





Toxikológia I



Tóthfalusi László Ph.D.
SE Gyógyszerhatástani Intézet

Történelem

- Toxon(görög) nyíl mérég
- 3000 i.e Menes faraó
- 2700 i.e Shen Nung → 
- 1150 i.e: Ebers papiruszok: As, Ópium stb
- 900 i.e Védák
- 204-138 i.e Nicander of Colophon
Két könyvet írt "lassan ható mérgek" és gyorsan ható mérgekről
- 130 i.e Mithriades VI : foglyokon próbálta ki a mérgeket és tesztelte az antidótumot (univerzális antidótum) → 
- 80 Sulla - Első Mérég törvény → 
- 1198 : Majmonides: Mérgek és ellenmérgek → 

2


Paracelsus



- Paracelsus (1493-1541):
 - "A dózis különbözteti meg a mérget a gyógy"
 - As és Hg mérgezés tüneteinek leírása
 - Egy hatóanyaghoz köti (nem a keverékhez)
 - Bányászok betegsége és a toxikológia közötti kapcsolat
- Elveti elődjei tanait
- „scarcely ever lectured except when half drunk, or attended a patient until he was wholly drunk”
- Kocsmai verekedésben halt meg

3

Reneszánsz "toxikológusok":

- Nők
 - Medici Katalin (jótékonyaságból oszta „élelmet”, gondos jegyzőkönyvvezető) → 
 - Catherine Deshayes (1000 halott)
- Leonardo Da Vinci (mérgezett állat, gyümölcs)
 - Velencei dózsék

4

Modern toxikológia

- 1700 tól
 - Foglalkozási (kalapos, keramikus...)
- 1800- tól
 - Igazságügyi – kombinálás az analitika kémiával
 - Mechanisztikus (sztrichnin, opiátok)
- 1900
 - Élelmiszer és gyógyszer
 - I világháború – kémia fegyverek
- 1960
 - Környezeti toxikológia
 -

5

Gyógyszerek toxikológiája

- Mellékhatás- terápiás koncentrációban
- Toxikus hatás – túldózírozás (klinikai toxikológia)
 - Diagnosztizálás (akut krónikus)
 - Beteg állapotának stabilizálása
 - Felszívódás gátlás, antidótum és kiürülés segítése
- Környezeti hatás „Zöld gyógyszerészet”

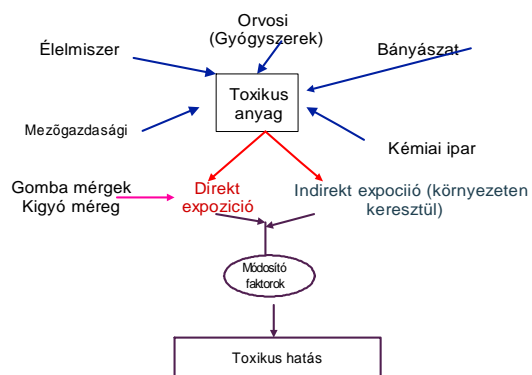
6

Toxikológia : interdiszciplináris tudomány

- Orvosi
- Környezeti (Környezetvédelmi)
- Élelmiszer biztonság
- Munkavédelmi
- Gyógyszerfejlesztés – Reguláció
- Hatóságok
 - OGYI, OÉTI, Környezetvédelmi, Fogyasztásvédelmi, Állategészségügyi, Munkavédelmi, Igazságügyi
 - Útmutató, Limit érték meghatározás
 - Mérés
 - Szankcionálás, „Risk managment”

7

Toxikológia: eredet, hatásmechanizmus, tünet



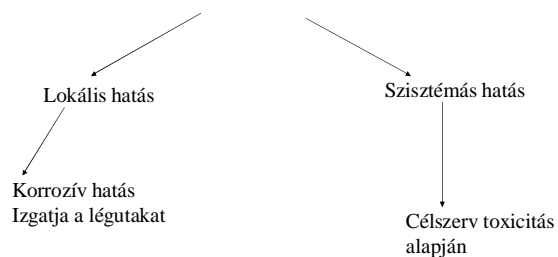
8

Célkitűzés: Toxikológiai szemlélet

- A gyógyszerek a szervezetbe bekerülő idegen anyagokhoz tartoznak
- Az evolúció során védekező mechanizmusok alakultak ki az idegen anyagok kezelésére
- A toxikus hatásra jellemző a sejtkárosítás- és a sejtkárosításnak sajátos mechanizmusa van
- Célszerv toxicitás fogalma
- A gyógyszerek nem a farmakológiai hatásával összefüggő mellékhatásainak mechanizmusának további vizsgálata
- Általános áttekintés (beleértve a kémiai karcinogenitást)

9

Toxikus hatás kategorizálása 1



10

Toxikus hatás kategorizálása 2

- Hatás időtartalom alapján
 - Reverzibilis (Irreverzibilis AchE blokkolás)
 - Irreverzibilis: májcirrózis, karcinogén, idegkárosító
- Klinikai tünet alapján
 - Akut
 - Krónikus
 - Karcinogén
 - Teratogén
- Toxikológia jellemzés alapján
 - Funkcionális
 - Morfológiai
 - Epidemiológiai
- Receptor specificitás
 - "receptor van" (gomba és kigyómérgek)
 - "Nem specifikus" pld lipid peroxidáció

11

A toxikus hatás kvantitatív jellemzése

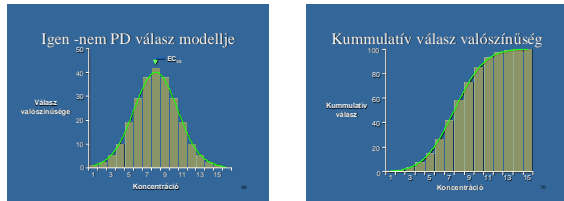
Egy xenobiotikum veszélyessége függ:

- a toxicitástól (LD50)
- az expozíciótól (mennyiség, milyen gyakran, milyen sokáig, hogyan jut be)
- a károsító hatás elháríthatóságától (mekkora a kockázata a mérgezés kialakulásának)
- mérgező hatást módosító tényezőktől

12

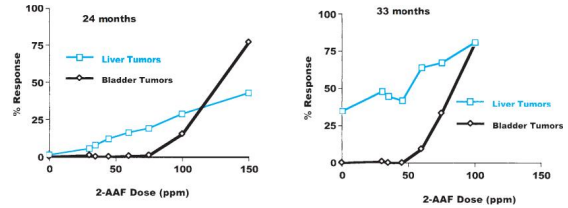
A toxikus hatás kvantitatív jellemzése

Dózis – hatás görbe (ismétlés)



13

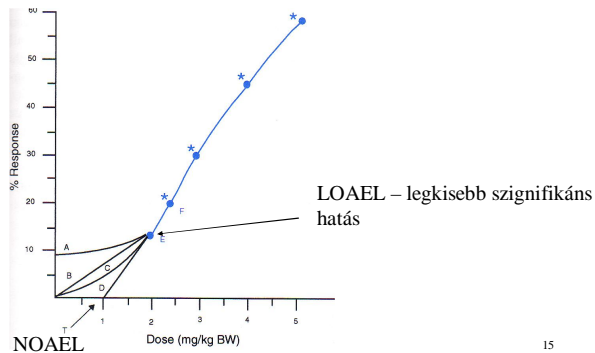
Példa



Acetylaminoflurine adtak 24 000 egérnek ! A tumor kifejlődése dózis és idő függő.
Hólyag tumor esetén „határ” threshold figyelhető meg

14

NOAEL - Extrapolált érték 0 (küszöb szint) vagy egy extrapoláció kicsi rizikóra ($10^{-4} - 10^{-6}$)



15

Toxikus hatás kvantitatív jellemzése

- NOAEL= No observed adverse effect level
 - Akut 24 h
 - Szubkrónikus 10% az élettartalomnak (3 hónap)
 - Krónikus :
 - 18 hónap egér
 - 24 hónap patkány
- ADI = Acceptable Daily Intake = NOAEL/100
- Ha nincs akkor a fogyasztási limit pld: élelem festék 2g/kg

16

Néhány LD50 érték

Chemical	LD ₅₀ (mg/kg)
Ethyl Alcohol	10,000
Sodium Chloride	4,000
Ferrous Sulfate	1,500
Morphine Sulfate	900
Strychnine Sulfate	150
Nicotine	1
Black Widow	0.55
Curare	0.50
Rattle Snake	0.24
Dioxin (TCDD)	0.001
Botulinum toxin	0.0001

Tipikusan akut érték /

17

LD50 mint a mérgezés klasszifikáció



- Szupertoxikus: 5mg/kg vagy kevesebb
- Extrém toxikus: 5-50 mg/kg
- Igen toxikus : 0.5- 5 g/kg
- Mérsékelt: 5-15 g/ kg
- Gyakorlatilag nem : >15 g/ kg

18

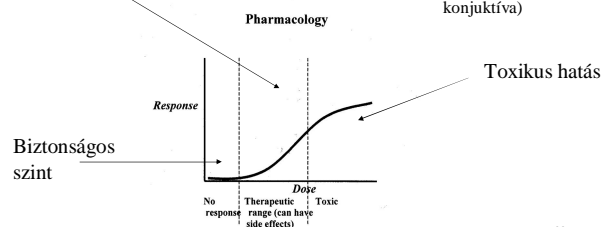
Akut toxicitási vizsgálat

- Hogyan : 40 - 50 állat , táplálékba keverve max 2 hét
- Mit néznek
 - Testsúly és táplálék fogyasztás
 - Viselkedés (kannibalizmus)
 - Laboreredmények: AST, SGOT
 - Postmortem: szervsúly
- Hogyan
 - GLP

19

Különbség a toxikológia és a farmakológia között

- A dózis ismert
- Adagolás:
 - per-os, parenterális
- Terápiás szint
- Az expozíció mértéke becsült
- Expozíció:
 - Per os, inhalál bőrön keresztül lokális (pld konjuktíva)



20

Toxikokinetika

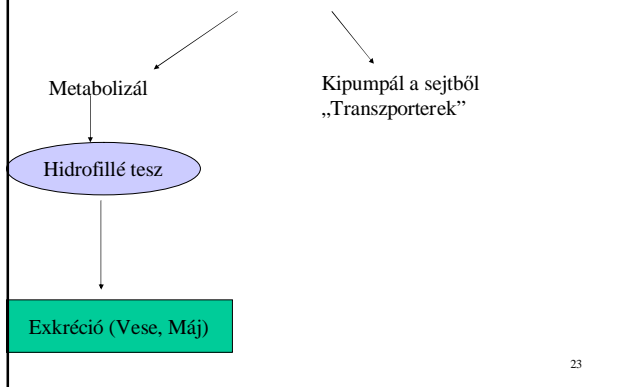
21

Különbség a farmakológia és toxikológia között
„Xenobiotikum sorsa a szervezetben” (ADME)

- Alapjában véve megegyezik a „Gyógyszerek sorsa a szervezetben fejezettel”
- GYAKRAN nem "per os"
 - "Inhalációs" bevitel
 - Felszívódás a bőrön keresztül
 - Nincs parenterális adagolás (kivétel: kígyó méreg...)
- Bioaktiválás kiemelt jelentőségű
- Szemléleti kérdés :Védelmi funkció

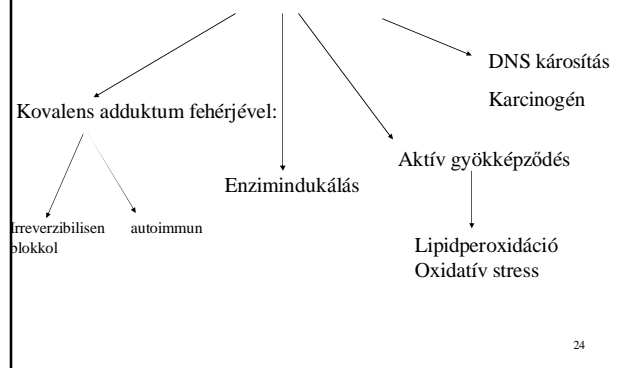
22

Metabolizáció és transzport mint védekezés



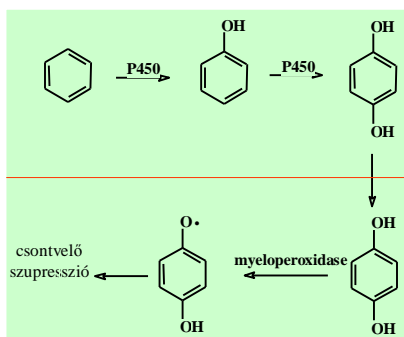
23

A metabolizmus potenciális káros szerepe a toxicitásban



24

Benzol toxikus metatbolizmusa



25

Bioaktivációkra példák

- Paracetamol
- Amygdalin
- CCL_4
- Methoxyflurane
- Vinyl Chlorid
- Fémek
- N-OH metabolit irreverzibilis kötés
- CN felszabadulás
- CCl_3^* szabad gyök
- Fl felszabadul (vese kár)
- Epoxyképződés
- Oxidálás
 - pld $Hg-Hg^{2+}$
- Redukálás
- $AsO_4^{3-} \rightarrow AsO_3^{2-}$

26

Szelektív felhalmozódás szerepe a toxicitásban

- Máj és vese
 - nagy véráramlás és nagy kapilláris ablakok- protein kötött toxikánsok is belépnek
- Szelektív aktív transzport
 - pld Cys-Hg-Cys komplex, MPP+
- Szelektíven felhalmozódik a sejt organelumokban
 - lysosoma – bázikus vegyület „ion trapping”- amiodarone
 - mitokondrium
 - lokál anesztetikum toxicitás. A mitokondrium két fala között nagy negatív feszültség-220 mV. Túl nagy dózis esetén itt halmozódik fel – elsősorban szívben – arytmia
 - bőr- keratin SH gazdag (fémionokat köt)

27

Toxikus hatást módosító tényezők 1

- Állatfaj
 - Faj : pld patkány nem tud hányni
- Nem
 - Hím patkány gyorsabban metabolizálja 2,4 dinitrotoluent
 - Jobban rákkeltő a hím állatokban
 - Kasztráció megszünteti
- Kor
 - Nagyon fiatalok általában érzékenyebbek mert
 - hiányzik a metabolizáló enzim
 - bőrön jobban felszívódik
 - per os jobban felszívódhat
 - vér-agy gát átteszt

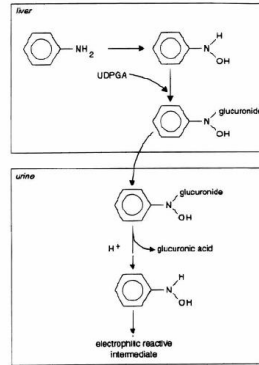
28

Toxikus hatást módosító tényezők 2

- Táplálkozás
 - Aktiválja a metabolizáló enzimeket (barbacue, koffein)
 - Vegetáriánusoknak lassabb a metabolizmusa pld: amidazophe
 - Protein szegény táplálék: csökkenti a CCL₄ karcinogentását de paracetamol toxicitás nő (GSH faktor hiányzik)
 - Kővér egerek érzékenyebbek (zsírraktár)
 - Gyökfogók : E vitamin C-vitamin
- Betegség
 - Asztmások érzékenyebbek az SO₂ toxicitásra
- Genetikai predispozíció
 - Aminobiphenyl jobban rákkeltő lassú acetilátorokon

29

Hólyag: eloszlás szerepe a rákkeltő hatásban



Elektrofil , rákkeltő N-OH vegyületté metabolizálódik a májban de ott glükoronidálódik A hólyagban savas Ph –n a glükoronid sav ledisszociál

30

Elsődleges hatás csoportosítása célmolekula szerint

- **Egy célmolekula**
 - Fiziológias receptor aktiválás és blokkolás
 - Szelektív receptor blokkolók
 - Toxinok amik enzimek
 - Szelektív Enzimblokkoló vegyületek
- **Sok célmolekula vagy nem szelektív**
 - Sejt membrán
 - DNS
 - Fehérje

31

Elsődleges hatás mechanizmusok

- **I Szabadgyök képzésen keresztül**
 - Tipikusan nincs target molekula
- **II Sejtenergia termelés blokkolás (ATP depletáció)**
 - specifikus (CN) és nem spec.
- **III Ca koncentráció intracelluláris növekedése**
 - Specifikus (Capsaicin) és nem spec

32

Szabadgyök keletkezése

Példa: CCl₄ hatása a májban

A Cyp 450 aktiválja szabadgyökké

$$\text{CCl}_4 + e^- \longrightarrow \text{CCl}_3^\bullet + \text{Cl}^-$$

páratlan elektron

Szabadgyökkárosító mechanizmus:

1-Lipidperoxidáció

$$\text{R}^\bullet + \text{LH} \longrightarrow \text{LH}^\bullet + \text{R}$$

Szabad gyök (R[•]) -Membrán lipid molekulára LH átugrik majd oxidálódik

$$\text{LH}^\bullet + \text{O}_2 \longrightarrow \text{LHO}_2^\bullet$$

$$\text{LHO}_2^\bullet + \text{LH} \longrightarrow \text{LOOH} + \text{L}^\bullet$$

Példa molekulák:
CCL4,alloxán

A szabadgyök katalizátor funkciójú

34

Szabadgyökök károsító mechanizmusa –

2- Oxidatív légzési lánc blokkolása

Superoxide (anion)

$$\text{R}^\bullet + \text{O}_2 \longrightarrow \text{R}^\bullet + \text{O}_2^{\bullet -}$$

$$\text{O}_2^{\bullet -} \xrightarrow{\text{SOD}} \text{H}_2\text{O}_2$$

Védelmi lépés !

$$\text{Fe}^{2+} + \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH} + \text{HO}^\bullet$$

Fe²⁺ (pld Hb, Cytochrom)---- légzési lánc leáll

DNS károsít (adduktum) hydroxy gyök nagyon re

Katalitikus jelleg

35

Szabadgyökkárosító mechanizmus 3

Diszulfidhid kialakulás

FORMATION OF INTRA-MOLECULAR DISULFIDE LINKAGES

Alteration in activity by conformational changes in protein structure

PROTEIN DIMERIZATION BY INTER-MOLECULAR DISULFIDE LINKAGES

1. Direct: Monomers (inactive) → Dimer (active)

2. Indirect: Bound (inactive) → Unbound (active)

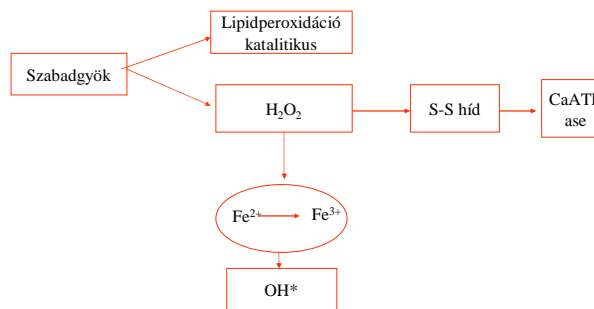
36

A disulfidhíd és a Ca-ATPase kapcsolat

- CaATPase (SH tartalmú): feladata a Ca transzportja
 - Mitokondrium
 - Endoplazmatikus retikulum
 - Extracelluláris tér
- Következmény
 - Megváltozik a sejtalak "protrusion"
 - Ca aktivát proeázok (remodeling ben van szerep)
 - Ca aktivált endonukláz (lebontja a DNS -t)

37

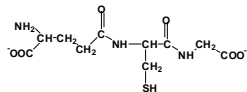
Összefoglalás Szabadgyök toxicitás



38

Védelem az oxidatív stress ellen OH* gyök -nem enzimatis út

Glutathion : tripeptid májban 10 mM koncentráció



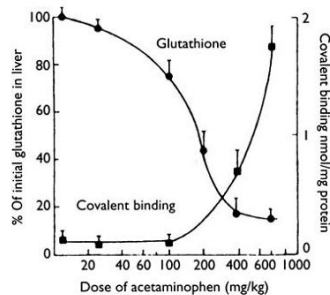
Hydroxygyök semlegesítése : $2OH^* + 2GSH \rightarrow 2H_2O + GSSG$

**Nem enzimatis reakció: aszkorbinsav
vitamin E
glutathion**

A glutathion a fémek ellen is (As, Hg védelmet ad), OH* ellen nincs „enzim”

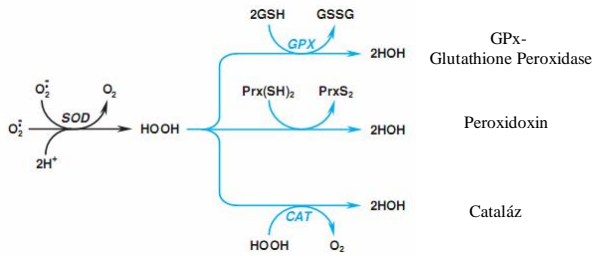
39

Paracetamol toxicitás és glutathion



40

Védelem a szabadgyök ellen Enzimatis ú – Superoxid anion eliminálás



41

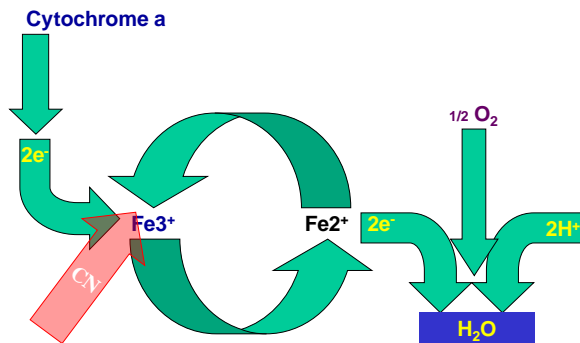
Elsődleges károsító mechanizmus : II Sejtenergia blokkolás : CN^-

- A cianid mindenütt kelen van
- Kis dózis
 - levegő 0.18 mg/m³- napi 4µg fogyasztás
 - Dohányzás – napi 10-400 µg
 - Dzsúsz -2-4mg/L
- Halálos dózis LD 50 = kb 1mg/kg
 - levegő (műanyag égés) 2000 ppm
 - növénymagok (barack ,keserű den az édes mandula) kassava (afrikai gyümölcs, az éretlen mérgező)
 - öngyilkosság (pld II világháború, 1 percen belül halál)

Egyéb forrás: Acetonitril (köröm lemosó, HPLC- cianiddá metabolizálódik)

A cianid annyira elterjedt, hogy minden emlős tartalmaz egy enzimet ami lebontja : rhodonase – átalakítja rodaniddá

A CN blokkolja a Cytochrome a3 -at



43

CN terápia

Tünet (⊗) változatos légszomj, tachycardia

- Amyl nitrit, Nátrium nitrit
 - Oxidálja a vasat hemoglobinban Fe^{2+} ről Fe^{3+} (methemoglobinemia)
 - Methemoglobin köti a CN , elvonja szövetekből
 - Csak nagyon súlyos esetben , biztos diagnózis
- Nátrium-tioszulfát
 - A rhodonase működéséhez kell
 - Önállóan is relative ártalmatlan

44

Elsődleges károsító mechanizmus :
Sejtenergia blokkolás : CO

- Környezeti forrás
 - Levegőben 10-40 ppm
 - 5X több a gépkocsi belsejében, zárt parkoló
 - Dohányzás
 - Mindennemű szerves anyag égés
- Baleseti
 - rossz kályha (gyakori !)
 - tűzoltók, bányák
- Hatásmód
 - carboxyhemoglobin
- Terápia
 - Oxigén (kiszívó terápia agyödéma csökkentés):
diuretikum
- Megjegyzés : Ha túléli maradandó károsodás maradhat

45

III Ca koncentráció intracelluláris növekedése

Mechanizmusok ami az intracelluláris Ca szint növekedéséhez vezetnek

- Glutamate csatornán keresztül (kainate), Vaniliod csatornán keresztül (TRPV1) – kapszaicin
- Új pórus- pld fémes higany
- Endoplasmatiskus retikulumból – HCH (lindán)
- Mitokondriumból – alloxan
- Ca-ATP pumpa gátlók : Vanadát , Cd
 - KOVALENS SZABADGYÖK GÁTLÓK : LÁSD
CCl₄,

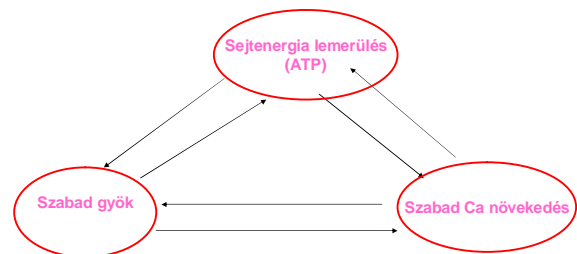
46

Miért probléma a megemelkedett Ca szint

- Energia készlet lemerül- mitokondrium uptake- szétkapcsol
- Összehúzódik , szekretál
- Aktiválja a membrán lipáz hidrolitikus enzimeket – NOS aktívál- szabadgyök

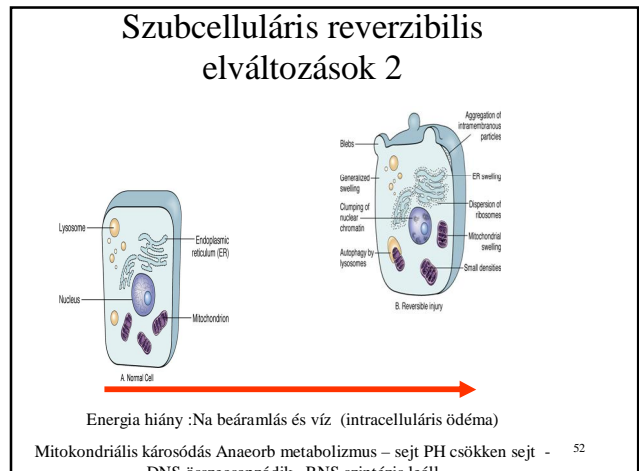
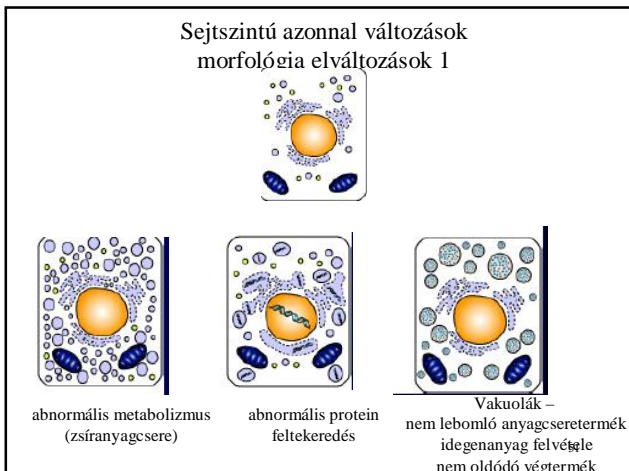
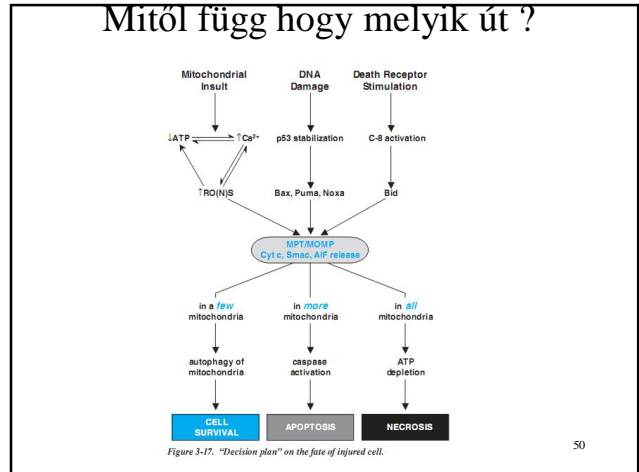
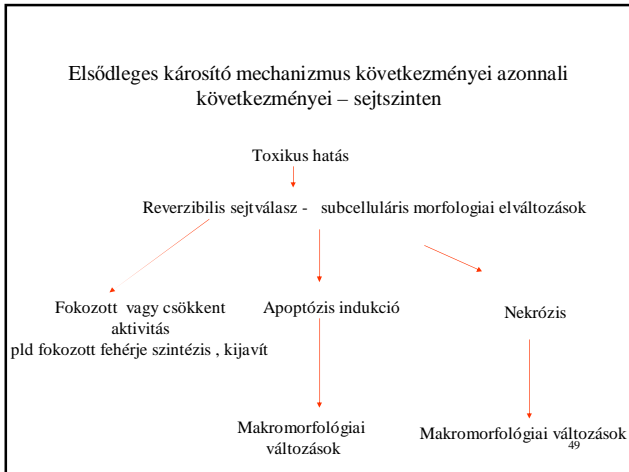
47

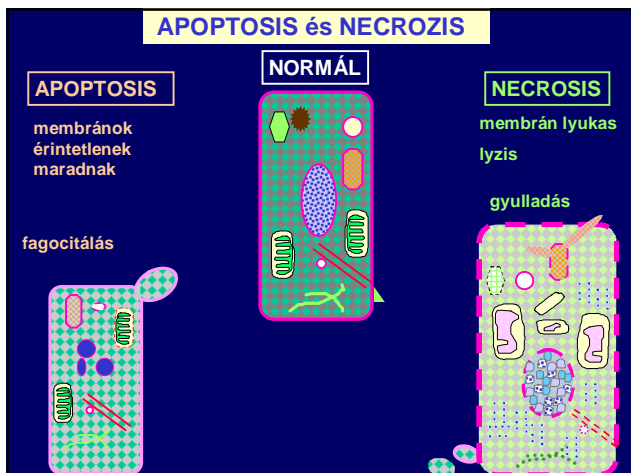
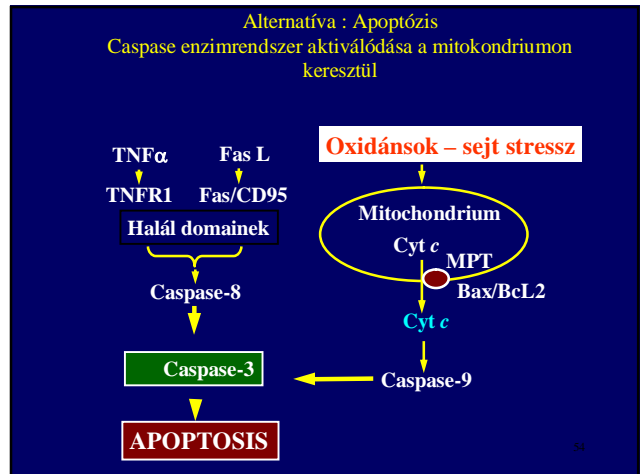
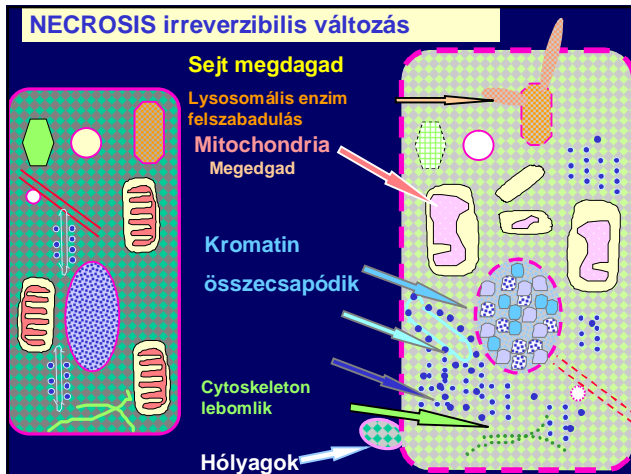
A három alapvető toxicitási folyamat összefügg

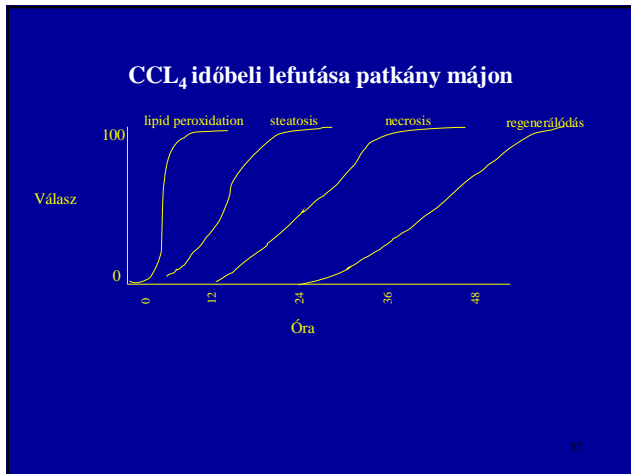


Szétkacsolódás----> Citrát körben szabadgyök képződés
Szabad Ca növekedés--> Mitokondrium Ca pumpál ATP készlet lemerül
Szabadgyökképződés--> Fe oxidálás >ATP szintézis le

48



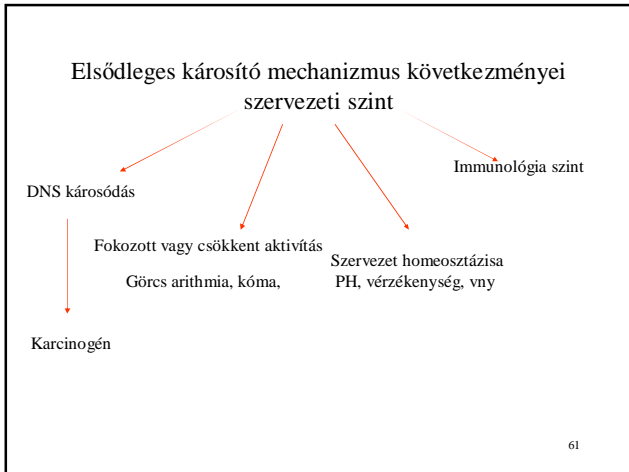




- ### Javító mechanizmusok
- Intracelluláris
 - SH regeneráló enzim – thioredoxin rendszer
 - Lipid peroxid kijavító rendszer, DNS repair
 - Fémmegekötő protein indukció
 - Heat-shock protein
 - Apoptózis
 - Sérült sejt eltávolítása – immunrendszer
 - Sejt proliferáció
 - Extracelluláris mátrix termelése- fibrózis (kötőszövet)
- 58

- ### Targetspezifikus elsődleges hatásmechanizmusok Toxinok amik enzimek
- Toxinok amik enzimek
 - Botulin toxin- Ez egy Zn proteáz
 - Fúziós fehérje Ach neuron
 - Anthrax toxin-Ez is egy Zn proteáz
 - MAPKK (mitogén aktivált protein kináz-kináz)
 - Ricin toxin- a ribosomát bontja le
 - Kígyóméreg – nem specifikus proteáz
- 59

- ### Szelektív receptor és enzim és csatorna gátlók
- Receptorok
 - Strychnin - Glycin
 - Atropin-Ach (Muszkarin)
 - Ólom - Ach (Agy)
 - Muscinol - GABA_A
 - „Xenóoszto gének”- phtalátok
 - TCDD- AhR receptor
 - Ergotoxinok – 5-HT₂ receptor
 - Enzim
 - Kolineszteráz blokkoló vegyületek
 - Csatorna
 - Tetrodotoxin, Skorpió toxinok- Na csatorna
 - Mikrotubulus
 - Phalloidin
- 60



- ## Immunológiai változás
- Adduktum
 - neoantigén
 - Keresztbe köti az MHC antigéneket
 - Aktiválja a gátlás – gátlásával a supresszált lymphocitákat –(procaín, hydralazon gyógyszer indukált lupus
- 62

Karcinogén hatás

Nyúl fülét kátránnyal keni be ----- semmi nem történik.



Ha nyúl füle megsértik ezek után akkor rákos lesz !

Megoldás: Kettő vagy multistep hypothesis

63

Karcinogén hatásmechanizmus: többlépéses folyamat

Inicializálás :
Általában irreverzibilis DNS károsodás, Dózis -hatás görbe nem vehető fel
Sejt osztódás kell hogy kövesse (fixáció)

↓

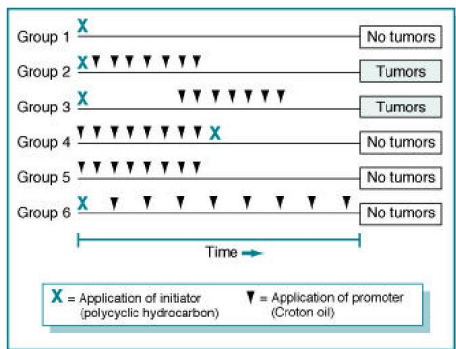
Promóció:
Tetszőleges idővel az inializálás után (15 év-20 év is) Reverzibilis, Dózis függő

↓

Progresszió
Mikroszkóposan megfigyelhető változás
Jó és rossz indulatú

64

Inicializálás és promoter kapcsolat



65

Rákkeltő vegyületek csoportosítása

- Iniciáló , promoter vagy mindkettő
- DNS vagy nem károsító
- „Bizonyosság alapján”

66

Karcinogén hatás Induktor lépés általában DNS károsítás. Kiemelt DNS célpontok

- Oncogén aktiválás
 - GFs and GF receptor aktiválás: erb2
 - gátlók gátlói
 - transzkripció faktor
 - sejt-szignal Ki-ras
- Tumor represszió gén : p53 sérülés
- DNS repair ,DNS metiláló gének
- Apoptózis gének (Bcl2)

67

Karcinogén hatás 2. lépés Promoció

- Sejtosztódást stimulál (pld károsítás által)
 - pld bemzin-globulin kicsapódás a vesében- nekrozis- ezt követő regenerálódás (aktiváció)
 - Nitroecetsav (detergens foszforsav helyett)- sejtelhalás- regeneráció)
 - PPAR agonisták (peroxysoma proliferátorok, osztódási mechanizmust indít be)
- GAP és egyéb sejt közötti kommunikáció gátlás pld egyes herbicidek
- Immunoszuppresszánsok
- Ösztrogén és egyéb hormonok

68

Karcinogén vegyületek csoportosítása Példák

- **Melyik fázisban hat**
 - induktor pld policiklusos aromás hidrokarbonok
 - promociós : forbol észter DDT, lindane női nemi hormon jellegű vegyületek, PPR agonisták (zsír)
 - minden fázisban: aflatoxin

69

Karcinogén vegyületek csoportosítása 2 DNS ható vagy nem DNS (célmolekula alapján)

- * **DNS-Genotoxikus mechanizmus**
 - DNS metiláció, kovalens kötés: hydrazine
- **Epigenetikus mechanizmus**
 - Receptorális
 - Cocarcinogén : fokozza a karcinogén hatást
 - Aktiválja a prokarcinogén vegyületek metabolizmusát
 - Gátolja a DNS repair
 - Pld Dohányzás: PAH , nitrosoamin: karcinogén (kicsi mennyiségben), Catechol : cocarcinogén

70

Karcinogén vegyületek csoportosítása 3 „Állatkísérletes Bizonyosság alapján”

- Mit néznek ?
 - Megnő az egyébként is megjelenő tumor gyakoriság
 - Olyan tumor jelenik meg ami gyakorlatilag egyébként soha
 - Tumor korábban jelenik meg
- Besorolás
 - A fentiek közül egy több állatfajon vagy emberen: "elégleges" bizonyíték
 - aflatoxin, ösztadiol premenopausa
 - Csak egy állatfajon : "limited"
 - pld: chloramfenikol, ösztadiol postmenopausa
 - Nincs adat: "nem elégleges"
 - Negatív : legalább két állatfaj

71

Néhány ismert humán karcinogén és célszerve

"Lifestyle"

Alkohol Máj, nyelőcső, szájüreg, hasnyálmirigy
Dohányzás Tüdő, nyelőcső, hasnyálmirigy, vese

Ipari

As Bőr, tüdő, máj
Azbeszt Tüdő, mellhártya
Benzén Csontvelő
Cadmium Csont, prosztatata
PAH* Bőr, Tüdő
Vynil chlorid máj
Fapor Nazális

Gyógyszerek: rákkemoterápia, immunszuppresszáns, fenacetin

* PAH = Policiklusos aromás hydrocarbon

72

Néhány ismert humán karcinogén és célszerve

"Lifestyle"

Alkohol Máj, nyelőcső, szájüreg, hasnyálmirigy
Dohányzás Tüdő, nyelőcső, hasnyálmirigy, vese

Ipari

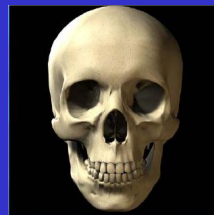
As Bőr tüdő, máj
Azbeszt Tüdő, mellhártya
Benzén Csontvelő
Cadmium Csont, prosztata
PAH* Bőr, Tüdő
Vynil chlorid máj
Fapor Nazális

Gyógyszerek: rákkemoterápia, immunszuppresszáns, fenacetin

* PAH = Policiklusos aromás hydrocarbon

73

Szervrendszerek toxikológiája Toxicológia III



Tóthfalusi László Ph.D.
SE Gyógyszerhatástani Intézet

74

Máj

• Célszerv mert

- Aktivál, ide jut be először
- Nagy vérellátás
- Intenzív és számos biokémiai reakció amit gátolhat
- Epeutak mint speciális cél, magas koncentráció az epében
- Immunsejtek: Kupfer sejtek (makrofágok)-

Károsodás függ a hepatocita anatómia lokalizációjától (Zóna I,II ,III)

75

Májkárosodás típusai (1)

- Steatózis (Zsírmáj), Több mint 5% zsír, nem szállítódik el a perifériára mert a zsírtranszport proteinjei nem szintetizálódnak (VLDL)
- Nekrózis (ált akut károsodás)
 - CCl₄
 - -lipid peroxidáció
 - Paracetamol
 - kovalens kötés enzimekhez
 - GSh KIMERÜL (80% CSÖKKENÉS)
- Cirrhózis
 - Ismételt sérülés és gyógyulás (hegesedés), kollagén rostok a gyulladás helyén

76



normál

zsírmáj

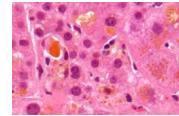
alkoholos cirrhózis

77

Májkárosodás típusai (2) Koleosztázis (akut)

- Mechanizmus

- Bilirubin transzport a sejtől gátolódik (hiperbilirubinamia) rifampicin,
- Kicsapódik az epével együtt a májsejtek felületén- elzár
 - Klórpromazin, Ethinyl ösztrodilol, Anabolikus szeroid, Erythromycin



sárgaság

78

Hepatitis (3)

- "Virus" hepatitis
 - reaktív metabolit autoimmun mechanizmus
 - kötődik a TCR receptorhoz
- 8000/év Franciaországban
- Carbamazepine, Iproniazid, Phenytoin, Halothan

79

Hogyan mérik ?

- Hogyan mérik :
 - Állatkísérletes máj súly nagyon érzékeny
 - Ember ALT (alanine aminotransferase), ALP (alkalikus foszfatáz), TBL (totál bilirubin)...

80

Vese

- Miért a vese ?
 - Nagy véráramlás
 - Koncentrálódik a tubulusban
 - Aktív transzport tovább növeli a koncentrációt
 - Aktív visszavétel
 - Pld gentamycin. Aktívan visszaveszi , lizoszómába kerül de lizoszóma destabilizálódik
 - Aktív visszavétel és metabolizmus (vese)- nekrozis (cephaloridin)
 - Kristálykiválás (Sulfonamidok)
 - Indirekt úton.
 - NSAID - gátolja a tubulusoknál levő kapilláris erek relaxációját (PGI nem szintetizálódik)
 - Cyclosporin- érszűkítő

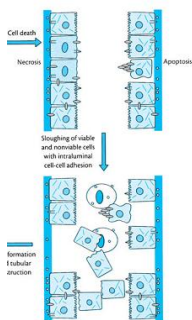
81

Vese

- Vesekárosodás markerei
 - Nem specifikus teszt :
 - BUN (blood urea nitrogén, jelenthet máj károsodást is)
 - Serum kreatinin szint
 - Legyakrabban a proximális tubulus károsodik ezt követi a glomerulus
 - Klinikai kép
 - Akut : A gyógyszeradás kezdete után 2-6 nap
 - proteinuria (glomerulus károsodás)
 - glucosuria (proximális tubulus – cukorvisszavétel) - ólom
 - anuria – (tubulus eltömődik)
 - "high output" – vízvisszaszívódás gátolódik
 - Krónikus
 - Elpusztul – gyulladás - anoxia –nekrozis (Fenacetin)

82

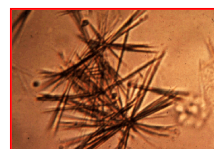
Proximális tubulus anuria



83

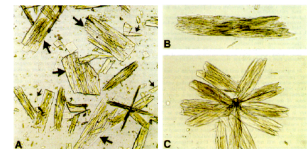
Kristályok a vizeletben

Sulfonamid



Sulfonamide crystals Urine sediment showing sulfonamide crystals with a needle-shaped appearance. Other forms that may be seen include rosettes and a sheaf or wheat appearance. Courtesy of Harvard Medical School.

Indinavir




Indinavir sulfate urinary crystals Light microscopic photographs of a fresh unstained preparation of urinary sediment showing three different forms of indinavir sulfate crystals. Panel A: Rectangular plates of various sizes containing needle-shaped crystals. The plates have irregular borders with occasional tapering, and internal layering evident. In the largest forms (large arrows). Small, triangular pieces (small arrows) represent broken ends of needles. Panel B: A sheaf of densely packed indinavir sulfate needles. Panel C: Several indinavir crystal groupings are arranged in a rosette. (Reprinted with permission, Gagnon, RF, Tsoukas, CH, Walters, AK, Ann Intern Med 1998; 129:321).

Egyéb: acyclovir, methotrexate

84

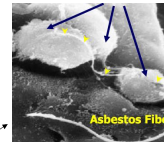
Tüdő

- **Miért célszerv ?**
 - Nagy felület
 - Érzékeny mucosus felszín
- **Fizikai kémia tulajdonságok amitől függ**
 - **Vízoldékonyság**
 - SO₂- vízoldékony (orrban védő), O₃- nem oldódik
- **Részecske méret (alak..)**
- **Légzőrendszer védekező rendszere**
 - köhög
 - csillószőrös hengerhám 
 - makrofág
 - metabolizáló enzimek



Tüdő

- **Akut**
 - Lokális irritáció: bronchus összehúzódás és ödéma (NH₃, Cl₂) : akut hatás, nehéz légzés
 - Sejtkárosodás és ödéma (membrán károsodás)
 - NO, O₃ Az alveolusokba gyűlik a folyadék
 - Methyl izocyanate (Bhopal)
- **Krónikus**
 - Fibrózis -(szilikózis= Ca, Mg szilícium vegyületek)
 - Kvarc, azbeszt, szénpor
 - Makrofág fagocitálja, majd a makrofág szabadít fel olyan anyagot , hogy kötőszövetesen átalakul
 - Rák
 - Dohány füst: iniciáló, promoter és oxidatív stressz
 - Azbeszt szintén rákot okoz
- **Allergiás válasz krónikus adás esetén (toluen, por)**



86

Tüdő Dohányzás hatása



87

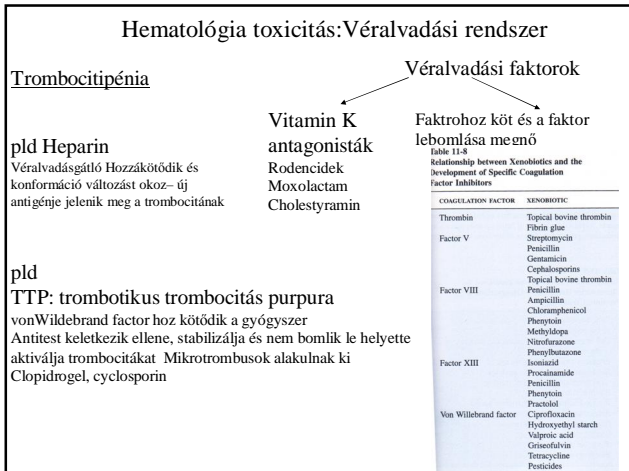
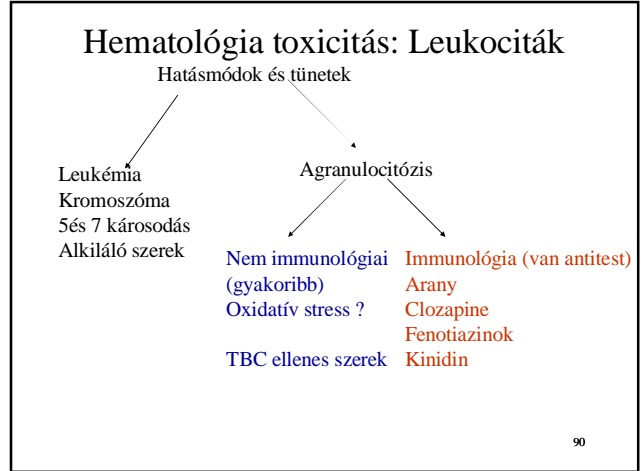
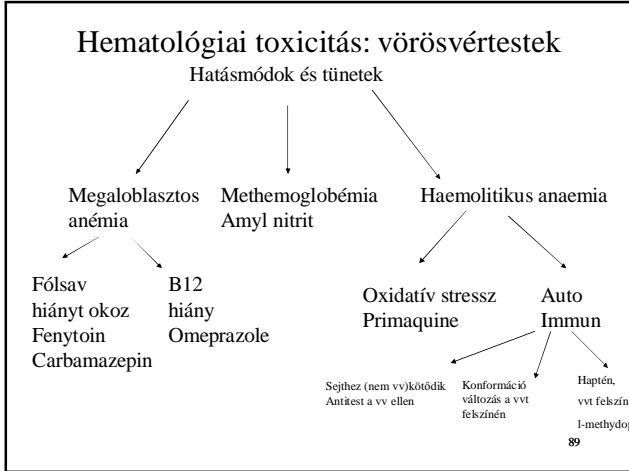
Hematológiai toxicitás: aplasztikus anaemia

Table 11-3
Drugs and Chemicals Associated with the Development of Aplastic Anemia

Chloramphenicol	Organic arsenicals	Quinacrine
Methylphenylethyldantoin	Trimethadione	Phenylbutazone
Gold	Streptomycin	Benzene
Penicillin	Allopurinol	Tetracycline
Methicillin	Sulfonamides	Chlortetracycline
Sulfisoxazole	Sulfamethoxy-pyridazine	Amphotericin B
Mefloquine	Ethosuximide	Felbamate
Carbamazepine	Methylmercaptoimidazole	Potassium perchlorate
Propylthiouracil	Tolbutamide	Pyrimethamine
Chlorpropamide	Carbutamide	Tripelennamine
Indomethacin	Carbamazepine	Diclofenac
Meprobamate	Chlorpromazine	Chlordiazepoxide
Mepazine	Chlorophenothane	Paralithion
Thiocyanate	Methazolamide	Dinitrophenol
Bismuth	Mercury	Chlordane
Carbon tetrachloride	Cimetidine	Metolazone
Azidothymidine	Ticlopidine	Isoniazid
Trifluoperazine	D-Penicillamine	

Támadáspont csontvelő

88



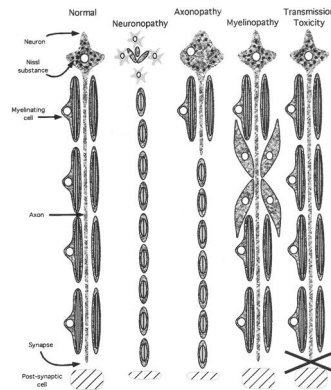
- ### Szem
- Cornea
 - Belemegy az ember szemébe direkt károsít (tartós károsodás: homályos látás)
 - Smog - reflexesen irritál (érező idegvégződésen keresztül)
 - Pupilla ,csarnok víz termelés
 - Paraszimpatikusok és paraszimpatolitikumok
 - Lencse
 - Cataracta
 - Rákkemoterápia fehérje szintézis gátló pld (busulfan, corticosteroid)
 - Dinitrophenol : oxidatív kuplung
 - Retina
 - Chloroquine Thiridazine: melanin hoz kötődik
 - (látásélesség és sötétlátás)
 - Nervus opticus
 - Metanol (oxigén hiány lép fel, Jódklóroxykinolin (Vioform)
 - Látótér kiesés
- 92

Idegrendszer toxicitás: Érzékenység okai

- Strukturális – hosszú axon
- Metabolikus – Oxigén igény : CN és CO
- Regeneráló képesség
 - ha neuron elpusztul az nem pótlódik ?
 - mérsékelt axon károsodás regenerálódhat
 - A regenerálás főleg a plaszticitásnak és a redundáns működésnek köszönhető

93

Neuronális toxicitás típusai

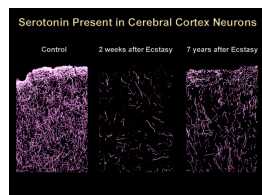


- Teljes neuron pusztulás :
 - MPTP
- Csak perifériás
 - nem jut át a véragygáton
 - doxorubicin
- Axon (reverzibilis)
 - Hexán, organofoszfátok
- Myelin hüvely (Schwamm se)
 - Ólom, hexachlorophen
- Transzmisszió
 - Organofoszfát DDT
- Endothel sejtek
 - ödéma képződés- nyomás

94

Transzmitter specifikus neurotoxikánsok

- MPTP -Dopamin
- Ecstasy (MDMA)- 5-HT
- AchE gátlók



95

Neuronális károsodás tünetei

- Kognitív
 - memória, zavarodtság, tanulás
- Motoros
 - görcs, bénulás
- Érzékelés
 - egyensúlyvesztés, tapintás,érzékelés
 - kesztyű-zokni szindróma– perifériás neuropathia
- Személyiségváltozás
 - agresszív, nyugtalan, hallucináció, delírium
- Általános hatás
 - fáradtság, súlyvesztés

96

Dermatotoxicitás

- Nem allergiás irritáló kontakt dermatitis
 - Szerves oldószer, savak, növények, cement
- Allergiás kontakt dermatitis
 - Gyógyszerek, szerves oldószer, mosogatószer
fém- APC sejtek aktiválódása
- Chloracne – faggyú mirigy keratinizálódik (hormon jellegű hatás)
 - Dioxins
- Keratózis- meggátolja keratociták differenciálódását, fokozza a proliferációját (As)

97

Chloracne



98

Bőrtoxicitás - Arzén



Arsenic in the drinking water leaves its mark on the hands.



99

Fototoxicitás

- Első alkalommal is
- A vegyület elnyeli az UV fényt és reaktív metabolit keletkezik ami károsítja a sejtet
- Csak ahol éri a fény
- Kereszttolerancia nincs
- Immunológiai teszt negatív

Fotoallergia

- Ismételt adagolás
- A vegyületből a fény hatására reaktív vegyület keletkezik ami a proteinnel reagál (haptén)
- Másutt is
- Kereszttolerancia van
- Immunológiai teszt pozitív

Gyógyszerek : Szulfonamidok (Tiazidok), Tetracylinek, NSAID

100

Szervrendszer	Akut Hatás	Krónikus Hatás
Légzőrendszer	Köhög, fullad, szorító érzés a mellben	Emphysema, tüdőrák
Vese	Proteinuria, fokozott vizeletvesztés, Akut veseelégtelenség	Csökkent glomerulus filtráció Krónikus veseelégtelenség
Neurológiai	Fejfájás, Kábultság, görcs, Kóma	Tanulási zavar, depresszió, hangulati változás, perifériás neuropathia
Szaporodó rendszer	Terméketlenség, abortusz, teratogén	Korai menopauza, here és petefészkek rák
Máj	Megváltozott plazma fehérjék, kolesztázis	Cirrózis, Máj rák
Keringési	Arrythmiák, hypertenzió, hipotenzió	Szívizomkárosodás, atherosclerosis, perifériás érszűkület
Bőrgyógyászati	Kiütés, viszket, vörösödés, megdagad	Acne, hyper és hipopigmentáció, bőrrák

Környezeti toxikológia

102

Környezeti toxikológia

- Feladat:
 - Természeti környezet védelme
 - Monitorozni, hogy becsülje a környezet (levegő, víz, táplálékkal) bekerülő toxikus anyagok szintjét
 - Populációs szinten nézni a toxicitást

103

Ismétlés : ppm, ppb

•PPM – Parts per million

1 perc két év alatt
1mg 1 kg -ban
1 Ft 1 millió Ft ben

Átszámolható százalékban (4 tizedjeggyel)

PPB - Parts per milliárd (angol : billion)
1 ppb Ft : 1 forint 1 milliárdban

104

Háztartásban előforduló vegyszerek

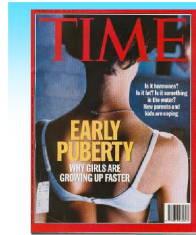
- Mosogatószer, mosószer, felmosó (Hypo)
- Bútorpolirozó
- Dugulásgátló
- Festékek
- Kozmetikum
- Gyógyszer
- Rovarirtó
- Permetező
- Nehézfém: akkumulátor, elem

105

Speciális hatásmechanizmus: Endokrin diszruptorok

Endokrin diszruptor:

Természet : Hím alligátor, béka nőiesedik
Kísérleti állatok gyakoribb here rák
csökkent spermazám



Hatásmód: Tipikusan ösztrogén
receptrohoz kötődnek- agonista vagy
parciális agonista

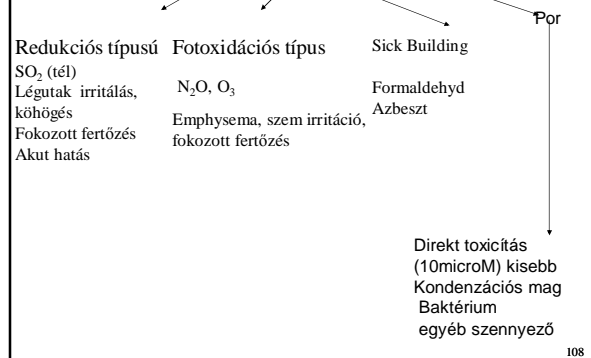
106

Endokrin diszruptorok

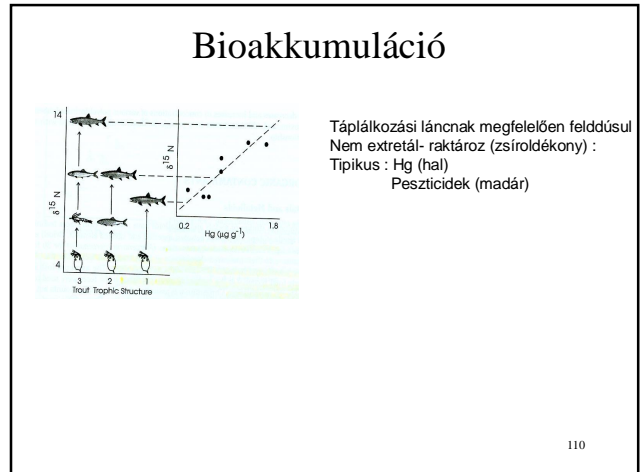
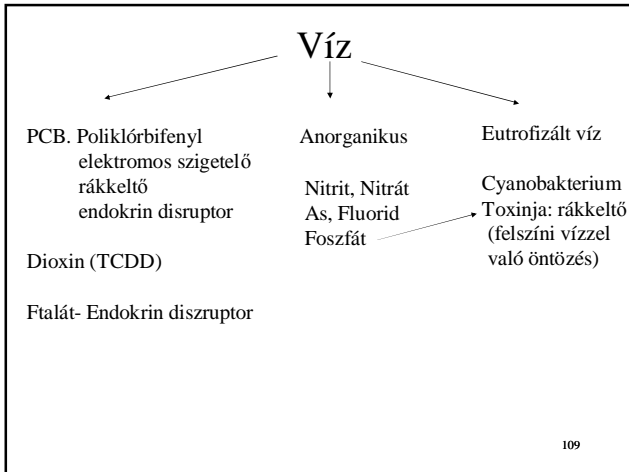
- Természetes
 - Fitoösztrogének
- Mesterséges
 - Gyógyszer (fogamzásgátló...)
 - Műanyag (ftalát, detergens(nonylphenol and octylphenol), PCB

107

Levegő



108



Gyógyszerreguláció és toxikológia

- Preklinikai toxikológia

111

Történelem 1961 - Contergan

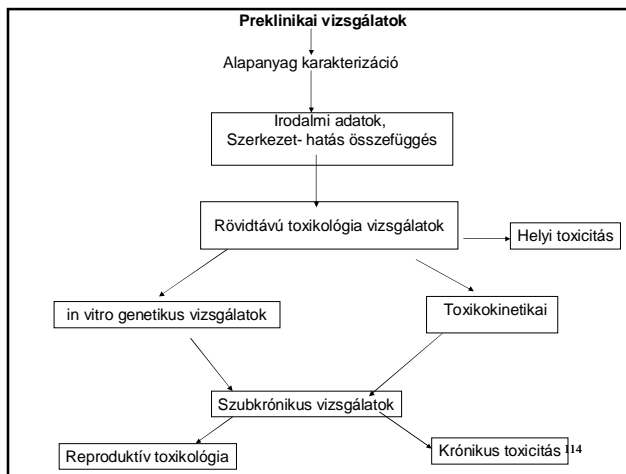
Kb 5000-10000

112

Reguláció = Hatóság+Törvény+Írányelv

- Regulációs hatóságok és irányelvek
- GLP (általános)
- FDA, EMEA, OGYI, ICH, (konkrét)

113



Preklinikai vizsgálatok: Toxikológia

- Akut toxicitás vizsgálat, LD10 és LD50 meghatározása (lethalitás)
 - max 2 hétig, 3 állatfaj egy nem rágcsáló
- Subkrónikus toxicitás (patológia)
 - 30 -90 nap
 - 3 állatfaj egy nem rágcsáló
- Krónikus toxicitás 6 - 18 hónap (patológia, carcinogenitás 2 év)
- Helyi toxicitás

115

Példa akut toxikológiai vizsgálatra - különböző dózis

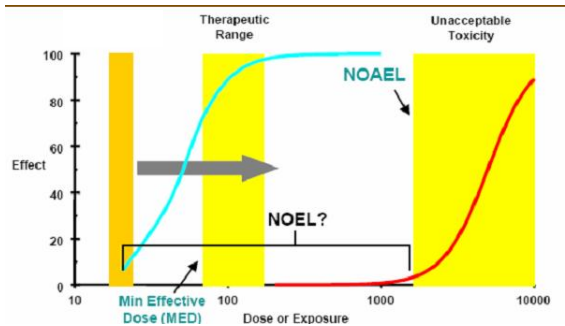
TABLE 5.6. Example of Clinical Observations Broken Down by Dosage Group and Sex in an Acute Toxicity Study of the Drug SC-37407^a

Signs Observed	Dose Levels (mg kg ⁻¹) by sex									
	0		50		160		500		1600	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Reduced motor activity	—	—	—	—	—	—	5/5	5/5	4/5	4/5
Mydriasis	—	—	—	3/5	4/5	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5
Reduced fecal output	—	—	5/5	5/5	3/5	5/5	—	1/5	—	—
Hunched posture	—	—	—	—	—	1/5	3/5	3/5	—	—
Convulsions (tonic)	—	—	—	—	—	—	5/5	1/5	5/5	3/5
Ataxia	—	—	—	—	—	—	5/5	4/5	2/5	1/5
Tremors	—	—	—	—	—	—	1/5	2/5	1/5	—
Death	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	4/5	5/5	5/5

^aSigns observed in rats treated orally (number exhibiting sign within 14 days after treatment/no. treated). A dash indicates that the sign was not observed at that dose level.

116

Cél hogy hatásos dózist a NOAEL átfedje



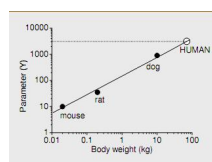
Biztonsági határ (Safety Margin)
NOAEL/ED₅₀

117

Allometrikus egyenletek- állatkísérletben használt dózis - humán

Táblázat (HED= Human equivalent dózis)

egyenlet



$$Y = a * BW^b$$

$$\log Y = \log a + b * \log BW$$

Kezdő maximális humán dózis : - NOAEL –(humán becsült)/10

Species	To convert animal dose in mg/kg to HED in mg/kg, either:	
	Divide animal dose by:	Multiply animal dose by:
Human	37	...
Child (20 kg)	25	...
Mouse	3	12.3
Hamster	5	7.4
Rat	6	6.2
Ferret	7	5.3
Guinea pig	8	4.6
Rabbit	12	3.1
Dog	20	1.8
Primates:		
Monkeys	12	3.1
Marmoset	6	6.2
Squirrel monkey	7	5.3
Baboon	20	1.8
Maca-pig	27	1.4
Mini-pig	35	1.1

118

In vitro genetikus tesztes- Gyors karcinogén tesztelés

- Mutagén teszt
 - Negatív "teszt": Csak akkor nő ha mutál
 - Pld Ames teszt: histidin dependes Salmonella
 - Variáns: MFO enzimmel (metabolit hatás)
 - Kromoszóma tesztelés
 - Drosophyla : szem, szárny
 - DNS repair
 - Jelzett DNS beépülés
- "Gyors" tesztelés in vitro (szövettenyészet)
 - Sejt tarnszfomáció
- "Korlátozott in-vivo"
 - Egér bőre lokálisan adva (igen érzékeny)
 - Strain A egér : 100 % tüdő tumor 24 hónapos korra
 - Patkány máj tumor sejt: ha tumor lesz nem vesz fel vasat (könnyű detektálni hisztokémiailag)

Mikor biztonságos: Ha bakteriális és emlős gén mutációs teszt negatív
Ha emlős kromoszóma negatív
Ha egy pozitív további teszt

119

A preklinikai vizsgálatok eredményei a gyógyszerek útmutatóiban megjelennek

5.3. A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Kísérleti állatokban végzett kiterjedt vizsgálatok azt mutatták, hogy ez a vegyület a kívánt, a kolínerg stimulációval összefüggő farmakológiai hatásokon kívül egyéb hatásokat alig idéz elő. (lásd 4.9). A donepezil nem bizonyult mutagének baktérium és emlőssejt mutációs tesztekben. In vitro enyhe clastogen hatás volt megfigyelhető a sejtek számára nyilvánvalóan toxikus, a steady-state plazma koncentráció több mint 3000-szeres koncentrációja mellett. In vivo egér micronucleus modellben clastogen vagy egyéb genotoxicus hatás nem volt megfigyelhető. Hosszú távú carcinogenitási vizsgálatokban nem bizonyult onkogénnek sem patkányokban, sem egerekben. A donepezil hydrochloride nem volt hatással a patkányok fertilitására, és nem volt teratogén patkányokban és nyulakban, de terhes patkányokban a humán dózis 50-szeresét alkalmazva kismértékben befolyásolta a halvaszülések számát és az újszülöttek túlélését. (lásd 4.6).

120

Toxikológia vizsgálatok prediktív jellege

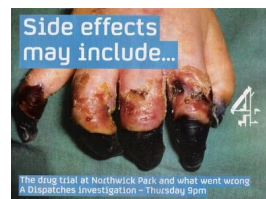
- Mennyire megjósolható a mellékhatás ?
 - rágsáló- 43% prediktált
 - majmok is 71%
- Rosszul megjósolható : bőr, immunológiai

121

Amikor nem sikerült jól..(1) TGN- 1412

TGN – 1412 antitest a CD 28 ellen
Fázis I vizsgálta 6 önkéntes

Maradandó károsodás



The drug trial at Northwick Park and what went wrong
A Dispatches Investigation - Thursday 5pm

Egy önkéntesnél rák fejlődött ki !

Mind a 6 önkéntesnél „citokin vihar”
 („Elefánt ember”)

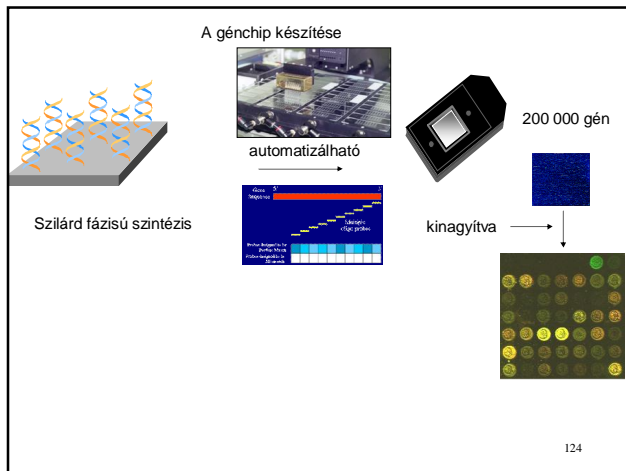
122

Genomics és toxikológia

Hogyan lehet bármilyen hatást gyorsan nézni

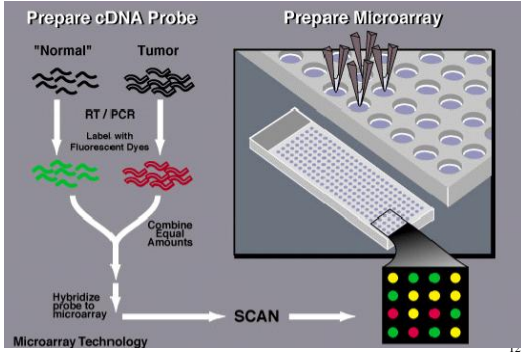
- Genomics
 - alapvetően azt nézem hogy az mRNS koncentrációja hogyan nő a kontrolhoz
 - kezelik az állatot
 - a sejt extraktumot „gen chip” re helyezik
 - szilicumra fel van szintetizálva rengeteg ismert szekvencia-
 - az mRNS -> cDNS-> fluoreszcens festékekkel jelzett cDNS (ha dimer akkor fluoreszkál, gyakran két festék)

123



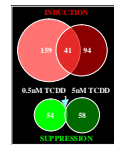
124

Tipikus „kétfestékes” kísérlet



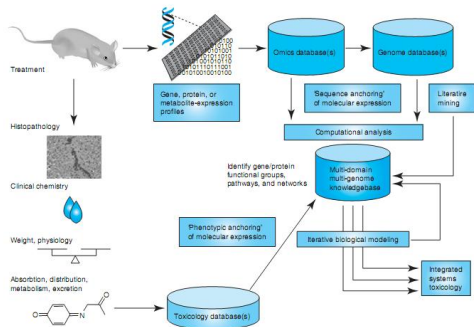
Bioinformatika

- Van kétszázezer adat.
- Kérdések
 - Melyek azok a gének (mRNS !) amelyek aktivitása nő vagy csökken a kontrollhoz képest
 - Mi ezeknek a jelentősége ?
 - Hogyan függnek össze ?
- Válasz
 - Adatok összekötése nagy „online” adatbázisokkal és programokkal
 - Olyan gének írődnek át (pld)
 - mint az ösztrogénnél ?
 - dioxinnál sb



126

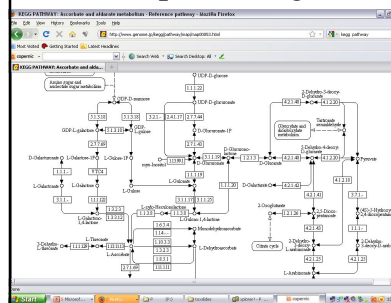
Genomics és toxikológia



127

Egy adatbázis pld KEGG

<http://www.genome.jp/kegg>



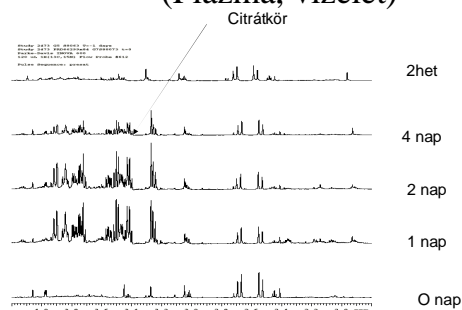
128

OMICS és toxikológia

- Genomics
 - Melyik gén íródik át fokozottan, DNS metiláció
 - DNS Chip, pCR
- Proteomics
 - Peptid és protein fragment
 - MS
- Metabonomics
 - kis molekula
 - NMR, MS

129

Metabonomics és NMR (Plazma, vizelet)



130

Humán biztonsági farmakológia Farmakovigilancia és farmakoepidemiológiai

131

Alapvető csoportosítás

- Okozat
 - Nem kívánatos esemény – (ok-okozati összefüggés nincs)
 - Mellékhatás –(ok-okozati összefüggés van)
- Súlyosság
- Váratlanság- nagyon ritka kórkép

132

Gyógyszerbiztonság meghatározása

- Fázis I vizsgálat
 - Egészséges önkéntesen
 - Emelik a dózist
- Fázis II de főleg III
 - Jelentési kötelezettség – 24 h, 7 nap, éves jelentés-vizsgálat leállítás
 - Integrált report
 - Gyakori és kevésbé gyakori meghatározása
- Nemcsak az alapvegyület hanem a gyártási szennyezők (aktív intermedier) , katalizátor (Pt) számít

133

A klinikai vizsgálat eredményei a gyógyszerútmutatóban megjelennek

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Leggyakrabban előforduló mellékhatások a hasmenés, izomgörcsök, fáradékonyosság, hányinger, hányás és álmatlanság. Szédülés, fejfájás, fájdalom, balesetek és nátha szintén jelentésre kerültek. Az esetek többségében azonban ezek a nem kívánatos hatások a kezelés elhagyása nélkül elmúlnak.

Az izolált eseteket kivéve a többi bejelentett mellékhatást az alábbi táblázat tartalmazza, szervrendszerek és gyakoriság szerint csoportosítva.

A gyakoriságot a következőképpen definiáljuk: nagyon gyakori (≥1/10), gyakori (≥1/100, <1/10), nem gyakori (≥1/1000, <1/100), ritka (≥1/10000, <1/1000) nagyon ritka (<1/10000), és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg).

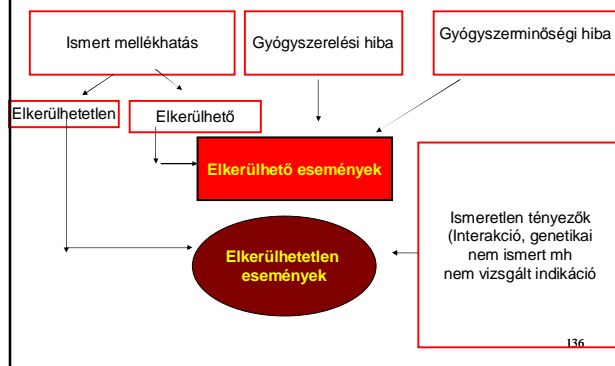
Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Fertőző betegségek és parazitaferőzések		Nátha		
Anyagsere- és táplálkozási betegségek		Anorexia		
Pszichés zavarok		Hallucináció** Agitáció** Agresszív viselkedés**		

Gyógyszerbiztonság

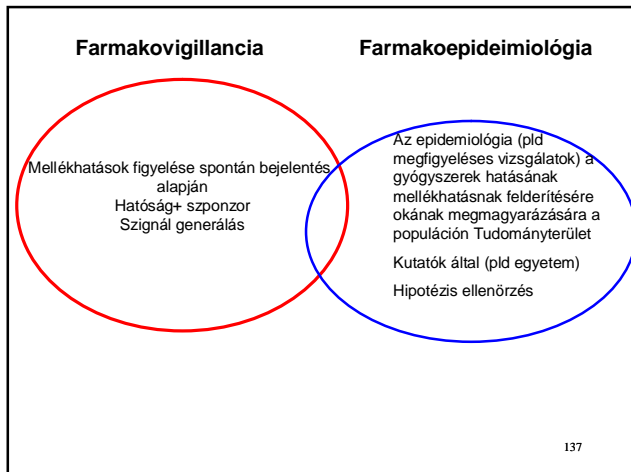
- Kórházi felvételek 7% mellékhatás miatt kerül sor
- A bentfekvő betegek esetén 10%-20% a bentmaradása meghosszabodik a kezelés miatt
- Az elmúlt 20 évben a jóváhagyott gyógyszerek 4% vonták vissza súlyos mh miatt
- De a klinikai vizsgálatok 1/1000(év) ritkább mellékhatást gyakorlatilag nem detektálnak (3000 főt feltéve/2év)

135

Gyógyszer mellékhatások analízise



136



- ## Farmakovigilancia
- 65 éves nőbeteg egy új NSAID kez el szedni az RA jár . Egy héten belül két anginás roham.
 - Az orvos tanácsára abbahagyja de egy hét múlva újra elkezd szedni saját akaratából
 - Újra anginás roham
 - Jellemzés:
 - tünet eltűnik ha elhagyja
 - tünet megjelenik ha újra adja
 - Bejelentés – cég, hatóság
- 138

- ## Farmakovigilancia eszközei
- Információ gyűjtés
 - Törzskönyvezéshez- „risk management plan”
 - Törzskönyvezés után
 - Gyártótól- „risk management plan” szerint
 - Jelentési kötelezettség figyelése
- 139

- ## „Risk management plan” – minden jóváhagyáshoz
- Veszély felismerés
 - Milyen veszély forrás van (biztos)
 - Potenciális veszély van (feltételes)
 - Mi hiányzik ?
 - Mit kell csinálni
 - Rutin- figyelmeztetés az útmutatóban
 - Nem rutin – adatbázis
 - Aktív és nem passzív figyelés
- 140

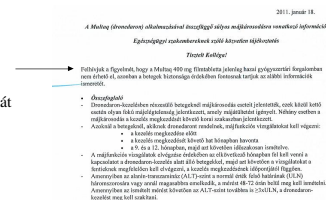
Figyelmeztetés az útmutatóban

- **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**
- **Terhességmegelőző Program (TMP)**
 - Az izotretinoin ellenjavallt fogamzóképes nőknek, kivéve azokat, akik mindenben eleget tesznek az alábbi Terhességmegelőző Programban foglaltaknak:
 - Megérti a teratogenitás veszélyeit.
 - Megérti, hogy szigorú havi ellenőrzésre van szükség.
 - Megérti és elfogadja, hogy folyamatos fogamzásgátlásra van szükség a kezelés megkezdése előtt legalább 1 hónappal, végig a kezelés során és a kezelés befejezése után még további 1 hónapig. Legalább egy, de lehetőleg két különböző fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt, amelyek közül a második lehetőleg mechanikus módszer legyen.
 - Abban az esetben is követnie kell a hatások fogamzásgátlás összes előírását, ha amenorrhéa.
 - Képes a hatások fogamzásgátló módszerek alkalmazására.
 - Ismeri és megérti, hogy a terhesség milyen lehetséges következményekkel jár, és azonnal orvoshoz fordul, ha a terhesség veszélye fennáll.
 - Megérti és elfogadja, hogy terhességi tesztet szükséges végeztenie a kezelés megkezdése előtt, alatti és 5 héttel a kezelés befejezése után.
 - Kijelenti, hogy tudatában van a lehetséges veszélyeknek és a szükséges óvintézkedéseknek, melyek az izotretinoin alkalmazásával együtt járnak.
 - Ezek a feltételek azokra a nőkre is vonatkoznak, akik nem élnek nemi életet, kivéve, ha a kezelést elrendelő orvos úgy látja, hogy nyomás érvet utalnak arra, hogy nem áll fenn a terhességi veszélye

141

Farmakovigilancia eszközei

- **Cselekvés**
 - „Kedves doktor” levél
 - Módosítás az előírásban
 - „Egyes esetekben xx szindrómát figyeltek meg”
 - „Májbetegeknek nem adható”
 - Visszavonás



142

Farmakovigilancia és a gyógyszerész

- Független
- OTC készítmények és gyógynövények is !
- Hamisítvány, szennyezés, stabilitási probléma

143

Farmakoepidemiológia

- Adatbázis :
 - Aki ezt szedi gyakrabban kap infarktust ?
- Megfigyeléses vizsgálatok
 - 100 an aki szed és 100 aki nem és figyelem
- Molekuláris epidemiológia
 - Csak az aki CYP 2C9 mutáns ?

144

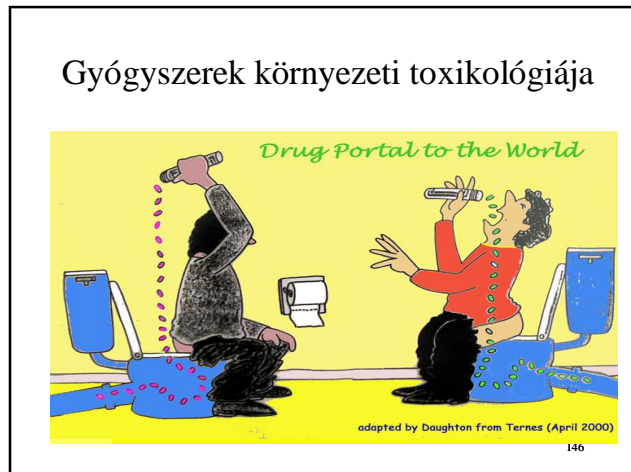
Ph.D. értekezés tézisei
 A magyar országos és regionális ambuláns antibiotikum
 használat mennyiségi és minőségi jellemzőinek különböző
 adatforrások alapján történő elemzése
 1996-2007

B. Ártámogatás nélküli antibiotikum felhasználás
 Az ártámogatás nélküli antibiotikum felhasználás elemzésekor az
 Országos Egészségbiztosítási Pénztár szolgáltatatta az adatokat, 2000-től
 2004-ig terjedő 5 éves időszakra, megyei bontásban. Az irodalomban
 elfogadott DDD/1000 lakos/nap mellett az alábbi kifejezési

D. Dél-Alföldi régió gyógyszerteráiban végzett vényelemzés
 Az adatok gyűjtése hűsz, előzetesen kiválasztott, együttműködő, dél-
 alföldi gyógyszerteráiban történt. A betegszintű elemzéskor (regionális

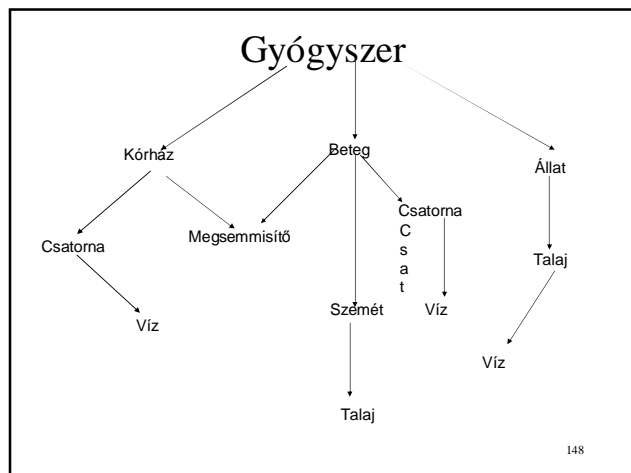
Becsléseink alapján (BNO alapján, életkortól és klinikai állapottól
 függetlenül), a légzőrendszeri betegségek esetében a 60,3%-ban vélhetően
 feleslegesen adtak antibakteriális terápiát, leggyakrabban akut
 garatgyulladás (BNO: J0290), ill. heveny bronchitis (J2090) eseteiben. A

145



Magyarországon eladott gyógyszerhatóanyagok (1998)

Hatóanyag	Mennyiség (t)
Diclofenac	8,3
Paracetamol	48,7
Gemfibrozil	4,3
Fenofibrate	3,3
Bezafibrate	0,5
Ibuprofen	2,0
Naproxen	6,8
Meprobamat	24,1
Diazepam	0,4
Medzapam	0,3
Acetilszalicilsav	24,5
17 α -etinilösztadiol	0,004



Mennyi kerül a szemétkbe ?

Country	Sold packages (per capita annually)	Waste (g per capita annually)
Croatia	-	0,19
Estonia	19,46	3,4
Slovenia	16,91	4,5
Lithuania	27,12	10
Finland	16,64	11
Iceland	-	19
The Netherlands	14,34	30
Czech Republic	25,75	36
Liechtenstein	-	39
Belgium	21,83	46
Italy	28,87	54
Denmark	14,84	55
Spain	26,99	57
Portugal	25,12	58
Germany	18,34	73
Sweden	16,91	119
Ireland	22,86	142
Luxembourg	27,72	174
France	51,79	231
Switzerland	19,78	237
Syria	22,71 (Austria)	99

Magyar becstt adat:
kb 300 kg

Visszavteli rendszer

149

Folyvz koncentrcio- krhaz kzl

Pharmaceutical	Location	Concentration (ng/l)		Annual discharge (kg)	References
		Min.	Max.		
Aminoantipyrin/4-Acetylaminoantipyrin	Berlin, Germany	57	77	11	Feldmann et al. (2008)
Ampicillin	5 in Taiwan		5,080		Lin and Tsai (2009)
Atenolol	Almera, Spain	3			Gomez et al. (2006)
Atenolol	Riks, Oslo, Norway	90			Langford and Thomas (2009)
Atenolol	Ullevål, Oslo, Norway	59,3			Langford and Thomas (2009)
Atorvastatin	Riks, Oslo, Norway	3			Langford and Thomas (2009)
Atorvastatin	Ullevål, Oslo, Norway	6,24			Langford and Thomas (2009)
β -lactams	Germany	20	80		Kümmerer (2001)
Carbamazepine	Almera, Spain	0			Gomez et al. (2006)
Carbamazepine	RIKS, Oslo, Norway	11,646			Langford and Thomas (2009)
Carbamazepine	Ullevål, Oslo, Norway	2,401.6			Langford and Thomas (2009)

50

lvvz

TABLE 11.6
Emerging Contaminants in U.S. Drinking Water (n = 20)

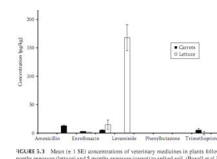
Compound	Hits	% Freq	Min (ng/L)	Max (ng/L)	Median (ng/L)	Ave (ng/L)
DEET	18	90	2.1	30	5.1	8.2
Atrazine	15	75	1.4	430	29	74
Meprobamate	15	75	1.6	13	3.8	6.1
Dilantin	14	70	1.1	6.7	2.3	2.7
Ibuprofen	13	65	1	32	3.8	7.9
Iopromide	13	65	1.1	31	6.5	8.5
Caffeine	12	60	2.6	83	23	25
Carbamazepine	11	55	1.1	5.7	2.8	2.8
TCEP	7	35	3	19	5.5	10.1
Gentifibrozil	5	25	1.3	6.5	4.2	3.9
Metolochlor	4	20	14	160	86	86
Estrone	2	10	1.1	2.3	1.7	1.7
Frugestierone	2	10	1.1	1.1	1.1	1.1
Erythromycin	1	5	1.3	1.3	1.3	1.3
Mask Ketone	1	5	17	17	17	17
Naproxen	1	5	8	8	8	8.0
Sulfamethoxazole	1	5	20	20	20	20
Triclosan	1	5	43	43	43	43
Trimethoprim	1	5	1.3	1.3	1.3	1.3

151

Megoldás

- A gyógyszer dokumentációjának része a lebomlás környezeti analízise
 - Kémia vízisztítás kell ?
 - Talajban kötődik, lebomlik ?
- Speciális probléma - állatgyógyászati termékek pld trágya

Saláta levamisol koncentrcioja



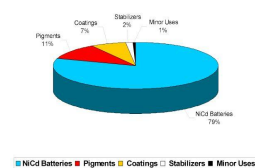
Egyes mérgező anyagok toxikológiája

Nehézfémek

153

Cadmium (Cd)

- Aránylag „új” fém
- Felhasználás
 - Ötvözés
 - Ni-Cd elem
 - Festék (kék)
- PK- könnyen felszívódik és
akkumulálódik a növényekben
- Forrás
 - Dohányfüst (egy cigaretta -1-2 ug Cd)-
15%-50% felszívódik
 - Kohászat
 - Élelem – máj és vese „gazdag” lehet
benne



154

Toxicokinetika és toxikodinámia

- Vesében koncentrálódik
 - Metallothionein: gazdag –SH ban
 - Cd indukálja
 - Felezési idő : 20- 30 év
- Mechanizmus
 - SH tartalmú enzim blokk
 - Ca és Zn helyett kötődik

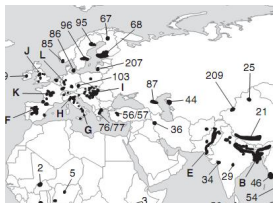
155

Tünet - Kezelés

- Inhalációs
 - megöli a makrofágot a tüdőben
 - krónikus gyulladás
 - ödéma és emphysema
 - 8% a tüdőráknak
- Szisztémás
 - Vesefunkció károsodás (proximális tubulus)
- Kezelés: nincs

156

Arzén



A Dél-Magyarországi kútvíz legszennyezettebbek közé tartozik a világon
Tipikusan feltöltött medencék (Bangladesh) (geológiai ok)
Nem isszák (nálunk, 1990) - de öntözés- növény – állat – ember
500 ppb is volt most 50 ppb a magyar szabvány (EU – 10)
Egyéb forrás : dohányzás, inszekticid peszticid , mérég

157

Toxicokinetika és toxokodinámia

- Jól felszívódik inhalálva is, bőrön is át
- Akkumulálódik
 - eleinte máj vese később csont, haj
 - felezési idő 10 év
 - metilált metabolitja még hosszabb felezési idő
- Hatásmód
 - Foszfort imitál- instabil ATP ketletkezik- szétkapcsol
 - SH-csoport

158

Klinikai tünet

- Akut (gyilkosság)
 - alhasi fájdalom--- aritmia– halál
- Krónikus (pld víz)
 - Szubklinikai : izomgyengeség, stb
 - Enyhe: hiperkeratózis – körömben fehér vonal
 - Krónikus súlyos: „feketeláb szindróma”, rák

159

Klinikai tünet



Mee's Lines.



Photograph-11

Fehér vonal=-expozíció



160

De nem csak a talajvíz...



Játszótér

→ Fakezelés (gombásodás ellen)
Egy 5 m darab annyi
As tartalmaz amennyi 250 ember
halálos dózisa

161

As mint gyógyszer

- Régen
 - „roboráló”
 - kemoterápia
- Ma : As(III)- akut promiocitás leukémia
 - 70% remisszió
 - Specifikus génhatás: A telomeráz génjét szupresszálja

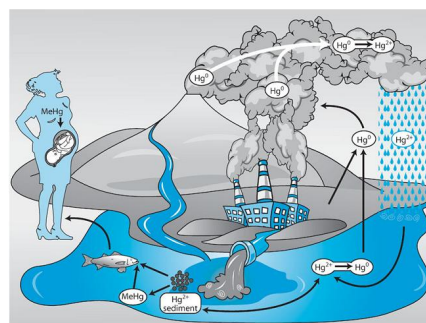
162

Higany

- Elemi
 - 14 éves lázmérőt hevít otthon, amalgám, bányászat,
 - vulkán (25-150 000 tonna /év)
- Inorganikus só – természetben átalakul,
 - régen gyógyszer (higanyos fürdő)
 - kozmetikum (Mexikó)- HgCl- kalomel
- Organikus:- természetben keletkezik, ipari vegyszer, gombaellenes, gyógyszer (thiomersal-
vaccina)

163

Bioakkumuláció



164

Toxicokinetika és toxokodinámia

- Elemi – inhalálva 80% ban felszívódik, vörösvértest kataláz enzim oxidálja- CNS be
- Inorganikus- rosszul szívódik fel
- Methyl és ethyl (organikus) – nagyon jó szívódik fel
 - T1/2- 70 nap
- Hatásmód – SH csoport különösen az Kolin-acetyl-transzferáz- Acetylcholin szintézis- Ach hiány

165

Tünetek

- Inhalálva – extrém nagy dózis tüdő ödéma
- Inorganikus- tipikusan vese, proteinuria
- Szerves- Központi idegrendszer
 - remegés, „mad as a hatter”

Paresthesia- Zsibbad
Ataxia-dülöngél
Süket
Meghal

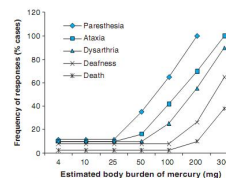
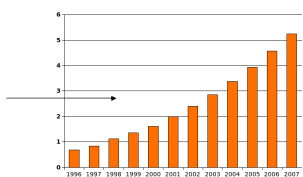


Figure 23-7. A Dose-Response Simulation of Estimated Methylmercury Body Burden and the Onset and Frequency of Symptoms from Iraq Epidemic (Husainy et al. 1976).

Thiomersal és autizmus

- Thiomersal- vakcinákban 30-as évektől
- Szervezetben etil-Hg alakul
- 90 es évektől egyre több vakcina- (Hepatitis B, Kanyaró, Haemophilus Influenza B, mumpsz,- Hg terhelés < 6 hónapra nő
- Statisztikai kapcsolat a növekvő autista esetekkel (dr Wakefield)
- Számos per a vakcina gyártók ellen
- Új vakcinák thiomersal nélküli
- Kanyaró emelkedik- "antivakcina mozgalom"
- Autistákat antidotummal kezelik



167

Folyt.

- Számos retrospekív vizsgálat- (aki kapott és aki nem) – nincs ilyen kapcsolat
- Dr Wakefieldről kiderül hogy
 - Ügyvéd pénzelte aki aztán a vakcinagyártókat és az államot perelte
 - Saját thiomersal nélküli vakcinát akart forgalmazni



Dr. Wakefield által megkezdett 2000-es vizsgálat az autizmus és a kanyaró B1 vírus között. 1998-ban az OMS megkezdte az autizmus és a kanyaró közötti kapcsolatát vizsgáló vizsgálatát.

168

Ólom

- Ókortól ismert
 - Együtt fordul elő az ezüsttel – olvasszák
 - Róma- ólomcsöves vízvezeték, évi 2 millió tonna termelés 500 000 ember
 - Sói Kellemes ízű- bor hamisítás
 - Eltérő szín – kozmetikum, festék
- Középkor: Puskagolyó
- XIX-XX század : Benzin (oktán), vízvezeték, konzerv
- Ma:
 - nem tudott lebomlani (levegő .por)
 - akkumlátor szennyezés (illegális bontó)
 - USA – gyakori tűzfegyver használat
 - festék (fal, JÁTÉK)
 - Szennyezett gyógynövény (Hg, Pb)

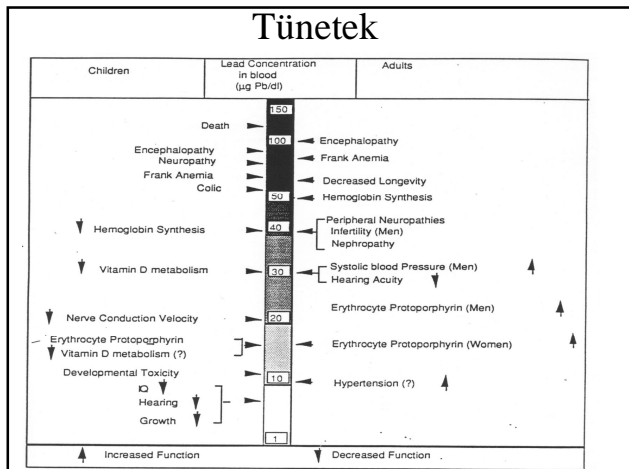
169

Toxikokinetika és toxikodinámia

- Kinetika
 - Felnőttekben 5% gyerekekben 40% szívódik fel, Inhalálva 50%
 - Vérben 99% a vörösvértesthez kötődik Lassan beépül a csontba – felezési idő 20 év innen- állandó ólom szint felnőttekben 90% ban itt van
 - menopauza után mobilizálódik
 - terhesség alatt
- Hatásmód
 - Ca helyettesít- neuronális hatások , hipertenzió (stimulál)
 - Speciálisan gátolja heme bioszintézist (δ-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) -phorphobilinogen (PBG) képződés gátlódik

170

Tünetek



Vas

- Kimondottan gyógyszeres túldozírozás
- Gyakori – vitamin, édes
- >60 mg/kg súlyos
- >200 mg/kg halálos (2gr/ 10 kg)= 20-40
- Mechanizmus-
 - ATP szupresszió és szabadgyök
 - Gastrontestinális+ értilatáció+tejsavas acidózis+miokardiális szupresszió

172

Talium

- A lehető legtoxikusabb fémek egyike
- Kesztyűn át is felszívódik
- Régen
 - Kitűnő hangya és patkányirtó (nincs illata)
 - Depilálás- kötődik a haj keratin SH-hoz
- Hatásmód: K^+ cserélődik $-K/Na/ATP$ -áz gátló

173

Fémmergezések antidotumai

Kelát képző	Fém	Adagolási mód
Dimercaprol (BAL)	As, Pb, Hg (elemi)	i.m.
DMSA, (Succimer)	As, Pb, Hg	p.o.
D-pencillamin	As, Pb, Hg	p.o.
Deferoxamin	Fe	iv, .im, sc
CaEDTA	Pb	IV

174

Szerves oldószerek

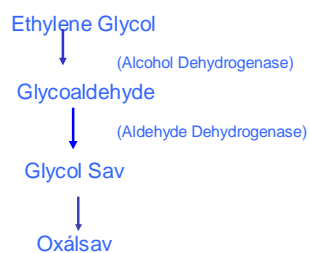
175

Ethylenglycol mérgezés

- ♦ Édes, szagtalan
- ♦ Szokásos felhasználás
 - Fagyásgátló
 - Hidraulikus fék
 - Ablaktisztító
- Halálos dózis 1.4-1.6 ml/kg

176

Nem az etilén-glikol a toxikus hanem a belőle keletkezett metabolit



Célzott terápia : Alcohol dehydrogenase gátlása : Etanol, fomepizole (iv)

177

Toxicitás kifejlődése

I stádium 0.5h-12h - KP idegrendszeri hatás

II stádium (12h- 24 h) : Szív és tüdő

III Stádium (24 h- 3 nap) Vese

Diagnózis : nehéz

Terápia

1-Acidózis korrekció

2- Etilén-glikol metabolizmusának meggátlása

3-Haemodializis

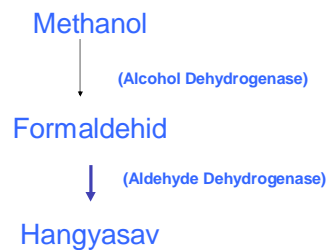
178

Methanol

- Gyakori felhasználás
 - Szélvédő folyadék
 - Fagyásgátló
 - Kemping rezsó
 - Hamisított alkohol
- Halálos dózis 1ml/kg

179

Nem a metanol a toxikus hanem a belőle képződő formaldehid és hangyasav



180

Tünetek

- ◆ KP idegrendszer: Álmos, konfúz, mozgászavar
- ◆ Acidózis
- ◆ Látás zavar vakság
- Kóma, görcs, halál

Idő

Diagnózis : nehéz

Terápia

- 1-Acidózis korrekció
- 2- Metanol metabolizmusának meggátlása
- 3-Haemodialízis

181

Illékony szerves oldószerek: Benzol

- Kiváló olcsó szerves oldószer
 - Benzin (ólom helyett 1%-2%), gumiipar. nyomdaipar
 - tipikusan légzéssel jut be
 - Szobán belül: Dohányfüst (45%) , Gáztűzhely, Festék
 - Kint : autók (82%)
 - KP idegrendszer:, vese máj
 - Bőr : feloldja a zsírt - száraz bőr
- Krónikus toxicitás
 - lásd előző óra- direkt tox a csontvelő: aplasztikus anaemia
- Rákkeltő
 - Munkahelyi érintkezés 3-5 re fokozza a rák rizikót
 - Metabolitok a P53 gén inaktívválik

182

Illékony szerves oldószerek: Formaldehid

- Gyanták, Ragasztó (bútor), szigetelők, cigaretta füst
- A belélegzett formaldehid a tüdőben rögtön lerakódik
 - gátolja a ciliáris transzportot, mucus elválasztást
 - tünetek : köhögés, csökkent légző
- Karcinogén hatás
 - patkányon igen (nazális üregekben)
 - ember : epidemiológiai adatok alapján feltehetőleg

183

Peszticidek

- Fungicid - gomba
- Herbicid- gyom
- Inszekticid- rovar
- Rodenticid – patkány egér (rágcsáló)

Toxicitás



184

Peszticidek

- Fungicid (gomba)
 - alacsony akut toxicitás
 - genotoxicitás in-vitro
- Herbicid (gyomírtó) –
 - relatív nem toxikus
 - kivéve paraquat – házi kertész nem veheti
 - atrazine- vízben nagy a koncentrációja de állítólag nem árt karcinogenitása nem eldöntött
 - de lokálisan irritálnak (néha allergiás)

185

Inszepticid- rovar ellenes és repellens

- Szerves klórszármazékok
 - DDT, Aldrin
 - Na csatorna gátlók
 - Környezetben nem bomlanak le – nálunk betiltva de malária
- Szerves foszforsav észterek és karbamátok
 - Észter jól felszívódik a bőrön karbamát nem
 - AcheE gátlók – lásd paraszimpatikus idegrendszer
 - Toxikusak korai és késleltetett periférikus ideg károsodás
 - Környezetben lebomlanak
 - antidótum: Atropin pralidoxim
- Pyrethroid származék
 - Nem toxikus – de macskára igen
 - Na csatorna gátló



Rodenticidek -1

- K vitamin antagonisták warfarin és indandion származékok
 - Első generáció – rezisztens
 - Második generáció – hosszabb felezési idő, nincs rezisztencia
- Kutya macska- nagyon vigyázni
- Tünet 1 hét
- Antidotum – K1 vitamin (im)



Rodenticidek

- Akut hatású gázosító szerek
- FOSZFIN = foszforhidrogén (PH₃)
 - Fokhagyma szagú gáz
 - Lenyeli és a gyomorban sav hatására keletkezik
 - Zn-foszfid (rágcsálóirtó)
- Nagyon erős mérgező

188

Állati eredetű mérgek

- Pók, kígyó, skorpió, csiga, darázs, gyík stb
- Tipikusan peptidok keveréke

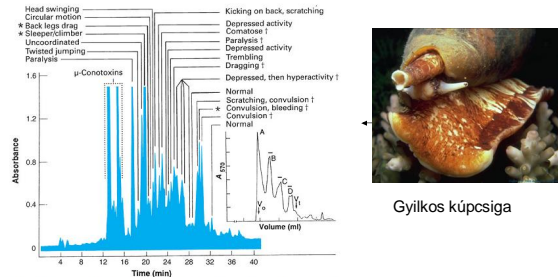


Figure 26-1. Multiple biologically active components were obtained from *Conus geographus* venom by first subjecting the venom to gel filtration on Sephadex G-25 into four fractions and then separation of fraction B (which contains the α -conotoxins) by high-pressure liquid chromatography on a VDAC C18 column using a column gradient of acetonitrile/water.

189

A gyilkos kúpcsigák tudják a farmakológiát

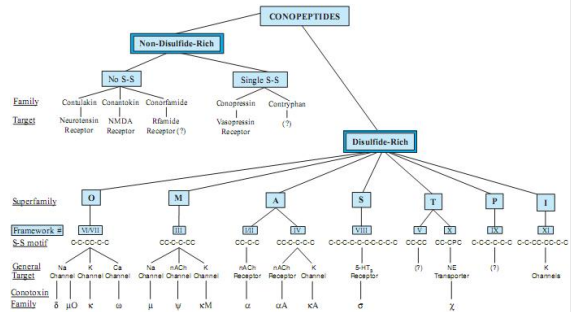


Figure 26-2. Organizational diagram for *Conus* peptides, indicating gene superfamilies, disulfide patterns, and known pharmacologic targets.

Only the superfamilies of the disulfide-rich peptides are shown. Used with permission from Terlau H, Olivera BM. *Conus* venoms: A rich source of novel ion channel-targeted peptides. *Physiol Rev* 84:41-88, 2004.

Terápia--- antitest

190

Mérgező növények

- Hisztamin
- Szívglükozidok
- Paraszimaptolitikumok
- Szimptomimetikum
- Kurare
- Ricin

191

Élelmiszerek toxikológiája

- Alapvető tápanyag:
 - szénhidrát, zsír, protein, fémek, vitamin
- De a táplálékban kb 5000- 10 000 természetes egyéb anyag

Table 30-2
Non-nutrient Substances in Food

FOOD	NUMBER OF IDENTIFIED NON-NUTRIENT CHEMICALS
Cheddar cheese	160
Orange juice	250
Banana	325
Tomato	350
Wine	475
Coffee	625
Beef (cooked)	625

Természetes egyéb anyag

192

Mesterséges adalékok

- Kb 3000
 - Ne ragadjon össze SiO_2
 - Antimikrobiális p-hydroxybenzoésav származék
 - Antioxidáns BTH hydroxytoluénvajsav
 - Szilárdság CaCO_3
 - Ízfokozó glutamát
 - Festék

193

Terminológia

- GRAS- nincs vizsgálat. „Generally Recognized As Safe”
- EDI – becsült napi fogyasztás
 - pld naponta 15 mg festéket fogyasztunk

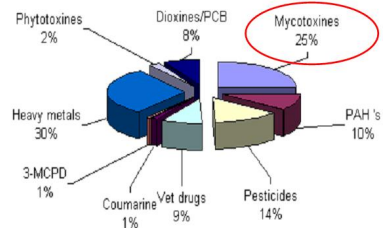
194

Élelmiszertoxikológia

- Allergiás
 - Tej, tojás ,földimogyoró
- Idioszinkráziás – (tipikusan hiányzik metabolizáló enzim)
 - Laktóz intolerancia – hasmenés, görcs (Magyar lakosság 7%)
 - vörösbőr érzékenység –
 - histamin (DAO ?) hiány oxidálása,
 - szulfít oxidálás
- Szennyező anyag
 - Gyógyszer, növényirtó
 - Nehéz fém (pld Cd, Pb)
 - Mycotoxinok (Mezei vagy tárolás során- penész)
- Méregtartalmazó gomba, csiga , alga, hal mint táplálék

195

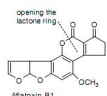
EU Chemical Alerts 2007



196

Aflatoxin

- Termeli:
 - *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus*
- Hatása:
 - kovalens kötéssel kapcsolódik a sejtek DNS-éhez, a sejtfehérjékhez
 - mutációk, rákos megbetegedések, sejttoxicitás
 - akut hatás elsősorban a májat károsítja 0.5mg/kg
- Legjelentősebb formája az aflatoxin B1 (AFB1).
- Az állatokra és emberre nézve egyaránt a legveszélyesebb toxinfajta (kiválasztódik a tejben)
- Európa éghajlati viszonyai azonban nem kedveznek termelődésének.
- Potenciális forrásai a földimogyoró és a szója.



197

Ochratoxin

- Termeli:
 - *Aspergillus alutaceus*, *Penicillium verrucosum*
- Hatása:
 - fehérje szintézis gátlása (rNS)
 - növeli a lipid peroxidációt
 - csökkenti a sejtleggészt, a glükoneogenezist, a sejtek ATP szintjét
 - elsősorban a vesét károsítja
- Az előfordulás gyakorisága és volumene alapján az ochratoxin A (OTA) a legjelentősebb.
- A termények tárolása során képződik.
- Az állati termékekben (tojás, hús, máj) kimutatható, élelmiszerbiztonsági kockázati tényező

198

Fusarium gombák mycotoxinjai

- T2– fehérje szintézis gátló riboszómán
 - Télen kinthagyták a gabonát- leukocita szám leesik (halálos)
- Fumomysin- Sphingozidok szintézise-rákkeltő
- F2 – endokrin diszruptor (ösztrogén)

A SZERREZŐSÉG AJÁNLJA HÍREK SPORT GALÉRIA SZÓRÁRHOZÁS KÖZÖSSÉG HELYVERTÉK

Szerző: Kárpáti István

Fuzárium: a professor szerint nincs ok pánikra

2009. június 26. 19:04 Van Anikó

IMPRESSÓ | Sokkolta az egészséges táplálkozás híveit, amikor kiderült: az életvitelig, továbbá a szomszédoktól legjobban társított teljes körű élelmiszerek olyan mérgeket tartalmazhatnak, amelyek például szaporodást biológiai elváltozásokat okozhatnak.

Nemrég adott hírt a hazai sajtó egy tízéves kislányról, akinek nőni kezdtek a mellei, valamint egy ötéves kislányról, aki menstruált. Mindkét esetben felmerült, hogy a gyerekek az egészséges táplálkozás jegyében fogyasztott müzlik, gabonapelyhek, teljes kiőrlésű biopékárúk miatt lettek betegek

199

Gyógynövények

Fungal and aflatoxin contamination of medicinal herbs

Since the consumption of aromatic and medicinal herbs has been increasing in the last years, the Argentinian Health Authorities are concerned to control the quality and security of them. Fungal and aflatoxin contamination are two parameters to be taken into account, to ensure the harmlessness of the phytomedicinal products. In 81 different samples, grouped in end products (EP), raw material (RM) and at harvest (SH), fungal flora (enumeration and identification) as well as natural *Aspergillus flavus* and aflatoxin occurrence were investigated. In all samples fungal counts fulfilled the international general recommendation limits (maximum 10⁶ cfu/g). Predominant flora was made up by xerophilic species of *Aspergillus* (100%), by *Penicillium* (< 50%) and in less percentage by *Fusarium* (6-8%). Among the *Aspergilli*, *A. flavus* was present in all the three groups of samples. Using a TLC method, 47% of *A. flavus* isolates were toxinogenic, producing aflatoxin B₁ and B₂. In herbs, 4.7% of RM samples were naturally contaminated with aflatoxins B₁ and B₂. Considering the carcinogenic activity of aflatoxins it is essential to regulate them in the raw material (vegetal drug).

200

Ergot alkaloidok

- *Claviceps purpurea* nevű gomba termeli+rozson
- Ergotizmus
 - Kétféle tünet:
 - Gangrémás
 - Hallucinogén konvulzív



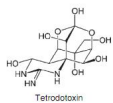
201

Ergot alkaloidok

- Gangrémás tünet- érösszehúzóadás
 - alpha antagonist hatás, 5-HT₂ hatás
 - (ergotamin : 5-HT_{1B} és 5HT_{1D} antagonist)
- LSD szerű tünet

202

Tetradotoxin



LD₅₀ = 8 microgram/kg !

Nem hal termeli hanem a vele élő baktérium
Zombie ? Haiti
(Évente kb 20 halál/Japán)

203

Akut toxikológiai ellátás



204

Mibe halnak bele ?

- Légutak elzáródása. légzés leállás
 - nyelv, hányadék, gyomortartalom beleégzése
 - szedatohipnotikumok, alkohol, morfin.
- Hipotenzio és shock
 - Hipovolemia hányás miatt
 - Arrhythmia
 - Kardiovaszkuláris szerekkel öngyilkosság
- Hipotermia
 - Számos gyógyszer kikapcsolja a hő regulációt (alkohol)
- Celluláris hypoxia
 - CO, CO₂, CN
- Görcsök
 - Légzőizom rigiditás - fulladás
 - Hyperthermia és acidózis , hyperkalaemia, myoglobinuria- vese leáll

205

1. Lépés – Információ gyűjtés

- Mit, Mikor, Mennyit, Hogyan
 - Tanúk, körülmények, bizonyítékok
 - Tud-e válaszolni (pszichiátria, kutya..., kicsi gyerek)
 - (Igazi) Öngyilkosok gyakran hazudnak

206

2. Lépés Légzés biztosítása

- Oldalra fordítani (nyelv ne torlaszolja el)
- Hányás –hányadékot eltávolítani
- Orvos intubál (légzés depresszáns hatás tipikus)

207

További lépések

- Véna biztosítása (infúzió..)
- Dextrose adása 25g/50ml (hipoglikémiás kóma ?)
- Naloxon iv (Opiát ?)
- Fizikai vizsgálat
 - Vny, Pulzus
 - Hypotenzio , bradycard – Ca csa, Béta blokkoló
 - Hypotenzio, tachycard- Paraszimpatolitikus
 - Légzés
 - Gyors légzés : ASA, CO, (metabolikus acidózis)
 - Hőmérséklet
 - alkohol, szedatohipnotikum
 - Szem
 - Pupillatágulat : LSD, Amfetamine, Cocaine
 - Nystagmus
 - Száj
 - Sav , lúg mérgezés (Szag !)
 - Bőr
 - Izzadás :Organofoszfátok, nikotine
 - Sárgaság – paracetamol
 - Bél (hangok)
 - Hyperaktív: Organofoszfátok, vas

208

Labor és egyéb diagnosztika

- Hypoventilláció
 - magas CO₂- hypecapnia, alacsony O₂- hypoxia
- Elektrolit – anion hiány
 - (Na⁺+K⁺)-(HCO₃⁻+ Cl⁻)= 12-16 mEq/L ha ennél több akkor acidózis- laktikus, aszpirin, metanol, etilenglikol
- Ozmolalítás „rés”
 - Számított $2 * Na + [Glucose] / 18 + [BUN] / 3$
 - Számított – Mért = Ozmolítás hiány
 - Ha az ozmolalítás hiány nagy (>20mosm/kg) feltehetőleg etanol, metanol mérgezés
- Vércukor
- Tox screen :ASA és paracetamol, kábszer

- EKG - QRS megnyúlás ? (0.1sec)

- Röntgen : vas, kálium tabletta

209

Terápia - Decontaminálás

- Ruha eltávolítás + szappan és víz
 - Kémiai közömbösítés - hőt termel és káros
 - Szem- mosni (15 perc) oldalirányba
 - csakis is víz (vagy izotóniás oldat)
- Gyomor
 - Gyomormosás : Ha 30 percnél rövidebb ideje vette be.
 - Hánytatás
 - **Nem ajánlott**
 - Az ipecacuna szirup sem (30 % hatásos sok mh, MI)
 - **Aktív szén ez az ajánlott**
 - Kb 10 szerese a bevitt mennyiségnek (pld 1g/kg dózis pld 70 gr !)
 - Nem jó :alkohol, sav, nehézfém
 - Ha kell a gyomormosó folyadékkal intubálva

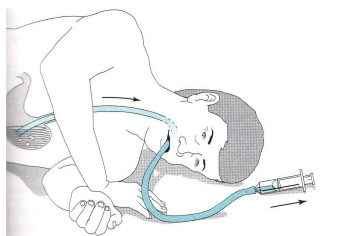
210

Antidotumok- speciális

1. Paracetamol - N-Acetylcystein
2. Ethylene glycol/Methanol – Ethanol, fomepizole
3. CO - O₂
4. Opioidok - Naloxon
5. Antikolinerg - Physostigmin (Csak ha súlyos !)
6. Kolinerg – Atropine
7. Methemoglobinemia – Metilén kék
8. CN - Na tiosulfát, (Amylnitrit)
9. Vas - Deferoxamine
10. Hg/As - BAL
- 11 Ólom – Ca EDTA
12. Digoxin - Fab Fragments

211

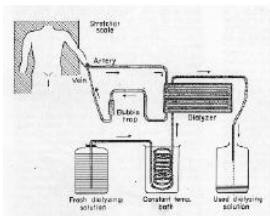
Gyomormosás



212

Elimináció meggyorsítása

- Haemoperfuzió és Haemodialízis
- Forszírozott diurézis
 - pld ASA – NaHCO₃ infúzió
- Erőteljes hashajtás (PEG oldat) ?



Haemodialízis

213