

BEVEZETÉS A TOXIKOLÓGIÁBA

I. Mi a toxikológia? – Tudomány és szakma

1. Tudomány, amely testidegen vegyületek (xenobiotikumok) és a szervezet *kölcsönhatását* két oldalról vizsgálhatja, így - ebből a szempontból - két ága van:

a. Toxikodinámia: vegyületeknek a szervezetre gyakorolt **káros, ártalmas** (= **mérgező, toxikus**) hatásait tanulmányozza; jellemzi a toxikus *hatásokat* (azok megnyilvánulási formáit, dózis-függését, időbeli lefolyását, reverzibilitását), a hatásokat befolyásoló tényezőket, a hatások mechanizmusát, stb.

b. Toxikokinetika: a szervezetnek a károsító vegyületre gyakorolt hatását tanulmányozza; vagyis jellemzi az ártalmas (mérgező) vegyület sorsát a szervezetben (felszívódását, eloszlását, átalakítását és kiválasztását); e folyamatok befolyásoló tényezőit, mechanizmusait, stb.

2. Szakma, amelynek két fő (de nem mereven elkülönülő) tevékenységi köre van:

a. Kísérletes toxikológia – kísérleti állatokon és in vitro biológiai modelleken (pl. sejteken) végzett kutatómunka, amely lehet:

- **Alap kutatás:** toxikodinámiai és toxikokinetikai mechanizmusok feltárása kutatóintézetekben, egyetemeken.
- **Alkalmazott kutatás:** kereskedelmi forgalmazásra szánt vegyületek (pl. gyógyszerek, peszticidek) toxikodinámiájának és toxikokinetikájának leíró jellemzése, abból a célból, hogy a vizsgálati eredmények alapján forgalomba hozatali engedélyt kérjenek az arra illetékes hatóságtól (pl. OGYI, FVM). Ez a munka a gyártók (pl. gyógyszergyárak, növényvédőszer gyárak) toxikológiai laboratóriumában, vagy a gyártók által megbízott szerződéses kutatólaboratóriumokban folyik, illetékes hatóságok által megfogalmazott irányelvek szerint.

b. Alkalmazott toxikológia – szakmai tevékenység, amelynek számos *ága* van eltérő *feladatokkal*:

- **Klinikai toxikológia:** emberi mérgezések diagnosztizálása, kezelése
- **Foglalkozási toxikológia:** munkahelyi vegyi anyagokkal (peszticidek, oldószerek, fémvegyületek) történő mérgezések megelőzése, diagnosztizálása
- **Igazságügyi toxikológia:** kriminális háttérű balesetek és halálesetek esetén mérgezés igazolása, vagy kizárása (döntően analitikai tevékenység)
- **Környezet-toxikológia (ökotoxikológia):** a természetes környezetünkben élő élőlények (vadak, halak, madarak, méhek, stb.) a környezetet szennyező vegyi anyagokkal (pl. peszticidek) történő mérgezésének megelőzése, igazolása, elhárítása
- **Szabályozás-toxikológia:** a szabályozás-toxikológusok egyrészt toxikológiai vonatkozású, a kémiai biztonságot érintő szabályokat alkotnak (pl. gyógyszerbiztonsági (toxikológiai) vizsgálatok szakszerű elvégzését szabályozó előiratokat fogalmaznak meg és rendszeresen felülvizsgálják azokat), másrészt a szabályok alkalmazását ellenőrzik (pl. az előiratok alapján végzett gyógyszerbiztonsági (toxikológiai) vizsgálatokat szakértőként elbírálják).

- Szabályozás-toxikológusok egyrészt állami intézmények, *hatóságok* alkalmazottai. Ilyen hatóságok pl. az OGYI (Európában az EMEA, az USA-ban a FDA) a gyógyszerek engedélyezése terén, valamint az FVM (Európában az ECHA, az USA-ban az EPA) a növényvédő szerek engedélyezése terén.

Jelentős részben a szabályozás-toxikológusok felelőssége, hogy biztonságos gyógyszerek, peszticidek kerülhessenek forgalomba. Pl. Frances Oldham Kelsey, az FDA munkatársának óvatosságán múltott az, hogy a thalidomid nem került forgalomba az Egyesült Államokban. - Olvasd el a történetet a Wikipédiában!

- Ugyanakkor a gyógyszereket és növényvédő szereket kifejlesztő cégek is alkalmaznak az általuk végzett/végeztetett toxikológiai vizsgálatok szabályszerűségét és minőségét ellenőrző szakembereket, ún. *auditorokat*. Ezek között lehetnek szabályozás-toxikológusok is.

II. Milyen vegyületek tartoznak a toxikológia tárgykörébe?

Paracelsus (1493-1541):

„Minden vegyület mérgező, nincs olyan, ami nem mérgező. Csak a dózis az, ami teszi mérgezővé.”

Paracelsus törvényéből 2 következtetés vonható le:

1. Nincs olyan vegyület, amely igen nagy expozíció esetén ne lenne ártalmatlan.

- pl. O_2 : oxigén toxicitás: - Búvárban – központi idegrendszeri zavar (szédülés, hányás, konvulzió)
 - Tartósan O_2 -kezelt újszülöttben – retinakárosodás (Fibroplasia retrolentalis)
 - Tartósan O_2 -kezelt felnőttben – Bronchopulmonaris dysplasia

H_2O : vízmérgezés. Ecstasy (MDMA) fogyasztó fiatalok halálát okozta!!!

Mechanizmus: az MDMA növeli az ADH szekréciót → vízretenció + nagyfokú vízfogyasztás
 → extracelluláris hyponatremia és hyposmolalitás
 → sejtek vízfelvétele ozmózással → agyödéma

2. Minden vegyület alkalmazható biztonságosan, ha az expozíciót limitáljuk.

- pl.: Botulinus toxin (A Cl. botulinumnak az acetilkolin felszabadulását gátló, bénulást okozó toxinja)
 - a legpotensebb mérgező vegyület – halálos adagja egérben 10 ng/kg iv.
 - mégis alkalmazható torticollis, blepharospasmus és igen erős hónalji izzadás helyi kezelésére!

III. Ha minden vegyület mérgező, akkor mindegyik veszélyes az egészségre? Veszélyesség és toxicitás.

1. Egy vegyület veszélyességének (itt: az életet vagy az egészséget veszélyeztető voltának) valóban egyik döntő meghatározója annak **toxicitása**.

1/a A toxikus hatás legdrámaibb megnyilvánulása a **letalitás**. Vegyületek **akut letalitását** számszerűen az **LD₅₀ értékkel** jellemezzük.

Az LD₅₀ az a dózis, amely az állatok 50 %-ának pusztulását okozza egyszeri adása után 2 héten belül.

Különböző vegyületek LD₅₀ értéke igen széles, legalább 1 milliárdszoros tartományt ölel át (1. táblázat).





1. táblázat. Néhány vegyület LD₅₀ értéke egérben

Vegyület	LD ₅₀ (mg/kg)
Botulinus toxin	0,00001
Dioxin (TCDD)	0,01
Tetrodotoxin	0,10
d-Tubokurarin	0,5
Nikotin	1
Strychnin-szulfát	2
Picrotoxin	5
Arzén-trioxid	15
Fenobarbitál-nátrium	150
Morfin-szulfát	500
Ferro-szulfát	1.500
Nátrium-klorid	4.000
Etilalkohol	10.000

Az LD₅₀ érték állatkísérletben viszonylag könnyen meghatározható. Ezért szokás a vegyületeket az LD₅₀ értékük alapján minősíteni, veszélyességi osztályokba sorolni. A 2. táblázat azt mutatja be, hogy hogyan osztályozzák és jelölik (a csomagoláson) a vegyületeket LD₅₀ értékük alapján. Ezt az ENSZ égisze alatt kidolgozott (globálisan harmonizált) rendszert (GHS) átvette a European Chemical Agency (ECHA) és Regulation on Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixtures c. dokumentumban (röviden CLP) tette közzé 2008-ban.

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32008R1336:EN:NOT>

2. táblázat. Vegyületek osztályozása és jelölése a Globálisan Harmonizált Rendszer (GHS) szerint patkányokon meghatározott akut orális letalitásuk alapján

Category 1	Category 2	Category 3	Category 4	Category 5
LD ₅₀ <5 mg/kg	LD ₅₀ 5-50 mg/kg	LD ₅₀ 50-300 mg/kg	LD ₅₀ 300-2000 mg/kg	LD ₅₀ 2000-5000 mg/kg
				Képileg nem jelölt
Danger <i>Fatal</i> if swallowed	Danger <i>Fatal</i> if swallowed	Danger <i>Toxic</i> if swallowed	Warning <i>Harmful</i> if swallowed	Warning <i>May be harmful</i> if swallowed
Pl.: vörös foszfor	Pl.: KCN, TISO ₄ , strychnin, paration	Pl.: As ₂ O ₃ , HgCl ₂ , NaF, CdCl ₂ , nikotin, paraquat, dichlorvos	Pl.: 2,4-D, phenol, diquat, malation	Pl.: NaCl, acetonitril, diklórmétán, etilénglikol

Megjegyzések: 1. Illékony, ill. bőrről felszívódó vegyületeket akut inhalációs és dermális toxicitásuk alapján is minősítik (LC₅₀). 2. Nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy még az 5. csoportba sorolt vegyületekkel (pl. etilénglikollal) is történhetnek súlyos emberi mérgezések.

1/b. Nyilvánvaló azonban, hogy az akut letalitás (LD₅₀) csak egyik mutatója lehet egy vegyület toxicitásának, ugyanis *a toxicitást (és veszélyességét is) más jellemzők is meghatározzák.* Ilyenek pl., hogy:

- *Szubletális adagban* okoz-e a vegyület súlyos, esetleg irreverzibilis károsodást? (A metanol azért is veszélyes, mert már 10 ml elfogyasztása is irreverzibilis n. opticus károsodást és vakságot okozhat.)
- Egyszeri vagy ismételt *expozíció után* okoz-e a vegyület ún. késői vagy krónikus károsodást, esetleg karcinogén hatást? (Pl. a vinil-klorid és az azbeszt nem az akut toxikus hatásuk, hanem daganatkeltő hatásuk miatt veszélyesek - a vinil-klorid hepaticus angiosarcomát, - az azbeszt pleurális mesotheliomát okozhat).

Ennek megfelelően a GHS (ill. európai néven a CLP) nem csak akut toxicitásuk, hanem más toxikus hatásuk alapján is osztályozza és jelöli a vegyszereket (bőr-, szem-, légúti irritáló hatás; mutagén, karcinogén, reprodukciós-toxicitás; speciális szervkárosító hatás egyszeri, ill. ismételt expozícióra, aspirációs veszély).

2. Egy vegyület veszélyességét az *egészségre* nem csak toxicitása határozza meg, hanem még két tényező is:

- *A vegyülettel való expozíció felismerhetősége és elkerülhetősége.*
Nyilvánvaló, hogy egy vegyület veszélyességét növeli, ha az expozíció nehezen észlelhető. Pl.: A CO, a NO₂ és a H₂S mérges gázok, mégis a H₂S *azért is* veszélytelenebb, mert záptojás szaga miatt észlelhető. (A szagtalan CO karboxi-hemoglobinémiát, hipoxiát és halált okozhat, a NO₂ pedig az ún. „siló-munkás betegséget” válthatja ki, amely az expozíció után csak órák múlva jelentkező tüdőödémával jár.)
- *Expozíció esetén, a vegyület-okozta károsodás elhárításának lehetősége.*
Egy vegyület veszélyességét csökkenti, ha van lehetőségünk toxikus hatásának mérséklésére. Pl.: A benzodiazepin túladagolás *azért is* kevésbé veszélyes, mint a barbiturát-mérgezés, mert a benzodiazepinek hatása flumanezillel antagonizálható. – Permetezőszerek közül a *szerves foszforsavészter típusú rovarölőknél* veszélyesebb a paraquat (Gramoxon®) gyomirtószer. A szerves foszforsavészter mérgezés általában jól befolyásolható antidótumokkal (atropin + kolinészteráz reaktiváló obidoxim). Ezzel szemben 10-15 ml tömény Gramoxon oldat elfogyasztása napokon belül befolyásolhatatlanul vezet tüdőkárosodáshoz, légzési elégtelenséghez és halálhoz. (A paraquatot Magyarországon betiltották, de több országban még engedélyezett. 1999-ben Koreában 154 mérgezést és 66 halálesetet okozott!)

Összefoglalva, egy vegyület egészségre való veszélyességét meghatározzák:
1. a vegyület toxicitása, **2.** az expozíció felismerhetősége és elkerülhetősége,
3. a vegyület-okozta károsodás elhárításának lehetősége.

IV. Ha minden vegyület mérge, akkor miért adhatunk egyeseket (a gyógyszereket) mégis embereknek?

Mert a vegyületek némelyike előnyös, jótékony hatással is bír: csillapítja a fájdalmat, érzéstelenít, megnyugtat, elaltat, csökkenti a magas vérnyomást, a lázat, a szérum koleszterin-szintet, elpusztítja a kórokozót vagy a daganatsejtet. Ezért ezek felhasználhatók lehetnek gyógyításra.

Az előnyös hatású vegyületeket valaha véletlen megfigyelés kapcsán fedezték fel (pl. aszpirin), ma szisztémás kutatás, molekulatervezés, állatkísérletes és in vitro farmakológiai vizsgálatok eredményeként találják meg (pl. COX2 gátlók). Az így talált farmakológiailag aktív vegyületeket tehát az jellemzi, hogy

- nem csak káros, ártalmas, *toxikus* hatásuk van (mint minden vegyületnek),
- hanem előnyös, potenciálisan *terápiás* hatásuk is van!

A farmakológiailag aktív vegyületek közül kerülhet ki a gyógyszerjelölt, amely majd érdemesnek látszik a humán kipróbálásra.

Ki teheti a farmakológiailag aktív vegyületet gyógyszerjelöltté?

A *toxikológus*, aki bizonyítja – gyógyszerbiztonsági (toxikológiai) vizsgálatok végzésével – hogy *a gyógyszerjelölt vegyület káros hatása csak lényegesen nagyobb dózisban jelentkezik, mint az előnyös farmakológiai hatása*, ezért a vegyület biztonságosan alkalmazható lehet gyógyításra.

A gyógyszerfejlesztés folyamata sematikusan:

<i>Vegyész</i>	→	VEGYÜLET
<i>Farmakológus</i>	→	FARMAKOLÓGIAILAG AKTÍV VEGYÜLET
<i>Toxikológus</i>	→	GYÓGYSZERJELÖLT
<i>Klinikai farmakológus</i>	→	GYÓGYSZER

Gyógyszerbiztonsági vizsgálatnak két fő célja van:

- a farmakológiailag aktív vegyület
 - toxikus hatásainak jellemzése (megnyilvánulás, időbeli lefolyás, reverzibilitás), és
 - a toxikus dózis-tartományának megállapítása

A gyógyszerbiztonsági (toxikológiai) vizsgálatok eredményeiből állapítható meg, *hogyan milyen a viszony a farmakológiailag aktív vegyület*

- *farmakológiai hatásokat kiváltó dózis-tartománya, és*
- *a toxikus hatásokat kiváltó dózis-tartománya között.*

Többek között ebből a viszonyból becsülhető meg, hogy a farmakológiailag aktív vegyületből lehet-e biztonságos gyógyszer (gyógyszerjelölt), mert ha igen, akkor humán kipróbálásra (ún. Fázis-I vizsgálatok) bocsájtható lehet.

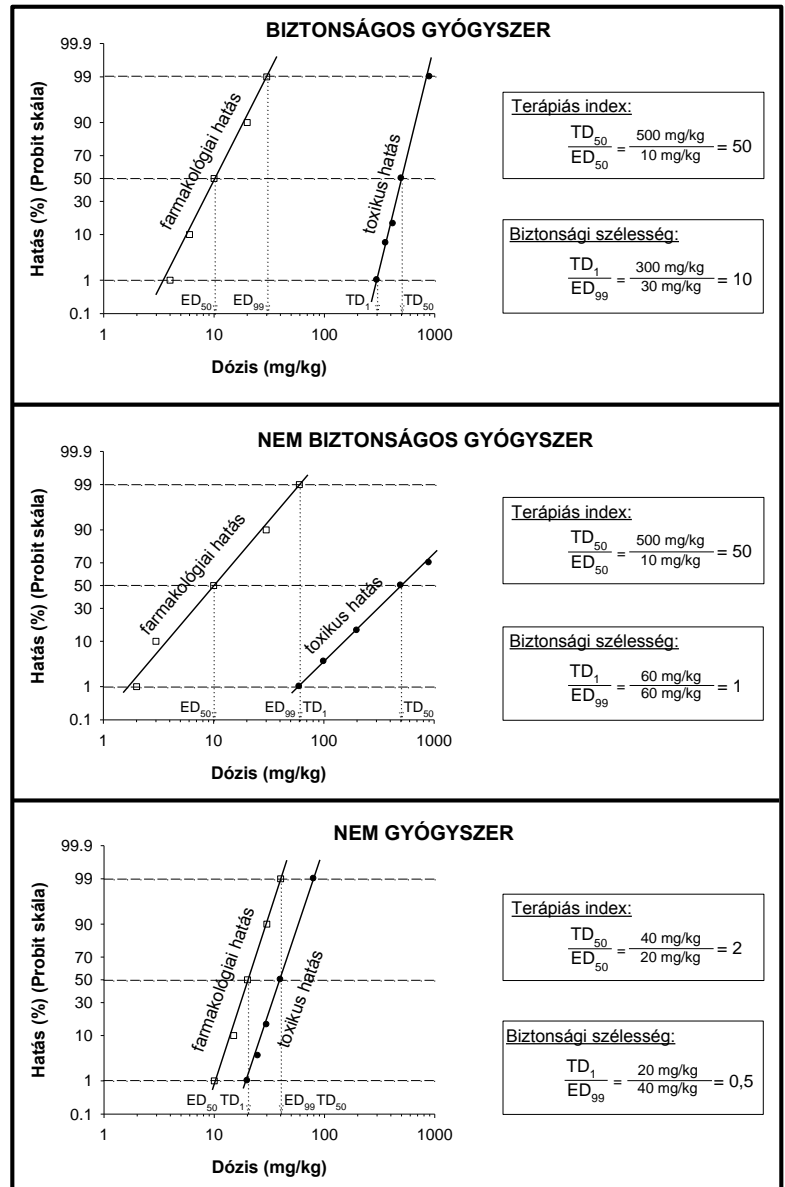
A következő ábra szemlélteti, hogy milyen a viszony a farmakológiai hatásokat produkáló dózistartomány, valamint a toxikus hatásokat kiváltó dózis-tartomány biztonságos és kevésbé biztonságos gyógyszerek esetén, továbbá azt, hogy e viszonyt számszerűen milyen mutatókkal jellemzik.

Biztonságos gyógyszer:**Terápiás dózis-tartomány**
<< Toxikus dózis-tartomány

- Pl.: - H₂ receptor gátlók
 - Benzodiazepinek
 - Paracetamol

Nem biztonságos gyógyszer:**Terápiás dózis-tartomány**
(<) Toxikus dózis-tartomány

- Pl.: - Digoxin
 - Morfin
 - Barbiturátok
 - Alkiláló daganatgátlók



A gyógyszer biztonságosságát a *terápiás (farmakológiai) és toxikus dózistartományaik viszonyával* jellemezzük. Ennek a viszonynak két fontos mutatója van: **a terápiás index és a biztonsági szélesség.**

Egy gyógyszer terápiás indexe a *fél-hatásos* toxikus dózis és *fél-hatásos* terápiás (farmakológiai) dózis hányadosa, biztonsági szélessége pedig a *minimális* toxikus hatást kiváltó dózis és a *közel-maximális* terápiás (farmakológiai) hatást kiváltó dózis hányadosa.

$$\text{Terápiás index} = TD_{50} : ED_{50}$$

$$\text{Biztonsági szélesség} = TD_1 : ED_{99}$$

- Egy vegyület terápiás indexe nagyobb szám, mint a biztonsági szélessége.
- Két vegyület összehasonlításakor az minősíthető biztonságosabbnak, amelynek nagyobb mind a terápiás indexe, mind a biztonsági szélessége.
- Előfordulhat azonban, hogy *két vegyület terápiás indexe hasonló*. Ez áll fenn pl. a fenti ábra felső és középső rekeszében bemutatott képzeletbeli gyógyszerek esetében: mindkettő terápiás indexe 50. Lehetséges, hogy ilyen esetben is a *két vegyület biztonsági szélessége eltér*, ezzel jelzi melyik a biztonságosabb. Az ábra felső és középső rekeszében illusztrált szerek biztonsági szélessége 10, ill. 1, vagyis az előbbi sokkal biztonságosabb az utóbbinál. Ezért állítható, hogy:

A biztonsági szélesség jobban jelzi egy gyógyszer biztonságosságát, mint a terápiás index.

A gyógyszerek biztonságossága mindig relatív!

Még a terápiás indexük és biztonsági szélességük alapján biztonságosnak mondható benzodiazepinekkel és paracetamollal is követnek el öngyilkosságokat terápiás adagjuk 20-100-szorosának bevitelével. (A paracetamol terápiás dózisa 0,5 g, májkárosodást pedig 12 g feletti adag okoz nem-alkoholista felnőttben. Az alkoholisták érzékenyebbek!)

Ezzel kapcsolatban ismét idézhető Paracelsus:

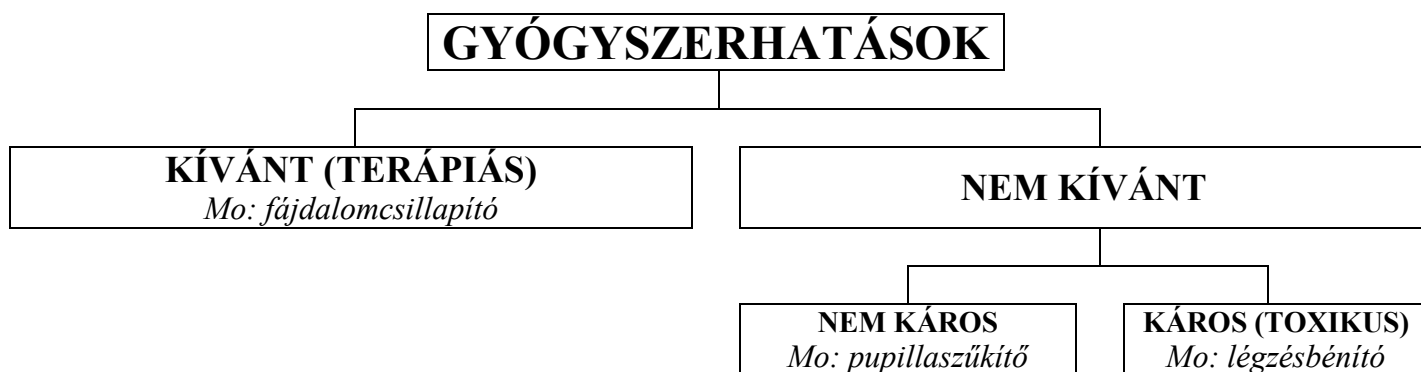
*Minden vegyület mérge, nincs olyan, ami nem mérge.
Csak a dózis az, ami nem teszi mérgezővé.*



Appendix:

A gyógyszerek hatásainak osztályozása

Gyógyszereknek a kívánt (terápiás) hatásaik mellett nem kívánt hatásaik is vannak. Ezek egy része ártalmas (toxikus) hatás lehet.



Ez az osztályozás nem abszolút, hanem a terápiás cél függvénye!

Pl.: • A morfin légzésbénító hatása

- csaknem mindig káros (toxikus) hatásnak minősül,
- de terápiás hatás akut balszív-elégtelenség-okozta tüdőödéma esetén, mert a légzési munka csökkentésével mérsékelhető a szív megterhelése.

• A morfin obstipáló hatása

- gyakran *nem-kívánt, esetleg káros*, – ha a cél fájdalomcsillapítás
- de *terápiás* hatás is lehet: ópium a „belek nyugalomba helyezésére”(egykori indikáció)

Vedd észre:

Ebben az osztályozásban nem szerepel a *mellékhatás* megjelölés!

A mellékhatás ugyanis több fogalmat is jelenthet (pl. fő- és mellékhatás, vagy mellékhatás = káros hatás).

A mellékhatás megnevezés tehát nem egyértelmű, ezért kerülése célszerű.

Helyette pontosabb a fenti osztályozáson alapuló terminológia.