

### 3. CHEMICKÉ LÁTKY EXOGÉNNEHO PÔVODU AKO PRÍČINY CHORÔB

*Rácz Oliver, Ništiar František, Tomori Zoltán\*, Kuchta Milan\* a Lovasová Eva\**

#### 3.1 VŠEOBECNÝ PREHĽAD JEDOV A XENOBIOTÍK

Ľudské telo sa permanentne dostáva do kontaktu s celým radom chemických látok. Niektoré z nich sú pre život nepostrádateľné, iné zase môžu poškodzovať biologické makromolekuly a vyvolať poškodenie zdravia. Delenie na „dobré“ a „zlé“ chemické látky je však len didaktické zjednodušenie. V mnohých prípadoch tá istá substancia je pre život v malých dávkach nepostrádateľná, ale vo vyšších dávkach môže vyvolať poškodenie zdravia (napr. selén, chróm a iné).

Látky cudzie ľudskému organizmu nazývame **xenobiotiká**. Látky, ktoré už v nízkych alebo stopových množstvách môžu vyvolať zdravotné problémy nazývame **jedy** alebo **toxíny** a ich účinkami sa zaoberá **toxikológia**. V minulosti v popredí záujmu toxikológie boli predovšetkým akútne otravy, ale v poslednej dobe sa neustále zvyšuje význam chronických intoxikácií vyvolaných akumuláciou rôznych látok zo znečisteného životného prostredia. Na prelome tisícročia predstavujú **polutanty** závažný problém pre celé ľudstvo. Účinky polutantov môžu byť nepriame. Napríklad chlorofluorokarbóny (CFCs) alebo freóny používané ako stabilné a netoxické plyny v chladiacich zariadeniach, rozprašovačoch a v priemysle narušujú ozónovú vrstvu stratosféry. Oxid uhličitý – CO<sub>2</sub> je normálnou zložkou vzduchu. Pomalý vzostup jeho koncentrácie v atmosfére (od roku 1960 o 12%) zatiaľ nemá priamy následok na zdravie ľudí a zvierat ale vyvoláva tzv. **skleníkový efekt** – zmeny v tepelnej rovnováhe atmosféry. Následkom toho dochádza ku globálnemu zvýšeniu teploty čo môže mať svoje následky na biosféru už o niekoľko rokov. Novým problémom je chemický a biologický terorizmus<sup>1</sup>

**Toxické látky a otravy** môžu byť klasifikované z rôznych aspektov (tab. 3.1 až 3.3). Cieľom učebnice patologickej fyziológie nie je opis všetkých dôležitých jedovatých látok a otráv – v tejto kapitole sa zaoberáme len vybranými príkladmi otráv a účinkami alkoholu a fajčenia na ľudský organizmus.

Dôležitým údajom o toxicite látky je **LD<sub>50</sub>** (LD = letálna dávka, dosis lethalis), vyvolávajúca 50%-ný letálny účinok. Ďalšie dôležité parametre sú: najvyššia dávka látky, ktorá nevyvolá žiadny účinok na organizmus (*no effect level*, **nel**) a najvyššia tolerovateľná denná dávka (*acceptable daily intake*, **adi**). Pre jednotlivé požívatiný boli určené **maximálne prípustné koncentrácie** (MPK, *permissible level*) určitých látok v mg/kg požívatiný. Sú zakotvené v legislatíve a výrobcovia ich musia rešpektovať.

**TAB. 3.1.**

#### KLASIFIKÁCIA JEDOVATÝCH LÁTKOK PODĽA STUPŇA TOXICITY

STUPEŇ	SMRTEĽNÁ DÁVKA	CHARAKTERISTIKA
1	> 15 g/kg	netoxická látka
2	5 – 15 g/kg	slabo toxická
3	0,5 – 5 g/kg	mierne toxická
4	50 – 500 mg/kg	veľmi toxická
5	5 – 50 mg/kg	extrémne toxická
6	< 5 mg/kg	super toxická

**TAB. 3.2.**

#### KLASIFIKÁCIA JEDOVATÝCH LÁTKOK PODĽA MIESTA VSTUPU JEDU DO TELA

DÝCHACÍ TRAKT	(PLYNY, VÝPARY, AEROSÓLY)
TRÁVIACI TRAKT	(VÄČŠINA)
NEPORUŠENÁ KOŽA	(ORGANOFOSFÁTY, JEDOVATÉ LÁTKY V MASTIACH)
PORUŠENÁ KOŽA	(VČELÝ JED, HADÍ JED)
PLACENTA	(Z MATKY NA PLOD – NAPRÍKLAD ALKOHOL)

\* Tomori Z, Kuchta M a Lovasová E sú spoluautori podkapitoly o fajčení.

<sup>1</sup> Pre záujemcov o túto tému odporúčame knihu: Ništiar F: Bioterorizmus – zhubný nádor tretieho tisícročia. Amicus Košice, 2002, 134 s

### TAB. 3.3

#### PRÍKLADY NIEKTORÝCH DÔLEŽITÝCH JEDOV PODĽA CHEMICKEJ ŠTRUKTÚRY

##### ANORGANICKÉ JEDY

###### KOVY A ICH ZLÚČENINY (AJ ORGANICKÉ)

Olovo, ortuť, kadmium, chróm, berílium, arzén, bizmut, striebro, zlato, mangán a iné

###### NEKOVY

Kyanovodík, kyanidy, nitrity a nitrozlúčeniny, niektoré fluoridy, selén, azbest

###### PLYNY

Oxid uhoľnatý, sírovodík, sírouhlík, fosgén, chlór

###### SILNÉ KYSELINY A LÚHY

Kyselina soľná, sírová, lúh sodný

##### ORGANICKÉ JEDY

Väčšina látok vymenovaných v učebniciach organickej chémie je toxická. V praxi sa stretávame s otravami tých látok, ktoré sa používajú v priemysle, v poľnohospodárstve a v domácnostiach.

###### ORGANOFOSFÁTY

Paration, paraquat a iné

###### ORGANICKÉ ROZPÚŠŤADLÁ

Benzol, metanol, etylénglykol, tetrachlórmetán, trichlóretylén

###### CHLÓROVANÉ ORGANICKÉ LÁTKY

DDT, dioxin, polychlórované bifenyly

###### FARBIVÁ

Anilín a iné

##### JEDY BIOLOGICKÉHO PÔVODU

###### EXOTOXÍNY BAKTÉRIÍ

Botulotoxín, tetanotoxín, difterický toxín, cholera toxín

###### RASTLINNÉ JEDY

Niektoré alkaloidy (ricín). Mnohé z nich sa používajú v medicíne.

Jedy z húb (amanitín, faloidín, muskarín)

Aflatoxín (produkt *Aspergillus flavus*, nachádza sa na plesnivých potravinách)

###### ZVIERACIE JEDY

Hadie jedy, jedy pavúkov a škorpiónov, včelí jed

## 3.2. OTRAVA OXIDOM UHOĽNATÝM

**Oxid uhoľnatý** (CO) je plyn bez farby a chuti. Je ľahší ako vzduch a vzniká pri nedokonalom horení. V priemysle sa vyskytujú profesionálne otravy CO v plynárňach, koksovniach, pri výrobe karbidov. K otrave môže dôjsť v uzavretých garážach ak je zapnutý motor. Nahradenie svietiplynu zemným plynom významne znižuje riziko náhodných otráv v domácnostiach.

CO sa viaže na hemoglobín 200 – 300-krát silnejšie ako kyslík. Karboxyhemoglobín (COHb) neprenáša kyslík, vzniká hypoxémia a hypoxia tkanív. Rýchlosť saturácie krvi CO závisí od jeho koncentrácie a od času expozície. Pre vysokú afinitu Hb k CO už jeho nízka koncentrácia môže viesť k ťažkým až smrteľným otravam. Pri koncentrácii 0,01 % CO je koncentrácia HbCO 44 % a pri 0,1 % až 62 %. Prítomnosť HbCO v krvi zmení vlastnosti neblokovaného hemoglobínu – zvýši jeho afinitu ku kyslíku. Takto sa dá vysvetliť skutočnosť, že príznaky pri 50 % blokáde hemoglobínu oxidom uhoľnatým sú veľmi výrazné oproti chorému s anémiou a koncentráciou Hb 80 g/l. Ten je síce slabý a bledý, ale jeho život nie je ohrozený. CO sa viaže aj na myoglobín, ale pri zvýšenom tlaku kyslíka sa CO z krvi a svalov postupne uvoľňuje. Príznaky otravy v závislosti od koncentrácie HbCO v krvi sú v tabuľke 3.4.

### TAB. 3.4.

#### PRÍZNAKY OTRAVY OXIDOM UHOĽNATÝM

PODIEL HbCO V KRVI	PRÍZNAKY
< 10 %	Pri väčšej námahe ťažký dych
10 – 30 %	Bolesti hlavy, dyspnoe pri miernej námahe, apatia
40 – 50 %	Bolesti hlavy, únava, hyperventilácia, tachykardia, zmeny správania (podráždenosť, chyby úsudku)
50 – 70 %	Poruchy vedomia, pri námahe kolaps, kŕče, bezvedomie
> 70 %	Rýchla strata vedomia, zástava dýchania, smrť

### 3.3. OTRAVA KYANIDMI

Kyanovodík, HCN je tekutina, ktorá vrije pri 26,5 °C a preto sa intenzívne vyparuje už pri izbovej teplote. Jej toxické modré výpary majú vôňu horkých mandlí. KCN a NaCN sú prudko jedovaté soli kyseliny. Spôsobujú blokádu cytochrómozidázy a iných enzýmov, zastavujú tkanivové dýchanie a vedú k histotoxickému hypoxii. Venózna krv je pri otrave HCN nápadne svetločervená, pretože je presýtená kyslíkom, ktorý však postihnuté tkanivá neprijímajú. Pri akútnej otrave dochádza k náhlemu zrýchleniu dýchania a potom k bezvedomiu a smrti. Otravy sa vyskytujú v chemických závodoch na výrobu kyanovodíka a aromatických uhľovodíkov a v detektívkach Agaty Christiovej<sup>2</sup>.

Malé množstvo chemicky viazaných kyanidov sa nachádza v mandliach a kôstkách marhúľ. V Indii a v okolitých krajinách chudobní ľudia konzumujú korene cassava a manioku, ktoré takisto obsahujú kyanidy vo forme glykozidov.

30. januára 2000 sa z továrne na výrobu zlata v Baia Mare (Rumunsko) dostalo do rieky Lapus obrovské množstvo odpadu s vysokým obsahom KCN. Následkom bolo ťažké poškodenie citlivého ekosystému rieky Tisy. Došlo k uhynutiu viac ako 100 ton rýb a iných zvierat (žaby, raky, vydry, bobry, vodné vtáctvo) a domácich zvierat miestnych rybárov. Našťastie kyanidy sa vo vode rýchlo inaktivujú a následná jarná povodeň do určitej miery prečistila koryto.

V roku 1984 bolo únikom veľkého množstva insekticídu metylizokyanátu ( $\text{CH}_3\text{N}=\text{C}=\text{O}$ ) v indickom Bhopale usmrtených viac než 2 000 osôb a asi u 150 000 osôb došlo k poškodeniu zdravia.

### 3.4. TOXICKÉ KOVY – KADMIUM, OLOVO A ORTUŤ

#### Kadmium

Kadmium (Cd) je prudko jedovatý kov. Nachádza sa vo fosforečných hnojivách, a tak zameruje rastliny. Je zložkou exhalátov energetického priemyslu, naftových motorov a spaľovania odpadov. Používa sa aj v zliatinách, z ktorých sa môže v kyslom prostredí uvoľniť. Nachádza sa aj v cigaretovom dyme. Vyfajčenie 20 cigariet denne vedie k vdýchnutiu 1 – 10 µg kadmia.

Akútne otravy kadmiumom nie sú časté, chronická expozícia znamená vážne nebezpečenstvo. V rokoch 1940 – 1960 sa v Japonsku vyskytovala choroba „Itai-itai“ (výraz bolesti v japončine) s bolesťami kĺbov, vznikom kostných deformít a poškodením obličiek. Postihnuté boli predovšetkým ženy v menopauze a ženy s väčším počtom detí. Kadmium v krvi sa viaže na bielkovinu metalotioneín. Po prekročení väzbovej kapacity sa hromadí v kostiach a v obličkách. Poškodzuje DNA, transport iných kovov cez membránu a enzýmy. Je antagonistom zinku. Postihnuté ženy v Japonsku mali okrem deficitu zinku aj deficit vitamínu D a vápnika a preto boli u nich príznaky výraznejšie ako u ostatných. Na druhej strane zvýšený prívod zinku a vápnika čiastočne chráni pred otravou kadmiumom.

#### Olovo

Olovo (plumbum, Pb) je ľahko spracovateľný kov a preto ho ľudstvo už využíva veľmi dávno. Príkladom sú staré vodovodné rúry a cínové nádoby používané v starom Ríme. Od čias Gutenberga do prvej polovice 20. storočia chronickými otravami olovom trpeli tlačiarne. Je zložkou rôznych farbív a existuje aj názor, že duševné poruchy Vincenta van Gogha boli spôsobené otravou olovom. Tetraetylolovo sa pridávalo do benzínu na zvýšenie jeho oktánového čísla. Malo to za následok výrazné zvýšenie koncentrácie olova vo vzduchu, v pôde a v rastlinách blízko ciest s hustou premávkou. Od roku 1970 sa na celom svete používa skoro výlučne bezolovnatý benzín ale množstvo nahromadené v ekosfére stále ohrozuje zdravie ľudí. V organizme dospelého človeka je okolo 100 – 400 mg olova a vekom jeho množstvo stúpa.

Olovo je vysoko toxický prvok, z organizmu sa vylučuje veľmi pomaly. Poškodzuje skoro každý orgán a tkanivo (nervový systém, pečeň, obličky, tráviaci systém). Expozícia olovom je najviac nebezpečná pre vývoj mozgu plodu a duševných schopností malých detí. Veľmi výrazný je účinok olova na tvorbu červených krviniek. Pri dlhotrvajúcej expozícii vzniká anémia. V krvi sa zjavujú bodkované erytrocyty a zvýši sa počet retikulocytov. Olovo totiž špecificky inhibuje enzýmy, ktoré syntetizujú hem. Ukazovateľom poškodenia je vylučovanie kyseliny δ-aminolevulovej močom – je to prekursor syntézy hemu.

---

<sup>2</sup> A otrava arzénom je presne opísaná v románe Madame Bovaryová od Flauberta.

## Ortuť

Ortuť (Hydrargium, Hg) a jej zlúčeniny sú vysoko toxické. Používa sa na výrobu teplomerov, tlakomerov, elektród, farbív, ako moridlo osiva. V medicíne je súčasťou **amalgámu**.

Toxický účinok Hg a jej zlúčenín je podmienený jej reakciou s SH skupinami biomolekúl, s následnou zmenou permeability bunkových membrán a inaktíváciou enzýmov. V organizme sa ľahko oxiduje  $\text{Hg}^0$  na  $\text{Hg}^{2+}$ . Pri otrave anorganickými soľami ortute sú najviac postihnuté obličky a tráviaci trakt. Pary kovovej ortuti a organické zlúčeniny ortute účinkujú najmä neurotoxicky. Sublimát ( $\text{HgCl}_2$ ) je silným dezinfekčným činidlom a žieravinou. V minulosti sa často používal so sebevražedným účelom.

Ortuť je po kadmii druhým najzávažnejším kontaminantom prírody. Mikroorganizmy Hg konvertujú na mimoriadne toxickú metylortuť, ktorá je 50-krát viac toxická ako Hg. Najvyššia prípustná koncentrácia Hg v potravinách je 0,05 mg/kg v pitnej vode 0,001 mg/l. Ortuť sa kumuluje v organizme menej ako olovo, ale napriek tomu môže spôsobiť poškodenie nervového systému, obličiek a pečene. Príznaky otravy metylortuťou sa prejavujú už počas jedného až dvoch mesiacov. Intoxikácia začína ľahkými poruchami čítania, citlivosti končatín, jazyka, zúžením zorného poľa, poruchou sluchu. Neskôr je postihnutý celý nervový systém. Deštrukcia neuronov je trvalá a nevratná.

K najťažšej chronickej hormadnej otrave došlo po druhej svetovej vojne v Minamata Bay v Japonsku, keď kovová ortuť vypustená do mora z továrne sa dostala do potravinového reťazca tamojších rybárov vo forme metylortute. Okrem už opísaných príznakov otravy došlo aj k vrodeným malformáciám novorodencov. V Iraku boli opísané opakované otravy z chleba, ktorý sa piekol z obilia ošetreného organomerkuriálnymi prípravkami.

Amalgámy obsahujú kovovú ortuť, ktorá nie je rozpustná v slinách. Z náplní sa jej uvoľňuje málo a nie je pravdepodobné, že by mohla mať závažný účinok na organizmus. Viac sú ohrození pracovníci v zubnom lekárstve, najmä pri nedbalom zaobchádzaní pri príprave amalgámu.

## 3.5. ÚČINKY ALKOHOLU NA ĽUDSKÝ ORGANIZMUS

S nadmernou konzumáciou alkoholu súvisia štyri medicínske problémy:

1. Akútna intoxikácia alkoholom.
2. Alkoholizmus ako škodlivý návyk.
3. Abstinenčný syndróm (delírium tremens).
4. Sprievodné choroby, ktoré súvisia s nadmernou konzumáciou alkoholu

Mierna konzumácia určitých alkoholických nápojov môže mať na organizmus priaznivé účinky. Červené víno obsahuje antioxidanty, ktoré chránia cievy pred aterosklerózou. Pri strate tekutín v horúčavách pivo je dobrou náhradou stratených elektrolytov. Na tento účel poslúži aj bezalkoholové pivo.

### Akútna intoxikácia alkoholom – opilstosť a metabolické účinky

Etylalkohol (etanol) sa rýchlo vstrebáva zo žalúdka a čriev do krvi a dostáva sa do všetkých častí tela za niekoľko minút. Asi 10% alkoholu sa eliminuje obličkami a pľúcami a 90% sa metabolizuje v pečeni. Etanol sa najprv mení na toxický acetaldehyd a v druhom kroku na relatívne neškodný acetalát. Rýchlosť odbúrania závisí od aktivity príslušných enzýmov.

V tolerancii voči alkoholu sú výrazné individuálne rozdiely. Ak je kapacita prvého enzýmu na odbúranie etanolu väčšia ako kapacita druhého, v krvi sa hromadí acetaldehyd. Ten má za následok bolesti hlavy a ostatné nepríjemné príznaky, ktoré sa objavujú po alkoholickom excese. Znížená tolerancia žien voči alkoholu je vysvetliteľná práve nerovnováhou týchto enzýmových systémov. Podobne je to u Japoncov a Číňanov.

Účinky alkoholu je potrebné analyzovať z dvoch hľadísk – účinkom alkoholu na CNS vzniká opilstosť, na ostatné bunky má alkohol a jeho degradačné produkty metabolický účinok.

Účinok alkoholu na nervový systém a štádia opilsti sú uvedené v tab. 3.5.

**TAB. 3.5.**  
**AKÚTNA INTOXIKÁCIA ALKOHOLOM**

ALKOHOL V KRVI, mg/l („promile“)	ŠTÁDIUM	HLAVNÉ PRÍZNAKY
0,50 0,75 1,00	EXCITAČNÉ, PODNAPILOŠŤ  EXCITAČNÉ, OPILOŠŤ	Eufória Táravosť, oslabený úsudok Agresivita, poruchy koordinácie pohybov Strata koordinácie pohybov, nespútané správanie
1,50 2,00 3,00 5,00	DEPRESÍVNE	Pokles bdlosti Porucha vedomia Kóma a smrť

**Metabolické účinky.** Alkohol má rozmanité účinky na metabolizmus:

- Znižuje glukoneogézu, čím vyvolá hypoglykémiu (ťažké hypoglykémie môžu vznikáť u diabetikov po pití destilátov).
- Znižuje oxidáciu mastných kyselín, čím spôsobuje steatózu pečene.
- Zvyšuje hladinu kyseliny močovej.
- Zvyšuje hladinu ketolátok a kyseliny mliečnej, následkom je ketóza.

### Chronický alkoholizmus

**Alkoholizmus** predstavuje mimoriadne vážny problém z medicínskeho a spoločenského aspektu. Definícia alkoholizmu a vymedzenie skupiny chronických alkoholikov nie je jednotné. Podľa zvyklostí v konzumácii alkoholických nápojov je možné populáciu deliť do šiestich skupín (tab. 3.6). Podľa tejto klasifikácie počet (návykových) alkoholikov v našej populácii je nižší, ako sa na základe laických pozorovaní zdá. K tomu je potrebné dodať to, že aj skupina pravidelných pijanov je z hľadiska návyku vysoko riziková. Zdravotné následky nadmerného pitia ohrozujú skoro jednu štvrtinu našej dospelaj populácie.

**TAB. 3.6.**  
**VZŤAH POPULÁCIE K ALKOHOLU**

SKUPINA	CHARAKTERISTIKA	PODIEL V POPULÁCII
Abstinenti	Nepijú alkoholické nápoje	10 %
Zásadoví konzumenti	Mierna konzumácia, alkohol v krvi vždy < 0,3 promile	20 %
Nezásadoví konzumenti	Občas väčšia konzumácia, alkohol v krvi neprekročí 0,6 promile	20 %
Príležitostní pijani	Alkohol v krvi občas > 1 promile	27 %
Pravidelní pijani	Alkohol v krvi často > 1 promile	20 %
Závislí na alkohole	Návykový charakter konzumácie	3 %

Predispozícia k alkoholizmu súvisí s polymorfizmom dopamínového D2-receptoru, ale v žiadnom prípade to nie je „gén“ alkoholizmu. Polymorfizmus súvisí aj s predispozíciou na drogovú závislosť a patologické hráčstvo.

Pri abstinencii u chronických alkoholikov často vzniká **delirium tremens** – ťažké halucinácie a bludy, tras končatín.

## Následky nadmernej a pravidelnej konzumácie alkoholu

Alkohol má na rôzne tkanivá a orgány priamy toxický účinok. Patrí sem poškodenie pečene, ktoré môže vyústiť do cirhózy<sup>3</sup>, akútna a chronická gastritída, akútna a chronická pankreatitída a poškodenie CNS. V štatistikách chorobnosti a invalidity mladých ľudí (vek 15 – 45 rokov) sú následky nadmernej konzumácie alkoholu na štvrtom mieste.

Chronický alkoholizmus vedie k demencii. Korsakovova alkoholická psychóza vzniká náhle po delírium tremens alebo postupne. Prejavuje sa poruchou pamäti, konfabuláciami, dezorientáciou v čase a priestore. Môže prejsť do alkoholické demencie s významnou degradáciou osobnosti. Konzumácia alkoholu počas gravidity vedie k **fetálnemu alkoholickému syndrómu** s mentálnou a telesnou retardáciou.

Druhá skupina poškodenia zdravia je spojená s nedostatočnou výživou chronických alkoholikov (okrem tých, čo pijú pivo). Etanol kryje ich energetické požiadavky, ale trpia deficitom plnohodnotných bielkovín, vitamínov a stopových prvkov. Následkom je neuropatia, kardiomyopatia, anémia a oslabenie imunity.

Niektoré alkoholické nápoje môžu obsahovať toxické látky, ako napríklad metylalkohol a toxické kovy pri domácej výrobe liehovín. V minulosti do niektorých druhov pív bolo pridávané malé množstvo kobaltu na zlepšenie peny. Následkom nadmernej konzumácie vznikla u časti konzumentov kardiomyopatia. V nekvalitných vínach môžu byť toxické aldehydy a občas sa do nich pridáva etylénglykol, vysoko toxická látka, súčasť nemrznúcej zmesi chladičov áut. V zaostalých regiónoch Slovenska sa v minulosti konzumovalo všetko, čo obsahovalo alkohol – okrem iného aj denaturovaný lieh a benzínalkohol (po čiastočnom odstránení benzínu).

Absint, obľúbená liehovina Francúzov v 19. a prvej polovici 20. storočia obsahuje silný neurotoxín tujón, ktorý pochádza z rastliny *Artemisia absinthium* – palina pravá. Vyššie dávky tujónu vedú ku kŕčom a až k bezvedomiu. Chronická konzumácia absintu má za následok demenciu. Silica z paliny obsahuje aj iné látky, a preto v minulosti sa využívala aj v ľudovom liečiteľstve. Malé množstvo tujónu obsahujú aj vermuty. Dnes je originálny absint s vysokým obsahom tujónu zakázaný v mnohých krajinách.

### OTRAVA METYLALKOHOLOM

Metylalkohol (metanol) je organické rozpúšťadlo, otravy vznikajú náhodne pri zámene za etanol alebo pri pití neodborne destilovaných liehovín s vysokým obsahom metanolu. Metanol sa v pečeni mení na mimoriadne toxický formaldehyd a potom na kyselinu mravčiu. Príznaky otravy sa často objavujú až 6 – 18 hodín po požití. Prvé štádium sa podobá na opilosť (hlavne pri pití liehu s obsahom metanolu), potom nasleduje asymptomatické štádium. Ťažké príznaky otravy – bolesti brucha, zvracanie, zmätenosť, poruchy zraku a acidóza nastupujú v treťom štádiu. Zvlášť citlivá na formaldehyd je retina, ktorej poškodenie má za následok slepotu. Určitú ochranu pred následkami intoxikácie metanolom poskytuje etylalkohol vďaka tomu, že na jeho odbúranie sú potrebné tie isté enzýmy ako na odbúranie metanolu.

## 3.6 ÚČINKY FAJČENIA NA ĽUDSKÝ ORGANIZMUS

Európania objavili tabak v čase, keď Krištof Kolumbus r. 1492 dosiahol brehy Nového sveta. V pravlasti rodu *Nicotinia*<sup>4</sup>, ktorý patrí do čeľade Solanaceae, rastie viac ako 50 druhov tabaku. Indiáni jeho sušené listy fajčili už najmenej tisíc rokov.

*„Je to zvyk, ktorý sa protiví oku, hnuší sa nosu, škodí mozgu, je nebezpečný pre pľúca a je to čierny dym, ktorého zápach pripomína dym z priepasti Styx“.*

Takto charakterizoval fajčenie v roku 1604 anglický kráľ Jakub. Svoj názor potvrdzoval tým, že za fajčenie udeľoval trest smrti. Turecký sultán Murad dával miernejšie tresty - fajčiarom dal odrezat' nos. Ruský cár netrestal fajčiarov telesne, len ich poslal do vyhnanstva na Sibír. Avšak ani tieto - v tom čase bežné - legislatívne opatrenia nedokázali zabrániť šíreniu fajčenia po celej Európe. Iní vládcovia

<sup>3</sup> Následkom cirhózy vzniká hypertenzia v portálnom obehú. Vznikajú kolaterály, z ktorých najviac nebezpečné pre postihnutého sú rozšírené žily (varixy) v pažeráku. Ich prasknutie vedie často k smrteľnému krvácaniu.

<sup>4</sup> Semená tabaku pravdepodobne priniesol do Európy prírodovedec André Thévet okolo roku 1555. Jean Nicot, po ktorom rastlina dostala svoj názov bol francúzskym vyslancom v Lisabone. Pravdepodobne nepriniesol žiadne semená do Európy, len ich dostal od námorníkov a v roku 1560 ich poslal na francúzsky kráľovský dvor. Od tej doby sa tabak pestuje v Európe .

totiž sami začali holdovať fajčeniu cigár či fajky a vymazali drakonické (a neuskutočniteľné) zákony svojich predkov. Niektoré zaujímavé momenty z histórie fajčenia a boja proti fajčeniu sú v tabuľke 3.7.

Nemožno prehliadnuť ani fakt, že príjmy pochádzajúce z daní tabakových výrobkov a predajcov, boli už aj v tej dobe dôležité pre pokladnicu. Ani dnes to nie je inak, ale dnes vieme aj to, koľko stojí fajčenie zdravotníctvo a celú spoločnosť<sup>5</sup>.

Nový zvyk, napriek inkvizícii, kráľovi Jakubovi a ostatným okolnostiam, očaril Európu rýchlejšie ako pitie kávy. Samotní lekári fajčenie nezakazovali, a keď aj áno, tak skôr z mravného ako zo zdravotného hľadiska. V minulosti existoval a ešte aj dnes existuje názor, že cigaretový dym dezinfikuje dýchacie cesty a tým zabraňuje šíreniu infekcií (aktivuje pohyb riasinkového epitelu, dráždi a udržiava sliznicu a jej imunitu v aktívnom stave). Slávny chirurg Ambroise Paré (1509 – 1590) považoval tabak za zázračnú liečivú rastlinu. Vojaci od 19. storočia, ale ešte aj v druhej svetovej vojne dostávali pravidelný prídelený cigariet (mal mierniť strach a pocit hladu).

**TAB. 3.7.**  
**HISTÓRIA FAJČENIA A BOJA PROTI FAJČENIU**

15. – 17. storočie	Tabak a rôzne formy fajčenia sa dostanú do Európy. Panovníci najprv zakazujú tento zlozvyk (predovšetkým z morálnych dôvodov), potom však prídu na to, že daň z tabaku je dobrý zdroj príjmov.
1689	Peter Veľký v Rusku zruší zákaz fajčenia svojich predchodcov. Dôvod: Cár bol náruživý fajčiar a potreboval peniaze pre svoje projekty.
1809	Izolácia nikotínu (N. Vaquelin)
1848	Občania Milána prestanú fajčiť. Dôvod: Protest proti Rakúsku, ktoré kontroluje obchod s tabakom
1939	Hermann Göring v Nemecku zakáže fajčenie cigariet na uliciach pre vojakov. Dôvod: Fajčenie predstavuje riziko pre „rasu“
1950 – 1964	Prvé vedecky podložené správy o škodlivosti fajčenia. Snaha veľkých firiem o ovplyvnenie výskumníkov, zatajovanie údajov o závislosti na nikotíne. Report Surgeon General v USA
1965	Veľká Británie: Zákaz reklamy tabakových výrobkov v televízii
1969	Prvé nefajčiarske sekcie v lietadlách Pan American Airlines
Koniec 20. storočia	Legislatívne kroky proti fajčeniu na verejných priestranstvách a obmedzenie reklamy tabakových výrobkov vo väčšine krajín Európy. Po roku 1989 veľké tabakové firmy vyvíjajú silný marketingový tlak predovšetkým v krajinách bývalého komunistického bloku a v zaostalých krajinách Ázie a Afriky
Začiatok tretieho milénia	Stále prísnejší zákaz reklamy tabakových prípravkov v celej Európe. Prvé úspešné súdne spory jednotlivcov proti tabakovým firmám v USA. Podiel fajčiarov v populácii USA poklesol od roku 1965 do roku 2000 z 42 na 25 %

Pravdepodobne prvý článok o možnej súvislosti medzi šnupaním tabaku a rakovinou pľúc vyšiel v Anglicku už v roku 1761, ale vedecky dokumentované údaje o škodlivosti fajčenia sa objavili až v druhej polovici 20. storočia. Jeden z nich pochádza z r. 1950 a hovorí o možnom vzťahu medzi

<sup>5</sup> Podľa údajov časopisu Time denne zomrie na následky fajčenia 1100 ľudí a očakávaná doba života fajčiarov je o 8 – 10 rokov kratšia ako doba života nefajčiarov.

fajčením a rakovinou pľúc. O viac ako desaťrošie neskôr, v r. 1964, je publikovaná v niekoľkomiliónovom náklade správa Luthera L. Terry, hlavného lekára USA pod názvom „**Smoking and Health Report of Surgeon General**“, ktorá na základe vtedy dostupných údajov sumarizovala vedecky podložené argumenty proti fajčeniu. V tejto štúdii sa už hovorí aj o súvislosti medzi fajčením a chorobami srdca a cievneho systému. Tieto epidemiologické údaje však nedávajú odpoveď na základnú otázku - **prečo je fajčenie škodlivé pre zdravie**. Škodlivé účinky fajčenia podľa dnešných poznatkov sú uvedené v tabuľke 3.8.

Aby sme pochopili podstatu súvislosti medzi fajčením a chorobami, musíme sa zaoberať dvoma otázkami. Jednou je účinok nikotínu na organizmus a druhou je vplyv cigaretového dymu a jeho zložiek na zdravie človeka.

**TAB 3.8.**  
**PREHĽAD ŠKODLIVÝCH ÚČINKOV FAJČENIA**

Kardiovaskulárne ochorenia	Ischemická choroba srdca, infarkt myokardu, náhla cievna mozgová príhoda, ischemia dolných končatín.
Ochorenia pľúc	Chronická obštrukčná bronchitída, emfyzém, rakovina pľúc.
Metabolizmus	Inzulínová rezistencia a 2. typ diabetes mellitus
Gastrointestinálne ochorenia	Rakovina hrtana a pažeráka, peptický vred žalúdka a duodena, reflux pažeráka a rakovina pankreasu.
Urogenitálne ochorenia	Rakovina močového mechúra.
Očné choroby	Degenerácia makuly (AMD = age related macular degeneration)
Komplikácie tehotenstva	Abnormality placenty, vysoká perinatálna mortalita, nízka pôrodná hmotnosť. Zvýšené riziko náhleho úmrtia dojčiat
Sexuálne poruchy	Znížené libido a sexuálna aktivita – hlavne u mužov
Kožné prejavy	Zrýchlené starnutie kože.
Zuby a ústna dutina	Zápach z úst, zmeny orálnej bakteriálnej flóry, gingivitída, paradontóza, zvýšená kazivosť zubov, prekancerózne zmeny na sliznici a rakovina ústnej dutiny
Iné	Poškodenie imunitného systému, zvýšená náchylnosť na infekcie, únavnosť.

## Nikotín

Nikotín<sup>6</sup> patrí medzi alkaloidy. Z tabaku ho izoloval Nicolas Vauquelin v roku 1809. Nikotín sa v mozgu viaže na acetylcholinové receptory nikotínového typu, zvyšuje produkciu dopamínu a ovplyvňuje predovšetkým mezolimbický systém. Aktivuje súčasne sympatikus a parasympatikus. Výsledkom jeho pôsobenia je, že v stresovej situácii pôsobí relaxačne a naopak v klude pôsobí povzbudzujúco. Má pozitívny vplyv na vykonanie určitých kognitívnych úloh, ale jeho vplyv na učenie nie je vedecky dokázaný. Nikotín okrem účinku na mozog zvyšuje aj frekvenciu srdca, krvný tlak a dráždi sliznicu dýchacích ciest a u začínajúcich fajčiarov môže vyvolať nauzeu a zvracanie.

Zmysel samotného fajčenia oproti iným možným spôsobom užívania tabaku spočíva v tom, že nikotín uvoľnený účinkom tepla sa dostane do mozgu veľmi rýchlo – už za 10 sekúnd. Takto sa fajčiari vyhnu pomalému vstrebávaniu účinnej látky z tráviaceho traktu a jeho detoxikácii v pečeni. Aktívna dávka nikotínu je 0,2 mg (čomu zodpovedá koncentrácia v krvi okolo 10 ng/ml). Priemerná cigareta obsahuje 8 - 9 mg nikotínu, z toho sa do krvného obehu dostane 0.3 - 3 mg a jeho koncentrácia v krvi dosiahne 20 ng/ml. Počas nikotínu v krvi je asi 40 minút. Návykovi fajčiari si zapalujú cigaretu každú polhodinu a udržiavajú si tak stálu koncentráciu nikotínu v krvi.

Vo väčšej dávke je nikotín silný jed. Dávnejšie sa roztok pripravený z tabakových listov používal na rýchle odstránenie nepríjemných príbuzných či známych. Používa sa aj ako insekticídum.

To, čo bolo doposiaľ uvedené, príliš nepoukazuje na to, že by nikotín z cigariet bol pre organizmus veľmi nebezpečný. Až v r. 1988 sa objavila ďalšia správa hlavného lekára USA, v ktorej sa hovorí o tom, že nikotín je návyková látka. Správa sa opiera o jednoznačné farmakologické, epidemiologické a psychologické údaje. Na základe týchto údajov fajčenie by sa mohlo posudzovať ako drogová závislosť. Je to do určitej miery prehnané tvrdenie, pretože fajčenie neničí osobnosť jedinca a

<sup>6</sup> Štruktúra nikotínu sa nepodobá na kyselinu nikotínovú a na nikotínamid. Vitamíny majú len jeden šesťčlenný heterocyklus. Podobný názov majú preto, lebo kyselinu nikotínovú in vitro možno pripraviť z nikotínu



nehrozí spoločnosť do takej miery ako tvrdé drogy a alkohol. Spoločné rysy nikotinizmu, drogovej závislosti a alkoholizmu sú tieto:

- Vznik závislosti. Fajčiari síce vedia, že cigarety sú škodlivé pre zdravie, a predsa nie sú schopní prestať fajčiť.
- Vznik tolerancie. Na dosiahnutie rovnakého účinku je potrebná stále väčšia dávka.
- Abstinenčné príznaky. Pri zanechaní fajčenia sa síce neobjavujú biele myši alebo delírium, ale objavujú sa nepríjemné príznaky ako nervozita, úzkosť, nespavosť a nárast hmotnosti.

Podľa súčasných údajov 75- 90% fajčiarov trpí závislosťou na nikotíne. (Nie je pri tom známe akú úlohu má psychická závislosť viažúca sa na obrad fajčenia. To znamená, že len každý 4. – 10. človek vie ľahko prestať fajčiť. Sú to predovšetkým tí, ktorí fajčia len krátku dobu. Často má odvykanie za následok inú náhradnú činnosť.

## Cigaretový dym

Horenie cigarety je zložitý fyzikálno-chemický proces, ktorý sa uskutočňuje pri teplote 900°C (teplota hrotu cigarety dosiahne až 1050°C a pri voľne položenej cigarete klesne teplota na 800°C). Nie je to dokonalé horenie, jeho hlavným produktom je dym, ktorý okrem nikotínu obsahuje aj mnohé organické a anorganické látky. Po usadení dymu ostáva tmavý, nepríjemne zapáchajúci decht. V dvoch litroch dymu z jedinej cigarety sa nachádza asi 30 mg dechtu (za 25 rokov a pri fajčení 10 cigariet denne je to viac ako 2,5 kg dechtu). Každý mililitr cigaretového dymu obsahuje veľmi drobné častice (priemerne niekoľko nanometrov), ktoré sa pri hlbokom vdýchnutí dostanú až do pľúcnych alveol a látky v ňom obsiahnuté do krvného obehu. Znova treba pripomenúť, že škodliviny sa dostávajú z pľúc priamo do veľkého krvného obehu, teda obchádzajú pečeň a tak v pôvodnej podobe prichádzajú do jednotlivých tkanív. Do pečene sa dostávajú až v „druhom okruhu“ ale ani tu sa všetky neodbúravajú. Sú medzi nimi aj také (napr. 3,4-benzopyrén), ktoré práve pečeň pretvára na aktívne karcinogény (epoxydy). Počet rôznych látok nachádzajúcich sa v cigaretovom dyme sa približuje 5000 a väčšina z nich je škodlivá pre organizmus. Ich hlavné skupiny sú nasledovné:

1. Kondenzované aromatické uhľovodíky: (benzopyrén, benzantracén, anilín a i.). Sú to silné karcinogény, niektoré sa aktivujú v pečeni.
2. Nitrozlučieniny (mutagény, karcinogény).
3. Nízkomolekulové toxické organické zlúčeniny (formaldehyd, amoniak, kyanid).
4. Toxické kovy (nikel, kadmium, meď)
5. Bioreaktívne formy kyslíka a dusíka (voľné radikály, oxidy dusíka, peroxid vodíka atď.), alkylperoxydy, epoxydy
6. Oxid uhoľnatý. Premení hemoglobín na karboxyhemoglobín, ktorý nie je schopný prenášať kyslík. (HbCO u silných fajčiarov môže dosiahnuť hodnoty nad 10%, čo už vedie k hypoxii. V krvi fajčiarov je vysoká aj koncentrácia methemoglobínu, ktorý je rovnako neschopný prenášať kyslík.

Dôležité je, že tieto zlúčeniny sú toxické aj jednotlivito, ale ich súčasným pôsobením vzniká silnejší účinok ako keď pôsobia samostatne. Napr. ťažké kovy katalyzujú vznik voľných radikálov, inaktivujú antioxidantné enzýmy atď. Všetky tieto škodlivé látky sa nachádzajú nielen vo vdýchnutom ale aj vo vydýchnutom dyme. Prakticky nie je žiadny rozdiel medzi škodlivým účinkom hlavného a vedľajšieho prúdu cigaretového dymu. To dáva vysvetlenie, prečo pasívne fajčenie nie je o nič menej škodlivé ako aktívne.

Nepomáha ani to, že namiesto starých typov cigariet sú teraz moderné, elegantné „Light“-ky. Obsahujú síce menej nikotínu a počas ich horenia vzniká menej dechtu ako u predchádzajúcich, ale na vyváženie toho fajčiar prehľbuje inhaláciu a zvyšuje frekvenciu vdychovania. V cigaretách „Light“ je viac prídavných látok, ale ich zloženie a množstvo výrobca nie je povinný na balíčkoch cigariet uvádzať. Nikto nepopiera užitočnosť filtra, ale účinný filter musí mať veľmi hustú štruktúru, čím sa však v dyme zvyšuje množstvo CO. V minulosti sa dokonca vyrábali filtre obsahujúce nebezpečný karcinogén - azbest.

## Voľné radikály, antioxidanty a ich vzťah k fajčeniu

Účinok karcinogénov a jedov nachádzajúcich sa v dyme a dechte je pomerne dobre známy a vieme aj to, že jediným vdychom sa do organizmu dostane  $10^{14}$  voľných radikálov a bioreaktívnych metabolitov kyslíka. Medzi nimi je možné nájsť všetko, čo je škodlivé. Koncentrácia NO v dyme

dosahuje 500-1000 ppm<sup>7, 8</sup>. Zložitá štruktúra dechtu je dobrou živnou pôdou pre voľné radikály. Ich koncentrácia tu môže dosiahnuť až 10<sup>18</sup> na gram. K radikálom z dymu sa ešte pridávajú voľné radikály produkované fagocytmi dýchacích ciest, ktoré sú aktivované dráždivým účinkom dymu a nikotínu na sliznice. U pasívnych fajčiarov je ich produkcia dvojnásobne až štvornásobne zvýšená oproti norme.

Veľká časť voľných radikálov vnikajúcich do pľúc spolu s dymom sa okamžite inaktivuje vo vrstve tekutiny, ktorá chráni pľúca. Dôležitú úlohu tu má mucín, ktorý je schopný viazať aj ťažké kovy. V usadenom kondenzáte však môžu radikály dlho pretrvávajúť a poškodzovať bunky. Následkom poškodenia narastá permeabilita epitelových buniek, klesá aktivita antioxidantných systémov (klesá koncentrácia glutatiónu, aktivita glutatiónpoxidázy atď.). Po vyfajčení jednej alebo dvoch cigariet už o hodinu klesne antioxidantná kapacita plazmy, pravdepodobne kvôli poklesu koncentrácie SH skupín. Chronickí fajčiari majú obvyčajne nízke hladiny vitamínov C a E, β-karoténu ako aj hladinu selénu. Nie je však známe do akej miery k tomu okrem fajčenia prispieva nesprávna životospráva a strava fajčiarov. Narastá u nich aj koncentrácia lipoperoxidov a karbonylov bielkovín. Produkcia NO je vysoká, ale NO sa rýchlo premieňa na peroxynitrit, ktorý nemá vazodilatačné účinky.

## Fajčenie a dýchací systém

Pri vdychovaní cigaretového dymu dochádza k reflexnej bronchokonstrikcii. Aktivita cilií v dýchacích cestách sa zníži, dochádza k hypersekrécii hlienu a edému sliznice. Prvým prejavom poškodenia dýchacích ciest je choroba periférnych dýchacích ciest, ktoré sa dajú zistiť funkčnými skúškami pľúc. Po dlhšom období fajčenia sa rozvinie chronická bronchitída, ktorej včasným príznakom je „ranný fajčiarsky kašeľ“, ktorý vzniká následkom dráždenia hlienom nahromadením počas spánku. Zvyšuje sa odpor dýchacích ciest, znižuje sa vitálna kapacita a klesá poddajnosť pľúc. Nakoniec sa rozvinie chronická obštrukčná choroba pľúc.

Voľné radikály poškodzujú aj medzibunkový priestor pľúcneho parenchýmu, predovšetkým elastín a kolagén. Popri priamom poškodení extracelulárnych štruktúr klesá aj ich syntéza, je znížená schopnosť reparačných systémov. Oxidačné poškodenie pľúc má jeden dôležitý aspekt, ktorý súvisí so vznikom emfyzému. Dôležitú úlohu na udržiavaní elasticity a normálnej štruktúry pľúc zohráva elastín. Elastín sa v pľúcach neustále obnovuje - odbúrávajú ho proteolytické enzýmy kontrolované antiproteázami. Za fyziologických okolností existuje medzi odbúraním a syntézou rovnováha – proteázy rozložia len toľko elastínu, koľko sa syntetizuje. Avšak antiproteázy sú veľmi citlivé na oxidačné poškodenie. Svedčí o tom aj fakt, že ich aktivita v pľúcach fajčiarov prudko klesá. K tomu treba vziať do úvahy, že určitá časť obyvateľstva má vďaka genetickej mutácii (deficit α-1-antitrypsínu) už vopred danú nízku aktivitu týchto enzýmov. U týchto ľudí dochádza k nerovnováhe medzi odbúraním a syntézou elastínu.

U silných fajčiarov dochádza k hyperplázii bazálnych buniek, strate ciliárneho epitelu a objavia sa atypické bunky. Najprv vznikajú reverzibilné prekancerózne zmeny. Histologický nález je úmerný trvaniu a intenzite fajčenia. Popri hrozbe rakoviny pľúc u fajčiarov sú časté aj malígne nádory iných orgánov (ústna dutina, hltan, hrtan, žalúdok, močový mechúr).

## Fajčenie a ischemická choroba srdca

Epidemiologické údaje sú jednoznačné – fajčenie v každom prípade znamená aspoň dvojnásobné zvýšenie rizika jednotlivých foriem ischemickej choroby srdca (ICHS) vrátane infarktu myokardu. Napriek tomu nie je presne objasnená podstata súvislosti medzi fajčením a aterosklerózou. Je viac - menej pravdepodobné, že v tomto procese dôležitú úlohu majú oxidované LDL častice a všeobecný deficit antioxidantov u fajčiarov. K tomu pristupujú ďalšie faktory, ako hypoxia zo zvýšenej koncentrácie HbCO v krvi, časté zápalové dýchacích ciest s nepriaznivou odozvou na celý organizmus a mnohé iné.

---

<sup>7</sup> ppm - part per million

<sup>8</sup> Tento neurotransmitter je totožný s EDRF, ktorý je silným vazodilatátorom. Na druhej strane je známe, že fajčenie spôsobuje vazokonstrikciu. Vysvetlením je jednak silný účinok nikotínu a to, že NO nachádzajúci sa v cigaretovom dyme sa nedostane k cievam, nakoľko okamžite reaguje so superoxidovým radikálom a mení sa na škodlivý peroxynitrit.

### **PRÍLOHA 3.1.**

#### **NAJNOVŠIE ÚDAJE O FAJČENÍ Z EUROPEAN LUNG WHITE BOOK (2003)**

- Počet úmrtí v dôsledku fajčenia na celom svete je 4,2 miliónov ľudí. Z toho v Európe 2,1 miliónov, čo je 14 % všetkých úmrtí. Do roku 2025 to môže byť 10 miliónov.
- Fajčenie je najčastejšou príčinou rakoviny pľúc a chronickej obštrukčnej choroby pľúc.
- Zloženie fajčiarov sa mení – podiel mužov klesá, ale stále viac žien a mladých ľudí fajčí.
- Vo Švédsku úspešnosť odvykania je až 80 %, v Taliansku menej ako 40 %
- Financie získané z daní za predaj cigariet zďaleka nepokryjú náklady a straty spojené s následkami fajčenia. V Nemecku v roku 1996 tieto boli vyčíslené na 16,6 miliard EUR.
- V máji 2003 prijalo 192 krajín SZO konvenciu o kontrole tabaku. Obsahuje návrhy a odporúčania zamerané na
  - prísnejší zákaz reklamy tabakových výrobkov,
  - boj proti pašeráctvu cigariet,
  - odhalenie prímiesí pridávaných do cigariet,
  - zvýšenie daní,
  - zväčšenie plochy s varovaním na krabiciach cigariet.

Kadmium Uhrinova, Buchancova Slovlek 11/2007, 268

Fajčenie na svete Time ???