

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

SUPLEMENTACE FLUOREM U DĚTÍ

2006

Mgr. Petra Opluštilová

Chtěla bych poděkovat PharmDr. Marii Vopršalové, CSc. za pomoc a cenné rady při tvorbě této diplomové práce.

Obsah

1	ÚVOD.....	5
2	TEORETICKÁ ČÁST.....	7
2.1	Zdroje fluoru v životním prostředí	7
2.1.1	Přírodní zdroje	7
2.1.2	Antropogenní zdroje	7
2.1.2.1	Výroba a použití.....	7
2.1.2.2	Emise	8
2.2	Transport, distribuce a transformace v životním prostředí	9
2.2.1	Transport a distribuce	9
2.2.1.1	Atmosféra.....	9
2.2.1.2	Voda a sediment.....	10
2.2.1.3	Půda	10
2.2.2	Transformace	11
2.2.2.1	Atmosféra.....	11
2.2.2.2	Voda.....	11
2.2.3	Bioakumulace	12
2.3	Hladina fluoridů v životním prostředí a expozice člověka.....	13
2.3.1	Hladina fluoridů v životním prostředí	13
2.3.1.1	Povrchová voda.....	13
2.3.1.2	Vzduch.....	14
2.3.1.3	Půda	14
2.3.1.4	Rostlinné a živočišné organizmy	15
2.3.2	Expozice člověka	16
2.3.2.1	Pitná voda	16
2.3.2.2	Potraviny	17
2.3.2.3	Expozice v zaměstnání.....	21
2.4	Suplementace fluorem	22
2.4.1	Suplementace fluorem u dětí	26

2.5	Kinetika a metabolismus	27
2.5.1	Absorpce	27
2.5.2	Distribuce a retence	28
2.5.2.1	Fluoridy v krvi	28
2.5.2.2	Distribuce v měkkých tkáních	29
2.5.2.3	Distribuce do tkání s větším množstvím vápníku	29
2.5.2.4	Transplacentární přestup	30
2.5.3	Eliminace	30
2.6	Účinky na zdraví člověka	31
2.6.1	Akutní toxicita	31
2.6.2	Chronické působení fluoru	31
2.6.2.1	Zubní sklovina	31
2.6.2.2	Kostní fluoróza	32
2.6.2.3	Další účinky fluoridů na organismus	33
2.6.3	Působení komplexních sloučenin fluoru na molekulární a buněčné úrovni ...	34
3	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	36
3.1	Metodika	36
3.1.1	Vymezení pojmů	37
3.1.1.1	Definovaná denní dávka (DDD)	37
3.1.1.2	Doporučená denní udržovací dávka	37
3.1.2	Výpočet celkové spotřeby zvolené farmakoterapeutické skupiny	37
3.2	Výsledky	39
3.2.1	Spotřeba fluoridových preparátů užívaných k suplementaci fluoru	39
3.2.1.1	Přehled o spotřebě přípravku ZYMAFLUOR 1/4	39
3.2.1.2	Přehled o spotřebě přípravku Natrium fluoratum	41
3.2.2	Obsah fluoru v některých zubních pastách	46
4	DISKUSE	50
5	ZÁVĚR	52
	POUŽITÁ LITERATURA	54

1 Úvod

Fluor se již od padesátých let využívá k prevenci zubního kazu. Používá se hlavně ve formě fluoridů, především fluoridu sodného. V posledních letech se do zubních past také přidává navázaný na uhlovodíkový skelet pod názvem olaflur. Výsledky epidemiologických studií dokumentují účinnost solí fluoru při snižování kazivosti zubů. Podle toho se dnes řídí i oficiální medicína a podporuje jeho suplementaci již u malých dětí.²⁹

V současné době se však stále častěji objevují názory, že suplementace solemi fluoru není žádoucí a může být lidskému zdraví nebezpečná. Je všeobecně známým faktem, že nadbytek fluoru způsobuje dentální fluorózu, tedy tvorbu bílých skvrn na sklovině. Zastánci fluoridových programů to označují za pouhý kosmetický defekt. Poznatky z Kanady a USA však přinášejí i další důkazy o toxickém vlivu fluoridů při jejich nadměrném příjmu. Zvyšující se počty kanadských dětí postižených vysokými dávkami fluoru vedly v roce 1997 jejich rodiče k založení nevládní organizace *Patente of Fluoride Poisoned Children* (PFPC). Toto sdružení se snaží upozornit na nebezpečí plynoucí z nadměrného zatížení životního prostředí fluoridy a předložit důkazy o jejich škodlivém účinku na lidské zdraví. Jejich cílem je dosáhnout zákazu fluorizace pitné vody a přidávání sloučenin fluoru do výrobků používaných dětmi, například zubních past.⁴⁰

V České republice se sice pitná voda nefluoriduje, nicméně fluoridy lze nalézt v různém množství ve většině balených minerálních vod. Průzkum ukázal, že některé z nich obsahují dokonce více než 5 mg F/l (např. Bílinská kyselka) a ve více jak třetině přesahuje koncentrace fluoridů 1,5 mg F/l. Tyto vody od poloviny roku 2004 musí na obalu uvádět, že nejsou vhodné k pravidelné konzumaci kojenci a malými dětmi.⁴²

V teoretické části své práce popsují způsob uvolňování sloučenin fluoru do životního prostředí a jeho chování v něm. Dále jsem se zabývám různými možnostmi příjmu sloučenin fluoru člověkem a jejich vlivem na lidské zdraví.

V druhé části své práce se zaměřuji na spotřebu přípravků *Natrium fluoratum* a *Zymafluor* v soukromé poliklinické lékárně na Praze 8 v letech 2003 až 2004. Tyto dva léky se používají k suplementaci fluorem. Ta se provádí v naprosté většině u dětí do

šesti let. Oba přípravky jsou vydávány na lékařský předpis a *Zymafluor* lze zakoupit i ve volném prodeji.

Zjišťovala jsem také obsah fluoru v zubních pastách, které mohou hrát značnou roli v celkovém denním příjmu fluoridů, obzvláště u dětí. Právě tomuto faktu je v posledních letech věnována značná pozornost. Z výsledků analytických studií vyplývá, že ve 2-3 letech děti polykají při čištění zubů asi 70% použité pasty a v 5 letech asi polovinu. Alimentární příjem fluoridu tak u malého dítěte může činit při použití pasty s obsahem kolem 1000 ppm fluoridu 0,2-0,3 mg na jedno čištění. To je množství srovnatelné s jednou fluoridovou tabletou (0,25 mg).⁵

Cílem této práce je poukázat na příjem fluoru ve formě léčiv, dále na obsah fluoru v zubních pastách a ústních vodách, který je spolu s příjmem v nápojích a potravinách nezanedbatelný, a to nejen u dětí.

2 Teoretická část

2.1 Zdroje fluoru v životním prostředí

2.1.1 Přírodní zdroje

Fluoridy se přirozeně do prostředí dostávají ze zvětrávajících minerálů, emisemi z vulkánů a z mořského aerosolu. Odhaduje se, že se ročně uvolní ze sopečné činnosti od šedesáti do šesti tisíc kilotun fluorovodíku. Asi 10% z tohoto množství odchází přímo do stratosféry. Z mořského aerosolu může pocházet až dvacet kilotun fluoridů za rok.³⁰

Hlavním zdrojem fluoridů v půdě je zvětrávání. Některé minerály se během něho rychle odbourávají, hlavně v kyseljším prostředí. Mezi ně patří například kryolit. U jiných, do kterých lze zařadit třeba fluorapatit nebo kazivec (CaF_2), dochází k narušování mnohem pomaleji. Rozpustnost ovlivňuje pH prostředí, přítomnost kyseliny křemičité nebo hlinitých, draselných a hořečnatých iontů.¹¹

2.1.2 Antropogenní zdroje

2.1.2.1 Výroba a použití

2.1.2.1.1 Fluorovodík

Fluorovodík představuje důležitou průmyslovou sloučeninu, jejíž roční spotřeba přesahuje jeden milion tun. Získává se z fluoridu vápenatého. Používá se hlavně na výrobu syntetického kryolitu, fluoridu hlinitého a benzínových aditiv, dále pak na čištění a leptání polovodičů, skla, hliníku, na vydělávání kůže a v petrochemii. Využití nachází i v jaderném průmyslu.³³

2.1.2.1.2 Fluorid vápenatý

Kazivec (CaF) je v nejvyžívanějším minerálem v průmyslu, který obsahuje fluor. Jeho roční spotřeba se pohybuje v řádech sta tisíců až milionech tun. Používá se v ocelářském a sklářském průmyslu nebo i k výrobě hliníku.²

2.1.2.1.3 Fluorid sodný

Fluorid sodný se obvykle vyrábí z kyseliny fluorovodíkové a uhličitanu nebo hydroxidu sodného. Představuje velmi rozšířenou sloučeninu. Přidává se do pitné vody při kontrolované fluorizaci, do většiny zubních past nebo do lepidel jako konzervant. Dále se opět využívá ve sklářském a ocelářském průmyslu, při výrobě hliníku, jako insekticid a ke konzervaci dřeva.³⁸

2.1.2.1.4 Kyselina fluorokřemičitá

Tato kyselina vzniká nejčastěji jako vedlejší produkt při výrobě fosfátových hnojiv. Nejčastěji se užívá k fluorizaci pitné vody, ve které se hydrolyzuje za uvolnění fluoridových iontů.²

2.1.2.1.5 Hexafluorokřemičitan sodný

I tato sloučenina se též nejvíce používá k fluorizaci pitné vody.²

2.1.2.1.6 Fosfátová hnojiva

Fosfátová hnojiva představují hlavní zdroj kontaminace zemědělských půd fluorem. Vyrábějí se z minerálů obsahujících fosfáty. Ty bývají často znečištěny fluorem. Jeho obsah se pohybuje okolo 3,5%. Část z něj se v průběhu výroby, zejména při okyselování, uvolňuje do atmosféry. Proto množství fluoru v hotových hnojivech nepřesahuje 3%.¹⁹

2.1.2.2 Emise

Není k dispozici dostatek dat, na základě kterých by se dalo přesně určit množství fluoridů uvolňujících se do okolí prostřednictvím emisí. Mezi hlavní zdroje však patří výfukové plyny, spalování uhlí a odpady z různých průmyslových procesů, především z výroby oceli, hliníku, mědi a niklu, dále pak fosfátových hnojiv, lepidel a skla.³⁴

2.2 Transport, distribuce a transformace v životním prostředí

2.2.1 Transport a distribuce

2.2.1.1 Atmosféra

Osud neorganických fluoridů v atmosféře je především ovlivněn vypařováním, tvorbou aerosolu, vlhkou nebo suchou depozicí a hydrolýzou.

Fluoridy se v atmosféře nacházejí buď jako plyny nebo ve formě částic. Mezi ty plynné patří fluorovodík, fluorid křemičitý, kyselina fluorokřemičitá a fluorid sírový. Jako částice se vyskytují fluorid hlinitý, kazivec, fluoroapatit, fluorid olovnatý nebo kryolit.¹⁵

Kyselina fluorovodíková je ve vodě mnohem méně rozpustná než kyselina chlorovodíková, proto se snadněji uvolňuje z mořského aerosolu. Pak ve formě plynu může odcházet až do troposféry, kde však nezůstává dlouho. K předpovědi utváření a chování mlhy vzniklé z fluorovodíku v atmosféře lze využít disperzní model. Nejprve nastává depolymerizace, kdy dojde ke znatelnému ochlazení. Mlha zůstává v nižších polohách, protože má vyšší hustotu než okolní vzduch. Po promísení s ním se začne ohřívat a postupně stoupat, a to v závislosti na teplotě a vlhkosti okolí. Fluoridy v aerosolu bývají větrem nebo jako následek atmosférických turbulencí transportovány na dlouhé vzdálenosti.

Transport adsorbovaných fluoridů ovlivňuje především velikost částic. Pokud značně přesahují velikost 10 μm , klesají rychleji dolů. Menší částice se však mohou dostat do značných vzdáleností od místa jejich emise. Míra disperze je pak určena rychlostí, kterou získají od zdroje.

Z atmosféry fluoridy přecházejí do půdy nebo do povrchových vod cestou tzv. suché nebo vlhké depozice. Suchá depozice znamená usazování suchého prachu. Při vlhké se fluoridy prostřednictvím srážek „vymývají“ z atmosféry. Na tento proces mají značný vliv klimatické podmínky. Mezi nejznámější příklady patří Tamar Valley v Tasmánii. V důsledku velkého množství srážek převládá v zimním období vlhká depozice. V létě naopak převažuje ta suchá. Naprostá většina fluoridů přicházejících na

zem z ovzduší je antropogenního původu. V průmyslově hodně zatížených oblastech může depozice tvořit až 38,0 $\mu\text{g}/\text{dm}^2$ za týden.

Fluoridy v atmosféře průměrně zůstávají 14 hodin ve stavu plynném a ve formě aerosolu až 12 dnů. Tyto hodnoty neplatí pro oblasti nacházející se v těsném sousedství se zdroji znečištění, protože tam platí, že čím je koncentrace v ovzduší větší, tím depozice probíhá pomaleji.¹⁷

2.2.1.2 Voda a sediment

Transport a transformaci fluoridů ve vodě nejvíce ovlivňuje její tvrdost, pH a přítomnost či nepřítomnost iontově výměnných materiálů, například jílu. Do vody se dostávají vyluhováním z minerálů. Jejich rozpuštění a setrvání v roztoku usnadňují vyšší hodnoty pH, menší tvrdost a přítomnost iontově výměnných materiálů.³ Některé fluoridy při vysokých koncentracích pak v malé míře přecházejí do aerosolu, který vzniká na fázovém rozhraní voda - vzduch. Odtud se vypařováním dostávají do atmosféry. Na zem se následně vracejí buď vlhkou nebo suchou depozicí.

V roztoku se fluoridy nacházejí ve formě komplexů s trojmocnými ionty, například s hlinitými nebo železitými. Velmi často vznikají také fluoridy hořečnaté a vápenaté. Koncentrace fluoridů se zvyšuje se slaností vody.¹

2.2.1.3 Půda

Pohyb fluoridů v půdě nejvíce ovlivňuje možnost tvořit komplexy s hliníkem nebo vápníkem a pH v dané oblasti. Množství fluoridů uvolněných do půdy závisí na chemické formě, velikosti depozice, složení půdy a místním klimatu.

Převážná část fluoridů se do země adsorbuje do osmi dnů po styku s ní. Ve více kyselých půdách se nachází vyšší koncentrace fluoridových iontů ve spodních horizontech. Způsobuje to nižší afinita fluoridů k organickým materiálům. Proto dochází k vyluhování z kyselejšího povrchu do hlubších alkalických vrstev, kde se zachycují v jílovitých materiálech a naplaveninách. Tento distribuční profil nebyl pozorován v slanějších nebo více alkalických zeminách.

Fluoridy se v půdách vážou většinou do komplexů. V kyselejší prostředí s pH nižším než šest se často nacházejí ve formě komplexů s hliníkem nebo železem, například $[\text{AlF}]^{2+}$, $[\text{AlF}_2]^+$, AlF_3 , $[\text{AlF}_4]^-$, $[\text{FeF}]^{2+}$, $[\text{FeF}_2]^+$, FeF_3 . V alkalických půdách s pH 6,5 a vyšším se nejčastěji vyskytují ve fluoridu vápenatém, pokud je ovšem

přítomen uhličitan vápenatý v dostatečné míře. Při hodně nízkém pH (3-4) se též fluoridy hodně nacházejí v komplexech s jíly. Bylo také zjištěno, že zvyšují rozpustnost hliníku i železa a zároveň i pH okolí prostřednictvím výměny s hydroxidovými anionty.⁸

Fluoridy se z půdy uvolňují jen velmi pomalu. Je to způsobeno tím, že se jich většina nachází ve vodě nerozpustné formě, a proto zůstává v půdě přibližně čtyři roky 75 až 99% těchto látek. Tuto dobu ještě více prodlužuje přítomnost jílu, na které se často adsorbují. Naopak odplavování fluoridů urychlují fosfáty. Pokud se fluoridy dostávají do země jako nečistoty fosfátových hnojiv, setrvávají většinou blízko povrchu.

V kyselých a písčitých půdách se obvykle nachází větší podíl fluoridů ve vodě rozpustné formě.

Adsorpce fluoridů z vody závisí na rychlosti proudu a složení okolní půdy. Jejich zvýšené množství nacházíme poblíž nějakého zdroje, ze kterého se dostávají do vodního toku buď přímo a nebo přes atmosférickou depozici. Vysoké koncentrace tam ale zůstávají jen po určitý čas, postupně dochází k jejich vyrovnání s okolím.¹⁰

2.2.2 Transformace

2.2.2.1 Atmosféra

Fluoridy se, jak již bylo řečeno, nacházejí v atmosféře buď ve formě plynné a nebo jako částice. Některé sloučeniny v plynném stavu, například fluorid křemičitý, pak reagují se vzdušnou vlhkostí a dochází k hydrolyze, při které se často uvolňuje fluorovodík. Ten se pak smísí s vodní parou za vzniku aerosolu nebo mlhy s kyselinou fluorovodíkovou.

Fluoridy, které do atmosféry přicházejí adsorbované na částice, bývají stabilní a jen obtížně podléhají hydrolyze. Pokud tam setrvávají delší dobu, může je degradovat radiační záření.²

2.2.2.2 Voda

Při neutrálním pH se fluoridy v roztoku vyskytují nejčastěji ve formě fluoridového aniontu. Když dojde k poklesu pH pod 5,5 a níž, klesá koncentrace volného aniontu a začíná převažovat nedisociovaná forma. Pokud se tam ovšem nachází dostatečné množství hliníkových kationtů, tak v roztoku vznikají spíše

komplexy s hliníkem. Když je ovšem okolí zásadité, pH okolo 8, dává hliník přednost tvorbě komplexů s hydroxidovými anionty.³⁸

2.2.3 Bioakumulace

Existují sledování, které popisují akumulaci fluoridů ve vodních a suchozemských organismech. Nejsou však dostupná žádná data, která by dávala informaci o akumulaci v rámci potravního řetězce. Neorganické fluoridy se ukládají u obratlovců především v kostech a zubní sklovině, u bezobratlých ve vnějším skeletu a u rostlin v buněčné stěně.²²

Zvýšené vylučování fluoridů vodními organismy se prokázalo při mnoha experimentech. Po 24 hodinách od přidání fluoridu sodného do vodní nádrže se zvýšené hodnoty fluoridů naměřily u vodních rostlin, řas, měkkýšů i ryb. Například při jednom z pokusů se sledovalo vylučování fluoridů z roztoku potěrem pstruha tečkovaného (*Salmo Trutta*). Při koncentracích 5, 10 a 20 mg/litr se po 200 hodinách (12°C, pH 6,8) zjistila koncentrace v tkáních 10, 18 a 30 mg fluoridů/kg.³⁹

Suchozemské rostliny fluoridy přijímají depozicí z atmosféry a vylučováním ze země. Za významnější zdroj se však považuje absorpce rostlinným povrchem z ovzduší. Příjem z půdy bývá všeobecně nízký, pokud nejsou fluoridy přidány jednorázově a ve větším množství, například s fosfátovými hnojivy. Dostupnost pro rostliny klesá se vzrůstajícím časem od jejich aplikace. Stupeň akumulace záleží hlavně na typu půdy a především na jejím pH. Na kyselějších územích (pH nižší než 5,5) bývají fluoridy pro rostliny dosažitelnější, protože za těchto podmínek snadno vytvářejí rozpustné komplexy s hliníkem. Ty se buď vstřebávají jako takové a nebo zvýší možnost příjmu fluoridového iontu. Schopnost vylučovat fluoridy ať již z půdy a nebo z ovzduší mají různé druhy rostlin odlišnou. Mimo jiné to ovlivňuje i iontová síla jejich roztoků (veličina charakterizující celkovou koncentraci náboje v roztoku). S jejím zvyšováním vzrůstá i možnost příjmu fluoridů.²⁶

Experimenty zkoumající příjem fluoridů se dělaly u mnohých druhů rostlin. Například se fluoridy v roztoku (10-100 µg/ml) přidaly do země, na které se pěstovaly slunečnice. Po určité době se sledoval vzestup koncentrací v jednotlivých částech. Největší byl v kořenech a nejnižší v mladých listech. Ke stejným závěrům se dospělo i při pokusech s rajčaty.²⁷

Při experimentech na drůbeži se zjistila akumulace fluoridů v kostech. U samic jejich zvýšená koncentrace negativně ovlivňovala ovulaci a produkci vajec.²⁰

U savců, jak již bylo řečeno, se fluoridy nejvíce akumulují v kostech a zubní sklovině. To se potvrdilo v mnoha experimentech na různých druzích, například ovci, skotu nebo jelenech.³⁸

2.3 Hladina fluoridů v životním prostředí a expozice člověka

2.3.1 Hladina fluoridů v životním prostředí

2.3.1.1 Povrchová voda

Hladina fluoridů v povrchových vodách závisí na geografické lokalitě a na přítomnosti zdroje emisí. Obecně se koncentrace pohybují v rozmezí 0,01 až 0,3 mg/litr. Voda jezer či umělých nádrží většinou obsahuje větší množství fluoridů než voda tekoucí. Zvýšené koncentrace nacházíme tam, kde horniny přirozeně obsahují hodně fluoridů anebo v blízkosti průmyslové lokality.

Při zjišťování množství fluoridů v jezerech v Norsku se naměřené hodnoty pohybovaly v rozmezí <0,005 až 0,56 mg/l. Jako nejvíce ovlivňující faktor se zde ukázalo složení podloží a jeho pH. Na více kyselém území byly nalezeny vyšší hladiny fluoridů než v místech se srovnatelným geologickým podložím.

Zvýšené koncentrace fluoridů se také nacházejí ve vodách v místech s geotermální a sopečnou aktivitou, na úpatí vysokých hor a na plochách s naplaveninami mořského původu. Proto gejzíry a horké prameny v národním parku Yellowstone obsahují 25-50 mg fluoridů/litr. Oproti tomu v řekách protékajících tímto parkem se nalézá koncentrace „jen“ 1-14 mg fluoridů/litr.

Mezi nejlépe zdokumentovaná území s vysokým obsahem fluoridů v povrchové vodě patří Východoafrická příkopová propadlina. Vysokou hladinu fluoridů způsobuje vulkanická aktivita táhnoucí se napříč Súdánem, Etiopií, Ugandou, Keňou a Tanzánií. V mnohých jezerech v této oblasti nacházíme extrémně vysoké koncentrace fluoridů, například v Keni v jezeře Elmentaita (1640 mg/litr) nebo jezeře Nakura (2800 mg/litr).

Antropogenní zdroje často vedou k lokálnímu zvýšení hladin fluoridů. Obzvláště nachází-li se vodní tok poblíž hutí, továrny na fosfátová hnojiva, papíren nebo v oblasti chemického průmyslu, může koncentrace fluoridů stoupnout až několika násobně.²

2.3.1.2 Vzduch

Do atmosféry jsou fluoridy emitovány jak z přírodních zdrojů tak i z antropogenních ve formě plynné anebo ve formě částic. Mezi plynné fluoridy patří fluorovodík (HF), fluorid uhličitý (CF₄), hexafluoroetan (C₂F₆) a fluorid křemičitý (SiF₄). Částicové fluoridy zastupuje kryolit, chiolit (Na₅Al₃F₁₄), fluorid vápenatý, fluorid hlinitý a fluorid sodný. Všeobecně se emise fluoridů nacházejí v blízkosti jejich zdroje. Některé z nich mohou reagovat se složkami v ovzduší. Distribuci a depozici fluoridů nacházejících se v atmosféře nejvíce ovlivňuje rychlost, kterou získají od zdroje, meteorologické podmínky, velikost částic a jejich chemická reaktivita.¹⁷

Koncentrace fluoridů v místech, která přímo nesousedí s jejich zdrojem, obvykle bývá nižší než 0,1 µg/m³. V městech se většinou zjistily hladiny nepatrně větší než na venkově. V oblastech nacházejících se poblíž nějakého zdroje emisí koncentrace běžně nepřekračují hodnoty 2-3 µg/m³. V Kanadě se sbíraly vzorky z ovzduší od roku 1980 až roku 1991. V industrializovaných místech země se množství fluoridů pohybovalo okolo hodnoty 0,85 µg/m³.¹² V Holandsku se podobný pokus zorganizoval v letech 1985 až 1986. Naměřené hodnoty dosahovaly koncentrací od 0,25 až 0,4 µg/m³ v průmyslových oblastech.²⁵ V Číně se však zjistily koncentrace v některých oblastech i 6 µg/m³. Způsobuje to používání tamějšího uhlí, které obsahuje vysoké procento fluoridů, jako paliva.¹⁶

2.3.1.3 Půda

Fluoridy se přirozeně nacházejí v mnohých typech hornin. Koncentrace se pohybují v rozmezí od 6-20 µg/g na málo znečištěném území až po 1000 µg/g a více v místech, kde se buď nachází v zemi fluoridové usazeniny a nebo se v blízkosti nalézají jejich průmyslový zdroj. Schopnost půdy fluoridy zadržet záleží na jejím chemickém složení, pH, místním klimatu a zda jsou přítomny v rozpustné nebo v nerozpustné podobě. Ve vodě rozpustné formě se snadněji z hornin odplavují a jsou dostupnější pro živé organizmy.

Největší koncentrace fluoridů byly naměřeny v sousedství továren na fosfátová hnojiva (až 1915 mg/kg), hliníkových továren (až 1747 mg/kg) a v místech odkládání petrochemického odpadu (až 5871 mg/kg).

Naopak jedny z nejnižších hodnot se zjistily v rozsáhlých lesích Kanady (okolo 6 mg/kg).⁸

2.3.1.4 Rostlinné a živočišné organizmy

2.3.1.4.1 Vodní organizmy

U vodních organismů se fluoridy do těla dostávají hlavně vodou a v menší míře také potravou. Výše jejich příjmu záleží na blízkosti nějakého fluoridového zdroje, na místní geologii a na fyzikálněchemických podmínkách, které ovlivňují jejich biologickou dostupnost pro jakýkoliv organismus.

Při mnoha pokusech se zjistilo, že v suchozemských rostlinách se v důsledku depozice z atmosféry nacházejí všeobecně vyšší koncentrace než ve vodních rostlinách. Zkoumaly se vodní trávy a chaluhy v blízkosti hliníkových továren. Naměřené hodnoty se pohybovaly v rozmezí 18-140 mg F⁻/kg.¹⁸

U vodních bezobratlovců se nejvíce fluoridy kumulují v exoskeletu, u obratlovců pak v kostech. U drobných korýšů (*Euphausia superba*, *Meganyctiphanes norvegica*) dosahovaly koncentrace v exoskeletu 1058-2153 mg/kg. V měkkých tkáních však bylo přibližně jen 6 mg/kg.

Ryby, hlavně parmice, chycené v Gabes Bay v jižním Tunisu, kam se vypouštějí odpadní vody bohaté na fluoridy (koncentrace se v moři pohybují v rozmezí 2-3 mg/litr), obsahovaly čtyřikrát až pětkrát vyšší hladiny fluoridů než ryby z relativně čistého Tuniského zálivu (koncentrace okolo 1,4 mg/litr). V kostech parmice ze znečištěné vody se zjistily průměrné hodnoty 320 mg/kg a ve svalech 9,6 mg/kg.²¹

K podobným závěrům se dospělo i u velryb a tuleňů.³⁸

2.3.1.4.2 Suchozemské organizmy

V oblastech se zvýšenou koncentrací fluoridů jak z antropogenních tak i z přírodních zdrojů se v organizmech prokázaly zvýšené hladiny těchto látek.

Jako indikátory se často používají různé druhy lišejníků, které jsou všeobecně velmi citlivé k znečištění. Například v okolí sicilské sopky Etny se v nich množství fluoridů pohybovalo od 2 až do 141 mg/kg (lišejníky z kontrolních míst obsahovaly

méně než 2 mg/kg). Schopnost lišejníku akumulovat fluoridy potvrdil i obdobný výzkum na Kanárských ostrovech. Tato jejich vlastnost se tedy s výhodou využívá i při monitorování znečištění u průmyslových zdrojů.

Většina anorganických fluoridů v půdě se nachází v nerozpustné podobě a proto je pro rostliny jen velmi málo dostupná. Vstřebávání ovlivňuje především druh rostliny a forma v jaké se fluor nachází. Některé druhy akumulují fluoridy a neprojevují se u nich žádné známky toxicity ani při koncentracích 4000 µg/g (např. čajovník, kamélie nebo akát). Tyto rostliny mají pak často schopnost vázat anorganický fluor do organických sloučenin jako je kyselina monofluorocetová, monofluorolejová nebo monofluorpalmitová. U jiných druhů naopak dochází k poškození tkání již při koncentracích okolo 20 µg/g (např. mečík).

Do rostlin fluor vstupuje nejčastěji ze vzduchu přes stomata a nejvíce se hromadí v jejich listech. Menší množství může prostupovat také přes kutikulu a epidermis.³⁶

Koncentrace fluoridů se monitorovaly i v tělech bezobratlých živočichů. Zvýšené množství se našlo v blízkosti zdrojů a v povrchových vrstvách půdy, které bývají více kontaminovány. Nejvyšší hladiny fluoridů se zjistily v tkáních druhů, které se živí saprofyticky (např. u mnohonožek). Nejnižší koncentrace se naměřily v těle kobylek.⁶

Další výzkumy proběhly u ptáků. Větší koncentrace fluoridů byla naměřena v kostech dravců a zvyšovala se s věkem. V průmyslových oblastech se našlo zvýšené množství těchto látek i v ptačích vejcích.³⁹

2.3.2 Expozice člověka

2.3.2.1 Pitná voda

Fluor je v životním prostředí všudypřítomný, proto vždy pitná voda přirozeně obsahuje alespoň malé množství těchto látek. Koncentrace v ní záleží na geologickém podloží v daném místě a může být značně rozdílná. Vyšší hladiny se nacházejí v oblastech s vulkanickou činností, na úpatí hor a v místech, kde moře vytvořilo rozsáhlé geologické usazeniny fluoru. Takovéto plochy se například táhnou od území Sýrie přes Jordán, Egypt, Libyi až do Keni. Jiný pás těchto fluoridových naplavenin se rozprostírá od Turecka přes Irák, Irán, Afganistan, Indii, Thajsko až po Čínu. Další úseky se objevují v Americe nebo Japonsku. Ty však nemají takovou rozlohu. Ve všech těchto oblastech se objevují problémy s fluorózou.³⁸

V roce 1984 stanovila Světová zdravotnická organizace (WHO) směrnici pro pitnou vodu na 1,5 mg F⁻/l. Také v Evropské unii tato hodnota platí jako maximální přípustná koncentrace fluoridů ve vodě. Od množství 2 mg F⁻/l dochází k výskytu dentální fluorózy a od 4 mg F⁻/l se objevuje kostní fluoróza. Ve většině zemí se za doporučenou optimální hladinu fluoru považuje 1 mg F⁻/l. Pokud se v podzemní vodě, která se používá zároveň jako pitná, nachází větší množství než je přípustné, musí se z ní za použití různých technologií částečně odstranit.

V některých zemích se fluor do vody záměrně přidává pro prevenci zubního kazu. V roce 1986 bylo přibližně 40% kanadské populace zásobováno fluorovanou vodou. Avšak v některých oblastech již voda obsahovala fluor již z přírodního zdroje. Pak v ní mohla dosahovat koncentrace fluoridů až 4,3 mg/l. To se ale týkalo jen velmi malé části (0,8%). Obdobná situace byla i v USA. Tam se fluorovaná voda dodávala do 62% domácností a z toho v 0,4% případech obsahovala fluor ještě přirozeně.³

K obdobné situaci docházelo i v České republice. Zde probíhala plošná fluoridace pitné vody od konce 70. let do roku 1988. Důvodem ukončení byla podle ředitele Výzkumného stomatologického ústavu cena této metody a to, že nedávala možnost každému se svobodně rozhodnout, zda chce fluor konzumovat, či ne. Účinnost snižovala také rostoucí spotřeba balených vod. Dalším argumentem bylo to, že většina takto upravené vody se nedostane ani do blízkosti úst. Spotřebuje se na koupání, mytí a splachování WC nebo skončí pod městem z prasklých potrubí. K rozhodnutí fluoridaci ukončit přispělo také to, že člověk přijímá fluor i z jiných zdrojů (potravin, kontaminovaná voda ať hnojivy nebo z geologického podloží až 3 mgF⁻/l, u malých dětí polykání zubní pasty) a mohlo by dojít k výskytu fluorózy.⁴¹

I balené minerální vody obsahují v různém množství fluor (například Dobrá voda 0,7 mg fluoridů na litr, Hanácká kyselka 2,9 mg F⁻/l, Poděbradka 1,4 mg F⁻/l). Pokud je jeho obsah vyšší než 1,5 mg fluoridu na litr, musí se od roku 2004 na obalu minerální vody uvádět, že není vhodná k pravidelné konzumaci kojenci a malými dětmi.⁴²

2.3.2.2 Potraviny

Všechny potraviny obsahují alespoň malé množství fluoridů. Jak velké bude, ovlivňuje celá řada faktorů.

Mezi ty nejdůležitější patří prostředí, ze kterého potraviny pochází. U rostlin o konečné koncentraci rozhoduje složení půdy, kde se pěstovaly. Dále se na ní podílí

množství fluoru v okolním vzduchu či ve vodě použité na zavlažování. Významnou roli může sehrát i hnojení fosfátovými hnojivy, ve kterých se fluoridy často vyskytují jako nečistoty. Obzvláště pokud se používaly nepřetržitě po delší dobu, může vzrůst výsledná hladina fluoru v dané plodině až dvojnásobně. U ryb se za rozhodující faktor považuje množství fluoru v okolní vodě. Konečná koncentrace také záleží na složení jejich potravy. Dravé ryby zpravidla přijímají více fluoridů než býložravé. U dobytku a drůbeže rozhoduje složení jejich krmiva.

Množství fluoridu v jídle také značně ovlivňuje voda používaná k jeho přípravě, obzvláště pokud se jedná o nápoje nebo instantní potraviny. Pokud už ta obsahuje vyšší koncentrace fluoru, projeví se to i ve výsledném produktu, například ve vařené zelenině nebo čaji. Důležitá je rovněž doba vaření.

Čajové lístky představují velmi bohatý zdroj fluoridů, protože čajovník patří mezi rostliny, které je kumulují. Jeden šálek čaje přibližně obsahuje 7,8 mg fluoridů (záleží také samozřejmě na jejich koncentraci ve vodě použité k přípravě). To v zemích, kde pít čaje má velkou tradici, může znamenat denní příjem fluoru až 100 mg.³⁸

V roce 1997 založili v Kanadě rodiče dětí postižených vysokými dávkami fluoru nevládní organizaci *Parents of Fluoride Poisoned Children* (PFPC). Tato organizace se snaží poukazovat na nebezpečí plynoucí z nadměrného zatížení životního prostředí fluoridy, přinášet důkazy o jejich škodlivém účinku na lidské zdraví, dosáhnout zákazu fluoridace pitné vody a přidávání fluoridů či jiných sloučenin fluoru do výrobků určených především dětem, jako jsou například dětské zubní pasty.²⁹ PFPC se také zabývalo koncentrací fluoridů v různých potravinách. Výsledky, ke kterým dospěli, jsou uvedeny v tabulce č. 1. Pro porovnání ještě uvádím hodnoty k nimž dospěly ještě další studie v Kanadě (tabulka č. 2), Německu (tabulka č. 3) a Maďarsku (tabulka č. 4).

Tabulka č. 1 Koncentrace fluoridů v potravinách podle PFPC⁴⁰

NÁPOJE	
Ovocné džusy	0,6 – 6,8 mg/l
Coca Cola	0,82 – 0,98 mg/l
Coca Cola light	1,12 mg/l
Sprite	0,73 mg/l
Capri Sun	0,37 mg/l
Lipton Ice Tea	0,56 mg/l
Zelený čaj	72,62 – 89,02 mg/kg
Černý čaj (16 vzorků)	30 – 340 mg/kg
Bylinné čaje	6,0 – 6,9 mg/kg
Šálek černého čaje	7,8 mg
OVOCE A ZELENINA	
Brambory	0,3 – 13 mg/kg
Špenát	0,2 – 70 mg/kg
Rýže	14 mg/kg
Kukuřice	2,1 mg/kg
Jablko	1 mg
MASO	
Hovězí maso bez kosti	14 – 42 mg/kg
Vepřové maso bez kosti	2 – 14 mg/kg
Makrela	26 mg/kg
DĚTSKÁ VÝŽIVA	
Mateřské mléko	0,024 – 0,172 mg/l
Instantní výživa ve fluoridované oblasti	3,85 – 6,35 ppm
Instantní výživa v nefluoridované oblasti	0,93 – 2,11 ppm

Tabulka č. 2 Koncentrace fluoridů v potravinách v Kanadě⁷

Mléko a mléčné výrobky (12 druhů)	0,01 – 0,8 mg/kg
Maso a drůbež (17 druhů)	0,04 – 1,2 mg/kg
Ryby (4 druhy)	0,21 – 4,57 mg/kg
Pečivo a cereálie (24 druhů)	0,04 – 1,02 mg/kg
Zelenina (38 druhů)	0,01 – 0,68 mg/kg
Džusy (25 druhů)	0,01 – 0,58 mg/l
Čaj	4,97 mg/kg

Tabulka č. 3 Koncentrace fluoridů v potravinách v Maďarsku²⁴

Mléko a mléčné výrobky (13 druhů)	0,045 – 0,51 mg/kg
Maso a drůbež (7 druhů)	0,01 – 1,7 mg/kg
Pečivo a cereálie (13 druhů)	0,06 – 0,49 mg/kg
Zelenina (24 druhů)	0,01 – 0,86 mg/kg
Džusy (16 druhů)	0,03 – 0,19 mg/l
Čaj (4 druhy)	243,7 mg/kg

Tabulka č. 4 Koncentrace fluoridů v potravinách v Německu⁴

Mléko a mléčné výrobky	0,019 – 0,16 mg/kg
Maso a masné produkty	0,29 mg/kg
Zelenina	0,023 mg/kg
džusy	0,014 – 0,35 mg/l

2.3.2.3 Expozice v zaměstnání

V první polovině 20. století se případy intoxikace vyskytovaly poměrně vzácně. Zpravidla se však týkaly osob pracujících v továrnách na hliník, kde se nachází vysoká koncentrace fluorovodíku v ovzduší. Důvodem je používání kryolitu (fluorohlinitan vápenatý) jako jedné z výchozích surovin. V krvi, moči a ve vlasech těchto osob byl nalezen signifikantně vyšší obsah fluoridů. Kromě pracovníků v továrnách na hliník bývají nejvíce ohroženi ještě zaměstnanci železáren a zařízení na zpracování fosfátových rud. Fluorid se u nich nejčastěji dostává do těla dýchacími cestami nebo přes kůži.²⁹

Od 60. let minulého století proběhly v továrnách na hliník v různých zemích studie, které se zjišťovaly koncentrace fluoridů ve vzduchu uvnitř výrobních budov. Ve Švédsku se naměřilo v jednom z provozů až 900 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (z toho 34% fluoridů se nacházelo v plynné formě), v Nizozemí 500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ a v Kanadě 480 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Z těchto výsledku vyplývá, že profesionální zátěž fluorem může být opravdu vysoká.²⁵

2.4 Suplementace fluorem

Éra suplementace lidského těla fluoridy byla zahájena používáním solí fluoru v prevenci zubního kazu. Zatímco v minulosti byl obsah fluoridů v ekosystémech velmi nízký a jevílo se potřebné přidávat jej do výživy, v poslední době se jeho množství v životním prostředí a v potravinách neustále zvyšuje. V zemích s vysokou zátěží životního prostředí fluoridy, kam se řadí například USA, Kanada, Čína a Indie, se zaznamenal při dlouhodobém působení jejich negativní vliv na zdraví celé populace a zejména dětí, které jsou k působení fluoridů citlivější.²⁸

Prokazování souvislosti mezi použitím fluoridů a jejich vlivem na zubní sklovinu započalo pozorováním McKaye, který v roce 1901 v USA v Colorado Sprinte poprvé popsal zvláštní, do té doby neznámou, poruchu zubní skloviny v podobě hnědých skvrn na první pohled patrných zejména na plochách horních řezáků. Místní obyvatelé to nazývali „coloradským zbarvením“. Sám McKay poruchu označil jako „skvrnitou sklovinu“ (mottled enamel). Zveřejnění McKayova pozorování a epidemiologická šetření, která prokázala navzdory poškozené skvrnitě sníženou kazivost takto poškozených zubů, dala podnět ke zkoumání příčiny. Ta zůstávala neobjasněna téměř dalších 30 let. Až v roce 1931 byly publikovány práce jasně prokazující vztah mezi výskytem „skvrnitě skloviny“ a obsahem fluoridů v pitné vodě. Pak začalo intenzivní hledání optimální koncentrace fluoridů v pitné vodě za účelem plošného preventivního opatření proti zubnímu kazu.

V průběhu 50. let minulého století byla tato koncentrace stanovena na 1 mg/l pitné vody. S provedením prvního plošného experimentu souhlasila města Grand Rapids a Muskegon v USA v roce 1944, Grand Rapids jako město s fluoridací a Muskegon jako město kontrolní. Zkoumané soubory tvořilo 16 980 dětí v Grand Rapids a 4 291 dětí z Muskegonu. Před započítáním fluoridace se neprokázal žádný rozdíl mezi výskytem zubního kazu mezi oběma městy. Od začátku roku 1945 se začala voda v Grand Rapids obohacovat fluoridem sodným. Po šesti a půl letech klesl výskyt zubního kazu u dětí z tohoto města více než o polovinu. Od té doby došlo k velkému rozšíření metody fluoridace pitné vody po celém světě.

V Československu se tak stalo poprvé v roce 1956, kdy vodu začal fluoridovat Tábor a kontrolním městem se stal Písek. Postupně se voda fluoridovala asi pro jednu

třetinu obyvatelstva.¹⁴ K ukončení fluoridace došlo na přelomu let 1988 až 1989. Důvodem bylo zvyšující se riziko dentální fluorózy, protože lidé začali stále více přijímat fluor z jiných zdrojů, například z potravin a balených vod. Dalším argumentem byla cena metody a také fakt, že většina takto upravené vody se nedostala ani do blízkosti úst.⁴¹

Suplementaci fluorem pak dále ovlivnily měnící se životní podmínky. Až do poloviny 20. století se fluor v žádné zemi nevytvořil ani nepoužíval průmyslově. Bylo známo jen několik málo jeho sloučenin a ve vodě i v potravinách se nacházelo jen nepatrné množství fluoridů. Po skončení II. světové války však začíná neobyčejně rychlý rozvoj chemie fluoru, který stále více zvyšuje zatížení životního prostředí fluoridy. Podle statistik jenom USA uvolní ročně 155 000 tun fluoru do ovzduší, 500 000 tun do moře a 145 000 tun ročně dodává do zdrojů pitné vody. Dochází ke změnám jejich obsahu v přirozených potravinových zdrojích, ke změně složení stravy a v neposlední řadě i ke zlepšení orálně hygienických návyků.²⁹ Některé průmyslově vyráběné potraviny a nápoje, při jejichž výrobě se použila voda bohatá na fluorid (např. ovocné džusy a dřeně), obsahují poměrně vysoké koncentrace těchto látek. Dále se vyšší množství fluoridů nachází v mase mořských ryb a měkkýšů. Zvýšený obsah má i odvar z listů čajovníku, pokud je dostatečně silný. V zelenině a ovoci bývá až na malé výjimky (pažitka, brokolice) obsah fluoridu nízký.⁴³

Optimální příjem fluoridu spolu s pravidelně prováděnou ústní hygienou a omezením příjmu jídel obsahujících snadno štěpitelné sacharidy tvoří účinnou prevenci zubního kazu. Protektivní účinek fluoridu spočívá ve dvou vzájemně se prolínajících mechanismech. Jednak je to preeruptivní působení, kdy v přítomnosti fluoru v zubní sklovině se stávají sklovinné krystaly tvořené fluorohydroxyapatitem pravidelnější a vůči budoucímu působení organických kyselin odolnější. A navíc při posteruptivním urychluje fluorid remineralizaci povrchových defektů sklovinného materiálu a inhibuje pokračování demineralizačních procesů. Podmínkou dosažení tohoto projektivního účinku bez zjizvitelného negativního vlivu na vyvíjející se tkáň a na organismus jako celek při celoživotní expozici je příjem v denní dávce v rozmezí 0,04-0,07 mg fluoridu na kg hmotnosti a den v co nejčastěji opakovaných dílčích dávkách v průběhu dne.¹⁴

K dosažení trvale mírně zvýšené přítomnosti fluoridu v ústním prostředí se používají v kombinaci dvě cesty. Jednu představuje zvýšený alimentární příjem fluoridů vhodným složením stravy nebo úpravou jeho obsahu v těch složkách potravy, které se v průběhu dne přijímají s vyšší frekvencí (voda, sůl, mléko). Druhá cesta je lokální

přívod do ústního prostředí pomocí orálních kosmetik (zubní pasty, ústní vody) a speciálních fluoritových přípravků (roztoky, laky, gely).¹³

Zvýšení alimentárního příjmu fluoridů se zajišťuje pomocí doplňkových zdrojů. Ty zahrnují fluoridovanou kuchyňskou sůl (v České republice používání soli obohacené 250 mg fluoridu na kg pouze v domácnostech), fluoridové tablety (Natrium fluoratum, Zymafluor) a dále celou řadu vitamíno-minerálových suplementů. V některých zemích je také k dispozici fluoridované mléko (Švýcarsko, Anglie, Španělsko, USA).¹⁴ Tato metoda spočívá v přidávání 100 ml roztoku 2,2% fluoridu sodného na 100 litrů mléka. U nás se neprovádí. Nověji přicházejí na trh také některé produkty dětské výživy obohacené fluoridy (Sunar komplex). Na alimentárním příjmu fluoru se také podílejí fluoridované prostředky pro ústní hygienu, jako fluoridované zubní pasty, ústní vody a speciální orální preventiva. Zejména děti v mladším před školním věku, které ještě neovládají správné čištění zubů, až 70% zubní pasty polykají. Z tohoto vyplývá, že žádnou z uvedených metod nemůžeme nazvat čistě lokální nebo čistě systémovou.

Mezi biologicky aktivní sloučeniny fluoru patří ty, které se rozpouštějí ve vodě v neutrálním nebo kyselém prostředí a pak sloučeniny s pevněji vázaným fluorem, jehož odštěpení zajišťují fosfatázy přítomné ve slinách a trávicích šťávách. Ostatní, obvykle komplexní a obtížně rozpustné fluoridové sloučeniny se v zažívacím traktu nevstřebávají.

K resorpci fluoridů dochází již v žaludku a v proximální části jejunu, a to velmi rychle. Přítomnost tráveniny v žaludku resorpci zpomaluje. V krevní plazmě tak rychle vzniká krátkodobý koncentrační vrchol, který řádově v minutách až v několika desítkách minut opět klesá. Část fluoridů se adsorbuje na vyvíjející se nebo přestavující se tvrdé tkáně obsahující apatit (skelet, zuby). Zbytek se vylučuje ledvinami s poločasem zhruba 3,5 hodiny. Rychlá dynamika změn fluoridémie je dána tím, že fluorid se v plazmě i v intersticiální tekutině vyskytuje v iontové podobě a není vázán na žádný makromolekulární nosič. Totéž platí o hladině fluoridu ve slině, která odráží fluoridémii jak v koncentraci, tak i v dynamice změn. Placenta částečně zpožďuje přechod fluoridů z mateřské do pupečnickové krve a tak tlumí resorpční vrcholy, které jsou v mateřské plazmě. Prakticky veškerý fluorid z plazmy (98%) přechází do primární moči a je reabsorbován v závislosti na objemu vylučované moči a jejím pH. Vyšší pH zvyšuje clearance fluoridu, nižší pH zvyšuje reabsorpci a tedy snižuje clearance. Jedná se o stavy s acidózou, špatně kontrolovaný diabetes, horečnaté stavy, podávání některých antibiotik a samozřejmě renální insuficience.

V souvislosti s fluoridovou prevencí zubního kazu se musí brát v úvahu tři aspekty farmakokinetiky fluoridu. Za prvé je třeba zabránit dlouhodobé toxické zátěži organismu jak z hlediska výše příjmu, tak z hlediska zpomalené clearance. Za druhé se musí zabránit vzniku opakovaných vysokých absorpčních vrcholů v plazmě, na které některé buňky reagují velmi citlivě (např. ameloblasty). Za třetí je nutné v případě potřeby suplementace fluorem nastavit takový příjmový režim, který svou vyšší frekvencí vyrovnává kolísající hladinu fluoridů v plazmě, intersticiální tekutině a tím i ve slinách. Pro praktické řešení optimální suplementace fluoridu to znamená nepřijímat ho nalačno, rozložit celkové denní množství do více dílčích dávek, zajistit dostatečný příjem vody a vzít v úvahu případnou sníženou clearance ledvinami.¹³

Na počátku 20. století byla ve vyspělých zemích kazivost chrupu u dětí a mládeže enormní a působila problém nejen s ošetřením vzniklých kazů, ale i problémy zdravotní. Mírně zvýšená prevalence fluorotických změn se považovala za akceptovatelnou daň za snížení kazivosti. Situace se však od té doby značně změnila. Preventivní opatření vedou k pěti- až sedminásobnému snížení kazivosti ve srovnání se stavem na konci 2. světové války. Stomatologická péče jak kurativní, tak i preventivní, se stává dostupnou pro převážnou část populace. Také se začaly v plošném měřítku využívat lokální aplikace fluoridových prostředků, zejména zubní pasty a ústní vody.

Naproti tomu, jak již bylo uvedeno výše, se také rapidně zvýšila zátěž životního prostředí fluorem. Oproti začátku minulého století, kdy potraviny obsahovaly jen velmi malé množství tohoto prvku, dnes některé výrobky obsahují vysoké koncentrace fluoridů, zejména tehdy, když se k jejich výrobě používá fluoridovaná voda. Rozvojem průmyslových a zemědělských technologií dochází ke zvyšování obsahu fluoridů v potravních řetězcích. Do mnohých výrobků se přidává i záměrně (Sunar complex, balené minerální vody nebo fluoridovaná sůl). Mezinárodní výrobní normativy nezavazují výrobce potravin, nápojů a orálně hygienických prostředků k uvádění obsahu fluoridů na obalech nebo v příbalových informacích. Příslušné normy většinou pouze stanovují limitní koncentrace fluoridů ve výrobcích. Balené stolní vody například mají limit obsahu fluoridů 1 mg na litr. V kontextu těchto změn dochází postupně k přehodnocování strategie fluoridové prevence ve prospěch používání lokálních fluoridových přípravků.⁵

2.4.1 Suplementace fluorem u dětí

Indikace podávání fluoridových tablet dětem zaznamenaly v posledních deseti letech zásadní změny, které se týkají předepisování jak dětskými lékaři (v České republice předepisují zhruba 75% expedovaných balení dětem mladšího školního věku), tak i stomatology.

Je-li indikováno podávání fluoridu dítěti, musí se zajistit rozdělení denní dávky do několika dávek dílčích a podávat je po jídle, pokud možno rozpuštěné v přijímané potravě nebo nápoji. Pokud jednu fluoridovou tabletu rozpustíme v 250 ml nápoje, tak získáme roztok s optimální koncentrací 1 mg fluoridu na litr.

Podávání fluoridových tablet není zásadně plošným primárně preventivním opatřením, ale přísně individuální indikací s individuálně nastavovaným dávkovacím režimem. Tablety se předepisují u celkově zdravých dětí pouze tehdy, pokud jim nemůžeme zajistit dostatečný příjem fluoridů z potravy a v množství, který přirozený příjem pouze doplňuje. Jakmile se začnou dítěti pravidelně čistit zuby fluoridovanou pastou, jejich podávání se redukuje nebo zcela vysazuje.

Jak bylo již uvedeno výše, začíná se s obohacováním některých produktů dětské výživy fluoridem (Sunar complex). Obsah fluoridu je nastaven tak, aby při přípravě s vodou s nízkým obsahem fluoridů se zajistila zhruba polovina optimálního denního příjmu.⁵

V posledních letech se značná pozornost věnuje otázce alimentárního příjmu fluoridů ze zubních past. V našich rodinách se s pravidelným čištěním zubů začíná zhruba kolem dvou let věku dítěte. Z výsledků provedené studie vyplývá, že ve 2-3 letech děti spolykají při čištění zubů asi 70% použité pasty a v 5 letech téměř polovinu. Alimentární příjem fluoridů tak u malého dítěte může činit při použití pasty s obsahem kolem 1 000 ppm fluoridu 0,2-0,3 mg na jedno čištění. To je vlastně množství srovnatelné s jednou fluoritovou tabletou (0,25 mg).

Z těchto poznatků vychází i Evropská akademie pro dětskou stomatologii (EAPD), která nejnověji doporučuje, aby zubní pasty určené 2-3letým dětem obsahovaly méně než 400 ppm fluoridů, pasty pro starší předškolní děti 500-700 ppm fluoridů a aby teprve ve školním věku děti používaly pasty s obsahem fluoridů vyšším než 1 000 ppm.¹⁴

Ke složení zubních past včetně obsahu fluoridu se vztahuje nejnovější vyhláška ministerstva zdravotnictví č. 26/2001 sb. o hygienických požadavcích na kosmetické

prostředky a dále pak česká norma ČSN EN ISO 11609. Oba předpisy jsou harmonizovány s předpisy platícími v Evropské unii. Všechny tyto normy bohužel uvádějí pouze limitní přípustný obsah fluoridů, který je 0,15 hmotnostních procent (1500 ppm F⁻). Vymezují také použitelné sloučeniny fluoru a jejich názvosloví.¹³ Nezohledňují však doporučení pro snížený obsah fluoridů v zubních pastách určených dětem. Platí však, že zubní pasty pro 4-5leté děti by měly obsahovat pouze 250-400 ppm. Pro mladší děti se pak doporučují pasty úplně bez fluoru.

Současná doporučení pro dětské zubní pasty berou v úvahu i množství pasty, které se má dávat na kartáček. Dětem do 6 let by měli pastu na kartáček dávkovat rodiče. Pro děti do dvou let se doporučuje aplikovat pouze tenkou vrstvu pasty, pro předškolní děti může být objem pasty o velikosti malého hrášku a u předškolních dětí by pasta měla zaujímat asi třetinu až polovinu pracovní části kartáčku. Toto doporučení se však objevuje jen na obalech past Oral B a Aquafresh. Na kartáček se tedy nedává krásná velká vlnovka pasty, jak vidíme v reklamě.⁵

2.5 Kinetika a metabolismus

2.5.1 Absorpce

Fluoridy se dostávají do lidského těla především přes gastrointestinální trakt, případně také v menší míře respirací.

Ze sloučenin dobře rozpustných ve vodě (fluorid sodný, monofluorofosforečnan sodný) se fluoridový ion snadno uvolňuje a většinou se zcela vstřebává. Naopak z látek, které se ve vodě rozpouštějí jen velmi málo (fluorid vápenatý, fluorid hořečnatý, fluorid hlinitý), se fluoridy téměř neabsorbují.

Po podání fluoridu sodného v tabletě nebo roztoku dochází k jeho rychlému vstřebávání. Již několik minut po příjmu vzestupuje plazmatická koncentrace fluoridů a většinou do 30 minut dosahuje vrcholu. Hodnota, které koncentrace fluoridů v plazmě nabývá, je přímo úměrná spolknutému množství. Fluoridy se absorbují pasivní difúzí jak z žaludku, tak i ze střev. Míra žaludeční absorpce závisí na kyselosti žaludečních šťáv. Fluoridy se vstřebávají hlavně ve formě fluorovodíku, který vzniká po jejich vstupu do kyselého žaludečního lumen. Zbytek fluoridů, nevstřebaných v žaludku, se rychle absorbuje z tenkého střeva.

Příjem fluoridů s potravou absorpci zpomaluje a snižuje jejich biologickou dostupnost. Když jsou fluoridy, ať již ve formě tablet fluoridu sodného nebo v pitné vodě, spolknuty na lačný žaludek, dosahuje jejich biologická dostupnost téměř 100%. Pokud se ovšem zapijí sklenicí mléka, tak se snižuje až na 70%. K jejímu dalšímu poklesu dochází při příjmu společně s jídlem bohatým na vápník (přibližně na 60%). To způsobuje schopnost fluoridů vázat se s některými dvojmocnými a trojmocnými ionty obsaženými v potravě. V těchto případech se pak ve zvýšené míře vylučují stolicí.

Pokud dojde ke spolknutí fluoridovaných zubních past na prázdný žaludek, do 30 minut dosahuje koncentrace v plasmě maxima. Když je to do 15 minut po jídle, nastupuje vrchol plasmatické koncentrace až po jedné hodině. Fluoridy v zubních pastách se nacházejí většinou ve velmi dobře vstřebatelných formách.

Jak jsem již zmínila na začátku této kapitoly, mohou se fluoridové částičky nebo plynné fluoridy dostávat do těla i přes respirační trakt. Míra této absorpce záleží na rozpustnosti fluoridů a velikosti jejich částic. Ty se ukládají v nosohltanu a v průdušinkách. Při kašli pak může dojít ke spolknutí a dostávají se do gastrointestinálního traktu. Tam se absorbují. Nebo se relativně nerozpustné částičky ukládají hluboko v plicích, odkud se do organismu uvolňují postupně.

Při akutní kožní expozici kyselinou fluorovodíkovou se také popisuje absorpce fluoridů kůží. Je to způsobeno extrémní leptavostí této kyseliny. Většinou pak dochází i k poškození vaskulárního systému.⁹

2.5.2 Distribuce a retence

2.5.2.1 Fluoridy v krvi

Fluoridy se rychle systémovou cirkulací distribuují do extracelulární a intracelulární tekutiny v tkáních. Normálně se však akumulují pouze v těch tkáních, které obsahují ve větší míře vápník (hlavně tedy v kostech a zubech). Fluoridy se neváží na žádné plazmatické proteiny. V krvi se asymetricky rozdělují mezi plazmu a krevní buňky. Kolísání plazmatické koncentrace fluoridů záleží na velikosti jejich dávky, na frekvenci těchto dávek a na plazmatickém poločase fluoridů. Normální koncentrace fluoridů v plasmě záleží na složení potravy a jejich množství v pitné vodě. Pohybuje se mezi 0,4 až 2,4 $\mu\text{mol/l}$.

Koncentrace fluoridů v plazmě je přímo úměrná věku člověka a množství fluoridů v jeho kostech.

K hodnocení expozice člověka se s výhodou využívá hladiny fluoridů v jeho plazmě, séru, moči a slinách. Byla pozorována také pozitivní korelace mezi množstvím fluoridů v nehtech a vlasech a jejich dlouhodobým zvýšeným příjmem.³⁷

2.5.2.2 Distribuce v měkkých tkáních

Fluoridy se distribuují z plazmy do všech orgánů. Rychlost jejich distribuce do určité tkáně záleží na jejím prokrvení. Zvýšená plazmatická koncentrace fluoridů se rychleji promítne do krví dobře zásobených orgánů jako jsou játra, srdce a plíce, než do tkání méně prokrvených (odpočívající kosterní svalstvo, kůže a tuková tkáň). Konečný poměr mezi množstvím fluoridů v tkáni a v plazmě se ustanovuje mezi 0,4 až 0,9. Výjimku tvoří ledviny, protože se fluoridy koncentrují v ledvinných tubulech, takže v tomto orgánu se nachází větší hladiny fluoridů než v plazmě.³²

2.5.2.3 Distribuce do tkání s větším množstvím vápníku

Největší množství fluoridů v lidském těle se nachází v kostech, zubovině a sklovině. Ukládá se tam naprostá většina z celkové zátěže těla fluoridy. Zbytek se distribuuje do měkkých tkání dobře zásobených krví. Množství fluoridů vylučovaných z plazmy do kostí je větší než u vápníku.

Koncentrace fluoru v kostech závisí na věku, pohlaví, typu kosti a odpovídá dlouhodobé expozici člověka fluoridy. V průběhu růstu kostry se do ní začleňuje více než 75% z celkového denního příjmu fluoridů. Čím více se jich do dětského organismu dostává (tablety fluoridu sodného, fluorem obohacené dětské výživy, fluoridovaná pitná voda), tím více se ho i v těle zadržuje. Například po podání tablety obsahující 0,25 mg fluoridu sodného zůstane v dítěti 80-90% této dávky.

Koncentrace fluoridů ve sklovině exponenciálně klesá se vzdáleností od povrchu zubu a mění se s věkem a se systémovou i lokální expozicí. Průměrná koncentrace fluoridů v zubovině je o dva až tři řády vyšší než ve sklovině. Jejich hladina v zubovině vzrůstá směrem k povrchu, s věkem a fluoridovou expozicí.

Selektivní afinita fluoridů k mineralizovaným tkáním je způsobena jejich vychytáváním na povrchu kostí a zubů prostřednictvím iontové výměny. Postupně se pak zabudovávají do kostní a zubní krystalické mřížky výměnou za hydroxydové

anionty. Při tomto procesu z hydroxyapatitu vzniká fluorhydroxyapatit anebo fluorapatit.

Tento proces není ireverzibilní. Tato skutečnost se potvrdila u osob přijímajících delší dobu větší množství fluoridů (např. z fluoridované pitné vody nebo expozicí v zaměstnání). Když pak tento příjem rapidně snížily (přestěhováním se do oblasti s nižším množstvím fluoridů ve vodě, změnou zaměstnání), docházelo u nich k postupnému snižování fluoridů v organizmu a jejich zvýšenému vylučování močí. Tento proces trval přibližně 2-3 roky. Toto je jeden z mála případů, kdy se vylučuje více fluoridů než se přijímá.

Fyziologická rovnováha fluoridů v těle je ovlivňována dřívější expozicí fluoridy, stupněm jejich akumulace v kostech a uvolňováním z nich a schopností ledvin fluoridy vylučovat.³⁸

2.5.2.4 Transplacentární přestup

Placenta tvoří pro fluoridy minimální bariéru, zpožďuje pouze jejich přechod z mateřské do pupečnickové krve a tlumí resorpční vrcholy, které jsou v mateřské krvi. Jejich plazmatická koncentrace u plodu většinou dosahuje 75% koncentrace v plazmě matky. Fluoridy se pak ukládají při kalcifikaci do kostí a zubů plodu.²³

2.5.3 Eliminace

Fluoridy se z organizmu vylučují především ledvinami. V dospělosti se renální clearance nachází mezi 30 až 90 ml/min. Pro srovnání s jinými halogeny (chloridy, jodidy a bromidy) to bývá pouze 1,0 ml/min. Z ledvinného tubulu se pak zpátky reabsorbuje 10-90% fluoridů. Záleží to na pH tubulární tekutiny, průtoku ledvinami a jejich funkcí. Exkrece fluoridů močí se výrazně redukuje při poškození funkce ledvin.³⁷

Fluoridy se také vylučují do slin. Množství v nich obsažené tvoří asi dvě třetiny koncentrace fluoridů v plazmě. Je tedy přímo úměrné množství přijímanému. Ze slin pak fluoridy přecházejí do zubů.

Fluoridy mohou odcházet z těla ven i potem, ale jen ve velmi malé míře, maximálně 5%. Bývá to u osob, které přijímají jejich nadměrné množství a mají velký výdej potu (4 - 6 litrů denně).

Stolicí se vylučují pouze ty fluoridy, které nebyly vstřebány (asi 10% denního příjmu).³⁷

2.6 Účinky na zdraví člověka

2.6.1 Akutní toxicita

Toxicita fluoridů záleží na typu sloučeniny. Při perorálním požití jsou více nebezpečné fluoridy dobře rozpustné ve vodě (například fluorid sodný) než ty, které se v ní rozpouští jen velmi málo (například fluorid vápenatý).

Po požití toxického množství fluoridů dochází v žaludku k naleptání jeho sliznice kyselinou fluorovodíkovou, která vzniká v žaludečním kyselém prostředí. Akutní intoxikace se pak projevuje nauzeou, zvracením, žaludečními bolestmi, průjmem, vyčerpaností, křečemi a může vyvolat až v koma a srdeční selhání s následnou smrtí. To je připisováno rozvoji hypokalcémie a/nebo hyperkalémie. Toxické účinky fluoru postihují i nervovou soustavu, protože v důsledku hypokalcémie jsou také inhibovány některé buněčné enzymy.

Po vdechnutí toxických sloučenin fluoru bývá postižen především dýchací systém, kde se objevují četné hemorrhagie, plicní edém a tracheobronchitida.³⁸

2.6.2 Chronické působení fluoru

2.6.2.1 Zubní sklovina

Za uplynulých padesát let se provedlo mnoho studií zabývajících se vlivem fluoridů na zubní sklovinu. Zjistilo se, že na ni mají jak účinek blahodárný v podobě prevence zubního kazu, tak i negativní (způsobování dentální fluorózy).

Dříve si vědci mysleli, že aby se fluor byl schopen zabudovávat do mřížky zubní skloviny, musí se podávat perorálně. Dnes se již ví, že k inhibici demineralizačních procesů a podpoře remineralizace je důležitá především koncentrace fluoridu ve slinách a zubním plaku. Pro dosažení optimální hladiny fluoridů v nich se nyní více tedy využívají lokální fluoridové prostředky, především zubní pasty, ústní vody a

fluoridované zubní gely. V současné době je používá dvakrát větší počet lidí než konzumuje vodu se záměrně přidanými sloučeninami fluoru. Toto vše přispívá k postupnému snižování výskytu zubního kazu. Další podrobnosti k tomuto tématu se nachází v kapitole zabývající se suplementací fluorem (kapitola č. 2. 4)

Dentální fluoróza vzniká při nadměrném příjmu fluoru během vývoje chrupu, to znamená od narození do 6-8 let života. Často se nazývá hypoplázií nebo hypomineralizací dentální skloviny a zuboviny. Způsobuje ji nadměrné ukládání fluoridů do struktur skloviny i zuboviny. Vyskytuje se od mírné formy (výskyt malých bílých plošek na sklovině) až po formu těžkou (rozsáhle zbarvená a jamkovitá sklovina). O tom jak závažná forma fluorózy vznikne, rozhoduje množství přijímaného fluoridu a hlavně délka expozice v průběhu vývoje zubů. Sklovina poškozená nadměrnou inkorporací fluoridů nemůže normálně dozrávat. Dochází ke změně její struktury a metabolických procesů v ní.

Dentální fluoróza svědčí o dlouhodobé nadměrné zátěži vyvíjejícího se organismu fluorem. Je to její první projev. Dále pak může docházet k dalšímu poškození v organismu (nejčastěji fluoróza skeletu). Po ukončení vývoje chrupu má na něj přijímané množství fluoridů již jen malý vliv.³⁸

2.6.2.2 Kostní fluoróza

Kostní fluoróza je patologický stav, který vzniká při dlouhodobém zvýšeném příjmu fluoridů (inhalací nebo perorálně). Při běžných dávkách fluoridy aktivně stimulují osteoblasty. To vede k vyšší tvorbě osteoidu. Fluoridové ionty se zabudovávají do kostního hydroxyapatitu, kde nahrazují hydroxylové ionty. Vytvořeným fluorohydroxyapatitem se snižuje rozpustnost kostního materiálu. Ten se pak stává rezistentní proti osteoklastické resorpci. Při příjmu vysokých dávek fluoridů se tvoří nadměrné množství osteoidu a dochází k poruše mineralizace. Současně se zvyšuje porozita kortikální kosti i její lomivost, a to zejména v oblasti kosti holenní, kosti patní a krčku kosti stehenní. Při fluoróze kortikální kost nahrazují osteony. Dochází ke zmnožení osteoresorpčních kavit a kost se stává porotickou, přičemž zbývající trámčitá kost má zhrubělé a ztluštělé trámce.

V první fázi kostní fluorózy nemívají pacienti žádné problémy. Při rentgenologickém vyšetření se však již zjišťuje zmnožení kostní hmoty. Později

postižení pociťují bolesti a ztuhlost kloubů šlach. Dále dochází ke ztrátě svaloviny, zhoršení pohyblivosti, vzniku kostních výrůstků a kalcifikaci vazů.

O rozvoji a závažnosti příznaků rozhoduje věk postiženého, jeho výživa, funkce ledvin, příjem vápníku a rozsah a trvání expozice fluoridy. Změny vznikající při kostní fluoróze mohou být do určitého stupně reverzibilní.

Endemická fluoróza se objevuje v některých zemích, kde obyvatelé přijímají neobvykle velké množství fluoridů (Čína, Indie, severní, jižní, východní a centrální Afrika). Zdrojem většinou bývá voda a spalování na fluoridy bohatého uhlí uvnitř obytné místnosti.

Od šedesátých let minulého století představují fluoridy jednu z léčebných možností osteoporózy. Účinnou a relativně bezpečnou dávkou je 15-25 mg elementárního fluoru. Příznivou odpovědí na terapii je zmenšení bolesti zad, zvýšení aktivity kostního izoenzymu alkalické fosfatázy a zvýšení aktivity osteokalcinu. Léčba fluoridy by měla trvat dle okolností 2-5 let. Může být nasazena jak u primární osteoporózy, tak i u sekundární (např. při léčbě steroidy). Fluoridy nejsou však určeny k její prevenci. V současné době se lékaři staví k použití fluoridů k léčbě osteoporózy velmi rezervovaně.⁴³

2.6.2.3 Další účinky fluoridů na organismus

Některé laboratorní studie poukazují, že dlouhodobé podávání fluoridů samicím krys, myši a králíků vede k poruchám ve vývoji plodu. Byl pozorován zvýšený výskyt resorpcí a mrtvých plodů, poruchy ve vývoji skeletu, osifikaci kostí, snížení syntézy proteinů, ovlivnění funkce štítné žlázy a výrazné změny ve vývoji mozku. Vedle histologických změn v mozku byly pozorovány i změny v chování novorozenečných zvířat. Jestliže byly fluoridy podávány v době prenatálního vývoje, byla pozorována hyperaktivita. Podávání fluoridů v době kojení a v časném vývoji vedlo k omezení kognitivních schopností.

Neurotoxické účinky fluoridů byly prokázány i v řadě epidemiologických studií u dětí v Číně. V embryích získaných při umělém přerušení těhotenství se v oblastech se zvýšeným obsahem fluoru našel zvýšený obsah fluoridů v mozku, kde se zjistila nízká diferenciace nervových buněk a celkové zpoždění embryí ve vývoji. V některých oblastech Číny, Indie a Turecka, kde je vysoký obsah fluoridů ve vodě, byl zaznamenán

častý výskyt spontánních potratů. Řada studií prováděných v devadesátých letech v Číně prokázala signifikantní snížení IQ u školních dětí v endemických oblastech.

V roce 2000 byly zveřejněny výsledky 3 leté studie prováděné na Ukrajině v Sosnivece. V této oblasti je výrazně zvýšená koncentrace fluoridů ve vodě. Děti s dentální fluorózou měly ve srovnání s dětmi stejného věku bez fluorózy vyšší výskyt gastrointestinálních potíží (o 37%), respiračních onemocnění (29,5%), onemocnění pohybového aparátu (13,8%), mentální poruchy (11,3%), kožní onemocnění (9,4%) a 8,2% těchto dětí trpělo onemocněním sensorického aparátu. S pokračujícím věkem se u děvčat objevují urogenitální potíže. Diskuse mnoha odborníků se rovněž týkají možné interference fluoridu s metabolismem jodu a rizika pro funkci štítné žlázy. Hlavní oblasti se zvýšeným výskytem syndromu deficitu jodidů (IDD) jsou totožné s oblastmi se zvýšeným výskytem fluorózy.²⁸

2.6.3 Působení komplexních sloučenin fluoru na molekulární a buněčné úrovni

Fluoridy mohou působit na aktivitu různých enzymů. Tento účinek však závisí na přítomnosti stopových množství hliníku. V roztocích fluoridů se v přítomnosti nízkých koncentrací iontů hliníku vytváří komplexní fluoro-hlinité sloučeniny. Jejich složení závisí na vzájemném poměru fluoru a hliníku a na pH prostředí. Při fyziologickém pH se v těchto roztocích tvoří zejména tetrafluorohlinitanový aniont $[AlF_4]^-$, který svou velikostí a prostorovým uspořádáním stimuluje fosfátový aniont $[PO_4]^{3-}$ a pravděpodobně jej může v některých případech i nahradit. Tímto způsobem mohou tetrafluorohlinitanové komplexy aktivovat některé G proteiny, které jsou součástí signálních mechanismů v plasmatické membráně a tak napodobují nebo stimulují působení mnoha hormonů, neurotransmiterů a růstových faktorů. Tato aktivace je mnohdy dlouhodobá, a i když bývá reverzibilní, přetrvává po celé dny.

V posledních 15 letech desítky laboratorních studií prokázaly, že $[AlF_4]^-$ funguje jako aktivátor G-proteinů, klíčových biomakromolekul v buněčné signalizaci a četných regulačních mechanismů v buňkách. Při aktivaci G-proteinů, dochází k amplifikaci signálu. Aktivace jediné molekuly G-proteinu vyvolá kaskádu biochemických reakcí v jejichž průběhu se koncentrace produktů mnohonásobně zvyšuje. Fluorohlinitanové komplexy mohou fungovat jako iniciální signál, který vyvolá poruchu homeostázy,

poškození a smrt buněk. Ovlivněním energetického metabolismu mohou akcelarovat stárnutí a narušit funkce nervových buněk. Laboratorní studie dále dokazují, že fluoridové ionty v přítomnosti stopových množství hliníku ovlivňují všechny krevní buňky, lymfocyty a buňky imunitního systému, fibroblasty, keratinocyty a endotelové buňky v kapilárách. Dále ovlivňují transport iontů, metabolismus vápníku, procesy nervového přenosu, růst a dělení buněk, krevní oběh, metabolismus jater, metabolismus a dělení kostních buněk a stavbu cytoskeletu. Nebezpečí fluoridů v kombinaci s hliníkem spočívá v tom, že působí již v nanomolárních koncentracích.

Laboratorní pokusy prokázaly, že hliníkem vyvolaná degenerace mozkových buněk u krys byla výrazně vyšší, pokud byla zvířata krmena nízkými dávkami fluoridu. Zatímco hliník jen velmi těžko proniká z gastrointestinálního traktu do krve a z krve pak přes hemato-encefalickou bariéru do mozku, fluorid usnadní jeho průnik přes hemato-encefalickou bariéru a patologické změny v mozcích krys jsou podobné patologickým změnám v mozcích pacientů s Alzheimerovou nemocí.²⁹

3 Experimentální část

3.1 Metodika

Na našem trhu jsou nejrozšířenější přípravky obsahující fluor Natrium fluoratum a Zymafluor. Pacient je může získat na lékařský předpis a Zymafluor si může koupit i ve volném prodeji. Ve své práci jsem se zaměřila na spotřebu těchto dvou léků v poliklinické lékárně na sídlišti v Bohnicích na Praze 8 (Lékárna Mazurská) v letech 2003 až 2004. U přípravku Zymafluor jsem také zjišťovala počet kusů vydaných na recept a balení koupených bez něj.

Při sledování spotřeby léků je možno pro její kvantitativní vyjádření používat různé ukazatele: hmotnostně – váhové množství, počty balení nebo ceny přípravků. Tyto ukazatele však neposkytují dostatek možností pro porovnání spotřeb v časových řadách a to především v souhrnech za celé skupiny léků a mezi geografickými oblastmi. Ve své práci proto používám ke srovnání spotřeby definované denní dávky (DDD), které také doporučuje pro široké použití zvláštní pracovní skupina světové zdravotnické organizace (Drug Utilization Research Group).

Informace o spotřebě jsem získala z databáze lékárenského programu Lekis a Mediox. Léčivé přípravky jsem vybírala pomocí lékové databáze AISLP (Automatizovaný Informační Systém Léčivých Přípravků), aktuálně se vztahem k danému období, stejně jako hodnoty DDD jednotlivých léčivých přípravků.

V druhé půlce mé práce jsem se zaměřila na obsah fluoru v zubních pastách. Jak již jsem uvedla v teoretické části, zejména u dětí tvoří alimentární příjem fluoru ze zubních past nezanedbatelnou součást jejich celkového denního příjmu fluoridů. Výsledky jsem uvedla v tabulkách na konci této části. Ty jsem rozdělila podle toho, pro který věk je daná pasta vhodná.

3.1.1 Vymezení pojmů

3.1.1.1 Definovaná denní dávka (DDD)

DDD (Defined Daily Dose) je technická srovnávací jednotka kvantitativně vyjadřovaná množstvím léku, jež je přibližně ekvipotentní zvolenému množství základního léku dané farmakoterapeutické skupiny. Toto množství se přibližně rovná průměrné denní terapeutické dávce pro dospělého člověka. Průměrná denní terapeutická dávka však ve většině případů odpovídá tzv. doporučené denní udržovací dávce.

Pro účely srovnávání se pak takto vyjádřené údaje o spotřebě léků vztahují k určitému počtu obyvatel daného územního celku, nejčastěji na 1000 obyvatel, a současně k časové jednotce, nejčastěji na 1 den.

Obvykle používaná jednotka vyjadřující spotřebu léků je tedy DDD/1000 obyvatel/den.

Velikost DDD odpovídá předpokládané průměrné denní terapeutické dávce pro dospělého člověka v hlavní terapeutické indikaci přípravku.

3.1.1.2 Doporučená denní udržovací dávka

RDD (Recommended Daily Dose) je dávka, jejíž kvalita je výslovně uvedená v některém z tzv. preferovaných zdrojů, například lékopisy a jejich hierarchie se respektuje. Pokud v uvedených zdrojích není uváděna hodnota RDD a je uvedeno pouze dávkové rozmezí, pak RDD leží symetricky uprostřed. Jestliže je RDD stanovena pro několik indikací, uvádí se podle tzv. hlavní terapeutické indikace přípravku. Tak se nazývá indikace, ve které se přípravek nejvíce léčebně nebo i profylakticky používá.

3.1.2 Výpočet celkové spotřeby zvolené farmakoterapeutické skupiny

Zdrojem pro výpočet spotřeby jsou údaje získané v lékárně o počtu balení expedovaných v určitém časovém období (nejčastěji za jeden rok). Tyto údaje o jednotlivých léčivých přípravcích (každé lékové formy a všech velikostí balení) se přepočtou na počet DDD v nich obsažených. Z údajů získaných z databáze Lekis a Mediox jsem spočítala absolutní a relativní spotřebu léčiv ve dvou letech.

Absolutní spotřeba vyjadřuje celkový počet DDD spotřebovaných v daném období. Relativní spotřeba je vyjádřena jako počet DDD/1000 pacientů za rok.

Výpočet DDD se provádí tak, že se počet jednotek dělených lékových forem v jednom balení přípravku násobí počtem hmotnostních jednotek účinné látky, obsažených v jedné této jednotce (například 2 mg v 1 tabletě). Vzniklý součin se dělí hodnotou DDD pro příslušný léčivý přípravek. Výsledkem uvedeného výpočtu je koeficient **k**, vyjadřující počet DDD v jednom balení daného léčivého přípravku.

Obecný vzorec je: **$k = j \times m / \text{DDD}$**

k koeficient počtu DDD v 1 balení dělených lékových forem

j počet jednotek v 1 balení

m množství účinné látky v 1 jednotce dělené lékové formy

DDD hodnota DDD příslušného léčivého přípravku

Tímto koeficientem se pak násobí celkový počet expedovaných balení příslušného léčivého přípravku. Hodnoty získané uvedenými výpočty se v rámci dané farmakoterapeutické skupiny sčítají a tím se získá hodnota celkové spotřeby dané farmakoterapeutické skupiny za sledované období vyjádřené v počtu DDD (například DDD/rok).

Získané celkové počty DDD se dají ještě vyjádřit ve formě relativního ukazatele, nejčastěji vyjádřeného v počtu DDD připadajícím na 1000 obyvatel na 1 den (DDD/1000 obyvatel/den).

3.2 Výsledky

Výsledky jsou uvedeny v DDD, jako jednotky, která nejlépe vystihuje kvantitativní vyjádření množství léku. Toto množství odpovídá přibližně průměrné terapeutické dávce léku pro dospělého člověka.

Pro lepší přehled o jednotlivých spotřebách jsou DDD vyjádřeny procentuálně.

V první části jsem zaznamenala celkovou spotřebu jednotlivých přípravků. Druhou část jsem věnovala tabulkám vyjadřujícím obsah fluoridů v zubních pastách. Jsou rozděleny podle toho, pro který věk jsou vhodné.

3.2.1 Spotřeba fluoridových preparátů užívaných k suplementaci fluoru

Proskripce a pohyb přípravku byl sledován v soukromé lékárně: Lékárna Mazurská II
Mazurská 484
Praha 8, 181 00

3.2.1.1 Přehled o spotřebě přípravku ZYMAFLUOR 1/4

Účinná látka: Natrii fluoridum 0,55 mg (odp. Fluoridum 0,25 mg) v 1 tabletě

Počet tablet: 200

Dávkování: uvedeno v tabulce č. 5

Tabulka č. 5 Dávkování přípravku Zymafluor^{31, 44}

obsah fluoridu v 1litru pitné vody	dávkování tbl Zymafluor (obsah 0,25 mg fluoru) podle věku			
	6 měsíců až 2 roky	2 – 3 roky	3 – 4 roky	nad 4 roky
Pod 0,3 mg	1	2	3	4
0,3 – 0,7 mg	0	1	2	2

DDD = 1,1 mg

$k = 200 \times 0,55/1,1$

Spotřeba v roce 2003:

Celkem vydáno: 114 ks

Volný prodej: 16 ks

Výdej na recept: 98 ks

Tabulka č. 6 Celková spotřeba přípravku Zymafluor v roce 2003

	počet DDD	počet DDD v %
Recepty	9800,00	18,44
volný prodej	1600,00	3,01

Spotřeba v roce 2004:

Celkem vydáno: 98 ks

Volný prodej: 5 ks

Výdej na recept: 93 ks

Tabulka č. 7 Celková spotřeba přípravku Zymafluor v roce 2004

	počet DDD	počet DDD v %
recepty	9300,00	16,70
volný prodej	500,00	0,90

Celková spotřeba v letech 2003 – 2004:

Celkem vydáno: 212 ks

Volný prodej: 21 ks

Výdej na recept: 191 ks

Tabulka č. 8 Celková spotřeba přípravku Zymafluor v období 2003 – 2004

	počet DDD	počet DDD v %
recepty	19100,00	17,55
volný prodej	2100,00	1,93

3.2.1.2 Přehled o spotřebě přípravku Natrium fluoratum

Účinná látka: Natrii fluoridum 0,55 mg (odp. Fluoridum 0,25 mg) v 1 tabletě

Počet tablet: 250

Dávkování: uvedeno v tabulce č. 9

Tabulka č. 9 Dávkování přípravku Natrium Fluoratum^{31, 44}

obsah fluoridu/1l pitné vody	dávkování tbl NaF (obsah 0,25 mg fluoru) podle věku			
	6 měsíců až 2 roky	2 – 3 roky	3 – 4 roky	4 – 14 let
pod 0,3 mg	1	2	3	4
0,3 – 0,7 mg	0	1	2	2
nad 0,7 mg	0	0	0	0,1

DDD = 1,1

k = 250 × 0,55/1,1

Spotřeba v roce 2003:

Výdej na recept: 334 ks

Tabulka č. 10 Celková spotřeba přípravku Natrium fluoratum v roce 2003

	Počet DDD	Počet DDD v %
Recepty	41750	78,55

Spotřeba v roce 2004:

Výdej na recept: 367

Tabulka č. 11 Celková spotřeba přípravku Natrium fluoratum v roce 2004

	Počet DDD	Počet DDD v %
recepty	45875	82,40

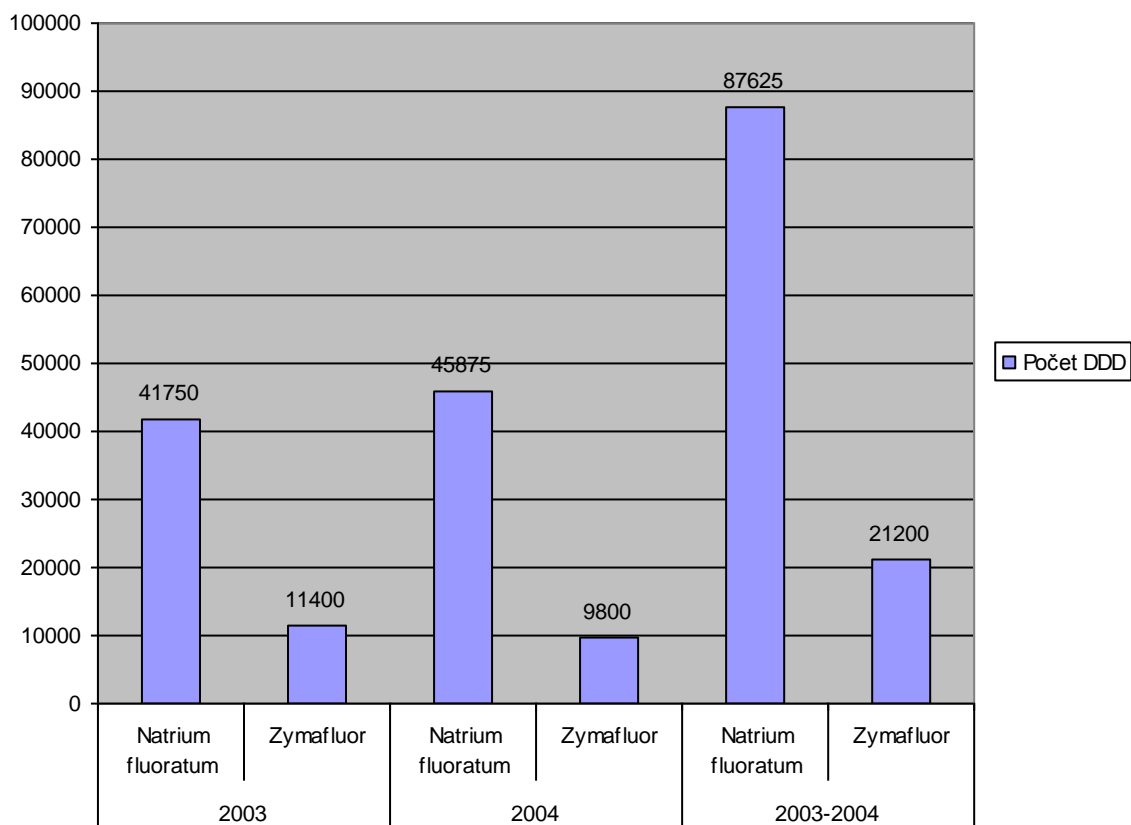
Celková spotřeba v letech 2003 -2004:

Výdej na recept: 701 ks

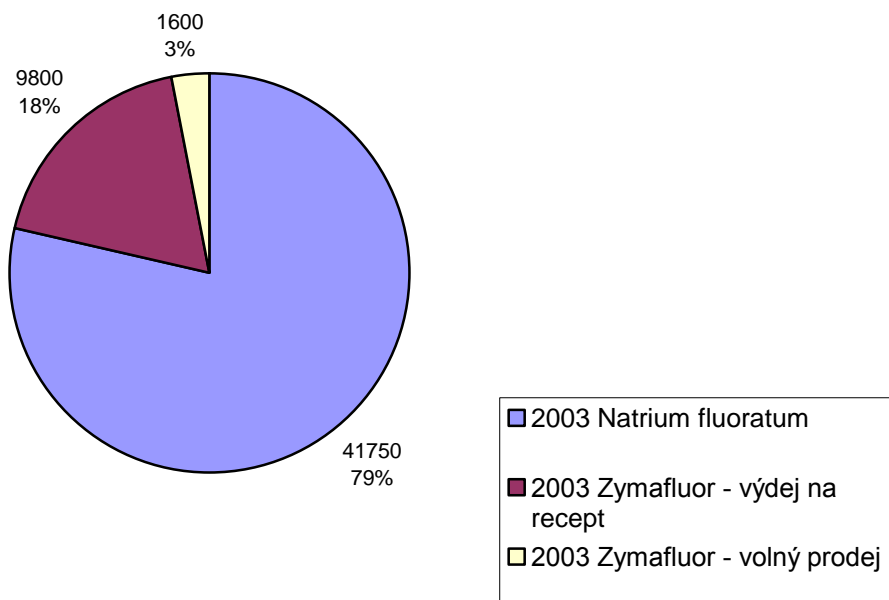
Tabulka č. 12 Celková spotřeba přípravku Natrium fluoratum v období 2003 – 2004

	Počet DDD	Počet DDD v %
recepty	87625	80,52

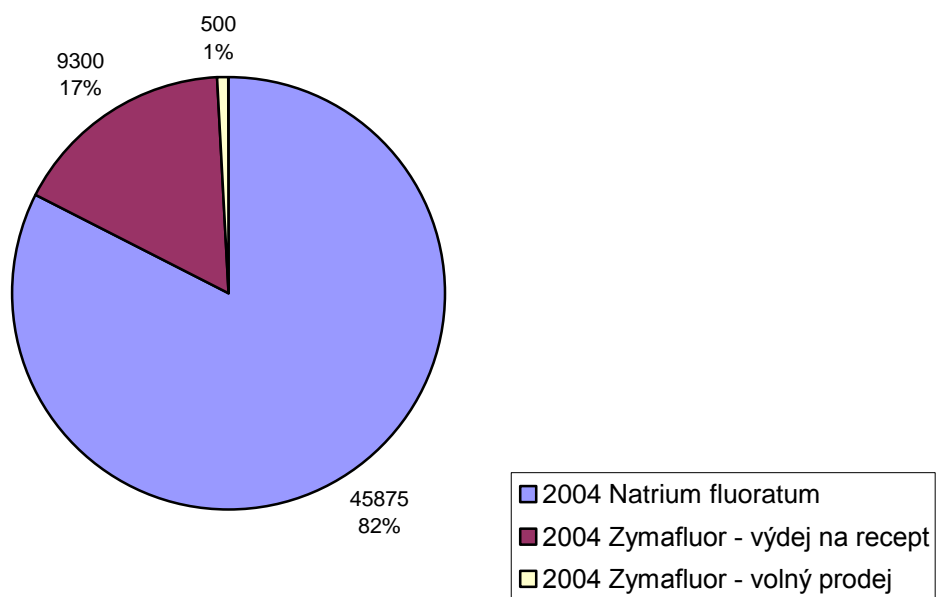
Graf č. 1 Spotřeba přípravku Natrium fluoratum a Zymafluor v letech 2003 až 2004



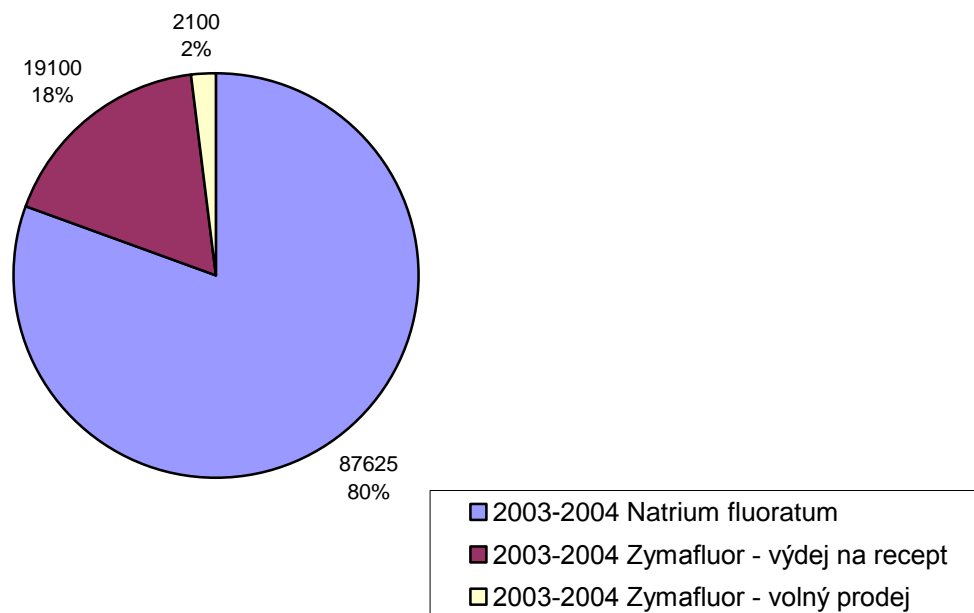
Graf č. 2 Spotřeba přípravků Natrium fluoratum a Zymafluor v roce 2003



Graf č. 3 Spotřeba přípravků Natrium fluoratum a Zymafluor v roce 2004



Graf č. 4 Spotřeba přípravků Natrium fluoratum a Zymafluor v letech 2003 - 2004



3.2.2 Obsah fluoru v některých zubních pastách

Tabulka č. 13 Přehled obsahu fluoru v dětských zubních pastách

druh zubní pasty	obsah fluoridů (ppm)	sloučenina fluoru	vhodné pro věk (roky)
First Teeth	neobsahuje fluor	-	2-3
Orajel Toddler	neobsahuje fluor	-	
Promise	neobsahuje fluor	-	
Parexyl malinová	250	monofluorofosforečnan sodný	
Dontodent	250	fluorid sodný	
Vademecum Junior	500	fluorid sodný	3-6
Aquafresh Kids	500	fluorid sodný	
Aquafresh Junior	500	fluorid sodný	
Oral B Stages Princess	500	fluorid sodný	
Elmex dětský	500	olaflur*	
Oral B with fluoride	750	fluorid sodný	
Colgate Junior	1000	fluorid sodný	
Odol Perlička	1000	fluorid sodný	6 a více let
Thymolin Baby	1000	monofluorofosforečnan sodný	
Signal Kids	1000	fluorid sodný	

*Olaflur = bis-(hydroxyethyl)-aminoproyl-N-hydroxyethyl-oktadecylamin-dihydrofluorid

Tabulka č. 14 Přehled obsahu fluoru v zubních pastách určených pro dospělé

Druh zubní pasty	Obsah fluoru (ppm)	Sloučenina fluoru
Aquafresh Extreme Clean Citrus Mint	1350	fluorid sodný
Aquafresh 3 Total Care Fresh'n'Minty	1350	fluorid sodný
Aquafresh Extreme Clean	1350	fluorid sodný
Aquafresh Extreme Clean Whitening	1350	fluorid sodný
Aquafresh Fresh'n'Minty	1350	fluorid sodný
Aquafresh Mild'n'Minty	1350	fluorid sodný
Aquafresh Herbal	1350	fluorid sodný
Aquafresh Whitening Blancheur	1100	fluorid sodný
Aquafresh Ice Whitening	1100	fluorid sodný
Aquafresh 3 Total Care Whitening	1100	fluorid sodný
Aquafresh Family	1350	fluorid sodný
Bioaktivní Q ₁₀ Tooth Paste Zymbion	neuveđen	monofluorofosforečnan sodný
Clinomyn pro kuřáky	1000	monofluorofosforečnan sodný
Clinomyn Clean & Polish	1000	monofluorofosforečnan sodný
Colgate Cavity Protection	1450	monofluorofosforečnan sodný
Colgate Herbal	1450	monofluorofosforečnan sodný
Colgate Herbal Propolis	1450	monofluorofosforečnan sodný
Colgate Max Fresh	1450	fluorid sodný
Colgate 2in1	1450	fluorid sodný
Colgate Herbal White	1500	monofluorofosforečnan sodný
Colgate Tripple Action	1450	monofluorofosforečnan sodný
Colgate 12 Total Care Advanced Fresh	1450	fluorid sodný
Colgate Advanced Whitening	1450	fluorid sodný
Colgate Total White	1450	monofluorofosforečnan sodný
Denblan Darphin	neuveđen	monofluorofosforečnan sodný
Elmex	1250	olaflur
Elmex Sensitive	1400	olaflur
Elmex gel	12500	olaflur, dectaflur, fluorid sodný

Fluora	950	monofluorofosforečnan sodný
Fluora Family	950	monofluorofosforečnan sodný
Homeodent 2	1450	monofluorofosforečnan sodný, fluorid sodný
Lacalut Sensitive	neuvaden	Olaflur
Lacalut Activ	neuvaden	fluorid hlinitý
Lacalut White	neuvaden	fluorid sodný
Meridol	1400	olaflur, fluorid cínatý
Metrosen Fluor	1000	monofluorofosforečnan sodný
Metrosen Mint	950	monofluorofosforečnan sodný
Odol Perfekt 7	1400	monofluorofosforečnan sodný
Odol Aloe Vera – Fresh gel	1000	monofluorofosforečnan sodný
Odol Classic	1000	monofluorofosforečnan sodný
Odol Herbal	1000	monofluorofosforečnan sodný
Odol Vitamins	750	monofluorofosforečnan sodný
Odol Family	900	fluorid sodný
Odol Whitening	1000	fluorid sodný
Parodontax Fluor	1400	fluorid sodný
Santoin	neuvaden	fluorid sodný
Santoin Excellent	neuvaden	fluorid sodný
Sensodyne Whitening	1400	fluorid sodný
Sensodyne Classic	neobsahuje	-
Sensodyne Total Care	1450	fluorid sodný
Sensodyne F	1400	fluorid sodný
Signal Family Cavity Protection	1450	fluorid sodný, monofluorofosforečnan sodný
Signal White	1400	monofluorofosforečnan sodný
Signal Family Daily White	1450	monofluorofosforečnan sodný
Signal Herbal	1450	monofluorofosforečnan sodný
Signal Integral Complete	1450	fluorid sodný
Signal Integral Green Fresh	1450	fluorid sodný
Signal Integral White	1450	fluorid sodný

Signal Micro-granules	1450	fluorid sodný
Stoma Paradentol	neobsahuje	-
Swissdent Hollywoodsmile	1140	monofluorofosforečnan sodný
Thymolin Perfekt	1400	monofluorofosforečnan sodný, fluorid sodný
Thymolin Whitening	1000	monofluorofosforečnan sodný
Thymolin Sensitive	1000	monofluorofosforečnan sodný
Thymolin Microgranules	1000	monofluorofosforečnan sodný
Vademecum Perfection 3	1450	fluorid sodný
Vademecum Antiplaque+Polish	1450	fluorid sodný
Vademecum Natural White	1450	fluorid sodný
Vincentka	neobsahuje	-

Tabulka č. 15 Obsah fluoru v některých ústních vodách

Druh ústní vody	Obsah fluoru (ppm)	Sloučenina fluoru
Aquafresh	230	fluorid sodný
Cleandent	neobsahuje	-
Elmex	250	olaflur, fluorid sodný
Elmex Sensitive	250	olaflur, fluorid sodný
Fluora	125	monofluorofosforečnan sodný
Lacalut Activ	neuveďeno	fluorid sodný
Lacalut – osvěžující ústní voda	neuveďeno	fluorid hlinitý
Meridol	250	olaflur, fluorid cínatý
Odol Classic	250	fluorid sodný
Santoin	neobsahuje	-
Sensodyne	250	fluorid sodný
Stoma Paradentol	neobsahuje	-
Thymolin	250	fluorid sodný

4 Diskuse

Světová zdravotnická organizace i Evropská akademie pro dětskou stomatologii doporučují podávání fluoridových tablet jako nejvhodnější metodu endogenní aplikace fluoridů. S tímto názorem se ztotožňují i naše odborné pediatrické společnosti. V posledních letech se však ukazuje, že při suplementaci fluoridy by se měla preferovat opatrnost a brát v úvahu i další doplňkové zdroje fluoru.²⁹

Doplňkové zdroje fluoru zahrnují fluoridovanou kuchyňskou sůl (v ČR je schváleno používání soli obohacené 250 mg fluoridu na kg a pouze v domácnostech), fluoridové tablety (Natrium fluoratum, Slovakofarma a Zymafluor, Novartis) a dále celou řadu vitamíno-minerálových suplementů. Nověji přicházejí na trh i některé produkty dětské výživy obohacené fluoridem (Sunar Complex). Na alimentárním příjmu se také podílí fluoridované prostředky pro ústní hygienu, jako fluoridované zubní pasty, ústní vody a speciální orální preventiva, zejména u dětí v mladším předškolním věku, které ještě správně neovládají techniku čištění zubů.

Z těchto skutečností plyne, že v dětském věku rozhodující úlohu při správném nastavení příjmu fluoridů mají dětské lékaři, jednak ve výživovém poradenství a jednak v konzultaci se zubním lékařem, s kterým by při suplementaci měli postupovat společně.⁵

Při nedostatku fluoru jsou vhodným zdrojem u kojenců a malých dětí fluoridové tablety. V průběhu let 2003-2004 se spotřeba fluoridových preparátů příliš nezměnila. Lze pouze sledovat mírné zvýšení preskripce přípravku Natrium fluoratum. Naprostá většina receptů na něj pocházela od čtyř dětských lékařů, jejichž ordinace se nacházejí v budově polikliniky Mazurská. Předepisován byl hlavně dětem do dvou let.

Stomatologové ordinující také v areálu této polikliniky uvedli, že se stále s fluorózou setkávají, i když v menší míře než v minulosti. Z toho lze usuzovat, že současná preskripce je stále v některých případech nadbytečná. S rostoucím tlakem na opatrnost při předepisování těchto léčiv a stále častějším přidáváním fluoru do výrobků určených pro děti (zubní pasty, dětská výživa), můžeme v budoucnosti očekávat spíše snižování předepisování fluoridových preparátů.

Podle hodnot obsahu fluoridů v zubních pastách a dalších orálních preventivách (ústní vody, fluoridové gely) lze usuzovat, že je kladen stále větší důraz na lokální

aplikaci fluoridů. Zubní pasty s fluoridy snižují při pravidelném používání kazivost chrupu o 20 – 30%. Účinnými složkami fluoridových past bývají fluorid sodný, monofluorfosforečnan sodný, aminofluoridy a fluorid cínatý.

Optimální příjem fluoridů spolu s pravidelně prováděnou ústní hygienou a omezením příjmu jídel obsahujících snadnou štěpitelné sacharidy tvoří účinnou prevenci zubního kazu. Účinná preventivní opatření, uplatňovaná v plošném měřítku, vedou k pět- až sedminásobnému snížení kazivosti ve srovnání se stavem na konci 2. světové války.¹⁴

5 Závěr

Ve své práci jsem se snažila sledovat spotřebu preparátů užívaných k suplementaci fluorem a rozpoznat do jaké míry jsou děti v dnešní době ohroženy nadměrným příjmem fluoridů v různé podobě.

Celkově lze říct, že spotřeba přípravku Natrium fluoratum (87 625,00 DDD) je v obou letech několikrát vyšší než přípravku Zymafluor (21 200,00 DDD), který si lze koupit i bez lékařského předpisu. Spotřeba obou preparátů se v letech 2003 až 2004 příliš nezměnila. Pouze lze sledovat mírné zvýšení preskripce léku Natrium fluoratum.

Složení zubních past včetně fluoridů u nás upravuje vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 26/2001 Sb. o hygienických požadavcích na kosmetické prostředky a česká norma ČSN EN ISO 11609, které stanovují pouze limitní přípustný obsah fluoridů do 0,15 hmotnostních procent (1500 ppm F⁻). Vymezují také použitelné sloučeniny fluoru a jejich názvosloví.¹³ Ve většině sledovaných past koncentrace fluoridů dosahovala 1450 ppm F⁻, v zubní pastě Colgate Herbal White byla dokonce až 1500 ppm F⁻. Největší množství fluoridů jsem zjistila v přípravku Elmex gelée (12 500 ppm F⁻), který se používá k léčbě počínajícího zubního kazu a k profylaxi a ošetření citlivých zubních krčků. Na obalu se uvádí upozornění, že přípravek by se měl používat po konzultaci se zubním lékařem. Tento gel není určen pro děti do šesti let a k častější aplikaci než jednou týdně. Naopak se na našem trhu nacházejí i pasty určené pro dospělé bez fluoru, například Sensodyne Classic, Stoma Paradentos nebo zubní pasta Vincentka. U některých zubních past jsem obsah fluoridů na obalu vůbec nenalezla ačkoli ve složení sloučeniny fluoru uvedeny jsou (např. pasty značky Lactalut, Denblan Darphin, Santoin a Bioaktivní Q₁₀ Tooth Paste Zymbion).

Současné české předpisy nezohledňují doporučení pro snížený obsah fluoridů v pastách pro děti. Z odborného hlediska se však požaduje, aby se na obalu uváděl ještě údaj o obsahu fluoridu, pro jaký věk dítěte je pasta určena a doporučené množství pasty dávané na kartáček ve vztahu k věku dítěte. Podle Evropské akademie pro dětskou stomatologii by zubní pasty určené 2 – 3letým dětem měli obsahovat méně než 400 ppm fluoridu, pasty určené starším předškolním dětem 500 – 700 ppm fluoridu a teprve ve školním věku mohou děti používat pasty s obsahem vyšším než 1000 ppm F⁻⁵.

Na všech dětských pastách jsem našla údaj o obsahu fluoridů a o věku dítěte, pro který jsou určeny. Doporučení o dávkování jsem však viděla jen obalech past Oral B a Aquafresh.

Vzhledem ke stále vzrůstající kumulaci fluoridů v životním prostředí a následně i v lidském organismu bychom měli přehodnotit potřebu suplementace fluoridy a při prevenci zubního kazu preferovat spíše jejich lokální aplikaci. Ukazuje se, že vysoký obsah fluoridů provázený ionty hliníku ve vodě, v nápojích i v potravinách může představovat vážná rizika pro naše zdraví.

Použitá literatura

1. Ares, J.: Fluoride – Aluminium water chemistry in forest ecosystems of central Europe. *Chemosphere*, 1990, č. 21, s. 597 – 612.
2. ATSDR: Toxicological profile for fluorides, hydrogen fluoride, and fluorine. <http://www.who.int>, září 2005.
3. Bailey, K., Chilton, J., Dahi, E., Lennon, M., Jackson, P.: Fluoride in Drinking Water, World Health Organisation Drinking Water Series, London, IWA Publishing, 2004.
4. Bergmann, K. E., Bergmann, R. L.: Salt fluoridation and general health. <http://www.who.int>, leden 2006.
5. Broukal, Z., Lenčová, E.: Fluoridy v prevenci zubního kazu. *Vox Paediatricae*, 2003, č. 3/1, s. 16 – 20.
6. Buse, A.: Fluoride accumulation in invertebrates near an aluminium reduction plant in Wales. *Environ Pollut*, 1986, č. 41, s. 199 – 217.
7. Dabeka, R. W., McKenzie, A. D.: Survey of lead, cadmium, fluoride, nickel, and cobalt in food composites and estimation of dietary intakes of these elements by Canadians in 1986 – 1988. *J Assoc Off Anal Chem Int*, 1995, č. 78, s. 897 – 909.
8. Davison, A.: Uptake, transport and accumulation of soil and airborne fluorides by vegetation. <http://www.who.int>, leden 2006.
9. Ekstrand, J., Lund, K., Boe, J., Sostrand, P., Kongerud, J.: Exposure to hydrogen fluoride: an experimental study in humans of concentrations of fluoride in plasma, symptoms, and lung function. *Occup Environ Med*, 1997, č. 54, s. 32 – 37.
10. Fluhler, H., Polomski, J., Blaser, P.: Accumulation of airborne fluoride in soils. *J Environ Qual*, 1982, č. 11, s. 457 – 461.
11. Fuge, R., Andrews, M. J.: Fluorine in the UK environment. *Environ Geochem Health*, 1988, č. 10, s. 96 – 104.
12. Health Canada: Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List Supporting documentation. Health-related sections for inorganic fluorides. <http://www.who.int>, únor 2006.

13. Houšová, D., Broukal, Z., Lenčová, E.: O zubních pastách s fluoridy, jejich zprávném výběru a používání. <http://www.dent.cz>, duben 2003.
14. Hubková, V.: K úloze fluoridů v prevenci zubního kazu. Interní medicína pro praxi, 2001, č. 7, s. 318 – 320.
15. Kirk, P. W. W., Lester, J. N.: Halogen compounds. <http://www.who.int>, červen 2005.
16. Liu, X. Y., Han, Y. Z., Zhang, X. H., Zhang, J. Q., Yu, X. H., Dai, J. A.: High fluoride content and endemic fluorosis. Fluoride, 1995, č. 28, s. 201 – 202.
17. Low, P. S., Bloom, H.: Atmospheric deposition of fluoride in the lower Tamar Valley, Tasmania. Atmos Environ, 1988, č. 22, s. 2049 – 2056.
18. Malea, P.: Fluoride content in three seagrasses of the Antikyra Gulf (Greece) in the vicinity of an aluminium factory. Sci Total Environ, 1995, č. 166, s. 11 – 17.
19. McLaughlin, M. J., Tiller, K. G., Naidu, R., Stevens, D. P.: Review: the behaviour and environmental impact of contaminants in fertilizers. Aust J Soil Res, 1996, č. 34, s. 1 - 54.
20. Michel, J., Suttie, J., Sunde, M.: Fluorine deposition in bone as related to physiological state. Poult Sci, 1984, č. 63, s. 1407 – 1411.
21. Milhaud, G., El Bahri L., Dridi, A.: The effect of fluoride on fish in Gabes Gulf. Fluoride, 1981, č. 14, s. 161 – 168.
22. Sands, M., Nicol, S., McMinn, A.: Fluoride in Antarctic marine crustaceans. Mar Biol, 1998, č. 132, s. 591 – 598.
23. Shen, Y. W., Taves, D. R.: Fluoride concentrations in the human placenta and maternal and cord blood. Am J Obstet Gynecol, 1974, č. 119, s. 205 – 207.
24. Schamschula, R., Duppenhaler, J., Sugar, E., Toth, K., Barmes, D.: Fluoride intake and utilization by Hungarian children: associations and interrelationships. Acta Physiol Hung, 1988, č. 72, s. 253 – 261.
25. Sloof, W., Eerens, H., Janus, J., Ros. J.: Integrated criteria document: Fluorides. <http://www.who.int>, září 2005.
26. Stevens, D. P., McLaughlin M. J., Alston, A. M.: Phytotoxicity of the fluoride ion and its uptake from solution culture by Avena sativa and Lycopersicon esculentum. Plant Soil, 1998, č. 200, s. 119 – 129.
27. Stevens, D. P., McLaughlin M. J., Randall, P. J., Keerthisinghe, G.: Effect of fluoride supply on fluoride concentrations in plant tissue. Plant Soil, 2000, č. 227, s. 223 – 233.

28. Strunecká, A., Patočka, J.: Rizika fluoridové suplementace u dětí: nový ekotoxikologický fenomén. <http://www.natur.cuni.cz>, říjen 2005.
29. Strunecká, A., Patočka, J.: Nové poznatky o účincích fluoru a hliníku. <http://www.klinikafarmakologie.cz>, říjen 2005.
30. Symonds, R., Rose, W., Reed, M.: Contribution of Cl⁻ and F⁻ bearing gases to the atmosphere by volcanos. *Nature*, 1988, č. 334, s. 415 – 418.
31. Švihovec, J., Novotná, H. a kol.: *Pharminindex Kompendium*. Praha, MediMedia Information, 2001, s. 1136, 1784.
32. Taves, D. R.: Dietary intake of fluoride ashed (total fluoride), unashed (inorganic fluoride) analysis of individual foods. *Br J Nutr*, 1983, č. 49, s. 295 – 301.
33. Upfal, M., Doyle, C.: Medical Management of hydrofluoric acid exposure. *J Occup Med*, 1990, č. 32, s. 726 – 731.
34. US EPA: Chemical-specific TRI (Toxic Release Inventory) release and waste management data 1999, <http://www.who.int>, listopad 2005.
35. Vikren, T., Stuve, G.: Fluoride exposure and selected characteristics of eggs and bones of the herring gull (*Larus argentatus*) and the common gull (*Larus canus*). *J Wildl Dis*, 1996, č. 32, s. 190 – 198.
36. Weinstein, L.: Fluoride and plant life. *J Occup Med*, 1977, č. 19, s. 49 – 78.
37. Whitford, G.: The metabolism and toxicity of fluoride. <http://www.who.int>, listopad 2005.
38. WHO: Fluorine and fluorides. World Health Organization (Environmental Health Criteria 36), <http://www.who.int>, červen 2005.
39. Wrigh, D. A.: Toxicity of fluoride to brown trout fry (*Salmo trutta*). *Environ Pollut*, 1977, č. 12, s. 57 – 62.
40. Schud, A.: Over 150 common symptoms and associations: Fluoride poisoning and hypothyroidism. <http://www.bruha.com/fluoride>, říjen 2005.
41. Proč se už nedává fluor do vody. <http://www.mfdnes.cz>, duben 2006.
42. Přísnější pravidla pro minerální vody v EU. <http://www.spotřebitel.cz>, duben 2006.
43. Hygiena chrupu a fluoridová prevence. <http://www.zdravcentra.cz>, duben 2006.
44. Mikro-verze AISLP ČR, ver 2003 pro MS Windows