

*Univerzita Jana Evengelisty Purkyně v Ústí nad  
Labem*

**Přírodovědecká fakulta**



**Studijní opora pro kombinované bakalářské studium**

**Úvod do toxikologie**

*Ing. Pavel Krystyník, Ph.D.*

*Tento učební text vznikl s laskavým svolením doc. Dr. Ing. Petra Klusoně, DSc., jež je autorem původních skript Toxikologie vydaných nakladatelstvím UJEP v roce 2014. Studijní opora vznikla jako kompilát témat spadajících pod předmět Úvod do Toxikologie a bude sloužit studentům prezenční i kombinované formy studia na PřF UJEP, kteří mají předmět Úvod do Toxikologie ve svých studijních programech zapsaný.*

## **Obsah**

### **1. Úvod do Toxikologie**

- 1.1. Původ slov toxický, toxicita, toxin
- 1.2. Co to je jed?
- 1.3. Xenobiotikum
- 1.4. Počátky vědního oboru Toxikologie
- 1.5. První toxikologické testy
- 1.6. Současné hlavní toxikologické obory

### **2. Základní toxikologické parametry a zjišťování toxicity**

- 2.1. Přehled nejčastěji používaných srovnávacích parametrů
- 2.2. Zjišťování toxicity chemických látek
  - 2.2.1. Testy *in vitro* a *in vivo*
  - 2.2.2. Toxikologické testy dělené podle délky trvání
  - 2.2.3. Epidemiologické studie
  - 2.2.4. Případové studie
- 2.3. Přípustné expoziční limity a nejvyšší přípustné koncentrace

### **3. Rozdělení xenobiotik podle jejich účinku**

- 3.1. Přímý toxický účinek
- 3.2. Biochemický účinek
- 3.3. Imunotoxický účinek
- 3.4. Mutagenita
- 3.5. Karcinogenita
- 3.6. Teratogenita
- 3.7. Orgánová toxicita
- 3.8. Závislost účinku cizorodé látky na její koncentraci a použité dávce

### **4. Osud cizorodé látky v těle**

- 4.1. Vstup
- 4.2. Distribuce
- 4.3. Přeměna
- 4.4. Vylučování

### **5. Anorganické toxické sloučeniny**

- 5.1. Sloučeniny arsenu
  - 5.2. Olovo a jeho sloučeniny
  - 5.3. Kadmium, rtuť, chrom a jejich sloučeniny
  - 5.4. Berylium, baryum, thalium a jejich sloučeniny
  - 5.5. Kyanidy a kyanovodík
  - 5.6. Oxid uhelnatý, fosgen, sirovodík
  - 5.7. Halogeny a halogenovodíky
- 6. Vybrané toxikologicky významné charakteristické skupiny látek**
- 6.1. Persistentní nebezpečné sloučeniny
  - 6.2. Látky ohrožující ozonovou vrstvu
  - 6.3. Návykové látky
  - 6.4. Léky
- 7. Vybrané toxikologicky významné organické látky**
- 8. Bezpečnostní listy chemických látek**
- 8.1. Charakteristická struktura bezpečnostního listu

**Doporučená doplňková literatura**

## 1. Úvod do Toxikologie

### 1.1. Původ slov toxický, toxicita, toxin

Překvapivě se ve staré řečtině výrazem *toxon* označoval luk, a to již asi kolem roku 2000 př.n.l. Tento slovní základ je dnes spojován s jedovatými látkami nebo jejich negativními projevy. Podobný základ se objevoval i ve slově šíp, ve staré řečtině *toxicon*, nebo šípy *toxica*, a dále šíp s otráveným hrotem - *toxicon pharmakon*. Je zajímavé, že původní řecké slovo pro jed *pharmakon* je dnes používáno v souvislosti s léky, naopak původní slovo pro šíp *toxicon* je dnes užíváno v souvislosti s jedy. Etymologicky se využití slovního základu slov pro šíp, *toxon* - *toxicon* posunulo do dnešní polohy ve starém Římě. V latině se obě slova zjednodušují a vzniká výraz *toxicum* - jed.

Starověké šípové jedy se získávaly z různých zdrojů. Za základ šípových jedovatých substancí byl používán nejčastěji vývar z jehlic, kůry a drcených semen tisu červeného, latinsky *Taxus baccata*.

### 1.2. Co to je jed?

Lidé se brzy naučili rozpoznávat v přírodě jedovaté substance. Nejprve je používali k lovu, poté k vyvolávání určitých prožitků a pocitů, pak je obrátili proti svým nepřátelům. Později bylo stále více patrné, že řada sloučenin nebezpečných lidskému organismu může být cíleně využita jako léčivo. „*Není netoxických látek ani připravených nebo přírodních. Toliko dávka rozlišuje lék od jedu.*“ Autorem těchto moudrých a stále platných slov je věhlasný lékař Aureolus Phillipus Theoprastus Bombastus von Hohenheim, od roku 1515, kdy přijal nové latinské jméno, známý jako Paracelsus.

Paracelsus prosazoval, že léčba musí být zahájena diagnózou, a že následnou léčbu musí provádět lékař osobně, včetně chirurgických zákroků, přípravy a předepisování léků a sledování jejich účinků. Lék musí být cílený na určitý projev nemoci (symptomatická léčba), dávkování je stěžejní záležitostí. Bolest je součástí nemoci a musí být pokud možno eliminována. Při svých chirurgických zákrocích dbal na hygienu, používal již dezinfekční látky, znal složení hojivých masť. Pacientům ulevoval od bolesti svým analgetikem na bázi opia, přípravkem po následujících 400 let známým jako *Laudanum* (chválíhodný z latin. *laudare* = chválit).

Klasické lékařské postupy té doby vycházely z představy, že nemoc vzniká změnou v rovnováze tělesných šťáv - krve, žluté žluči, černé žluči a slizu. Paracelsus označil tuto teorii za zastaralou a prohlásil, že nemoc propukne jako důsledek proniknutí semen nemoci do organismu.

Kromě toho se Paracelsus v podstatě správně domníval, že lidský organismus je velmi citlivý chemický systém a za nemocemi jsou přirozené, přírodou řízené chemické procesy v těle. Své preparáty občas zkoušel na zvířatech, ujistil-li se o účinku, použil je u pacientů. Můžeme ho tedy považovat i za zakladatele moderní farmakologie.

Přestože jako první rozpoznal, že jedovatost určité substance závisí především na podaném množství, jeho léčebné postupy bývaly často k lidskému zdraví necitlivé. V dobách Paracelsových bývaly silné otravy pacientů v podstatě akceptovanými vedlejšími účinky léčby. Mezi oblíbená farmaka patřil oxid arsenitý, rtuť, octan olovnatý, antimon, chlorid rtuťnatý, chlorid rtuťný, síran měďnatý a mnohé jiné vysoce toxické prvky a sloučeniny.

### **1.3. Xenobiotikum**

Na chemické látky přírodní nebo syntetické musíme vždy pohlížet jako na potenciálně prospěšné nebo potenciálně nebezpečné. Proto dnes spíše než termín jed používáme širší pojem xenobiotikum (odvozeno z řečtiny: *xenos* – cizí, *bios* – život), tedy cizorodá látka. Termín xenobiotikum postrádá ono primárně negativní označení (jed) a nevylučuje případné pozitivní působení na organismus. Výraz „jed“ je tedy z odborného hlediska poněkud nepřesný, avšak jasně vystihuje tu skutečnost, že se jedná o prvek, sloučeninu, případně směs látek, které byly v lidských dějinách opakovaně používány jako substance pro vyvolání otravy, případně se staly příčinou náhodných otrav. Nutno dodat, že řada těchto „historických jedů“ našla v průběhu staletí legální použití v medicíně, chemii, zemědělství a mnoha dalších oborech lidské činnosti.

### **1.4. Počátky vědního oboru toxikologie**

Víme již, že výrazy jako toxický, toxicita, toxin jsou mimořádně staré. Jejich společný etymologický základ je patrně ve slově označujícím rostlinu tis červený (*Taxus baccata*) a používaly je běžně už starověké národy. Počátek vědního oboru toxikologie

klademe do roku 1813 a jejím zakladatelem byl lékař Mateu Orfila, narozený roku 1787 v hlavním městě ostrova Menorky, Mahónu. Vystudoval medicínu, nejprve ve Valencii, pak v Barceloně, v roce 1807 přešel na další studia do Paříže. Obdivoval experimentální chemii. Při práci s běžnými chemikáliemi si zřejmě jako první uvědomoval nebezpečí jejich neblahých účinků na zdraví člověka. Protože studoval lékařství se zaměřením na farmacii, chápal, že stejné nebezpečí mohou představovat i běžně užívané léky. Tím spíše, že mnoho z nich bylo v první polovině 19. století skutečně běžnými chemickými sloučeninami, známými svou vysokou toxicitou.

Orfila pozoroval, že různé cizorodé látky mohou na živý organismus působit velmi odlišně. Vnější projevy otravy klasifikoval: např. lehká nevolnost, poruchy zažívání, závratě, hypnotický stav, ztížené dýchání, srdeční arytmie, poruchy nervů, smrt. Odvodil, že tyto vnější projevy jsou vyvolány více či méně závažným poškozením životních funkcí vnitřních orgánů. Také shledal, že se intoxikace může projevit bezprostředně již po jednorázové dávce cizorodé látky nebo až po dlouhodobém styku s látkou. Definoval takto jako první otravu akutní a chronickou. Orfila dále zjistil, že tytéž látky mohou zpravidla způsobit jak akutní, tak chronickou otravu, ale že účinky akutní a chronické, vyvolané stejnou látkou, se mohou navzájem velmi lišit. Tento svůj náález správně dokladoval na alkoholu.

Především po roce 1811 se Orfila zaměřil se na shromažďování údajů o toxických účincích přírodních sloučenin rostlinného a živočišného původu a dále na látky anorganické. Tyto údaje experimentálně ověřoval, nesrovnalosti uváděl na pravou míru, vysvětloval mechanismus účinku, snažil se odvodit spolehlivé informace o toxické a letální dávce. Zvláštní pozornost věnoval experimentálnímu důkazu přítomnosti konkrétní toxické sloučeniny v organismu. Často byly k dispozici různé chemické zkoušky, které byly buď zcela nespolehlivé, ve vzájemném rozporu, nebo v lepším případě nebyly dostatečně specifické. Orfila je ověřoval, opatřoval vlastním komentářem a doporučením, ve kterém objektivně vysvětlil jejich limity. Zdůrazňoval, že konečný závěr o otravě a jejích příčinách nelze vést pouze na základě lékařského posouzení klinického obrazu pacienta nebo jen na základě provedené chemické zkoušky, ale na důsledné kombinaci obou přístupů. Ke konci roku 1813 měl již tolik informací, že se rozhodl je sepsat a vydat ve formě zvláštní monografie. Svou knižní prvotinu nazval

*Traité des poisons tirés des régnes minéral, végétal et animal ou toxicologie générale.* Orfilovo „Pojednání o jedech neboli toxikologie obecná“ bylo tedy první monografií a učebnicí věnovanou toxikologii. Proto je rok 1813 považován za letopočet vzniku tohoto vědního oboru a Mateu Orfila za jeho zakladatele.

V letech po vydání tohoto stěžejního díla se zaměřuje na systematickou práci s pokusnými zvířaty. Tento přístup byl doposud ojedinělý. I v současnosti naprostá většina toxikologických dat pochází z těchto testů. Jejich správné vedení a uspořádání se jen minimálně liší od toho, jak je navrhnul ve dvacátých letech 19. století Mateu Orfila. Pro tyto pokusy se nejčastěji používají drobní hlodavci - myš, potkan, králík, v menší míře vyšší savci pes, prase nebo opice. Pokusy se živými zvířaty se označují jako testy *in vivo*. V další významné fázi své vědecké dráhy se u nejrozšířenějších typů toxických látek zaměřil na jejich reprodukovatelnou detekci v jednotlivých orgánech, popis jejich tzv. distribučního chování, tedy zjištění, ve kterých částech těla se toxická látka koncentruje a dále na jejich objektivní průkaz alespoň dvěma nezávislými chemickými zkouškami.

Většina Orfilových toxikologických testů měla charakter nebo přesněji simulovala svou formou akutní otravu. Akutními testy se sledují účinky, které se projeví v krátké době, většinou po jednorázovém podání látky. V pozdějších letech se zaměřil i na testy chronické, ve kterých jsou pokusná zvířata exponována studované látce dlouhou dobu. Tyto testy slouží k posouzení toxicity látek, kterým jsou lidé vystaveni dlouhodobě. Toxikologické testy navržené Orfilou umožňovaly určit kvalitativně i kvantitativně účinek látky za definovaných experimentálních podmínek. Z těchto dat pak lze odhadnout pravděpodobnost výskytu škodlivého účinku u člověka.

V Orfilových dobách nebylo ještě zvykem hledět na případné otravy jedovatými látkami komplexně. Jednoznačně převažovaly tzv. případové studie. Tyto studie posuzují jednotlivé, konkrétní případy otrav, jejich projevy, léčení, následky dlouhodobé i okamžité. Případové studie se jako podpůrný materiál provádějí a publikují stále, pro získání obecnějších dat mají však jen omezenou hodnotu. To platí i v případě, že srovnáváme dvě nebo více případových studií, ve kterých se objevuje totožná chemická látka. Podmínky případů jsou vždy natolik odlišné, že skutečné porovnání není většinou možné.



Orfila však tento přístup nezavrhoval. Uvědomoval si, že účinek látky pro člověka může být opravdu odlišný, než ukazují pokusy na zvířatech. Vypracoval základy metodiky, kterou dnes označujeme za epidemiologickou studii. Testování škodlivého účinku přímo na lidech nelze z pochopitelných důvodů připustit. Účinek chemikálií je však možno studovat na osobách, které jsou těmto látkám vystaveny v pracovním nebo životním prostředí. Tato skupina je sledována dlouhodobě a vybrané parametry zdravotního stavu jsou srovnávány se skupinou kontrolní. Výhodou epidemiologických studií oproti toxikologickému experimentu je, že získaná data není nutno přenášet ze zvířecích modelů na člověka. Nevýhodou na druhé straně je, že míra expozice bývá u různých členů populace různá, není ji obvykle možno přesně zjistit, dávky bývají nízké a účinek sledované látky nemusí být vždy snadno rozlišitelný od jiných vlivů. Epidemiologickými studiemi lze například spolehlivě prokázat škodlivý účinek kouření nebo alkoholu. Těžko však lze prokázat škodlivý účinek málo používané chemické látky nebo naopak takové, již je, byť v různé míře, vystavena větší část sledované populace. Právě na základě historicky první provedené epidemiologické studie popsal Orfila negativní účinky kouření na člověka. Látkám obsaženým v tabáku (*Nicotiana tabacum*) a produktům jeho spalování připsal řadu dnes obecně známých zdravotních rizik.

Ve třicátých letech 19. století definoval Orfila orgánovou toxicitu. Tedy tu skutečnost, že určité chemické látky působí na určitý orgán a jeho funkci, jiných částí těla si „nevšímají“. Také podrobně zjišťoval, jakým způsobem a jak rychle se konkrétní chemická látka v organismu distribuuje. Postupně se stále více zaměřoval na prokazování úmyslných otrav. Ve čtyřicátých letech byl pravidelně zván k soudním procesům jako znalec, vypracovával množství posudků. Jeho jméno se stalo všeobecně známé.

Je zřejmé, že profesor Mateu Orfila usiloval ve svém celoživotním díle o vytvoření systematického a spolehlivého souboru metod pro určení přítomnosti konkrétního jedu v organismu. Tyto metody však, jak zdůrazňoval, nelze vyjímát z kontextu klinicky pozorovaných symptomů otravy. Jedině tak bylo možné v podmínkách 19. století odlišit otravy od projevů onemocnění a naopak. Především však položil důkladné základy vědního oboru toxikologie. Mateu Orfila zemřel v Paříži v roce 1853 ve věku 66 let.

## 1.5. První toxikologické testy

Mimořádný rozvoj experimentální chemie přinesl v první polovině 19. století mnoho praktických průkazných zkoušek zaměřených na nalezení konkrétní chemické látky. Vůbec první chemickou zkouškou, která splňovala alespoň jakési požadavky dnes kladené na prokázání toxické substance v určitém typickém prostředí, byl test na octan olovnatý. Postup byl vypracován německým chemikem a lékařem Samuelem Hahnemannem kolem roku 1800. Zkouška na octan olovnatý vycházela z jeho charakteristické reakce se sirovodíkem. Octan olovnatý  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb}$  je bílá krystalická látka, sladké chuti, dobře rozpustná ve vodě, přezdívaná olověný cukr. Není to ovšem příliš toxická sloučenina. Dávka potřebná k vyvolání fatálních následků činí 20 až 50 g pro dospělého člověka, otrava má však kumulativní charakter. Otravy olovem a jeho sloučeninami mají ze současného hlediska jednu velkou výhodu. Olovo má tendenci vytěšňovat v kostech vápník. Proto můžeme u osob, jejichž životní pouť se završila s pomocí sloučenin olova, díky moderním postupům instrumentální analýzy, nalézt tento usvědčující důkaz i v nepatrných zbytcích kostí.

Jedna z nejznámějších epizod vývoje soudního lékařství a soudní toxikologie v 19. století započala však až v listopadu roku 1833. Před soud v jižní Anglii v hrabství Kent se zde dostal muž jménem John Bodle, s obviněním z vraždy svého děda oxidem arsenitým nasypáním do konvice s kávou. Vyšetřující soudce se obrátil na chemika Dr. Jamese Marshe (1794-1846). Marsh důkladně prostudoval práce Orfilovy i jeho kolegů, ovšem neměl k výběru příliš mnoho možností. Tehdy nejrozšířenější test byl primitivní a vycházel z vhození vysušeného studovaného vzorku na rozpálené uhlíky. Tato operace měla poskytnout charakteristický bílý plamen a především uvolnit česnekový zápach. Nepoužitelnost postupu byla Marshovi jasná. Z několika dalších možností si vybral test založený na průchodu sirovodíku ( $\text{H}_2\text{S}$ ) roztokem s podezřelým vzorkem, okyseleným  $\text{HCl}$ . Pokud by As byl přítomen, poskytl by výraznou žlutou sraženinu sulfidu arsenitého. Její přítomnost by byla považována za dostatečně průkaznou. Od policie dostal k prozkoumání konvici se zaschlými zbytky kávy na jejím dně a především vzorky obsahu žaludku mrtvého muže. Tehdy bylo zvykem provést rozhodující část stanovení přímo v soudní síni, před porotou, aby si jednotliví členové soudního dvora mohli učinit vlastní názor. James Marsh sestavil přinesenou aparaturu, vysvětlil princip zvolené

zkoušky a po krátké době experimentování vyjevil porotě i soudcům žlutou sraženinu získanou ze zpracované kávové sedliny. Poté James Marsh přistoupil k testům se vzorky připravenými z obsahu žaludku oběti. Test provedl celkem čtyřikrát, ve dvou případech se žlutá sraženina indikující přítomnost sulfidu arsenitého objevila, ovšem velmi slabá a záhy došlo k jejímu vymizení. U dvou dalších vzorků se neobjevila vůbec. Soudce se vyjádřil, že arsenik je nade vší pochybnost přítomen v konvici, ale není dostatečný důkaz o tom, že by byl také přítomen v těle nebožtíkově, a pokud ano, nikoliv v množství, které by mohlo způsobit smrt. Porota se vyjádřila většinou hlasů „nevinen“, a soudce vydal osvobuzující verdikt.

James Marsh byl přesvědčen o vině obžalovaného. Stejně přesvědčení s ním sdílel i soudce, ale převážily obavy z odsouzení k smrti nevinného člověka. Marsh se pustil se do důkladného teoretického a experimentálního studia reakcí sloučenin arsenu. Otestoval jich několik desítek, byly založeny na různých principech. Práce mu trvala tři roky. Jako nejvhodnější se ukázala být metodika, při které se velmi reaktivní plyn vodík sloučí s arsenem, pokud je přítomen, a vytvoří plyn arsan ( $\text{AsH}_3$ ). Ten se pak rozloží teplem zpět na As, jenž je vizuálně detekovatelný. Vysvětleme si tento test, pro nějž se vžilo označení Marshův, podrobněji. Vložíme-li do kyseliny sírové kousky kovového zinku, začnou v zápětí k hladině stoupat bublinky vodíku. Jde o nejjednodušší postup pro vývoj tohoto plynu. V případě toxikologické zkoušky je třeba se ujistit, že jak zinek, tak kyselina sírová neobsahují byť stopová množství As. Uvolněný vodík prochází roztokem, ve kterém se nalézá upravený podezřelý vzorek. Pokud je přítomen As v jakémkoliv podobě, zreaguje velmi ochotně a kvantitativně (zcela) s vodíkem za tvorby plynného arsenu. V aparatuře je dále veden v úzké skleněné trubici, pod kterou je umístěn lihový laboratorní kahan. Plamen ohřívá trubici, proudící arsan se okamžitě rozkládá zpět na vodík a elementární As. U ústí trubice přidržoval experimentátor vychlazenou laboratorní bílou porcelánovou misku. Na jejím povrchu se As deponoval v podobě stříbřitě šedivého povlaku, označovaného jako arsenové zrcátko. Samozřejmě, kromě iontů As, jak se záhy ukázalo, i některé další prvky poskytovaly podobný vizuální obraz. Proto byl zaveden brzy po popisu Marshova testu systém navazujících a paralelních zkoušek, které měly za cíl ukázat, který element je opravdu ten, manifestující se stříbrošedivým zrcátkem. Navzdory těmto omezením, byl Marshův test převratným objevem.

Velkým problémem, až do konce 19. století, byla všeobecná dostupnost celé škály mimořádně jedovatých látek. Ty se používaly běžně v domácnostech, nejenom jako jedy na myši, v mucholapkách, proti švábům a jiným hmyzím škůdcům, ale i jako součásti různých nátěrů, jako barevné pigmenty, potravinářské barvy a jiné přídavky do potravin, konzervační činidla, zahradnické a zemědělské postřiky i běžné léky. Prvním zákonem, alespoň určitým způsobem regulujícím nakládání s jedy, byl takzvaný *Arsenic Act*, přijatý britským parlamentem v létě roku 1851. Ten přinášel mnohá praktická opatření. Například udával maximální možné množství jedu prodaného jednomu zákazníkovi během jediného dne, zaváděl určitou registraci těchto prodejců, doporučoval barvení bílých krystalických jedů, aby nemohly být zaměněny náhodně nebo úmyslně s cukrem, solí nebo moukou, zaváděl předpisy pro značení lahvíček s jedy, i barevné odlišení skla lahvíček a nádob.

### **1.6. Současné hlavní toxikologické obory**

Toxikologie se zabývá vzájemným vztahem mezi chemickými látkami a živým organismem. Současná toxikologie vychází z biologických věd (biologie, lékařské vědy, molekulární biologie, genetika) a chemických (anorganická, organická, fyzikální, biochemie). Má část popisnou, experimentální a teoretickou a velmi úzce souvisí s farmakologií. V průběhu času se vyčlenilo mnoho aplikovaných odvětví toxikologie, mezi která dnes zařazujeme zejména:

- popisnou toxikologii (popis poškození organismu toxickou látkou),
- predikční toxikologii (odhad toxicity ze struktury chemické látky),
- soudní lékařství (zabývá se postupy, jak prokázat otravu v kriminálních případech),
- klinickou toxikologii (diagnóza a léčení otrav),
- průmyslovou toxikologii (otravy v průmyslu, jejich léčba a prevence),
- toxikologii psychotropních a omamných látek (poškození organismu drogami),
- ekotoxikologii (působení škodlivých látek na ekosystémy),
- toxikologii potravin a aditiv (studium negativních účinků látek přidávaných do potravin)
- a toxikologii agrochemikálií (pesticidů, hnojiv, ap.).

## 2. Základní toxikologické parametry a zjišťování toxicity

Pro porovnání toxicity dvou látek potřebujeme určitým způsobem definovaný srovnávací parametr s charakteristickým rozměrem. Nejčastěji se v praxi používají:  $TC_{50}$  (Toxická koncentrace 50) - Koncentrace, při které dojde k projevům toxických vlastností látky u 50 % pokusných zvířat.  $TD_{50}$  (Toxická dávka 50) - Dávka, při které dojde k projevům toxických vlastností látky u 50 % pokusných zvířat.  $LC_{50}$  (Letální, smrtná koncentrace 50) - Koncentrace látky, která vede k zahubení 50 % pokusných živočichů.  $LD_{50}$  (Letální dávka 50) - Dávka toxické látky, která zahubí 50 % pokusných živočichů. Rozdíl mezi dávkou a koncentrací je v rozměrové jednotce parametru. Koncentrace je uváděna jako standardní koncentrační údaj s rozměrem např. mg/l nebo mol/cm<sup>3</sup>, zatímco dávka je uváděna vždy v hmotnostním množství látky vztaženém na jednotku hmotnosti pokusného zvířete, nejčastěji na 1 kg živé váhy, tedy například v mg/kg. V tomto případě je pro konečnou představu o toxicitě pro člověka nutné hodnotu parametru dávky vynásobit skutečnou hmotností postiženého jedince. Zpravidla se používá pro přepočítání osoba o hmotnosti 70 kg. Zdůrazněme, že čím je hodnota parametru, například  $LD_{50}$  (latinsky *dosis lethalis*) vyšší, tím je testovaná sloučenina méně toxická. Větší množství látky je potřeba k vyvolání akutních nebo chronických projevů otravy. Testování látek, u kterých usilujeme provést srovnání, musí být důsledně vedeno za shodných podmínek. Tedy ve stejném čase, se stejným pokusným zvířetem, se shodnou historií jeho života (výživa, životní podmínky, stáří, pohlaví), látka musí být aplikována stejným způsobem a objektivní vyhodnocení jejího účinku musí být provedeno totožnými postupy.

Pro představu uveďme hodnoty parametrů  $LD_{50}$  pro některé známé jedy. Nejtoxičtějšími substancemi na planetě jsou bakteriální jedy. Toxická látka produkovaná bakterií *Clostridium botulinum*, botulotoxin, vykazuje  $LD_{50} = 3 \times 10^{-11}$  g.kg<sup>-1</sup>. S nejpřesnějšími analytickými váhami současnosti jsme snad schopni odvážit množství  $8 \times 10^{-6}$  g. Jedovatost botulotoxinu je tedy opravdu enormní. Toxická látka skočce obecného (*Ricinus communis*), ricin má  $LD_{50} = 6 \times 10^{-6}$  g.kg<sup>-1</sup>. Přestože je ricin mimořádně silný rostlinný jed, jeho nebezpečnost je o 5 řádů nižší, než je tomu v případě botulotoxinu. Parametr  $LD_{50}$  pro aflatoxin, jedovatý produkt plísně *Aspergillus flavus*, nabývá hodnoty  $0,4 \times 10^{-3}$  g.kg<sup>-1</sup>. Podstatně akutně nebezpečnější je komplexní jed cobrotoxin z jedových žláz kobry indické (*Naja naja*),  $LD_{50} = 3 \times 10^{-7}$  g.kg<sup>-1</sup>. Pro

falloidin, jeden z jedů muchomůrky zelené (*Amanita phalloides*) platí hodnota  $LD_{50} = 2 \times 10^{-3} \text{ g.kg}^{-1}$ .

## 2.1. Přehled nejčastěji používaných srovnávacích parametrů

Dále uvádíme ucelený přehled hlavních, v toxikologii používaných, srovnávacích parametrů, včetně jejich anglických synonym.

- **TDLo** – Toxic Dose Low; the lowest dose in an animal study at which toxic effects occur; Toxická dávka (nejnižší) – Nejnižší dávka, při které dojde k projevům toxických vlastností látky u pokusného zvířete.
- **LCLo** – Lethal Concentration Low; the lowest concentration in an animal study at which lethality occurs; Letální koncentrace (nejnižší) - Nejnižší koncentrace, při které dojde k úhynu pokusného zvířete.
- **LDLo** – Lethal Dose Low; the lowest dose in an animal study at which lethality occurs; Letální dávka (nejnižší) – Nejnižší dávka, při které dojde k úhynu pokusného zvířete.
- **TCLo** – Toxic Concentration Low; the lowest concentration in an animal study at which toxic effects occur; Toxická koncentrace (nejnižší) – Nejnižší koncentrace, při které dojde k projevům toxických vlastností látky u pokusného zvířete.

Další série údajů vždy vyjadřuje hodnoty, při kterých se popisované efekty projeví u 50 % pokusných organismů. Jsou jimi faktory:

- **TD50** – Toxic Dose 50; the dose in an animal study at which toxic effects occur at 50% of the exposed organisms; Toxická dávka 50 – Dávka, při které dojde k projevům toxických vlastností látky u 50% pokusných zvířat.
- **LC50** – Lethal Concentration 50; it tells how much of a substance (concentration) is needed to kill half of a group of experimental organisms in a given time; Letální koncentrace 50 – Koncentrace látky, která vede k zahubení 50% pokusných živočichů za určitou (definou) dobu.
- **LD50** – Lethal Dose 50; the dose of a toxicant or microbe that will kill 50 percent of the test organisms within a designated period; Letální dávka 50- Dávka toxické

látky (nebo toxických mikroorganismů), která zahubí 50% pokusných živočichů v době testovací studie.

- **TC50** – Toxic Concentration 50; the concentration in an animal study at which toxic effects occur at 50% of the exposed organisms; Toxická koncentrace 50 – Koncentrace, při které dojde k projevům toxických vlastností látky u 50% pokusných zvířat (koncentrací se myslí koncentrace toxické látky ve vdechovaném vzduchu).

Kromě toho se můžeme setkat s řadou dalších obecně používaných zkratk. Mezi ty nejvýznamnější patří:

- **NOAEL** – No Observable Adverse Effect Level; An exposure level at which there are no statistically or biologically significant increases in the frequency or severity of adverse effects between the exposed population and its appropriate control; some effects may be produced at this level, but they are not considered as adverse, or as precursors to adverse effects. Expoziční úroveň, při které nejsou ještě pozorovány žádné nepříznivé projevy na testovaný organismus.
- **LOAEL** – Lowest Observed Adverse Effect Level; The lowest level of a stressor that causes statistically and biologically significant differences in test samples as compared to other samples subjected to no stressor. Nejnižší dávka, při které byl pozorován škodlivý účinek.
- **TWA** – Time-weighted Average; In air sampling, the average air concentration of contaminants during a given period; Časově vážený průměr – průměrná koncentrace kontaminující látky ve vzduchu (získaná vzorkováním vzduchu) v průběhu určeného časového intervalu.
- **TL** – Threshold Limit; Time-weighted average pollutant concentration values, exposure beyond which is likely to adversely affect human health. Prahový limit – časově vážená průměrná koncentrační hodnota (neboli expoziční hodnota), jejíž překročení již pravděpodobně nepříznivě ovlivní lidské zdraví.
- **TLV** – Threshold Limit Value; The concentration of a substance to which an average person can be repeatedly exposed without adverse effects. Hodnota

prahového limitu – Koncentrace sloučeniny, které může být průměrná osoba opakovaně vystavena, aniž by se tato skutečnost projevila nepříznivě na jejím zdraví.

- **LOD** – Limit of Detection; The minimum concentration of a substance being analyzed that has a 99 percent probability of being identified; Detekční limit - Nejnižší analyticky prokazatelná koncentrace látky (s pravděpodobností 99%).
- **LOC** – Level of Concern; The concentration in air of an extremely hazardous substance above which there may be serious immediate health effects to anyone exposed to it for short periods; Koncentrace extrémně nebezpečné látky ve vzduchu, po jejímž dosažení se mohou objevit vážné a okamžité následky u každého i po velmi krátké expoziční době.
- **LE** – Lifetime Exposure; Total amount of exposure to a substance that a human would receive in a lifetime (usually assumed to be 70 years). Celkové expoziční množství látky, které by člověk byl vystaven po celý život (70 let).

Důležité a často používané jsou i některé kombinace:

- **TLV-TWA** – Time weighted average, based on an allowable exposure averaged over a normal 8-hour workday or 40-hour work-week; TWA – časově vážený průměr vycházející z povoleného expozičního průměru za osmihodinový běžný pracovní den nebo za čtyřicetihodinový běžný pracovní týden.
- **TLV-STEL** – Short-term exposure limit or maximum concentration for a brief specified period of time, depending on a specific chemical; Krátkodobý expoziční limit, případně koncentrace pro jasně vymezený časový interval specifikovaný v závislosti na typu sloučeniny.
- **TLV-C** – Ceiling Exposure Limit or maximum exposure concentration not to be exceeded under any circumstances. Hraniční expoziční limit, případně maximální expoziční koncentrace, které nesmějí být za žádných okolností překročeny.

## 2.2. Zjišťování toxicity chemických látek



Česká a evropská (EU) legislativa třídí jedy (toxické látky) podle akutní toxicity do tří skupin: silně toxické (T+) - smrtná dávka méně než 25 mg/kg, toxické - smrtná dávka (T) 25 - 200 mg/kg, škodlivé (X<sub>n</sub>) - smrtná dávka 200 - 2000 mg/kg. Tato zjednodušená třístupňová škála je vhodná především pro legislativní účely.

Základním údajem o akutní toxicitě je tedy smrtná dávka (DL - lat. dosis letalis, LD - angl. lethal dose), nebo smrtná koncentrace (CL - concentratio letalis, LC - lethal concentration). Nejčastěji se určuje LD<sub>50</sub>, tedy dávka, při které uhynie 50 % pokusných zvířat. Pro plynné látky a páry kapalin se určuje LC<sub>50</sub>, tedy koncentrace, při které uhynie 50 % pokusných zvířat. Tento údaj musí být pochopitelně doprovázen dobou působení. Zjišťuje se v experimentu na živých zvířatech. Získávání hodnot LD a LC je experimentálně náročné, finančně nákladné a stojí mnoho životů pokusných zvířat. Navíc jde pouze o jeden ze základních údajů o akutní toxicitě. Nutné jsou také údaje o možném chronickém účinku cizorodé látky při jejím dlouhodobém působení. Toxikologické testy se podle svého uspořádání dělí do různých skupin.

### 2.2.1. Testy *in vitro* a *in vivo*

Toxické působení látek můžeme primárně zkoumat na jednoduchých živých systémech v pokusech *in vitro*, tedy ve skle. Používají se prvoci, bakterie, řasy, sinice, červi, klíčící semena rostlin, atd. Výhodné je také pracovat s buněčnými preparáty, například s leukocyty, jaterními buňkami, atd. V tomto případě není možné provést rutinní testování, spíše se jedná o základní toxikologický výzkum zahrnující studium biochemických procesů, sledování cytotoxického a genotoxického působení, mechanismu účinku, molekulárně genetické experimenty, atd. Přesto se některé experimenty *in vitro* prosadily i pro běžné testování. Jde zejména o zjišťování mutagenity na bakteriích *Salmonella typhimurium* (tzv. Amesův test). V poslední době došlo také ke znovuoživení zájmu o testování akutní toxicity na nítěnkách (*Tubifex tubifex*), které poskytuje reprodukovatelné výsledky při velmi jednoduchém provedení.

Většina toxikologických dat však pochází z testování na živých zvířatech. I když přenos výsledků z pokusů se zvířaty na člověka je do jisté míry problematický (rozdílnosti v citlivosti jednotlivých živočišných druhů k chemickým látkám), je zvíře, jako součást živé přírody, nejdokonalejším modelem pro toxikologické experimenty.

Nejčastěji se používají drobní hlodavci - myš, potkan, králík, v menší míře také vyšší savci jako prase, pes nebo opice.

### **2.2.2. Toxikologické testy dělené podle délky trvání**

Podle délky trvání rozlišujeme akutní, subakutní a chronické testy. Akutními testy se sledují účinky chemické látky, které se projeví v krátké době po jejím, zpravidla jednorázovém, podání. Nejčastěji se stanovuje LD<sub>50</sub> nebo LC<sub>50</sub>. Každá dávka se podává skupině asi deseti pokusných zvířat a sleduje se, kolik zvířat dané skupiny uhynie. Pro sledování chování nezasažených zvířat se používá stejně veliká kontrolní skupina. Akutní toxicita často výrazně závisí na cestě vstupu do organismu. Proto je třeba pozorně rozlišovat, jak byla látka v experimentu podána. Nejčastěji se jedná o podání: orální (per os, ústy čili požitím), dermální (na kůži), inhalací (vdechováním), intraperitoneální (injekcí do břišní dutiny).

Subakutní testy, zvané také subchronickými, trvají 28 - 90 dnů. Při nich jsou zvířata opakovaně, obvykle jednou denně, exponována dané látce nebo kombinaci látek. Zvířata jsou rozdělena nejméně do dvou homogenních skupin (věk, pohlaví, tělesná hmotnost, dieta atd.) z nichž jedna je neexponovaná - kontrolní. S kontrolní skupinou musí být zacházeno stejným způsobem jako s exponovanou, samozřejmě kromě podávání zkoumané látky. Tím se separují vlivy prostředí (způsob chovu, potrava, teplota, světlo) od působení testované sloučeniny. V průběhu experimentu jsou zvířata pozorována a jsou měřeny jejich biochemické reakce (ze vzorků krve, moči, atd.). Po ukončení experimentu je provedena pitva a zjišťuje se tak účinek přímo na jednotlivých orgánech. Tyto testy slouží ke studiu nejvýznamnějších toxických změn při opakované expozici dané látce, k odhalení nejdůležitějších cílových orgánů, popsání hlavních příznaků otravy a k získání hodnot NOAEL a LOAEL.

Ke zjištění účinků chronické expozice slouží chronické testy. Při těchto měřeních jsou pokusná zvířata exponována studované látce velmi dlouho, často po celou dobu dospělého života (u potkanů asi 2 roky). Tyto testy slouží k testování látek, kterým jsou lidé vystaveni dlouhodobě. V daných pravidelných intervalech se zvířatům podává testovaná látka a v průběhu experimentu jsou sledovány patologické změny pomocí

vhodně zvolených parametrů, např. úbytku hmotnosti nebo biochemických hodnot, které indikují škodlivý účinek. Kontrolní skupina musí být stejně početná jako skupiny exponované a musí být držena za stejných podmínek, jen opět s tím rozdílem, že zůstává neexponována sledované látky. Uhynulá zvířata jsou pitvána, aby se objasnila příčina smrti na úrovni jednotlivých orgánů. Chronické testy jsou velmi náročné na čas i finančně. Slouží pro získání informací o dlouhodobém působení látky na živý organismus a pro určení hodnot NOAEL a LOAEL.

### **2.2.3. Epidemiologické studie**

Testování škodlivého účinku přímo na lidech nelze z pochopitelných důvodů připustit. Přitom toxicita látky pro člověka může být v některých případech značně odlišná od té, která byla zjištěna v pokusech na zvířatech. Účinek chemických látek je však možno studovat na populaci, která je těmto látkám exponována v pracovním nebo životním prostředí. K tomu slouží epidemiologické studie. Používají se například s úspěchem pro vyhodnocení vlivu toxických látek na zdraví osob žijících dlouhodobě v blízkosti rušných městských komunikací a dopravních uzlů. Exponovaná skupina je dlouhodobě sledována a vybrané parametry zdravotního stavu jsou srovnávány se skupinou kontrolní. Výhodou epidemiologických studií oproti toxikologickému experimentu je, že získaná data není nutno přenášet ze zvířecích modelů na člověka. Nevýhodou na druhé straně je, že míra expozice bývá u různých členů populace různá, není ji obvykle možno přesně zjistit, dávky bývají nízké a účinek sledované látky není snadno rozlišitelný od jiných vlivů na zdraví populace. Epidemiologickými studiemi lze proto spolehlivě prokázat např. škodlivý účinek kouření, ale těžko lze prokázat škodlivý účinek málo používané chemické látky nebo naopak takové, již jsou, byť v různé míře, vystaveni všichni lidé.

### **2.2.4. Případové studie**

Jak bylo uvedeno, již od dob Orfilových se také provádějí tzv. případové studie. Ty posuzují jednotlivé případy otrav, jejich projevy, léčení, následky dlouhodobé i okamžité. Vše je podrobně popsáno a diskutováno. Případové studie mají jako jako podpůrný materiál stále značný význam. Pro širší zobecnění výsledků je jejich platnost

však jen velmi omezená. To platí i v případě, že srovnáváme dvě nebo více případových studií, ve kterých se objevuje totožná chemická látka. Podmínky případů jsou vždy natolik odlišné, že skutečné porovnání není většinou možné.

### **2.3. Přípustné expoziční limity a nejvyšší přípustné koncentrace**

V pracovním i jiném prostředí se mohou vyskytovat různé rizikové faktory, mezi které patří samozřejmě i chemické látky. Povinností zaměstnavatelů je minimalizovat negativní působení škodlivých faktorů, což předpokládá nejen znát charakter a míru rizika, ale i kontrolovat, zda nedochází ke zhoršování stavu. Tyto povinnosti zaměstnavatelů vymezuje zejména zákoník práce a Nařízení vlády ČR č. 178/2001 Sb., kterým se stanoví podmínky ochrany zdraví zaměstnanců při práci. Toto nařízení definuje tzv. přípustný expoziční limit (PEL) a nejvyšší přípustnou koncentraci (NPK-P) v § 14 (Hodnocení zdravotního rizika chemických faktorů a prachu).

Přípustné expoziční limity (PEL) jsou celosměnové časově vážené průměry koncentrací plynů, par nebo aerosolů v pracovním ovzduší, jimž mohou být podle současného stavu znalostí vystaveni zaměstnanci při osmihodinové pracovní době, aniž by u nich došlo i při celoživotní pracovní expozici k poškození zdraví, k ohrožení jejich pracovní schopnosti a výkonnosti. Výkyvy koncentrace chemické látky nad hodnotu přípustného expozičního limitu až do hodnoty nejvyšší přípustné koncentrace (NPK-P) musí být v průběhu směny kompenzovány jejím poklesem tak, aby nebyla hodnota přípustného expozičního limitu překročena. Přípustné expoziční limity platí za předpokladu, že zaměstnanec je zatěžován tělesnou prací, při které jeho průměrná plicní ventilace nepřekračuje 20 litrů za minutu, a doba výkonu práce nepřesahuje 8 hodin.

Expoziční limity mohou být vyjádřeny v počtu objemových jednotek na jeden milion objemových jednotek vzduchu (parts per million – ppm, obvyklé v USA a UK), existuje-li látka ve formě plynu nebo páry za normální teploty a tlaku. U nás jsou údaje vyjadřovány obvykle v  $\text{mg}/\text{m}^3$ . Některé přípustné limity mohou být vyjádřeny v jednotkách počet vláken/ $\text{cm}^3$ , jak je tomu v případě asbestu. Expoziční limity pro kovy, soli a další pevné sloučeniny s minimální tenzí par za normálních podmínek se vyjadřují jen v  $\text{mg}/\text{m}^3$ , případně  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Hodnoty expozičních limitů jsou také vázány na způsob odběru vzorku a použitý analytický postup.

Koncentrace plynů a par se tedy udává buď v hmotnostních ( $\text{mg/l}$ ,  $\text{mg/m}^3$ ,  $\mu\text{g/m}^3$ ) nebo objemových jednotkách ( $\%$ , ppm = parts per million, ppb = parts per billion). Výhodou objemového vyjádření je, že odpovídá molárním koncentracím a jednotlivé koncentrační údaje jsou pak navzájem snadno srovnatelné. Hmotnostní a objemové koncentrace lze navzájem snadno převádět na základě předpokladu, že vysoce zředěné plyny a páry se chovají jako ideální plyn. Při  $25^\circ\text{C}$  a za normálního atmosférického tlaku činí objem jednoho molu ideálního plynu 22,4 litrů. Protože  $1 \text{ ppm} = 1 \text{ ml/m}^3$ , platí pro převod koncentrace v  $\text{mg/m}^3$  na ppm vztah:

$$\text{koncentrace v } \text{mg/m}^3 = (\text{koncentrace v ppm} \times \text{molekulová hmotnost}) / 22,4 \quad (1)$$

### **3. Rozdělení xenobiotik podle jejich účinku**

Působení cizorodé látky na lidský organismus se může projevit škálou účinků - od lehké nevolnosti, přes poruchy zažívání, různé poruchy nervové soustavy, až po smrt. Otrava, intoxikace, je poškozením životních funkcí organismu v důsledku působení jedovaté látky. Může se projevit bezprostředně již po jednorázové dávce cizorodé látky. V takovém případě mluvíme o otravě akutní - akutním účinku. V jiných případech se může poškození zdraví projevit teprve po dlouhodobém styku s látkou. Jedná se o účinek chronický, chronickou otravu. K akutní otravě dochází při jednorázové vyšší dávce nebo krátkodobé inhalaci vyšších koncentrací. K chronické otravě dochází naopak při opakovaných malých dávkách, nebo dlouhodobém vdechování nižších koncentrací. Účinky akutní a chronické vyvolané stejnou látkou se mohou navzájem značně lišit. Tytéž látky mohou zpravidla způsobit jak akutní, tak chronickou otravu. Cizorodá látka může působit buď na místě vstupu, lokálně (pokožka, sliznice dýchacího nebo zažívacího traktu), nebo po distribuci v organismu na jiném cílovém místě systému. V druhém případě se jedná o účinek systémový. Účinek xenobiotik na organismus rozdělujeme do několika základních skupin.

#### **3.1. Přímý toxický účinek**

V tomto případě cizorodá látka působí pouhou svou přítomností na kritickém místě v organismu. Například sloučeniny, které krystalizují v tubulech ledvin je mechanicky poškozují a mají přímý toxický účinek na tento orgán. Typické je toto působení pro léčiva sulfonamidy nebo pro již diskutovanou kyselinu šťavelovou. Mezi přímý toxický účinek patří i působení silných kyselin a zásad (poleptání).

#### **3.2. Biochemický účinek**

V případě tohoto účinka cizorodá látka interaguje s cílovou molekulou (receptorem), ovlivní nějaký biochemický děje a tím některou životní funkci buňky, či organismu. Například účinek všech xenobiotik, která mají schopnost nějak ovlivňovat proces neurotransmise zahrnujeme do této oblasti. Stejně tak sem spadají látky inhibující enzymy.

### 3.3. Imunotoxický účinek

Jde o zcela specifický projev účinku xenobiotika, při kterém dochází ke změnám v imunitním systému. Toxické látky mohou buď imunitní reakci potlačit (imunoprese), nebo naopak vyvolat nepřiměřenou odpověď imunitního systému (alergická reakce). Zvýšená imunitní reakce je také přirozenou odpovědí organismu na přítomnost bakteriálních toxinů, částí virů, polysacharidů, nukleových kyselin, atd.

Mnoho jednoduchých toxických chemikálií působí imunopresivně. Jsou to například benzen, polycyklické aromatické uhlovodíky, polychlorované bifenyly, ozon. Imunitní systém reaguje specificky na přítomnost cizorodých vysokomolekulárních látek, především bílkovinné povahy. Základními součástmi imunitního systému jsou lymfatický systém (slezina, lymfatické žlázy, lymfatické uzliny) a bílé krvinky (periferní leukocyty). Když je látka imunitním systémem rozpoznána jako cizí (tzv. antigen), začnou se proti ní tvořit protilátky. Tyto protilátky vytvoří s antigenem komplex a tak jej inaktivují.

Alergická imunitní odpověď se manifestuje různými projevy, od mírných kožních projevů, kopřivky, přes dýchací potíže až po anafylaktický šok. Malé molekuly běžných chemikálií nemohou samy o sobě být antigeny. Mohou se však přímo nebo po metabolické aktivaci vázat na molekuly fyziologických proteinů a chemicky je pozměnit natolik, že jsou imunitním systémem rozpoznány jako cizí, antigenní. Imunitní systém pak začne produkovat protilátky. Pokud dojde k opakované expozici, vytvořené protilátky mohou reagovat s antigeny a vyvolat alergickou reakci.

### 3.4. Mutagenita

V tomto případě vyvolává cizorodá látka změnu genetické informace vedoucí ke změně vlastností následujících generací. Genetická informace je uchována a přenášena pomocí kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a ribonukleové (RNA). Obě kyseliny jsou tvořeny dvojitými šroubovicemi (helixy). Vlákna šroubovice jsou k sobě poutána vodíkovými můstky v párech pyrimidinových (cytosin, uracil a thymin) a purinových basí (adenin a guanin). Každá purinová base je vázána s určitou pyrimidinovou a naopak. V RNA jsou to páry adenin-uracil a guanin-cytosin. V DNA je namísto uracilu thymin. Pokud dojde působením chemické látky ke změně struktury některé base nukleové

kyseliny, například k alkylaci na dusíku nebo kyslíku, takto pozměněná base není schopna vytvořit příslušný pár. Může tak dojít ke změně kódované, či přenášené genetické informace. Tato změna se nazývá mutací.

### **3.5. Karcinogenita**

Mutace v genetickém materiálu, DNA, se může projevit zhoubným bujením napadené tkáně - vznikne nádor. Mechanismus vzniku nádoru je značně složitý. Prvotní příčinou může být mutace, změna genetické informace. Vztah mezi mutagenitou a karcinogenitou není jednoznačný. Mutagenita není ani nutnou, ani postačující podmínkou karcinogenity. Většina karcinogenů má mutagenní účinky, ale nádorové bujení mohou vyvolat i látky nemutagenní. V takovém případě se může jednat o poškození opravných mechanismů, které jsou jinak schopny poškozenou DNA rozpoznat a opravit, případně nahradit. Mutagenita sama o sobě však ještě neznamená, že nutně musí jít o karcinogen.

Odborná literatura a databáze přinášejí v souvislosti s karcinogenitou tři typy údajů. První se týká sloučenin s prokázaným karcinogenním účinkem na člověka. Tato skutečnost může být vyjádřena různým způsobem, podle klasifikačního systému poskytovatele, význam je však vždy stejný: Known Human Carcinogen, Sufficient Evidence of Human Carcinogenity, Confirmed Human Carcinogen, Category 1, Group 1, atd. Mezi takovéto sloučeniny patří například aflatoxin, asbest, vinylchlorid a benzidin.

U druhé skupiny látek, považovaných za karcinogeny, nebyla tato jejich vlastnost zcela jednoznačně prokázána u člověka, existuje však řada důvodů se domnívat, že tomu tak ve skutečnosti je. Testy na pokusných zvířatech jsou naopak jednoznačné. V případě těchto sloučenin se používají výrazy: Anticipated (předpokládaný) Human Carcinogen, Human Inadequate Evidence, Human Limited Evidence, Suspected Human Carcinogen, Animal Sufficient Evidence, Animal Carcinogen, Group 2A, 2B, Category 2, atd. Mezi takovéto látky patří hydrazin, DDT, dioxin, nitrobenzen, oxiran, PCB, formaldehyd, trichlormethan, práškový nikl, akrylonitril, dimethylsulfát, epichlorhydrin, atd.

Je třeba zdůraznit, že se sloučeninami, u nichž byla jednoznačně prokázána karcinogenita u zvířat, musíme pracovat tak, jako kdyby to byly prokázané lidské karcinogeny. Důvodem je především ta skutečnost, že chemické látky se netestují na lidech. Sloučeninu můžeme do první skupiny zařadit pouze tehdy, jsou-li k dispozici



epidemiologické studie dostatečného rozsahu a kvality. Pokud tomu tak není, látka spadá do druhé třídy. Ke sloučenině však nelze v žádném případě přistupovat jako k bezpečné. Poněkud v menší míře to platí i pro některé, málo známé a nepříliš používané sloučeniny třetí skupiny: Not-Classifiable as a Human Carcinogen, Animal Inadequate Evidence, Group 3, atd.

### **3.6. Teratogenita**

Xenobiotika s teratogenním účinkem poškozují plod v těle matky, a to často při dávkách, které nejsou pro matku toxické. Některé z nich způsobují, že se dítě narodí sice životaschopné, ale těžce deformované. Nejznámějším teratogenem je N-(2,6-dioxo-3-piperidinyl)ftalimid, thalidomid, léčivo, které bylo začátkem 60-tých let používáno jako sedativum u těhotných. Toto léčivo nemělo pro dospělé vedlejší účinky. Děti žen, které během těhotenství užívaly thalidomid, se rodily těžce deformované (zkrácené končetiny, malformace vnitřních orgánů ap.). Aféra s thalidomidem vedla k zavedení povinného testování léčiv na teratogenitu a ke zpřísnění požadavků na testování léčiv. Teratogenních látek je ovšem řada a jejich společným znakem je, že dokáží překonávat placentrální bariéru. Mezi podceňované látky s teratogenním účinkem patří ethanol (nepřesně alkohol), který může vyvolat tzv. alkoholový fetální syndrom.

### **3.7. Orgánová toxicita**

Orgánovou toxicitou rozumíme toxické působení cizorodé látky specificky na určitý orgán. Např. sloučeniny poškozující játra jsou hepatotoxické, látky poškozující ledviny nefrotoxické, působící na plíce pneumotoxické, na nervovou soustavu neurotoxické, na srdeční sval kardiotoxické atd. S mnoha těmito sloučeninami jsme se setkali u přírodních toxických látek, z nichž téměř každá vykazuje orgánově specifický účinek.

### **3.8. Závislost účinku cizorodé látky na její koncentraci a použité dávce**

Míra účinku xenobiotika závisí na expoziční dávce a jeho koncentraci a to především v místě účinku, tedy tam, kde látka interaguje s buněčným receptorem. Pokud

je látka v plynném stavu, je dávka úměrná součinu vdechované koncentrace a času působení. Účinek je pak funkcí koncentrace a času:

$$D = k \cdot c \cdot t.$$

$$U = f(c \cdot t^n)$$

kde  $D$  je dávka,  $U$  účinek toxické látky,  $k$  konstanta úměrnosti,  $c$  koncentrace xenobiotika ve vdechovaném vzduchu,  $t$  doba působení,  $n$  je exponent, závislý na charakteru vazby látky na receptor a reverzibilitě účinku. Pro látky vázané na receptory slabě, které se snadno uvolňují vydechováním, platí přibližně  $n = 0$ . Vazba na receptory je dokonale vratná. Účinek pak závisí pouze na koncentraci vdechované látky, nikoli na době vdechování. Jako příklad uveďme inhalační anestetika. Jejich účinek odezní po ukončení inhalace a pacient se probudí. U látek, které se vážou na receptory nevratně (např. fosgen), rozhoduje celková dávka. V těchto případech  $n \sim 1$ ,  $U = f(D)$ . Je-li vazba na receptor nevratná a účinek alespoň částečně nevratný, doba působení má větší váhu než vdechovaná koncentrace látky. Jinak řečeno, krátkodobé vdechování vyšších koncentrací je méně škodlivé než dlouhodobé působení koncentrací úměrně nižších. V těchto případech  $n > 1$ . To je často případ karcinogenních látek a radioaktivního záření.

## 4. Osud cizorodé látky v těle

### 4.1. Vstup

V toxikologii rozlišujeme čtyři základní vstupní cesty cizorodé látky do organismu: vdechnutí, požití, přes oči a přes pokožku. Další cesty vstupu, např. intravenosní (do žíly), subkutánní (pod kůži), intramuskulární (do svalu), intraperitoneální (do břišní dutiny) atd., mají význam především v lékařství nebo v experimentálních biologických a biochemických oborech.

V prvním případě se plyny, páry kapalin, aerosol nebo jemné prachové částice dostávají do těla dýchacími cestami. V horních cestách dýchacích se zadržují látky dobře rozpustné ve vodě, které se rozpouštějí ve vlhkém povrchu sliznic. Dále zde ulpívají větší částice tuhých a kapalných látek, obvykle nad 1  $\mu\text{m}$ , které se zachycují na řasinkové výstelce sliznic. Zbytek se dostává s vdechovaným vzduchem dále do plicních sklípků, alveolů a odtud do krve. K převodu xenobiotika do krve dochází v zažívacím traktu, především v oblasti tenkého střeva. Neporušená lidská kůže je významnou bariérou pro vstup cizorodých látek do těla. Po případné absorpci kůží se látka dostane do krevního oběhu a s krví pak dále do těla. Mnoho sloučenin může vyvolat přímé podráždění oka. Méně známá je však skutečnost, že přes oči proniká řada sloučenin dále do těla, kde může vyvolat závažnou otravu. Oko je nejméně chráněnou tkání na povrchu lidského těla.

### 4.2. Distribuce

Xenobiotikum je v dalším kroku rozváděno v těle (distribučováno). Rozložení do jednotlivých orgánů je pro různé látky rozdílné. Závisí na fyzikálně-chemických vlastnostech látky, především na jejich afinitě k tukům, lipofilitě. Některé, jako např. lipofilní DDT a polychlorované bifenylly, se ukládají v tucích a tvoří zásobu, tzv. depot. Tato zásoba může při náhlém snížení tukových zásob (příliš rychlé zhubnutí) přejít do krve a způsobit otravu. Hydrofilní sloučeniny jsou v těle rozváděny především krví. Jiné látky, jako např. olovo, se ukládají v kostech. Centrální nervový systém (CNS) je proti vstupu cizorodých látek chráněn více než jiné orgány. Slouží k tomu vrstva těsně k sobě přiléhajících buněk, které tvoří bariéru mezi krví a mozkem, tzv. hematoencefalická bariéra.

### 4.3. Přeměna

Většina látek podléhá po vstupu do organismu chemickým přeměnám, biotransformacím. Na těchto přeměnách se podílejí enzymy. Některé jednoduché biotransformační reakce probíhají také bez účasti enzymu. Produkty metabolismu bývají lépe rozpustné ve vodě, jsou více hydrofilní než výchozí látka, proto jsou z těla snadněji vylučovány. Metabolické produkty (metabolity) jsou také zpravidla méně toxické než výchozí látka. Neplatí to však vždy. Mnohé biotransformační reakce mohou naopak vést k toxičtějším produktům. Takové reakce nazýváme metabolickou aktivací. Zvláště zajímavé z toxikologického hlediska jsou metabolické aktivace vedoucí k reaktivním metabolickým intermediátům (meziproduktům), které jsou schopny reagovat s biologicky důležitými makromolekulami (proteiny, nukleové kyseliny) a poškozovat tak životní funkce organismu. Tyto metabolické intermediáty podléhají dalším biotransformacím vedoucím k méně reaktivním a již také méně toxickým metabolitům. Biotransformační reakce rozdělujeme do dvou skupin.



Mezi reakce 1. fáze patří oxidace, redukce, a hydrolýza. Mezi reakce 2. fáze slučování (konjugace) s kyselinou glukuronovou, slučování s glutathionem, slučování s kyselinou sírovou (sulfátová konjugace), slučování s glycinem, methylace, acetylace.

### 4.4. Vylučování

Cizorodé látky se vylučují z těla močí, stolicí, potem, slinami a ve vydechovaném vzduchu. Některé sloučeniny musí být biotransformovány, aby se mohly vylučovat ledvinami. Podmínkou je totiž jejich rozpustnost ve vodě. Jedním z faktorů ovlivňujících vylučování ledvinami je pH. Bazické látky (např. aminy) se vylučují lépe při kyselém pH (jsou ionizovány a tedy lépe rozpustné ve vodě), slabé kyseliny naopak při vyšších hodnotách pH. V nejjednodušším případě hladina cizorodé látky po dosažení maxima klesá exponenciálně s časem. Rychlost vylučování je pak úměrná okamžité koncentraci škodliviny:

$$dc/dt = -kc,$$

kde  $c$  je koncentrace látky v krvi,  $t$  je čas,  $k$  konstanta úměrnosti. Integrací této diferenciální rovnice od času 0 do času  $t$  dostaneme vztah:

$$c_t = c_o \cdot e^{-kt}$$

kde  $c_t$  je koncentrace v čase  $t$ ,  $c_o$  je počáteční koncentrace. Poločas vylučování ( $T$ ) je doba, za kterou klesne koncentrace škodliviny v krvi na polovinu. V čase  $T$  tedy platí  $2 c_t = c_o$ . Logaritmováním této rovnice dostaneme pro poločas vylučování:

$$T = \ln 2 / k$$

## 5. Anorganické toxické sloučeniny

Anorganické jedy jsou reprezentovány řadou toxických prvků, jakými jsou olovo, rtuť, antimon, thallium, chrom, chlor a jejich sloučeninami. Významnými toxickými anorganickými látkami jsou též oxid uhelnatý, oxidy dusíku, fosgen, sirouhlík, silné minerální kyseliny atd.

Znalost toxických vlastností mnoha prvků a anorganických sloučenin je opět velmi stará a často překvapivě souvisí se zpracováním rud, výrobou keramiky, skla, porcelánu, barvením látek, konzervací a zpracováním potravin atd. V dalších odstavcích uvedeme příklady některých významných anorganických toxických sloučenin.

### 5.1. Sloučeniny arsenu

Arsen je typickou a přirozenou složkou mnoha významných rud, nejen rud Fe (např. arsenopyrit), ale i olova, cínu, mědi, stříbra, platiny, niklu, zinku nebo antimonu. Arsen (As) se v periodické tabulce prvků nalézá v páté skupině, za dusíkem a fosforem (nekovy), před antimonem a bismutem (kovy).  $As^0$  je netoxický prvek, ovšem velmi snadno oxiduje na  $As^{III}$  nebo  $As^V$ . Anorganické sloučeniny obsahující trojmocný arsen jsou mimořádně akutně toxické, ty s pětímocným atomem arsenu v molekule jsou rovněž toxické. Významné jsou však též svými karcinogenními účinky. Možná je i valence  $As^{-III}$ , která se vyskytuje u vůbec nejtoxičtější anorganické sloučeniny arsenu, plynného  $AsH_3$ , známého jako arsan. Hodnota parametru  $LD_{50}$  pro tuto sloučeninu činí pouhé 3 mg/kg.

Toxicita oxidu arsenitého, obecněji jakýchkoliv sloučenin obsahujících trojmocný As, souvisí s jejich vysokou afinitou k thiolové skupině -SH. Ta je součástí asi 200 různých enzymů v lidském těle. Thiolová skupina je obdobou skupiny -OH nalézající se v alkoholech, atom kyslíku je zde nahrazen atomem síry. Trojmocný arsen se váže selektivně na síru, čímž se struktura enzymu zásadně mění. Ten pak není nadále schopen plnit svoji funkci. Negativní vliv mají  $As^{III}$  sloučeniny především na enzymatický pyruvátdehydrogenázový komplex (PDH). Většina tkání (buněk) má více či méně významnou potřebu zpracovávat glukózu jako základní energetický zdroj. Hlavní metabolickou reakcí spojenou s jejím využitím je glykolýza. Ta je závislá na správném fungování zmíněného PDH enzymatického komplexu. Jeho důležitým kofaktorem je kyselina  $\alpha$ -lipoová (6,8-dimerkaptooktanová), bez jejíž přítomnosti se tyto děje zastaví.

Enzymatický kofaktor je nízkomolekulární látka, která spolu s bílkovinnou částí tvoří konečnou strukturu enzymu. Bez kofaktoru, nebo při zablokování jeho funkce, enzym nevykazuje aktivitu. Hlavní funkcí kofaktoru je přenos atomů nebo skupin atomů při chemické reakci katalyzované příslušným enzymem. Na Obrázku 29 je znázorněna interkace kofaktoru kyseliny  $\alpha$ -lipoové s obecným metabolitem  $\text{As}^{\text{III}}$  sloučeniny v těle. Metabolit vzniká při methylační reakci a je zde zapsán ve formě  $\text{R-As=O}$  (R je alkyl). V podstatě si pod tímto metabolitem můžeme představit libovolnou sloučeninu trojmocného As vstupujícího do lidského těla a zde přeměněnou do podoby  $\text{R-As=O}$ . Na obrázku vidíme, že kyselina  $\alpha$ -lipoová obsahuje ve své molekule dvě thiolové skupiny. Obě ochotně interagují s  $\text{As}^{\text{III}}$  za vytvoření šestičlenného cyklu, který je zcela nezpůsobivý podílet se na dějích souvisejících s PDH enzymatickým komplexem.

Toxický mechanismus sloučenin s obsahem pětímocného arsenu,  $\text{As}^{\text{V}}$ , je poněkud jiný. Mezi hlavní zástupce těchto látek z oblasti anorganické chemie patří oxid arseničný a soli kyseliny arseničné, arseničnany.  $\text{As}^{\text{V}}$  vytlačuje pětímocný fosfor ve fosforečnanech podílejících se na důležitých pochodech v živém organismu. Příímým důsledkem je například rychlá hydrolýza vazeb v pozměněném adenosintrifosfátu (ATP), jehož vratná chemická přeměna na adenosindifosfát (ADP), je základním mechanismem pro ukládání a uvolňování energie v organismu.

Vysoká afinita  $\text{As}^{\text{III}}$  k atomům síry má další významný důsledek. Jednou ze základních stavebních bílkovin v živých organismech je keratin. Ten je součástí epiteliálních tkání cytoskeletu neboli buněčné kostry. Místem jeho hlavního výskytu jsou především vlasy a nehty, které v podstatě vytváří. Tvar keratinových vláken je dán přítomností disulfidických můstků, tedy kovalentní vazby spojující dva atomy síry. Disulfidické můstky jsou důležité pro stabilní skládání a propojování částí peptidických (bílkovinných) řetězců. Stejně jako v případě enzymů obsahujících skupinu  $-\text{SH}$ , jsou právě tyto disulfidické můstky místem, na které se, pokud jsou přítomny, pevně váží atomy arsenu. Praktickým důsledkem je, že jsme schopni arsen ve vlasech nebo nehtech nalézt, a to i po velmi dlouhé době.

Symptomy akutní otravy oxidem arsenitým se vyvíjejí během půl hodiny až několika hodin v závislosti na požité dávce a zahrnují především silné křeče, bolesti v žaludku a střevech, pocit suchosti v ústech, kovovou chuť, tuhnoucí, oteklý jazyk,

neovladatelný třes v končetinách, později se záškuby v důsledku postupné obrny periferních nervových drah přenášejí i na jiné části těla. V další fázi se přidává vysilující a neutišitelné zvracení, dostávají se krvavé průjmy, bolest v jaterní krajině doprovázená jejich zvětšením, na pokožce se může objevit specifická pigmentace, vyrážka a další změny. Mění se schopnost vnímat okolí, mentální funkce jsou narušeny. Povrchní dýchání, srdeční artymie, tachykardie (zrychlení srdeční činnosti) nebo bradykardie (zpomalení srdeční činnosti), a srdeční zástava v konečné fázi otravy. Od požití jedu do úmrtí může uplynout několik hodin až několik dní, v závislosti na dávce a stavu postižené osoby.

## 5.2. Olovo a jeho sloučeniny

Olovo patří rovněž mezi všeobecně známé jedy. Jsou dokumentovány otravy olovem a jeho sloučeninami při těžbě olověných rud, v metalurgii, při výrobě akumulátorů, z hliněných nádob s glazurou obsahující suřík ( $Pb_3O_4$ ), z vodovodního potrubí, atd. Olovo působí na nervový systém, cévy, je hematotoxické. Ukládá se v kostech jako fosforečnan olovnatý. Akutní otravy nejsou dnes již obvyklé. Tato otrava se projevuje nasládlou chutí v ústech, sliněním, nauseou, zvracením a křečovitými bolestmi v žaludku. Častější jsou chronické otravy, které se projevují olověným lemem (modrošedý, temný až černý) na okraji dásní, šedavým zbarvením kůže, změnami krevního obrazu, úbytkem tělesné hmotnosti, slabostí, psychickými změnami, mentální retardací, při velmi dlouhém působení způsobují neplodnost. Oxidy olova, olovnatý a olovnato-olovičitý, dále pak soli olovnaté a olovičité jsou také toxické se smrtelnými dávkami pro člověka v desítkách gramů. Zvláště nebezpečnou sloučeninou je tetraethylolovo, látka po mnoho let přidávaná jako antidetonátor do automobilního benzínu. Tetraethylolovo, na rozdíl od jiných sloučenin Pb, snadno proniká kůží.

Jak již bylo uvedeno, olovo má tendenci vytěsňovat v kostech vápník. Proto můžeme díky moderním postupům instrumentální analýzy nalézt tento prvek i v nepatrných zbytcích kostí a prokázat otravu, ke které došlo i před mnoha staletími. Otravy olovem a především jeho sloučeninami byly v minulosti velmi hojné. Souvisí to s širokým používáním těchto látek v mnoha běžných odvětvích lidské činnosti. Zde je několik příkladů: Pb do akumulátorů, tetraethylolovo do benzínu,  $PbO_2$  - oxidační činidlo



(např. do hlaviček sirek), PbO - olovnatá skla, PbCrO<sub>4</sub> - chromová žlut' pro malíře, oxid olovnato-olovičitý - suřík - do červené základové barvy, Pb(CO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·Pb(OH)<sub>2</sub> - olovená běloba, se sirovodíkem poskytuje PbS černé barvy (tmavnutí starých obrazů), atd.

Jak již bylo uvedeno, vůbec první chemickou zkouškou, která splňovala alespoň jakési požadavky dnes kladené na prokázání toxické substance v určitém typickém prostředí, byl test na octan olovnatý. Postup byl vypracován německým lékařem a chemikem Samuelem Hahnemannem kolem roku 1800. Octan olovaný, (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>Pb, byl zákeřný jed používaný po mnoho staletí. Bílá krystalická látka, sladké chuti, dobře rozpustná ve vodě, přezdívaná olovený cukr.

### 5.3. Kadmium, rtuť, chrom a jejich sloučeniny

Kadmium je vysoce toxický kov, totéž platí pro většinu jeho sloučenin. Mechanismus účinku souvisí s inhibicí řady enzymů tím, že se váže na sulfanylové skupiny nebo soutěží s biogenními prvky jako železo, zinek a měď. Kadmium i jeho sloučeniny mají silný dávivý účinek. Velmi nebezpečná je inhalace prachu a dýmů kadmia. Smrtná koncentrace pro člověka činí 40 - 50 mg/m<sup>3</sup> po dobu 1 h. Otrava se projeví až po uplynutí latentní periody 0,5 - 10 h. Příznaky jsou dráždění dýchacích cest, svíravý pocit v hrdle, kovová chuť v ústech, kašel, později příznaky podobné chřipce, dále lapání po dechu, píchání pod žebry, edém plic a smrt zástavou dechu. U přeživších obětí se objevuje dlouhodobé poškození jater, ledvid a reprodukčních orgánů. Z chronických účinků jsou nejdůležitější karcinogenita (plíce, prostata), poškození reprodukčních orgánů - neplodnost, poškození jater, plic a kostí. Kadmium má kumulativní účinek, hromadí se v ledvinách. Zdrojem kadmia mohou být kontaminované potraviny, metalurgické procesy, výroba nikl-kadmiových akumulátorů, cigaretový kouř. Do potravin se kadmium dostává přes půdu z hnojiv. Některé přírodní fosfáty obsahují vedle vápenatých iontů také kademnaté, ty se pak dostávají do hnojiv, půdy, rostlin a nakonec do lidského těla, kde se ukládají.

Rtuť a její sloučeniny patří mezi významné anorganické jedy. K otravám docházelo při těžbě, v hutnictví a průmyslovém využití rtuti. Je-li atmosféra nasycena kovovou rtutí za teploty 20°C, obsahuje asi 19 mg/m<sup>3</sup> (2,6 ppm) Hg. To je sice koncentrace akutně netoxická, ale rtuť má schopnost významně se kumulovat v těle,

proto při inhalaci par rtuti dochází k chronické otravě. Zvláště významné je riziko intoxikace tam, kde se pracuje se rtutí za vyšších teplot (například při destilaci rtuti). Rtuť se váže na sulfanylové skupiny enzymů a tím je inhibuje. Působí na nervový systém, ledviny, plíce a kůži. Po požití vyvolává kovová rtuť zvracení, což snižuje pravděpodobnost akutních otrav. Vzhledem ke kumulaci ve tkáních je však možná otrava opakovanými menšími dávkami. Rozpustné soli jsou vesměs silně toxické. Mezi nejtoxičtější patří chlorid rtuťnatý, sublimát, jehož smrtná dávka je asi 0,1 až 0,5 g. Méně toxický je chlorid rtuťný ( $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ , kalomel), a sirník rtuťnatý (rumělka), díky malé rozpustnosti ve vodě. Akutní otrava rtuťnatými solemi se projevuje kovovou chutí v ústech, tmným lemem sirníku rtuťnatého kolem zubů, krvácivostí a hnisáním dásní, nevolností, zvracením, později průjmem, někdy zánětem ledvin, třesem, poruchami řeči a chůze. Na kůži a na sliznici žaludku a dvanáctníku se tvoří vředy. Významnější než akutní otravy jsou otravy chronické.

Chrom v kovové formě je málo toxický. Toxicita sloučenin chromu je silně závislá na oxidačním stupni. Sloučeniny chromičité jsou poměrně málo toxické, stejně tak soli chromnaté a chromité, avšak vykazují dráždivý účinek na kůži a sliznice zažívacího traktu, mohou vyvolat alergii. Nejtoxičtější je chrom v oxidačním stupni  $6^+$ . Oxid chromový, chromany a dichromany silně dráždí kůži a sliznice, vyvolávají vředy na kůži, v žaludku a dvanáctníku. Vdechování prachu v malých dávkách vyvolává podráždění nosní sliznice, kýčání, krvácení z nosu. Větší a opakované dávky vyvolávají proděravění nosní přepážky. Těžká akutní otrava se projevuje závratí, zvracením, mrazením, zrychlením tepu a bolestí žaludku. Při otravě inhalací prachu dochází k podráždění dýchacích cest, dušnosti, cyanose. Chromový kation je silně karcinogenní.

#### **5.4. Berylium, baryum, thalium a jejich sloučeniny**

Berylium tvoří rozpustné berylnaté sole, které jsou všechny vysoce toxické. Akutní otravy se projevují těžkým podrážděním dýchacích cest s následujícím zápallem plic. Již koncentrace  $0,1 \text{ mg/m}^3$  ve vzduchu během pracovní směny může vyvolat akutní otravu. Prach působí významně i na kůži, vyvolává dermatitidy. Chronické vdechování prachu a aerosolů  $\text{Be}^{2+}$  vyvolává onemocnění plic zvané beryliosa. Berylium je mutagenní a karcinogenní.

Baryum tvoří řadu solí. Pokud jsou rozpustné ve vodě, jsou všechny prudce jedovaté, smrtelná dávka pro člověka činí méně než 1 g. Na rozdíl od toho síran barnatý, který je ve vodě prakticky nerozpustný, je natolik netoxický, že jej lze používat jako kontrastní látku při rentgenu žaludku a střev. Uhličitan barnatý je sice ve vodě také velmi málo rozpustný, ale rozpouští se za uvolnění oxidu uhličitého v kyselinách, tedy i v žaludeční šťávě. Rozpustné sloučeniny barya, jako chlorid, dusičnan, octan barnatý, hydroxid a oxid barnatý působí neurotoxicky (na CNS), dále na játra, slezinu a srdeční sval. Při akutní otravě nastává smrt obvykle ochrnutím srdce. Prvními příznaky otravy jsou zažívací potíže (slinění, průjemy, zvracení), ztráta rovnováhy, poruchy řeči, zraku a sluchu.

Všechny sloučeniny thalia jsou vysoce toxické. Thalium tvoří soli thalné a thalité. Jedovatější jsou thalné. Smrtelná dávka síranu thalného pro člověka je 0,7 - 0,8 g. Akutní otrava se projevuje zvracením, průjemy, bolestmi břicha, znečítlivěním, bolestí v jazyku, po dvou týdnech vypadávají vlasy. Dochází k poškození srdečního svalu. Působí převážně neurotoxicky a nefrotoxicky (na ledviny).

### **5.5. Kyanidy a kyanovodík**

Kyanidy jsou známé prudké jedy. Za jejich toxicitu je odpovědný kyanidový ion,  $CN^-$ , který působí na přenos kyslíku v těle inhibicí důležitého enzymu dýchacího řetězce, cytochrom c oxidázy. Sloučenina se bezprostředně po vstupu do žaludku, případně při vdechnutí jemných krystalků v bronchách, přeměňuje na extrémně toxický kyanovodík, HCN. Toxický účinek je dán okamžitým funkčním vyřazením všech enzymů obsahujících železo, tedy především zmíněných cytochromidáz. Tím se zcela přerušuje využívání kyslíku v buňkách, což má pro organismus devastující účinky. Látky obsahující volný kyanidový ion mají samozřejmě podobnou toxicitu. Kyanovodík vykazuje smrtelnou dávku pro člověka asi 40 mg (1,5 mmol). Kyanid sodný a draselný mají smrtelné dávky přibližně 200 mg (3,1 mmol pro KCN, 4 mmol pro NaCN). Podstatný rozdíl je však v možných cestách vstupu. Zatímco kyanovodík je plyn charakteristického hořkomandlového zápachu, kyanidy alkalických kovů a kovů alkalických zemin jsou tuhé látky. Do těla se proto dostávají nejčastěji požitím. Manipulace s nimi je tedy poměrně bezpečná, pokud nepříjdou do styku s kyselinami, jejichž působením se z

kyanidů uvolňuje kyanovodík (slabá kyselina). Účinek se projevuje dušením a charakteristickým zmodráním kůže. Jako protijed (antidotum) se podává amyl-nitrit (pentyl-nitrit) k čichání. Kyanid je silným ligandem, jeho komplexní sloučeniny, jako hexakynoželeznatan (ferrokyanid) a hexakynoželezitan (ferrikyanid) draselný nevykazují tedy kyanidovou toxicitu.

### **5.6. Oxid uhelnatý, fosgen, sirovodík**

Oxid uhelnatý je plyn bez chuti a zápachu, není dráždivý, lehčí než vzduch, hoří modrým plamenem. Je-li ve vzduchu přítomen v množství 12,5 až 74,2 %, vybuchuje za vzniku oxidu uhličitého. S některými kovy reaguje za vzniku karbonylů, které jsou také vysoce toxické. Otrava oxidem uhelnatým je jednou z nejčastějších otrav vůbec. Bohužel není postřehnutelný smysly. Vzniká při nedokonalém spalování. Vstřebává se plicemi a rychle se slučuje s hemoglobinem za vzniku karboxyhemoglobinu. Vazba oxidu uhelnatého k železnatému iontu hemoglobinu je přibližně 220x silnější než vazba kyslíku. Vazba je však reverzibilní a oxyhemoglobin lze regenerovat zvýšeným přísunem kyslíku. V tkáních se oxid uhelnatý váže na myoglobin a blokuje dýchací enzymy zvané cytochromoxidas, tím dochází k buněčnému dušení. Oxid uhelnatý též snadno proniká placentární bariérou a ohrožuje tak plod, který je vůči němu obzvláště citlivý. K prvním příznakům otravy dochází tehdy, kdy procento karboxyhemoglobinu v krvi překročí 10 %. Otrava oxidem uhelnatým se projevuje zejména na orgánech citlivých na nedostatek kyslíku, tedy zejména na srdci a na mozku. Lehčí otravy se projevují bolestmi hlavy, bušením krve v hlavě, tlakem na prsou, závratěmi. Dostavuje se celková nevolnost, zvracení. Barva kůže se mění na třešňově červenou, což je způsobeno přítomností krve s karboxyhemoglobinem v kapilárách. Při těžších otravách oxidem uhelnatým se projevuje značný sklon k mdlobám. Smrt nastává zadušením a může nastat jak téměř okamžitě po silné expozici, tak i po mnoha dnech. Otrava oxidem uhelnatým je vždy vážná. Na rozdíl od netoxického oxidu uhličitého je oxid uhelnatý tedy silně toxický plyn. Oxid uhelnatý se vyskytuje také v kouřových plynech, v emisích z výroby karbidu vápníku, ve výfukových plynech automobilů, v cigaretovém kouři, atd.

Fosgen je vysoce toxický plyn, jedna z nejtoxičtějších průmyslově vyráběných látek, která dráždí dýchací cesty a plíce. Od látek charakterizovaných jako dráždivé se liší

tím, že dráždí až v koncentracích, které jsou životu nebezpečné. Způsobuje otok (edém) plic, což mívá smrtelné následky. Tento dusivý účinek se projeví zpravidla až po uplynutí jisté latentní doby. To pochopitelně spolu s absencí příznaků dráždění významně zvyšuje nebezpečí vážných následků otravy. V době latence jakákoli námaha podstatně zhoršuje průběh intoxikace. Při podezření na otravu fosgenem je tedy nutno postiženého přenést na čerstvý vzduch a zabezpečit klid na lůžku. Fosgen se tvoří z halogenovaných uhlovodíků (chloroform, tetrachlormethan, dichlormethan) působením vzdušného kyslíku na světle. Velké množství fosgenu vzniká při hašení požáru halonovými hasicími přístroji.

Sirovodík je hořlavý plyn páchnoucí po shnilých vejcích. Lze jej rozeznat čichem v koncentracích již 1,4 - 2,3 mg/m<sup>3</sup>. Koncentrace 200-280 mg/m<sup>3</sup> jsou pro člověka toxické. Mírná forma otravy se projevuje pálením očí, drážděním nosu, kovovou chutí v ústech, bolestmi hlavy, tlakem na prsou. Vyšší koncentrace se projevují zúžením zornic, cyanosou, zvracením, komatem, křečemi. Ve vysokých koncentracích však již nepáchne. Přestálá akutní otrava zanechává dlouhodobé následky, jako bolesti hlavy, snížení intelektu až slabomyslnost a psychotické stavy. Sulfan se váže na krevní hemoglobin a působí na nervovou soustavu.

### **5.7. Halogeny a halogenovodíky**

Dráždivý účinek halogenů klesá v periodickém systému prvků od fluoru k jodu. Fluor (F<sub>2</sub>) je mimořádně reaktivní prvek a tomu odpovídají i jeho mimořádně silné dráždivé a leptavé účinky. Inhalace par již v nízkých koncentracích může vyvolat edém plic a smrt. Chlor má účinky slabší, avšak rovněž silně dráždí dýchací cesty a způsobuje edém plic. Již krátkodobé vdechování koncentrací 100 - 200 mg/m<sup>3</sup> (1/2 - 1 h) je životu nebezpečné. Páry bromu mají účinky téměř shodné s chlorem. Brom je však kapalina, která při styku s pokožkou působí opět velmi silně leptavě. Proniká rychle hluboko do kůže. Z halogenů má nejslabší účinky jod, avšak jeho páry rovněž dráždí dýchací cesty. Po požití leptá zažívací trakt a způsobuje krvácení sliznic. Jod je esenciální prvek, nepostradatelný pro funkci štítné žlázy. Používá se ve formě roztoků jako silné desinfekční činidlo.

Všechny halogenovodíky jsou silně dráždivé a leptavé. Jejich roztoky ve vodě, halogenovodíkové kyseliny jsou silnými žiravinami. Nejsilnější leptavý účinek má kyselina fluorovodíková. Při styku s pokožkou rychle proniká do hloubky a způsobuje těžko se hojící rány, spojené s nekrosami (odumření tkáně). Ostatní halogenovodíkové kyseliny mají účinky podobné ostatním minerálním kyselinám.

## 6. Vybrané toxikologicky významné charakteristické skupiny látek

### 6.1. Persistentní nebezpečné sloučeniny

Většina látek se v přírodě přeměňuje působením mikroorganismů, biodegraduje a nakonec se rozloží na konečné produkty. Tyto látky mají zpravidla vliv jen bezprostřední a krátkodobý. Pokud však cizorodá látka setrvává v přírodě dlouhodobě, je velmi pravděpodobné, že se časem projeví její dlouhodobý nepříznivý vliv. Tyto látky označujeme jako persistentní sloučeniny.

V souvislosti s rozvojem chemie chloru, byla vyvinuta řada syntetických látek s výhodnými užitkovými vlastnostmi. Tyto látky našly široké použití jako syntetické polymery (polyvinylchlorid, PVC), insekticidy (1,1-bis(4-chlorfenyl)-2,2,2-trichlorethan, DDT), fungicidy (pentachlorfenol, 3,4-dichlorfenoxyoctová kyselina) a teplosměnná média (polychlorované bifenyly, PCB). Jejich masové uplatnění však způsobilo časem nepředvídané problémy právě tím, že tyto látky se v přírodě neodbourávají.

1,1-Bis(4-chlorfenyl)-2,2,2-trichlorethan (DDT) – DDT bylo objeveno ve 40. letech minulého století jako účinný a zdánlivě neškodný insekticid. Časem se ukázalo, že DDT má schopnost hromadit se v tělesných tucích a dlouhodobě znamená riziko ohrožení životního prostředí a lidského zdraví. Dostává se do potravních řetězců. U člověka při chronické otravě působí hlavně neurotoxicky a imunotoxicky a je to podezřelý karcinogen, přestože karcinogenita byla prokázána pouze u zvířat.

Významnou skupinu persistentních organických látek tvoří polychlorované bifenyly. Jsou to bifenyly substituované 2-10 atomy chloru, struktura je uvedena na obrázku. V 70. letech 20. století se rozšířily jako výborné nehořlavé teplotnosné kapaliny (v transformátorech, těžkých srojných zařízeních). Technické přípravky obsahují směsy izomerních PCB.

Ukládají se v tělesných tucích, odkud se jen velmi pomalu vylučují, takže k otravě může dojít po dlouhodobé expozici nízkým dávkám. Při chronickém působení způsobují ekzém, dermatitidy, jsou neurotoxické, hepatotoxické a patří mezi podezřelé karcinogeny. Účinek závisí na zastoupení individuálních PCB ve směsi, protože toxicita jednotlivých zástupců, včetně izomerů se kvantitativně značně liší. Jejich spalováním vznikají ještě mnohem toxičtější látky, polychlorované dibenzo-p-dioxiny (PCDD) a dibenzofurany (PCDF). Vzhledem k dřívějšímu rozšíření PCB, schopnosti šířit se v

přírodě s koloběhem vody a dlouhodobé persistenci, můžeme stopy těchto látek nalézt všude spolu se stopami PCDD a PCDF. Zvýšené koncentrace v místech špatného uskladnění nebo v místech, kde došlo po havárii k zamoření, mohou mít závažný nepříznivý účinek na životní prostředí a lidské zdraví. Chronické otravy se vyskytují již po dlouhodobém vdechování koncentrací menších než  $1 \text{ mg/m}^3$ . PCB jsou silně toxické pro vodní organismy.

## 6.2. Látky ohrožující ozonovou vrstvu

Fluorchloruhlovodíky (*chlorofluorocarbons* CFC), známé pod obchodním označením firmy DuPont Freony, byly dlouhou dobu považovány za prakticky neškodné. Jsou chemicky značně inertní a jejich toxicita je většinou nízká. Pro své vlastnosti našly široké použití jako výborná málo polární rozpouštědla, hasiva, náplně do chladících zařízení a nosné plyny sprejů. Později se ukázalo, že při masovém rozšíření ohrožují zemský ekosystém. Označují se trojčíferným kódovým označením:

Freon **mno**    **m** = počet uhlíků - 1  
                  **n** = počet vodíků + 1  
                  **o** = počet fluorů

Freon 12 je tedy difluordichlormethan, Freon 22 difluorchlormethan, Freon 113 1,1,2-trifluor-1,2,2-trichlorethan. Tyto látky jsou v atmosféře stálé a pomalu (v průběhu 20 až 50 let) difundují až do stratosferických výšek, kde se působením krátkovlnného UV záření rozkládají za vzniku volných radikálů. Volné radikály pak reagují s ozonem za vzniku kyslíku  $\text{O}_2$ . Jde o řetězovou reakci, takže jeden volný radikál je schopen rozložit tisíce molekul ozonu. Například Freon 12 iniciuje rozklad ozonu tímto způsobem:

Freony se rozkládají (fotolyzují) při vlnové délce UV záření  $\lambda < 220 \text{ nm}$ . K rozkladu ozonu dochází ovšem i bez přítomnosti cizorodých CFC. Například oxid dusný, který je přirozenou stopovou složkou atmosféry, se fotolyzuje již při  $\lambda < 320 \text{ nm}$  a způsobuje tak odbourávání ozonu. Problém ozonové vrstvy je tedy kvantitativní. Vlivem lidské činnosti se dostává do stratosféry příliš velké množství plynů rozkládajících ozon.



Byly vyvinuty náhrady CFC, které poškozují ozonovou vrstvu méně nebo vůbec ne. Přítomnost vodíku v molekule snižuje významně stabilitu halogenovaných uhlovodíků v atmosféře, neboť takové molekuly snadno odštěpují halogenovodík. Proto jsou fluorchloruhlovodíky obsahující vodík označovány jako CHFC (chlorohydrogenfluorocarbons) a fluoruhlovodíky obsahující vodík (HFC, hydrogenfluorocarbons) vhodnou náhradou původních CFC z hlediska ohrožení ozonové vrstvy. Pokud neobsahují chlor či brom (jako HFC), nereagují s ozonem za iniciace UV zářením. Pokud obsahují chlor (jako CHFC), sice s ozonem reagují, ale díky své menší stálosti se nedostávají ve významnější míře do stratosféry. Tyto látky (CHFC a HFC) se často označují jako měkké Freony, na rozdíl od tvrdých Freonů (CFC).

Měkké Freony neohrožují ozonovou vrstvu, nejsou však zcela neškodné. Podobně jako jiné halogenuhlovodíky jsou to skleníkové plyny. Absorbují totiž ve větší míře záření od země odražené (terestriální vyzařování) než záření na zem dopadající. Absorbované záření se mění v teplo a ohřívá se tak atmosféra. Vzhledem ke kratší době setrvání v atmosféře (menší persistenci) je i skleníkový efekt měkkých Freonů nižší než u tvrdých Freonů. Podobné vlastnosti jako Freony mají i některé chlorované uhlovodíky, zejména tetrachlormethan a 1,1,1-trichlorethan. Jsou v atmosféře poměrně stálé a vykazují aktivitu jak při degradaci ozonu, tak při skleníkovém efektu (globálním oteplování).

### **6.3. Návykové látky**

Jako látky návykové označujeme sloučeniny a skupiny sloučenin, které mohou vyvolat závislost. Závislost na chemické látce je psychický nebo fyzický stav organismu charakteristický nutkavou potřebou opakovaně látku (drogu) užívat, ztrátou nebo významným omezením sebekontroly při tomto užívání a abstinenčními příznaky při odebrání drogy. Abstinenční příznaky jsou jak psychického tak fyzického rázu a navzájem se doplňují. Návykové látky se mohou dělit podle řady hledisek a v různých pramenech se jejich zařazení dosti liší. Běžné je však toto členění: kannabinoidy, halucinogeny, stimulační drogy, opiáty, těkavé látky, psychofarmaka, běžně užívané (společností akceptované) drogy. Pokud se látka podává opakovaně, je třeba k dosažení stejného efektu dávku zvyšovat. Tato potřeba zvyšovat dávku se nazývá tolerance.

Závislost a tolerance obvykle nastávají společně. Návykové látky působí buď jako tzv. agonisté přirozených látek nebo antagonisté. Agonisté hormonů nebo neurotransmiterů aktivují jejich receptory namísto látek organismu vlastních. Podává-li se agonista dlouhodobě, buňky kompenzačně snižují počet receptorů pro danou látku (proces tzv. útlumové regulace). Jestliže se příjem drogy náhle přeruší, nejsou buňky připraveny pro příjem normální hladiny přenašečů (případně hormonů) a objevují se abstinenční příznaky. Působí-li látka jako antagonist, tedy blokuje-li účinky přirozeného neurotransmiteru nebo hormonu, buňky se naopak snaží zvyšovat počet svých receptorů pro tuto látku, aby si zachovaly svou normální funkci. I v tomto případě vysazení drogy vede k abstinenčním příznakům.

Biochemických mechanismů odpovědných za návykovost určité látky je mnoho. Řada drog působí prostřednictvím aktivace dopaminergních nervových buněk. Například amfetamin stimuluje přímo uvolňování neurotransmiteru dopaminu z nervových zakončení v mozku. Naopak kokain brání nervovým buňkám, aby dopamin po jeho uvolnění znovu vychytávaly. Dopamin se pak dostává (spolu se serotoninem) k receptorům v mnohem větší míře, než je obvyklé. Morfin ovlivňuje specifický typ receptoru (opioidní receptory v mozku) aktivující nepřímo dopaminové receptory. Po intoxikaci nikotinem uvolňují nervové buňky dopamin silněji než obvykle a kromě toho se nikotin selektivně váže na receptory nikotinového typu a takto blokuje působení acetylcholinu. Benzodiazepiny zvyšují vliv neurotransmiterů GABA (kyselina  $\gamma$ -aminomáselná) na nervové buňky, atd.

#### **6.4. Léky**

Takřka všechny léky, i ty běžně používané, se vyznačují širokou škálou vedlejších účinků. V podstatě jde o jejich akceptované toxické působení na organismus. Vzpomeňme zde také Paracelsovy definice jedovaté substance. Vzhledem k obrovskému počtu léků využívaných v medicínské praxi, uveďme v této kapitole jen několik charakteristických příkladů.

Mezi farmaceutické sloučeniny se značnými vedlejšími účinky spadají jednoznačně neuroleptika. Jsou to farmaka, která ovlivňují pochody myšlení a používají se při léčbě psychotických stavů - zbavují nemocné halucinací, oslabují bludy nebo mění

vztah k nim, pacifikují neklidné a agresivní pacienty, atd. Mají mnoho nežádoucích účinků - mohou způsobovat poruchy koordinace, vyvolávat stav podobný Parkinsonově chorobě, poruchy oběhového systému, paměti, atp. Další podobnou skupinou jsou anxiolitika, látky které pozitivně ovlivňují afektivitu. Odstraňují psychické napětí, strach, úzkost, zlepšují náladu, současně však způsobují útlum (hypnosedativní působení). Mnoho farmak této skupiny je blízce příbuzných s hypnotiky (léky na navození, nebo udržení spánku) a liší se jen v poměru anxiolitického a hypnosedativního působení. Do skupiny anxiolytik spadají především benzodiazepiny. V medicíně se jedná o vůbec nejpoužívanější psychofarmaka. Benzodiazepiny se váží na specifické receptory a zvyšují tak účinek inhibičního mediátoru CNS, kyseliny  $\gamma$ -aminomáselné (GABA). Dochází ke zvýšenému prostupu chloridových iontů ( $Cl^-$ ) do buňky a tím k prohloubení negativního potenciálu a ke snížení schopnosti přenosu vzruchu. Dobře se vstřebávají z trávicího traktu, většina benzodiazepinů se v těle metabolizuje na biologicky aktivní metabolity (prodlužuje se tak doba účinku). Metabolizace benzodiazepinů probíhá v játrech a to jednak oxidací (dlouhodobě působící), dále pak konjugací s kyselinou glukuronovou (krátkodobě působící). Jaterní onemocnění a vyšší věk prodlužují odbourávání; zvláště citlivá je biotransformace oxidací. V moči je možné prokázat benzodiazepiny, případně jejich metabolity, i po delší době, v případě dlouhodobě působících preparátů a dlouhodobějšího užívání řádově i po několika týdnech. Benzodiazepiny jsou relativně málo toxické, předávkovat se jimi není snadné. Pokud jsou však užity s jinou látkou, která vyvolává nebo posiluje útlum CNS, může stačit malá dávka ke smrtelnému předávkování. Při běžných dávkách odstraňují látky s anxiolytickým účinkem strach, někdy mohou mít i antidepresivní účinek. Někdy může paradoxně dojít k uvolnění vzteku a agresivity, podobně jako v opilosti. Užívání benzodiazepinů může vyvolávat amotivační syndrom, nechuť a neschopnost se samostatně pustit do řešení problémů. Dlouhodobé užívání vede k poruchám paměti; kombinace s alkoholem obtíže s pamětí posilují. Účinek větších dávek se projevuje únavou a ospalostí. Benzodiazepiny vyvolávají psychickou i tělesnou závislost.

Další toxikologicky velmi atraktivní skupinou léčiv byly v minulosti barbituráty (používaly se ještě v 90. letech 20. století). Základní molekula, od které jsou tato léčiva

odvozena - kyselina barbiturová - byla připravena již v roce 1864 kondenzací kyseliny malonové a močoviny.

Zatímco samotná kyselina barbiturová je zcela neúčinná, její 5,5-dialkylderiváty jsou výbornými sedativy a hypnotiky. Léčiva z této skupiny vyvolávají zklidnění (sedaci) centrální nervové soustavy (CNS), většinou provázenou i zmírněním stavů úzkosti a strachu (anxiolytické působení). Útlum CNS způsobený vyššími dávkami sedativ zpravidla navozuje stav podobný přirozenému spánku. V takovém případě hovoříme o hypnotikách. Délka sedativního, resp. hypnotického účinku barbiturátů souvisí se schopností konkrétního derivátu překonat hematoencefalickou bariéru a proniknout do mozku. Touto vlastností vynikají 5,5-disubstituované barbiturové kyseliny.

Barbituráty s většími zbytky na uhlíku C5 mají vyšší lipofilitu (afinitu k tukům), a proto snáze touto bariérou pronikají. Důsledkem toho je rychlejší sedativní účinek, který ovšem brzy mizí, na rozdíl od účinku barbiturátů s kratšími uhlovodíkovými zbytky, které se naopak vyznačují delším sedativním působením. Pokud je jedním ze substituentů v poloze 5 nenasyčený uhlovodíkový zbytek (obsahuje dvojnou vazbu), délka sedativního účinku je ještě zkrácena.

V průběhu první poloviny 20. století bylo syntetizováno více než tisíc analogů kyseliny barbiturové a byly testovány jejich biologické a farmakologické vlastnosti. Do začátku 90. let 20. století, kdy bylo definitivně odstoupeno od používání těchto látek v klinické praxi (až na velmi specifické případy), bylo připraveno více než 2 500 variací základního skeletu kyseliny barbiturové. Barbituráty dosáhly obrovské popularity, v historii farmakologie srovnatelné snad jen s pozdějšími benzodiazepiny. Vzhledem k jejich nezanedbatelné toxicitě se však také staly pravděpodobně nejoblíbenějším sebevražedným nástrojem na bázi farmak celého 20. století!

## 7. Vybrané toxikologicky významné organické látky

Kapalné chlorderiváty methanu, tedy dichlormethan (methylenchlorid), trichlormethan (chloroform) a tetrachlormethan jsou výbornými rozpouštědly, avšak značně toxickými látkami. Akutní toxicitou jsou si podobné, LD<sub>50</sub> pro potkana je pro methylenchlorid 1600 mg/kg, pro chloroform 980 mg/kg a pro tetrachlormethan 2350 mg/kg.

Methanol a ethanol jsou látky s podobnou strukturou, ale odlišnou toxicitou. Methanol je na rozdíl od ethanolu látkou vysoce toxickou. Smrtná dávka pro člověka činí asi 20 g. Má vůni i chuť podobnou ethanolu, takže při záměně může snadno dojít ke smrtelné otravě. Smrtná dávka ethanolu je pro člověka po jednorázovém požití asi 500 g (existují ovšem zásadní individuální rozdíly). Methanol působí na zrakový nerv a na CNS, způsobuje edém mozku. V těle se oxiduje nejprve na formaldehyd, dále pak na kyselinu mravenčí. Oba tyto metabolity jsou toxicitější než samotný methanol. Oxidativní biotransformaci methanolu lze potlačit podáním ethanolu, který je metabolizován stejnou alkoholdehydrogenázou, ale má k ní asi 20x vyšší afinitu. Inhibuje tedy oxidaci methanolu, a proto ho lze použít při otravách methanolem jako protijed.

Ethylenglykol je rovněž toxický, navíc je nebezpečný možnou záměnou s ethanolem. Smrtná dávka pro člověka činí asi 100 ml. Je popsána řada otrav po požití nemrznoucích kapalin obsahujících ethylenglykol. Ethylenglykol působí na ledviny a nervový systém. Oxiduje se metabolicky na kyselinu šťavelovou, která se při akutní otravě sráží v podobě vápenaté soli a poškozuje ledvinový parenchym.

Fenol je látka s výraznými dráždivými a leptavými účinky. Po požití se projevují prudké bolesti v dutině ústní a v zažívacím traktu. Podobný, jen poněkud slabší účinek jako samotný fenol mají i kresoly (methylfenoly). Silně kyselé fenoly, jako 2,4-dinitrofenol, 2,4,6-trinitrofenol (kyselina pikrová), trichlorfenoly nebo pentachlorfenol narušují tvorbu adenosintrifosfátu (ATP) a způsobují horečku.

Nižší alifatické aldehydy jsou látky štiplavého zápachu, dráždíci dýchací cesty, sliznice i kůži. Jejich účinek klesá s délkou nasyceného uhlíkatého řetězce. Z alifatických aldehydů je tedy nejtoxicitější formaldehyd (methanal, CH<sub>2</sub>O), následován acetaldehydem (ethanal, CH<sub>3</sub>CHO) a pak aldehydy s delším řetězcem. Po inhalaci se projevují především účinky na dýchací cesty, mohou se však objevit i účinky na játra, ledviny a srdeční sval.

Přítomnost olefinické dvojné vazby (C=C) v molekule zvyšuje toxicitu aldehydů. Příkladem je akrolein (propenal,  $\text{CH}_2=\text{CHCHO}$ ), látka ostrého štiplavého zápachu, která se často vyskytuje ve spalinách při nedokonalém spalování a tepelné degradaci triglyceridů (tuků).

Aceton (dimethylketon) je výborné organické rozpouštědlo, které se neomezeně mísí s vodou. Patří mezi ketony, látky nesoucí podobně jako aldehydy skupinu C=O (karbonylové sloučeniny). Jeho toxicita je ve srovnání s příbuznými aldehydy výrazně nižší. Inhalace par působí při vyšších koncentracích narkoticky a jen mírně dráždivě. Vstřebává se kůží, přičemž rychlost vstřebávání se zvyšuje s dobou působení.

Nižší alifatické a alicyklické ethery jako diethylether ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$ ), ethylvinylether ( $\text{CH}_2=\text{CHOC}_2\text{H}_5$ ), tetrahydrofuran, podobně jako některé fluorované ethery jsou těkavé kapaliny s výrazným narkotickým účinkem. Kromě vysoce halogenovaných etherů jsou silně hořlavé a navíc se vzdušným kyslíkem tvoří peroxidy, které pak dávají etherům výbušné vlastnosti.

Ethylenoxid (oxiran) je plyn páchnoucí po shnilých jablkách. Má řadu průmyslových aplikací, používá se také ke sterilizaci nástrojů ve zdravotnictví. Je poměrně silně akutně jedovatý ( $\text{LD}_{50}$  pro potkana p.o. činí 72 mg/kg). Je také silně dráždivý. Při styku zkapalněného oxiranu s kůží je dráždivý efekt kombinován se silným ochlazením.

Přítomnost nitroskupiny ( $\text{NO}_2$ ) v molekule indikuje obvykle zvýšenou toxicitu. Účinek nitrolátek však pochopitelně není stejný, ale závisí také na zbytku molekuly. Jednoduché alifatické nitrolátky jako nitromethan ( $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ), 1-nitropropan ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 2-nitropropan ( $(\text{CH}_3)_2\text{CHNO}_2$ ) jsou vesměs výrazně toxické. Působí na nervovou soustavu (útlum CNS), játra, ledviny a zvyšují krevní tlak. Zvláště nebezpečný je 2-nitropropan,  $\text{LD}_{50}$  pro potkana činí 720 mg/kg. Při inhalaci v koncentracích kolem 20 ppm (73 mg/kg) je pro člověka toxický. 2-Nitromethan působí na játra, ledviny krev, slabě dráždí kůži. Chronické otravy se projevují nechutenstvím (až anorexií), někdy chronickou methemoglobinémií. 2-Nitropropan způsobuje prokazatelně rakovinu u zvířat a je podezřelým lidským karcinogenem. Charakteristické pro toxické vlastnosti aromatických nitrolátek je účinek na červené krvinky - methemoglobinémie.

Tyto látky se při biotransformaci mohou redukovat až na aminy. Reakce probíhá přes řadu meziproductů, z nichž některé jsou silně reaktivní a toxické.

Další významnou skupinou látek jsou aminy. Zatímco jednoduché alifatické aminy mají vesměs převážně účinek místně dráždivý (jsou silně alkalické), aromatické aminy mají slabší dráždivý účinek, avšak mnohé z nich jsou významně toxické. Některé z nich jsou karcinogenní. Typickými zástupci jsou benzenamin (anilin), 1-naftylamin a 2-naftylamin a 4-aminobifenyl a 4,4'-diaminobifenyl (benzidin). Anilin je běžným meziproductem při výrobě barviv. Je silně akutně toxický ( $LD_{50}$  pro potkana p.o. je 250 mg/kg). Pro člověka se udává smrtná dávka 15 - 30 g anilinu. Působí methemoglobinemii a poruchy CNS. Akutní otrava se projevuje cyanosou (zmodráním, patrnou nejdříve na rtech, nehtech a uších). Následuje mravenčení, bolest hlavy, slabost, neurologické příznaky jako dezorientace, rozjaření, někdy spavost až bezvědomí, křeče, nepravidelné dýchání. K intoxikaci může dojít požitím, inhalací i vstřebáním přes neporušenou kůži. Chronická otrava se projevuje poškozením červených krvinek, krvetvorby a ledvin. Technický anilin může obsahovat 2-naftylamin, který způsobuje rakovinu močového měchýře. Jiným typem aromatického aminu je pyridin. Aromatický charakter je do značné míry zachován, avšak pyridin je slabě basický a má zcela jiný charakter toxického účinku. Působí dráždivě na kůži a sliznice a poškozuje nervovou soustavu.  $LD_{50}$  pro potkana p.o. je 891 mg/kg.

Nitrily jsou organické látky nesoucí v molekule kyanidovou (nitrilovou) skupinu CN. I když je jejich akutní toxicita zpravidla nižší než u kyanidů alkalických kovů, nitrilová funkční skupina jim přece propůjčuje něco z toxicity kyanidového iontu. Kyanidový iont může totiž vznikat při jejich metabolické oxidaci. Nejběžnějším organickým nitrilem je acetonitril ( $CH_3CN$ ), polární rozpouštědlo běžně používané v kapalinové chromatografii. Toxická dávka  $LD_{50}$  pro potkana je asi 5 g/kg. Má kyanidový účinek, blokuje tedy přenos kyslíku v těle. Na rozdíl od kyanovodíku nebo kyanidového iontu se účinek projevuje opožděně, s několikahodinovou latencí. Otrava se projevuje zvracením, bledostí, proteinurií (bílkoviny v moči) až komatem. Dalším nebezpečným nitrilem je akrylonitril. Je mnohem toxičtější než acetonitril,  $LD_{50}$  pro potkana činí 82 mg/kg, pro člověka se udává smrtná dávka asi 50 mg/kg. Má také dráždivé účinky, takže při akutních otravách je varovným příznakem dráždění očí, nosní sliznice, slinění,

zrudnutí a zrychlené dýchání. Později se dostávají bolesti hlavy, nevolnost, zvracení. Potřísnění kůže vyvolává zarudnutí až puchýře. Akrylonitril působí na játra a na nervovou soustavu. Byla prokázána karcinogenita u zvířat a je podezřelým lidským karcinogenem.

## **8. Bezpečnostní listy chemických látek**

Účinky chemických sloučenin na lidské zdraví, vliv na životní prostředí, reaktivitu a s tou spojené nebezpečí požáru nebo výbuchu nelze podceňovat. S každou sloučeninou musí být nakládáno jako s potenciálně nebezpečnou tak, aby se tato rizika minimalizovala, nebo ještě lépe, prakticky vyloučila. Bezpečnostní listy chemických látek poskytují ucelenou informaci o sloučenině, o jejích vlastnostech, o způsobech manipulace, skladování, likvidaci následků náhodných expozicí, první pomoci, atd. V řadě případů, především jedná-li se o sloučeninu „proslavenou“ svými negativními efekty, případně o sloučeninu, s níž lidstvo nakládá po dlouhou dobu, jsou bezpečnostní listy značně rozsáhlé, a orientace v nich může být poněkud komplikovaná. Jejich struktura je však vždy stejná, obsažené informace musí být tříděny a řazeny vždy podle stejného klíče. V současné době musí být každý chemický produkt doprovázen dostatečně podrobnou bezpečnostní informací. Firmy produkující a distribuující chemikálie a chemické výrobky jsou povinné poskytnout MSDS v místním jazyce.

Bezpečnostní listy chemických látek lze označit za základní informační zdroj týkající se popisu zdravotních, požárních, chemických a manipulačních rizik souvisejících s nakládáním s chemickou látkou, případně se směsí chemických látek nebo s průmyslovým produktem (chemickým přípravkem), případně odpadem obsahujícím chemické sloučeniny. Jejich výhodou je rychlá dostupnost, jednotné uspořádání a vysoká informační hodnota. Pod pojmem „nakládání s chemickou látkou“ rozumíme každou činnost, jejímž předmětem je látka nebo chemický přípravek, jejich výroba, zpracování, dovoz, vývoz, distribuce, používání, skladování, balení, označování, vnitropodniková přeprava a výzkumná činnost. Pro označení „Bezpečnostních listů chemických látek“ se běžně používá zkratka převzatá z angličtiny - MSDS. Ta je tvořena počátečními písmeny slovního spojení Materials Safety Data Sheets. Všechny právnické nebo fyzické osoby, oprávněné k podnikání musí dle zákona č. 157/1998 Sb. zabezpečit nakládání s



nebezpečnými chemickými látkami autorizovanou osobou. Takovými látkami jsou sloučeniny výbušné, oxidující, extrémně hořlavé, vysoce hořlavé, hořlavé, vysoce toxické, toxické, zdraví škodlivé, žíraviny, karcinogenní, mutagenní, toxické pro reprodukci a nebezpečné pro životní prostředí. Pro posouzení, zda-li sloučenina spadá do některé z těchto kategorií, mohou opět napomoci MSDS.

Obsah a forma bezpečnostních listů jsou, jak již bylo uvedeno, normovány. Mezinárodně byl přijat za základ americký standard regulovaný předpisem z roku 1990 (U.S. OSHA Hazard Communication Standards – Standards for the Preparation of MSDS) pod označením Z400.1. V zemích Evropské unie platí obdobná norma vydaná a aktualizovaná Evropskou komisí pod označením 91/155/EEC. V České republice použití chemických látek a přípravků v odborné praxi i běžném životě upravuje Zákon č.157/1998 Sb., o chemických látkách a chemických přípravcích, který nabyl účinnosti 1. ledna 1999 a byl od té doby již několikrát novelizován. Podle tohoto zákona chemické látky jsou chemické sloučeniny a chemické prvky jako takové a chemické přípravky jsou směsi chemických látek. Kromě vlastní klasifikace zákon uvádí práva a povinnosti osob a organizací při nakládání s chemickými látkami a chemickými přípravky. Zákon posuzuje chemické látky a přípravky, v souladu s uspořádáním MSDS, z hlediska fyzikálně – chemických vlastností, toxicity, hořlavosti, vlivu na zdraví člověka a vlivu na životní prostředí. Za nebezpečné látky a přípravky jsou považovány takové sloučeniny a jejich směsi, které vykazují jednu nebo více nebezpečných vlastností stanovených zákonem. Podle tohoto rozdělení sloučeniny mohou být:

- **výbušné** – extrémně reagují i bez přístupu kyslíku za rychlého vývinu plynu nebo u nich dochází při definovaných zkušebních podmínkách k detonaci a prudkému shoření, nebo při zahřátí vybuchují, jsou-li umístěny v částečně uzavřené nádobě
- **oxidující** – při styku s jinými látkami, zejména hořlavými, vyvolávají vysoce exotermní reakci
- **extrémně hořlavé** – v kapalném stavu mají bod varu nižší než 35°C nebo které v plynném stavu jsou vznětlivé při styku se vzduchem za normální teploty a normálního (atmosférického) tlaku

- **vysoce hořlavé** – se mohou samovolně zahřívat a poté vznítit při styku se vzduchem nebo se mohou v pevném stavu snadno vznítit po krátkém styku se zapáleným zdrojem a po odstranění zápalného zdroje dále hoří, případně doutnají, dále v kapalném stavu mají teplotu vzplanutí menší než 21°C a nejsou extrémně hořlavé, nebo při styku s vodou uvolňují vysoce hořlavé plyny
- **hořlavé** – mají teplotu vzplanutí (definice v kap. 14) v rozmezí od 21°C do 50°C
- **vysoce toxické** – po vdechnutí, požití, nebo proniknutí kůží mohou způsobit vážné akutní nebo chronické poškození zdraví případně smrt
- **toxické**
- **zdraví škodlivé**
- **žíravé** - při styku s živou tkání mohou způsobit její zničení
- **dráždivé** – při přímém dlouhodobém, nebo opakovaném styku s kůží nebo sliznicí mohou vyvolat zánět
- **senzibilizující** - po vdechnutí nebo proniknutí kůží mohou vyvolat přecitlivělost
- **karcinogenní** – po vdechnutí, požití nebo proniknutí kůží mohou vyvolat nebo zvýšit četnost výskytu rakoviny
- **mutagenní** – zvyšují četnost výskytu genetických poškození
- **toxické pro reprodukci** – zvyšují četnost výskytu nedědičných poškození potomků, poškození reprodukčních funkcí nebo schopností reprodukce muže a ženy
- **nebezpečné pro životní prostředí** – po proniknutí do životního prostředí představují okamžité nebo opožděné nebezpečí

Pro posouzení nebezpečnosti jednotlivých látek ve smyslu citovaného zákona je podstatné jejich zařazení v Seznamu nebezpečných chemických látek. Tento seznam je uveden jako příloha k Nařízení vlády č.25/1999Sb. Přesná podoba bezpečnostního listu je upravena Vyhláškou č. 27/1999 Sb., Ministerstva průmyslu a obchodu o formě a obsahu bezpečnostního listu k nebezpečné chemické látce a přípravku. Výrobci, dovozci a distributoři nebezpečné látky a přípravků uváděných na trh jsou povinni zpracovat bezpečnostní list a poskytnout ho bezplatně jiné právnické nebo fyzické osobě oprávněné k podnikání nejpozději při prvním předání nebezpečné látky a přípravku.

## 8.1. Charakteristická struktura bezpečnostního listu

Výhoda bezpečnostních listů spočívá v jejich jednotném členění. To platí i pro jejich zkrácené verze, obsahující informace týkající se určitého výrobku. Každý soubor se skládá z šestnácti oddělených sekcí (paragrafů), z nichž každá se věnuje určité problematice. Některé informace jsou poskytnuty opakovaně (například části 3 a 11), liší se však hloubkou a množstvím údajů.

Úvodní část bezpečnostního listu především uvádí identifikaci a kontakty na poskytovatele MSDS databáze. V případě firemního MSDS pro konkrétní přípravek je znalost kontaktu na výrobce a „tvůrce“ listu užitečná. Následuje základní identifikace chemické látky. Uvádí se její název, jako chemické sloučeniny, dále pak nejrozšířenější obchodní názvy a zažitá synonyma.

Druhá část bezpečnostního listu je v případě chemických individuů především informačním zdrojem o CAS (číselné synonymum látky) čísle. Číslo ES, další údaj, souvisí s evropskou klasifikací látky nebo přípravku. Tento kód je vždy sedmimístný ve tvaru XXX – XXX – X. Čísla ES nejsou uvedena u názvu přípravku zahrnujícím více než tři jednotlivé látky. Pokud chemický produkt nelze označit za chemické individuum, je možné nalézt ve druhém paragrafu i složení výrobku.

Část třetí má zásadní postavení mezi ostatními kapitolami. Slouží především k rychlé identifikaci rizik zdravotních i manipulačních souvisejících s prací se studovanou sloučeninou. Některé informace jsou v dalších kapitolách podrobně diskutovány, pro orientaci v problematice MSDS prohledávané chemikálie jde však o informaci primární. Tento paragraf obsahuje řadu grafických a písmenových symbolů. Jejich správně pochopení je velmi důležité, protože se tyto symboly vyskytují i na štítcích obalů a v doprovodných letácích chemických látek. Informace bývají často zdvojeny, případně ztrojeny (odráží různé světové klasifikační systémy). Tato užitečná skutečnost přispívá zejména v případě nebezpečných sloučenin k tomu, aby nedošlo k úniku informace zásadního významu (karcinogenita, výbušnost, vysoká reaktivita, hořlavost, vysoká toxicita, nebezpečnost pro životní prostředí). Část třetí se může u jednotlivých poskytovatelů poněkud lišit, avšak základní uspořádání bývá dodrženo. V samotném počátku se setkáváme se zdvojením důležitých údajů o vlivu sloučeniny na lidské zdraví

(Health), o riziku požáru spojeného s nakládáním se sloučeninou (Fire) a o její reaktivitě (Reactivity). Zkratka NFPA znamená National Fire Protection Association a v závorce je vysvětlen význam stupnice nula až čtyři. Číslice 0 značí minimální riziko, číslice čtyři představuje horní limit. Stejná informace je obsažena i v barevném kosočtverci (při barevném výstupu). Modrá barva je vždy spojena se zdravotními riziky, červená s nebezpečím požáru nebo výbuchu a žlutá s reaktivitou. Následují grafické, slovní a písmenové symboly, které se objevují na přepravních a uchovávacích obalech chemických látek. V MSDS dokumentu jsou písmenové zkratky vždy doplněny odpovídajícím slovním spojením (např. pro *toluen* F – Highly Flammable – vysoce hořlavý, Xn – Harmful – zdraví škodlivý). Tato informace je opět zdvojená dvěma grafickými symboly v oranžovém poli. Na obalech chemických látek se zpravidla vyskytují pouze symboly grafické a písmenové, vysvětlující slovní spojení nebývají uvedena. Používané grafické symboly jsou souhrnně uvedeny na Obrázku 42 i s vysvětlivkami v českém jazyce.

Pod grafickými symboly (piktogramy) jsou poskytnuty velmi zjednodušené informace o fyzikálních vlastnostech chemické sloučeniny. Zpravidla se setkáváme pouze s konstatováním, že látka je kapalná, plynná, tuhá, krystalická, dále je uvedena barva a informace, že sloučenina je buď bez zápachu, nebo se vyznačuje typickou vůní (distinct odor). Stručně, avšak velmi přehledně jsou zmíněny potenciální vlivy sloučeniny na lidské zdraví. Ty jsou rozděleny podle způsobu cesty vstupu na vdechnutí látky (Inhalation), vstup přes pokožku (Skin Contact), zasažení očí (Eye Contact) a požití (Ingestion). Každý efekt je ještě rozlišen podle toho, zda-li jde o opakovanou, dlouhodobou expozici (Long Term Exposure), nebo o akutní, okamžité ohrožení (Short Term Exposure). K porozumění popisovaným symptomům je třeba znát určitý soubor anglických zdravotnických výrazů. Většina z nich je dostupná v běžných slovnících.

Občas se stává, zvláště u sloučenin nedávno objevených nebo málo používaných, že informace o efektech na lidské zdraví nejsou dostupné. Komerční společnosti v takovém případě používají zvláštní právníckou formuli, případně její obměny, která zpravidla začíná slovy: „To the best of our knowledge ..... toxicology effects have not been discovered yet.....“ atd. Začátek této právnícké slovní klíčky můžeme volně přeložit do češtiny asi takto: „Podle našeho nejlepšího vědomí a svědomí .....“ V takovém případě je nutné spíše zpozornět. Rozhodně to neznámá, že látka není nebezpečná. Naopak,

může jít o sloučeninu s nepředvídatelnou biologickou aktivitou. Pokud tedy se takovéto, nebo podobně znějící tvrzení vyskytne, doporučuje se ke sloučenině přistupovat s maximální obezřetností.

Za zcela zásadní musíme označit konec této kapitoly MSDS - Carcinogen Status. Jak vyplývá z názvu, informuje o případné karcinogenitě studované sloučeniny. Tato informace bývá poskytována jako kompilát ze tří odlišných databází. Pokud zpracovatel zdrojového souboru považuje sloučeninu za nekarcinogenní, objevuje se velké písmeno N (NO), pokud byla sloučenina shledána karcinogenní užívá se písmena Y (YES).

Obsah částí 4 až 8 lze jednoduše shrnout takto: co dělat, když je chemickou látkou zasažena osoba; co dělat, když se nikomu nic nestalo, ale sloučenina hoří nebo hrozí výbuchem; co dělat, když se nikomu nic nestalo, sloučenina nehoří, ale dostala se mimo bezpečný a vymezený prostor (náhodný únik); dále jak se sloučeninou zacházet, aby se nic z předchozího nestalo; a nakonec (kapitola 8) jsou uvedeny expoziční limity, jejich měření a způsoby osobní ochrany.



GHS01 Výbušnina



GHS02 Hořlavina



GHS03 Oxidující plyn



GHS04 Plyn pod tlakem



GHS05 Žíravá



GHS06 Toxicita



GHS07 Obecný symbol nebezpečí



GHS08 Nebezpečí pro zdraví



GHS09 Nebezpečí pro ŽP

## Používané grafické symboly<sup>1</sup>

Na okraj, avšak z praktických důvodů je třeba vždy vědět (zjistit), pokud dojde k expozici chemickou látkou:

- o jakou látku se jednalo
- v jakém množství došlo k jejímu úniku
- v jakém skupenství
- jaká byla alespoň přibližně expoziční doba
- jaká byla poskytnuta první pomoc
- jaký je běžný zdravotní stav postiženého.

Při práci s každou chemickou látkou, toxickou nebo relativně bezpečnou, vždy platí, že údaje o způsobu poskytnutí první pomoci by měly být známy ještě před

započetím práce. V okamžiku, kdy dojde k expozici a zdraví je v ohrožení, na studium pokynů nezbývá čas ani rozvaha. Tuto zásadu lze zevšeobecnit na problematiku celých MSDS.

Kapitola osmá se zabývá především expozičními limity, opět zpravidla od několika poskytovatelů primárních dat. Přestože expoziční limity bývají pro některé významné sloučeniny upravovány na národní úrovni, ve většině případů nejsou dostupné (neexistují) a MSDS jsou jediným jejich zdrojem. V pracovním prostředí se mohou vyskytovat různé rizikové faktory, mezi které chemické látky a přípravky bezpochyby patří. Obecnou povinností zaměstnavatelů je minimalizovat negativní působení těchto škodlivých faktorů, což předpokládá nejen znát charakter a míru rizika, ale i kontrolovat, zda nedochází k zhoršování stavu. Tyto povinnosti zaměstnavatelů vymezuje zejména zákoník práce a Nařízení vlády ČR č. 178/2001 Sb., kterým se stanoví podmínky ochrany zdraví zaměstnanců při práci. Toto nařízení definuje tzv. přípustný expoziční limit (PEL) a nejvyšší přípustnou koncentraci (NPK-P) v § 14 (Hodnocení zdravotního rizika chemických faktorů a prachu). Přípustné expoziční limity (PEL) jsou celosměnové časově vážené průměry koncentrací plynů, par nebo aerosolů v pracovním ovzduší, jimž mohou být podle současného stavu znalostí vystaveni zaměstnanci při osmihodinové pracovní době, aniž by u nich došlo i při celoživotní pracovní expozici k poškození zdraví, k ohrožení jejich pracovní schopnosti a výkonnosti. Výkyvy koncentrace chemické látky nad hodnotu přípustného expozičního limitu až do hodnoty nejvyšší přípustné koncentrace (NPK-P) musí být v průběhu směny kompenzovány jejím poklesem tak, aby nebyla hodnota přípustného expozičního limitu překročena. Přípustné expoziční limity platí za předpokladu, že zaměstnanec je zatěžován tělesnou prací, při které jeho průměrná plicní ventilace nepřekračuje 20 litrů za minutu, a doba výkonu práce nepřesahuje 8 hodin.

Dále je v MSDS (kapitola 9) možné zjistit podrobnosti o fyzikálních a chemických vlastnostech sloučeniny, a tato znalost může být velmi nápomocna při kvalifikovaném odhadu nebezpečí vyplývajících z nakládání s chemickou látkou, případně při volbě postupu pro likvidaci nehody nebo úniku. Mezi podstatné patří sumární vzorec a molekulová váha, informace o skupenství, barvě, zápachu, bodu varu,

bodů tuhnutí nebo tání, hustotě, těkavosti, viskozitě, rozpustnosti v polárních a nepolárních rozpouštědlech, atd.

Kapitola 10 má rovněž značný praktický význam např. pro práci v laboratoři, pro práci s chemikáliemi každodenní potřeby i pro náhodnou manipulaci. Obsahuje několik odstavců zásadního významu pro bezpečnou práci s chemickou látkou. Jsou to: reaktivita (Reactivity); podmínky, kterých je třeba se vyvarovat (Conditions to Avoid); chemická nebo fyzikální neslučitelnost (Incompatibilities); látka s..... způsobí.....; nebezpečný rozklad (Hazardous Decomposition); a polymerace (Polymerization). Další odstavec uvádí skupiny sloučenin, které jsou se studovanou látkou neslučitelné. Jde vždy o stručný výčet, bez specifikace možných následků. Další oddíl je naopak zcela konkrétní. Jde o výčet následků, dostane-li se studovaná látka do styku s určitou sloučeninou. Jako příklad je uveden poměrně stručný přehled pro *fenol*. V případě velmi reaktivních molekul bývá tato část MSDS velmi rozsáhlá (např. pro *kyselinu sírovou* několik stránek). Tato část bezpečnostních listů by měla být prostudována před provedením každé chemické reakce. Několik minut strávených „na internetu“ navíc, může ušetřit řadu nepříjemných překvapení. Poslední dva údaje o rozkladných reakcích a o možnosti polymerace bývají stručné a jednoznačně formulované.

Kapitola 11 je zaměřena na detailní rozbor toxikologických dat a zdravotních rizik souvisejících s expozicí studované látky. Kompilované údaje pocházejí z řady zdrojů a mohou se navzájem lišit. Tato sekce Bezpečnostních listů chemických látek je určena především pro lékaře, farmaceuty, hygienickou službu, toxikology, biology, epidemiology a výzkumná pracoviště. Její pečlivé prostudování lze však všeobecně doporučit každému. V kapitole 11 jsou též uvedeny podrobné informace o karcinogenitě látky. Vyskytují se tři typy údajů. První se týká sloučenin s prokázaným karcinogenním účinkem na člověka. Tato skutečnost může být vyjádřena různým způsobem, podle klasifikačního systému poskytovatele, význam je však vždy stejný: Known Human Carcinogen, Sufficient Evidence of Human Carcinogenicity, Confirmed Human Carcinogen, Category 1, Group 1, atd. Mezi takovéto sloučeniny patří například *benzen*, *asbest*, *vinylchlorid* a *benzidin*. U druhé skupiny látek, považovaných za karcinogeny, nebyla tato jejich vlastnost zcela jednoznačně prokázána u člověka, existuje však řada důvodů se domnívat, že tomu tak ve skutečnosti je. Testy na pokusných zvířatech jsou



naopak jednoznačné. V případě těchto sloučenin se používají výrazy: Anticipated (předpokládaný) Human Carcinogen, Human Inadequate Evidence, Human Limited Evidence, Suspected Human Carcinogen, Animal Sufficient Evidence, Animal Carcinogen, Group 2A, 2B, Category 2, atd. Mezi takovéto látky patří *hydrazin, DDT, dioxin, nitrobenzen, oxiran, PCB, N-nitrosodiethylamin, N-nitrosodimethylamin, formaldehyd, trichlormethan, tetrachlormethan, práškový nikl, některé sloučeniny chromu,  $\beta$ -propiolakton, akrylonitril, dimethylsulfát, epichlorhydrin*, atd.

Pozornost je dále věnována informacím o přímém místním účinku látky a akutní toxicitě, která odpovídá klasifikačnímu stupni látky (vysoce/extrémně toxická, toxická, zdraví škodlivá). Může být použito i více klasifikačních stupňů pro jednu sloučeninu v závislosti na způsobu jejího vstupu do organismu. Následující odstavce vyjmenovávají tzv. cílové orgány, tedy oblasti organismu, které sloučenina napadá přednostně a poruchy organismu případně další dispozice, které mohou vést ke zvýšené vnímavosti organismu k diskutované sloučenině. Rozsáhlá část se zabývá mutagenitou látky a jejím vlivem na četnost výskytu nedědičných poškození potomků a poškození reprodukčních funkcí (teratogenita). Následuje podrobná podkapitola věnovaná zdravotním efektům vyplývajícím z expozice dané látce. Členění je standardní, nejprve podle toho, zda-li došlo k akutní intoxikaci (acute exposure), nebo jsou-li manifestované zdravotní efekty výsledkem dlouhodobého působení (chronic exposure). Poté jsou oba typy expozic opět diskutovány v souvislosti s různými způsoby vstupu látky do organismu. Použité rozdělení odpovídá kapitole 3, významně se liší rozsahem a hloubkou poskytované informace.

Kapitola 12 se věnuje informacím o ekotoxicitě sloučeniny. Zpravidla neuvádí žádnou klasifikaci, pouze data. Význam má především pro vodohospodáře, inspekce životního prostředí, nevládní ekologické organizace, rybáře, zemědělce, atp. Pro typické látky představující charakteristické nebezpečí např. pro podzemní a povrchové vody bývají poskytované informace dosti podrobné. Obsah kapitoly 13, nakládání s chemickou látkou jako s odpadem, je zcela závislý na místních ustanoveních a údaje v mezinárodních databázích MSDS nelze použít jako závazné. Mohou mít informační charakter, dají se využít pro srovnání. V České republice je nakládání s odpady, včetně chemických, jednoznačně vymezeno platnými zákony.

Část 14 specifikuje podmínky, za kterých lze chemickou látku bezpečně přepravovat, včetně výčtu údajů na štítku obalu. I v tomto případě je vhodné prostudovat místní regulace (v ČR opět Zákon č. 157/1998 Sb. o chemických látkách a chemických přípravcích), znalost mezinárodních právních úprav může být výhodná pro exportéry.

Část 15 bezpečnostních listů přináší některá specifická regulační opatření, která se mohou lišit v jednotlivých zemích, případně se vyskytují jenom v některých státech. Závěrečná kapitola (č. 16) obsahuje seznam změn a aktualizací provedených v bezpečnostním listu.

## Doporučená doplňková literatura

1. P. Klusoň: Toxikologie, nakl. UJEP, Ústí nad Labem 2014
2. I. Linhart: Toxikologie - interakce škodlivých látek s živými organismy, jejich mechanismy, projevy a důsledky, nakl. VŠCHT Praha, Praha 2012.
3. P. Klusoň: Jedová stopa, nakl. Academia, Praha 2015.
4. J. Horák, I. Linhart, P. Klusoň: Toxikologie a ekologie, nakl. VŠCHT Praha, Praha 2007.
5. O. Riedl, V. Vondráček: Klinická toxikologie, Avicenum, Praha 1980.
6. H. Lüllmann, K. Mohr, M. Wehling: Farmakologie a toxikologie, Grada, Praha 2009.
7. F. Hampl, S. Rádl, J. Paleček: Farmakochemie, nakl. VŠCHT Praha, Praha 2007.
8. H. Lüllmann, K. Mohr, L. Hein: Barevný atlas farmakologie, Avicenum - Grada, Praha 2007.
9. E. Hodgson: A Textbook of Modern Toxicology - Third Edition, John Wiley, New Jersey 2004.
10. J. Mann: Jedy - drogy - léky, Academia, Praha 1996.
11. T. Stone, G. Darlingtonová: Léky - drogy - jedy, Academia, Praha 2003.
12. R. K. Murray, D. K. Granner, P. A. Mayes, V. W. Rodwell: Harperova biochemie, nakl. H plus H, Praha 2002.
13. R. Hrdina, V. Hrdina: Přírodní toxiny a jedy, Galén, Praha 2004.
14. A. Kůrka, V. Pflégr: Jedovatí živočichové, Academia, Praha 1984.
15. J. Schindler: Ze života bakterií, Academia, ed. Průhledy, Praha 2008.
16. O. Rippe: Paracelsovo lékařství – filosofie, astrologie, alchymie, léčebné postupy, Volvox globator, Praha 2004.