

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**  
**Katedra farmaceutické botaniky a ekologie**

**Otravy lidí rostlinnými produkty**  
**A poisoning in humans by vegetable products**

Diplomová práce

Vypracovala: Michaela Havlásková

Vedoucí diplomové práce: Prof. RNDr. Luděk Jahodář, CSc.

2009

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem a veškeré myšlenky, data a jejich zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, řádně cituji.

## **Poděkování**

Ráda bych srdečně poděkovala svému školiteli panu prof. RNDr. Luďku Jahodáři, CSc. za odborné vedení a poskytnutí odborných rad při zpracování diplomové práce.

Dále bych také chtěla poděkovat své rodině za trpělivost a psychickou podporu při tvorbě této práce.

# Obsah

<b>Seznam zkratek .....</b>	<b>2</b>
<b>1. Úvod.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Principy, postupy a definice používané v toxikologii .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1. Základy toxikologie .....</b>	<b>5</b>
2.1.1.    Jedy .....	5
2.1.2.    Otravy .....	6
<b>2.2. Základy fyto toxikologie.....</b>	<b>8</b>
2.2.1.    Rostlinné jedy a otravy .....	8
2.2.2.    Obsahové látky jedovatých rostlin .....	9
<b>3. Případy otrav rostlinnými jedy v letech 2001 – 2009 publikované v odborných periodikách .....</b>	<b>11</b>
<b>3.1. Otravy alkaloidy.....</b>	<b>11</b>
<b>3.2. Přehled jednotlivých případů otrav za období 2001 – 2009 .....</b>	<b>14</b>
3.2.1.    Případy otrav tropanovými alkaloidy .....	15
3.2.2.    Případy otrav skupinou protoalkaloidů (neheterocyklických alkaloidů) .....	22
3.2.3.    Případy otrav steroidních alkaloidů .....	28
3.2.4.    Případy otrav piperidin-pyridinovými alkaloidy .....	31
3.2.5.    Případy otrav chinolizidinovými a pyrolizidinovými alkaloidy .....	34
3.2.6.    Případy otrav izochinolinovými alkaloidy .....	34
3.2.7.    Případy otrav alkaloidy s indolovým cyklem .....	36
3.2.8.    Případy otrav deriváty kyseliny antranilové.....	38
3.2.9.    Případy otrav fenylalkylaminy .....	39
<b>3.3. Otravy glykosidy .....</b>	<b>39</b>
<b>3.4. Přehled jednotlivých případů otrav glykosidy za období .....</b>	<b>42</b>
3.4.1.    Případy otrav kardioaktivními glykosidy .....	43
3.4.2.    Případy otrav flavonoidními glykosidy.....	45
3.4.3.    Případy otrav antraglykosidy.....	46
<b>4. Zhodnocení rešerše a diskuse.....</b>	<b>48</b>
<b>5. Závěr .....</b>	<b>53</b>
<b>6. Seznam literatury .....</b>	<b>54</b>
<b>7. Abstrakt .....</b>	<b>61</b>
<b>8. Abstract .....</b>	<b>62</b>

## Seznam zkratk

RTG	rentgenové vyšetření
CNS	centrální nervová soustava
i.v.	intravenózní aplikace
i.m.	intramuskulární aplikace
JIP	jednotka intenzivní péče
TK	krevní tlak
Pro A, B	propranolol A,B
GIT	gastrointestinální trakt
K	draslík
P(O <sub>2</sub> )	parciální tlak kyslíku
P(CO <sub>2</sub> )	parciální tlak oxidu uhličitého
HCO <sub>3</sub>	hydrogenuhličitan
GC/MS	plynová chromatografie

# 1. Úvod

Naše planeta je obývána více než pěti sty až sedmi sty tisíci rostlinnými druhy, z nichž bylo prozkoumáno, popsáno a pojmenováno kolem tří set. Rostliny dovedou absorbovat sluneční energii a prostřednictvím ní pak produkovat organickou hmotu a kyslík. Proto se všeobecně říká, že jsou nepostradatelným zdrojem potravin a poskytují velké množství látek přírodního původu, k nimž náleží léčivé, ale i jedovaté sloučeniny. Rostlinné druhy mají schopnost fotosyntézy, na níž bezprostředně závisí nejen život nás lidí, ale všech ostatních živočichů na Zemi. Poskytují nám biomasu, která má význam jako potrava, zdroj léčivých látek, textilní surovina, stavební materiál a krmivo pro zvířata. V životě se však můžeme setkat i s rostlinami, které jsou pro nás velmi jedovaté a představují nebezpečí ohrožení života. K takovým řadíme především jedovaté druhy rostlin, rostliny vyvolávající alergické stavy a rostliny zneužívané jako omamné látky [1].

Cílem diplomové práce je seznámit s existencí právě takových jedovatých rostlin, které ohrožují nebo mohou v budoucnu ohrozit životy mnoha lidí, a tak varovat před možnými vzniklými intoxikacemi. Každý člověk je v přírodě bohužel obklopan i rostlinami nežádoucími pro život. To však ještě neznamená, že je nutno se jich obávat, popř. je ničit. Je na místě projevit určitý zájem o to, co se v našem okolí vyskytuje a jaký to má pro společnost význam. Ne všechny jedovaté rostliny představují tak závažná nebezpečí. Je nezbytné být dostatečně informován a nepodceňovat sílu účinku rostliny.

Tato práce je věnována problematice otrav rostlinnými produkty. Poukazuje na nebezpečné situace vyvolané toxickými látkami rostlin, dokládá je hospitalizovanými případy a tím také určitým způsobem varuje ostatní před možným ohrožením, která tak často vznikají z nevědomosti či záměny druhu rostliny. Již v dětství nám bylo objasněno, že některé rostliny, od pohledu známé, obsahují silně účinné látky způsobující otravu, a proto se jim snažíme vyhnout. Avšak ne u všech druhů je to tak jednoznačné. Existují zmínky o tom, že se vyskytly i případy, ve kterých šlo o záměnu druhu za jiný nebo o jasné zneužití rostliny za účelem vraždy či sebevraždy.

Mým úkolem je poskytnout přehledný a srozumitelný obraz o četnosti případů otrav rostlinami a podat dostatečný přehled o jednotlivých skupinách rostlinných metabolitů. Dalším cílem práce je poskytnout celé veřejnosti nejen potřebné informace o výskytu jedovatých druhů rostlin a snížit tak četnost jimi způsobených otrav, které tak často vznikají z neznalosti, ale také uvést základní opatření při intoxikacích.

## 2. Principy, postupy a definice používané v toxikologii

### 2.1. Základy toxikologie

Toxikologie (z řeckého *toxikon* = jed; *logos* = učení, nauka) je nauka o jedech. Jedná se o interdisciplinární vědní obor, který se zabývá nepříznivými účinky xenobiotik na živé organismy i na celé ekosystémy, a to se zaměřením na jejich povahu, mechanismus jejich účinku na úrovni buněčné, molekulární i biochemické a na pravděpodobnosti jejich výskytu [72]. Jejím hlavním úkolem je stanovit způsob, rozsah a podmínky účinku jedu, dále také zásady prevence, diagnostiky a optimální způsoby léčebného režimu [2]. Při zkoumání povahy toxických látek čerpá z oblasti analytické a fyzikální chemie. Při studiu mechanismu toxického účinku vychází z poznatků jednotlivých oborů: biologie, patofyziologie, genetika, histologie, farmakologie a imunofarmakologie. Při zjišťování výskytu v životním prostředí využívá informací z biologie, botaniky, zemědělství, ekologie i veterinární medicíny. Toxikologie nachází uplatnění také při prevenci a léčbě otrav, kdy úzce spolupracuje s klinickými lékařskými obory [73].

#### 2.1.1. Jedy

Definici jedu nelze s přesností definovat, neboť jím může být každá látka, která je schopna v určité dávce a při adekvátním způsobu podání způsobit vážné poškození až smrt živého organismu [2]. Této skutečnosti si byl vědom i známý Paracelsus, který vše vystihl v jedné větě: „*Všechny sloučeniny jsou jedy. Neexistuje sloučenina, která by jedem nebyla. Rozdíl mezi lékem a jedem tvoří dávka.*“ V současné době se objevuje celá řada podobných formulací, jak definovat pojem jed. Prakticky se vždy jedná o škodlivou látku, která po vniknutí do organismu vyvolá poruchu jeho normálních činností.



## 2.1.2. Otravy

Působením jedu uvnitř organismu se rozvíjí následně otrava, tedy svým způsobem nemoc, která se vyznačuje určitým původcem, symptomy, inkubační dobou, průběhem a možnými následky. Jedná se o interakci organismu a jedovaté látky nebo také jinak řečeno o vzájemné působení vždy nejméně dvou činitelů, ať už organismu a škodlivých jedovatých látek, či projevů vnějšího prostředí [1]. Proto, aby jed projevil svůj škodlivý účinek, je nutné, aby byly splněny určité předpoklady - druh a dávka jedu [3]. Látky, které působí jako jed, se často navzájem od sebe liší úrovní dávky, která již vede k poškození či smrti organismu [2]. Za toxickou (jedovatou) dávku bývá označováno konkrétní nejmenší množství určitého jedu, který vyvolává otravu. Pokud dojde k zvýšení této dávky na určitou hodnotu, nastává smrt organismu a tato hodnota je nazývána dávkou smrtelnou neboli letální. Jedovaté účinky látek se zjišťují za pomoci biologických testů, které bývají zpravidla prováděny na laboratorních zvířatech. Charakteristikou akutní toxicity je hodnota LD<sub>50</sub>, která označuje letální dávku (tj. smrtelné množství) zkoušené látky, při jejímž použití 50 % pokusných zvířat uhyne. Hodnota LD<sub>50</sub> je vyjadřována v gramech nebo miligramech na jeden kilogram živé hmotnosti pokusného zvířete [1].

Otravy lze klasifikovat na základě různých stanovisek. Např. z hlediska klinického, a to podle časového průběhu (na akutní a chronickou) či symptomů (zvracení, bolesti břicha aj.) nebo z hlediska soudnělékařského na intoxikace úmyslné (sebevraždy, vraždy), náhodné či vzniklé z nedbalosti (průmyslové, medikamentózní) a zvláštní (způsobené potravinami, abortivy, afrodiziaky) [5].

Akutní otrava je označována jako prudká a vzniká po požití velké dávky jedu. Projevuje se časnými příznaky (v několika minutách až hodinách) a obvykle těžkým průběhem [3].

Chronická otrava se rozvíjí opakovaným požíváním malých dávek, které samy o sobě nejsou organismu škodlivé. Neustálá kumulace jedu v těle nebo dlouhodobé působení vyvolá poškození, kterému se organismus již neumí bránit. Příznaky jsou pozvolné, zpočátku lehké a člověk si většinou nevšimne vážnosti onemocnění. Chronické otravy rostlinami jsou však u lidí vzácné (kromě otravy nikotinem a morfinem) [3].

Intoxikace zapříčiněné vraždou vznikají úmyslným vpravením jedu do těla druhé osoby za účelem jejího poškození. Velmi často se objevovaly ve středověku. Dnes se již podle analytických metod dá s přesností zjistit kterýkoli jed, a tak přijít i na stopu viníka. Jedy byly využívány jako prostředky válečné (např. otravování studní, šípů), lovecké i za účelem popravky na smrt odsouzených [3]. Užívalo se buď hadího uštknutí, nebo vypití jedovatého nápoje. Jed v podobě „smrtícího nápoje“ se trvale zapsal do dějin. Prostřednictvím bolehlavu byl otráven jeden z největších filozofů starověku Sokrates [6].

Sebevraždy pomocí jedovatých rostlin bývají častější než vraždy. Jedná se o záměrné užití jedu pro ukončení života (nejčastěji u žen, které tuto formu otravy jedem volí kvůli estetickému způsobu). Častým typem sebevraždy bylo vypití otráveného nápoje [6].

V případě otrav způsobených nešťastnou náhodou se jedná o záměnu nebo nedbalost (především u dětí). Častými jsou otravy houbami záměnou plodnic hub jedovatých za jim podobné jedlé. Děti z nerozumu jedí semena z plodů blínu, durmanu či rulíku, nebo může u dětí nastat otrava léky [3].

Průmyslové otravy vznikají v zaměstnání při práci s jedy (např. v tabákových továrnách při výrobě cigaret a tabákových výrobků, ve skladištích jedovatých léčivých rostlin) [3].

Medikamentózní otravy mohou vznikat několika způsoby. Např. pacient, kterému byl předepsán lék, na něj vykazuje alergii a reaguje toxicky na terapeutické dávky, které u jiného člověka nemohou způsobit příznaky otravy. Nebo mohou vznikat i v případě, kdy lékař chybně předepíše lék (nebo lékárník špatně připraví), anebo pacient lék nesprávně užívá. Mohou vznikat také sumací účinku, při které se látky špatně vylučující, hromadí se v těle a mohou po delším podávání i malých přípustných dávek vyvolat otravu (např. digitalisové látky, strychnin) [6].

V potravině běžně používané se může také vyskytnout jed (např. u jedlých hub již upravených a dlouho schovávaných se mohou rozkladem vyvinout jedy). Někdy vznikají otravy porušováním potravy (např. do mouky se dostanou jedovaté látky při nesprávném zpracování obilí, zejména z méně nebezpečného koukolu a nebezpečnějšího námelu – tyto otravy se však u nás již nevyskytují díky vysoké úrovni zemědělství) [6].

Afrodiziaka slouží jako prostředek ke zvýšení pohlavní výkonnosti. Ohlas mezi lidmi mají především španělské mouchy (*Lutra vesicatoria*, *Cantharis vesicatoria*), které obsahují dráždivou látku kantaridin. Tato látka působí po podání nepřímo jako nevhodné diuretikum, rozsáhle poškozuje ledviny a následkem toho se pak může rozvinout nebezpečná až smrtelná otrava [6].

K použití abortiv se váže skutečnost, že není známa žádná látka, která by dovedla plod z dělohy vypudit, aniž by způsobila otravu. Ženy využívají různých látek. Obvykle to bývají odvary z čajů, které obsahují např. listy rozmarýnu [6].

## **2.2. Základy fytotoxikologie**

Fytotoxikologie je věda, která se zabývá působením jedovatých rostlin na organismus, sleduje projev a dopad účinků jedovatých látek rostlin a zabývá se též případy možných vznikajících otrav.

### **2.2.1. Rostlinné jedy a otravy**

Jedovaté rostliny obsahují kromě látek jim společných a nutných pro život ještě další látky, tzv. sekundární metabolity, které často působí škodlivě na živé organismy. Nejsou tak nazývány proto, že jsou produkovány až po ukončení růstu, ale proto, že nejsou přímou součástí růstu produkující kultury. Bývají charakteristické pro určitý rostlinný druh, mohou se však vyskytovat i u více rostlinných druhů, někdy také u celého rodu [3].

Procesy, které jsou nutné k zabezpečení energie a stavebních materiálů (tedy obecně procesy syntézy základních stavebních složek organismu) se označují jako tzv. primární metabolismus. Primární látky, tedy produkty tohoto metabolismu, jsou u organismů prakticky stejné [1]. Vznikají ve všech autotrofních rostlinách a řadíme k nim především cukry, tuky, proteiny a aminokyseliny [1, 74]. Jsou nepostradatelné pro základní životní pochody rostliny a účastní se základních biochemických reakcí [1]. Vedle toho probíhají však v cytoplazmě často biochemické reakce, které nejsou životně nezbytné, často různé druh od druhu. Je možné je považovat za výraz chemické

individuality organismu či skupiny organismů. Tyto reakce jsou označovány souhrnně jako sekundární (specializovaný) metabolismus a jejich produkty jako sekundární metabolity [74]. Rozsáhlé biochemické výzkumy posledních let dokazují, že sekundární metabolismus je úzce spjat s primárním metabolismem, a proto není možné udělat ostré hranice mezi obě oblasti [1]. Mnohé konečné produkty látkové přeměny jednoho rostlinného druhu mohou být pouhými meziprodukty v metabolismu jiného druhu.

Důležitou charakteristikou sekundárních metabolitů je jejich možné vyloučení z procesů primárního metabolismu. Lze je tedy považovat za exkrety, které nemají pro živý organismus důležitost ani jako zdroj energie, ani jako specifické zásobní látky. To však neznamená, že nejsou vůbec reaktivní. Řada z nich je považována za produkty detoxikačních procesů, kterými se rostlina zbavuje reaktivních odpadů metabolismu, funkce mnohých není dost ujasněná [1].

Je prokázáno, že mnohé biogeneze sekundárních metabolitů představují stabilizaci a detoxikaci látek, které pokud by byly akumulovány v nezměněné formě, byly by velmi toxické pro organismus. Rostliny akumulují odpadní produkty svého metabolismu ve vakuolách, buněčných stěnách, a jsou-li lipofilní povahy, tak ve speciálních sekrečních buňkách či prostorech (siličné buňky, pryskyřičné kanálky). Obsah vakuol je dobře separován od cytoplazmy pomocí polopropustné membrány a je tak pro ni neškodný.

### **2.2.2. Obsahové látky jedovatých rostlin**

Jed může být v rostlině zastoupen buď pouze jedinou jedovatou látkou (např. protoanemonin u č. *Ranunculaceae*), anebo několika látkami různého druhu (v oddencích kýchavice bílé). Z provedeného výzkumu těchto látek byly zjištěny látky základní, které se podílí na intoxikaci podstatně větší měrou než látky průvodní či vedlejší, které do otravy zasahují s menším vlivem. Dále jsou zmiňovány látky tzv. balastní, které nemají žádný význam. Jsou bez účinku a při zpracování rostliny jen znečišťují jejich účinné látky [3].

Účinné látky, které jsou obsaženy v rostlinách, vznikají především jako produkty sekundárního metabolismu. Pokud jsou tyto látky pro různé jedovaté rostliny známy a navíc chemicky prozkoumány, mají určité chemické složení a

u různých taxonů bývají často velmi odlišné. Mohou se vyskytovat v jakékoli části rostliny, obvykle se však nalézají v některých orgánech ve větších koncentracích (např. v kořenu, oddenku či plodu) [1].

### 3. Případy otrav rostlinnými jedy v letech 2001 – 2009 publikované v odborných periodikách

#### 3.1. Otravy alkaloidy

Patří k velmi početné skupině látek druhotného původu v rostlinách, které bývají častým zdrojem otrav jak u člověka, tak i u zvířat. Jedná se o skupinu dusíkatých zásaditých organických sloučenin, tvořících se v rostlinách při přeměnách aminokyselin. Jejich zásaditý charakter způsobuje, že jsou v rostlinách obvykle vázány ve formě solí organických (karboxylových) kyselin (např. kyseliny šťavelové, mléčné, jablečné, citrónové, vinné). Jen málo z nich je přítomno v rostlinách jako volné báze. Vyznačují se výraznými farmakologickými účinky jak na lidské, tak i na živočišné organismy. Mohou se tedy využívat např. jako látky antipyretické při snižování horečky, látky analgetické při tlumení bolesti, či jako látky anestetické uplatňující se při znecitlivění. Ne však všechny alkaloidy jsou životu prospěšné. Řada z nich je toxická a často bývá lidmi zneužívána jako droga [1, 3].

Většina alkaloidů jsou látky pevné, bezbarvé, bez zápachu a při vyšších teplotách a za obyčejného tlaku se zpravidla rozkládají. Jen málo z nich jsou látky kapalné (např. nikotin) vyznačující se charakteristickým zápachem a lze je destilovat. Všechny alkaloidy sice nejsou rozpustné ve vodě, ale dobře bývají v prostředí alkoholu, chloroformu, éteru a ve směsi chloroformu s éterem. Soli alkaloidů se ve vodě a alkoholu rozpouštějí velmi snadno, naopak jsou obtížně rozpustné v organických rozpouštědlech, které se s vodou nemísí [3].

Dosud bylo izolováno okolo 7 000 alkaloidů přítomných v 10 – 20 % vyšších rostlin. Poměrně velké množství alkaloidů obsahují rostliny čeledí: *Apocynaceae*, *Asclepiadaceae*, *Berberidaceae*, *Loganiaceae*, *Papaveraceae*, *Ranunculaceae*, *Rubiaceae*, *Solanaceae*. V rostlině je přítomen větší počet alkaloidů, přičemž jejich obsah u jednotlivých rostlin téhož druhu mnohdy kolísá. Většina rostlin obsahujících alkaloidy je již dávno známa svou toxicitou, halucinogenními účinky, využitím v lidové medicíně i pro průmyslovou výrobu léčiv. K nejznámějším z nich patří morfin obsažený v makovicích. Podstatná část morfiové produkce slouží k výrobě kodeinu, který bývá využíván

v medicíně, např. k tlumení kašle, ale i k přípravě jednoho z nejnebezpečnějších narkotik – heroinu. Atropin, přítomný především v bobulích rulíku, durmanu a blínu, působí na motorické oční nervy a rozšiřuje zorničky. Kokain, který se získává z jihoamerické koky, se užívá jako lokální anestetikum. Vyvolává stav opojení. Alkaloid z rauwolfie – reserpin snižuje krevní tlak, chinin je lékem proti malárii, kofein ze zrnek kávy, listů čaje a kakaových bobů povzbuzuje činnost centrální nervové soustavy a srdce [1].

Hubík J. et al. [75] definují alkaloidy jako přírodní organické látky, které mají dusík součástí heterocyklického kruhu. Jejich obecný název vychází z alkalické povahy, prostřednictvím jíž mohou tvořit soli s kyselinami. Naproti tomu jiné přírodní látky také charakteru bazického (aminy) obsahují alifatický dusík. Ovšem k alkaloidům se řadí také látky, které nemusí všechny výše uvedené vlastnosti zahrnovat. K jejich klasifikaci lze použít různých systémů. Výše jmenovaní autoři uvádějí rozdělení alkaloidů podle jejich struktury na *protoalkaloidy* (biogenní aminy), jejichž dusík není součástí heterocyklického kruhu (jedná se o fenylalkylaminy a alkaloidy kolchicinové), *vlastní alkaloidy* s dusíkem obsaženým v heterocyklickém kruhu (izochinolinové, tropanové aj.) a *pseudoalkaloidy*, které jeví vztahy k jiným skupinám sekundárních metabolitů, a přesto také obsahují v molekule dusík (jedná se o steroidní a terpenické alkaloidy).

Mezi protoalkaloidy lze zařadit [75]:

*Fenylalkylaminy* - např. jednoduchý amin efedrin z chvojníku (*Ephedra spp.*). *Kolchicinové alkaloidy* – např. kolchicin či demekolcin z ocúnu jesenního (*Colchicum autumnale L.*).

Mezi vlastní alkaloidy náleží typy [75]:

*Chinolizidinové alkaloidy* vyskytující se v rostlinné říši značně rozptýleně. Mezi toxikologicky významné alkaloidy této skupiny patří např. cytisin či spartein z čeledi *Fabaceae*.

*Piperidin-pyridinové alkaloidy* obsahují vysoce toxický koniin z bolehlavu plamatého (*Conium maculatum L.*), který vzniká pro alkaloidy atypicky formou acetátové syntézy, a nikoli z aminokyseliny. Dále pak nikotin a anabasin z tabáku, terapeuticky významný lobelin z lobelky (*Lobelia spp.*), arekolin z arekové palmy (*Areca katechu L.*).

*Tropanové alkaloidy* jsou typickými obsahovými látkami čeledi *Solanaceae*. Řadí se k ní hyoscyamin, jeho racemát atropin a epoxidovaný derivát skopolamin. Do skupiny tropanových alkaloidů je zařazována i známá návyková látka, alkaloid kokain, který se získává z jihoamerické rostliny *Erythroxylon coca L.*

*Pyrolizidinové alkaloidy* se vyskytují kosmopolitně, ale především v čeledích hvězdnicovitých (*Asteraceae*), brutnákovitých (*Boraginaceae*) a bobovitých (*Fabaceae*). Nejtoxičtější jsou esterifikované alkaloidy mající 1,2 – dvojnou vazbu, nicméně samotné poškození tkání způsobují až metabolity alkaloidů produkované jaterními mikrozomálními enzymy. Této skupině alkaloidů je připisována také sekundárně fotosenzibilizující aktivita. Některé poškozují chromozomy a jsou karcinogenní. Mezi nejznámější patří alkaloidy starčku (*Senecio*) - senecionin, senecyfilin, retrorsin, kostivalu (*Symphytum*), podbělu (*Tussilago*), devětsilu (*Petasites*), brutnáku (*Borago*), užanky (*Cynoglossum*) a kamejky (*Lithospermum*).

*Izochinolinové alkaloidy* obsahují především toxické látky čeledi makovitých jako morfin, papaverin, chelerytrin, bulbokapnin.

*Indolové alkaloidy* obsahují deriváty kyseliny lysergové (ergometrin, ergotamin, ergokristin) vykazující složitější strukturu. Tyto alkaloidy představují velmi rozsáhlou a terapeuticky dobře využitelnou skupinu sekundárních metabolitů; s většinou rostlin, které je obsahují, se však nelze v české flóře setkat.

Mezi *deriváty kyseliny antranilové* patří alkaloidy routy vonné (*Ruta graveolens L.*) jako graveolin, skiamianin způsobující kožní alergie.

Mezi pseudoalkaloidy lze zařadit [75]:

*Steroidní alkaloidy* bývají často ve formě glykoalkaloidů. K nim se řadí cholestanové alkaloidy lilku (*Solanum spp.*) – solanin, solanidin, tokatin, solasodin; toxické metabolity kýchavice (*Veratrum spp.*) a komonky (*Petilium spp.*) – jervin, cyklopamin, cykloposin, protoveratrin; pregnanové alkaloidy zimostrázu (*Buxus spp.*) – cyklobuxin, cyklobuxoviridin, buxtauin.

K terpenickým alkaloidům náleží vysoce toxické metabolity oměje (*Aconitum spp.*) a stračky (*Delphinium spp.*) – akonitin, mezakonitin, ajacin.



### 3.2. Přehled jednotlivých případů otrav za období 2001 – 2009

Mnoho rostlinných druhů obsahuje toxické alkaloidy, které mohou být nejen pro lidi, ale i zvířata velmi nebezpečné. Navzdory velkému množství jedovatých rostlin, se případy fatálních rostlinných otrav vyskytují relativně vzácně. Intoxikace mohou být rozlišeny do tří kategorií: na neúmyslné a úmyslné přijetí potravy a na otravy kvůli zneužívání rostlinného materiálu. Neúmyslné otravy se objevují často u dětí anebo u dospělých z nepozornosti, jedovatá rostlina je omylem vpravena do úst. Úmyslné otravy jsou běžně spojovány s vraždou či sebevraždou. Mnohem častěji se vyskytuje způsob zneužití rostlin pro halucinogenní účinky. Prostřednictvím toxikologické analýzy z takových alkaloidů může napomoci při diagnóze otravy či případech zneužití rostlin. Týká se to např. toxických alkaloidů akonitinu, atropinu, koniinu, kolchicinu, kawainu, mezkalinu, skopolaminu či taxinu, které bývají spojovány s otravou [8].

Za období 2001 – 2009 bylo zachyceno 171 případů otrav rostlinnými alkaloidy různého typu. Mezi nimi se vyskytují intoxikace jak úmyslné se záměrem vraždy či sebevraždy, dále neúmyslné vznikající z nepozornosti, záměny za jiný druh či nedostatečné informovanosti o dané rostlině, tak také za účelem zneužití. Nejvyšší počet případů otrav se vyskytl u skupiny tropanových alkaloidů zastoupených rostlinami z čeledi lilkovitých (*Solanaceae*) – rulík zlomocný (*Atropa belladonna* L.), durman obecný (*Datura stramonium* L.), blín černý (*Hyoscyamus niger* L.), druh pablenu (*Scopolia* spp.) a rudodřev koka neboli kokainovník pravý (*Erythroxylon coca* L.). Další vysoký počet případů pak zahrnoval skupinu protoalkaloidů zahrnujících rostlinu ocún jesenní (*Colchicum autumnale* L.) z čeledi liliovitých (*Liliaceae*), fenyalkylaminy s druhem chvojníku (*Ephedra* spp.) a rostlinu tis červený (*Taxus baccata* L.). Následně již s nižším počtem případů se lze zmínit o skupinách alkaloidů steroidních reprezentujících druhy lilku (*Solanum* spp.), kýchavice bílé (*Veratrum album* L.), alkaloidů piperidin-pyridinových představujících zástupce jako bolehlav plamatý (*Conium maculatum* L.), tabák virginský (*Nicotiana tabacum* L.), alkaloidů chinolizidinových s druhem vlčího bobu (*Lupinus* spp.), alkaloidy s izochinolinovým cyklem zastoupeny rostlinou

vlaštovičnickem velkým (*Chelidonium majus L.*), s indolovým cyklem zahrnujícím alkaloid ergotamin a strychnin, alkaloidy terpenické s druhem oměje (*Aconitum spp.*), derivátů kyseliny antranilové s routou vonnou (*Ruta graveolens L.*).

### 3.2.1. Případy otrav tropanovými alkaloidy

#### 2009

Prozatím byl zachycen pouze jeden případ otravy a to ve Švýcarsku, kde si 36letá žena stěžovala na zastřenou vizi, dezorientaci, ztrátu rovnováhy, agitaci a úzkost po dobu 24 hodin. Oční vyšetření odhalilo bilaterální pupilární rozšíření a parézu akomodace oka. Intoxikace s anticholinergními symptomy byla vyšetřována a pacientka přiznala, že snědla 6 bobulí, které našla v lese předchozí den. Z fotografie pak identifikovala *Atropu belladonna* jako zdroj těchto bobulí. I přes snahu podat fysostigmin jako antidotum (který se podává při těžké otravě vyvolané požitím 10 i více bobulí) nebyl podán. Pro případ náhodného požití bobulí rulíku zlomocného bylo doporučeno, aby své potíže pacientka konzultovala s očním lékařem. A také je důležité rozpoznat skupinu anticholinergních příznaků určité choroby způsobené takovou otravou [9].

#### 2008

V tomto období byly zaznamenány 4 případy intoxikací tropanovými alkaloidy obsaženými v rostlinných druzích durmanu.

První případ popisuje otravu rostlinou rodu *Brugmansia* - brugmansie (andělská trumpeta, durman) v Itálii, která jako běžná zahradní rostlina obsahuje tropanové alkaloidy. 11letá dívka byla hospitalizována na oddělení pro náhlé případy kvůli diskomfortu a špatnému zraku na blízké předměty u levého oka, provázené unilaterální mydriázou (zornice přibližně 8 mm, nevnímavé na oba papilární světelné reflexy a akomodační reflex). Bezpečný papilární světelný reflex pravého oka, přední komory a extraokulární pohyby nebyly dotčeny. Bylo zjištěno, že žena, která si hrála na zahradě, se dotkla „hezke růžové květiny podobné trubce“. Léčba byla symptomatická a podpůrná, zornice se dostaly do normálu po 48 hodinách. Morfologické a chemické vyšetření

ukázaly velké množství tropanových alkaloidů s parasimpatolytickým účinkem v okvěti rostliny. Podle zmíněných závěrů Andreoly B. et al. [10] popisujících tento případ může mít i jednoduchý místní projev květů brugmansie (bez vkapání rostlinné šťávy do oka) za následek unilaterální mydriázu. S přesnou historií lze předcházet často zbytečným a drahým diagnostickým testům. Je potřeba, aby byli dostatečně informováni o možných nepříznivých účincích rodiče, děti i zahrádkáři.

Jiné dva hlášené případy v Japonsku se týkaly otravy durmanem projevující se podnapilým stavem, který byl příčinou k hospitalizaci. Jedovatou složkou durmanu byl tropanový alkaloid. Je zmiňováno, že má krátký poločas, takže je obtížné určit jeho kvantitu v krvi a moči. O několik dní později byly odebrány pacientům vzorky krve a moči a následně podrobeny analýze. Určená množství byla následující: sérový atropin 70 ng/ml, skopolamin 210 ng/ml; močový atropin 0,34 mg/l, skopolamin 0,11 mg/l (u prvního případu otravy); sérový atropin 60 ng/ml, skopolamin 380 ng/ml; močový atropin 0,22 mg/l; skopolamin 0,14 mg/l. Nakamura Y. et al. [11] těchto popsanych případů uvádí, že výsledky nešlo porovnat na základě literatury z důvodu špatných nemocničních podmínek.

V dalším případě otravy jsou uvedeni manželé, kteří jeden po druhém, navštívili ambulanci se symptomy jako závrať, nezřetelná řeč, mydriáza, ospalost, které byly vyvinuty 3 hodiny poté, co odděleně snědli špagety s masovou omáčkou. Ta obsahovala baklažán (lilek jedlý), který byl roubován na rostlinu durman metelový (*Durman metel L.*). Ve zbylé omáčce a v séru pacientů byly nalezeny stopy alkaloidů skopolaminu a atropinu. Oshiro N. et al. [12] zmiňují, že se jedná o první případ otravy jídlem příbuzným k durmanu v Okinawě v Japonsku. A také by mohl být zároveň prvním případem otravy jídlem způsobené příjmem zeleniny roubované na durman.

## **2007**

V roce 2007 bylo zdokumentováno 30 případů, týkajících se intoxikací tropanovými alkaloidy přítomnými v rostlinách durmanu a blínu.

Podle Dikera D. et al. [13] je durman obecný považován za halucinogenní rostlinu, která způsobuje vážnou otravu. Konzumace některé její části může mít za následek těžkou anticholinergní reakci, která může vést

k toxicitě a příležitostně způsobit diagnostické potíže. V Izraeli byly hlášeny dva případy pacientů s kómátem jako představující znak otravy následované úmyslným pitím čaje ze semen durmanu.

V témže roce byly popsány jiné dva případy mladých lidí v Kanadě, kteří se otrávilí rostlinou durmanem. Byli hospitalizováni na oddělení pro náhlé případy s vážnou akutní anticholinergní otravou po požití několika set semen durmanu. Pacienti vyvinuli halucinace, dezorientaci, nesrozumitelnou řeč a rozšířené netečné zornice. Oba pacienti byli léčeni lorazepamem a haloperidolem. Podle informací Spiny SP. a Taddeioho A. [14] popisujících tento případ byl durman nalezen v jižní Kanadě a Spojených státech a mohl být příčinou akutní anticholinergní otravy (někdy končící až smrtí) u lidí i zvířat. Léčba spočívá v podpůrné terapii a gastrointestinální dekontaminaci (chemické očištění) aktivním uhlím. Podle již výše zmíněných autorů by měla být intoxikace semeny durmanu využívána v případech pacientů představujících nevysvětlené periferní a centrální anticholinergní symptomy včetně deliria, agitace a záchvatů (speciálně u mladších pacientů). Je důležité, že zdravotnická ošetrovatelská služba připouští, že durman je toxická, domorodá, „divoce“ rostoucí rostlina, která je předmětem zneužití a potenciálně vážných intoxikací vyžadujících hospitalizaci.

Podle názorů Donerayho H. et al. [15] je diagnóza otravy rostlinou *Hyoscyamus niger* založena na klinické symptomatologii a historii. Terapie zahrnuje výplach žaludku, podpůrnou léčbu a fysostigmin jako specifický protijed (v Turecku však není dosažitelný). Tato retrospektivní studie v Turecku vyšetřovala klinické výsledky dětí s otravou blínem, které nepřijaly terapii prostřednictvím fysostigminu. Týkala se 23 dětí, u kterých byla indikována otrava blínem. U žádného z případů nebyly objeveny nějaké abnormální laboratorní nálezy. Všichni pacienti podstoupili výplach žaludku a podpůrnou terapii. Žádné z dětí nemělo komplikace, nepožadovalo mechanické dýchání či nezemřelo. Během 48 hodin byli všichni pacienti ve stabilizovaném stavu. Odborníci se shodli, že otrava blínem u dětí reaguje na podpůrnou terapii a že každodenní použití fysostigminu v každém případě intoxikace blínem jsou zbytečná.

Byl zaznamenán případ 12letého chlapce v Kalifornii, který byl hospitalizován s náhlým případem rozšířených zornic. Pacient si stěžoval na

zastřené vidění. Bylo zjištěno [16], že jeho levá zřítelnice byla větší než ta pravá. Jeho vizuální jasnost byla v normálu a ohledání odhalilo bezbolestnou mydriázu levého oka. Důkladné vyšetření potvrdilo diagnózu oční mydriázy, kterou způsobil druh durmanu (*Datura suaveolens L.*). Ten obsahoval toxické alkaloidy s anticholinergní aktivitou. Pacient i jeho rodina byli ušetřeni drahých a časově náročných testů a dalších jiných doporučení. Jeho symptomy byly zlepšeny samovolně během tří dnů.

Podle názorů Marca B. et al. [17] zahrnují toxické účinky durmanu nejčastěji vizuální a sluchové halucinace, zmatek a agitace. Těžké až dokonce fatální komplikace mohou být provázeny kómatem, dýchacími potížemi, nebo až smrtí ve více než 5 % případů. Ve Francii byly hlášeny 2 případy: 17letý chlapec byl hospitalizován pro náhlý stav agitace, deliria s pronásledující představivostí a přeludy z napadení zvířaty. Vzorky krve odebrané 12 hodin poté, co pozřel durman, byly analyzovány pomocí LC MS/MS a bylo zjištěno 1,7 ng/ml atropinu (hodnoty blízké smrti). Po léčbě neuroleptikem cyamemazinem se mladík dostal do normálu 36 hodin poté, co rostlinu přijal. Druhým případem byla 17letá žena přijatá pro ztrátu vědomí. 2 hodiny poté, co pozřela durman, vyvinula rozrušení, delirium, úzkost, sluchové a vizuální halucinace. Vzorky krve po analýze LC-MS/MS poskytly nález skopolaminu. Po léčbě cyamemazinem se dívka navrátila do normálu (po 40 hodinách).

## 2006

V roce 2006 byl zachycen pouze jeden případ otravy tropanovými alkaloidy v Japonsku, který skončil pro pacienta příznivě.

Pacient byl hospitalizován v znepokojivém vzrušeném stavu po následném pozření vařeného durmanu, který jako plevel rostl v zahradě. Muž si jej spletl s rostlinou angelikou keiskei. Vyvinul symptomy zahrnující rozšíření zornic (7/7mm), slabý světlý reflex, tělesnou teplotu (37 °C), respirační frekvenci (19/min), TK 138/88 mm Hg, tepovou frekvenci 108/min, horký pocit. Nebyly objeveny žádné odchylky či zvláštní nálezy. Metodou GC/MS byly stanoveny tropanové alkaloidy atropin a skopolamin. Zadržovaný čas atropinu byl 17 min, skopolaminu 17,7 min. V době konzultace byly sérové koncentrace atropinu a skopolaminu 31,3 ng/ml a 30,6 ng/ml sníženy na 6,7 ng/ml a 8,5 ng/ml po dvou

hodinách. Pacientovi byl proveden výplach žaludku s 2 litry teplé vody, podáno aktivní uhlí a neostigmin. Další den ráno byl propuštěn [18].

## **2005**

Podle informací autorů Vidoviće D. et al. [19] je blín černý halucinogenní rostlina, hojně rozšířená a snadno dostupná, obsahující látky s anticholinergní aktivitou. Její pozření, ať už s úmyslem či nehodou, může vyprovokovat vážný, na životu ohrožující, zhoršený psychofyzický stav až smrt. Otrava se podobá intoxikaci atropinem a symptomy mohou být mydriáza, tachykardie, arytmie, agitace, křeče a kóma. Diagnóza je založena na klinické symptomatologii a historii. Terapie zahrnuje výplach žaludku, podpůrnou terapii a fysostigmin jako specifický protijed. Prognóza bývá obvykle příznivá.

Podle jiných zdrojů [20] je durman halucinogenní rostlina, často nalézáná v městských či venkovských oblastech v KSA (Království Saudské Arábie). Roste divoce v mnoha částech země. I přesto, že má durman ne zrovna vábivou chuť a tvar, bylo hlášeno za posledních 30 let mnoho případů otrav mladých lidí úmyslným použitím rostliny pro její halucinogenní efekty. Durman obsahuje 3 hlavní toxické alkaloidy: atropin, skopolamin a hyoscyamin. Konzumace některé části rostliny může mít za následek těžkou anticholinergní intoxikaci. Klinické symptomy jsou viděny u atropinu: obzvláště mydriáza a halucinace. Děti mají zvláště citlivost na toxicitu atropinu, dokonce malá dávka může vyvolat centrální nervové manifestace. Byla podána zpráva o 6letém chlapci z Království Saudské Arábie, který se otrávil durmanem. Vyvinul příznaky jako nervozitu, halucinace a mydriázu 8 hodin poté, co přijal semena durmanu.

Jiný případ popisuje otravu v Německu způsobenou tropanovými alkaloidy atropinem a kokainem. Jedná se pravděpodobně o zneužití rostliny. 34letý muž byl hospitalizován v kómatu po celonočním užívání kokainu a alkoholu, načež upadl doma do silných křečí. Objevila se fraktura nosu, nadměrně vysoká horečka, tachykardie a hypertenze. Sucho v ústech a mydriáza naznačovaly anticholinergní otravu. Pozvolna byl podáván i.v. 3 mg fysostigminu. Zdravotní stav pacienta se zlepšil (podařilo se normalizovat teplotu). Nebylo pozorováno žádné poškození mozku. V pacientově moči byly nalezeny stopy atropinu a kokainu. Podle dostupných informací Riddera WP. et al. [21] popisujících tento případ, se objevilo již několik uživatelů kokainu

v různých evropských zemích, kteří vyvinuli v nedávné době centrální anticholinergní skupinu příznaků kvůli znehodnocování kokainu atropinem. V přítomnosti takových indikací otravy je fysostigmin antidotem první volby.

## **2004**

V tomto roce nebyly zaznamenány žádné případy intoxikací rostlin obsahujících tropanové alkaloidy.

## **2003**

Analýzou bylo zjištěno 49 případů otrav rulíkem u dětí v Turecku. Mezi jejich nejběžnější symptomy patřily nesmyslná řeč, tachykardie, mydriáza a zčervenání. Žádné z dětí nemělo problémy s dýcháním a žádné také nezemřelo. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin: na otravu mírného rázu (43 případů) a na akutní (6 případů). Symptomy jako nesmyslná řeč, strnulost a kóma byly běžnější, ale tachykardie byla méně častým projevem akutní otravy (u dětí s encefalopatií). Při léčbě byl použit neostigmin, protože protijed fysostigmin nebyl v zemi dosažitelný. Na závěr Caksen H. et al. [22] popsaného případu uvádí, že počáteční znaky a symptomy otravy rulíkem mohou být pro některé děti vážné, ale nepředstavují pro ně následek či smrt. Poukazují také na to, že kóma, bezvýznamná řeč, letargie a absence tachykardie byly osudnými znaky při intoxikaci rulíkem v dětství. Zároveň navrhuje, aby při nedostupnosti antidota fysostigminu, směl být použit při otravě rulíkem neostigmin.

## **2002**

V tomto roce bylo zachyceno 10 případů otrav, včetně smrtelného případu u plavců.

V Německu byly hlášeny smrtelné případy utonutí dobrých plavců. Příčina úmrtí bývá mnohdy složitá k vyřešení. Vražda, sebevražda či jiné druhy smrtelného potopení byly vyloučeny. Nejen alkohol a narkotika, ale také jiné psychotropní substance tak jako durman obecný by měly být vzaty do úvahy při nejmenším u adolescentů a mladých dospělých lidí. Möbus U. et al. [23] tohoto

případu popisují náhodnou smrt utonutím jako následek konzumace odvaru z květů andělské trumpety (durmanu) obsahující tropanové alkaloidy.

Jiní autoři Zagler B. et al. [24] popsali 7 hlášených případů lidí ve Švédsku, u kterých byl vyvinut náhlý nápor unilaterální mydriázy. Přinejmenším 3 z nich také vyvinuli na téže straně těla cykloplegii a jeden dočasnou tachykardii. Tyto symptomy se objevily po oční expozici šťávy z durmanu, která obsahovala přírodní alkaloidy s parasymptolytickým účinkem. 6 pacientů si zpočátku neuvědomovalo rozvíjející se příznaky. Ve všech zmíněných případech bylo zjištěno, že došlo ke kontaktu s durmanem (*Datura suaveolens*). Na závěr autoři konstatují, že neúmyslné vkapání šťávy z durmanu do očí se stalo příčinou vyvolané mydriázy a tachykardie.

V téže roce byly opět v Německu zaznamenány další 2 případy. 52letá žena, která byla nalezena ve stavu zmatenosti, měla potíže s chůzí a polykáním. Bylo zjištěno, že ten samý den pozřela nějaké bobule v domnění, že se jednalo o borůvky. Nevěděla však, že se jednalo o bobule jedovatého rulíku. Během několika dní byla uzdravena. 3letý chlapec vyvinul zvracení, potíže s chůzí a teplotu 39 °C, měl teplou zčervenalou kůži a rozšířené zornice, které nereagovaly na světlo. Potvrzená intoxikace s parasymptolytickým agens byla následně potvrzena na prázdné lahvičce atropinových očních kapek nalezených v domě chlapce. Pacient se uzdravil následným podáním fysostigminu. Jellema K. et al. [25] upozorňují, že je důležité brát v potaz anticholinergní intoxikaci v případě pacientů, kteří se nacházejí ve stavu zmatenosti s výskytem obtížného vyjadřování, horečky a rozšířených zorniček. Diagnózu lze potvrdit na základě specifické anamnézy s ohledem na léky, oční kapky a bobule rostlin použitých při konzumaci. Je také důležité rozpoznat anticholinergní otravu, protože bez léčby by mohl být konec fatální!

V roce 2002 na Taiwanu je také popsána anticholinergní intoxikace vysokou dávkou extraktu z rostliny pablenu, který obsahoval alkaloidy hyoscyamin a skopolamin. Tento extrakt byl často využíván jako ochranná medicína pro léčbu GIT potíží, pro úlevu spastických obtíží nebo také pro pokles sekrece žaludeční kyseliny. Otrava skopolinovým extraktem představuje podobné symptomy a znaky jako další typy anticholinergní otravy. Jeden z takových případů intoxikace byl hlášen. Jednalo se o náhodné vypití 8 ml



extraktu z pableny. Pacient se projevoval akutním deliriem. Byl úspěšně léčen antidotem fysostigminem [26].

## 2001

V tomto časovém období nebyly zaznamenány žádné případy intoxikací tropanovými alkaloidy.

Za období 2001 – 2009 bylo dosud zachyceno 98 případů intoxikací skupinou tropanových alkaloidů. Z nich 50 případů se týkalo otrav alkaloidy obsaženými v rostlině *Atropy belladonna*, 21 případů u druhů *Datury spp.*, 23 případů u rostliny *Hyoscyamus niger* a konečně 1 případ u druhu *Scopolia spp.* Zbylé 3 případy popisovaly otravy vyvolané tropanovými alkaloidy (obecně) – v tomto případě není přesně známo, jakými konkrétními alkaloidy byly otravy způsobeny. Tato skupina alkaloidů je zastoupena nejvyšším počtem výskytu otrav za posledních 9 let. Z celkového (výše zmíněného) počtu případů byl jeden smrtelný, jeden byl způsobený zneužitím rostliny pro vlastní prospěch, zbytek byly případy neúmyslného požití. Z 98 případů intoxikací bylo 78 onemocnění u dětí.

Podle již zmíněných informací se případy vyskytovaly v řadě různých evropských i mimoevropských zemích. Největší počet byl zaznamenán v Turecku (72). Autoři se domnívají, že jej zavinila nedostupnost specifického antidota fysostigminu. Podstatně nižší počet případů byl objeven v USA (12), také ve Švédsku (7), Japonsku (4), Německu (4), Francii (2), Kanadě (2), Izraeli aj.

### 3.2.2. Případy otrav skupinou protoalkaloidů (neheterocyklických alkaloidů)

Mezi alkaloidy této skupiny patří především rostlina ocún jesenní (*Colchicum autumnale*), která je odpovědná za spousty případů intoxikací a také tis červený (*Taxus baccata*). Podle doložených důkazů bylo zjištěno, že se

ve většině případů jednalo buď o záměnu tohoto druhu rostliny za jiný, nebo o úmyslnou smrt.

## **2009**

V tomto období nebyly dosud zachyceny žádné případy otrav výše zmíněnou skupinou alkaloidů.

## **2008**

V roce 2008 byl zaznamenán pouze jeden případ otravy ocúnem.

Bylo zjištěno [27], že alkaloid kolchicin obsažený v rostlině ocúnu, je široce využívaný, zejména pro léčbu dnové artritidy a středozevní horečky. Otrava je vzácná, ale velmi životu nebezpečná. V Turecku byl hlášen případ 26leté ženy, u které bylo objeveno 27,5 mg kolchicinu. Jednalo se o sebevraždu. Vyvinula infekční komplikace, ale s následným kompletním uzdravením.

## **2007**

V tomto roce bylo zdokumentováno 7 případů otrav, z toho jeden případ se týkal intoxikace rostlinou ocúnem jesenním a dalších pět případů zahrnovalo intoxikace tisem červeným.

Podle zpráv Bicara S. et al. [28] bývá otrava kolchicinem nezvyklá a ukazuje tři fáze: zpočátku se objevují GIT potíže, ve druhé fázi může dojít k multi-orgánovému poškození až ke smrti a ve třetí fázi dochází pak k vypadávání vlasů. Brzká fatálnost vděčí kardiovaskulárnímu kolapsu, dýchacímu selhání, redukci všech buněčných elementů v krvi a infekci krve, které se mohou objevit i později. Všichni pacienti s touto otravou by měli být kvůli nepředvídatelnému konci na JIP bez ohledu na to, o jaký stupeň otravy se jedná. Bývá podáván filgrastim (*granulocyt kolonie-stimulující dědičný faktor*) na zlepšení buněčných elementů v krvi a na odstranění infekce krve. S velkým důrazem byl doporučen denní monitoring pacientova hematologického stavu. V Turecku byl hlášen případ (předtím zdravé) dívky, která vyvinula

multi-orgánové selhání po intoxikaci kolchicinem. Pacientka se plně uzdravila a nejevila žádné následky.

V Polsku byl hlášen případ sebevraždy, při které muž pozřel 120 listů rostliny tisu červeného. Jednalo se o zřejmou otravu, která se projevovala kardiogenním šokem, vážnou srdeční arytmií. Za zlepšení zdravotního stavu příznivě přispěl přechodný intrakavitární kardiostimulátor [29].

Studium v Německu představovalo 5 fatálních případů otrav rostlinou tiselem, ze kterých všechny byly sebevraždy mladých lidí ve věku 16 – 26 let. Ve čtyřech fatálních případech byly zkonsumovány listy tisu, zatímco drť tisu byla pozřena pouze u jednoho z nich. Žádné případné koncentrace alkoholu, narkotik či léčiv nebyly stanoveny při posmrtném toxikologickém skríníngu. Při soudní pitvě došlo k objevení široce rozšířených zornic ve dvou případech úmrtí. Kromě toho pitva ukázala také nespecifické nálezy intoxikace ve všech případech: akutní městnání krve v plicích (překrvení), v játrech, ledvinách a mozku, stejně jako rozšířené srdeční komory. Nebyly nalezeny žádné možné známky násilí u všech případů. Listy tisu byly identifikovány ve čtyřech případech v žaludku a duodenu. Otrava tiselem by mohla být potvrzena pomocí 3,5-dimethoxyfenolem v krvi s koncentrací mezi 31 a 528 ng/ml pro všechny případy. Látka 3,5-dimethoxyfenol byla objevena nejen v žaludečním obsahu, ale také ve vzorcích moči, jater, ledvin a mozku [30].

## 2006

Ze získaných podložených informací Hermanns-Clausena M. et al. [31] se lze dovědět, že řada případů otrav ocúnem jesenním vyplývá většinou z přijímání jeho potravy v domnění, že se jedná o medvědí česnek (*Allium ursinum* L.). Studium v Německu zahrnovalo 32 pacientů ve věku 27 – 90 let. Všichni vyvinuli průjem a/nebo zvracení po latenční době v rozsahu 2 – 24 hodin. Pacienti s latencí nad 9 trpěli jen mírnou otravou, 64 % pacientů trpělo silnější otravou po požití předem povařených listů, 33 % bez povaření. Autoři tak konstatují, že teplo může podporovat uvolňování kolchicinu z rostliny. Jelikož 8 z devíti pacientů trpících silnou otravou bylo starších 65 let, lze tedy u seniorů předpokládat, že za otravu v tak pozdním věku může pokles renální clearance; a navíc snížený čich může být příčinou, že pak necítí česnekovou vůni a lehce zamění ocún za česnek!

## 2005

V tomto roce byly zaznamenány dva případy otrav ocúnem.

V Texasu byl hlášen případ 45letého muže, který byl přijat na oddělení pro náhlé případy s akutním selháním ledvin a jater, nízkým TK a metabolickou acidózou. Navzdory intenzivní péči pokračoval nízký TK, jaterní a ledvinové selhání a navíc se objevila leukocytóza a horečka. Po třetím dni došlo k redukci všech buněčných elementů v krvi. Pacient dostal filgrastim a antibiotika, ale po 12 dnech zemřel na srdeční zástavu. Na základě pozdějších zpráv bylo zjištěno, že pacient opětovně popíral úmyslné přijímání potravy. Po 72 hodinách přijímání byl v plazmě objeven alkaloid kolchicin v koncentraci 6,1 ng/ml. Podle statistik tato úroveň překračuje akutní úroveň hlášené v jiných předcházejících fatálních případech. Tento případ je nový v tom, že multi-orgánové selhání pacienta zůstalo nevysvětleno po několik dní předtím, než záhadná kolchicinová intoxikace byla zahrnuta jako pravděpodobná příčina [32].

Podle dostupných informací Sundova Z. et al. [33] popisujících tento incident byl hlášen případ 62letého muže v Chorvatsku, který zemřel na následky otravy ocúnem v domnění, že se jednalo o medvědí česnek. O několik hodin později jevil známky gastroenteritidy a byl hospitalizován. Byl proveden výplach žaludku, podáno aktivní uhlí a jiná podpůrná opatření. Laboratorní analýza ukázala v krvi zvýšenou koncentraci jaterních enzymů, kreatin kinázu, laktát dehydrogenázu, dále se prokázala leukocytopenie a trombocytopenie. I přes podání dopaminu, noradrenalinu a čerstvě zmrazené plazmy pacient zemřel 5 dní po požití rostliny. Ohledání mrtvolou odhalilo jaterní centrilobulární nekrózu, nefrotickou akutní lobulární nekrózu, petechiální krvácení v tukových tkáních a cerebrální toxický otok. Průzkum rostliny zjistil, že se opravdu jednalo o jedovatou rostlinu ocún jesenní. Ačkoliv neúmyslné požití ocúnu je vzácné a k znalostem autorů bylo detailně popsáno pouze 5 takových případů, je tento případ označován za druhý fatální, hlášený v Chorvatsku během posledních tří let.

## 2004

Za období 2004 byly zachyceny 3 případy intoxikací způsobené ocúnem jesenním.

Brvar M. et al. [34] tohoto případu uvádí, že rostlina ocún jesenní obsahuje alkaloid kolchicin, který má antimitotické vlastnosti. Ve Slovinsku byl nahlášen případ 76letého muže (alkoholika) s poškozením jater a ledvin, který se otrávil ocúnem v domněnání, že se jednalo o medvědí česnek. Mezi symptomy patřila nauzea, zvracení a průjem, které se objevily 12 hodin po pozření rostliny. Během hospitalizace byl pacient dehydratovaný, po druhém dni se u něj projevila spavost a ztížené dýchání. Vyšetření ukázalo srdeční dilataci se sníženou hybností s pozitivním troponinem I. Dýchací insuficience byla zapříčiněna pneumonií, potvrzenou RTG hrudníku a později i pitvou. Laboratorní zkoušky také odhalily rhabdomyolýzu, koagulopatii a zhoršené funkce jater a ledvin. Toxikologická analýza objevila kolchicin v moči (6  $\mu$ /l) a v séru (9  $\mu$ /l). Podstatou léčby byla antibiotika, podpůrná terapie a hydratace. Po třetím dni však pacient zemřel na systolickou srdeční zástavu. Je uváděno, že ohrožení na životě jsou především pacienti s kardiovaskulárními obtížemi, selháním dýchacího systému a leukopenií s infekcí.

Brvar M. et al. [35] popisují případ 71leté ženy opět ve Slovinsku, která pozřela rostlinu v domněnání, že šlo o medvědí česnek. 10 hodin poté skončila na oddělení pro náhlé případy se symptomy jako nauzea, zvracení, vodnatý průjem. Byl jí poskytnut výplach žaludku, podán ústně karborafin a infúze fyziologického roztoku. Toxická analýza pomocí GC/MS odhalila kolchicin (krev = 5  $\mu$ /l, moč = 30  $\mu$ /l). Pacientka vyvinula selhání jater, arytmií, zánět slinivky břišní, zácpu a redukci všech buněčných elementů v krvi. Během třetího týdne došlo k vypadávání vlasů. Léčba byla pouze podpůrná. O 5 měsíců později neměla žena žádné klinické či laboratorní známky otravy. Z diskuze autorů vyplývá, že tedy žena neúmyslně pozřela ocún z důvodu záměny za divoký česnek, který je velice podobný s rostlinou ocúnem. Alkaloid kolchicin primárně blokuje dělení buněk (mitózu) ve tkáních provázenou změnou buněk. U pacientky se vyskytly 3 popsané fáze: v první fázi došlo ke gastroenterokolitidě, druhá fáze byla provázena hypoplazií kostní dřeně spolu s výskytem pancytopenie (redukci všech buněčných elementů v krvi) a třetí zahrnovala alopecii (vypadávání vlasů). Toxicita kolchicinem ve tkáních bez rapidní změny buněk vyvolala arytmií, akutní poškození jater a pankreatitidu. Z případu vyplývá, že otrava kolchicinem může mít za následek gastroenterokolitidu doprovázenou multi-orgánovým selháním. Diagnóza může

být potvrzena pouze pomocí toxikologické analýzy a péče v případě kolchicinové otravy je omezena pouze na podpůrnou terapii.

Jiný hlášený případ ve Slovinsku se týkal 43leté ženy s multi-orgánovým poškozením, která se otráвила ocúnem v domnění, že se jednalo o medvědí česnek. Obě rostliny se totiž objevují na vlhkých loukách a na jaře si je může mnoho lidí splést, protože ještě nemívají květy. Ocún obsahuje alkaloid kolchicin, který inhibuje buněčné dělení. Léčba se skládala z podpůrné terapie, podání antibiotik. Po třech týdnech byla pacientka propuštěna. Tři roky po zotavení si však žena stěžovala na svalovou slabost a občasné vypadávání vlasů [36].

### **2003**

V roce 2003 nebyl zachycen žádný případ otravy.

### **2002**

V tomto časovém období byly nalezeny dva případy intoxikací čeledi *Colchicaceae*.

V Japonsku byl hlášen vzácný případ otravy kolchicinem vyplývající z neúmyslného přijetí ocúnu jesenního. 48letý muž byl hospitalizován pro nauzeu, zvracení a průjem. Po čtyřech dnech zemřel. Nejpozoruhodnějšími histologickými nálezy byly mitotické metafázové úrovně v mukóze tlustého střeva a jater. Kolchicin byl objeven ve žluči pomocí HPLC/SSI-MS [37].

Další hlášený případ kolchicinové otravy v Japonsku se vyskytl u 82leté ženy, která trpěla senilní demencí a ve stavu zmatenosti pozřela dvě hlízy rostliny sandersonie (*Sandersonia aurantiaca* L.). Při hospitalizaci si stěžovala na GIT obtíže, zejména na silný vodnatý průjem, který trval přibližně 40 hodin. Třetí den po příjmu rostliny se objevila leukopenie a trombocytopenie. Ačkoliv bylo podáno 50 µg granulocyt-kolonie stimulujícího faktoru z 5. dne na 8. den, počet jejich bílých krvinek nevzrostl, ale ukázal úplné dno (100/µl) na 7. den. Také počet krevních destiček odhalil úplné dno na 7. den. Zemřela 9. den na selhání dechového centra. Hlíza sandersonie obsahovala alkaloid kolchicin v koncentraci 4,7 mg/g a stupeň kolchicinu v ženině séru byl 6,3 ng/ml na 6. den. Podle uváděných informací [38] je kolchicin alkaloid, extrahovaný

z hlíz rostlin jako *Colchicum autumnale* L. a *Gloriosa supra* L. z čeledi liliovitých (*Liliaceae*). Toto je první případ kolchicinové otravy způsobené rostlinou *Sandersonia aurantiaca* L.

## 2001

Podle informací Brnciće N. et al. [39] bývá otrava alkaloidem kolchicinem vzácná, ale vážná a potenciálně fatální událost. Neexistuje žádný dosažitelný protijed. Podle jistých zdrojů byly v Chorvatsku hlášeny dva případy (oba měly zpočátku stejné symptomy). Později však dospěli každý k jinému konci. Jeden pacient byl vyléčen po mírné gastroenteritidě a selhání jater; zatímco druhý pacient zemřel na rychlé progresivní vícenásobné orgánové selhání 52 hodin po příjmu potravy.

Za období 2001 – 2009 bylo dosud zachyceno 49 případů otrav týkajících se alkaloidů obsažených především v rostlině *Colchicum autumnale* a *Taxus baccata*. Z toho 42 případů se vyskytlo u ocúnu, jeden případ u druhu sandersonie a 6 případů u tisu. Z celkového počtu případů nebyla pozorována otrava u nikoho z dětí, avšak vyskytlo se 7 případů smrtelných, z nichž 2 byly s úmyslem. Byl hlášen ještě jeden další případ s úmyslem sebevraždy, ale ten naštěstí nebyl smrtelný.

Největší počet případů otrav byl zaznamenán v Německu (32), nižší počet pak v Chorvatsku (3), Slovinsku (3), Turecku (2), Japonsku (2), či v Texasu (1).

### 3.2.3. Případy otrav steroidních alkaloidů

Do skupiny alkaloidů se steroidním cyklem způsobujících otravy lze podle nalezených informací zařadit především druh lilku a kýchavici bílou.

Za období 2001 – 2009 se vyskytly 4 případy intoxikací.

## 2009

Nebyly zachyceny žádné případy intoxikací zmiňovanou skupinou alkaloidů.

## 2008

*Solanum indicum* L. je lilkovitá rostlina, která je využívána v lidovém léčitelství pro léčbu zánětů, bolestí zubů, ascitů, otoků a infekcí ran. Rostlina je bohatá na solanin – glykosidní alkaloid. Na Taiwanu byl hlášen případ 43letého muže, který vyvinul polyurii a polydypsii po příjmu sedmi dávek koncentrovaného roztoku z rostliny *Solanum indicum* po dvou týdnech. Potvrdily to testy, které ukázaly nízkou aktivitu antidiuretického hormonu a porušeného hospodaření s vodou v organismu. Bylo stanoveno, že přílišné dávky této rostliny mohou způsobit centrální diabetes insipidus [40].

Jiný, Groboshem T. et al. [41] popisovaný případ intoxikace v Německu, nastal u 49letého muže, který vypil 2 sklenice (asi 2x20 ml) nápoje obsahující hořec žlutý (*Gentiana lutea* L.). Krátce poté se objevily symptomy jako nauzea, zvracení a změněná ústní citlivost. Během hospitalizace v nemocnici trpěl pacient velkou bradykardií (35 úderů/min) a nízkým TK (50/30 mm Hg). Byl léčen karborafinem, antiemetikem (metoklopramidem, ondansetronem), atropinem a i.v. elektrolytickým roztokem. Na základě jistých spekulací by mohlo počáteční podezření z otravy rostlinou kýchavicí být potvrzeno přítomností alkaloidů protoveratrinu A, B pomocí odběru vzorků z nápoje, stejně jako v pacientově séru pomocí kapalinové chromatografie, LC-ESI-MS-MS. Žlutý nápoj obsahoval 25 % acetaldehydu, 20,4 mg/l Pro A, 13,7 mg/l Pro B. Sérová koncentrace Pro A byla 1162 ng/l a Pro B byla 102 ng/l. Veratridin, cevadin a jervin nebyly objeveny ani v nápoji, ani ve vzorku séra. Po proběhlé léčbě se pacient plně zotavil ze symptomů během 24 hodin a byl propuštěn z nemocnice. Popsaná analytická metoda byla vyvinuta pro simultánní identifikaci a stanovení pěti alkaloidů kýchavice. Čas potřebný pro analýzu byl 6 minut.



## 2007

V tomto roce nebyl zachycen žádný případ otravy skupinou steroidních alkaloidů.

## 2006

Na základě názorů Schepa L.J. et al. [42] je několik druhů kýchavice spojováno s toxicitou u lidí i zvířat. Zásadní jedovatou látkou jsou steroidní alkaloidy a některé z nich mají modifikovanou steroidní strukturu. Tyto alkaloidy způsobují zvýšenou propustnost pro sodné kanály nervových buněk, zajišťujících jejich spojitě vystřelování. Zvětšené podráždění, spojené s nervem vagem (bloudivým nervem), má za následek reflex, který způsobí triádu odpovědí známou jako „Bezold-Jarisch reflex“: hypotenzi, bradykardii a apnoe. Různé extrakty kýchavice mohou být využívány pro klinické účely jako antihypertenziva (ale kvůli jejímu úzkému terapeutickému indexu byla stažena z trhu). Symptomy z přijímání potravy alkaloidů kýchavice zahrnují zvracení, bolest břicha následovaná kardiovaskulárními potížemi jako bradykardie, nízký TK až smrt. Léčbou je podpůrná terapie, důraz na hemodynamickou stabilitu, atropin a vazopresiva. Nápor symptomů nastává mezi 30 minutami až 4 hodinami. Trvání onemocnění může být v rozsahu od 1 do 10 dnů. Podle předpokladů by se měli pacienti s okamžitou podpůrnou léčbou plně uzdravit během 24 hodin.

## 2005

Podle popisujících informací Zaglera B. et al. [43] je kýchavice bílá jedovatá rostlina, která se dá snadno zaměnit za hořec použitý v nápojích. Dva mladí muži v Itálii byli hospitalizováni 6 hodin poté, co vypili výluh z hořce. Vyvinuli nauzeu, zvracení, bolest hlavy a průjem (ten jen u jednoho z pacientů). Vitální funkce byly v normálu, jen srdce tlouklo rychleji. EKG odhalilo sinusové bradykardie. Pacientům byla podána antiemetika a další pobyt v nemocnici byl bez příhod. Po 8 hodinách byli navráceni do normálu. Na základě vyšetřování bylo zjištěno, že *Veratrum album* byla zaměněna za *Gentiana lutea*.

Na doporučení autorů je vhodné držet pacienty pod pozorováním a zahájit podpůrnou léčbu.

### **2004, 2003, 2002**

Během těchto let nebyly objeveny žádné případy intoxikací příslušnou skupinou alkaloidů.

### **2001**

Gaillard Y. et al. [44] popsali ve Francii případy dvou fatálních otrav způsobených příjmem rostlinného materiálu. Oba zesnulí byli objeveni ve vodě horského jezera asi po jednom měsíci po potopení mrtvol. Makroskopická vyšetření žaludků odhalila přítomnost velkého množství malých načernalých granulí, které byly později identifikovány jako semena druhu kýchavice. Pomocí speciálního druhu chromatografie byly zjištěny látky veratridin a cevadin. Jejich naměřené hodnoty koncentrací v krvi byly 0,17 a 0,40 ng/ml pro veratridin a 0,32 a 0,48 ng/ml pro cevadin. Nepřítomnost dalších toxických substancí vedla k předpokladu, že toto masivní požití bylo příčinou smrti, ačkoliv okolnosti okolo příjmu nebyly známy.

Za období 2001 – 2009 bylo dosud zachyceno 6 případů otrav skupinou steroidních alkaloidů. Jednalo se o 1 případ rostlinnými alkaloidy druhu lilku a 5 případů druhu kýchavice. Ve dvou případech pacienti zemřeli (konkrétně u druhu kýchavice).

Výskyt byl zachycen v zemích jako je Německo, Itálie, Francie či Taiwan.

### **3.2.4. Případy otrav piperidin-pyridinovými alkaloidy**

Tato skupina alkaloidů je obsažena v rostlinách jakými jsou tabák virginský (*Nicotiana tabacum* L.), bolehlav plamatý (*Conium maculatum* L.) či druh lobelky (*Lobelia* spp.). Avšak zprávy o případech otravy byly objeveny pouze u prvních dvou zmiňovaných rostlin.

## **2009**

V tomto roce nebyl nalezen žádný případ intoxikace výše zmíněnou skupinou alkaloidů.

## **2008**

Během roku 2006 zaznamenalo japonské toxikologické informační centrum 2 583 případů užití cigaret, které jsou nejčastějšími domácími produkty používanými dětmi v Japonsku. Během let 2001 – 2006 276 dětí (pod 7 let) přijalo cigaretu. Nejmladší dítě bylo ve věku jednoho roku. Pacienti často objevili žvýkací cigarety; situace případů se měnila individuálně. Nebylo možné odhadnout množství přijatých cigaret na základě lékařského rozhovoru. 83 % pacientů bylo bez příznaků. Léčebná strategie byla změněna na neinvazivní. Výplach žaludku nebyl proveden pohotovostními lékaři od roku 2001 a pediatri od roku 2006. Na základě lékařského pozorování byly všechny děti (s výjimkou jednoho, který byl hospitalizován na žádost rodiny) propuštěny. Nezávisle na provedení výplachu žaludku měly všechny děti dobrou prognózu. Po zhodnocení: užívání cigarety u dětí je všeobecně benigní. Doporučení: žádný výplach žaludku, ale lékařské pozorování během dvou následujících hodin po užití cigarety, hospitalizace na oddělení pro náhlé případy [45].

## **2007, 2006**

Během těchto dvou let nebyly zaznamenány žádné případy otrav piperidin-pyridinovými alkaloidy.

## **2005**

V tomto roce byla Reynoldsem T. [46] popsána rostlina, obsahující alkaloidy výše zmiňované skupiny, bolehlav plamatý (*Conium maculatum L.*) z čeledi miříkovitých (*Apiaceae*). Byl dlouho znám jako jedovatá rostlina. Jedovatosti vděčí přítomnosti skupině piperidinových alkaloidů (koniin,  $\gamma$ -konicein). Později se stal více toxickým a jako první se tvořil biosynteticky. Míra účinků koniinu se liší podle podmínek prostředí a původu rostliny. Již zmíněné alkaloidy způsobují poškození nervové tkáně až smrt dýchacím

selháním (připomíná účinky jedu kurare). Akutní i chronická toxicita byla viděna v případech pozření stonku rostliny, vyskytující se na vlhkých loukách.

## **2004**

Ta stejná rostlina, bolehlav plamatý, č. *Apiaceae*, byla popsána Vetterem J. [47] v roce 2004. Podle jeho informací patří bolehlav mezi nejvíce jedovaté byliny. Obsahuje některé piperidinové alkaloidy jako koniin, N-methylkoniin, konhydrin, pseudokonhydrin, které jsou tvořeny cyklizací osmi uhlíkatých řetězců odvozených ze čtyř acetátových jednotek. Všechny vegetativní orgány, květy a plody obsahují alkaloidy. Jejich koncentrace závisí na ekologických podmínkách, druhu a stáří rostliny. Otrava bolehlavem často poškozuje CNS s možným rozvojem deprese, dále se objevuje zvracení, chvění, špatná koordinace pohybu, rychlý puls a dýchání, zvýšená salivace a močení, nauzea, křeče a nakonec až smrt.

## **2003, 2002**

V období těchto dvou let nebyly nalezeny žádné případy otrav piperidin-pyridinových alkaloidů.

## **2001**

Ve Velké Británii byl popsán případ akutní otravy nikotinem u 8letého chlapce s mírným ekzémem po požití topického tradičního léku z knihy publikované v Bangladéši. Symptomy, shodné s nikotinem, se vyvinuly během 30 minut po aplikaci léku. Dítě se zlepšilo následně po podpůrné léčbě a bylo propuštěno po 5 dnech bez neurologického následku. Diagnóza otravy nikotinem nebyla zpočátku stanovena kvůli potížím v získání přesné historie (rodiče totiž nemluvili stejným jazykem jako lékaři). Vzorky odebrané po 12 hodinách aplikace léku ukázaly následující informace: nikotin v séru 89 µg/l, cotinin v séru 1430 µg/l; nikotin v moči 1120 µg/l a cotinin v moči 6960 µg/l. Ty posléze potvrdily akutní otravu nikotinem [48].

Za období 2001 – 2009 byl dosud zachycen pouze jeden případ zahrnující otravu alkaloidem nikotinem obsaženým v rostlině *Nicotiana tabacum*. Týkal se dítěte ve Velké Británii.

### 3.2.5. Případy otrav chinolizidinovými a pyrolizidinovými alkaloidy

Mezi alkaloidy s chinolizidinovým cyklem způsobujících otravy patří např. druh vlčího bobu, avšak z pyrolizidinových alkaloidů nebyl nalezen žádný případ.

V období 2001 – 2009 byl zdokumentován pouze jeden případ intoxikace výše zmíněných alkaloidů, a to v Itálii v roce 2004 vlčím bobem, který obsahoval chinolizidinové alkaloidy. Případ se týkal akutní otravy u 51leté ženy, která byla hospitalizována pro slabost, úzkost, sucho v ústech a bilaterální mydriázu. Při diagnóze byla další jistá podezření na porušení organismu (jako botulismus, Guillain-Barré syndrom, myastenia gravis) zvažována, stejně jako cerebrální hematoma, protože bylo zjištěno týden předtím kraniální poškození. Symptomy, které byly odhaleny během 12 hodin bez jakékoliv terapie, měly souvislost s otravou z přijímání semen druhu vlčího bobu z čeledi *Fabaceae* [49].

### 3.2.6. Případy otrav izochinolinovými alkaloidy

Tato skupina alkaloidů je rozdělena na několik typů. Patří k nim alkaloidy typu benzofenantridinového obsaženého v rostlině vlašovičnicku většího (*Chelidonium majus L.*) z čeledi *Papaveraceae* a typu protoberberinového v dřívěšálu obecném (*Berberis vulgaris L.*) z čeledi *Berberidaceae*, které způsobují řadu případů otrav u lidí.

Během období 2001 – 2009 bylo zachyceno 6 případů (1 případ v roce 2006, 2 případy v roce 2003 a 3 případy v roce 2002).

V roce 2006 v Německu byl zjištěn případ 58letého muže, který byl hospitalizován pro vážnou akutní cholestatickou hepatitidu. Biopsie jater ukázala znaky hepatitidy vyvolané lékem. Další případy hepatitidy byly vyloučeny. Tudíž přijímání preparátu, obsahujícího vlašovičnick, bylo

odpovědné za vyvolanou hepatitidu. Krátce po jeho vyřazení se začaly vysoce patologické hodnoty příslušných jaterních parametrů vracet do normálu. Ačkoliv autoprotilátky nebyly zjištěny, byla idiosynkratická reakce příčinou lékem-vyvolané hepatitidy pravděpodobná. U hepatitidy neznámého původu je nutné brát v potaz skutečnost, že možnou příčinou může být bylinný medikament [50].

V roce 2003 opět v Německu byly popsány dva případy akutního poškození jater po příjmu rostliny *Chelidonium majus*, známé jako bylinný lék často užívaný pro syndrom dráždivého střeva. Všechny další možné příčiny akutního poškození jater byly u obou pacientů vyloučeny. U jednoho z nich se vrátila cholestatická hepatitida po rychlé neúmyslné re-expozici. Nakonec byli oba pacienti plně uzdraveni po odbourání rostliny vlaštovičníku [51].

V roce 2002 v Německu byly zaznamenány tři případy: První se týkal 42leté ženy, která byla hospitalizována kvůli žloutence jako následek akutní hepatitidy po několika týdnech po požití bylinného preparátu obsahujícího vlaštovičník a kořen kurkumy. Byl předepsán alternativním terapeutem na problémy s pletí. Po vysazení léku a pobytu v nemocnici se pacientčin stav zlepšil, jaterní funkce se navrátily do normálu během dvou měsíců. Na závěr Crijns AP. et al. [52] konstatovali, že hepatitida byla připisována známým hepatotoxickým účinkům vlaštovičníku. Jelikož vzrůstá popularita bylinných léků, je nutná větší informovanost o vedlejších účincích, tak jako hepatotoxicity. Stále větší počet bylinných preparátů může vést k nebezpečí poškození jater. V případě neobjasněného poškození jater, by mělo být přijímání bylinných produktů (pravděpodobně neškodných) zvažováno. Druhý případ se týkal akutní hepatitidy po požití preparátu z rostliny *Chelidonium majus*, který upozorňoval, že bylinné produkty mohou být mnohem více životu nebezpečné, než si řada lidí uvědomuje. Spousta lidí má myšlenku, že užití rostlin jako prostředek jídla, je vždy zdraví prospěšné. S vývojem organické chemie (19. stol.) došlo k první destilaci a identifikaci farmakologicky aktivních rostlinných konstituentů a později také k syntetizaci jejich příbuzných sloučenin s dokonce silnější aktivitou. Nedávným příkladem se stal antimalarický „artemotil“ z rostliny *Artemisia*. Aktivita, bezpečnost a složení takových sloučenin může být řízena právě stejným způsobem jako čistě syntetické sloučeniny. Nicméně spousta lidí stále věří na to, že tradiční rostliny

jsou mnohem bezpečnější a lepší než moderní syntetické léky. Kvalita a kvantita takových bylinných léků z alternativních medicínských zdrojů nejsou kryty veřejnou zdravotnickou legislativou. Zatímco fytoterapeuti považují rostliny za zdroj užitečných léků, regulérní lékaři zastávají názor, že složení preparátu určují jeho efekty, a ne jeho původ [53].

A třetí případ popisoval 57letého muže v depresi a závislého na alkoholu, který byl hospitalizován kvůli častému zvracení, pocitu nevolnosti a potížemi s břichem poté, co vypil 40 ml tinktury na léčbu bradavic. Gastroskopie ukázala značnou mukózní nekrózu podél celého jícnu (muž byl navíc ve stavu po gastrektomii). Pacient upadl do kómatu na celých 5 hodin, trpěl oligurií, prodělal akutní šok a jeho stav vyžadoval mechanické dýchání. Symptomy a fakt, že látka podofylin (obsažená v preparátu na bradavice), potvrdily podezření na otravu. Symptomatická a intenzivní léčba stabilizovaly jeho kriticky vážný stav. Po 10 dnech byl propuštěn na jeho vlastní žádost v relativně dobrém stavu. Ovšem po čtyřech týdnech byl pacient opět přijat na oddělení pro symptomy polyneuropatie končetin, která byla typická pro otravu podofylinem (toxického agens; pryskyřice z kořenů a oddenků rostliny dříšťálu) [54].

### 3.2.7. Případy otrav alkaloidy s indolovým cyklem

Patří zde alkaloid typu ergolinového, ergotamin a také alkaloid typu strychninového, strychnin obsažený v rostlině kulčiby dávivé (*Strychnos nux-vomica L.*), které způsobují intoxikace.

Během celého sledovaného období byly zachyceny 4 případy otrav.

Ze zdrojů Ruano-Calderóna LA. a Zermeño-Pohlsa F. [55] vyvolává alkaloid ergotamin známý jev ergotismus. Ten je charakterizován intenzivní generalizovanou vazokonstrikcí malých a velkých cév. Symptomy bývají odvozeny z místní ischemie, způsobené vazospazmem, který produkuje ergotamin. V nynější době vzniká ergotismus zejména kvůli přebytku přijímání ergotaminového vínanu, používaného k léčbě migrény. V Německu byl popisován případ (z roku 2005) 53letého muže, který již od mládí trpěl migrénou a byl léčen až do dne hospitalizace ergotaminovými preparáty. Byl připuštěn do nemocnice pro sedmidenní symptomy zahrnující bilaterální a symetrickou

anestézii prstů a obecného pocitu slabosti, doprovázené intenzivní bolestí a cyanózou pravého bříška palce. Vaskulitida byla vyloučena. Angiografické vyšetření ukázalo členité stenózy artérií v horních a dolních končetinách. Ergotaminová činitelá byla stažena a byl nasazen nifedipin. Symptomy zmizely, fyzikální vyšetření normální a výsledky kontrolní angiografické analýzy byly také v normálu. V závěru bylo sděleno, že ergotaminová otrava může být objevena na základě důkladného rozhovoru, somatického vyšetření a spolupráce s pacientem.

Další 3 případy se už týkaly intoxikací kulčibou dávivou:

Prvním hlášeným případem (z roku 2004) byla otrava 46letého muže v Německu, který vyvinul 2 hodiny po přijímání potravy (asi po dávce 250 mg strychninu) prudkou generalizovanou křeč. Během volných křečových period nebyly známky žádných abnormálních znaků. Přítomnost strychninu byla potvrzena močovou analýzou. Protože diazepam (jako antikonvulzivum) nebyl efektivní při zeslabení křečí, byl pacient intubován. Kombinace: midazolam, fentanyl a pankuronium byla účinná při kontrole křečí. Pacient byl propuštěn po třech dnech. V závěru Scheffold N. et al. [56] doporučují prevenci rabdomyolýzy a selhání ledvin, zacházení s brzkou intubací a kontrolu křečí.

Druhý případ (opět z roku 2004) popisoval léčený a úspěšný konec 28letého muže v Íránu, přijímajícího dávku strychninu, která by byla normálně fatální (1-1,5 g). Po 2 hodinách přijetí byl hospitalizován. Byl rozrušený, měl dýchací obtíže, TK (90/60 mm Hg), puls 110/min, tonicko-klonické křeče. Léčba spočívala v provedení výplachu žaludku, v podání karborafinu, i.v. midazolamu, v podání thiopentalu, furosemidu, kyselého uhličitánu sodného a hemodialýzy pro akutní ledvinové selhání. Diagnóza stanovila dýchací potíže, křeče, hyperreaktivitu, snížené vylučování moči. Ozdravení nastalo po 23 dnech. Na tomto případě autoři dokládají, že ačkoli pacient přijal dávku strychninu, která by byla v normálním případě fatální, sice jevil známky vážné toxicity, ale byl uzdraven. Doporučují, že silnou podpůrnou léčbou je možno dojít k příznivým výsledkům [57].

Podle zpráv Chana TY. [58] obsahuje preparát „Maqianzi“ (obsahující vysušená zralá semena rostliny kulčiby dávivé) 1,0 – 1,4 % strychninu a brucinu. Po snížení jeho toxicity byl použit jako léčivý lék na revmatismus, muskuloskeletální zranění a paralýzu končetin. V Číně byl hlášen třetí případ



otravy kulčibou dávivou (z roku 2002) 42leté ženy s bolestí krku, které bylo předepsáno 15 g preparátu „Maqianzy“ braného ve dvou dávkách v intervalech po sedmi hodinách, ačkoliv doporučená dávka byla 0,3 – 0,6 g. Po vypití první dávky odvaru „Maqianzi“ byla žena normální. Hodinu poté, co vypila i druhou dávku, se objevily tonické kontrakce všech jejích svalů končetin a karpopedální spazmy trvající 5 minut, potíže s dýcháním, diskomfort v oblasti hrudníku a snížená citlivost v oblasti úst. Ze zjištěných informací se stala druhá dávka odvaru více koncentrovanější kvůli výparům vody během pokračujícího vaření a obsahovala také větší množství semen z rostliny kulčiby. Hodinu poté, co byla dovezena do nemocnice, si žena stěžovala na bolesti svalů a únavu. Pacientka měla hyperventilaci a slabost všech končetin. V následujících příštích hodinách všechny její symptomy postupně ustávaly. Na závěr autoři dodávají, že tento případ týkající se preparátu „Maqianzi“, může způsobit strychninovou otravu, dokonce i po zpracování, zvláště tehdy, kdy je doporučená dávka značně překročena. U pacientů s nevysvětlitelnými svalovými spazmy nebo křečemi by měla být strychninová otrava zahrnuta do diagnózy a lékaři by se měli ptát na případné použité bylinné léky.

### **3.2.8. Případy otrav deriváty kyseliny antranilové**

Tato skupina zahrnuje jeden hlášený případ otravy způsobený rostlinou routou vonnou (*Ruta graveolens L.*), která patří právě do skupiny derivátů kyseliny antranilové.

Případ byl popsán v roce 2007 a týkal se neúmyslné otravy routou vonnou, léčivou bylinou užívanou pro ochranu srdce na Taiwanu. Jednalo se o 78letou ženu, která byla routou otrávena. Rozvinula se u ní bradykardie, selhání ledvin s hyperkalemií a koagulopatií. Obtíže se objevily po třech dnech, kdy si žena připravila odvar z routy na palpitace a ochranu srdce. Byla léčena hemodialýzou a postupně po třech dnech se bradykardie a nízký TK zlepšil. V závěru Seak CJ. a Lin CC. [59] informují, že by ruta mohla způsobit v konečném důsledku až multi – orgánovou toxicitu.

### 3.2.9. Případy otrav fenylalkylaminy

Tato skupina se řadí také mezi typ protoalkaloidů a zahrnuje druh chvojníku (*Ephedra spp.*), který bývá zdrojem možných intoxikací.

Během období 2001 – 2009 bylo zachyceno pět případů otrav tímto druhem rostliny. První 4 případy se staly v roce 2003 v Portsmouthu v USA, kdy (podle informací autorů) byl chvojník považován za psychoaktivní substanci se stimulačními vlastnostmi. Byl nalézán v mnoha bylinných produktech. Veřejnost si povšimla, že je tato rostlina nebezpečná. Byly hlášeny 4 případy otravy chvojníkem (obsaženého v bylinných produktech) a následně zpozorovány i další 3 případy. Jeden pacient vyvinul perzistentní psychózu, což vyžadovalo psychofarmaceutickou péči [60].

Pátý případ se stal v roce 2001 v Irsku a týkal se 32letého muže, který utrpěl krátkodobou příhodou akutní psychózy následnou konzumací alkoholu, kofeinu a „Vigueur fit“ tablety obsahující alkaloidy chvojníku. Dříve než 2 dny po události, obsahoval vzorek moči 22 µg/ml efedrinu a 5 µg/ml pseudoefedrinu. Tento případ byl předán soudnímu řízení s porotou, pacient byl odsouzen za útok a zaplatil přestupek. Podle informací autorů [61] popisujících tento případ mohou alkaloidy chvojníku způsobit psychózu a jeho efekty mohou mít vážné následky na organismus kvůli interakcím s kofeinem a acetaldehydem. Je nezbytné zabezpečit kontrolu váhy léků.

### 3.3. Otravy glykosidy

Jde o organické sloučeniny, zpravidla rostlinného původu, které se při hydrolýze štěpí na dvě složky: cukernou (nejčastěji glukózu) a necukernou (tzv. aglykon, účinný až někdy prudce jedovatý). Jedná se o látky nejčastěji bezbarvé, převážně neutrální reakce, obyčejně rozpustné v alkoholu a ve vodě a prakticky téměř nerozpustné v éteru, petroléteru a chloroformu [3]. Glykosidy, které bývají v rostlinách hojně zastoupeny, mají většinou hořkou až palčivou chuť, specifickou vůni či zápach. Některé toxické glykosidy působí ve fyziologických dávkách na lidský organismus příznivě, čehož se hojně

využívá v medicíně. Řada z nich však nenachází pro svou jedovatost v současné době uplatnění a lze je považovat jen jako toxické agens [1].

Je-li cukrem vzniklým při hydrolýze dextróza (glukóza), je možno příslušný glykosid nazvat glukosidem (např. salicin, který je štěpen na salicylalkohol a dextrózu). Glykosidy, štěpící se na ramnózu, se mohou nazývat ramnozidy. Tedy názvu glukosid se používá jako forma obecného označení všech glykosidů, které při hydrolýze dávají dextrózu. Aglykonem glykosidů mohou být sloučeniny různého typu (např. aglykon salicinu je alkohol, aglykon krušiny je derivát antrachinonu) [3].

Glykosidy se označují za nejrozsáhlejší skupinu sekundárních metabolitů, terapeuticky využitelných, ale i toxinů. Jsou přítomny v různých částech rostlin (např. cibule, semena, listy). Poměrně velké množství glykosidů obsahují rostliny čeledí *Apocynaceae*, *Caesalpiniaceae*, *Convolvulaceae*, *Fabaceae*, *Ranunculaceae*. Druh aglykonu, resp. vlastnosti jím podmíněné umožňují rozdělení glykosidů (a tedy i glykosidních rostlin) do následujících kategorií [74]:

*Fenolické glykosidy a ligniny* – jedná se především o jednoduché fenolické glykosidy, jejichž aglykony jsou odvozeny od fenolu jednoduššími substitucemi (např. arbutin); lignany bývají odvozeny od koniferylalkoholu (vznikají postranní cestou při tvorbě ligninu).

*Kumariny a jejich deriváty* – strukturně jsou deriváty  $\alpha$ -chromonu, tvoří se z cis-formy kyseliny o-hydroxyskořicové vznikem laktonu. Jejich přítomnost je vázána zejména v čeledích *Apiaceae*, *Fabaceae*, *Asteraceae* a *Poaceae*. Vyvíjí tlumivý účinek na CNS, snižují tělesnou teplotu a jsou také využívány jako hypnotika a některé také jako spazmolytika. Mimo jiné také výrazně absorbují ultrafialové záření (především některé furanokumariny, které jeví senzibilizaci kůže).

*Flavonoidní glykosidy* – deriváty fenylochromanu. Za základ je považován chroman, a podle toho, v jaké poloze je arylován, se rozdělují na: flavany (v poloze 2), izoflavany (v poloze 3) a neoflavany (v poloze 4). Zvláště rozšířené jsou flavany a z nich významné flavonoidy, které bývají glykosidně vázány. Jsou označovány za podpůrné prostředky při léčbě nemocí infekčního původu. Některé z nich mají účinek diuretický, jiné rozšiřují cévy či snižují krevní tlak. K flavonoidním glykosidům lze řadit rutin, hesperidin, ononin aj.

*Antraglykosidy* – štěpí se na glukózu a antrachinonový derivát. Aglykony antrachinonových a antranolových glykosidů jsou deriváty antrachinonu. Obě formy se vyskytují v živých rostlinách vždy v proměnlivém poměru, který závisí i na vnějších podmínkách (teplo, světlo). Rostliny, obsahující tyto látky, mohou být využívány jako laxativa. K intoxikacím může dojít předávkováním, či větší citlivostí organismu na tyto látky. Ve většině případech nebývají těžké, projevují se obvykle silným průjemem, nauzeou nebo zvracením a nastávají jen zřídka. Jsou přítomny především v čeledích *Rhamnaceae*, *Polygonaceae*, *Liliaceae*, *Fabaceae*. Naftodiantrony jsou výrazné primární fotosenzibilizátory a bývají obsaženy např. v třezalce (hypericin, který u citlivějších osob může působit i jako kontaktní alergen), pohance (fagopyrin). Přírodní antranoidy představují několik set sloučenin. Vzhledem k širokému a lékaři nekontrolovatelnému používání drog s jejich obsahem při zácpě byla prováděna řada toxikologických studií, z nichž vyplynulo několik jednoznačných závěrů, a to, že tato léčiva jsou nevhodná pro děti mladších 12 let; kontraindikací jsou zánětlivá onemocnění GITu, ileu či subileu; jakýkoliv bolestivý syndrom GITu neznámého původu. Při sledování genotoxicity, mutagenicity a kancerogenicity existují studie potvrzující tuto aktivitu u některých antrachinonových derivátů v dlouhodobých pokusech na mikroorganismech i savčích buňkách. V tomto smyslu aktivní jsou především antranoidy přítomné v rodech čeledi *Rubiaceae* [3,4].

*Kardioaktivní glykosidy* (někdy též kardenolidy = srdeční glykosidy) tvoří významnou skupinu, ve které je aglykonem derivát cyklopentanoperhydrofenantrenu s laktonovým kruhem. Jsou řazeny mezi kardiotonika, tj. látky upravující kontraktibilitu srdečního svalu. Působí tedy na systém krevního oběhu přímým účinkem na srdce, avšak jejich neadekvátní podání může vyvolat intoxikaci organismu. Označení této skupiny vychází z názvu jejího nejznámějšího zástupce – náprstníku (*Digitalis spp.*). Ty, které se uplatňují účinkem na srdce a oběhovou soustavu, jsou přítomny v rostlinách čeledí *Apocynaceae*, *Brassicaceae*, *Cannabaceae*, *Fabaceae*, *Liliaceae*, *Magnoliaceae*, *Ranunculaceae*, *Scrophulariaceae*. Některé však pro svou jedovatost nemají v terapii uplatnění (zvláště některé deriváty obsažené v konvalince, brslenu, hlaváčku, čičorce, oleandru, druzích náprstníku) [1, 3].

*Kyanogenní glykosidy* patří mezi velmi toxické látky, které způsobují charakteristickou chuť a vůni po hořkých mandlích, semenech meruněk, broskví

a slív. Hydrolýzou (vlivem enzymu emulzinu) se z nich odštěpují cukr glukóza a vysoce jedovatý kyanovodík, který je příčinou navozené otravy. Přes vysokou toxicitu kyanovodíku, bývá tato skupina glykosidů často přeceňována. Nachází se totiž v rostlinách ve velmi nízkých koncentracích a jeho uvolňování z nich je pomalý proces závisející na přítomnosti specifických enzymů, takže obvykle nedochází ke kumulaci velkého množství tohoto jedu. Kyanogenní glykosidy se vyskytují v řadě čeledí následujících krytosemenných rostlin: *Amygdalus communis*, *Aquilegia vulgaris*, *Linum usitatissimum*, *Sambucus nigra*; některé druhy čeledi *Rosaceae*, *Poaceae*, *Ranunculaceae* [1, 3].

*Saponiny* – glykosidy, jejichž vodné roztoky třepáním silně pění a snižují mezipovrchové napětí heterogenních systémů. Uplatnění nachází ve farmaceutické technologii, potravinářství a kosmetickém průmyslu.

*Thioglykosidy* (sirné glykosidy) jsou hydrolyzovány prostřednictvím enzymu myrozinázy (přítomné ve zvláštních buňkách) na cukr glukózu a aglykon, zvaný izotiokyanát. Tyto uvolněné aglykony se nazývají hořčičné silice, mají specifickou vůni a ostrou chuť a dráždí sliznice. Cyklizací izotiokyanátu vznikají nejtoxičtější látky této skupiny oxazolidintiony. 5-vinyloxazolidin-2-tion (goitrin) je nejaktivnější strumigen obsažený v čeledi *Brassicaceae*. Obecně strumigeny jsou látky, které zasahují do činnosti štítné žlázy, dochází pak k histomorfologickým změnám a ke zvýšení její hmotnosti. Snižuje se organická vazba jodu a tím i tvorba aktivních hormonů. Thioglykosidy se řadí mezi fytoncidy (fyziologicky účinné látky, toxické pro bakterie, houby a prvoky) a jsou obsaženy v semenech hořčice bílé (sinalbin), černochořčice (sinigrin), v kořeni křene, v ředkvičce. Při kontaktu s kůží mohou způsobit záněty, ve spojení s orálním užitím podráždění žaludku a střev s následným průjmem a po větších dávkách i poškození ledvin. Vyskytují se především v rostlinách čeledi *Brassicaceae* [1, 3, 4].

### **3.4. Přehled jednotlivých případů otrav glykosidy za období 2001 – 2009**

Za sledované období 2001 – 2009 bylo zachyceno 13 případů intoxikací glykosidy různého druhu. Jednalo se nejen o neúmyslné požití rostliny, ale také

její přijetí za účelem sebevraždy. Žádný vražedný útok prostřednictvím otravy rostlinou nebyl v tomto případě zjištěn. Nalezené případy otrav se týkaly rostlinných druhů oleandru obecného (*Nerium oleander L.*), žlutého oleandru (*Thevetia neriiifolia L.*), rdesna mnohokvětého (*Polygonum multiflorum L.*), aloe (*Aloe vera L.*), náprstníku vlnatého (*Digitalis lanata L.*) náležících do různých skupin glykosidů.

### 3.4.1. Případy otrav kardioaktivními glykosidy

Do této skupiny glykosidů lze zařadit rostlinné druhy oleandr obecný (*Nerium oleander L.*), žlutý oleandr (*Thevetia neriiifolia L.*) a náprstník vlnatý (*Digitalis lanata L.*), o kterých byly hlášeny případy intoxikací.

Za období 2001 – 2009 bylo vyzpozorováno 7 případů otrav, z nichž 4 se týkaly oleandru obecného, 2 žlutého oleandru a 1 případ náprstníku.

Jeden případ proběhl v roce 2008 ve Spojených Arabských Emirátech a týkal se intoxikace oleandrem obecným. Jednalo se o fatální otravu dospělého diabetika listy oleandru. Muž vyvinul opakované zvracení a GIT potíže. Byl hospitalizován do nemocnice se srdečními symptomy hodinu poté, co přijal potravu. Byly mu odebrány vzorky moči kvůli výskytu možných drog a krev zase pro přítomnost alkoholu. Krev a listy oleandru byly analyzovány pomocí LC-MS/MS pro hlavní srdeční glykosid z *Nerium oleander L.* – tzv. oleandrin (ve vzorku krve přibližně v koncentraci 10 ng/ml) a příbuzné sloučeniny [62].

Jiný případ hlášený v roce 2007 v Sheffieldu se zabýval otravou rostlinou náprstníkem vlnatým (*Digitalis lanata*). Jednalo se o případ intoxikace u 64letého muže, který pozřel v potravě obsažený náprstník. Ačkoliv bylo dostupné i antidotum, stal se pro něj fatálním (smrtelným). Příčinou byl náprstník vlnatý, který obsahoval látku digoxin. Podle získaných zpráv nebyly v tomto roce hlášeny žádné jiné případy podobné otravy [63].

V roce 2006 byly zachyceny 2 případy intoxikací touto skupinou glykosidů.

V prvním případě se jednalo o otravu oleandrem v Itálii. Žena (43 let) a muž (66 let) zaznamenali po jídle kardiovaskulární symptomy a GIT potíže. Potrava obsahovala dušeného hlemýždě. 12 hodin poté, co přijali potravu, vyvinuli nauzeu, zvracení, průjem a kardiovaskulární symptomy typické pro

akutní toxickou známku podání látky digoxinu. Oba dva byli hospitalizováni. Proběhlo EKG, na němž byly u muže zaznamenány jisté změny, u ženy byl stav v normálu. Sérové hladiny digoxinu byly měřeny. Hodnoty draslíku byly u obou pacientů v normálu. Koncentrace digoxinu na druhý den klesla a symptomy ustoupily počínaje třetím dnem. Symptomy naznačovaly, že se jednalo o otravu kardioaktivními glykosidy. Důkazy vycházely z potravy, která obsahovala listy oleandru. V homogenizovaných tkáních hlemýžďů byla koncentrace vyjádřena v digitoxinových ekvivalentech na 0,282 nmol/g. Přítomnost oleandrinu a oleandrigeninu v hlemýždích byla potvrzena chromatografií [64].

V druhém případě se jednalo o otravu žlutým oleandrem v Delhi. 30letá žena přišla do nemocnice se stížností na zvracení, ospalost a bradykardii po požití 5-ti semen žlutého oleandru (*Thevetia neriiifolia*) s úmyslem spáchat sebevraždu. Zatímco obvyklou komplikací je hyperkalémie, žena trpěla hypokalémií. Přistoupila na běžnou léčbu skládající se z přísunu atropinu a úpravy elektrolytů. Dwivedi S. et al. [65] hlásí, že tento případ je situací, ve které je důležitá včasná diagnóza a okamžitá léčba. Proto zdůrazňují důležitost EKG a jeho podání ve všech případech otravy.

V roce 2005 byly zachyceny také 2 případy, týkající se otravy oleandrem obecným.

Jeden případ se týkal chronicky deprimovaného 44letého muže, který byl ve Francii zachráněn sanitní službou 4 hodiny poté, co pozřel listy oleandru obecného se záměrem sebevraždy. Kardiotoxicita byla dokázána přítomností bradykardie provázenou zmatkem a zvracením. Pacient byl empiricky léčen jednotnou dávkou Digidotu (digoxin-specifických protilátek). Navzdory této léčbě pacient vyvinul novou epizodu bradykardie. Posléze byl pacientův rytmus stabilizován a neurologické znaky a zvracení vymizely. Pacient se léčil a byl propuštěn z intenzivní péče o 2 dny později [66].

Jiný případ představuje nefatální otravu oleandrem u 47leté ženy v Německu. Po opakovaném zvracení doma byl pacient hospitalizován do nemocnice s kardiálními symptomy více než 18 hodin po přijetí potravy. Byla nalezena přítomnost oleandrinu (hlavního kardioaktivního glykosidu obsaženého v *Nerium oleander*). Jeho přítomnost byla ještě ověřena a detekována HPLC/MS/MS v sérových vzorcích v koncentraci 1,6 ng/ml po přijetí [67].

Dalším případem intoxikace byl v Itálii v roce 2002 případ se žlutým oleandrem. Podle zdrojů Berberiho O. et al. [68] obsahují některé rostliny glykosidní sloučeniny, které stanovují kardiovaskulární symptomy podobné těm po akutním toxickém podání digoxinu. Hlášený případ se týkal 65letého muže, který vykazoval vážné kardiovaskulární symptomy následované po příjmu semen žlutého oleandru. Po 30 minutách od přijetí potravy vyvinul pacient závrať, otupělost a pocit pálení, průjem, pocení a zvracení. Jeho teplota byla 37 °C a rozbor krve vydal následující výsledky: K (5,6 mEq/l), myoglobin (176 IU), troponin T (0,10 ng/ml), P(O<sub>2</sub>) 69 mm Hg, P(CO<sub>2</sub>) 37,4 mm Hg, Ph (7,33), HCO<sub>3</sub> (19,9 mEq/l), hemoglobin (14,8 g/dl), saturace 92,5 %. Následující dny pacient projevil atrioventrikulární blok a změny na ST segmentu. Třetí den byly sérové hladiny digoxinu 0,15 ng/ml. Tento případ je důležitý, protože jsou popisovány všechny kardiovaskulární a nekardiovaskulární znaky glykosidní toxicity u dospělých pacientů, kteří neúmyslně spolykali pouze 2 semena (což nepředstavuje fatální dávku) žlutého oleandru.

### 3.4.2. Případy otrav flavonoidními glykosidy

K této skupině glykosidů náleží celá řada rostlinných druhů, avšak jen o jednom z nich byly zachyceny informace týkající se případů intoxikací. Jedná se o rostlinu rdesno mnohokvěté (*Polygonum multiflorum* L.).

Za období 2001 – 2009 byly zdokumentovány 2 případy intoxikací rdesnem mnohokvětým.

V roce 2006 byl v Kolumbii hlášen případ, který se týkal přírodního produktu „Shen-Min“, prodávaného jako doplněk pro ženy na podporu růstu vlasů. Je dosažitelný napříč Asií, Evropou a USA a jeho prodej není vázán na lékařský předpis. Jedná se o přípravek používaný jako vlasový vyživovací doplněk. Tento případ pojednával o akutním poškození jater 28leté bělošské ženy, která vyvinula symptomatickou hepatitidu 8 týdnů po první dávce produktu „Shen-Min“. Všechny další potenciální příčiny akutní hepatitidy, včetně virové, ischemické, metabolické a autoimunitní, byly vyloučeny. Stav poškozených jater se zlepšil po třech týdnech přerušení přírodního produktu. Ačkoliv mechanismus „Shen-Min“ hepatotoxicity není znám, vzniklo podezření na idiosynkratickou reakci, protože pacient vyvinul v konečné fázi vyrážku,



střední eozinofilii a nedošlo k předávkování. „Shen-Min“ je čínský přírodní produkt obsahující směs několika rostlin a vitaminů, včetně *Polygonum multiflorum* L.. Jeho kořen byl již dříve spojen s hepatotoxicitou. Nicméně, na základě znalostí Cárdenase A. et al. [69] je toto první hlášený případ hepatotoxicity indukované přírodním produktem „Shen-Min“. Klinici si vzali do péče pacienty s akutní hepatitidou nejasné příčiny, protože si jsou vědomi, že konzumace „Shen-Min“ v USA a v západních zemích může způsobit akutní hepatitidu.

Park GJ. et al. [70] sdělují, že přírodní preparáty jsou široce dostupné a obecně považované veřejností jako neškodné léky pro různé typy nemocí. V Sydney v Austrálii byl hlášen první případ (v roce 2001) akutní hepatitidy spojené s čínským přírodním lékem „Shou-Wu-Pian“, připraveným z rostliny *Polygonum multiflorum*, v Austrálii. Cholestatická hepatitida byla objevena u čínských žen po příjmu tohoto přípravku pro šedivost jejich vlasů. Biopsie jater se shodovala s toxickou reakcí. Klinici a biochemici rozhodli zastavit užívání tohoto přípravku.

### 3.4.3. Případy otrav antraglykosidy

K této skupině patří mimo jiné i rostlinný druh *Aloe spp.*, který je příčinou intoxikací. Ve sledovaném období 2001 – 2009 byly zachyceny 2 případy otrav touto rostlinou.

V roce 2008 byl v Argentině hlášen případ 26letého muže, který vyvinul prudkou akutní hepatitidu po vypití čaje připraveného z *Aloe vera*. Po přijetí pacient vykázal charakteristické biochemické a klinické rysy akutní hepatitidy a selhání jater. Přiznal, že vypil čaj z aloe 2 – 4 týdny před rozvinutím symptomů. Jiné příčiny akutní hepatitidy byly vyloučeny a pacientův zdravotní stav byl po následném vysazení čaje opět zlepšen. Jedním ze závěrů bylo, že aloe by se mohla považovat za příčinu rozvoje akutní hepatitidy [71].

V roce 2007 byl v USA hlášen případ 73leté ženy, která vykazovala projevy toxicity jater. Byla hospitalizována pro akutní hepatitidu. Rozsáhlé laboratorní testy však neukázaly příčinu nemoci. Žena užívala per os proti stárnutí a zácpě přípravek s obsahem *Aloe vera*. Byla podrobena otázkám typu, zda se samoléčila. Pacientka nejprve zapírala, ale pak se přiznala k tomu, že

používala prostředek s aloe proti zácpě. Tato rostlina se využívá topicky na menší popáleniny, per os jako laxativum. Ovšem existuje i možná souvislost hepatotoxicity s jejím orálním užitím! K intoxikaci došlo na základě špatné informovanosti o užití rostliny [72].

## 4. Zhodnocení rešerše a diskuse

Tato práce byla zaměřena na případy intoxikací rostlinných látek typu alkaloidů a glykosidů u lidské populace. Pro získání veškerých dostupných informací sloužily jak odborné knihy, tak odborné časopisy. Podstatnou část práce tvořily konkrétní případy otrav rostlinnými látkami, které obvykle podávaly základní informace týkající se pohlaví a stáří člověka, příznaků, diagnózy a léčby.

Jednotlivé případy intoxikací byly zachyceny v časovém období let 2001 – 2009. Sekundární metabolity byly zaměřeny na alkaloidy a glykosidy, a ty pak následně rozděleny do jednotlivých skupin.

První a zároveň nejpočetnější skupinu tvořily tropanové alkaloidy. Bylo zachyceno 98 případů intoxikací, z nichž 50 zapříčinila rostlina rulík zlomocný (*Atropa belladonna*), 21 rostlinný druh durmanu (*Datura spp.*), 23 blín černý (*Hyoscyamus niger*) a 1 rostlinný druh pablenu (*Scopolia spp.*). Na základě poskytnutých informací bylo zjištěno, že z celkového počtu případů otrav se vyskytlo 78 u dětské populace, 1 případ skončil úmrtím pacienta, další se pak týkal zneužití rostliny, 96 případů zahrnovalo neúmyslné pozření rostlin obsahujících tuto skupinu alkaloidů. K hlášeným případům otrav se také vážou místa výskytu. Stát s největším počtem zjištěných případů (až 72) bylo Turecko.

Intoxikace touto skupinou látek se vyznačuje všeobecně problémy se zrakem (dochází k rozšíření zornic). V nízkých dávkách se projevuje zčervenáním, suchostí v ústech, obtížným polykáním, tachykardií a mydriázou. Ve vysokých dávkách se pak dostavuje hypertermie, halucinace a klonické křeče následované kómatem. Smrt nastává paralýzou dechového centra [2]. Při průzkumu případů lze podotknout, že tyto symptomy u pacientů byly sledovány. Podle zjištěných informací záleží intoxikace na více faktorech – věku, dávce, druhu rostliny. Zejména, pokud se jedná o dítě, fatálnost případu může vzniknout např. po 2 – 5 bobulích rulíku (u dospělých až po 10 – 20 bobulích).

Jeden zdroj uvádí, že je potřeba provést výplach žaludku velkým množstvím vody, poté podat síran sodný a aktivní uhlí. Dokud se nedostaví lékař, lze podat slanou vodu jako emetikum; změří se teplota (nikdy však

nepodávat antipyretika). Ve stavu podráždění nastolit diazepamové preparáty (Valium, 5 mg) nebo malé dávky sedativ, nejlépe ve formě krátkodobě působících barbiturátů. V případě otravy tropanovými alkaloidy existuje protijed – fysostigmin (dospělí 1 – 2 mg; děti 0,5 mg) i.v. (ve stavu nouze i.m.). Ve vážných případech je nutné opakovat léčbu! [7] V mnoha hlášených případech autoři navrhovali při léčbě podat specifický protijed fysostigmin. Ačkoliv např. v Turecku nebyl dosažitelný, byl proto buď podán místo něj neostigmin, nebo lékaři zhodnotili situaci natolik, že antidotum podáno být nemuselo. Tuto skutečnost lze doložit na základě jednoho případu v Turecku, ve kterém došlo k otravě dětí blínem. Žádné z nich nevyvinulo komplikace, všechny děti reagovaly na podpůrnou terapii, proto by každodenní použití fysostigminu bylo zbytečné.

Otravy vznikají jak úmyslným pozřením jedovaté rostliny (vraždou, sebevraždou), neúmyslným podáním (často z nevědomosti), tak zneužíváním rostliny dospívající mládeží k navození stavu vzrušení a halucinace, ke kterému dochází v poslední době stále častěji [2] (o tom také svědčí 2 zjištěné případy z roku 2007, ve kterých se jednalo o úmyslné požití čaje ze semen durmanu). Avšak stále v ohrožení bývají děti, které považují plody těchto rostlin za jedlé a ze zvědavosti je okouší.

Další skupinu tvořily tzv. protoalkaloidy, zahrnující fenylalkylaminy se zástupcem chvojníku (*Ephedra spp.*) a kolchicinové alkaloidy se zástupcem ocúnu jesenního (*Colchicum autumnale*), tisem červeným (*Taxus baccata*) a sandersonií (*Sandersonia spp.*). Odborné časopisy poskytly 49 případů, z nichž 42 se týkalo otrav rostlinou ocúnem, 1 pak rostlinou sandersonií a 6 případů tisem. Bylo zjištěno, že 7 případů bylo smrtelných (2 z nich s úmyslem), 1 zahrnoval sebevražedný pokus. Co se týče zemí, největší zastoupení intoxikací bylo zachyceno v Německu s celkovým počtem 32 případů. Tato skupina alkaloidů si nevyžádala žádné dětské oběti.

Alkaloid kolchicin je buněčný a mitotický jed, inhibicí tvorby dělicího vřeténka při dělení jádra v metafázi zastavuje regeneraci všech orgánů s vysokou rychlostí dělení buněk (kostní dřeně, epitelu trávicího ústrojí). Po aplikaci per os je rychle absorbován, silně se váže na plazmatické bílkoviny, bývá vylučován žlučí a reabsorbován střevy, což vysvětluje dlouhodobý účinek jednotlivé dávky v organismu. Symptomy se projevují nauzeou, zvracením,

bolestmi břicha, průjmy, ztrátou tekutin, elektrolytů a plazmy, hypotenzí, tachykardií. Pokud je zasažena CNS, dochází k mentální zmatenosti, tonicko-klonickým křečím. V pozdější fázi může docházet také ke ztrátě vlasů. Smrtelná dávka je proměnlivá. V jednom případě byla zaznamenána dávka 7 mg, v jiném ani dávka 50 mg nebyla fatální. Průměrná letální dávka pro dospělého člověka je 20 - 30 mg [2]. Během léčby je nutný lékařský zásah! Prognóza bývá velmi vážná. Je potřeba odstranit toxickou látku zvracením, výplachem žaludku a podáním aktivního uhlí.

Alkaloidy tisu červeného (hlavní taxin A) bývají často prostředkem sebevraždy. Svědčí o tom 6 případů, ve kterých došlo k pozření listů tisu. Symptomy otravy se projevují nauzeou, závratí, bolestmi břicha, mělkým dýcháním. Smrt nastává paralýzou dechového centra se zástavou srdce v diastole. Jsou pozorovány již po 30-ti minutách a dávku pro člověka nebezpečnou činí 50 – 100 g listů.

Steroidní alkaloidy byly pak předmětem dalšího zkoumání a bylo nalezeno 6 případů, z nichž jeden se týkal rostlinného druhu lilku (*Solanum indicum*) a 5 kýchavice bílé (*Veratrum album*). Dva z nich (konkrétně u kýchavice) skončily úmrtím osoby.

Větší počet případů se vyskytl v kontaktu s kýchavicí obsahující alkaloidy protoveratrin A, B. Letální dávka pro člověka bývá okolo 20 mg. Intoxikace se projevuje zvracením, znecitlivěním a průjmem. Může být doprovázena kýcháním, krvácením z nosu, slzením. Dilatace cév vede ke snížení TK, bradykardií. Smrt může nastat selháním dechu a srdce.

Kýchavice bývá často zaměňována za rostlinu hořec. Proto je nutné zvýšené pozornosti a informovanosti.

Piperidin-pyridinové alkaloidy byly zdrojem jednoho zdokumentovaného případu, a to u rostliny tabáku (*Nicotiana tabacum*).

Chinolizidinové alkaloidy byly příčinou také jednoho zachyceného případu, který se týkal rostliny vličího bobu (*Lupinus*).

Další skupinou byly izochinolinové alkaloidy, u kterých bylo zjištěno 6 případů, z nichž 5 se týkalo otrav rostlinou vlašovičником (*Chelidonium majus*) a jeden poukazoval na otravu dříšťálem (*Berberis vulgaris*). Ve všech případech otravy vlašovičником se jednalo o hepatitidu způsobenou příjmem bylenných preparátů s obsahem vlašovičníku.

Po odstranění těchto léků byli pacienti stabilizováni. Jelikož vzrůstá popularita bylinných léků, je nutná větší informovanost o vedlejších účincích, tak jako hepatotoxicity. Stále větší počet bylinných preparátů může vést k nebezpečí poškození jater. V takovýchto případech by měl být příjem zvažován. Nicméně, spousta lidí stále věří na to, že tradiční rostliny jsou mnohem bezpečnější a lepší než moderní syntetické léky. Kvalita a kvantita takových bylinných léků z alternativních medicínských zdrojů nejsou kryty veřejnou zdravotnickou legislativou. Zatímco fytoterapeuti považují rostliny za zdroj užitečných léků, regulérní lékaři zastávají názor, že složení preparátu určí jeho efekty a ne jeho původ.

Jiná skupina alkaloidů – indolového typu zahrnovala 4 případy. Jednalo se o jednu otravu ergotaminem a 3 otravy strychninem. Intoxikace ergotaminem zahrnovala případ pacienta, který použil ergotaminový preparát k léčbě dlouhodobé migrény. Lékaři varují, že včasná diagnóza, konzultace s pacientem a rychlá léčba mohou zabránit v rozvoji otravy.

Alkaloid strychnin bývá zdrojem mnoha otrav, které se projevují křečemi, jež poškozují dýchání a končí respirační a metabolickou acidózou. Křeče se vyznačují velkou intenzitou a představují formu generalizovaného tetanu s agonizující bolestí. Symptomy přichází bez varování a mohou se projevit ztuhlostí svalů, pocením až silnými křečemi trvajících 1 – 2 minuty. Vysoká dávka (30 – 300 mg) může mít za následek spastickou paralýzu dýchacích svalů až smrt v průběhu 1 – 2 hodin pro anoxii a vyčerpání [2]. Vyskytl se případ, ve kterém bylo popisováno užití fatální dávky strychninu. Pacient přežil. Lékaři doporučují, že silnou podpůrnou léčbou může docházet k příznivým výsledkům.

Další sledovanou skupinou byly deriváty kyseliny antranilové se zástupcem routy vonné (*Ruta graveolens*), u které byl zjištěn jeden případ neúmyslné otravy.

Kardioaktivní glykosidy byly zdrojem sedmi případů intoxikací, z nichž 4 se vyskytly u oleandru obecného (*Nerium oleander*), 2 u žlutého oleandru (*Thevetia neriifolia*) a 1 u náprstníku vlnatého (*Digitalis lanata*). V této skupině se vyskytlo jedno úmrtí (i za přítomnosti antidota, pacient podlehl otravě náprstníkem vlnatým) a 2 sebevraždy (pozřením listů oleandru). Podle zdrojů [68] obsahují některé rostliny glykosidní sloučeniny, které stanovují

kardiovaskulární symptomy podobné těm po akutním toxickém podání digoxinu. To bylo doloženo na případě, ve kterém došlo k otravě dvou semen žlutého oleandru, ačkoliv toto množství nepředstavuje fatální dávku. Jiné zdroje [65] hlásí, že včasná diagnóza, okamžitá léčba a důraz na EKG mohou pomoci v boji s otravou. V případě otravy oleandrem lze podat digoxin-specifické Fab protilátky (Digibind).

Flavonoidní glykosidy zahrnovaly 2 případy otrav rostlinou rdesnem (*Polygonum multiflorum*). V obou případech se jednalo o hepatitidu, která se rozvinula po příjmu bylinného preparátu.

Antraglykosidy byly příčinou dvou případů intoxikací rostlinou aloe (*Aloe vera*), které způsobily hepatitidu po vypití čaje. Stav pacientů byl zlepšen.

V porovnání s jiným zdrojem [76], ve kterém se jednalo o přehled případů intoxikací jedovatými rostlinami v ČR za období 1996 – 2001, se vyskytla řada případů se stejným zastoupením toxického agens jako ve sledovaném období 2001 – 2009. Objevovaly se zejména rostliny s obsahem tropanových alkaloidů.

## 5. Závěr

Diplomová práce sledovala otravy lidí jedovatými rostlinami. Soustředila se především na případy intoxikací látkami typu alkaloidů a glykosidů v obsažených v rostlinách.

Za pomoci odborných publikací bylo uvedeno celkem 184 případů týkajících se jedinců různých věkových kategorií. Jednotlivé případy byly sledovány v období let 2001 – 2009 a na základě toho byly také rozděleny. Většina z nich skončila uzdravením, avšak v některých případech také došlo k sebevraždě či úmyslnému zneužití rostliny také s následkem smrti.

Tato práce měla vytvořit náhled do stále častěji diskutované problematiky na téma otravy. Snažila se poskytnout odborné informace o výskytu otravy, jejích symptomech, léčbě, a zároveň poučit o možných rizicích používání rostlin, ať už samotných či obsažených v bylinných preparátech.



## 6. Seznam literatury

- [1] Novák, J.: *Jedovaté rostliny kolem nás*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2007, 176 s., ISBN: 978-80-247-1549-0
- [2] Hrdina, V., Hrdina R., Jahodář L. et al.: *Přírodní toxiny a jedy*. Praha 5: Galén, 2004. 304 s., ISBN: 80-7262-256-0
- [3] Jirásek, V. et al.: *Naše jedovaté rostliny*. 1.vyd. Nakladatelství Československé Akademie Věd, 1957
- [4] Jahodář, L.: *Fytotoxikologie pro farmaceuty*.: 1. vyd. Praha: Karolinum, 1995. 69 s., ISBN: 807066-994-2
- [5] Kolektiv autorů.: *Soudní lékařství*. 1. vyd. Praha 7: Grada Publishing spol. s.r.o., 1999. 606 s., ISBN: 80-7169-728-1
- [6] Riedl, O., Vondráček, V. et al.: *Klinická toxikologie*. 5. vyd. Praha: Avicenum, 1980
- [7] Prohne D., Pfände HJ.: *Poisonous plants*. 2. vyd. USA: Manson publishing LTD, 2005, ISBN: 0-88192-750-3
- [8] Beyer, J., Drummer, OH., Maurer, HH.: *Analysis of toxic alkaloids in body samples*. Forensic Sci. Int. (2009), 185(1-3), 1-9
- [9] Montoya, AM., Mavrakanas, N., Schutz, JS.: *Acute anticholinergic syndrome from Atropa belladonna mistaken for blueberries*. Eur. J. Ophthalmol. (2009), 19, 170-172
- [10] Andreola, B., Piovan, A., Da Dalt, L., Filippini, R., Cappelletti, E.: *Unilateral mydriasis due to Angel's trumpet*. Clin. Toxicol. (Phila). (2008), 46(4), 329-331
- [11] Nakamura, Y., Aratake, K., Fujita, A., Kanemura, T., Nishida, T., Tanaka, H., Tomojiri, S.: *Retrospective study of two cases of acute datura poisoning*. Chudoku Kenkyu. (2008), 21(2), 177-181
- [12] Oshiro, N., Kuniyoshi, K., Nakamura, A., Araki, Y., Tamanaha, K., Inafuku, Y.: *A case of food poisoning due to ingestion of eggplant, Solanum melongena, grafted on Devil's trumpet, Datura metel*. Shokuhin Eiseigaku Zasshi. (2008), 49(5), 376-379

- [13] Diker, D., Markovitz, D., Rothman, M., Sendovski, U.: *Coma as a presenting sign of Datura stramonium seed tea poisoning*. Eur. J. Intern. Med. (2007), 18(4), 336-338
- [14] Spina, SP., Taddei, A.: *Teenagers with Jimson weed (Datura stramonium) poisoning*. CJEM. (2007), 9(6), 467-468
- [15] Doneray, H., Orbak, Z., Karakelleoglu, C.: *Clinical outcomes in children with hyoscyamus niger intoxication not receiving physostigmine therapy*. Eur. J. Emerg. Med. (2007), 14(6), 348-350
- [16] Firestone, D., Sloane, C.: *Not your everyday anisocoria: angel's trumpet ocular toxicity*. J. Emerg. Med. (2007), 33(1), 21-24
- [17] Marc, B., Martis, A., Moreau, C., Arlie, G., Kintz, P., Leclerc, J.: *Acute Datura stramonium poisoning in an emergency department*. Presse Med. (2007), 36(10), 1399-1403
- [18] Matsuda, K., Morinaga, M., Okamoto, M., Miyazaki, S., Isimaru, T., Suzuki, K., Tohyama, K.: *Toxicological analysis of a case of Datura stramonium poisoning*. Rinsho Byori. (2006), 54(10), 1003-1007
- [19] Vidović, D., Brečić, P., Haid, A., Jukić, V.: *Intoxication with henbane*. Lijec Vjesn. (2005), 127(1-2), 22-23
- [20] Al-Shaikh, AM., Sablay, ZM.: *Hallucinogenic plant poisoning in children*. Saudi Med. J. (2005), 26(1), 118-121
- [21] Ridder, WP., Klimek, M., Ruprecht, J.: *Physostigmine for the immediate treatment of a patient with the central anticholinergic syndrome induced by cocaine cut with atropine*. Ned. Tijdschr. Geneesk. (2005), 149(30), 1701-1703
- [22] Caksen, H., Odabas, D., Akbayram, S., Cesur, Y., Arslan, S., Uner, A., Oner, AF.: *Deadly nightshade (Atropa belladonna) intoxication: an analysis of 49 children*. Hum. Exp. Toxicol. (2003), 22(12), 665-668
- [23] Möbus, U., Demmler, G., Schulz, K.: *Accidental drowning due to tropane alkaloid abuse*. Arch. Kriminol. (2002), 210(1-2), 16-21
- [24] Havelius, U., Asman, P.: *Accidental mydriasis from exposure to Angel's trumpet (Datura suaveolens)*. Acta Ophthalmol. Scand. (2002), 80(3), 332-335

- [25] Jellema, K., Groeneveld, GJ., van Gijn, J.: *Fever, large eyes and confusion; the anticholinergic syndrome*. Ned. Tijdschr. Geneesk. (2002), 146(46), 2173-2176
- [26] Cheng, SW., Hu, WH., Hung, DZ., Yang, DY.: *Anticholinergic poisoning from a large dose of Scopolia extract*. Vet. Hum. Toxicol. (2002), 44(4), 222-223
- [27] Kocak, Z., Akay, H., Gucenmez, S., Tufan, A., Donderici, O.: *Colchicine intoxication and infection risk: a case report*. J. Clin. Pharm. Ther. (2008), 33(4), 451-452
- [28] Biçer, S., Soysal, DD., Ctak, A., Uçsel, R., Karaböcüoğlu, M., Uzel, N.: *Acute colchicine intoxication in a child: a case report*. Pediatr. Emerg. Care. (2007), 23(5), 314-317
- [29] Łukasik-Glebocka, M., Sieńko, A., Klimaszuk, D., Mańkowski, W.: *Effective intracavitary pacemaking for Taxus baccata-induced cardiac conduction defects and arrhythmias*. Przegl. Lek. (2007), 64(4-5), 298-300
- [30] Pietsch, J., Schulz, K., Schmidt, U., Andresen, H., Schwarze, B., Dressler, J.: *A comparative study of five fatal cases of Taxus poisoning*. Int. J. Legal. Med. (2007), 121(5), 417-422
- [31] Hermanns-Clausen, M., Schindler, F., Stedtler, U., Zilker, T., Felgenhauer, N.: *Poisoning by the autumn crocus plant*. MMW. Fortschr. Med. (2006), 148(12), 45-47
- [32] Miller, MA., Hung, YM., Haller, C., Galbo, M., Levsky, ME.: *Colchicine-related death presenting as an unknown case of multiple organ failure*. J. Emerg. Med. (2005), 28(4), 445-448
- [33] Sundov, Z., Nincevic, Z., Definis-Gojanovic, M., Glavina-Durdov, M., Jukic, I., Hulina, N., Tonkic, A.: *Fatal colchicine poisoning by accidental ingestion of meadow saffron-case report*. Forensic Sci. Int. (2005), 149(2-3), 253-256
- [34] Brvar, M., Ploj, T., Kozelj, G., Mozina, M., Noc, M., Bunc, M.: *Case report: fatal poisoning with Colchicum autumnale*. Crit. Care. (2004), 8(1), 56-59

- [35] Brvar, M., Kozelj, G., Mozina, M., Bunc, M.: *Acute poisoning with autumn crocus (Colchicum autumnale L.)*. Wien. Klin. Wochenschr. (2004), 116(5-6), 205-208
- [36] Gabrscek, L., Lesnicar, G., Krivec, B., Voga, G., Sibanc, B., Blatnik, J., Jagodic, B.: *Accidental poisoning with autumn crocus*. J. Toxicol. Clin. Toxicol. (2004), 42(1), 85-88
- [37] Sannohe, S., Makino, Y., Kita, T., Kuroda, N., Shinozuka, T.: *Colchicine poisoning resulting from accidental ingestion of meadow saffron (Colchicum autumnale)*. J. Forensic Sci. (2002), 47(6), 1391-1396
- [38] Fujita, K., Miyamoto, M., Takata, T.: *Colchicine poisoning by accidental ingestion of the bulbs of Sandersonia aurantiaca: report of a case*. Chudoku Kenkyu. (2002), 15(4), 375-380
- [39] Brncić, N., Visković, I., Perić, R., Dirlić, A., Vitezić, D., Cuculić, D.: *Accidental plant poisoning with Colchicum autumnale: report of two cases*. Croat. Med. J. (2001), 42(6), 673-675
- [40] Huang, WH., Hsu, CW., Fang, JT.: *Central diabetes insipidus following digestion Solanum indicum L. concentrated solution*. Clin. Toxicol. (Phila) (2008), 46(4), 293-296
- [41] Grobosch, T., Binscheck, T., Martens, F., Lampe, D.: *Accidental intoxication with Veratrum album*. J. Anal. Toxicol. (2008), 39(9), 768-773
- [42] Schep, LJ., Schmierer, DM., Fountain, JS.: *Veratrum poisoning*. Toxicol. Rev. (2006), 25(2), 73-78
- [43] Zagler, B., Zelger, A., Salvatore, C., Pechlaner, C., De Giorgi, F., Wiedermann, CJ.: *Dietary poisoning with Veratrum album-a report of two cases*. Wien. Klin. Wochenschr. (2005), 117(3), 106-108
- [44] Gaillard, Y., Pepin, G.: *LC-El-MS determination of veratridine and cevadine in two fatal cases of Veratrum album poisoning*. J. Anal. Toxicol. (2001), 25(6), 481-485
- [45] Kubo, K., Chishiro, T.: *Six-year review of cigarette ingestion in children-gastric lavage versus medical observation*. Chudoku Kenkyu. (2008), 21(2), 115-122
- [46] Reynolds, T.: *Hemlock alkaloids from Socrates to poison aloes*. Phytochemistry. (2005), 66(12), 1399-1406

- [47] Vetter, J.: *Poison hemlock (Conium maculatum L.)*. Food Chem. Toxicol. (2004), 42(9), 1373-1382
- [48] Davies, P., Levy, S., Pahari, A., Martinez, D.: *Acute nicotine poisoning associated with a traditional remedy for eczema*. Arch. Dis. Child. (2001), 85(6), 500-502
- [49] Di Grande, A., Paradiso, R., Amico, S., Fulco, G., Fantauzza, B., Noto, P.: *Anticholinergic toxicity associated with lupin seed ingestion: case report*. Eur. J. Emerg. Med. (2004), 11(2), 119-120
- [50] Rifai, K., Flemming, P., Manns, MP., Trautwein, C.: *Severe drug hepatitis caused by Chelidonium*. Internist (Berl.). (2006), 47(7), 749-751
- [51] Stickel, F., Pöschl, G., Seitz, HK., Waldherr, R., Hahn, EG., Schuppan, D.: *Acute hepatitis induced by Greater Celandine (Chelidonium majus)*. Scand. J. Gastroenterol. (2003), 38(5), 565-568
- [52] Crijns, AP., de Smet, PA., van den Heuvel, M., Schot, BW., Haagsma, EB.: *Acute hepatitis after use of a herbal preparation with greater celandine (Chelidonium majus)*. Ned. Tijdschr. Geneesk. (2002), 146(3), 124-128
- [53] van Noordwijk, J.: *„Dosis solum facit venenum“ also for herbal products*. Ned. Tijdschr. Geneesk. (2002), 146(3), 100-102
- [54] Leitner, J., Hofbauer, F., Ackerl, M.: *Poisoning with a podophyllin-containing wart-treating tincture*. Dtsch. Med. Wochenschr. (2002), 127(28-29), 1516-1520
- [55] Ruano-Calderón, LA., Zermeño-Pohls, F.: *Ergotism. A case report and review of the literature*. Rev. Neurol. (2005), 40(7), 412-416
- [56] Scheffold, N., Heinz, B., Albrecht, H., Pickert, A., Cyran, J.: *Strychnine poisoning*. Dtsch. Med. Wochenschr. (2004), 129(42), 2236-2238
- [57] Shadnia, S., Moiensadat, M., Abdollahi, M.: *A case of acute strychnine poisoning*. Vet. Hum. Toxicol. (2004), 46(2), 76-79
- [58] Chan, TY.: *Herbal medicine causing likely strychnine poisoning*. Hum. Exp. Toxicol. (2002), 21, 8, 467-468
- [59] Seak, CJ., Lin, CC.: *Ruta Graveolens intoxication*. Clin. Toxicol. (Phila). (2007), 45(2), 173-175
- [60] Walton, R., Manos, GH.: *Psychosis related to ephedra-containing herbal supplement use*. South Med. J. (2003), 96(7), 718-720

- [61] Tormey, WP., Bruzzi, A.: *Acute psychosis due to the interaction of legal compounds-ephedra alkaloids in „vigueur fit“ tablets, caffeine in „red bull“ and alcohol.* Med. Sci. Law. (2001), 41(4), 331-336
- [62] Wasfi, IA., Zorob, O., Al katheeri, NA., Al Awadhi, AM.: *A fatal case of oleandrin poisoning.* Forensic Sci. Int. (2008), 179(2-3), 31-36
- [63] Ramlakhan, SL., Fletcher, AK.: *It could have happened to Van Gogh: a case of fatal purple foxglove poisoning and review of the literature.* Eur. J. Emerg. Med. (2007), 14(6), 356-359
- [64] Gechtman, C., Guidugli, F., Marocchi, A., Masarin, A., Zoppi, F.: *Unexpectedly dangerous escargot stew: oleandrin poisoning through the alimentary chain.* J. Anal. Toxicol. (2006), 30(9), 683-686
- [65] Dwivedi, S., Rajpal, S., Narang, S.: *Cardiotoxic Manifestations of Yellow Oleander (Thevetia nerifolia) Poisoning and its Treatment: A Case Report.* Indian Heart J. (2006), 58(6), 450-451
- [66] Bourgeois, B., Incagnoli, P., Hanna, J., Tirard, V.: *Nerium oleander self poisoning treated with dioxin-specific antibodies.* Ann. Fr. Anesth. Reanim. (2005), 24(6), 640-642
- [67] Pietsch, J., Oertel, R., Trautmann, S., Schulz, K., Kopp, B., Dressler, J.: *A non-fatal oleander poisoning.* Int. J. Legal. Med. (2005), 119(4), 236-240
- [68] Maringhini, G., Notaro, L., Barberi, O., Giubilato, A., Butera, R., Di Pasquale, P.: *Cardiovascular glykoside-like intoxication following ingestion of Thevetia nereifolia/peruviana seeds: a case report.* Ital. Heart J. (2002), 3(2), 137-140
- [69] Cárdenas, A., Restrepo, JC., Sierra, F., Correa, G.: *Acute hepatitis due to shen-min: a herbal product derived from Polygonum multiflorum.* J. Clin. Gastroenterol. (2006), 40(7), 629-632
- [70] Park, GJ., Mann, SP., Ngu, MC.: *Acute hepatitis induced by Shou-Wu-Pian, a herbal product derived from Polygonum multiflorum.* J. Gastroenterol. Hepatol. (2001), 16(1), 115-117
- [71] Curciarello, J., De Ortúzar, S., Borzi, S., Bosia, D.: *Severe acute hepatitis associated with intake of Aloe vera tea.* Gastroenterol. Hepatol. (2008), 31(7), 436-438

- [72] Bottenberg, MM., Wall, GC., Harvey, RL., Habib, S.: *Oral aloe vera-induced hepatitis*. Ann. Pharmacother. (2007), 41(10), 1740-1743
- [73] Vopršalová, M., Žáčková, P.: *Základy toxikologie pro farmaceuty*. Karolinum, 2000
- [74] Minařík, J.: *Farmakognosie*. Praha: Avicenum, Zdravotnické nakladatelství, 1979, 384 s.
- [75] Hubík, J., Dušek, J., Řezáčová, H. a kol.: *Obecná farmakognosie, díl II., Sekundární látky*. Praha: Státní nakladatelství, 1978, 275 s.
- [76] Víchová, P., Jahodář L.: *Plant poisoning in children in the Czech Republic, 1996 – 2001*. Hum. Exp. Toxicol. (2003), 22, 467-472

## 7. Abstrakt

### Otravy lidí rostlinnými produkty

Michaela Havlásková

Farmaceutická fakulta

Univerzita Karlova v Praze

#### Abstrakt

Práce se zabývá otravami lidí látkami typu alkaloidů a glykosidů obsažených v rostlinách. Bylo zjištěno celkem 184 případů, z nichž 171 se týkalo alkaloidů a 13 glykosidů. Případy byly sledovány za období 2001 – 2009 po celém světě. Mezi nimi se vyskytly jak intoxikace s úmyslem vraždy, sebevraždy, tak bez úmyslu vzniklé z nepozornosti či nevědomosti nebo také otravy za účelem zneužití rostliny.

Alkaloidy a glykosidy byly rozděleny do jednotlivých skupin. Nejvyšší počet případů otrav v oblasti alkaloidů se vyskytl u skupiny tropanových alkaloidů s celkovým počtem 98 případů, z nichž 50 zapříčinila rostlina rulík zlomocný (*Atropa belladonna* L.), 21 rostlinný druh durmanu (*Datura* L.), 23 blín černý (*Hyoscyamus niger* L.) a 1 rostlinný druh pablenu (*Scopolia* L.). Jednotlivé případy poskytují informace o pohlaví a věku pacienta, příznacích a léčbě.

Nejvyšší počet případů intoxikací v oblasti glykosidů byl zjištěn u kardioaktivních glykosidů, s celkovým počtem 7 případů, z nichž 4 se vyskytly u oleandru obecného (*Nerium oleander* L.), 2 u žlutého oleandru (*Thevetia neriifolia* L.) a 1 u náprstníku vlnatého (*Digitalis lanata* L.).

Práce poskytuje nejen informace o výskytu otrav a látek je způsobujících, ale také přehled o možných rizicích používání rostlin či bylinných preparátů.



## 8. Abstract

### A poisoning in humans by vegetable products

Michaela Havlásková  
Faculty of Pharmacy  
Charles University in Prague

#### Abstract

The thesis deals with human poisonings by substances of alkaloid and glycoside types contained in plants. The total of 184 cases was found, of which 171 related to alkaloids and 13 to glycosides. The cases were monitored worldwide in the period of 2001 – 2009. They included both intoxications with the intention of murder or suicide, and without any intention occurred due to negligence or ignorance or poisonings for the purpose of misuse of a plant.

Alkaloids and glycosides were divided to individual groups. The highest number of poisonings in the field of alkaloids occurred at the group of tropane alkaloids with the total number of 98 cases, of which 50 were caused by Deadly nightshade (*Atropa belladonna* L.), 21 by Jimson weed (*Datura* L.), 23 by Black henbane (*Hyoscyamus niger* L.) and 1 by Belladonna (*Scopolia* L.). Individual cases provide information on the sex and age of a patient, symptoms and treatment.

The highest number of cases of intoxication by glycosides was detected with cardio-active glycosides with the total number of 7 cases, of which 4 were caused by Oleander (*Nerium oleander* L.), 2 by Yellow oleander (*Thevetia neriiifolia* L.) and 1 by Foxglove (*Digitalis lanata* L.).

The thesis provides the information on the occurrence of poisonings and substances causing them as well as the summary of potential risks of using the plants or herbal preparations.