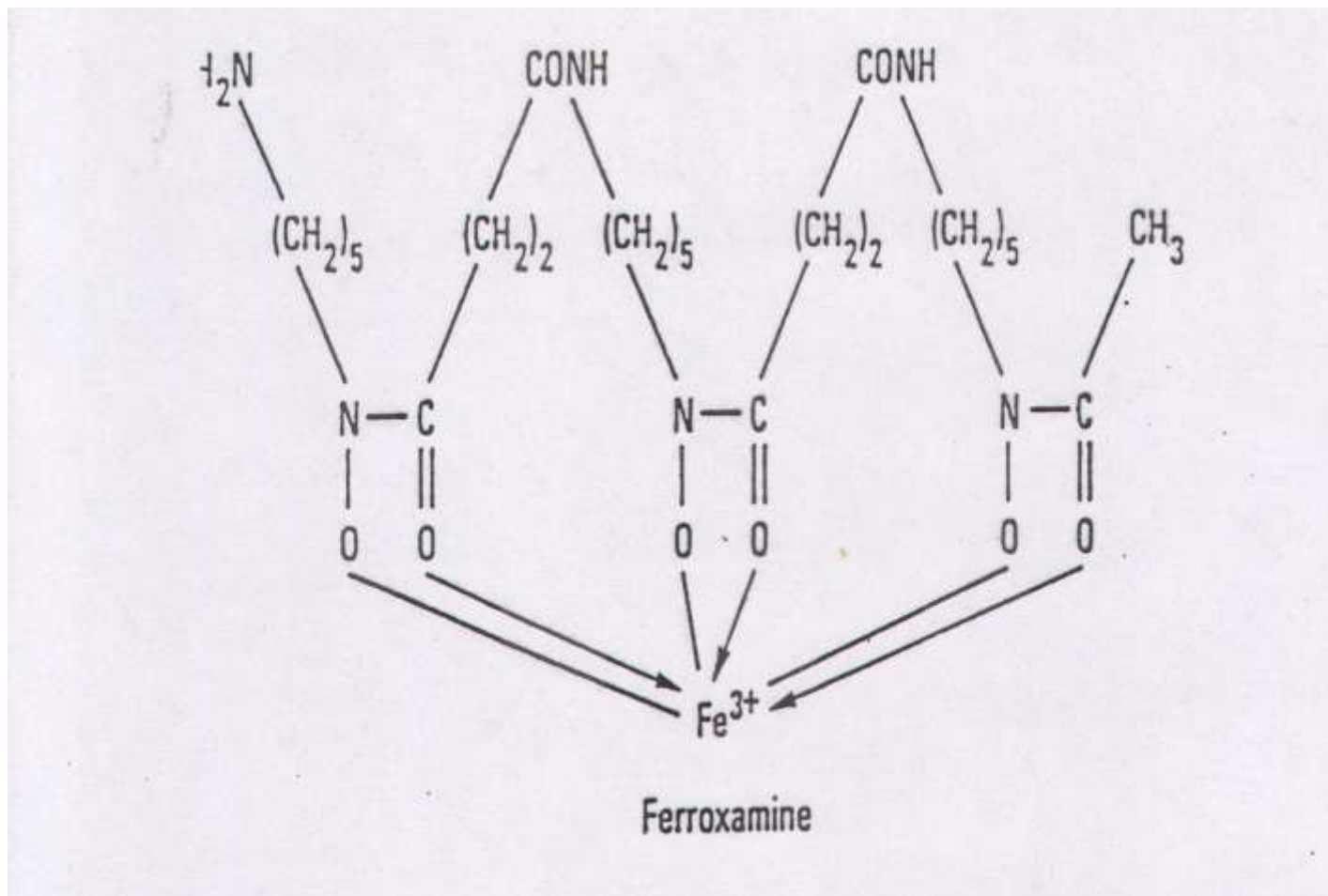


C





Felszívódás után az elimináció elősegítése:  
kelátképzők fémmérgek ellen: **desferrioxamin**



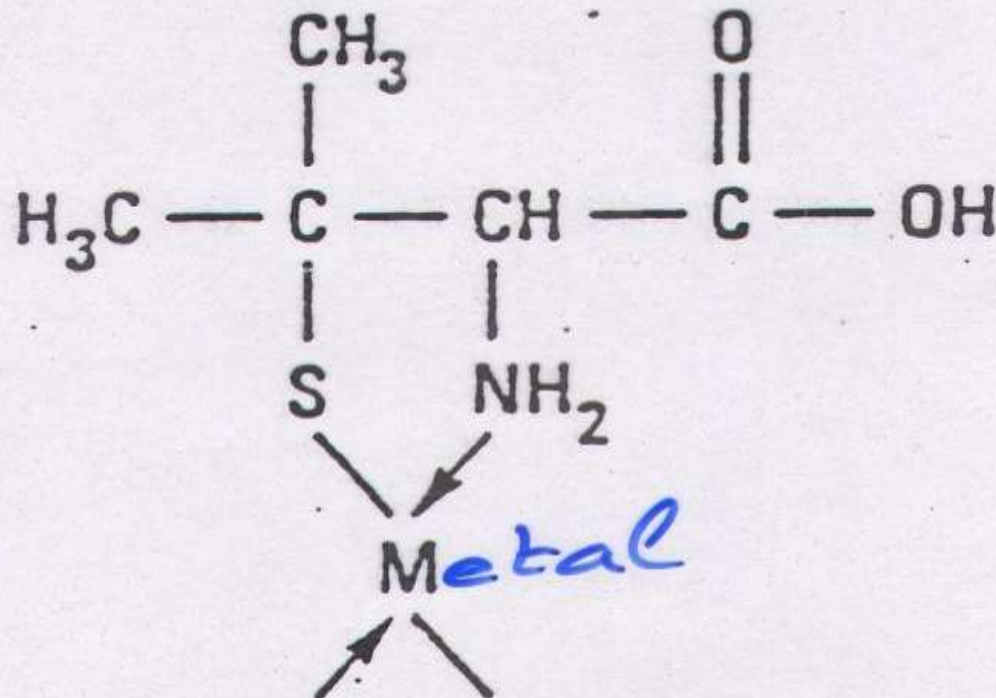
# Akut vasmérgezés

- **gyermekekben 10 tbl már halálos lehet**
- első fázis
  - nekrotizáló gastroenteritis
  - shock → exitus
- **javulás, esetleg csak átmeneti**
- második fázis
  - májkárosodás
  - metabolikus acidózis
  - kóma → exitus

# Akut vasmérgezés: terápia

- gyomormosás
- **desferrioxamin** (Desferal)
  - a *Streptomyces pilosus* terméke
  - per os: a fel nem szívódott Fe megkötésére
  - i.v. infúzióban

Felszívódás után az elimináció elősegítése:  
kelátképzők fémmérgek ellen: **D-penicillamin**



Penicillamine  
(D-β, β-dimethylcysteine)

Felszívódás után az elimináció elősegítése:  
kelátképzők fémmérgek ellen: **penicillamin**

INDIKÁCIÓ:

KELÁT-  
KÉPZŐ

{ NEHÉZFÉM-MÉRGEZÉS: Cu, Pb, Zn, Hg, Co  
WILSON-KÓR

SH

CYSTINURIA, CYSTINKŐ

IMMUN-  
SZUPPRESSZIV

{ RHEUMATOID ARTHRITIS  
CHR AGRESSZIV HEPATITIS } 0,15-0,9!  
pro die

# Művi méregtelenítés

- peritoneális dialízis
- hemodialízis
- hemoperfuzió
- plasmapheresis

Mérgező ágens	Antidótum
<b>Gyógyszerek</b> Antikolinerg szerek • Benzodiazepinek Digitálisz-glikozidok Opioidok Paracetamol	Physostigmin Flumazenil Digitalis-antitoxin Naloxon N-acetilcisztein
<b>Fémek</b> Arzén Higany Ólom Réz Vas	Ditiol-kelátorok (dimercaprol, succimer) Ditiol-kelátorok + penicillinamin CaNa <sub>2</sub> -EDTA + ditiol-kelátorok + penicillamin Penicillamin, trientin Deferoxamin
<b>Egyéb mérgek</b> Cianid, kénhidrogén Kolinészteráz-gátlók Metanol, etilén-glikol Szénmonoxid	Amilnitrit + NaNO <sub>2</sub> + Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Atropin + pralidoxim Etanol , 4-metil-pirazol O <sub>2</sub>