

„Všechny sloučeniny jsou jedy. Neexistuje sloučenina, která by jedem nebyla. Rozdíl mezi lékem a jedem tvoří dávka.“

Paracelsus

Paracelsova definice jedu je dosti široká, ale také všeobecně pravdivá. Skutečně - každá látka se může za jistých okolností stát jedem. Mezi jedy patří na jedné straně i chlorid sodný (smrtná dávka je pro člověka asi 200 g) či destilovaná voda (smrtná dávka asi 10 l), na druhé straně však také botulotoxin, jehož toxické účinky se projevují už při požití zlomků miligramu. To, zda se projeví toxický účinek látky, závisí kromě dávky i na cestě, kterou látka do organismu vstoupila, na druhu organismu i na jeho individuálních vlastnostech. Projev toxického účinku může ovlivnit ještě celá řada dalších faktorů. Proto není jednotná definice jedu vůbec jednoduchá. Se slovem "jed" je vždy spojena představa škodlivé látky, způsobující poruchu normálních funkcí organismu, podobně jako se slovem "lék" slučujeme pojem látky užitečné, ač mezi oběma není prakticky rozdílu. Např. alkaloid atropin je v určité dávce lékem a ve větším množství jedem. Podobně digitoxin, kolchicin, scilaren, alkaloidy námelové atd. Jako jed tedy označujeme látku, která vpravena do organismu nebo na organismus v relativně malém množství a působící chemicky nebo fyzikálně chemicky, je s to vážně poškodit organismus nebo přivodit dokonce i smrt. Relativní pojem "malé množství" řadí mezi jedy opravdu značné množství látek. Mezi jedy obvykle nepočítáme látky, působící fyzikálně - např. horkou vodu, která působí místně termicky, rozemleté sklo, které účinkuje místně mechanicky. Na rozhraní stojí látky, působící místně chemicky, např. koncentrované kyseliny. Se slovem jed je obvykle spojen celkový účinek. Za jedy na druhé straně nepovažujeme ani bakterie či viry, které způsobí infekční onemocnění. Některé bakterie však vytvářejí toxiny, o nichž toxikologie pojednává.

Mechanismus toxického účinku

Podkladem toxického účinku všech chemických látek je změna normální biochemie a fyziologie buněk. Některé tkáně, zvláště epitelální tkáně včetně jater mají schopnost regenerace, zatímco neuronální buňky regenerovat nemohou. Při toxickém působení může dojít buď k buněčné smrti a ke ztrátě funkce orgánu (ačkoliv většina orgánů má funkční rezervní kapacitu), nebo jen k biochemické či farmakologické disbalanci, která nezpůsobí smrt buňky.

Hlavní mechanismy toxického účinku:

- Interakce mezi receptorem a ligandem
- Poškození buněčných membrán
- Interference s tvorbou buněčné energie
- Vazba na biomolekuly
- Poškození homeostázy vápníku
- Zásah do buněčného cyklu
- Interakce mezi receptorem a ligandem
- Ligand (endogenní nebo exogenní) váže se většinou reverzibilně na receptor.
- Poškození buněčných membrán

Membránový charakter mají mitochondrie, endoplasmatické retikulum, lysosomy, buněčné jádro a myelinový obal nervových vláken. Poškozena může být jak struktura, tak funkce těchto membrán, a to například bloádou sodíkových kanálů (neurotoxický účinek saxitoxinu, tetrodotoxinu), změnou fluidity (útlum funkce CNS působením organických rozpouštědel, detergentů, komplexonů) nebo poškozením permeability při kterém může dojít k úniku látek z jádra do cytoplasmy a k porušení bariéry mezi buňkou a prostředím, k zástavě fosforylace v mitochondriích, k uvolnění autohydrolytických enzymů a k autolýze buňky (polypeptidy včelího jedu, hadího jedu, soli těžkých kovů).

Interference s tvorbou buněčné energie

Hlavním zdrojem energie pro životní procesy v buňce je adenosintrifosfát (ATP), který si každá buňka sama produkuje. Nedostatek ATP souvisí s poškozením buněčné membrány, s iontovými pumpami a

se syntézou bílkovin. Významná ztráta buněčné energie vede ke ztrátě funkce a ke smrti buňky (např. různé jedy vyvolávající zástavu syntézy ATP).

Vazba na biomolekuly

Mnoho toxických látek poškozuje konfiguraci molekuly bílkovin a tím současně poškozuje funkci enzymů (např. soli těžkých kovů, kyseliny, zásady, alkoholy, aldehydy aj. způsobují denaturaci bílkovin). Kritickým prvním krokem při vyvolání tkáňové nekrózy je u většiny chemických látek tvorba volných radikálů a jejich reakce s lipidy za tvorby lipidických peroxyradikálů. Přímá kovalentní interakce s bílkovinnými thioley může přispět k inhibici enzymů. Rychlá reakce elektrofilních chemických látek s nukleofilními místy uvnitř DNA má za následek mutagenní a karcinogenní účinek (např. alkylace 0-6 guaninu po nitrosaminu). Inhibice syntézy RNA se projeví zástavou proteosyntézy (např. působením akridinu, aktinomycinu D).

Poškození homeostázy vápníku

Vápník hraje klíčovou roli v regulaci mnohých nitrobuňčných funkcí. Jeho zvýšená hladina v buňce (v důsledku zvýšeného přítoku vápníku nebo sníženého vyplavení vápníku přes plazmatickou membránu) je spojena s jejím nekrotickým poškozením. Homeostázu vápníku poškozují např. ionty kovů, nitrofenoly, chinony, aldehydy aj. Zvýšená hladina vápníku může aktivovat nelysosomální proteázy, které mohou způsobit buněčnou smrt, nebo aktivovat určité endonukleázy, čímž dochází k fragmentaci DNA a ke kondenzaci chromatinu.

Zásah do buněčného cyklu

Základními etapami vývoje buňky je mitotická fáze (vlastní dělení buňky) a interfáze (interval mezi skončením jednoho dělení a začátkem dalšího dělení). Při déletrvajících expozicích toxické látky dochází k zasažení všech fází. Při krátkodobé expozici dochází k zásahu do mitotické fáze (např. kolchicin, yperit).

OXIKOKINETIKA - CESTA JEDU ORGANISMEM

Toxikokinetika je věda sledující osud toxické látky v organismu od její aplikace až po její eliminaci.

VLIV TOXICKÉHO AGENS NA BUŇKU

Primárním místem zásahu toxické látky je vždy buňka. Toxická látka postihuje buňku buď selektivně (specificky) nebo celý soubor buněk (nespecificky) až organismus. Studium toxicity a intoxikace na úrovni orgánových změn, tj. na makroúrovni, je poměrně složitá záležitost, v které se uplatňuje velké množství rozličných faktorů.

Z nich jsou nejdůležitější:

- Otázka koncentrace působící škodliviny (dávka)
- Doba, po kterou toxické látky působí
- Fyzikální a chemické parametry toxických látek
- Cesta vstupu toxických látek do organismu
- Individuální charakteristika intoxikovaného organismu
- Fyziologické a patologické podmínky

Podstatně jednodušší situace nastává převedením celé problematiky z makroúrovně do mikroúrovně. Tím se problém toxického účinku dostává na molekulární a buněčnou úroveň. Základním východiskem je konstatování, že primárním místem účinku toxické látky je buňka.

Principiálně mohou být toxickými látkami poškozené:

- všechny buňky či soubory buněk,
- selektivně jen buňky určité tkáně anebo orgánu.

Když půjdeme ještě na nižší úroveň při sledování intoxikace, je možné konstatovat že vlastním mechanismem intoxikace je interakce molekul toxických chemických látek s některými molekulami buněk. Tato úroveň interakcí bývá označovaná jako úroveň molekulární.

Výslednou interakcí mezi molekulami toxických chemických látek a molekulami buňky bývá:

- změněný průběh biochemických reakcí
- změněný průběh biologických procesů
- poškození buněčné struktury.

Tyto primární změny na molekulové úrovni se promítanou zákonitě do úrovně buněčné. Dochází následně k tzv. cytopatickému efektu, který se projeví postřehnutelnou změnou funkcí i změnou struktury buněk. Tento efekt se dále transformuje až na úroveň tkáně, orgánů, případně celého organismu.

Buňky rozličných tkání jednoho organismu nejsou stejně citlivé k určité toxické látce, což je způsobeno jejich:

- odlišnou strukturou
- odlišnými metabolickými procesy
- rozdílnou charakteristikou průniku škodliviny
- rozdílnou schopností detoxikačních mechanismů.

Vazba látky

Specifická vazba

Pod pojmem specifická vazba rozumíme vazbu látky na specifický receptor. Zakladatelem receptorové teorie je profesor Ehrlich, který jako první vyslovil názor, že základem působení biologicky aktivních látek musí být interakce mezi určitými tzv. kritickými místy v organismu a určitými toxickými chemickými látkami. Receptory jsou oblasti v biomakromolekulách, které selektivně reagují na určité toxicky působící chemické látky. Silové pole receptorové oblasti umožňuje vzájemnou interakci se silovým polem mobilních toxických látek. Interakce je tím silnější, čím bližší je vzájemná strukturní a elektronová podobnost mezi receptorem a toxickou látkou.

Receptory se dělí:

- jednoduchý (monomolekulární) receptor. Je složený jen z jedné molekuly a je schopný vytvořit trvalou (stálou-ireverzibilní) vazbu
- komplexní receptor. Ten je složen z definované makromolekulové komponenty spojené s nízkomolekulární složkou jako je např. kov. Vytváří se jen vazba dočasná (reverzibilní)
- mezimolekulární receptor, je sestavený z několika makromolekul

K interpretaci receptorové teorie se z didaktického hlediska používá určitá analogie se zámek a klíčem. Dřív, než bude vysvětlená tato myšlenka, je potřeba definovat pojmy používané v receptorové teorii, a to afinita a vnitřní aktivita. Afinita - je souhrn všech vazebných schopností toxické látky tvořit komplex s molekulami receptoru. Vnitřní aktivita - je schopnost stimulovat receptor. Zámek je zde receptorem a klíč je toxická látka, případně od ní odvozený účinný metabolit. Látky, které mají jen afinitu, pronikají sice do zámku, ale nedokážou ho otevřít (postrádají vnitřní aktivitu). Avšak v případě, že se jedná o skutečný receptor dané toxické látky, nejen že klíč do zámku pronikne, ale také ho otevře (látka má vnitřní aktivitu).

Vazba nespecifická

Receptory představují jen velmi malou část struktur, na které se toxické látky mohou v tkáních navázat. Většina molekul toxických látek se proto váže nespecificky. Takto vázané toxické látky jsou toxikologicky neaktivní. V mnohých případech se však jedná o kumulaci látky v organismu a toxický účinek se objeví až omnoho později. V takových případech se jedná o zdánlivou toxikologickou inaktivitu.

STUPEŇ POŠKOZENÍ BUŇKY

Stupeň poškození buňky může být rozdílný a bývá zpravidla odstupňovaný. Poškození buňky je charakterizované: Cytopatický efekt je efekt, kdy při interakci buňky s toxickou látkou dochází k narušení některých procesů probíhajících v buňce, přičemž ale životaschopnost buňky je zachována. Cytostatický efekt je efekt, kdy základní funkce buňky působením toxických látek zůstávají nepoškozené, ale buňka se nemůže množit. Cytotoxický efekt je charakterizovaný tím, že při působení toxických látek dochází k usmrcení buňky. V každém případě však vážnější a hlavně ireverzibilní poškození buňky nemusí vždy vést k jejímu zániku. Může však dojít k postupnému odumírání jednotlivých buněk (degenerace buněk), a to bývá označované jako nekrobióza buněk. Buňky jsou však velmi odolné a velmi často dochází k postupnému odstraňování poškození. Tento proces se u souboru buněk nazývá regenerace tkáně. Taktéž citlivost buněk proti poškození toxickými látkami je diferencovaná podle svého charakteru. S tím souvisí odlišná citlivost různých tkání jednoho organismu proti jednotlivým toxickým látkám. Tato vlastnost se označuje termínem diference buněk.

Projevy toxického účinku

Lidský organismus existuje jako soustava integrovaných činností mnoha odlišných systémů. Člověk může zemřít, je-li toxickou látkou poškozen pouze jeden z nich. Může však dojít k působení na několik systémů, ke vzájemnému ovlivňování částečně poškozených systémů a tyto patologické vztahy se mohou rozvíjet hodiny, dny, měsíce i roky. Podle rychlosti rozvoje toxických účinků rozlišujeme bezprostřední a opožděnou toxicitu. U většiny toxických látek nastává reakce ihned po jednom podání. Opožděná toxická reakce nastává s odstupem určitého času (např. karcinogenní účinky mají latenci 20 až 30 let - viz diethylstilbestrol. organofosfáty s anticholinesterázovou aktivitou působí neurotoxicky až za několik dní po expozici). Intoxikace se může projevit lokálně a nebo systémově. Lokální toxické účinky se projevují v místě prvního kontaktu toxické látky - s biologickým systémem - kůží, trávicím traktem, respiračním traktem (např. dožití leptavých látek, inhalace dráždivých látek). Systémová toxicita nastává po většině toxických látek. Všechny orgány však nejsou zasaženy stejně silně. Většinou se toxicita projeví na jednom či dvou orgánech, které se pak pokládají za tzv. cílové orgány. Cílovým orgánem systémové toxicity je nejčastěji centrální nervový systém, dále pak krev a krvetvorný systém a vnitřní orgány. Nejméně často jsou cílovými orgány sval a kost. Cílovými orgány nemusí být ty orgány, v nichž je nejvyšší koncentrace toxické látky (např. toxicita olova se projevuje na měkkých tkáních a přitom je jeho nejvyšší koncentrace v kosti). Zvláštním mechanismem toxického působení je chemická alergie. Podkladem alergické reakce na chemickou látku je imunologicky zprostředkovaná tvorba protilátek po předchozím podání toxické látky (obvykle za 1 až 2 týdny). Alergická reakce se rozvine po opětovném podání i velmi nízké dávky toxické látky (interakcí antigen - protilátka) a může se projevit od malých poškození kůže (urtikarie, dermatitis), očí (zánět spojivek) až po anafylaktické reakce. Viz článek alergie v kapitole rostlinných jedů. Z hlediska toxikologie je velmi zajímavým jevem idiosynkratické reakce. Jedná se o geneticky podmíněné abnormální reakce na chemickou látku (mimořádně vysoká citlivost na malé dávky nebo mimořádně nízká citlivost na vysoké dávky). Např. pacienti s atypickou pseudocholinesterázou reagují na standardní dávku succinylcholinu několika hodinovou myorelaxací.

Typ toxinu:

Saxitoxin, neosaxitoxin, gonyautoxin, tetrodotoxin.

Producent:

Gonyaulax, Alexandrium (cysty jsou 10x toxičtější než veg.buňky), bentické obrněnky, sinice Aphanizomenon, Cylindropermopsis, Anabaena.

Toxicita:

LD100 člověk 1mg, příznaky při 0,001mg/kg ž.v.

Princip účinku:

Saxitoxin je blokátor Na kanálů (první toxin -zásadní vliv na poznání funkce Na a K kanálů a neurobiologie). Tetrodotoxin ruší akční potenciál nervových a svalových vláken (další informace o tetrodotoxinu naleznete u [jedů ryb](#) - otravy tetrodotoxinem).

Příznaky:

PSP jsou rychle absorbovány v zažívacím traktu, vyvolají rychlé příznaky (1-3min) zvracení, extrémně nízký tlak, nevolnosti, vliv na neuromuskulární a kardiovaskulární systém, smrt udušením. V poslední době (rok 2001 a 2002) je soustředěno několik laboratoří v Austrálii a USA na analýzy PSP toxinů ve sladkých vodách. Tam se jako naprosto neprobádané ukazují bentické obrněnky, které produkují neosaitoxin.

Určité druhy zvířat patří do všech skupin od prvoků až po savce (s výjimkou ptáků) mají schopnost vytvářet toxiny, které jim umožňují:

- chycení a trávení potravy
- obranu proti agresorům

Některá z těchto zvířat mají toxickou látku lokalizovanou ve speciálním orgánu - jedové žláze, a nazývají se fanerotoxická. Jiní živočichové nemají jedovou žlázu, toxické látky vytvářejí jako produkt metabolismu a jsou nazývána krvptotoxická. V průběhu evoluce došlo k selekci mnohých látek na toxiny chemicky originální, farmakologicky specifické a toxikologicky vysoce účinné. V současné době zatím neexistuje ideální klasifikace živočišných jedů, ať již jde o rozdělení podle původu, chemické struktury nebo účinků, a proto se nejčastěji používá systém jedovatých živočichů seřazených podle zoologické klasifikace.

- Prvoci (Protozoa)
- Láčkovci (Poelenterata)
- Ostnokožci (Echinodermata)
- Měkkýši (Mollusca)
- Blanokřídlý hmyz (Hymenoptera)
- Štíři (Scorpionidea)
- Pavouci (Araneidea)
- Ryby (Osteichthyes)
- Obojživelníci (Amphibia)
- Hadi (Ophidia)

Otravy způsobené jedy živočichů v našich podmínkách nejsou tak časté. Většinou se jedná o hady (zmije ve volné přírodě), včely, vosy, čmeláky, mravence, popřípadě bodavý hmyz. Nevylučují se otravy některými obojživelníky jako jsou ropuchy, mloci nebo čolci.

- **jedy prvoků (Protozoa)**

Některé druhy prvoků parazitující přímo na člověku tvoří toxiny nebo působí škodlivě svými enzymy (trypanozómy, leishmanie, trichomonády, lamblie, améby, malarická plazmodia). Jiné druhy sice nejsou pro člověka přímo patogenní, ale způsobují sekundární toxicitu tím, že v určitou dobu tvoří

plankton, který cestou potravního řetězce (přes mekkyše a ryby, jejichž maso se tak stává prudce jedovatým) vyvolá hromadné otravy u lidí.

- **jedy láčkovců (Coelenterata)**

- ze skupiny polypů: Physalia physalis (Atlantský oceán, Středozevní moře)
- ze skupiny medúz: Chiropsalmus quadrigatus, Chironex fleckeri (australské pobřeží)
- ze skupiny korálů: Actinia equina - mořská sasanka (Středozevní moře, Atlantský oceán)

Na chapadlech a někdy i na celém povrchu těla těchto živočichů jsou lokalizovány knidoblasty. Jsou to jednobuněčné jedové žlázy - nematocysty - uvnitř se spirálovitě stočeným vláknem s tenkým hrotem, které láčkovci vystřelují do těla živočichů. Vlákno i hrot jsou ponořeny do jedu.

Jed

Součástí jedu láčkovců tvoří farmakologicky aktivní látky, většinou nízkomolekulární peptidy a glykoproteiny - např. congestin, thalassin, eginatoxin.

Intoxikace

Po doteku většinou dochází k lokální reakci (bolestivé požahání jako kopřivami, erytém až vesikuly). Na sliznicích a na rohovce může dojít k ulceracím, které se jen pomalu hojí. V některých případech - u přecitlivělých lidí při masivní intoxikaci - se přidruží i celková reakce s nevolností a zvracením, svalovými křečemi, poruchy dýchání, poškozením ledvin, srdeční slabostí. Byla zaznamenána i úmrtí. Na některých ostrovech v Pacifiku, ale i jinde, se mořské sasanky pojídají. Při tomto způsobu použití mnohé druhy mohou vyvolat závažnou intoxikaci.

Terapie

Pokud zůstala na kůži přichycena chapadla, je třeba je ihned odstranit a postižené místo omýt (vodou, slabým roztokem čpavku, popř. alkoholu). Někdy se doporučuje místo kontaktu polít alkoholem, posypat práškem (např. pudrem) a jeho seškrabáním vyjmout nematocysty z kůže. Lokálně se aplikují anestetika, popřípadě kortikosteroidy. Terapie při celkových příznacích bývá symptomatická.

- **jedy ostnokožců (Echinodermata)**

Z přibližně 6000 druhů těchto mořských živočichů jsou pro člověka nebezpečné některé mořské hvězdice (Asteroidea), mořští ježci (Echinoidea) a sumýši (Holothurioidea). Ostnokožci mají svůj povrch zvápenatělý, pokrytý ostny nebo trny. U některých druhů hvězdic a zejména mořských ježků jsou ještě trny (v tomto případě zvaná pedicelaria) opatřeny chapadélky, která se po dotyku sevřou, protnou pokožku a vpraví toxin do rány stahem příčné pruhovalých svalů. Některé druhy ostnokožců (hvězdice, ježci) vyvolávají otravu po požití.

Jed

Farmakologické vlastnosti toxinů ostnokožců jsou málo známé. Zatím nejvíce byl prozkoumán holothurin A, izolovaný z několika druhů mořských okurek (např. z Holothuria vagabunda). Jde o látku chemicky příbuznou saponinu, s hemolytickými a cytolytickými vlastnostmi. LD50 po i.v. podání se u myši pohybuje kolem 9 mg/kg.

Intoxikace

Při poranění hvězdicí se dostaví pouze lokální reakce: pálení, někdy až palčivá bolest s zčervenáním v okolí rány, edém. V některých případech fragmenty trnů proniknou do pokožky, aniž by způsobily obtíže, jindy se úlomky vhojí a musí být vyjmuty chirurgicky. Sekundární infekce z poranění ostny jsou

vzácné. U mořských ježků, popř. okurek jsou popsány i generalizované intoxikace až úmrtí. Celkové symptomy zahrnují nevolnost, zvracení, paralýzu rtů, jazyka, končetin, dechové potíže. Příčinou smrti obvykle bývá selhání dechu.

Terapie

Nejprve je třeba se pokusit o odstranění úlomků trnu z rány vytlačením a provést výplach antiseptikem. Při hlubší penetraci fragmentů je nutná chirurgická extrakce. Bolest se tlumí analgetiky, popř. obstřikem prokainu. Při dermatitidách se doporučují kortikoidy. Terapie celkových příznaků je symptomatická.

• jedy měkkýšů (Mollusca)

Z toxikologického hlediska jsou zajímavé především hromadné alimentární otravy mlži (ústřice, slávky, srdcovky). Tyto intoxikace se vyskytují náhodně, většinou v určitém období (hlavně v letních měsících při tzv. "kvetení planktonu") a v určitých oblastech (pobřeží Tichého oceánu v Americe, Kanadě, severní pobřeží Evropy, Lamanšský průliv). Mlži se stávají toxickými až sekundárně, po požití jedovatého planktonu. Toxiny z prvoků přecházejí do masa jedlých mlžů, kteří jsou vůči jedu rezistentní, ale cestou potravního řetězce způsobují intoxikace u člověka, včetně případů úmrtí.

Jed

Látka zodpovědná za otravu byla nazvána "paralytic shellfish poison" (PSP) a postupně z tohoto jedu byly izolovány a chemicky identifikovány hlavní složky - saxitoxin a další obdobné látky - gonyantoxiny. Saxitoxin a jemu chemicky blízké toxiny mají vysokou afinitu k sodíkovým kanálům a vazbou na receptory lokalizované blízko extracelulárnímu povrchu je blokují (lokální anestetika, která mají podobný mechanismus účinku, působí inhibičně z vnitřní strany na protein kanálu). LD50 intraperitoneálně podaného purifikovaného toxinu u myši je 10 mikrogramů na kilogram. Pro člověka se odhaduje perorální letální dávka 4 mg toxinu (toto množství může být dokonce obsaženo v porci menší než je 300 g ústřic).

Intoxikace

U otravy po požití měkkýšů byly pozorovány náledující formy: gastrointestinální, alergické, paralytické. Pro gastrointestinální typ otravy jsou charakteristické zvracení, abdominální bolest, průjem. Symptomy nastupují obvykle za 8 - 12 hodin po p.o. příjmu. Tento typ intoxikace je způsoben bakteriálními patogeny a obvykle je omezen pouze na gastrointestinální projevy. Zřídka přetrvává déle než 48 hodin. U alergického typu intoxikace se jedná o hypersenzitivní reakci na maso ústřic, s nástupem prvních příznaků obvykle od 30 minut do 6 hodin. Klinický obraz může být ve svých symptomech široký: difúzní erytém, kopřivka, pruritus, generalizovaný edém, bronchokonstrikce. Případy smrti bývají vzácné, ale lidé, u kterých se jednou hypersenzitivita objevila, by se měli vyvarovat požívání veškerých měkkýšů. Paralytický typ otrav je výsledkem působení vlastních toxinů - saxitoxinu a jeho analogů. První příznaky nastupují asi za 30 minut ve formě parestézie, která bývá popisována jako pocity necitlivosti, mravenčení, brnění, a to nejprve v oblasti rtů, jazyka, později se rozšiřuje na celou hlavu, krk a prsty u rukou a nohou. Dále v klinickém obraze dominuje ataxie, nesouvislá řeč až ztráta hlasu (afonie). Pokud oběť přežije prvních 10 -12 hodin, prognóza bývá dobrá. Smrt je spojena s respiračním selháním.

Terapie

Po okamžitém vypláchnutí žaludku jsou uplatňována terapeutická opatření, která jsou pouze symptomatická. Zvýšení diurézy se někdy používá k rychlejší eliminaci saxitoxinu, který se vylučuje ledvinami.

• jedy blanokřídlého hmyzu (Hymenoptera)

Ve střední Evropě jsou nejčastějšími jedovatými živočichy včely (čeled' Apoidea), vosy (Vespidea) a sršni (Vespa). Jejich jedový aparát umístěn pod análním otvorem a nad ústím vagíny se skládá ze tří částí: jedových žláz, jedového váčku a žihadla. Jedovate jsou pouze samičky, jelikož jedové žlázy jsou deriváty adnexálních orgánů samičího rozmnožovacího ústrojí. U včel je žihadlo opatřeno zpětnými zahnutými háčky, kterými se při bodnutí fixuje žihadlo do tkáně. Při odletu si včela vytrhává celé jedové ústrojí a hyne. Vosy a sršni zpětné háčky nemají a žihadlo mohou použít i několikrát.

Jed

Průměrné množství nativního toxinu získaného od včely je 0,3 až 0,4 mg, což odpovídá 30% váhy. Složení obsahu jedového váčku je u všech tří zástupců blanokřídlých podobné. Čerstvý toxin má nahořklou chuť, aromatickou vůni a pH kolem 5,6. Byly nalezeny tři skupiny účinných látek: Biogenní aminy, které zodpovídají za bolestivou reakci.

Polypeptidy

Včelí jed obsahuje tři farmakologicky účinné peptidy: základní součástí je melittin, skládající se ze 26 aminokyselin. Tvoří přes polovinu sušiny včelího jedu. Melittin porušuje strukturu membrán, rozrušením žírných buněk uvolňuje histamin, z destiček serotonin, způsobuje hemolýzu (dříve se označoval jako hemolysin). Tento polypeptid navozuje typickou zánětlivou reakci. Dále jed obsahuje 2 specificky působící peptidy v menším množství (1-2% sušiny). Apamin, složený z 18 aminokyselin, vyvolává při parenterální aplikaci pokusným zvířatům neklid až křeče. Tato látka prochází hematoencefalickou bariérou a má centrálně dráždivé účinky (dříve byl označován jako neurotoxin). MCD peptid složený z 22 aminokyselin má své označení odvozené od degranulace mastocytů. Uvolněný histamin se podílí na lokální reakci. V jedu sršňů a vos byly nalezeny vasoaktivní kininy, které nebyly purifikovány.

Enzymy

Včelí jed obsahuje 2 enzymy, které se pravidelně nacházejí i v hadích jedech. Xyaluronidáza depolymerizací mukopolysacharidů základní hmoty zvyšuje prostupnost pojivové tkáně pro další obsahové látky jedu. Fosfolipáza A se podílí na odbourávání fosfolipidů buněčných membrán. Jako metabolit vzniká lysolecitin, který se chová jako detergent. Mění prostupnost nejrůznějších membrán, např. dochází k uvolnění histaminu, hemolýze, poškození mitochondrií. Dále odštěpená mastná kyselina - pokud se jedná o kyselinu arachidonovou - může sloužit jako prekursor pro syntézu prostaglandinů a leukotrienů. Jed vos a sršňů obsahuje fosfolipázu B, která z lysolecitinu uvolňuje zbylé mastné kyseliny.

Intoxikace

Po několika simultánně vpíchnutých žihadlech (včetně sršňů) se u zdravého dospělého člověka intoxikace neočekává. Teprve po několika stovkách včelích bodnutí je pacient ohrožen intravazální hemolýzou a kolapsem. Nicméně jsou známy i případy úmrtí po jediném včelím nebo vosím píchnutí. Ty však mají příčinu v alergii, která se rozvíjí jako reakce na toxiny nebo enzymy jedu. Toxiny blanokřídlých jsou nejsilnějšími alergeny a největší nebezpečí je ve vzniku anafylaktického šoku. Průběh intoxikace velmi záleží na stupni citlivosti postiženého jedince. Většinou jde o alergii I. typu, zprostředkovanou protilátkami IgE. V lehčích případech se reakce projevuje pouze lokálně: anemický prstenec s hyperemickým dvorcem, edém, bolest. Jedy vos a sršňů způsobují silnější lokální reakci než včelí jed a dochází častěji k projevům generalizované otravy. V těžkých případech dochází k celkovým projevům: tachykardii, zrychlení dechové frekvence, cyanóze, zvracení, průjmu a může dojít až k anafylaktickému šoku s hypotenzí a bronchokonstrikcí. Nebezpečné je rovněž bodnutí do sliznice dutiny ústní, kdy je pak edém zpravidla lokalizován v oblasti hrtanu.

Terapie

Pokud je včelí žihadlo fixováno v místě vpichu, je třeba ho opatrně vyjmout tak, aby se nestiskl váček a nedošlo k vpravení veškerého toxinu do rány. Lokální terapie však většinou nemá velký význam,

protože projevy odezní samy během několika hodin. K urychlení odeznění se aplikují ledové, popř. octanové obklady. Doporučuje se na postižené místo vetřít mast s kortikosteroidem. Edém hrtanu někdy vyžaduje urgentní tracheotomii. Při anafylaktickém šoku je indikováno parenterální podání adrenalinu. Glukokortikoidy, popřípadě antihistaminika sice nejsou účinné v akutní fázi anafylaxe, ale mají význam u pacientů s přetrvávajícími symptomy. Pro osoby přecitlivělé jsou k dispozici loty s adrenalinem a antihistaminiky pro případ bodnutí. Dobré výsledky přináší i desenzibilizace, ale ochrana je pouze dočasná. Celková intoxikace po mnohočetných bodnutích se léčí podobně jako anafylaktický šok.

Jedy štírů (Scorpionidea)

Štíři se řadí do čeledí Scorpionidae, Chectidae, Vejovidae a Buthidae. Ačkoliv všech 650 druhů škorpiónů (štírů) může způsobit bolestivé bodnutí, pouze několik je však pro člověka velmi nebezpečných. Mezi tyto zařazujeme především druhy patřící do poslední zmiňované čeledi Buthidae. Jsou to rody:

Buthus (rozšířen v Francii, Španělsku, na Středním východě, v severní Africe, Mongolsku a Číně)

Tityus (Střední a Jižní Amerika)

Centruroides (Severní, Střední a Jižní Amerika)

Leiurus (severní Afrika, Střední východ, Turecko)

Fatální bodnutí jsou běžná v Mexiku, Brazílii, severní Africe, Středním Východě a Indii. Přitom největší úmrtnost je u dětí do 10 let. Štíři patří mezi aktivně jedovaté živočichy. Jedový aparát (tzv. telson) je tvořen bodcem na konci posledního ocasního článku, který je vyplněn dvěma jedovými žlázami. Štír bodá přes hlavu dopředu. Kontrakcí svalů je jed vypuzován do vývodů blízko hrotu. Množství jedu se druhově liší a pohybuje se v rozmezí od 0,1 až 0,6 mg.

Jed

Struktura a funkce toxinů u jednotlivých rodů je rozdílná vzhledem k jejich výskytu v různých částech světa. Jed obsahuje peptidy převážně s neurotoxickým účinkem. Dalšími složkami jsou: fosfolipáza A, hyaluronidáza, acetylcholinesteráza, aminokyseliny, histamin, serotonin, koaguláza, antikoaguláza, proteázy a další. Některé neurotoxiny štírů se vážou na receptory uvnitř kanálů, zabraňují jejich uzavření, což vede spíše k prodloužení aktivace kanálu a prolongaci akčního potenciálu. Jiné neurotoxiny mají na membrány stabilizující účinky a snižují průnik Na^+ membránami neuronů. Neurotoxické účinky jedu štírů rodu *Centruroides* vyvolávají peptidy s dlouhým řetězcem, které poškozují sodíkový kanál nebo blokují draslíkový kanál nervových vláken a na nervosvalové ploténce. Vazba na Na^+ a K^+ kanál je reversibilní. Neurotoxiny některých jiných rodů mohou blokovat Ca^{++} kanál nervových vláken. Vyplavené katecholaminy ve vysokém množství vyvolají podráždění centrálního nervového systému a také periferního nervového systému, kde se navíc uplatňuje i účinek acetylcholinu. Toxiny jedu stimulují parasympatikus (slinění, průjem, bradykardie, pokles krevního tlaku) a sympatikus (mydriáza, tachypnoe, tachykardie, hypertenze). Narušení funkce gastrointestinálního traktu je způsobena periferním účinkem toxinů na muskarinové receptory cholinergních nervových vláken (n. vagus). U některých druhů štírů (rod *Leiurus*) byly nalezeny kardiotoxické látky.

Intoxikace

Lokální a celkové příznaky bodnutí štírem mohou být nevýrazné anebo naopak velmi silné. Rozvoj intoxikace nastoupí do 5 - 30 minut. U většiny zdravých dospělých vznikne pouze lokální reakce: edém šířící se z místa vpichu, krutá bolest až pocit "zdvěnění paže". Tyto příznaky odezní obvykle do 36 hodin. U dětí nebývá lokální reakce tak výrazná. Při průniku neurotoxinu do cirkulace se dostavuje celková reakce, která je zvláště častá u dětí. U závažných otrav je typický sled jednotlivých symptomů, které odráží aktivaci parasympatiku, sympatiku a neuromuskulárního přenosu: neklid, podrážděnost,

nystagmus, masivní salivace a pocení, tachykardie, hypertenze, tachypnoe, svalové záškuby (např. ve tváři), křeče, paralýza a respirační selhání. Přítomnost kardiotoxinů ve štířím jedu se projevuje známkami městnavého srdečního selhání s akutním pulmonálním edémem. Pokud pacient intoxikaci přežije, zůstává obvykle během 36 hodin bez závažných příznaků. Průběh intoxikace mohou značně zkomplikovat sekundární infekce.

Terapie

Většina méně závažných postižení může být ošetřena lokální aplikací ledu, infiltrací místa vpichu lokálním anestetikem, které potlačí bolestivost. Analgetika morfinové řady nejsou doporučována pro možný útlum dechového centra. K zmírnění neurologických symptomů (neklid, podráždění) se používá fenobarbital (5-10 mg/kg i.v.). Jeho větší dávky však mohou tlumit respiraci a přispívat k větší mortalitě. Při tachykardii se osvědčil propranolol, u dekompenzovaných pacientů digitalisové glykosidy a diuretika. Pokud nejde o hypersenzitivní reakci, použití antihistaminik, kortikosteroidů nebo kalcia, není opodstatněné. V závažných případech generalizovaných otrav (především u dětí) je indikováno podání příslušného specifického antiséra (i.m., s.c. nebo pomalou infuzí). Počet otrav lze do určité míry snížit pomocí některých preventivních opatření, které jsou založeny na znalosti způsobu života těchto živočichů. Štíři jsou noční dravci, kteří při úsvitu hledají úkryt. Dávají přednost vlhkým, temným, chladnějším místům. Venku zalézají pod kameny, v obydlí často do různých předmětů, včetně postelí, bot, oděvů. Každoročně přezimují několik měsíců hluboko v úkrytech.

Jedy pavouků (Araneidea)

Pavouci vytvářejí svůj jed v žlázách, které ústí do srpovitě zahnutých chelic, která jsou specializovaná pro příjem potravy (systematika rozděluje pavouky na dvě skupiny podle uspořádání chelic, které může být vertikální nebo horizontální.) Kousnutím je jed transportován do rány. U člověka mohou navodit intoxikaci pouze některé druhy pavouků, především z těchto rodů:

- Latrodectus (teplé tropické oblasti celého světa)
- Loxosceles (Afrika, Amerika, Austrálie, Evropa)
- Phoneutria (?)
- Atrax (Austrálie, Tasmánie)

* lokalizace uvedená v závorkách se týká pouze obvyklého výskytu pavouků, nelze na ni však plně spoléhat, jelikož tyto pavouci mohou být např. náhodně transportováni s ovocem nebo jiným zbožím mezi různými zeměmi.

Jed

Složení jedu se u různých species kvalitativně liší, popřípadě aktivní složky mohou být zastoupeny v rozdílných množstvích.

Rod *Latrodectus*

Nejnámější pavouci rodu *Latrodectus* jsou *Latrodectus geometricus* a *Latrodectus indistinctus* žijící v jižní Africe, a především pak *Latrodectus mactans* nazývaná též jako černá vdova (black widow), která je nejběžnějším jedovatým zástupcem amerického kontinentu. U těchto jmenovaných druhů se pohybuje množství jedu kolem 0,6mg (vyjádřeno v sušině). Jed kosmopolitních pavouků rodu *Latrodectus* obsahuje protein o m.h. 130000, tzv. a-latrotoxin, který je pro člověka jedním z nejúčinnějších neurotoxinů. Jed má charakter neurotoxinu s centrálními a periferními účinky a je tvořen převážně peptidy a volnými aminokyselinami. Tato farmakologicky aktivní složka působí na nervová zakončení, kde dochází k uvolnění mediátorů: acetylcholinu, GABA, naradrenalinu. Podobně působí i b-latrotoxin. Dalšími komponenty jedu jsou proteázy, hyaluronidáza, v menším množství fosfodiesteráza a další složky. Zastoupení jednotlivých komponent se často mění u jednotlivých druhů.

Rod *Loxosceles*

Pavouci rodu *Loxosceles* vytvářejí hemolytické toxiny a nekrotoxiny. Nekrotizující složka jedu je spojována s určitou frakcí glykoproteinu. Hemolytické toxiny se přímo váží na membránu erytrocytů a způsobují tak jejich strukturální změny. Při intoxikaci způsobené tímto pavoukem často vznikají nekrózy plísni *Mycobacterium ulcerans*, který je obsažen ve slinných výměšcích těchto pavouků.

Rod *Phoneutria*

Jed je s neurotoxickými periferními účinky. U dětí může vyvolat nervový šok. Lokální bolest se může rozšířit na celou postiženou končetinu.

Rod *Atrax*

U australských pavouků tohoto rodu byly rovněž nalezeny neurotoxické peptidy, avšak nízkomolekulární o přibližné m.h. 8400. Nejznámější zástupcem je *Atrax robustus*, který patří k největším pavoukům na světě a vyskytuje se především v okolí Sydney. Samičky obsahují asi 0,31 mg a samci 0,28 mg jedu, přičemž však jed samců je asi pětikrát více toxický než samičí. Neurotoxin robustoxin působí na presynaptických zakončeních, dále jed obsahuje vysoký podíl hyaluronidázy, nazýván jako atrotoxin, který působí na neuromuskulárních zakončeních a uvolňuje neurotransmitery z autonomního nervového systému. V menším množství je zastoupena fosfodiesteráza, volné aminokyseliny, basické substance (spermin) a další. Letální dávka jedu *Atrax robustus* pro opice (*Macaca fascicularis*) je 0,2 mg na kg. Další látky jsou přítomné v jedu všech výše uvedených druhů, jde především o enzym hyaluronidázu.

Intoxikace

Jed pavouků rodu *Latrodectus* a *Atrax* je primárně neurotoxický, vyvolávající zpravidla malou lokální reakci. Neurotoxiny vykazují spíše stimulační účinky na CNS. V klinickém obraze dominují spasmy celých svalových skupin v horní polovině těla při kousnutí do horních končetin nebo abdominální křeče zejména při kousnutí do dolních končetin. Podráždění parasymptiku vede ke zvýšené sekreci žláz s projevy pocení, slzení a nadprodukcí hlenu v dýchacích cestách. U určitého počtu postižených se objevuje náhlý vzestup krevního tlaku. Stav podle závažnosti trvá od několika hodin asi do dvou dnů, avšak subjektivní symptomy, jako jsou bolesti hlavy, myalgie, insomnie, mohou přetrvávat dokonce až několik týdnů. Případy úmrtí (v důsledku dechového nebo srdečního selhání) bývají vzácné, nejvíce ohroženou skupinou jsou děti, těhotné ženy a lidé s kardiovaskulárním onemocněním. V případě kousnutí pavouky rodu *Loxosceles* nastupuje typická lokální reakce, kterou doprovází intenzivní bolest. Signifikantní reakce ihned po bodnutí se zde nedostavuje. Klinické příznaky nastanou až za 12-24 hodin projevy zčervenání a lokální bolestivosti (pálení). Později se objeví puchýřky, které se mohou měnit v ulcerace a nekrózy. Systémová reakce nebývá tak častá a většinou nekoreluje se závažností akutních lézí. Poškozeny mohou být ledviny (nastává akutní selhání ledvin, což je většinou příčina smrti u kousnutí tímto pavoukem). Účinek se rozvíjí za 24 - 48 hodin po vpravení jedu do organismu a charakteristický pro něj je koagulopatie a hemolýza. Největší evropský pavouk *Lycosa tarantula* (tzv. tarantule), rozšířený i v jižní Evropě a na Balkáně, způsobuje kousnutím místní bolestivost bez systémové toxicity. Ve všech případech může přinést komplikace sekundární infekce.

Terapie

Protože pavouci mohou v místě kousnutí vnést infekci (včetně tetanu), je nutné ranku vyčistit, popřípadě učinit profylaktické optření proti tetanu. U intoxikací způsobených pavouky *Latrodectus* se k odstranění bolestivých spasmů aplikují i.v. soli kalcia (kalcium glukonát, 10 ml 10% roztoku), avšak k dosažení optimálního efektu musí být injekce opakována v 4 - 6 hodinových intervalech. Jestliže soli kalcia nejsou dostatečně účinné, lze použít myorelaxancia, centrální i periferní (např. diazepam 5-10 mg třikrát denně). Léčiva zvyšující krevní tlak jsou kontraindikována. Použití specifického antiséra (např. antisérum proti *Latrodectus mactans*) je omezeno pouze na velmi vážné případy a tam, kde výše uvedená opatření nebyla účinná. U australských pavouků *Atrax* specifická terapie chybí, protože složky jejich jedu nejsou antigenní. Zmírnění lokální reakce navozené kousnutím pavouka *Loxoscelens* přinášejí studené obklady, popř. přiložené kostky ledu. Terapie kortikosteroidy není příliš účinná. Vzniklé ulcerace se ošetřují peroxidem, potírají vodnými roztoky brilantové zeleni nebo

genciánovou violetí. Na noc se doporučuje léze pokrýt mastí s obsahem antibiotik pro lokální použití (polymyxin, bacitracin, neomycin). Při systémových příznacích je terapie pouze symptomatická: hemolýzu a koagulopatii zlepší transfúze celé krve nebo erytrocytární masy, destiček, atd. Alkalizace moči urychluje exkreci hemoglobinu a tak může zabránit renálnímu selhání.

Jedy ryb (Osteichthyes)

Ryby způsobující intoxikace u člověka lze rozdělit na: ryby aktivně jedovaté pasivně jedovaté. Za aktivně jedovaté ryby je považováno více než 200 druhů mořských ryb (např. *Urobatis halleri* - rejnok, *Trachinus draco*, *Scorpaena scropha*). Většina těchto živočichů má jedový orgán ve formě trnů, které jim slouží jako obranný nástroj. Obsahové látky jedových žlaz se liší ve svých chemických a farmakologických vlastnostech u jednotlivých druhů, ale také od jiných živočišných toxinů. Společnou charakteristikou bývá jejich nestabilita, např. při lyofilizaci nebo v čerstvě připravených extraktech ztrácejí svou účinnost. Pasivně jedovaté ryby mají jed obsažen v mase, kůži, vnitřnostech. Otrava rybím masem se nazývá ichthyosarkotoxismus. Přitom některé druhy ryb mohou být toxické jen v určitém období nebo v určité oblasti (viz otravy tetrodotoxinem). Vzhledem k tomu, že chemická struktura a farmakologické vlastnosti většiny toxinů nejsou známy, rozdělují se jednotlivé typy ichthyosarkotoxismu podle klinického obrazu, který je typický pro určitý druh ryb, popř. toxin.

OTRAVA SLADKOVODMÍMI RYBAMI

K intoxikacím dochází zejména v období tření některých druhů ryb (např. parmy), jejichž maso a zejména jikry a mlíčí bývají v tomto časovém intervalu jedovaté. Pro otravu je charakteristický choleriformní průběh: křečovitě bolesti břicha, průjmovitá vodnatá stolice s vločkami hlenu. Jsou známy případy i s letálním zakončením. Při terapii se postupuje pouze symptomaticky.

OTRAVA MASEM MAKRELOVÝCH RYB (SCOMBRIDAE)

Po požití nepříliš čerstvého masa makrel, tuňáka se může vyvinout obraz intoxikace histaminem: muzea, zvracení, bolest hlavy, zarudnutí kůže, překrvení sliznic, generalizovaná urtikárie. Chemická povaha látky zodpovědné za otravu - scombrotxinu - není zatím známa. Na jeho tvorbě z masa makrelových ryb se zřejmě podílejí některé mořské bakterie. Otrava má většinou lehčí průběh, který nevyžaduje terapeutický zásah.

OTRAVA MASEM PARMIC (MULLIDAE)

Tento typ intoxikace se vyskytuje po požití některých druhů parmic v tropických oblastech Tichého oceánu. Pro otravu jsou charakteristické CNS symptomy: závratě, ataxie, halucinace, deprese. V těžších případech parestézie okolo úst, svalová paralýza a dyspnoe. Gastrointestinální příznaky obvykle chybí. Chemická struktura nebo farmakologie jedu není známa.

OTRAVA TETRODOTOXINEM

Tetrodotoxin je termostabilní neurotoxin nebiřkovinné povahy. Je produkován některými obrněnkami, které jsou potravou ryb. Koncentruje se v ovariích, méně v ledvinách a střevech východoasijské ryby Fugu (*tetrodon*, "pufferfish"). Maso této ryby je mimo reprodukční období netoxické a v Japonsku je považováno za vyjimečnou pochoutku. Přestože ji mohou připravovat pouze speciálně vyškolené osoby, dojde každoročně k několika desítkám otrav. Tetrodotoxin (tarchatoxin) byl nalezen také v některých orgánech amerického mloka *Taricha torosa*. Tetrodotoxin vykazuje podobný účinek jako saxitoxin, tzn. blokuje rychlé Na⁺ kanály během depolarizace. LD₅₀ po i.p. podání myši se pohybuje kolem 10 mikrogramů na kg. Mortalita při intoxikacích touto rybou dosahuje 60%. První příznaky - ztráta citlivosti na rtech, jazyku, zvracení, slabost - nastupují poměrně rychle, za 5 - 30 minut po požití závadného masa. Blokáda vazomotorických nervů společně s paralýzou hladké svaloviny cév se projevuje hypotenzí. Smrt nastává v důsledku paralýzy respiračních svalů. Specifická terapie neexistuje.

OTRAVA CIGUATOXINEM

Tento typ intoxikace vzniká po konzumaci různých druhů ryb a dalších živočichů, kteří žijí na korálových útesech tropických moří a které obsahují ciguatoxin (ciguateratoxin). Jeho chemická struktura není známa. Toxin zvyšuje permeabilitu membrány pro Na⁺ ionty. Název ciguatoxin je odvozen od mořského hlemýždě *Livona pica* (cigua), který se vyskytuje v mořích karibské oblasti a po jehož požití byla otrava pozorována. Jedovatost ryb souvisí s potravním řetězcem (větší dravé ryby koncentrují více toxické látky) a vyskytuje se sezónně. Předpokládá se, že toxin produkuje určitý druh dinoflagellat - *Gambierdiscus toxicus*, za možného původce jsou pokládány i určité druhy mořských řas, popřípadě bakterie. Na otravě se však podílí kromě ciguatoxinu ještě maitotoxin a scaritoxin. Klinický obraz otravy je tvořen příznaky gastrointestinálními (zvracení, vodnatý průjem, abdominální křeče), neurologickými řízu (parestézie) a někdy kardiovaskulárními (bradykardie, hypotenze). Typická bývá disociace pocitů tepla a chladu, ale vyskytuje se jen u 1/3 postižených pacientů. K úmrtí dochází zřídka, a to v důsledku deprese dechu a křečí. Terapie je symptomatická.

Jedy obojživelníků (Amphibia)

Obojživelníci (žáby, mloci) se řadí mezi pasivně jedovaté živočichy - jed je produkován kožními jedovými žlázami, které jsou rozmístěny nepravidelně v epidermis celého těla a na některých místech mohou tvořit i shluky. Kožní sekrety chrání tyto živočichy před mikrobiální a fungální infekcí. I když pro člověka nepředstavují velké nebezpečí, jsou některé toxiny z farmakologického a toxikologického hlediska zajímavé.

Řád Žáby (Anura)

U nás se mezi jedovavé žáby řadí žáby čeledi Ropuchovitých (Bufonidae):

- Ropucha obecná (*Bufo bufo*)
- Ropucha zelená (*Bufo viridis*)
- Ropucha krátkonohá (*Bufo calamita*)

Toxický účinek sekretu kožních žláz ropuch je často srovnáván s příznaky otravy digitalisovými glykosidy. Rozlišujeme tyto biologicky aktivní látky: bufotoxiny a bufogeniny, tedy látky příbuzné s rostlinnými aglykony glykosidů digitalisového typu, bufoteniny (většinou jde o deriváty indolu, mají halucinogenní účinek), bufothionin, adrenalin, noradrenalin, dále steroidy cholesterol, ergosterol, které nemají zvláštní význam, dále hydroxyalkylaminy 5-hydroxy-N-methyl-tryptamin a 5-hydroxy-tryptamin. Bufoteniny jsou basické dusíkaté sloučeniny (deriváty indolalkylaminů). Patří sem jejich deriváty bufothionin a dehydrobufotenin. Pro syntézu bufothioninu je výchozí látka tryptamin. Všechny indolalkylaminy vyvolávají zvýšení krevního tlaku. Bufotenin a 5-hydroxytryptamin (serotonin) dráždí dýchací centrum. Bufotenin vyvolává poruchy koordinace jako je pohyb v kruhu, ataxie, závratě. Hydroxyalkylaminy tlumí diurézu. Bufogeniny a jejich deriváty bufotoxiny jsou nízkomolekulární látky steroidní povahy. Bufotoxin obsahuje ve sterolovém základu kyselinu korkovou a arginin. Bufogeniny mají shodný účinek se srdečními glykosidy, které ovlivňují transport iontů v srdečním svalu, zvláště kalcia. Se stoupající koncentrací vápníku dochází k zesílené systole a prodloužené diastole. Vznikají srdeční arytmie, jako jsou extrasystoly, ventrikulární fibrilace, zástava srdce v systole. Předpokládá se, že *n.vagus* není drážděn. V našich podmínkách je toxický účinek sekretu kožních žláz ropuch omezen pouze v ojedinělých případech na možnou lokální iritaci kůže nebo zasažené sliznice. Za zmínku stojí rovněž jihoamerická žába *Phyllobates aurotenia*, jejíž kožní žlázy obsahují steroidní alkaloid batrachotoxin. Sekret je používán jihoamerickými Indiány jako základ šipového jedu. Mechanismus účinku batrachotoxinu spočívá v ovlivnění Na⁺ kanálu, kdy je prodloužena jeho aktivace. Jeho účinek antagonizuje tetrodotoxin a saxitoxin. Batrachotoxin je jedna z nejtoxičtějších látek: letální dávka po s.c. aplikaci u myši se pohybuje kolem 100 nanogramů a letální dávka pro člověka se odhaduje na méně než 200 mikrogramů. Ačkoliv je tento alkaloid pro své účinky na CNS i periferní nervový systém obecně klasifikován jako "neurotoxin", vykazuje výrazné účinky na srdce (arytmie až srdeční zástava). Zajímaví je rovněž alkaloid *histrionicotoxin*, který byl identifikován v sekretu kolumbijské žáby *Dendrobates histrionicus*. Tento alkaloid blokuje především iontový kanál spojený s cholinergním nikotinovým receptorem.

Řád Mloci (Caudata)

U nás žijí z čeledi Mlokovitých (Salamandridae) tyto zástupci:

- Mlok skvrnitý (*Salamandra salamandra*)
- Čolek velký (*Triturus cristatus*)
- Čolek obecný (*Triturus vulgaris*)

V kůži mloků jsou tři typy žláz a to hlenové, granulární a smíšené. Vlastní granulární žlázy i granulární žlázy smíšených žláz produkují sekrety obsahující jedové složky. Podílí se současně na tvorbě pachu. Tyto žlázy jsou na zádi hlavy (gll. parotidae), na ocase a po stranách hřbetu. U mloka skvrnitého tyto žlázy tvoří polštářky (ledvinový tvar) a kůže je v těchto místech žlutá s černými tečkami, což jsou vývody žlázových alveolů. Na basi všech žlázových buněk jsou buňky svalové, jejichž kontrakcí je vypuzován sekret a to sliz nebo toxin na povrch těla. Obojživelníci na našem území jsou pasivně jedovatí živočichové (nemají sdělný aparát). Sekret (slizová i jedová složka) mloků může na kůži a na sliznicích vyvolat zánět. Chemické složení a farmakologické vlastnosti jedu mloků a ropuch jsou jedny z nejvíce probádanými. Sekret jedových žláz mloků tvoří viskózní tekutina s aromatickou vůní. Mezi známé oddělené toxiny mloka skvrnitého (*Salamandra salamandra*) patří samandarin, samandaron, samandaridin. Kromě těchto složek jed obsahuje i alkaloidy a vysokomolekulární proteiny, které vyvolávají lokální reakci. Předpokládá se u nich hemolytický účinek. Samandarin je neúčinnější sloučeninou. Při perorálním podání může působit na CNS (paralytický účinek především na dýchací centrum). Drážděním vasomotorů v malých dávkách vyvolá zrychlení tepu a dechu, při vyšších dávkách dochází k zastavení srdeční činnosti. Čistý samandarin má silné lokální anestetické vlastnosti (terapeuticky se nevyužívá pro vyvolání lokální zánětlivé reakce). Z mloků stojí za povšimnutí také americký druh *Taricha torosa* produkující (?) tetrodotoxin, jehož obsah je charakteristický spíše pro některé druhy ryb (např. fugu). Chemická skladba a vlastnosti jedů čolků jsou méně prozkoumanými. Je známá reakce celého sekretu, tedy směsi sekretu slizových a jedových žláz. Jde pravděpodobně o látku bílkovinného charakteru, také amylázy, volné aminokyseliny, hemolyziny (termolabilní protein). Lokální reakce je stejná jako u sekretu mloků. Nejedolnější vůči jedu čolků je užovka a to zřejmě z důvodu možné získané imunity, protože čolci jsou součástí její potravy. Velkou skupinu látek obsažených v kůži různých druhů obojživelníků představují peptidy. Některé z nich se složením, popřípadě účinky podobají peptidům, které mají význam u teplokrevných živočichů: physalaemin vykazuje podobné účinky jako bradykinin - snižuje krevní tlak, zvyšuje permeabilitu kapilár a kontrahuje hladký sval.

Jedy hadů (Ophidia)

Z více než 3500 druhů hadů je přibližně 375 považováno za nebezpečné pro člověka. Jedovatí hadi jsou rozšířeni po celém světě, avšak existují i oblasti - především ostrovy, kde se vůbec nevyskytují (Irsko, Nový Zéland, Madagaskar). Více než 80% všech druhů hadů má jedovou žlázu. Tato žláza se vyvinula ze slinné žlázy a má zevně i vnitřně sekreční funkci. Jed tedy obsahuje produkty jak jedové, tak i slinné žlázy. Intoxikace je závislá na přítomnosti a stupni dokonalosti sdělného aparátu, tzv. jedových zubů .

Jed

Nativní toxin je silně viskózní tekutina, lepkavá, bílé až oranžové barvy a je buď čirá nebo zakalená. V tekutém stavu toxiny rychleji ztrácejí účinek díky vlastním proteolytickým enzymům a bakteriím. Nativní toxiny obsahují 20-25% sušiny. Sušina hadích jedů je tvořena z 90% až 98% bílkoviny. Složení jedů (*Colubridae* a *Viperidae*) je z 90% voda a 5-15% jsou enzymy, proteiny, peptidy a aminokyseliny. U všech jmenovaných základních skupin byly prokázány tyto toxiny:

- neurotoxiny
- kardiotoxiny
- vasoaktivní -cirkulační toxiny
- hemolysiny -složky ovlivňující srážení krve

U jednotlivých čeledí jsou zastoupeny v různém poměru a kvantitě a může dokonce odlišovat u zástupců uvnitř čeledě. Hlavní toxickou složku tvoří enzymy, které v podstatě obsahují jmenované toxiny (neurotoxiny, cytotoxiny, koagulační toxiny atd.).

Peptidy

Neurotoxiny Jsou přítomné zejména v jedu hadů čeledi Colubridae. Jde o bazické peptidy o molekulové hmotnosti kolem 6000 - 7000. Mají antigenní strukturu a jejich účinky jsou inhibovány specifickým antisérem. Selektivně obsazují nikotinové receptory a blokují podobně jako d-tubokurarin vazbu endogenního acetylcholinu. Kvůli velmi nízké disociační konstantě toxinu trvá paralýza dlouho. Např. a-bungarotoxin se váže prakticky ireverzibilně na receptor. V experimentální farmakologii se používá ke studiu nikotinových receptorů.

Kardiotoxiny Tato skupina peptidů přítomných rovněž v jedu čeledi Colubridae, má svůj název odvozen od účinku, který byl poprvé pozorován na izolovaném srdci. Dále tyto látky zvyšují permeabilitu membrán pro ionty, např. erytrocytů, příčně pruhované nebo hladké svaloviny. Podporují uvolnění histaminu ze žírných buněk. Podobně jako mellitin včelího jedu, zvyšují kardiotoxiny schopnost fosfolipázy A štěpit membránové fosfolipidy, pravděpodobně tím, že zpřístupní substrát pro enzym.

Enzymy

V hadích jedech bylo nalezeno velké množství enzymů (kolem 25), které slouží především k natrávení potravy. Hyaluronidáza snižuje viskozitu pojivové tkáně a umožňuje dalším složkám jedu penetrovat do tkáně. Fosfolipázy v hadím jedu (podobně jako u blanokřídých) jsou především typu A. Z fosfolipidů buněčných membrán odštěpují lysolecitin a dále vznikají mastné kyseliny. Toxicita fosfolipáz závisí na přístupnosti fosfolipidů v jednotlivých orgánech: některé fosfolipázy působí hlavně neurotoxicky, jiné mytoxicky a další např. hemolyticky. Za příklad neurotoxických fosfolipáz může sloužit b-bungarotoxin, který se nachází spolu s a-bungarotoxinem v jedu některých kraitů (Python), taipoxin z jedu australských hadů, crototoxin, izolovaný z jedu brazilských chřestýšů. Proteolytické enzymy katalyzují rozklad tkáňových proteinů. V jedu jednoho druhu bylo nalezeno několik proteáz (nejméně 5). Zvláště bohatě jsou obsaženy v jedu zmijovitých (Viperidae), popřípadě chřestýšovitých (Crotalidae) a tím je determinován klinický obraz otravy: poškození tkáně a oběhové poruchy. Peptidázy kromě nespecifické proteolýzy aktivují kininový systém, popřípadě působí jako koagulačně aktivní látky, zasahující do srážení krve, a to jak ve smyslu jejího snížení (vznik krvácivých stavů), tak i ve smyslu jejího urychlení a zvýšení (tvorba trombů). Jedy mají několik složek, které zasahují do různých fází koagulačního mechanismu :

- toxiny s tromboplastickou aktivitou
- toxiny s trombinovou aktivitou
- vantikoagulační toxiny (fibrinogenolytické, fibrinolytické a další)

U některých druhů chřestýšů se v jedu nacházejí látky podobné trombinu, které při vniknutí do systémové cirkulace v kombinaci s vaskulárním poškozením vyvolávají konsumptivní koagulopatii s následným vznikem četných mikrotrombů. Z jedu indické zmiže *Vipera russeli* se terapeuticky využívají enzymy, které za přítomnosti Ca^{++} a fosfolipidů, aktivují faktor X na Xa. Další látky odbourávají srážecí faktory, např. fibrinogen a tak snižují krevní srážlivost. Některé se pro své defibrinační účinky používají při terapii trombóz. Jedná se o ankrod, což je složka hadího jedu z *Calloselasma rhodostoma* (Crotalidae). Pro stejný efekt se využívá reptiláza izolovaná z jedu *Bothrops jararaca*. Proteázy způsobující deendotelizaci krevních a lymfatických kapilár se nazývají hemorrhaginy. Jsou charakterizovány přímým účinkem toxinu na cévní endotel. Nemají antigenní strukturu a jejich účinek není inhibován antisérem. Simultánní působení specifických a nespecifických proteáz s fosfolipázou navozuje tkáňové poškození provázené hemoragiemi a oběhovými poruchami. Cirkulační toxiny mají přímý dilatační účinek na periferní cévy, vzniká prudký pokles krevního tlaku a cirkulační šok. Toxické složky jedu uvolňují z tkání histamin a bradykinin, které působí rovněž dilatačně na hladkou svalovinu cév a ve vyšších dávkách ji paralyzují. Bradykinin je přítomen i v jedu. Intoxikace Klinické příznaky otravy závisí na druhu jedovatého hada, jeho stáří (se stářím se mění aktivita žlázy), poměru jednotlivých složek jedu, množství toxinu vpraveného do organismu, doby a počtu kousnutí, způsobu uštknutí (nejnebezpečnější je uštknutí do hlavy, krku, zásah do větší cévy) i na organismu oběti: zdravotním stavu, věku,

Čeď Colubridae (kobry, mamby)

Po jedech užovkovitých (s výjimkou mořských hadů) jsou na základě složení jedu (převažují neurotoxiny a kardiotoxiny) očekávány jen nepatrné lokální reakce. Mnohem častěji se dostavuje paralýza končetin, laryngu, dýchacích svalů (podobná jako po podání d-tubokurarinu), která může bez včasného ošetření končit smrtí. Vědomí bývá i v terminálním stadiu zachované. Některé druhy kober (tzv. spitting cobra) jed plivore. Míří na oči oběti a místa zásahu leží v okruhu až 5 metrů. Intoxikace se projevuje konjunktivitidou, bolestivostí, v některých případech ulceracemi rohovky s možným trvalým oslepnutím.

Čeľad' Crotalidae (chřestýši)

Uštknutí (někdy dokonce smrtelné) těmito druhy hadů jsou častá v Severní Americe. Na rozdíl od předchozí skupiny hadů bývá výrazná lokální reakce s těžkými hemoragiami až nekrózami (dochází až k obnažení dlouhých kostí na končetinách). Za tyto účinky zodpovídají proteolytické enzymy. Pro celkovou reakci je charakteristická koagulopatie a hypovolemický šok. Snad jedině mozek je rezistentní k přímému toxickému účinku tohoto hadího jedu.

Čeľad' Viperidae (Zmijovití)

Jedy těchto hadů obsahují hlavně hemoraginy, cirkulační toxiny a koagulačně aktivní látky, dále neurotoxiny s převážně centrálním účinkem. Po uštknutí zmijemi se dá (podobně jako u chřestýšů) očekávat silná lokální reakce - edém, vystřelující bolest a hemoragie v okolí rány. Celková reakce je provázena zejména poruchou koagulace (hemoragická diatéza). V našich podmínkách při kousnutí zmijí obecnou - *Vipera berus* (viz fotografie) dochází většinou pouze k lokální reakci, která je charakterizována tlakovou bolestí, otokem (způsoben paralýzou lymfatických cév), při větší reakci může nastat bolest regionálních mízních uzlin. U citlivých jedinců se mohou dostavit i celkové příznaky. Většinou se jedná o anafylaktický šok. Další příznaky jako jsou poruchy krevního oběhu (cirkulační šok), kontrakce hladkého svalstva v GIT a bronchů vlivem histaminu a následná asfyxie, kolika, průjem, zvracení, v pozdějším stádiu centrální paralýza, kóma se objevují jen u ostatních druhů čeledě Viperidae. Terapie Uštknutí jedovatým hadem vyžaduje rychlý terapeutický zásah, opožděná nebo neadekvátní léčba může mít tragické následky. Terapie je založena na následujících dvou základních postupech. Zabránění rychlé absorpci Ukazuje se, že některá opatření v rámci první pomoci, např. incise, odsání, v některých případech vypálení rány, kryoterapie, význam nemají a někdy dokonce zhorší stav pacienta. Většinou se doporučuje včasné zaškrcení celé končetiny nad ranou širokým škrtidlem, které je nutno po 10 minutách asi na 1/2 minuty povolit. Po 1/2 - 1 hodině se zaškrcení odstraňuje úplně. Tímto způsobem je sice sníženo systémové rozšíření jedu, avšak na druhé straně je zvýšená koncentrace toxinů v místě uštknutí, což může způsobit rozsáhlejší nekrózy (zejména se to týká zmijí a chřestýšů). Protože aktivní pohyb urychluje vstřebání a distribuci jedu, je důležité zklidnit pacienta a postiženou končetinu znehybnit ve snížené poloze. Podání specifického antiséra Antisérum obsahuje neutralizující protilátky proti proteinovým komponentám jedu. Používá se buď antisérum obsahující protilátky proti jedné antigenní složce (monovalentní) nebo častěji s protilátkami proti více antigenům (polyvalentní). Lepší terapeutické výsledky souvisí s jeho včasným podáním (během 1 - 4 hodin po uštknutí), i když účinek bývá patrný i za 24 hodin. Vzhledem k tomu, že se jedná o koňské sérum, je třeba počítat s nejrůznější hypersenzitivní reakcí (anafylaktický šok, sérová nemoc). Např. při uštknutí zmijí je poměr užitek/riziko tak nepříznivý, že k podání antiséra (globulitum antivipericum) se přistupuje většinou pouze u dětí do 10 let, nebo u dospělých jen ve vyjímečných případech. Další terapie je symptomatická. Např. při selhávání dechu se provádí řízené dýchání, bolest se tlumí analgetiky, atd. Dříve doporučované kortikosteroidy jsou prospěšné pouze u sérové nemoci. Při zasažení oka "plivající kobrou" je třeba co nejdříve a důkladně vymýt spojivkový vak vodou. Lokálně aplikované specifické antisérum nevykazuje potřebné účinky, místně se podávají pouze antibiotika.