

**Univerzita Pardubice**

**Fakulta chemicko-technologická**

**Antidota**

**Bakalářská práce**

**2024**

**Klára Grambličková**

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2023/2024

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Klára Grambličková**  
Osobní číslo: **C20021**  
Studijní program: **B0531A130012 Farmakochemie a medicínální materiály**  
Téma práce: **Antidota**  
Téma práce anglicky: **Antidote**  
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

## Zásady pro vypracování

1. Seznamte se s literárními údaji, které se věnují problematice antidot.
2. Vypracujte přehlednou práci zabývající se problematikou antidot, využijte recentní odbornou literaturu.
3. Výsledky zpracujte formou závěrečné práce v souladu se Směrnicí UPCE č. 7/2019 "Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací" v platném znění.

Rozsah pracovní zprávy: **doporučený rozsah 35 stran**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:  
podle pokynů vedoucího bakalářské práce

Vedoucí bakalářské práce: **prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **29. února 2024**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2024**

**prof. Ing. Petr Němec, Ph.D.** v.r.  
děkan

L.S.

**prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.** v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 29. února 2024

Prohlašuji:

Práci s názvem: Antidota jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne

Klára Grambličková

Ráda bych poděkovala vedoucímu mé bakalářské práce prof. Mgr. Roman Kandárovi, Ph.D. za odborné vedení a za cenné rady, které mi pomohly při zpracování této práce. Děkuji také mé rodině a nejbližším za jejich podporu v průběhu studia.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce se zabývá antidoty, která se podávají při otravách způsobených předávkováním léky, kousnutím zvířaty nebo jídlem. Úvodní část práce pojednává o historii používání antidot. Antidota jsou klasifikována podle účinku a konkrétního použití. Jsou zde popsány vztahy mezi strukturou a mechanismem účinku jednotlivých antidot. Poslední část je věnována fyzikálně-chemickým vlastnostem antidot, které mohou souviset s mechanismem účinku, je také uvedeno dávkování a způsob podávání antidot.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Antidota; mechanismus účinku; intoxikace; toxin; biotransformace.

## **ANGLICKÝ NÁZEV**

Antidotes

## **ANNOTATION**

This bachelor's thesis deals with antidotes that are administered in case of poisoning caused by drug overdose, animal bite, or food. The introductory part of the thesis discusses the history of using antidotes. Antidotes are classified by effect and specific use. The relationships between individual antidotes' structure and mechanism of action are described here. The last part is devoted to the physicochemical properties of antidotes, which may be related to the mechanism of action, the dosage and method of administration of antidotes is also indicated.

## **KEYWORDS**

Antidotes; mechanism of action; intoxication; toxin, biotransformation.

# Obsah

SEZNAM OBRÁZKŮ .....	9
SEZNAM ZKRATEK .....	12
<b>1. ÚVOD .....</b>	<b>13</b>
<b>2. HISTORIE POUŽÍVÁNÍ ANTIDOT.....</b>	<b>15</b>
<b>3. KLASIFIKACE ANTIDOT.....</b>	<b>16</b>
A.    PODLE MECHANISMU ÚČINKU .....	16
B.    PODLE POUŽITÍ.....	16
<b>4. PŘEHLED JEDNOTLIVÝCH ANTIDOT A JEJICH MECHANISMUS ÚČINKU.....</b>	<b>18</b>
A.    ANTIDOTA POUŽÍVANÁ PŘI OTRAVĚ METHANOLEM A ETHYLENGLYKOLEM .....	18
i. <i>Ethanol</i> .....	18
ii. <i>Fomepizol</i> .....	18
iii. <i>Kyselina folinová</i> .....	19
B.    ANTIDOTA POUŽÍVANÁ PŘI INTOXIKACI IONTY KOVŮ .....	19
i. <i>D-Penicilamin</i> .....	20
ii. <i>Sukcimer</i> .....	21
iii. <i>Dimerkaprol</i> .....	21
C.    ANTIDOTA LÉČIV PŮSOBÍCÍCH NA NERVOVÝ SYSTÉM .....	22
i. <i>N-Acetylcystein</i> .....	22
ii. <i>Fysostigmin</i> .....	22
iii. <i>Atropin</i> .....	23
iv. <i>Flumazenil</i> .....	23
v. <i>Naloxon</i> .....	24
vi. <i>L-Karnitin</i> .....	24
vii. <i>Bemigrin</i> .....	25
viii. <i>Pilokarpin</i> .....	25
ix. <i>Propanolol</i> .....	25
x. <i>Hydrogenuhlíčan sodný</i> .....	26
xi. <i>Esmolol</i> .....	26
xii. <i>Fentolamin</i> .....	26
xiii. <i>Cyproheptadin</i> .....	27
xiv. <i>Lipidová emulze (intralipid)</i> .....	27
xv. <i>Midazolam</i> .....	27
D.    ANTIDOTA LÉČIV PŮSOBÍCÍCH NA KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM .....	28
i. <i>Glukagon</i> .....	28
ii. <i>Oktreotid</i> .....	28
iii. <i>Digoxin imunní Fab</i> .....	28
iv. <i>Hydrogenuhlíčan sodný</i> .....	29
v. <i>Insulin</i> .....	29
vi. <i>Chlorid vápenatý</i> .....	29
vii. <i>Lipidová emulze</i> .....	29
viii. <i>Kyslík</i> .....	29
E.    ANTIDOTA ANTIBIOTIK A LÉČIV POŽÍVANÝCH PŘI LÉČBĚ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ.....	30
i. <i>Pyridoxin</i> .....	30
ii. <i>Kyselina folinová</i> .....	30
iii. <i>Hyaluronidasa</i> .....	30
iv. <i>Methylenová modř</i> .....	30
F.    ANTIDOTA POŽÍVANÁ PO KOUSNUTÍ ZVÍŘATY A PO OTRAVĚ JÍDLEM.....	31
i. <i>Polyvalentní imunní Fab</i> .....	31
ii. <i>N-Acetylcystein</i> .....	31
iii. <i>Aktivní uhlí</i> .....	31
iv. <i>Antivenin</i> .....	31
G.    ANTIDOTA POUŽÍVANÁ PŘI OTRAVĚ KYANIDY .....	31
i. <i>Dusitan amylnatý</i> .....	31

ii.	<i>Hydroxykobalamin</i> .....	32
iii.	<i>Thiosíran sodný</i> .....	32
<b>5.</b>	<b>PŘÍRODNÍ ANTIDOTA</b> .....	<b>33</b>
i.	<i>Kurkumin</i> .....	33
ii.	<i>Extrakt z česneku</i> .....	33
iii.	<i>Zázvor</i> .....	34
iv.	<i>Zelený čaj</i> .....	34
v.	<i>Koriandr</i> .....	35
vi.	<i>Sezamový olej</i> .....	36
vii.	<i>Proteiny sóji</i> .....	38
viii.	<i>Artyčok</i> .....	38
ix.	<i>Mangiferin</i> .....	38
x.	<i>Kvercetin</i> .....	38
xi.	<i>Spirulina</i> .....	39
<b>6.</b>	<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>40</b>
<b>7.</b>	<b>SEZNAM LITERATURY</b> .....	<b>41</b>
	<b>PŘÍLOHA</b> .....	<b>46</b>

## SEZNAM OBRÁZKŮ

<b>Obrázek 1.</b> Strukturní vzorec fomepizolu; 4-methyl-1H-pyrazol.....	19
<b>Obrázek 2.</b> Strukturní vzorec kyseliny folinové; (2S)-2-{{4-[(2-amino-5-formyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1H-pteridin-6-yl)methylamino]benzoyl}amino}pentandiová kyselina .....	19
<b>Obrázek 3.</b> Strukturní vzorec D-penicilaminu; (2S)-2-amino-3-methyl-3-sulfanylbutanová kyselina .....	20
<b>Obrázek 4.</b> Strukturní vzorec sukčimeru; (2R,3S)-2,3-disulfanylbutandiová kyselina.....	21
<b>Obrázek 5.</b> Strukturní vzorec dimerkaprolu; 2,3-bis(sulfanyl)propan-1-ol .....	21
<b>Obrázek 6.</b> Strukturní vzorec N-acetylcysteinu; (2R)-2-acetamido-3-sulfanylpropanová kyselina .....	22
<b>Obrázek 7.</b> Strukturní vzorec fysostigminu; (3aR,8aS)-1,3a,8-trimethyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydropyrrolo[2,3-b]indol-5-yl-methylkarbamát.....	23
<b>Obrázek 8.</b> Strukturní vzorec atropinu; (1R,3r,5S)-8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-yl-(2RS)-2-fenyl-3-hydroxypropanoát .....	23
<b>Obrázek 9.</b> Strukturní vzorec flumazenilu; ethyl-8-fluor-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylát.....	24
<b>Obrázek 10.</b> Strukturní vzorec naloxonu; (4R,4aS,7aR,12bS)-4a,9-dihydroxy-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-4,12-methano[1]benzofurano[3,2-e]isochinolin-7(7aH)-on ..	24
<b>Obrázek 11.</b> Strukturní vzorec L-karnitinu; 3-hydroxy-4-(trimethylamonio)butanoát .....	25
<b>Obrázek 12.</b> Strukturní vzorec bemigridu; 4-ethyl-4-methylpiperidin-2,6-dion .....	25
<b>Obrázek 13.</b> Strukturní vzorec pilokarpinu; (3S,4R)-3-ethyl-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]oxolan-2-on .....	25
<b>Obrázek 14.</b> Strukturní vzorec propanololu; (RS)-1-(1-methylethylamino)-3-(1-naftyloxy)propan-2-ol .....	26
<b>Obrázek 15.</b> Strukturní vzorec esmololu; methyl (RS)-3-{4-[2-hydroxy-3-(propan-2-ylamino)propoxy]fenyl}propanoát.....	26
<b>Obrázek 16.</b> Strukturní vzorec fentolaminu; 3-[(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)(4-methylfenyl)amino]fenol .....	27
<b>Obrázek 17.</b> Strukturní vzorec cyproheptadinu; 4-(5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)-1-methylpiperidin .....	27
<b>Obrázek 18.</b> Strukturní vzorec midazolamu; 8-chloro-6-(2-fluorofenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin .....	28
<b>Obrázek 19.</b> Strukturní vzorec pyridoxinu; 4,5-bis(hydroxymethyl)-2-methylpyridin-3-ol ..	30

<b>Obrázek 20.</b> Strukturní vzorec methylenové modři; 3,7-bis(dimethylamino)-fenothiazin-5-iumchlorid.....	31
<b>Obrázek 21.</b> Strukturní vzorec dusitanu amylnatého; (3-methylbutyl)nitrit .....	32
<b>Obrázek 22.</b> Strukturní vzorec hydroxykobalaminu; Co $\alpha$ -[ $\alpha$ -(5,6-dimethylbenzimidazolyl)]-Co $\beta$ -hydroxokobamid .....	32
<b>Obrázek 23.</b> Strukturní vzorec kurkuminu;(1E,6E)-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-1,6-heptadien-3,5-dion .....	33
<b>Obrázek 24.</b> Strukturní vzorec alicinu; S-(prop-2-en-1-yl) prop-2-en-1-sulfinothioát .....	34
<b>Obrázek 25.</b> Strukturní vzorec selenocysteinu; 2-amino-3-selanylpropanová kyselina .....	34
<b>Obrázek 26.</b> Strukturní vzorec S-allylcysteinu; (R)-2-amino-3-prop-2-enylsulfanylpropanová kyselina .....	34
<b>Obrázek 27.</b> Strukturní vzorec S-allylmerkaptocysteinu; (2R)-2-amino-3-(prop-2-en-1-yl)disulfanyl)propanová kyselina .....	34
<b>Obrázek 28.</b> Strukturní vzorec kyseliny kávové; 3-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-propenová kyselina .....	35
<b>Obrázek 29.</b> Strukturní vzorec kyseliny chlorogenové; (1S,3R,4R,5R)-3-{[(2E)-3-(3,4-dihydroxyfenyl)prop-2-enoyl]oxy}-1,4,5-trihydroxycyklohexan-1-karboxylová kyselina .....	35
<b>Obrázek 30.</b> Strukturní vzorec kyseliny vanilové; 4-hydroxy-3-methoxybenzoová kyselina .....	35
<b>Obrázek 31.</b> Strukturní vzorec kyseliny p-kumarové; (2E)-3-(4-hydroxyfenyl)prop-2-enová kyselina .....	36
<b>Obrázek 32.</b> Strukturní vzorec kyseliny ferulové; (2E)-3-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)prop-2-enová kyselina .....	36
<b>Obrázek 33.</b> Strukturní vzorec kvercetin; 2-(3,4-dihydroxyfenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-1-benzopyran-4-on.....	36
<b>Obrázek 34.</b> Strukturní vzorec kaempferolu;3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-4H-1-benzopyran-4-on.....	36
<b>Obrázek 35.</b> Strukturní vzorec acacetinu; 5,7-dihydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-4H-1-benzopyran-4-on.....	36
<b>Obrázek 36.</b> Strukturní vzorec sesaminu; 5,5'-[(1S,3aR,4S,6aR)-tetrahydro-1H,3H-furo[3,4-c]furan-1,4-diyl]bis(2H-1,3-benzodioxol .....	37
<b>Obrázek 37.</b> Strukturní vzorec sesamolu; 2H-1,3-benzodioxol-5-ol.....	37
<b>Obrázek 38.</b> Strukturní vzorec sesamol; 5-[(1S,3aR,4R,6aR)-4-[(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)oxy]tetrahydro-1H,3H-furo[3,4-c]furan-1-yl]-2H-1,3-benzodioxol.....	37
<b>Obrázek 39.</b> Strukturní vzorec $\alpha$ -tokoferolu; (2R)-2,5,7,8-tetramethyl-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimethyltridecyl]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-ol.....	37

**Obrázek 40.** Strukturní vzorec mangiferinu; 1,3,6,7-tetrahydroxy-2-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]-9H-xanthen-9-on..... 38

## SEZNAM ZKRATEK

ADH	alkoholdehydrogenasa
ALDH	aldehyddehydrogenasa
ALS	amyotrofická laterální skleróza
BAL	British Anti-Lewisite
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát, z angl. cyclic adenosine monophosphate
CAT	katalasa, z angl. catalase
CCB	blokátory kalciových kanálů, z angl. calcium channel blockers
CNS	centrální nervová soustava
CoA	koenzym A; z angl. coenzyme A
CYP	cytochrom P450
DNA	deoxyribonukleová kyselina, z angl. deoxyribonucleic acid
EDTA	kyselina ethylendiamintetraoctová, z angl. ethylenediaminetetraacetic acid
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv, z angl. Food and Drug Administration
GABA	kyselina $\gamma$ -aminomáselná, z angl. $\gamma$ -aminobutyric acid
GIT	gastrointestinální trakt
GSH	glutathion
GSHPx	glutathionperoxidasa
HEB	hematoencefalická bariéra
NADPH	nikotinamidadenindinukleotidfosfát, redukovaná forma, z angl. nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NSAID	nesteroidní antiflogistika, z angl. non-steroidal anti-inflammatory drugs
ROS	reaktivní sloučeniny kyslíku, z angl. reactive oxygen species
SOD	superoxiddismutasa
TIS	toxikologické a informační středisko
WHO	Světová zdravotnická organizace, z angl. World Health Organization

# 1. Úvod

Antidota jsou terapeutické prostředky určené k potlačení účinku otravy [1]. Používají se již po staletí a moderní výzkum vedl k vývoji nových antidot, která mohou urychlit vylučování toxinů z těla. Jejich dostupnost je velmi důležitá, zejména v rozvojových zemích [2]. Antidota účinkují různými mechanismy, například zabraňují vstřebávání toxinu, působí jako antagonisté nebo inhibují biotransformaci látky na toxičtější produkt. Podle mechanismu účinku je rozdělujeme na specificky a nespecificky působící. Příkladem nespecifického antidota je aktivní uhlí. Specifickými antidoty jsou chelatační látky, například desferoxamin, dimerkaprol a ethylendiamintetraoctová kyselina (EDTA) [3]. Otravy jsou celosvětovým problémem, mají za následek vysokou morbiditu a mortalitu. Použití antidot je považováno za doplněk podpůrné péče, nicméně za určitých okolností antidota snižují potřebu zásahu lékařem. Například v zemích, kde není dostupné speciální lékařské vybavení a zařízení, jsou antidota považována za život zachraňující léčiva. V nemocnicích musí být k dispozici banka plně vybavená antidoty. Léčba otravy závisí na dostupnosti vhodného antidota, podání správného množství a ve vhodnou dobu po otravě. Pozdní podání antidota nebo jeho nedostupnost může vést k závažným problémům, příkladem je nedostatečnost plic v důsledku otravy organofosfáty nebo oslepnutí po požití methanolu. Antidota mohou zachránit život, zkrátit dobu vystavení toxické látce nebo alespoň snížit závažnost otravy a díky tomu zvýšit šanci na uzdravení. Použití antidot může být spojeno s jinými technikami, jako je výplach žaludku, hemodialýza nebo hemoperfuze [4]. Většina antidot jsou malé molekuly, ale patří mezi ně také supramolekulární látky, jako jsou cyklodextriny, kalixareny, pilarareny a další [5]. Účinnost antidot je rozdílná, téměř 100% účinnost vykazují specifictí antagonisté, jako je naloxon používaný při otravě opiáty, nebo flumazenil používaný při otravě benzodiazepiny. Naproti tomu chelatační činidla používaná při otravě těžkými kovy nebo diazepam používaný při otravě organofosfáty, mají nižší účinnost a používají se pouze jako doplněk podpůrné péče [6].

Počet celosvětového výskytu otrav není znám. Světová zdravotnická organizace (WHO) odhaduje, že výskyt otrav pesticidy, který je hlavně v rozvojových zemích, se za posledních 10 let zdvojnásobil. Celosvětová frekvence otrav způsobených chemikáliemi se neustále zvyšuje. Masivní používání chemikálií, včetně farmaceutik, vede ke zvýšení povědomí, a to nejen ze strany lékařů, ale také veřejnosti, o rizicích pro lidské zdraví, která jsou spojena s expozicí těmito chemikáliemi. Centra informující o otravách upozorňují příslušné orgány na vysoké riziko otrav, aby mohla být přijata vhodná preventivní opatření, dále nabádá výrobce, aby používali méně toxické látky a označovali své produkty tak, aby

například nedošlo ke špatnému dávkování. Centra informují veřejnost i profesionální pracovníky o nově se objevujících rizicích [7].

## 2. Historie používání antidot

Termín „antidotum“ pochází z řeckého slova antídoton, které je odvozené od antí neboli „proti“ a díodōmi „dávám“. První zmínky o používání antidot jsou datovány mezi léty 135–63 př. n. l. Později Galén potvrdil, že Mithridates VI. užíval antidota vyráběné kouzelnicí Medeou v Kolchis. Mithridates VI. požíval stále méně zředěné extrakty rostlin, aby byl odolný vůči jedům. Prvním univerzálním antidotem byl mithridát. V 1. století našeho letopočtu Andromachus starší, Neronův lékař, upravil jeho složení. Do mithridátu přidal desítky nových ingrediencí a připravil tak Theriac Andromachi, první antidotum používané proti uštknutí hady nebo jinými zvířaty žijících na rozsáhlém území Římské říše. Galén si všiml dvojí povahy rostlin, některé byly pro zvířata potravou, ale pro lidský organismus škodlivé. Theriakem léčil symptomy moru a tvrdil, že musí být užíván neustále, aby byla zajištěna odolnost vůči různým nemocem. Až do poloviny 18. století byly ve všech oficiálních lékopisech uvedené receptury na Theriac a Mithridát. Paracelseus (1493–1541), švýcarský lékař, filozof a alchymista, se vydal na území bájně Kolchidy, kde poznával tradice léčitelství. Jeho slavná věta: „všechny látky jsou jed, pouze záleží na dávce“, odpovídá dvojí povaze rostlin a cílem bylo experimentálně určit terapeutické a letální dávky léčivých látek rostlinného původu. Theriak se jako antidotum přestal používat, když William Heberden (1710–1801) prokázal, že za tradičním názvem Theriak se skrývají látky, jejichž účinky se navzájem inhibují. Matthieu Orfila (1787–1853), lékař krále Ludvíka XVIII. a průkopník forenzní toxikologie, přispěl k ukončení léčby univerzálním antidotem. Hledal chemické sloučeniny, které by mohly být specifickými antidoty. Do dnešní doby bylo popsáno mnoho specifických antidot, koncept univerzálního antidota je používán dodnes. Univerzálním antidotem je například aktivní uhlí, které absorbuje mnoho léčiv [8].

### 3. Klasifikace antidot

#### a. Podle mechanismu účinku

1. Antidota snižující hladinu toxinu  
Do této skupiny látek jsou řazeny aktivní uhlí, které snižuje absorpci toxinu, dimerkaprol, jehož mechanismus účinku je chelatace toxinu, digoxin imunní Fab, lipidová emulze, nebo látky způsobující alkalizaci moči [3].
2. Antidota působící na vazebné místo toxinu  
Do této skupiny jsou řazeny naloxon a flumazenil, působící jako kompetitivní antagonisté receptorů, a látky inhibující enzymy, jako jsou fomepizol a oximy [3].
3. Antidota snižující hladinu toxických metabolitů  
*N*-Acetylcystein odstraňuje toxické metabolity a thiosíran sodný přispívá k tvorbě méně toxických metabolitů [3].

#### b. Podle použití

1. Antidota používaná při otravě methanolem a ethylenglykolem  
Antidoty používanými při otravě methanolem a ethylenglykolem jsou ethanol, fomepizol a kyselina folinová [9].
2. Antidota požívaná při intoxikaci ionty kovů  
Chelatačními činidly požívanými při intoxikaci ionty kovů jsou například *D*-penicilamin, sukčimer a dimerkaprol [10].
3. Antidota léčiv působících na nervový systém  
Antidota léčiv působících na centrální nervový systém (CNS) jsou například *N*-acetylcystein, fysostigmin, atropin, flumazenil, naloxon, *L*-karnitin, bemigril, pilokarpin, propranolol, hydrogenuhličitan sodný, esmolol, fentolamin, cyproheptadin, lipidová emulze (intralipid) a midazolam [11].
4. Antidota léčiv působících na kardiovaskulární systém  
Antidota léčiv působících na kardiovaskulární systém jsou například glukagon, oktreotid, digoxin imunní Fab, hydrogenuhličitan sodný, insulin, chlorid vápenatý a lipidová emulze [11].
5. Antidota antibiotik a léčiv požívaných při léčbě nádorových onemocnění  
Antidota vybraných antibiotik a léčiv používaných při léčbě nádorových onemocnění jsou například pyridoxin, kyselina folinová, hyaluronidasa a methylenová modř [11].

6. Antidota používaná po kousnutí zvířaty a po otravě jídlem

Do této skupiny antidot řadíme například polyvalentní imunní Fab, *N*-acetylcystein, aktivní uhlí a antivenin [11].

7. Antidota používaná při otravě kyanidy

Antidota používaná při otravě kyanidy jsou například dusitan amylnatý, hydroxykobalamin a thiosíran sodný. Hydroxykobalamin, na rozdíl od ostatních antidot používaných při otravě kyanidy, nemá výrazné nežádoucí účinky a je považován za ideální antidotum při otravě kyanidy [12].

## 4. Přehled jednotlivých antidot a jejich mechanismus účinku

### a. Antidota používaná při otravě methanolem a ethylenglykolem

Methanol ani ethylenglykol nejsou samy o sobě akutně toxické sloučeniny, ale jsou za katalýzy enzymů alkoholdehydrogenasy (ADH) a aldehyddehydrogenasy (ALDH) oxidovány na toxické látky. Kyselé metabolity vedou k acidóze a poškození orgánů. Methanol je metabolizován na kyselinu mravenčí, která kromě acidózy způsobuje poškození sítnice a zrakového nervu vedoucí až k slepotě. Ethylenglykol je metabolizován na kyselinu glykolovou, a poté na kyselinu šťavelovou, která tvoří s ionty vápníku ve vodě nerozpustný monohydrát šťavelanu vápenatého, který se ukládá v tubulech ledvin a způsobuje tak jejich poškození [9].

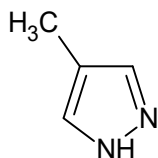
Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) schválil používání fomepizolu pro léčbu otravy methanolem a ethylenglykolem. Fomepizol je preferovaným antidotem díky své farmakokinetice, vyšší afinitě k ADH, snadnému podání a absenci nežádoucích účinků [13].

#### i. Ethanol

V současné době je ethanol používán jako antidotum při intoxikaci methanolem nebo ethylenglykolem. Je kompetitivním substrátem ADH, výsledkem je snížení produkce toxických metabolitů methanolu a ethylenglykolu. Hlavním cílem léčby je udržet hladinu ethanolu v rozmezí 1,0 až 1,5 g/l do doby, než koncentrace ethylenglykolu nebo methanolu v plazmě klesne pod 0,2 g/l. Ethanol je aplikován infuzí, může být také podán *per os*. Nežádoucími účinky jsou hypoglykemie, respirační deprese, hypotenze a další [2].

#### ii. Fomepizol

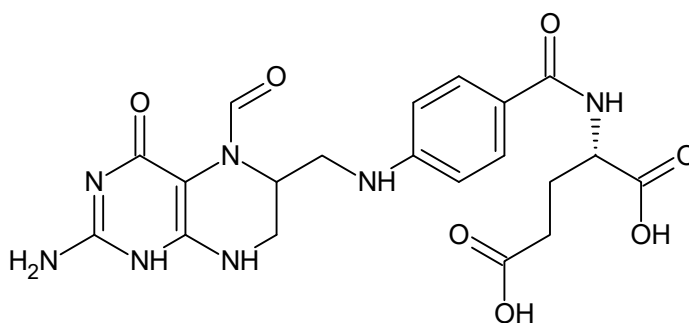
Fomepizol (obrázek 1) je nejčastěji aplikován intravenózně. Zabraňuje přeměně ethanolu na acetaldehyd a methanolu na formaldehyd, a vzniku toxických metabolitů, kyseliny octové a mravenčí, které vedou k poškození ledvin, zrakového nervu a metabolické acidóze. Zaváděcí dávka je 15 mg/kg tělesné hmotnosti v infuzi po dobu 30 minut. Následuje dávkování 15 mg/kg každých 12 hodin, přičemž je monitorována hladina ethanolu nebo methanolu v krvi. Léčbu lze ukončit, když je hladina ethanolu (methanolu) v krvi pod 200 mg/l [2].



**Obrázek 1.** *Strukturní vzorec fomezolu; 4-methyl-1H-pyrazol*

### iii. Kyselina folinová

Kyselina folinová (obrázek 2) je antidotem toxických účinků methotrexátu. Některé studie poukazují na její možnou účinnost při léčbě otravy methanolem. Kyselina folinová je obvykle kombinována s ionty vápníku ve formě leukovorinu vápenatého. Folinát vápenatý může být podáván intramuskulárně, intravenózně nebo perorálně. Kyselina folinová je také důležitá při remethylaci homocysteinu na methionin [2].



**Obrázek 2.** *Strukturní vzorec kyseliny folinové; (2S)-2-[[4-[(2-amino-5-formyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1H-pteridin-6-yl)methylamino]benzoyl]amino]pentandiová kyselina*

### b. Antidota používaná při intoxikaci ionty kovů

K odstranění toxických iontů kovů z organismu jsou požívána chelatační činidla. Důležité je, aby afinita chelatačního činidla k „toxickým“ iontům kovů byla vyšší než afinita k iontům kovů, které jsou součástí biologicky významných molekul. Konstanta stability vytvořeného komplexu nám poskytuje údaj o účinnosti chelatačního činidla. Další klíčovou vlastností chelatačního činidla je nízká toxicita a tvorba chelátu, který je rychle vyloučen z organismu [10]. Chelatační činidla odstraňující ionty těžkých kovů mají také nevýhody, těmi jsou například redistribuce iontů těžkých kovů do mozku, což vede k neutotoxicitě, vyčerpání iontů esenciálních kovů, jako jsou měď nebo zinek, a hepatotoxicita. Proto je velmi důležité volit vhodné chelatační činidlo, s co nejnižší toxicitou. Mezi „toxické“ kovy patří například kadmium, olovo, rtuť nebo hliník [14].

Ionty kadmia mají toxický účinek na játra, ledviny, kosti, reprodukční systém a další orgány. Mají dlouhý biologický poločas, rychle jsou v organismu absorbovány, ale jen pomalu vylučovány. Hlavním mechanismem toxicity iontů kadmia je tvorba volných radikálů nebo reaktivních sloučenin kyslíku (ROS). ROS reagují s biologicky důležitými molekulami,

jako jsou lipidy, proteiny a nukleové kyseliny, což má za následek buněčnou smrt. Dále bylo zjištěno, že akumulace iontů kadmia vede k redoxní nerovnováze [14].

Olovo je jedním z nejrozšířenějších kontaminantů životního prostředí. Hromadí se v různých částech lidského těla, způsobuje oxidační stres a ohrožuje lidské zdraví. Ionty olova mohou nepříznivě ovlivnit CNS, ledviny, imunitní, reprodukční a kardiovaskulární systém. Ionty olova vedou k produkci ROS [14].

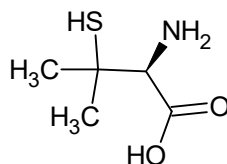
Ionty arsenu mohou vést k nádorovým onemocněním, onemocnění srdce, diabetu, periferní neuropatii a vývojovým vadám. Způsobují amplifikaci genů a poškození chromosomů, zesilují mutageny jinými látkami. Chronická expozice iontům arsenu je spojena s oxidačním stresem způsobujícím zvýšenou produkci ROS a snížení hladiny endogenních antioxidantů, jako je glutathion (GSH) [14].

Rtuť je velmi toxický kov existující ve třech formách, jako samotný kov a ve formě anorganických a organických sloučenin. Expozice rtuť a methylртуť vede k poškození CNS. Expozice solemi rtuť ( $\text{Hg}^+$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ) vede k hepatotoxicitě. Chronická expozice solím rtuť vede k stomatitidě, erotismu a třesavce, zatímco methylртуť k oslabení dolních končetin, syndromu amyotrofické laterální sklerózy (ALS).

Hliník je nejrozšířenějším kovem v zemské kůře, jeho expozice hraje významnou úlohu při rozvoji Alzheimerovy choroby, neurodegenerativnímu onemocnění [14].

#### **i. D-Penicilamin**

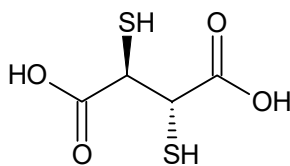
D-Penicilamin (obrázek 3) je v léčbě intoxikace ionty kovů používán již několik desetiletí. Jako donor elektronů má vysokou afinitu k iontům mědi. Je podáván perorálně nebo parenterálně a je z organismu vylučován močí. Akutní toxicita perorálně a parenterálně podaného D-penicilaminu je nízká. Mezi vedlejší účinky patří nefrotický syndrom a autoimunitní reakce, které se objevují u velké části pacientů, proto je použití D-penicilaminu značně omezeno [15].



**Obrázek 3.** Strukturální vzorec D-penicilaminu; (2S)-2-amino-3-methyl-3-sulfanylbutanová kyselina

## ii. Sukcimer

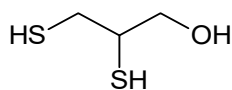
Sukcimer (obrázek 4) je využíván k léčbě otravy ionty olova, arsenu a dalších kovů. S ionty kovů tvoří ve vodě rozpustný komplex, který je snadno odstraněn z organismu [2].



**Obrázek 4.** Strukturní vzorec sukcimeru; (2R,3S)-2,3-disulfanylbutandiová kyselina

## iii. Dimerkaprol

Dimerkaprol (obrázek 5), nazývaný také BAL (British Anti-Lewisite), se využívá k léčbě otravy těžkými kovy. Původně byl používán k léčbě Wilsonovy choroby, při níž dochází k hromadění mědi v organismu. Vzhledem k jeho vedlejším účinkům a dostupností nových léčiv se v současné době při léčbě této choroby nepoužívá. Dnes se využívá především při akutní otravě ionty antimonu, arsenu, bismutu, zlata, rtuti, případně thalia a při otravě ionty olova u dětí. Mechanismus účinku dimerkaprolu je tvorba stabilního pětičlenného kruhu mezi thiolovými skupinami a některými ionty těžkých kovů, čímž dochází k neutralizaci a vylučování iontů těžkých kovů z těla. Po intramuskulární aplikaci se dimerkaprol rychle vstřebává a jeho maximální koncentrace se objevuje 30 až 60 minut po aplikaci. Dimerkaprol je lipofilní látka a díky tomu je distribuován do všech tkání, hromadí se především v játrech, ledvinách, mozku a tenkém střevě. Je rychle odbourán a během asi 4 hodin vyloučen z organismu. Metabolit biotransformace dimerkaprolu je vyloučen především močí, v menším množství žlučí. Při zhoršení funkce ledvin by měla být léčba dimerkaprolem ukončena. Při selhání jater by dimerkaprol neměl být aplikován, výjimkou je otrava ionty arsenu. Při aplikaci dimerkaprolu by neměly být podávány preparáty železa, protože tato kombinace může vést k nefrotoxicitě. Nejčastějšími nežádoucími účinky při léčbě dimerkaprolem jsou nauzea, zvracení, hypertenze a tachykardie. Mohou se objevit bolesti hlavy, slabost, generalizovaná myalgie, slzení, slinění, pocit pálení v očích, ústech a nose, někdy také na končetinách, rýma, pocení nebo neklid. Příznaky se objeví krátce po injekci a obvykle odezní do dvou hodin. V místě vpichu se často mohou objevit hematomy a abscesy nebo alergická reakce [2].



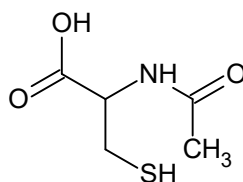
**Obrázek 5.** Strukturní vzorec dimerkaprolu; 2,3-bis(sulfanyl)propan-1-ol

### c. Antidota léčiv působících na nervový systém

Existuje celá řada léčiv působících na CNS, antikonvulziva, narkotika, analgetika, sedativa, antidepressiva, nesteroidní antiflogistika (NSAID) a další. Tyto látky mohou ovlivnit přenos signálu mezi neurony [11]. Toxikologické informační středisko (TIS) nejčastěji řeší předávkování paracetamolem [16].

#### i. *N*-Acetylcystein

*N*-Acetylcystein (obrázek 6) se využívá při otravě acetaminofenem, který je součástí některých NSAID nebo paracetamolu [2, 11]. Paracetamol je v játrech biotransformován za katalýzy cytochromem P450 (CYP) na deriváty, které svým působením poškozují játra. Tyto deriváty jsou neenzymatickou reakcí neutralizovány GSH nebo jinými sloučeninami obsahující thiolovou skupinu. V těle dochází k vyčerpání zásob GSH a poškození jater. *N*-Acetylcystein je přeměněn na cystein, který je prekurzorem syntézy GSH. Při podezření na otravu paracetamolem je *N*-acetylcystein obvykle podáván intravenózně, do 4–14 hodin. *N*-acetylcystein lze využít také při léčbě cystické fibrózy a chronické obstrukční plicní choroby [2].

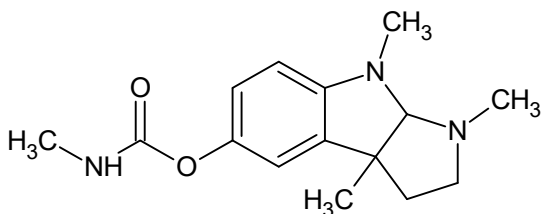


**Obrázek 6.** *Strukturní vzorec N-acetylcysteinu; (2R)-2-acetamido-3-sulfanylpropanová kyselina*

#### ii. Fysostigmin

Fysostigmin (obrázek 7), alkaloid získaný z kalabarského bobu, je využíván jako antidotum při otravě anticholinergiky. Jedná se o inhibitor acetylcholinesterasy, jeho podání způsobuje zvýšení koncentrace acetylcholinu v presynaptické štěrbině a tím nepřímo zvyšuje stimulaci zakončení nervů parasymptiku. Dále způsobuje pokles nitroočního tlaku, zvyšuje peristaltiku střev a způsobuje kontrakci hladkého svalstva, například u močového měchýře.

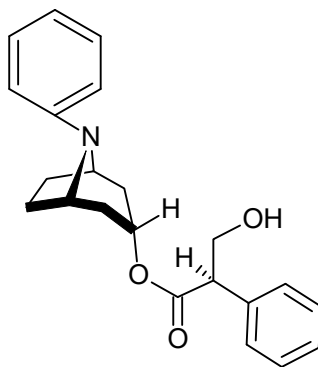
Fysostigmin je nejčastěji podáván intravenózně v dávce 1–2 mg a pokud je to nutné, podání je opakováno. Je také aplikován při léčbě glaukomu [2, 11].



**Obrázek 7.** *Strukturní vzorec fysostigminu; (3aR,8aS)-1,3a,8-trimethyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydropyrrolo[2,3-b]indol-5-yl-methylkarbamát*

### iii. Atropin

Atropin (obrázek 8), ester 3-hydroxytropanu a kyseliny 3-hydroxy-2-fenylpropanové patří do skupiny tropanových alkaloidů, je používán při otravě organofosfáty, látkami s cholinomimetickým účinkem, nebo houbami obsahující muskarin. Blokuje muskarinové cholinergní receptory, a tím zabraňuje účinku acetylcholinu. Atropin rychle uvolňuje bronchospasmy, což umožňuje optimální výměnu vzduchu a zlepšení funkce kardiovaskulárního systému. U pacientů s těžkou otravou nervovými jedy je důležité okamžité podání vyšších dávek atropinu. Obvykle se podává intravenózně nebo intramuskulárně v dávce 1–2 mg a pokud je to nezbytné, dávka je opakována [2, 11].

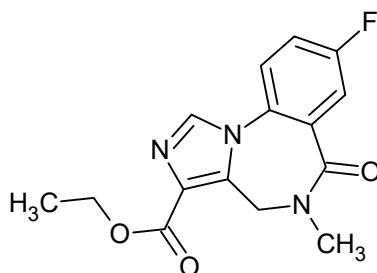


**Obrázek 8.** *Strukturní vzorec atropinu; (1R,3r,5S)-8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-yl-(2RS)-2-fenyl-3-hydroxypropanoát*

### iv. Flumazenil

Flumazenil (obrázek 9), sedativum, je používán při otravě benzodiazepiny, léčiv působících na CNS. Působí jako nespecifický agonista receptorů  $\gamma$ -aminomáselné kyseliny (GABA), soutěží s benzodiazepiny o vazebné místo na těchto receptorech. Nejčastěji je podáván ve formě intravenózní infuze a dávka by neměla přesáhnout 2 mg.

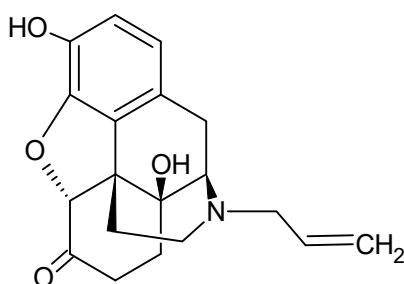
Po aplikaci flumazenilu by měl být pacient sledován, protože délka účinku je kratší než u benzodiazepinů a mohlo by dojít k opětovnému utlumení [2, 11].



**Obrázek 9.** Strukturní vzorec flumazenilu; ethyl-8-fluor-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylát

#### v. Naloxon

Naloxon (obrázek 10), derivát oxymorfinu, je používán při otravě opiáty, jako jsou heroin a morfin. Je vysoce lipofilní, proto po podání dosahuje vysoké koncentrace v mozku, kde působí jako kompetitivní antagonist  $\mu$ ,  $\delta$  a  $\kappa$  receptorů, a tím antagonizuje účinek endogenních ligandů, jako je endorfin, ale i exogenních ligandů, a tím je například morfin. Naloxon má nejvyšší afinitu k  $\mu$  receptorům, kompeticí o aktivní místo s heroinem nebo morfinem eliminuje jejich nežádoucí účinky. Naloxon je nejčastěji podáván intravenózně, ale také intramuskulárně, subkutánně nebo intraoseálně (nitrokostně). Nežádoucími účinky jsou odvykací stavy spojené s nevolností, zvracením, agresí, průjmem nebo úzkostí. Naloxon je používán také při léčbě závislosti [2].

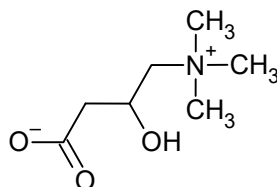


**Obrázek 10.** Strukturní vzorec naloxonu; (4R,4aS,7aR,12bS)-4a,9-dihydroxy-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-4,12-methano[1]benzofurano[3,2-e]isochinolin-7(7aH)-on

#### vi. L-Karnitin

L-Karnitin (obrázek 11) je syntetizován v játrech a ledvinách a je ukládán hlavně v kosterním svalstvu. Jeho hlavní funkcí je transport mastných kyselin z cytosolu do mitochondrií, kde podléhají  $\beta$ -oxidaci za vzniku acetyl-S-CoA. L-Karnitin je používán při předávkování kyselinou valproovou, což je antiepileptikum inhibující biosyntézu karnitinu, výsledkem může být poškození jater. L-Karnitin je podáván intravenózně v dávce 100 mg, poté následuje

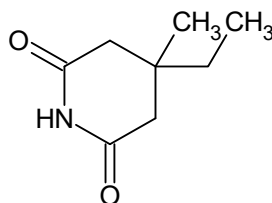
infuze s maximální dávkou 3 g každých 8 hodin. L-Karnitin je také využíván při léčbě onemocnění ledvin, u pacientů s diabetem 2. typu stabilizuje hladinu glukosy a insulinu v krvi [2].



**Obrázek 11.** *Strukturní vzorec L-karnitinu; 3-hydroxy-4-(trimethylamonio)butanoát*

#### vii. Bemigrid

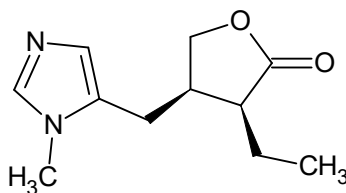
Bemigrid (obrázek 12) je používán při otravě barbituráty. Stimuluje CNS. Dávkování bemigridu je upravováno podle stavu pacienta, takže není pevně stanoveno [11]. Podání bemigridu může být spojeno s nežádoucími účinky jako je mžikání víček, závrať nebo pocity úzkosti [17].



**Obrázek 12.** *Strukturní vzorec bemigridu; 4-ethyl-4-methylpiperidin-2,6-dion*

#### viii. Pilokarpin

Pilokarpin (obrázek 13) je běžně používaným antidotem při otravě atropinem. Inhibuje acetylcholinesterasu. Podává se perorálně v dávce 5–7,5 mg [11].

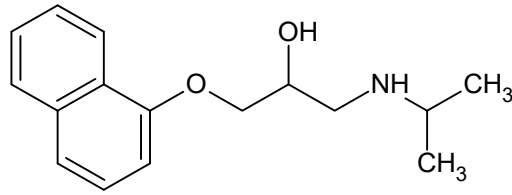


**Obrázek 13.** *Strukturní vzorec pilokarpinu; (3S,4R)-3-ethyl-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]oxolan-2-on*

#### ix. Propanolol

Propanolol (obrázek 14) je používaným antidotem při otravě amfetaminy, které aktivují sympatický nervový systém, inhibují zpětné vychytávání katecholaminů a vyvolávají periferní uvolňování katecholaminů. Lze ho použít také při předávkování salbutamolem, agonisty  $\beta_2$ -adrenergních receptorů.

Podává se perorálně nebo intravenózně, u dospělých v dávce 4 mg/ml nebo 1 mg/ml [11].



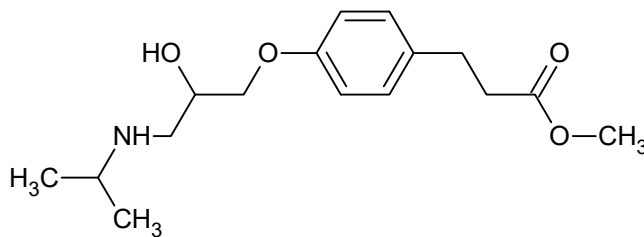
**Obrázek 14.** *Strukturní vzorec propanololu; (RS)-1-(1-methylethylamino)-3-(1-naftyloxy)propan-2-ol*

#### x. **Hydrogenuhlíčan sodný**

Hydrogenuhlíčan sodný je používán při otravě salicyláty, které mohou způsobovat komplikace gastrointestinálního traktu (GIT), hypertermii, edém plic, nebo smíšené poruchy acidobazické rovnováhy. Při předávkování aspirinem dochází k acidóze, a tak ke zvýšení rozpustnosti kyseliny salicylové v tucích, která může procházet přes hematoencefalickou bariéru (HEB). Podáním hydrogenuhlíchanu sodného je hodnota pH krve normalizována a snižuje se množství salicylátu procházejícího HEB. Hydrogenuhlíčan sodný je také používán při otravě antidepresivy, mechanismus je stejný, zvyšuje se hodnota pH krve. Obvykle je podáván v dávce 650 mg/ml perorálně nebo intravenózně [11, 18].

#### xi. **Esmolol**

Esmolol (obrázek 15) je používán při předávkování theofylinem nebo kofeinem, látek stimulující CNS a vyvolávající aktivitu  $\beta$ -adrenergní signalizace. Esmolol blokuje  $\beta$ -adrenergní receptory, a tím zpomaluje srdeční frekvenci a snižuje krevní tlak. Podává se formou intravenózní infuze v dávce 0,0025–0,05 mg/min [11].

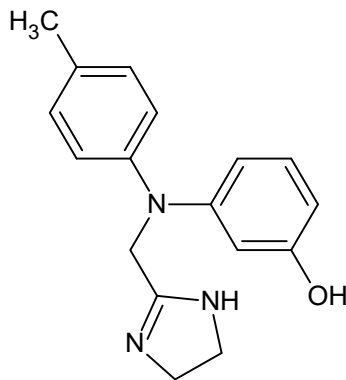


**Obrázek 15.** *Strukturní vzorec esmololu; methyl (RS)-3-{4-[2-hydroxy-3-(propan-2-ylamino)propoxy]fenyl}propanoát*

#### xii. **Fentolamin**

Fentolamin (obrázek 16) je používán při předávkování dopaminem. S dopaminem soutěží o vazbu na  $\alpha$ -adrenergních receptorech. Navázáním fentolaminu na tento receptor dochází k relaxaci svalů, rozšíření cév a snížení krevního tlaku.

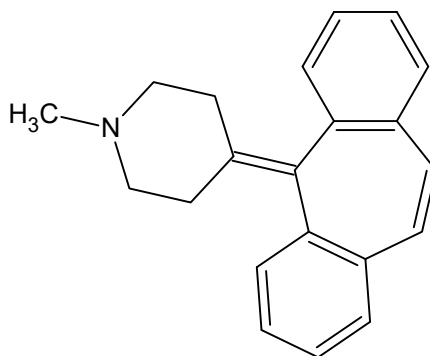
Obvykle je podáván ve formě intravenózní infuze v dávce 2–5 mg [11].



**Obrázek 16.** *Strukturní vzorec fentolaminu; 3-[(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)(4-methylfenyl)amino]fenol*

### xiii. Cyproheptadin

Cyproheptadin (obrázek 17) je používán při předávkování inhibitory zpětného vychytávání serotoninu. Cyproheptadin je silný antagonist receptoru pro serotonin. Obvykle je podáván ve formě tablet v dávce 4 mg nebo intravenózně v dávce 0,4 mg/ml [11].



**Obrázek 17.** *Strukturní vzorec cyproheptadinu; 4-(5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-yliden)-1-methylpiperidin*

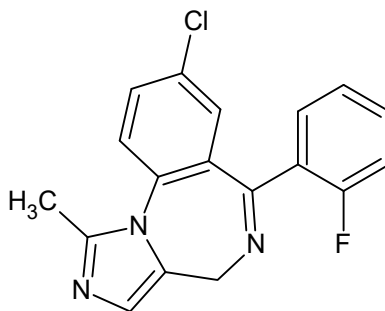
### xiv. Lipidová emulze (intralipid)

Lipidová emulze je používána například při předávkování bupivakainem, lokálním anestetikem, dobře rozpustným v tucích a způsobujícím kardiotoxicitu. Při podání lipidové emulze jsou lokální anestetika v plazmě do ní absorbována a eliminována tak ze srdce. Počáteční dávka je 1,5 ml/kg a poté je podávána intravenózně infuze v dávce 0,25 ml/kg po dobu 30–60 minut [11, 19].

### xv. Midazolam

Midazolam (obrázek 18), je léčivem volby pro přetrvávající akutní epileptické záchvaty, je také používán při předávkování fenytoinem patřící do skupiny antikonvulziv. Podává se

obvykle ve formě sirupu v dávce 2 mg/ml nebo ve formě injekčního roztoku v dávce 1 mg/ml [11, 20].



*Obrázek 18. Strukturální vzorec midazolamu; 8-chloro-6-(2-fluorofenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin*

#### **d. Antidota léčiv působících na kardiovaskulární systém**

##### **i. Glukagon**

Glukagon je hormon produkován buňkami Langerhansových ostrůvků slinivky. Je uvolňován v reakci na hypoglykémii, při dlouhodobém hladovění, fyzické zátěži, nebo při příjmu stravy bohaté na bílkoviny. Glukagon je používán při předávkování  $\beta$ -blokátory. Doporučená úvodní dávka je u dospělého pacienta, podávána intravenózně, 5–10 mg. Nežádoucími účinky jsou nauzea a zvracení [11].

##### **ii. Oktreotid**

Oktreotid, oktapeptid napodobující somatostatin, je používán při předávkování sulfonylmočovinou, která způsobuje hypoglykémii. Oktreotid se váže na receptory pro somatostatin, inhibuje produkci cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) a vstup iontů vápníku skrz napětově řízené kanály, výsledkem je hyperpolarizace buněk slinivky a snížení produkce insulínu. Oktreotid je obvykle podáván perorálně v dávce 20 mg nebo intravenózně v dávce 0,05 mg/ml [2, 11].

##### **iii. Digoxin imunní Fab**

Digoxin imunní Fab se váže na molekulu digoxinu, čímž zabraňuje jeho navázání na receptory cílových buněk. Komplex fragmentu Fab a digoxinu se před vyloučením ledvinami hromadí v krevním oběhu. Digoxin imunní Fab jsou obvykle podávány intravenózně v dávce 40 mg [11].

#### **iv. Hydrogenuhličitan sodný**

Hydrogenuhličitan sodný se používá také při předávkování blokátory sodíkových kanálů, jako je například chinidin. Zvýšením hodnoty pH krve je na buněčné membráně generován elektrochemický gradient a dochází k uvolnění sodíkových kanálů. Hydrogenuhličitan sodný je obvykle podáván intravenózně v dávce 1 mEq/kg [11].

#### **v. Insulin**

Insulin, hormon produkovaný  $\beta$ -buňkami Langerhansových ostrůvků slinivky břišní, je používán při předávkování blokátory kalciových kanálů (CCB). CCB jsou léčiva používaná při léčbě vysokého tlaku krve, *angina pectoris* nebo arytmií. Při předávkování dochází ke snížení stažitelnosti svalových buněk srdce a blokování kalciových kanálů v periferních cévách, výsledkem je výrazný pokles tlaku krve. Blokování kalciových kanálů v  $\beta$ -buňkách slinivky přispívá ke snížené sekreci insulínu. Kvůli insulinové rezistenci způsobené předávkováním CCB nemohou svalové buňky srdce dostatečně využívat glukosu jako zdroj energie. Podání velké dávky insulínu umožňuje svalovým buňkám srdce vychytávat z krevního řečiště glukosu a využívat ji jako zdroj energie [2].

#### **vi. Chlorid vápenatý**

Chlorid vápenatý je podáván při předávkování  $\beta$ -blokátory a blokátory kalciových kanálů. V případě intoxikace  $\beta$ -blokátory je intravenózně podávána dávka 1 g. Je také používán při léčbě akutní hypokalcémie a indikován při arytmií srdce spojené s hypokalcémií nebo hypermagnezémií [2].

#### **vii. Lipidová emulze**

Kromě léčby kardiotoxicity způsobené například bupivakainem je lipidová emulze používána při předávkování tricyklickými antidepresivy, CCB,  $\beta$ -blokátory, antipsychotiky, insekticidy a organofosfáty [2].

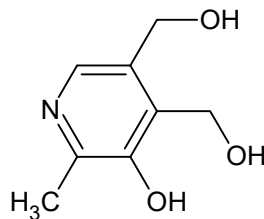
#### **viii. Kyslík**

Kyslík je používán při otravě oxidem uhelnatým, který má k hemoglobinu asi 200krát vyšší afinitu než kyslík. Podání kyslíku napomáhá k uvolnění oxidu uhelnatého z hemoglobinu. Dávka kyslíku je stanovena na základě stavu pacienta [2, 11].

## e. Antidota antibiotik a léčiv požívaných při léčbě nádorových onemocnění

### i. Pyridoxin

Pyridoxin (obrázek 19) je jedním z vitaminů B6. Je používán při předávkování isoniazidem, který inhibuje fosfokinázu, výsledkem je vyčerpání zásob pyridoxal-5-fosfátu. Akutní toxicita je spojená s křečemi [2].



*Obrázek 19. Strukturální vzorec pyridoxinu; 4,5-bis(hydroxymethyl)-2-methylpyridin-3-ol*

### ii. Kyselina folinová

Kyselina folinová (obrázek 2) je používána při předávkování methotrexátem, který působí jako inhibitor dihydrofolátreduktasy. Kyselina folinová je v organismu přeměněna na tetrahydrofolát a chrání tak buňky před toxicitou methotrexátu. Obvykle je podávána ve formě tablet v dávce 5 mg nebo intravenózně v dávce 10 mg/ml [2, 11].

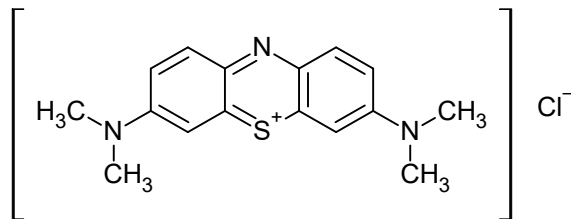
### iii. Hyaluronidasa

Hyaluronidasa, enzym katalyzující odbourávání kyseliny hyaluronové a snižující tak riziko progresu nekrózy kůže, je používána při předávkování vinkristinem. Vinkristin je alkaloid využívaný při léčbě akutní lymfoblastické leukémie. Hyaluronidasa je obvykle podávána intravenózně v dávce 15 U/ml [11, 21, 22].

### iv. Methylenová modř

Methylenová modř (obrázek 20) je používána při předávkování dapsonem, což je derivát anilinu ze skupiny sulfonových antibiotik způsobující methemoglobinémii. Methylenová modř se podílí na redukci methemoglobinu, která je katalyzována NADPH-methemoglobinreduktasou.

Obvykle je podávána intravenózně v dávce 5 mg/ml [2, 11, 23, 24].



**Obrázek 20.** Strukturní vzorec methylenové modři; 3,7-bis(dimethylamino)-fenothiazin-5-iumchlorid

## **f. Antidota požívaná po kousnutí zvířaty a po otravě jídlem**

### **i. Polyvalentní imunní Fab**

Polyvalentní imunní Fab je přípravek používaný k neutralizaci hadího jedu. Po podání dochází k redistribuci z cílových tkání a vyloučení jedu z těla. Obvykle je podáván intravenózně v dávce 20 ml/h [11].

### **ii. N-Acetylcystein**

N-Acetylcystein (obrázek 7) je podáván při otravě jedovatými houbami. Podání N-acetylcysteinu vede ke zvýšení hladiny GSH. Je dávkován podle stavu pacienta [11].

### **iii. Aktivní uhlí**

Aktivní uhlí adsorbuje celou řadu jedů stravy v GIT, čímž zabraňuje jejich vstřebávání. Je univerzálním antidotem, adsorbuje pouze jedy rozpuštěné ve vodě. Obvykle je aktivní uhlí podáváno perorálně v dávce 25–100 g [11].

### **iv. Antivenin**

Antivenin je antidotum neutralizující jed snovačky jedovaté (*Latrodectus mactans*), známé pod názvem černá vdova. Kousnutí černou vdovou je spojeno s vážnými bolestmi břicha, křečemi svalů a hypertenzí [11, 25].

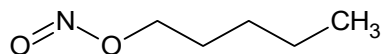
## **g. Antidota používaná při otravě kyanidy**

Kyanid je vysoce toxický, je zneužíván k sebevraždám nebo teroristy. Nejvhodnějším antidotem je hydroxykobalamin, který nezpůsobuje závažné nežádoucí účinky [26].

### **i. Dusitan amylnatý**

Dusitan amylnatý (obrázek 21) je používán při otravě kyanidy. Způsobuje vazodilataci zprostředkovanou radikálem oxidu dusnatého a oxiduje hemoglobin na methemoglobin.

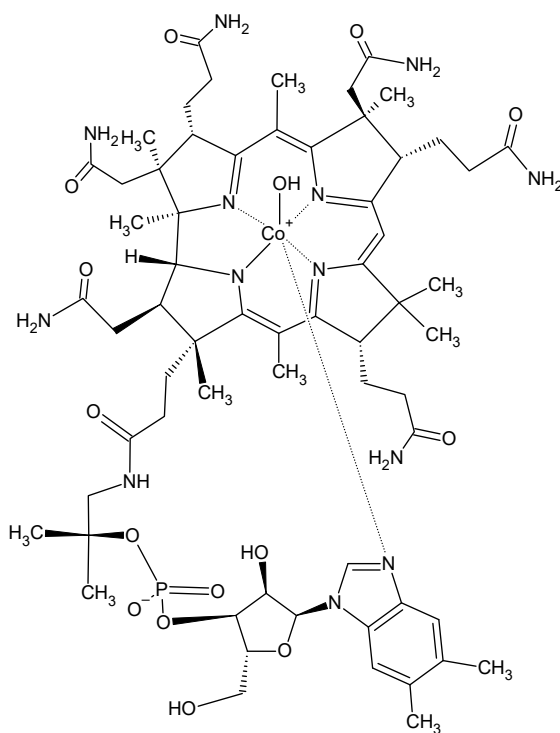
Dusitan amylnatý je spojován se závažnými nežádoucími účinky jako je hypotenze, methemoglobinémie, hemolýza a další, proto není již v dnešní době široce používán [27].



*Obrázek 21. Strukturní vzorec dusitanu amylnatého; (3-methylbutyl)nitrit*

## ii. Hydroxykobalamin

Hydroxykobalamin (obrázek 22) je při otravě kyanidy podáván intravenózně. Centrální atom hydroxykobalaminu, kobalt, váže kyanid za vzniku kyanokobalaminu, který je vyloučen močí. Po aplikaci je hydroxykobalamin vázán na transkobalaminy, proteiny transportující hydroxykobalamin do tkání. U dospělých je podáván ve formě intravenózních infuzí v maximální dávce 10 g [13].



*Obrázek 22. Strukturní vzorec hydroxykobalaminu; Co $\alpha$ -[ $\alpha$ -(5,6-dimethylbenzimidazolyl)]-Co $\beta$ -hydroxokobamid*

## iii. Thiosíran sodný

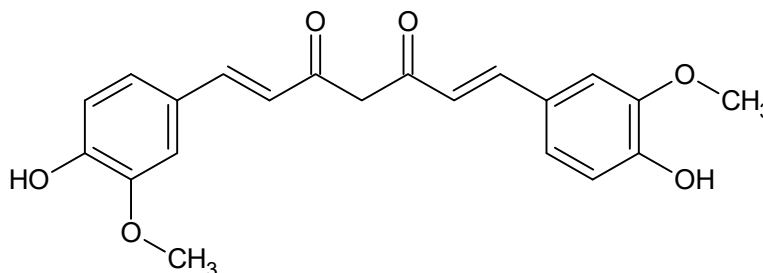
Thiosíran sodný byl poprvé použit ve 30. letech 20. století společně s dusitanem sodným k léčbě akutní otravy kyanidem. Kyanid se váže na cytochromoxidasu a tím inhibuje buněčné dýchání. Dusitan sodný oxiduje ion  $\text{Fe}^{2+}$  hemu cytochromoxidasy na  $\text{Fe}^{3+}$ , tím je kyanid odstraněn z dýchacího řetězce mitochondrií. Thiosíran sodný je donorem síry pro přeměnu kyanidu na thiokyanát, který je netoxický a je vylučován močí [28].

## 5. Přírodní antidota

Přírodní antidota jsou snadno dostupná a mají málo, nebo prakticky žádné nežádoucí účinky. Jedná se o levnější alternativu antidot, která jsou používána zejména v rozvojových zemích. Většina těchto přírodních produktů jsou součástí našeho jídelníčku. Rozvojové země Afriky jsou obdařeny řadou léčivých rostlin, které obsahují celou řadu látek, které by mohly sloužit pro vývoj nových léčiv. Léčivé rostliny obsahují například flavonoidy a polyfenoly, které mohou být prospěšné při intoxikaci ionty těžkých kovů [14].

### i. Kurkumin

Kurkumin (obrázek 23) je hlavní složkou kurkumy, což je barvivo získané extrakcí z oddenku rostliny kurkuma dlouhá (*Curcuma longa*). Kurkumin má antioxidační, antimikrobiální, protizánětlivé, antivirotické a antikarcinogenní vlastnosti. Je známý jako chelatační činidlo, které váže celou řadu iontů kovu, jako jsou  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$  a další. Kurkumin v dávce 80 mg/kg má ochranný účinek proti oxidačnímu stresu v buňkách jater, ledvin a mozku způsobený ionty rtuti. Je špatně rozpustný ve vodě, a má tak nízkou biologickou dostupnost [14].

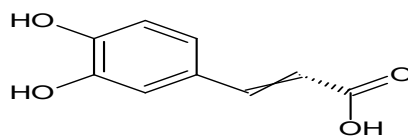


**Obrázek 23.** Strukturní vzorec kurkuminu; (1E,6E)-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-1,6-heptadien-3,5-dion

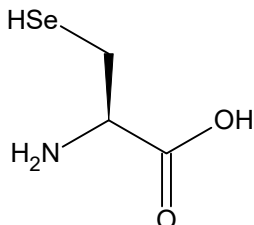
### ii. Extrakt z česneku

Extrakt z česneku obsahuje organické sloučeniny síry s léčebnými vlastnostmi. Alicin (obrázek 24) má antimikrobiální účinky a spolu s dalšími sloučeninami síry je zodpovědný za charakteristický zápach česneku. Látky v extraktu z česneku mají protinádorové účinky a snižují riziko kardiovaskulárních onemocnění. Extrakt z česneku obsahuje velké množství selenocysteinu (obrázek 25), aminokyseliny, která je součástí antioxidačních enzymů glutathionperoxidas.

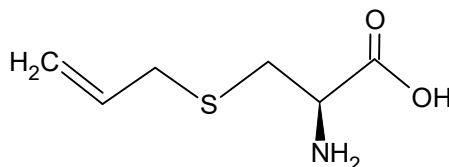
Látky, jako jsou *S*-allylcystein (obrázek 26) a *S*-allylmerkaptocystein (obrázek 27), zmírňují toxicitu vyvolanou ionty olova a kadmia [14].



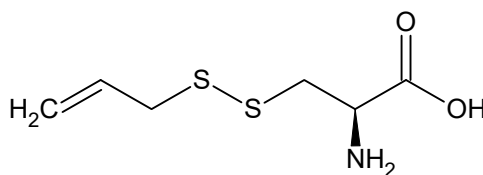
**Obrázek 24.** Strukturní vzorec alicinu; *S*-(prop-2-en-1-yl) prop-2-en-1-sulfinothioát



**Obrázek 25.** Strukturní vzorec selenocysteinu; 2-amino-3-selanylpropanová kyselina



**Obrázek 26.** Strukturní vzorec *S*-allylcysteinu; (*R*)-2-amino-3-prop-2-enylsulfanylpropanová kyselina



**Obrázek 27.** Strukturní vzorec *S*-allylmerkaptocysteinu; (*2R*)-2-amino-3-(prop-2-en-1-yl)disulfanylpropanová kyselina

### iii. Zázvor

Zázvor lékařský (*Zingiber officinale*) je běžně používán jako koření, ale byly u něj zjištěny také léčebné účinky. Používá se při léčbě artritidy, při nachlazení, křečích, zácpě a u dalších nemocí. Látky obsažené v zázvoru mají antimikrobiální, protizánětlivé, antiemetické a antioxidační účinky. Hlavní složkou jsou gingeroly, polyfenoly, monoterpenoidy, flavonoidy a taniny. Některé látky obsažené v zázvoru mají také chelatační účinky a mohou být použity při léčbě intoxikace ionty olova a kadmia [14].

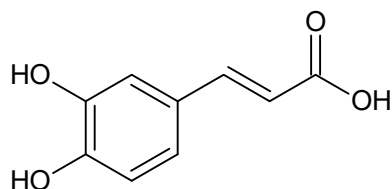
### iv. Zelený čaj

Zelený čaj, stejně jako zázvor, může být díky katechinům použit při léčbě intoxikace ionty olova a kadmia. Katechiny vylučují hydroxylové, superoxidové a peroxylové radikály.

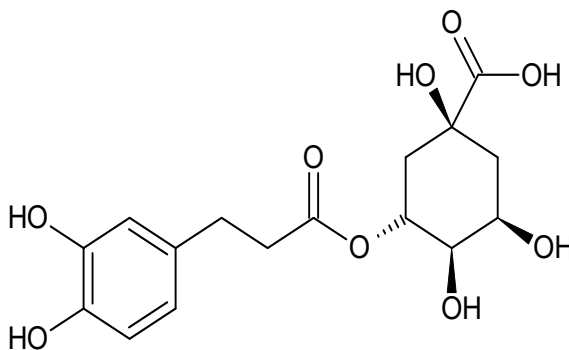
Vedou ke zvýšení hladiny endogenních antioxidantů a tím přispívají k ochraně před oxidačním poškozením a peroxidací lipidů. Extrakt ze zeleného čaje může údajně snižovat hladinu iontů olova v krvi [14].

#### v. Koriandr

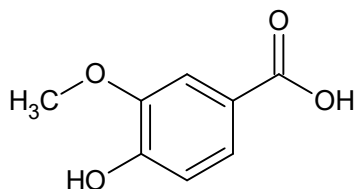
Látky obsažené v koriandru setém (*Coriandrum sativum*) mají karminativní (působící proti nadýmání), diuretické a antioxidační vlastnosti a mají schopnost vychytávat volné radikály. Koriandr obsahuje fenolické sloučeniny, jako jsou kyselina kávová (obrázek 28), chlorogenová (obrázek 29), vanilová (obrázek 30), *p*-kumarová (obrázek 31), ferulová (obrázek 32), a flavonoidy, jako jsou kvercetin (obrázek 33), kaempferol (obrázek 34) a acacetin (obrázek 35). Látky koriandru snižují hladinu olova u olovem otrávených zvířat, zvyšují hladinu enzymů SOD, CAT a GSHPx a inhibují peroxidaci lipidů v buňkách jater a ledvin. Odstraňují také ionty rtuti a dalších toxických kovů z CNS [14].



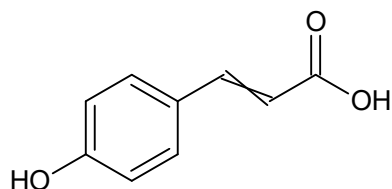
**Obrázek 28.** Strukturní vzorec kyseliny kávové; 3-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-propenová kyselina



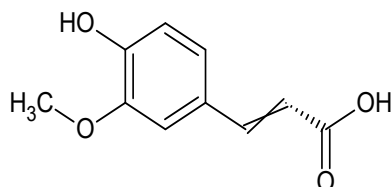
**Obrázek 29.** Strukturní vzorec kyseliny chlorogenové; (1S,3R,4R,5R)-3-[(2E)-3-(3,4-dihydroxyfenyl)prop-2-enoyl]oxy-1,4,5-trihydroxycyklohexan-1-karboxylová kyselina



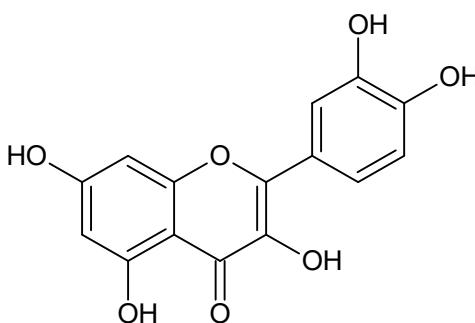
**Obrázek 30.** Strukturní vzorec kyseliny vanilové; 4-hydroxy-3-methoxybenzoová kyselina



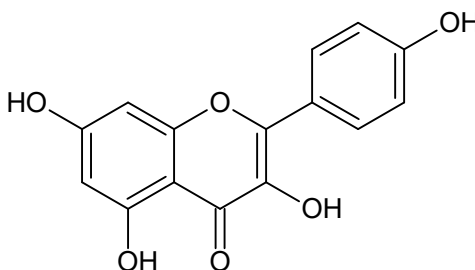
**Obrázek 31.** Strukturní vzorec kyseliny p-kumarové; (2E)-3-(4-hydroxyfenyl)prop-2-enová kyselina



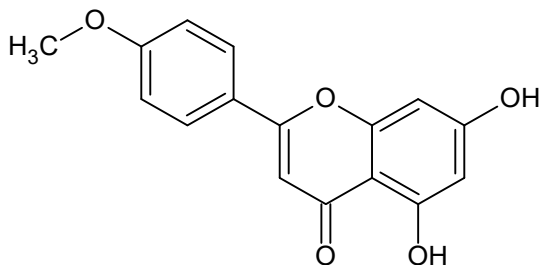
**Obrázek 32.** Strukturní vzorec kyseliny ferulové; (2E)-3-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)prop-2-enová kyselina



**Obrázek 33.** Strukturní vzorec kvercetinů; 2-(3,4-dihydroxyfenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-1-benzopyran-4-on



**Obrázek 34.** Strukturní vzorec kaempferolu; 3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-4H-1-benzopyran-4-on

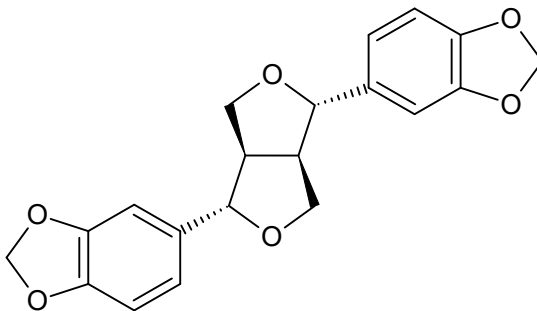


**Obrázek 35.** Strukturní vzorec acacetinu; 5,7-dihydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-4H-1-benzopyran-4-on

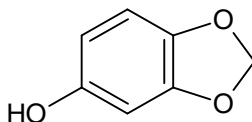
## vi. Sezamový olej

Sezamový olej je jedlý olej získávaný ze sezamových semen rostliny sezamu indického (*Sesamum indicum*). Je již dlouhou dobu používán v čínské a indické medicíně. Obsahuje

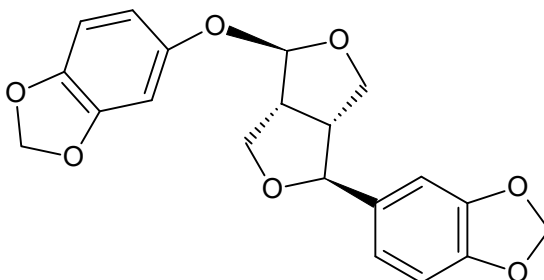
sesamin (obrázek 36), sesamol (obrázek 37), sesamolin (obrázek 38) a malé množství  $\alpha$ -tokoferolu (obrázek 39). Účinná látka sesamol má protinádorový účinek. Látky v sezamovém oleji údajně zmírňují poškození jater ionty olova a lipopolysacharidy. Při léčbě intoxikace ionty olova a železa u krys neprokazoval sezamový olej žádné nežádoucí účinky ve srovnání s chelatačními látkami [14].



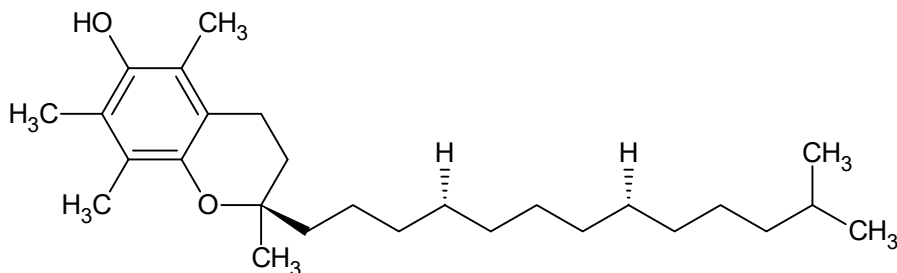
**Obrázek 36.** Strukturní vzorec sesaminu; 5,5'-[(1S,3aR,4S,6aR)-tetrahydro-1H,3H-furo[3,4-c]furan-1,4-diyl]bis(2H-1,3-benzodioxol)



**Obrázek 37.** Strukturní vzorec sesamolu; 2H-1,3-benzodioxol-5-ol



**Obrázek 38.** Strukturní vzorec sesamolinu; 5-{(1S,3aR,4R,6aR)-4-[(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)oxy]tetrahydro-1H,3H-furo[3,4-c]furan-1-yl}-2H-1,3-benzodioxol



**Obrázek 39.** Strukturní vzorec  $\alpha$ -tokoferolu; (2R)-2,5,7,8-tetramethyl-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimethyltridecyl]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-ol

## vii. Proteiny sóji

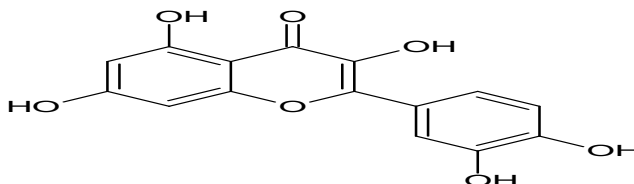
Proteiny sóji mají vysokou výživovou hodnotu. Hydrolyzované proteiny sóji snižují tlak krve, hladinu cholesterolu, mají antioxidační, protinádorové a imunomodulační účinky. Obsahují peptidy s thiolovými skupinami v řetězci, které jsou schopny vázat ionty rtuti, kadmia a olova [14].

## viii. Artyčok

Artyčok je rod teplomilných rostlin, ušlechtilý druh artyčok kardový (*Cynara cardunculus* var. *Scolymus*) je využíván jako potravina. Obsahuje flavonoidy, fenolické sloučeniny, proteiny a minerály. Používá se k léčbě revmatismu, diabetu, zlomenin, ran a mírnění bolesti. Látky obsažené v artyčoku mají močopudné, antimikrobiální, antifugicidní a protinádorové účinky. Mají také antioxidační účinky neutralizující volné radiály a snižující peroxidaci lipidů. Bylo zjištěno, že artyčok chrání tkáň před poškozením ionty olova a kadmia [14].

## ix. Mangiferin

Mangiferin (obrázek 40) je látka získávána z mangovníku indického (*Mangifera indica*). Jedná se o přírodní glukosylxanthon, který je schopen vázat ionty železa a má antioxidační účinky. Chrání buňky jater, lymfocyty, neutrofile a makrofágy před oxidačním stresem. Mangiferin chrání buňky před poškozením ionty kadmia [14].



**Obrázek 40.** Strukturální vzorec mangiferinu; 1,3,6,7-tetrahydroxy-2-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]-9H-xanthen-9-on

## x. Kvercetin

Kvercetin (obrázek 33) je přírodní flavonoid, který se nachází v zelenině, ovoci, bylinkách a některých nápojích, jako je čaj, káva a červené víno. Má protizánětlivé, protinádorové, antivirotické a antibakteriální účinky. Je také známo, že odstraňuje hlen, tlumí kašel a dušnost, snižuje krevní tlak, zpevňuje krevní kapiláry, snižuje hladinu glukosy v krvi, rozšiřuje věnčité cévy a tím zlepšuje zásobení srdce krví. Kvercetin neutralizuje volné radikály a je přírodním chelatačním činidlem iontů těžkých kovů [14].

## **xi. Spirulina**

Spirulina (*Arthrospira maxima*) je rod sinic z řádu Oscillatoriales. Látky obsažené v této sinici mají antioxidační účinky [14].

## 6. Závěr

Bakalářská práce diskutuje důležitost přítomnosti antidot v nemocnicích, a to hlavně rozvojových zemí. Byl objasněn mechanismus účinku vybraných antidot. Antidota účinkují různými mechanismy, zabraňují vstřebávání toxinu, působí jako antagonisté nebo inhibují biotransformaci látky na toxičtější produkt. Snahou center informující o otravách je předcházet intoxikacím a informovat o nich. Antidota mohou být klasifikována na základě jejich mechanismu účinku, tedy na antidota snižující hladinu toxinu, antidota působící na vazebné místo toxinu a antidota snižující vznik toxických metabolitů, a na základě jejich použití, na antidota používaná při otravě methanolem a ethylenglykolem, antidota léčiv působících na nervový systém, antidota léčiv působících na kardiovaskulární systém, antidota antibiotik a léčiv používaných k léčbě nádorových onemocnění, antidota používaná po kousnutí zvířaty a po otravě jídlem a antidota používaná při otravě kyanidy. Za vysokým počtem intoxikací léčivy je především špatné dávkování, proto je při podání antidot nutné uvést přesnou dávku a způsob podání. Mezi antidota patří také celá řada přírodních látek mající v porovnání s klasickými antidoty méně nežádoucích účinků.

## 7. Seznam literatury

- [1] MAHALAKSHMI, P. Sree. A Review on Use of Antidotes. *International Journal of Science and Research*. **2019**, 8 (5), 1399–1400.
- [2] KOBYLARZ, Damian, Maciej NOGA, Adrian FRYDRYCH, et al. Antidotes in Clinical Toxicology—Critical Review. *Toxics* [online]. **2023**, 11 (9). ISSN 2305–6304. Dostupné z: doi:10.3390/toxics11090723.
- [3] ANTIDOTES IN POISONING. *PubMed Central®*. Online. Rockville Pike Bethesda: National Library of Medicine, 2019. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6996653/> [cit.20.10.2023]
- [4] MAHALAKSHMI, P. Sree. A Review on Use of Antidotes. *International Journal of Science and Research*. **2019**, 8 (5), 1399–1400.
- [5] Yin, H.; Zhang, X.; Wei, J.; Lu, S.; Bardelang, D.; Wang, R. Recent Advances in Supramolecular Antidotes. *Theranostics* **2021**, 11, 1513–1526.
- [6] JACOBSEN, Dag. The Relative Efficacy of Antidotes. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* [online]. 2008, 2008-09-25, **33**(6), 705-708 [cit. 2024-06-23]. ISSN 0731-3810. Dostupné z: doi:10.3109/15563659509010633
- [7] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for poison control. Geneva: World Health Organization, 1997. 205 s. ISBN 92-4-154487-2.
- [8] MAGOWSKA, Anita. The natural history of the concept of antidote. Online. *Toxicology Reports*. 2021, roč. 8, s. 1305-1309. ISSN 22147500. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.06.019> [cit. 2024-05-24].
- [9] MCMARTIN, Kenneth, Dag JACOBSEN a Knut Erik HOVDA. Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. *British Journal of Clinical Pharmacology*. **2016**, 81 (3), 505–515. Dostupné z: doi:10.1111/bcp.12824.
- [10] AASETH, Jan, Marit Aralt SKAUG, Yang CAO a Ole ANDERSEN. Chelation in metal intoxication—Principles and paradigms. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015, **31**, 260-266.
- [11] KOMATINENI, Deva Tulasi, Udaya Ratna KOLLI, Mohammed Bashir Abazar Elmamoon Ball ELSHEEP, Varshitha Reddy BALINENI, Keerthi Sri GUNDLA, Yousif Osman Salih SAEED, Jithendra CHIMAKURTHY a Ravindra Babu PINGILI. Antidotes and their Mechanism of Action: A Systematic Review. *Journal of Pharmaceutical Research International* [online]. 2022, 2022-05-17, 67-87 [cit. 2024-06-08]. ISSN 2456-9119. Dostupné z: doi:10.9734/jpri/2022/v34i38B36228.
- [12] HALL, Alan H., Jane SAIERS a Frédéric BAUD. Which cyanide antidote? *Critical Reviews in Toxicology* [online]. 2009, 2009-08-03, **39**(7), 541-552 [cit. 2024-06-16]. ISSN 1040-8444. Dostupné z: doi:10.1080/10408440802304944
- [13] VELEZ, Larissa I., Greene SHEPHERD, Yong Chan LEE a Daniel C. KEYES. Ethylene glycol ingestion treated only with fomepizole. *Journal of Medical Toxicology* [online].

2007, **3**(3), 125-128 [cit. 2024-06-25]. ISSN 1556-9039. Dostupné z: doi:10.1007/BF03160922

[14] AMADI, Cecilia Nwadiuto, Samuel James OFFOR, Chiara FRAZZOLI a Orish Ebere ORISAKWE. Natural antidotes and management of metal toxicity. *Environmental Science and Pollution Research* [online]. 2019, **26**(18), 18032-18052 [cit. 2024-06-23]. ISSN 0944-1344. Dostupné z: doi:10.1007/s11356-019-05104-2

[15] AASETH, Jan, Marit Aralt SKAUG, Yang CAO a Ole ANDERSEN. Chelation in metal intoxication—Principles and paradigms. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015, **31**, 260-266.

[16] URBAN, Michal; CAGÁŇOVÁ, Blažena; PLAČKOVÁ, Silvia; KURCOVÁ, Ivana; PELCLOVÁ, Daniela. Paracetamol poisonings in the Czech and Slovak Republic and N-acetylcysteine treatment. Data analysis. *Neuroendocrinology Letters*. 2014, **35** (2), 180-185.

[17] MARGERISON, James H. The effect of bemegride (“Megimide”) on normal people. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* [online]. 1958, **10**(3), 541-545 [cit. 2024-06-25]. ISSN 00134694. Dostupné z: doi:10.1016/0013-4694(58)90013-0

[18] MIRRAKHIMOV, Aibek E., Taha AYACH, Aram BARBARYAN, Goutham TALARI, Romil CHADHA a Adam GRAY. The Role of Sodium Bicarbonate in the Management of Some Toxic Ingestions. *International Journal of Nephrology* [online]. 2017, **2017**, 1-8 [cit. 2024-06-13]. ISSN 2090-214X. Dostupné z: doi:10.1155/2017/7831358

[19] McCutchen, T., M.D., & Gerancher, J. C., MD. (2008///Mar/Apr). Early intralipid therapy may have prevented bupivacaine-associated cardiac arrest. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, **33**(2), 178-80.

[20] REDDY, Sandesh D. a Doodipala Samba REDDY. Midazolam as an anticonvulsant antidote for organophosphate intoxication—A pharmacotherapeutic appraisal. *Epilepsia* [online]. 2015, **56**(6), 813-821 [cit. 2024-06-14]. ISSN 0013-9580. Dostupné z: doi:10.1111/epi.12989

[21] BERTELLI, G., D. DINI, G. B. FORNO, A. GOZZA, S. SILVESTRO, M. VENTURINI, R. ROSSO a P. PRONZATO. Hyaluronidase as an antidote to extravasation of Vinca alkaloids: Clinical results. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* [online]. 1994, **120**(8), 505-506 [cit. 2024-06-16]. ISSN 0171-5216. Dostupné z: doi:10.1007/BF01191807

[22] SAID, Rabih a Apostolia Maria TSIMBERIDOU. Pharmacokinetic evaluation of vincristine for the treatment of lymphoid malignancies. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* [online]. 2014, 2014-02-08, **10**(3), 483-494 [cit. 2024-06-16]. ISSN 1742-5255. Dostupné z: doi:10.1517/17425255.2014.885016

[23] WOZEL, V.E. Gottfried. Innovative Use of Dapsone. *Dermatologic Clinics* [online]. 2010, **28**(3), 599-610 [cit. 2024-06-16]. ISSN 07338635. Dostupné z: doi:10.1016/j.det.2010.03.014

[24] PRASAD, Rajniti, R. SINGH, O. P. MISHRA a Madhukar PANDEY. Dapsone induced methemoglobinemia: Intermittent vs continuous intravenous methylene blue therapy. *The*

- Indian Journal of Pediatrics* [online]. 2008, **75**(3), 245-247 [cit. 2024-06-16]. ISSN 0019-5456. Dostupné z: doi:10.1007/s12098-008-0053-2
- [25] HOOVER, Nancy G. a James D. FORTENBERRY. Use of Antivenin to Treat Priapism After a Black Widow Spider Bite. *Pediatrics*[online]. 2004, 2004-07-01, **114**(1), e128-e129 [cit. 2024-06-16]. ISSN 0031-4005. Dostupné z: doi:10.1542/peds.114.1.e128
- [26] JONES, Karrie R. Hydroxocobalamin (Cyanokit). *Advanced Emergency Nursing Journal* [online]. 2008, **30**(2), 112-121 [cit. 2024-06-23]. ISSN 1931-4485. Dostupné z: doi:10.1097/01.TME.0000319922.66978.96
- [27] LAVON, Ophir a Yedidia BENTUR. Does amyl nitrite have a role in the management of pre-hospital mass casualty cyanide poisoning? *Clinical Toxicology* [online]. 2010, 2010-07-24, **48**(6), 477-484 [cit. 2024-06-16]. ISSN 1556-3650. Dostupné z: doi:10.3109/15563650.2010.505573
- [28] ZHANG, Max Y., George J. DUGBARTEY, Smriti JURIASINGANI a Alp SENER. Hydrogen Sulfide Metabolite, Sodium Thiosulfate: Clinical Applications and Underlying Molecular Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2021, **22**(12) [cit. 2024-06-16]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22126452
- [29] *Ethanol* |  $C_2H_6O$  | *ChemSpider* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: [https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.682.html?rid=ff8875dd-5484-4c37-87c7-10784d2aa377&page\\_num=0](https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.682.html?rid=ff8875dd-5484-4c37-87c7-10784d2aa377&page_num=0)
- [30] *Fomepizole* |  $C_4H_6N_2$  | *ChemSpider* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.3289.html?rid=3b7f5152-7018-44c1-822f-57cec716c48a>
- [31] *Folinic acid* |  $C_{20}H_{23}N_7O_7$  | *ChemSpider* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: [https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.5784.html?rid=3ec1cd2f-0144-498b-bca2-c88bfd554be7&page\\_num=0](https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.5784.html?rid=3ec1cd2f-0144-498b-bca2-c88bfd554be7&page_num=0)
- [32] PUBCHEM. *Leucovorin* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135403648>
- [33] *Penicillamine* |  $C_5H_{11}NO_2S$  | *ChemSpider* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.5643.html?rid=db99fa63-ac43-49c1-bcbc-7d11c3f94430>
- [34] *Succimer* |  $C_4H_6O_4S_2$  | *ChemSpider* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: [https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.8988.html?rid=f159e8b6-683c-40fe-a67f-5697980a6a80&page\\_num=0](https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.8988.html?rid=f159e8b6-683c-40fe-a67f-5697980a6a80&page_num=0)
- [35] PUBCHEM. *Dimercaprol* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3080>
- [36] PUBCHEM. *Acetylcysteine* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12035>
- [37] PUBCHEM. *Physostigmine* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5983>

- [38] *Atropine* |  $C_{17}H_{23}NO_3$  | *ChemSpider* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.10194105.html?rid=73363853-c00d-4779-a1ad-f1964add9ed8>
- [39] *Flumazenil* |  $C_{15}H_{14}FN_3O_3$  | *ChemSpider* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.3256.html?rid=9bdf5884-b127-4ee9-b6fb-d4dbf56dbeef>
- [40] PUBCHEM. *Naloxone* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284596>
- [41] (-)-*L-Carnitine* |  $C_7H_{15}NO_3$  | *ChemSpider* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.10455.html?rid=61e74edd-4a1a-41c9-887c-d6dabf97f0ec>
- [42] *Bemegride* |  $C_8H_{13}NO_2$  | *ChemSpider* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.2220.html?rid=e3b1e8b1-fe08-471f-84f5-2695839d535b>
- [43] PUBCHEM. *Pilocarpine* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5910>
- [44] PUBCHEM. *Propranolol* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4946>
- [45] *Sodium bicarbonate* |  $CHNaO_3$  | *ChemSpider* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.8609.html?rid=aa41b0bd-e054-433b-8bf7-b5e4982538f8>
- [46] PUBCHEM. *Esmolol* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/59768>
- [47] *Phentolamine* |  $C_{17}H_{19}N_3O$  | *ChemSpider* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.5571.html?rid=2621950b-5fe9-42cd-8efd-2d95854d1e36>
- [48] PUBCHEM. *Cyproheptadine* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2913>
- [49] PUBCHEM. *Midazolam* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4192>
- [50] PUBCHEM. *Glucagon* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16132283>
- [51] *Octreotide* |  $C_{49}H_{66}N_{10}O_{10}S_2$  | *ChemSpider* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: [https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.395352.html?rid=39451a9c-6bab-44fb-a6f6-0a25a13d45bb&page\\_num=0](https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.395352.html?rid=39451a9c-6bab-44fb-a6f6-0a25a13d45bb&page_num=0)
- [52] PUBCHEM. *Insulin* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/70678557>

- [53] PUBCHEM. *Calcium Chloride* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284359>
- [54] *Molecular oxygen | O2 | ChemSpider* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: [https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.952.html?rid=9706fded-81b4-4e17-b184-4f8d439abeb0&page\\_num=0](https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.952.html?rid=9706fded-81b4-4e17-b184-4f8d439abeb0&page_num=0)
- [55] PUBCHEM. *Pyridoxine* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1054>
- [56] *2,4-bis(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-oxobutanoic acid | C18H14O7 | ChemSpider* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: [https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.259688.html?rid=935ceaf3-45ae-476f-baa5-67845ace851e&page\\_num=0](https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.259688.html?rid=935ceaf3-45ae-476f-baa5-67845ace851e&page_num=0)
- [57] *Methylene Blue | C16H18ClN3S | ChemSpider* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: [https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.5874.html?rid=f012747f-a735-480b-a158-26215aa79531&page\\_num=0](https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.5874.html?rid=f012747f-a735-480b-a158-26215aa79531&page_num=0)
- [58] PUBCHEM. *Carbon* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5462310>
- [59] PUBCHEM. *Pentyl nitrite* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10026>
- [60] PUBCHEM. *Hydroxocobalamin* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44475014>
- [61] PUBCHEM. *Sodium Thiosulfate* [online]. [vid. 2024-06-24]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24477>

## Příloha

Tabulka 1. Vlastnosti vybraných antidot, dávkování a způsob podání

antidotum	molární hmotnost (g/mol)	rozpustnost	dávkování	způsob podání	zdroj
ethanol	46,068	mísitelný s vodou	podle stavu pacienta	infuze, <i>per os</i>	[2, 29]
fomepizol	82,104	H <sub>2</sub> O: 146 mg/ml	15 mg/kg po dobu 30 minut	i. v.	[2, 30]
kyselina folinová	473,439	H <sub>2</sub> O: 100 mg/ml	podle stavu pacienta	i. m., i. v., <i>per os</i>	[2, 31, 32]
D-penicilamin	149,211	DMSO: 17 mg/ml	podle stavu pacienta	<i>per os</i> , parenterálně	[15, 33]
sucimer	182,218	–	podle stavu pacienta	–	[34]
dimerkaprol	124,220	H <sub>2</sub> O: 8,7 g/100ml	podle stavu pacienta	i. m.	[2, 35]
<i>N</i> -acetylcystein	163,197	H <sub>2</sub> O: 0,2 g/ml	podle stavu pacienta	i. v.	[2, 36]

antidotum	molární hmotnost (g/mol)	rozpustnost	dávkování	způsob podání	zdroj
fysostigmin	275,351	v dichlormethanu, etheru	1–2 mg	i. v.	[2, 37]
atropin	289,369	H <sub>2</sub> O: 2,52 mg/ml	1–2 mg	i. v., i. m.	[2, 38]
flumazenil	303,288	DMSO: 25 mmol/l, ethanol: 5 mmol/l	max. 2 mg	i. v.	[2, 39]
naloxon	327,380	v chloroformu	podle stavu pacienta	i. v., i. m., subkutánně intraoseálně	[2, 40]
L-karnitin	161,199	DMSO: 12 mg/ml, H <sub>2</sub> O: 32 mg/ml	100 mg, následně 3 g/8 h	i. v.	[2, 41]
bemigril	155,194	DMSO: 10 mmol/l	podle stavu pacienta	–	[11, 42]
pilokarpin	208,260	v ethanolu, diethyletheru	5–7,5 mg	<i>per os</i>	[11, 43]
propranolol	259,348	61,7 mg/l	1–4 mg/ml	<i>per os</i> , i. v.	[11, 44]
hydrogenuhličitan sodný	84,007	H <sub>2</sub> O: 1 mol/l	650 mg/ml	<i>per os</i> , i. v.	[15, 45]

<b>antidotum</b>	<b>molární hmotnost (g/mol)</b>	<b>rozpustnost</b>	<b>dávkování</b>	<b>způsob podání</b>	<b>zdroj</b>
esmolol	295,379	–	0,0025–0,05 mg/min	i. v.	[11, 46]
fentolamin	281,352	–	2–5 mg	i. v.	[11, 47]
cyproheptadin	287,404	methanol: 0,67 g/ml	4 mg, 0,4 mg/ml	<i>per os</i> , i. v.	[11, 48]
intralipid	–	–	1,5 ml/kg, poté 0,25 ml/kg po 30–60 minut	i. v.	[19]
midazolam	325,773	–	1–2 mg/ml	<i>per os</i> , i. v.	[11, 49]
glukagon	3482,700	nerozpustný ve vodě	5–10 mg	i. v.	[11, 50]
oktreotid	1019,239	–	20 mg, 0,05 mg/ml	<i>per os</i> , i. v.	[11, 51]
digoxin imunní Fab	–	–	40 mg	i. v.	[11]
insulin	5794,000	–	podle stavu pacienta	–	[52]

<b>antidotum</b>	<b>molární hmotnost (g/mol)</b>	<b>rozpustnost</b>	<b>dávkování</b>	<b>způsob podání</b>	<b>zdroj</b>
chlorid vápenatý	110,980	H <sub>2</sub> O: 81,3 g/100 g	podle stavu pacienta	–	[53]
kyslík	31,999	–	podle stavu pacienta	–	[54]
pyridoxin	169,180	H <sub>2</sub> O: 79 mg/ml	podle stavu pacienta	–	[55]
hyaluronidasa	53 871,080	–	15 U/ml	i. v.	[11, 56]
methylenová modř	319,852	DMSO: 10 mmol/l, H <sub>2</sub> O: 10 mol/l	5 mg/ml	i. v.	[11, 57]
polyvalentní imunní Fab	–	–	20 ml/h	i. v.	[11]
aktivní uhlí	12,011	nerozpustné ve vodě	25–100 mg	<i>per os</i>	[11, 58]
antivenin	–	–	podle stavu pacienta	–	–
dusitan amylnatý	117,150	málo rozpustný ve vodě	podle stavu pacienta	–	[59]

<b>antidotum</b>	<b>molární hmotnost (g/mol)</b>	<b>rozpustnost</b>	<b>dávkování</b>	<b>způsob podání</b>	<b>zdroj</b>
hydroxykobalamin	1346,400	mírně rozpustný v nižších alifatických alkoholech	max. 10 g	i. v.	[13, 60]
thiosíran sodný	158,110	H <sub>2</sub> O: 0,01 g/ml	podle stavu pacienta	–	[61]

DMSO-dimethylsulfoxid

