

Organická rozpouštědla

- Prchavé, silně lipofilní kapaliny.
- Základní struktura je alifatická, alicyklická nebo aromatická.
- Funkční skupiny podílející se na jejich stavbě jsou halogeny, alkoholy, ketony, glykoly, estery, étery, karboxylové kyseliny, aminy a amidy.
- Velmi široké užití – rozpouštějí tuky, také pryskyřice a vosky – jak přírodní tak syntetické.
- Používají se k chemickým syntézám, také k odmašťování kovů, ředění lepidel a barev.
- Pro svou hořlavost se užívají i jako paliva a pro nízkou vznětlivost jako náplň do hasících přístrojů (dříve tetrachlometan).
- Podle toxicity je můžeme dělit do dvou skupin:
 1. **nízce toxická** – benzín, nafta, trichlóretylén (časté užití, letální dávka pro člověka je ve stovkách mililitrů);
 2. **vysoce toxická** – sirouhlík, tetrachlórmethan, benzen, chloroform (letální dávka je v několika mililitrech).

Metabolismus organických rozpouštědel

- Většinu z nich lidské tělo dokáže biotransformovat, a to hlavně oxidací (př. toluen), jejich metabolity jsou pak vylučovány močí.
- Mohou se také vylučovat v nezměněné podobě.
- Metabolické procesy hrají často zásadní roli v toxicitě či terapii.
- Toxické metabolity vznikají například u metylalkoholu, etylenglykolu.
- Důležitou metabolickou dráhou jsou enzymy **alkoholdehydrogenáza a aldehyddehydrogenáza** – lidské tělo jimi metabolizuje nejen etylalkohol ale také trichlóretylén, toluen, etylenglykol nebo methylalkohol – u otravy posledních dvou jmenovaných se při terapii využívá skutečnosti, že enzymy preferují etylalkohol, a proto se právě ten podává.
- Vylučování se děje buď močí nebo vydechováním v nezměněné podobě (př. u benzínu či éteru).

Cesty vstupu do organismu

1. **Inhalace** – je hlavní jak u profesionální expozice, tak u abúzu.
2. **Perkutánní absorpce** – snadněji se přes kůži dostanou organická rozpouštědla rozpustná ve vodě (př. glykolétery), vysoce těkavé látky se rychle odpařují, kůži se méně vstřebávají.
3. **Perorální absorpce** – rychlá a účinná, dochází k ní často omylem nebo při abúzu.

Obecné účinky organických rozpouštědel

- **CNS** – rozlišujeme účinky akutní a chronické
 1. akutní:
 - **excitace**: deprese inhibičních funkcí, odpovídá 1. stadiu anestézie;
 - **deprese**: nastává až u vyšších koncentrací (somnia až kóma či zástava dechu). Narkotické účinky se zesilují s délkou uhlovodíkového řetězce, substitucí halogenem nebo alkoholem a s přítomností dvojných vazeb.
 2. chronické:
 - 1. stupeň: **pseudoneurastenický syndrom** – soubor příznaků, které jsou reverzibilní (mizí po vyřazení z expozice), je charakterizován výkyvy nálad, poruchami spánku či pocitem únavy;
 - 2. stupeň: **organický psychosyndrom** – vzniká na podkladě atrofie mozkové kůry → ireverzibilní, charakteristické jsou poruchy koncentrace, paměti, pokles IQ, změny osobnosti, ztráta zájmu o okolí, tuto diagnózu potvrdí psycholog, vyšetření EEG či CT mozku.
- **PNS** – velmi málo organických rozpouštědel poškozuje PNS, příkladem může být sirouhlík či etylalkohol.
- **Kůže** – opakované mytí rukou organickými rozpouštědly může vést k dermatitidě (OR vysušují a odmašťují kůži).
- **Myokard** – organická rozpouštědla zvyšují citlivost k arytmiogenním účinkům katecholaminů, při inhalaci OR o vysoké koncentraci hrozí dysrytmie (častá smrt u narkomanů inhalujících toluen).
- **Respirační systém** – podráždění dýchacích cest mohou způsobit destiláty ropy, závažnější je plicní edém – může vzniknout po expozici fosgenu.
- **Játra** – hepatotoxicky působí především OR s halogenovou skupinou – trichlórmethan, chloroform, tetrachlórmethan.
- **Hematopoetický systém** – hematotoxicita je známá především u chronické expozice benzenu (vznik akutní či chronické myeloidní leukémie).
- **Ledviny** – selhání ledvin po expozici etylénalkoholu či intoxikaci tetrachlórmethanem, jinak je o nefrotoxicitě OR málo informací.
- **Reprodukční systém** – negativní vliv na reprodukční procesy, dokáží projít placentární bariérou a v malé míře také do testes.

Léčení

- **Přerušení expozice** (u akutních intoxikací symptomatická terapie a udržování základních vitálních funkcí).

- **Antidotum** je známé pro etylénglykol a metylalkohol a je to etylalkohol nebo lék fomepizol, u ostatních OR neexistuje antidotum → pro rychlé odstranění z těla je indikováno podání salinického projímadla (př. síran sodný) nebo forsírovaná diuréza – má efekt u OR vylučovaných močí (u benzínu či éteru nemá smysl, jsou to látky vylučované plícemi).
- **Kontraindikováno** je *podání mléka* (urychluje vstřebávání vzhledem k obsahu tuků), *vyvolávání zvracení* (riziko aspirace) a *výplach žaludku* (ten je ale indikován po požití toxické dávky spolu s intubací dýchacích cest), *podání adrenalinu a noradrenalinu* je kontraindikováno u všech OR (pro riziko vzniku arytmií).
- Při vzniku inhalační nebo aspirační bronchopneumonie vyvolaných nejčastěji benzínem nebo naftou je indikováno podání antibiotik.

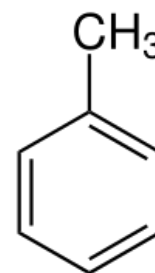
Dělení podle chemické struktury

1. Aromatické uhlovodíky

- Obsahují alespoň 1 benzenové jádro, mívají aromatickou vůni, vyrábějí se z ropy nebo z dehtu.
- Vstřebávají se plícemi.
- Jsou podstatnou měrou biotransformovány, hlavní metabolit se využívá jako biologický expoziční test.
- Účinky:
 - **hlavní účinky** – neurotoxické, benzen hematotoxický;
 - **akutní účinky** – CNS – excitace, dezorientace, nevolnost, ospalost až bezvědomí;
 - **chronické účinky** – dermatitis, neuropsychické poruchy a u benzenu poruchy krvetvorby, pancytopenie;
 - **pozdní účinky** – benzen – akutní nelymfocytární a chronická myeloidní leukémie.

Zástupci

1. Benzen – Omezené použití pro vysokou toxicitu (př. ve farmaceutickém průmyslu či k analytickým pracím v laboratořích), největším zdrojem je ropa, ale uvolňuje se i v koksovárnách při výrobě koksu jako součást uhelného dehtu, letální dávka per os je asi 10 – 15 ml, hlavní metabolit je benzepoxid – reaktivní, má karcinogenní vlastnosti a je schopen **reagovat s DNA**. Benzen se může asi v 15 % vylučovat nezměněn plícemi a zbytek je vylučován především močí jako fenol (ten je tam ale také jako produkt metabolismu aminokyselin), proto jako vhodný metabolit pro posouzení expozice benzenu užíváme S-fenylmerkapturovou kyselinu. Po akutní intoxikaci benzenem jsou v popředí neurotoxické projevy, při dlouhodobé intoxikaci hematotoxické projevy (leukopenie, trombocytopenie, anémie, pancytopenie), po 10 – 20 letech bývá pozorován **zvrát v leukémie**.



Vzorec toluenu

2. Toluen – Velmi často užívané rozpouštědlo, hlavně barev, lepidel a laků, patří k nejvíce zneužívaným rozpouštědlům pro snadnou dostupnost, má halucinogenní účinky (zvukové, zrakové). Letální dávka je 150 – 400 ml, nejdříve se v lidském těle oxiduje na kyselinu benzoovou a po konjugaci s glycinem vzniká **kyselina hippuronová**, kterou můžeme detekovat v moči.

3. Etylbenzen – Slouží k výrobě styrenu, jeho účinky jsou neurotoxické. K jeho detekci v moči nám slouží **kyselina mandlová** (za fyziologických podmínek v moči není).

4. Xyleny – Průmyslová rozpouštědla a extrakční činidla, dráždí a vysušují kůži, metabolizují se kompletně na **kyselinu methylhippuronovou** a vylučují se močí. Po vysoké expozici bylo popsáno poškození ledvin.

5. Styren.

2. Chlorované uhlovodíky

- Substituce vodíku chlórem snižuje hořlavost, se zvyšujícím se počtem atomů chlóru se zvyšuje hepatotoxicita a narkotický účinek, přítomnost dvojných vazeb hepatotoxicitu snižuje.
- Profesionální expozice je hlavně v čistírnách oděvů, v kovoprůmyslu, rozpouštědla pryskyřic, laků a olejů, tetrachlómetan pro jeho nehořlavost byl kdysi široce užíván jako náplň do hasících přístrojů.
- Chlorované uhlovodíky se dobře vstřebávají plícemi, při dlouhé expozici také kůží.
- Účinky:
 - **akutní účinky**: CNS – excitace, dezorientace, závratě, opilst, nevolnost, bezvědomí (u dichlórmethanu tvorba CO), hepatotoxicita a nefrotoxicita u tetrachlórmethanu a chloroformu, edém plic u vzniku fosgenu po kontaktu s plamenem nebo žhavým kovem;
 - **chronické účinky** – dermatitis, neuropsychické poruchy, hepatotoxicita a nefrotoxicita (u tetrachlórmethanu a chloroformu).

Zástupci

1. Trichlóretylén – Metabolizuje se v játrech pomocí alkoholdehydrogenázy a aldehyddehydrogenázy na kyselinu trichlóroctovou a trichlóretanol a ty se vylučují močí. Trichlóretanol má narkotický účinek (s poločasem 10 – 24 hodin → proto může u těžkých perorálních otrav způsobit nové bezvědomí po přechodném zlepšení). Trichlóretylén není hepato- ani neurotoxický.

2. Perchlóretylén – Vylučuje se nezměněn plícemi. Jen malá část je metabolizována na **trichlóretanol** (přes kyselinu trichlóroctovou).

3. Tetrachlórmethan (CCl₄) a chloroform – asi z ½ jsou vydechovány v nezměněné podobě, z ½ metabolizovány v játrech. **Hepatotoxicita** je výrazná zejména po perorální otravě, histologicky popisujeme tukové degenerace a následné nekrózy. Steatóza vypovídá o poškození endoplazmatického retikula a přerušení transportu lipidů z hepatocytů. Nekróza je zřejmě vyvolána uvolněním lysozomálních enzymů volnými radikály. CCl₄ se rozkládá mikrozomálním systémem P-450, vzniká Cl⁻ a trichlórmetylový radikál, postupně

vzniká HCl a fosgen COCl_2 a ten je hlavním zdrojem konečného CO_2 (to je důvodem vulnerability jater zejména u alkoholiků, kteří mají izoenzymy P-450 tvořeny ve vysoké míře). Chloroform poškozuje játra až ve vysokých koncentracích. **Nefrotoxicita** – tetrachlórmetan poškozuje buňky renálních tubulů, glomeruly jsou odolnější a poškozeny nebývají. Poškození ledvin se může zejména po inhalačním či perkutánním vstupu vyskytnout i samostatně.

- Jako vyšetřovací metodu pro určení expozice užíváme u trichlóretylénu stanovení kyseliny trichlóroctové a trichlóretanolu v moči. U ostatních používáme jen stanovení daného rozpouštědla ve vydechovaném vzduchu, moči či krvi.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Intoxikace chlorovanými uhlovodíky a benzenem.*

3. Rozpouštědla rafinovaná z ropy

- Směs uhlovodíků vznikající destilací ropy.
- Profesionální expozice: rozpouštědla, paliva i pohonné hmoty, benzín (technický, lakový, automobilový, letecký a další).
- Alifatické nasycené i nenasycené či aromatické uhlovodíky s nízkou viskozitou a nízkým povrchovým napětím.
- Benzín se začíná vypařovat už při pokojové teplotě a proto může vyvolat akutní inhalační trauma.
- Účinky:
 - **akutní účinky:** CNS – excitace, dezorientace, závratě, opilst, nevolnost, ospalost, bezvědomí. Ostatní – křeče, po inhalaci podráždění dýchacích cest, chemická pneumonie, edém plic, po aspiraci aspirační bronchopneumonie;
 - **chronické účinky:** CNS – neuropsychické poruchy, kůže – dermatitis.

Zástupci

1. Benzín – Při nižších teplotách výrazný narkotický účinek. Letální dávka per os je asi 500 ml, v důsledku aspirace může dojít k smrti i při menší dávce (viz níže);
2. Petrolej a nafta – K podráždění dýchacích cest je třeba vyšších teplot, vstřebávají se velmi dobře plícemi, vylučují se nezměněny také hlavně plícemi, proto krom CNS jsou plíce nejvíce postiženým orgánem. Vysoká koncentrace v ovzduší vede ke vzniku **chemické pneumonie**.

- Tím, že všechny deriváty ropy mají nízkou viskozitu a nízké povrchové napětí, stačí, aby postižený aspiroval i velmi malé množství a dojde ke vzniku aspirační bronchopneumonie. Toto onemocnění vede ke vzniku lokálního snížení funkce plicního surfaktantu, alveolární instabilitě, uzavření periferních dýchacích cest, hypoxémii a k přímému poškození plicních kapilár. Predilekční lokalizací je pravá plicní bazálně, vznik je s latencí 24 hodin.
- **Léčení** – *kontraindikováno zvracení*. Podáme malé množství aktivního uhlí, sledujeme plicní nález a při počínající bronchopneumonii podáme antibiotika. Při požití toxické dávky se podá větší množství aktivního uhlí, zaintubujeme pacienta a teprve poté provedeme výplach žaludku.
- Ke stanovení expozice užíváme množství ve vydechovaném vzduchu, případně v krvi.

4. Sirouhlík (CS_2)

- Bezbarvá hořlavá kapalina nasládlého zápachu.
- Odpařuje se při pokojové teplotě.
- Letální dávka per os je 10 – 15 ml.
- Vstřebává se inhalačně, perorálně i perkutánně.
- Většina se zadržuje v lipofilních tkáních (CNS, PNS, játrech), asi 90 % se pak metabolizuje.
- Poškozuje především mozek a periferní nervy, neurotoxicita je dána především tvorbou dithiokarbamatů (vyvolávají antabus – intoleranci alkoholu).
- Konjugují se pak s SH- skupinami a vzniká 2-merkaptothiaturenová kyselina, která slouží k průkazu expozice.
- Můžeme pozorovat degenerativní změny mozkové kůry, bazálních ganglií a mozečku, pyramidových drah i periferních nervů (edém a fragmentace axonů).
- Degenerativní změny ve svalstvu, výrazné jsou změny také na kardiovaskulárním systému – vznik aterosklerózy především koronárních tepen a hemoragie v CNS.
- Profesionální expozice je při výrobě viskózních vláken a celofánu.
- Účinky:
 - **akutní účinky** – euforie, zmatenost, obluzení, manické stavy, bezvědomí, mírné podráždění dýchacích cest, erytém kůže;
 - **chronické účinky** – CNS – pseudoneurastenický syndrom, organický psychosyndrom, manicko-depresivní stavy, extrapyramidové symptomy (parkinsonského typu), polyneuropatie (postižení PNS), ischemická choroba srdeční.
- Klinický obraz
 - **akutní:** podráždění dýchacích cest, spojivek a erytém kůže, obluzenost, manické stavy, excitace, halucinace, paranoidní stavy až bezvědomí;
 - **chronický:** lehčí intoxikace se projeví pseudoneurastenickým syndromem, těžší pak vznikem depresí, manických stavů, halucinací a suicidálními sklony, typické je postižení periferních nervů – n. peroneus (jak senzitivní tak motorické), areflexie;



Molekula sirouhlíku

- Vyšetřovací metody – u akutní intoxikace zvýšení jaterních enzymů a kreatininu nebo tzv. jodazidový test v moči (hlavně u expozice vyšším koncentracím, tj. nad 50 mg. m⁻³) – v něm reagují krom volného sirouhlíku ještě thiomocovina, 2-merkaptotiazolin-5-on a další látky, u chronické intoxikace poruchy vedení v EMG vyšetření a změny v psychologických testech, dalším testem v moči je detekce kyseliny xanturenové – tento test není specifický a je pozitivní při hypovitaminóze B6 a při diabetes mellitus.

5. Alkoholy

- Uhlovodíky obsahující jednu OH skupinu.
- Kapaliny s charakteristickou vůní.
- Plícemi se vstřebávají hlavně jednoduché alkoholy, kůží hlavně methylalkohol.
- Metabolizují se pomocí jaterní alkoholdehydrogenázy na aldehydy a aldehyddehydrogenázou na karboxylové kyseliny a dále na oxid uhličitý a vodu.
- Profesionální expozice: složka čistících prostředků, ředidel, k extrakcím, syntézám plastů, laků, detergentů atd.
- Účinky:
 - **akutní účinky** – na CNS – excitace, logorhea, ztráta soudnosti, opilost, závratě, dezorientace, ospalost, zvracení, bezvědomí. U metylalkoholu dochází k poškození sítnice a neuropatii n. opticus (poruchy vidění, oslnění, fotofobie, slepota);
 - **chronické účinky** – *Metylalkohol* (vzácné): poruchy CNS. *Etylalkohol*: chronický alkoholismus, organický psychosyndrom, polyneuropatie, cirhóza jater;
 - **pozdní účinky** – s konzumací etylalkoholu je prokázána souvislost karcinomu dutiny ústní, hltanu, hrtanu, jater, méně karcinomu žaludku, prsu a rekta.

Zástupci

- **Metylalkohol** (dříve dřevný líh) – Vstřebává se dobře plícemi i kůží, tyto expozice mohou také vést k závažným následkům. Hlavně bývá požit per os záměnou za alkohol, nezměněn se vydechuje plícemi, zbytek se oxiduje na formaldehyd a dále je rychle metabolizován na kyselinu mravenčí. Detoxikaci tohoto metabolitu obstarává kyselina listová – její kapacita je ale individuálně rozdílná a navíc oxidace na konečné produkty – vodu a oxid uhličitý je pomalá, proto hrozí kumulace kyseliny mravenčí. Při intoxikaci metylalkoholem dochází ke vzniku těžké metabolické acidózy, která má hlavní podíl na poškození zraku. Poruchy visu se dostavují zpravidla s 24hodinovou latencí, manifestují se mlhavým viděním, světelnými záblesky a pocity oslnění nebo změnami barevného vidění. Na očním pozadí pozorujeme hyperémii a edém v oblasti n. opticus, soli kyseliny mravenčí poškozují buňky sítnice také snížením aktivity cytochromoxidázy a tím zásobování kyslíkem. Slepota je popsána již po požití 15 ml, smrt po 30 – 40ml. Metabolismus metylalkoholu je asi 6x pomalejší než etylalkoholu.
 - **Léčení** – antidotem je etylalkohol podávaný per os (40 – 80 ml etylalkoholu). Hladinu udržujeme na 1 – 1,5 promile, tak aby byla satureována alkoholdehydrogenáza. Podáváme též kyselinu listovou a korigujeme metabolickou acidózu. Důležitá je péče o vitální funkce, hemodialýza je indikována při hladině metylalkoholu v krvi 400 mg/l. Ideálním antidotem je fomepizol (přípravek *Antizol*) – inhibuje alkoholdehydrogenázu. K dispozici je omezeně kvůli své vysoké ceně.
 - **Vyšetření expozice** – metylalkohol v moči, při intoxikaci v krvi, spolehlivější je kyselina mravenčí v krvi a v moči (maximální je po 2 – 3 dnech po požití). Její stanovení se však neprovádí.
- **Etylalkohol** – téměř kompletně se metabolizuje. Do 10 % je vydechován plícemi nezměněn nebo vyloučen potem a močí. Hlavními účinky jsou deprese CNS a kóma s depresí dýchání, dráždivý účinek na GIT (zvracení, dohromady to vede ke vzniku rizika aspirace, opilé osoby jsou často náchylné k prochlazení vlivem vasodilatace). Vstřebává se rychle ze zažívacího traktu, nejrychleji destiláty, pivo pomaleji. Maximální hladina se objevuje za 30 – 40 minut po požití. Koncentraci alkoholu v krvi (promile) lze orientačně odhadnout z množství požitého alkoholu v gramech a vydělením (0,7 x tělesná hmotnost). Etylalkohol se oxiduje na acetaldehyd – kyselinu octovou – oxid uhličitý a vodu. Rychlost detoxikace je stálá, nezávislá na dávce a představuje asi 0,1 g etylalkoholu/kg hmotnosti za hodinu.
- **Klinický obraz:**
 - *1 promile* – euforické stádium, útlum glukoneogeneze a hypoglykémie.
 - *2 promile* – prodloužení reakčních časů, poruchy koordinace pohybů a rovnováhy, analgezie, pocit opojení.
 - *3 promile* – narkotické stádium, kóma a deprese dýchání. U zkušeného pijáka však může být zachovalé vědomí i při 5 promile, kdy normálně dochází k asfyktickému stádiu s hypotermií, cyanózou, křečemi až zástavě dechu.

Příčinou smrti bývá aspirace zvratků, prochlazení, bronchopneumonie, edém plic.

- **Léčení** – uložení postiženého do stabilizované polohy (ochrana před aspirací), úprava hypotermie, podávání glukózy a thiaminu. Není k dispozici žádný specifický antagonist receptorů pro alkohol. V případě komatu je popsán příznivý efekt antidot naloxonu a flumazenilu. Nejdéle 30 minut po požití má význam výplach žaludku, aktivní uhlí ani forsírovaná diuréza nemají efekt. Dobrý efekt má hemodialýza, ta se však provádí při hladinách 4 – 5 promile, většina pacientů se po 4 – 6 hodinách probudí.
- Vyšetřovací metody – vyšetřujeme hladinu v krvi, orientačně kvalitativní průkaz ve vydechovaném vzduchu.

1. Isopropylalkohol.
2. Cyklohexanol.

6. Glykoly (etylenglykol)

- Uhlovodíky se dvěma OH skupinami.
- Jsou to sirupovité kapaliny nasládlé chuti.
- Toxicita je velmi rozdílná, dochází k biotransformaci na glykolaldehyd, kyselinu glykolovou, glyoxylovou a šťavelovou – kyselé metabolity poškozují renální tubuly tvorbou šťavelanu vápenatého – poškození ledvin a vznik acidózy, výrazně se přitom zvyšuje osmolalita, letální dávka je 100 ml etyénalkoholu.
- Profesionální expozice: průmyslové rozpouštědlo, výroba nemrznoucích směsí (Fridex, brzdové kapaliny).
- Účinky:
 - **akutní účinky** – resorpce plicemi za pokojové teploty pro nízkou tenzi par nepřichází v úvahu. Resorpce kůží je nízká, Per os – excitace, později deprese CNS, akutní renální selhání a metabolická acidóza;
 - **chronické účinky** – dermatitis.
- Klinický obraz:
 - **neurotoxické stádium** – přechodná opilost, zvracení, ospalost, do 12 hodin rozvoj metabolické acidózy s hyperosmolalitou, záškupy až křeče, porucha vědomí až kóma (sekundární edém mozku). Výjimečně smrt do 12 hodin;
 - **kardiopulmonální stádium** – do 24 hodin, dysrytmie, těžká acidóza s hyperventilací, cirkulační kolaps, hypokalcémie, křeče, edém plic, edém mozku, kardiorepirační zástava;
 - **renální stádium** – do 74 hodin, hematurie, albuminurie, oligurie, akutní tubulární nekróza až anurie, oligurie může přetrvávat až několik týdnů, funkce ledvin se už nevrátí k fyziologické normě.
- Léčení – antidotem je etylalkohol, podávaný co nejrychleji per os. Jeho hladina se udržuje na 1 – 1,5 promile (má 100× vyšší afinitu k alkoholdehydrogenáze). Nepřeměněný etylénglykol se pak vylučuje močí. Dále se podávají vitaminy B1 a B6 a kyselina listová, při hladině nad 300 mg/l je indikována hemodialýza. Optimálním antidotem je fomepizol (inhibice alkoholdehydrogenázy). Pro svou vysokou cenu je indikován vzácně a to hlavně u dětí.
- Vyšetřovací metody – stanovení etyénglykolu v krvi.
 1. Dietylénglykol.
 2. Propylénglykol.

Odkazy

Související články

- Intoxikace chlorovanými uhlovodíky a benzenem
- Bezpečnostní listy

Reference

Použitá literatura

- PELCLOVÁ, Daniela, et al. *Nemoci z povolání a intoxikace*. 2. přepracované a doplněné vydání vydání. Praha : Karolinum, 2006. 207 s. ISBN 80-246-1183-X.