

## Strani

## Od 1–173

1	▶ Uvodnik
3	▶ Diagnostika in zdravljenje akutne zastrupitve – Martin Možina
19	▶ Dekontaminacija in eliminacija strupov – Martin Možina, Marija Jamšek
29	▶ Antidoti – Martin Možina, Damjan Grenc
39	▶ Zastrupitve s psihotropnimi zdravili – Damjan Grenc
49	▶ Zastrupitve s heroinom, kokainom, amfetamini, kanabisom, gamahidroksibutiratom in dietilamidom lizergične kisline – Miran Brvar
59	▶ Zastrupitve z neopioidnimi analgetiki – Lucija Šarc, Marija Jamšek
65	▶ Zastrupitve z antiepileptiki – Lucija Šarc, Marija Jamšek
69	▶ Zastrupitve s plini – Andreja Sinkovič
77	▶ Zastrupitev s pesticidi – Andrej Markota, Andreja Sinkovič
83	▶ Toksikologija (težkih) kovin – Katarina Černe
101	▶ Diagnostika in zdravljenje zastrupitev s kovinami – Marija Jamšek, Lucija Šarc
115	▶ Toksikokinetika in toksikodinamika zastrupitev z organskimi topili – Mojca Lunder, Lovro Žiberna
129	▶ Diagnostika in zdravljenje zastrupitev z organskimi topili – Marija Jamšek, Lucija Šarc
137	▶ Zastrupitve z gobami – Simona Kirbiš, Andreja Sinkovič
145	▶ Ugrizi strupenih kač – Damjan Grenc
153	▶ Poročila
161	▶ Novice
169	▶ Seznam diplomantov

Strani	Od 1–173
1	▶ Uvodnik
3	▶ Diagnostika in zdravljenje akutne zastrupitve – Martin Možina
19	▶ Dekontaminacija in eliminacija strupov – Martin Možina, Marija Jamšek
29	▶ Antidoti – Martin Možina, Damjan Grenc
39	▶ Zastrupitve s psihotropnimi zdravili – Damjan Grenc
49	▶ Zastrupitve s heroinom, kokainom, amfetamini, kanabisom, gamahidroksibutiratom in dietilamidom lizergične kisline – Miran Brvar
59	▶ Zastrupitve z neopioidnimi analgetiki – Lucija Šarc, Marija Jamšek
65	▶ Zastrupitve z antiepileptiki – Lucija Šarc, Marija Jamšek
69	▶ Zastrupitve s plini – Andreja Sinkovič
77	▶ Zastrupitev s pesticidi – Andrej Markota, Andreja Sinkovič
83	▶ Toksikologija (težkih) kovin – Katarina Černe
101	▶ Diagnostika in zdravljenje zastrupitev s kovinami – Marija Jamšek, Lucija Šarc
115	▶ Toksikokinetika in toksikodinamika zastrupitev z organskimi topili – Mojca Lunder, Lovro Žiberna
129	▶ Diagnostika in zdravljenje zastrupitev z organskimi topili – Marija Jamšek, Lucija Šarc
137	▶ Zastrupitve z gobami – Simona Kirbiš, Andreja Sinkovič
145	▶ Ugrizi strupenih kač – Damjan Grenc
153	▶ Poročila
161	▶ Novice
169	▶ Seznam diplomantov



## Spoštovane bralke in bralci!

Slovenski izrazi v medicinski literaturi – zakaj so potrebni? Zakaj namesto »diabetes« pisati »sladkorna bolezen«, zakaj namesto »prevalenca« uporabljati »obolevnost«? Pisici člankov, ki sodelujejo z nami, vedo, da pri urejanju člankov dosledno zahtevamo, da tujke slovenijo. Marsikdo se pri tem sprašuje o smiselnosti takega početja. Zakaj uporabiti (kdaj tudi nekoliko prisiljen in neposrečen) slovenski izraz, ko pa vsak bralec razume ničkolikokrat uporabljeno strokovno tujko? Te so tako ali tako večinoma izpeljane iz »uradnega jezika medicine« – latinščine, v določenih primerih pa so izrazi povzeti po anglosaški literaturi.

Po mnenju našega uredništva je eno ključnih poslanstev naše revije, da skrbi za ohranjanje in razvoj lepega slovenskega jezika. Zahteva po slovenjenju izhaja iz skrbi, da v medicini slovenščina ne bi obtičala na ravni jezika za osnovno vsakdanje sporazumevanje, ampak da bi se tudi na tem področju razvijala, prenavljala in rojevala nove strokovne izraze. Kakšen smisel ima pisanje, v katerem so slovenski samo še vezniki in različne oblike glagola biti, vse drugo pa tujke? Na tak način klestimo v besedilu lastni materni jezik in ga postavljamo v podrejen položaj.

Potrudimo se in vsaj v tiskani besedi dosledno uporabljamo slovenščino! V vzpodbudo naj nam bo, kako je beseda »zgoščena« vsaj v določenem obsegu nadomestila zelo popularno besedo »CD«. To dokazuje, da je jezik živ, da se razvija. Morda bo kdo zamahnil z roko, češ naj se s temi vprašanji ukvarjajo zgolj študenti in diplomanti Filozofske fakultete. Vendar je tako prepričanje zmotno. Jezik ni zgolj akademska raziskovalna disciplina, živ je toliko, kolikor mu pustimo dihati. Kolikor mu pustimo prodirati v vsa področja življenja in znanosti. Če ne mi, ki se ukvarjamo s pisanjem in izdajanjem člankov, učbenikov, skript, kdo bo skrbel za to? Zato za vsako tujko skušajmo najti ustrezno slovensko besedo in upajmo, da se bo vsaj katero od predlaganih nadomestil »prijelo«. Čas bo že pokazal, ali smo s tem pretiravali; jezik namreč sam »izobči« izraz, ki je neustrezen, neživljenjski.

Od razmišljanja o jezikovnem poslanstvu pa k sami reviji, ki je pred Vami. Letošnji letnik

začenjamo z izdajo tematske številke, ki je v celoti posvečena toksikologiji. Člankov se je po zaslugi piscev nabralo toliko, da presegaajo običajen obseg revije, zato smo izdali dvojno številko.

Za pripravo tematske številke s tega področja smo se odločili predvsem zato, da bi tako na enem mestu zbrali članke, s katerimi si bodo študenti lahko pomagali pri študiju določenih poglavij iz farmakologije z eksperimentalno toksikologijo in sodne medicine. Ker pa je večina naših bralcev že davno zapustila študentske klopi, smo se potrudili, da revijo naredimo zanimivo tudi zanje. Članki tako vključujejo osnove delovanja toksinov kot tudi klinično sliko, diagnostične postopke in zdravljenje zastrupitev. Na tem mestu bi se rad iskreno zahvalil vsem piscem, ki so se z veseljem in zavzetostjo pridružili našemu projektu in napisali izredno kvalitetne članke.

V letošnjem letu se bomo tako kot do sedaj v prvi vrsti trudili našim bralcem prinašati zanimive in berljive članke s področja medicine in sorodnih znanosti. Prav tako bomo začeli zbirati članke za novo tematsko številko, njena vsebina pa naj zaenkrat še ostane skrivnost. Od letošnjega leta naprej Vam bomo branje popestrili tudi s študijami kliničnih primerov.

Z novim letnikom smo prenovili in posodobili tudi naš »naročniški oddelek«. Odločili smo se, da ob izidu prve številke vsem naročnikom, tudi študentom, pošljemo položnice za novi letnik in Vam tako še bolj olajšamo sodelovanje z nami.

V začetku maja je začela delovati naša prenovljena spletna stran, ki jo najdete na našem starem spletnem naslovu [www.medrazgl.si](http://www.medrazgl.si). Od sedaj ima privlačnejšo grafično podobo in omogoča uporabo nekaterih novih orodij. Na njej je možno iskati med vsemi članki, ki so bili objavljeni v Medicinskih razgledih od leta 1990 naprej. Nekateri od teh člankov so na tej strani objavljeni v celoti in sklenili smo, da bomo na spletu objavili vsako revijo po dveh letih od njenega izida. Lepo vabljeni k obisku.

Črt Jamšek,

glavni urednik Medicinskih razgledov



Martin Možina<sup>1</sup>

# Diagnostika in zdravljenje akutne zastrupitve

## *Diagnostics and Treatment in Acute Poisoning*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** zastrupitev – diagnostika – zdravljenje

Nagel razvoj v zadnjih desetletjih je poleg že dolgo znanih toksičnih učinkov rastlin in živali prinesel milijone novih molekul, strupenih kemikalij, zdravil in potencialno toksičnih proizvodov, hkrati pa tudi zastrupitve z njimi. Akutne zastrupitve zavzemajo pomembno mesto v urgentnih ambulantah, tako zaradi pogostnosti kakor tudi pestrosti njihove etiologije in klinične slike. Osnovna načela diagnostike in zdravljenja zastrupljenih oseb so podobna kot pri obravnavi drugih bolezni, vendar pa imajo tudi nekatere posebnosti. Usoda zastrupljenih se odloča v prvih minutah oziroma urah po izpostavi strupu, zato morajo biti ukrepi hitri, pravilni in v pravilnem zaporedju. Vsak zdravnik, ki se pri svojem delu srečuje z akutnimi zastrupitvami, mora dobro poznati najpogostejše strupe, zastrupitve z njimi in nujne ukrepe, vključno z metodami za odstranitev strupov iz telesa ter uporabo najnujnejših antidotov.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** poisoning – diagnosis – therapy

In addition to well known toxic plants and animals, rapid development in the last decades has produced millions of new molecules, toxic chemicals, drugs and potentially toxic products, which can give rise to poisoning cases. Acute poisonings take an important place in emergency rooms, whether by their prevalence or by their varied etiology and clinical presentation. The basic principles of the diagnostics and treatment of poisoning are similar to those in other diseases, but they have certain specific characteristics. The fate of a poisoned victim is determined by the use of adequate measures in the first few minutes or hours after exposure to the poison. Therefore, all measures must be quick, correct and performed in a proper sequence. Doctors who are treating patients with acute poisoning must be familiar with the most common poisons and the type of poisoning they cause, as well as with specific emergency procedures, including the methods for primary poison elimination and the use of emergency antidotes.

---

<sup>1</sup> Prim. Martin Možina, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

## UVOD

Živimo v času naglega razvoja, v katerem nas potencialno toksične snovi in predmeti obdajajo tako rekoč od spočetja naprej, na vsakem koraku in v vsakem trenutku. Brez njih si današnjega življenja ne moremo predstavljati. Potencialno nevarne toksične proizvode najdemo v vsakem domu: čistila, detergenti, kozmetika, dezodoranti, loščila; tu so še biocidi, fitofarmaceutska sredstva, prehranski dodatki, tekoča goriva itd. Ne nazadnje so tudi zdravila kemične snovi – v zadnjem stoletju so pomembno prispevala k hitrejšemu zdravljenju, boljšemu preživetju, večji kakovosti življenja in daljši življenjski dobi. A so hkrati pokazala tudi na drugo plat medalje – na svoje neželene učinke oziroma toksičnost. V Sloveniji je bilo v letih 2001–2005 med odraslimi zastrupljenimi kar 67 % oseb, ki so se zastrupile z zdravili (1).

Pri pravilnem ravnanju s potencialno toksičnimi proizvodi je tveganje toksičnosti še sprejemljivo, že manjši odkloni od normalnega ravnanja pa lahko povzročijo zastrupitev. Zastrupitve lahko povzročajo kemikalije, zdravila, rastlinski in živalski strupi.

Po definiciji so strupi snovi, ki na kemičen način škodljivo vplivajo na organizme (2). Paracelsus je že v 16. stoletju zapisal: »Vse je strup in nič ni neškodljivo, samo odmerek loči zdravilo od strupa.«

Kadar strup povzroči določeno okvaro, govorimo o zastrupitvi. Ta je lahko akutna ali kronična. Škodljivi učinki na zdravje ljudi se lahko včasih pokažejo šele po daljšem obdobju (npr. kot rakotvorno, mutageno in teratogeno delovanje ter zmanjšanje plodnosti). Strupenost snovi in njihovih presnovkov je lahko posledica njihovega škodljivega vpliva na različne dele posameznih celic, medsebojnega delovanja s fiziološkimi procesi znotraj celičnih struktur ali posledica neposrednega kemičnega delovanja na tkiva.

Z izrazom zastrupitev (intoksikacija) označujemo nenamerne (akcidentalne) in namerne (suicidne, homicidne oziroma kriminalne) zastrupitve, ne glede na vrsto strupa.

Z izrazom predoziranje pa bomo opredelili predvsem nenamerne, zmotne prekoračitve terapevtične doze zdravil in drog s toksiško simptomatiko (2, 3).

Toksikologija je izrazito interdisciplinarna veda. Zastrupitve pri ljudeh obravnava klinična toksikologija. Pri zastrupitvah na delovnem mestu se vključuje industrijska oz. profesionalna toksikologija. Toksične vplive na okolje proučuje ekotoksikologija. Pri kriminalnih zastrupitvah sodeluje tudi forenzična toksikologija.

Škodljivi neželeni učinki zdravil (angl. *adverse drug reaction*) so po opredelitvi v predpisih Evropske unije tiste reakcije na zdravilo, ki so škodljive in nenamerne in se pojavijo pri uporabi običajnih odmerkov pri ljudeh za preprečevanje, diagnosticiranje ali zdravljenje bolezni, korekcijo ali modifikacijo fizioloških funkcij (4). Čeprav neželene učinke povzročajo kemične snovi (večina zdravil), jih v ožjem pomenu besede ne štejemo med zastrupitve, temveč v samostojno skupino.

## RAZVOJ KLINIČNE TOKSIKOLOGIJE

Zadnjih nekaj desetletij je na hiter razvoj klinične toksikologije vplivalo več ključnih dejavnikov:

- naglo naraščanje števila novih kemičnih spojin,
- njihova pretirana uporaba (npr. uporaba pesticidov v procesu predelave hrane),
- njihova pogosto nepravilna uporaba,
- neustrezno skladiščenje in transport.

Ocenjujejo, da je danes znanih okoli 8 milijonov raznih kemičnih spojin, od tega se jih v komercialne namene uporablja okoli 60.000, in to v obliki skoraj treh milijonov različnih vrst kemičnih izdelkov. Kar tretjina le-teh se vsako leto spremeni po kakovostni ali količinski sestavi, po imenu ali se pojavi v obliki popolnoma novih spojin in izdelkov.

Na porast zastrupitev vpliva tudi vse večje število različnih zdravil (npr. psihofarmakov, antiaritmikov, analgetikov ipd.), vse večje količine nevarnih oziroma potencialno nevarnih kemikalij v domačem okolju (čistila, topila, pesticidi, zdravila, kisline, lugji, sredstva proti zmrzovanju), kjer pomenijo glavni vir naključnih zastrupitev, zlasti pri otrocih.

Statistike poročajo o naglem širjenju in zlorabi alkohola, tobaka, pomirjeval, heroina, metadona, amfetaminov, kokaina, kanabisa

in drugih psihoaktivnih snovi, ki vodijo v zasvojenost in postajajo ne samo medicinski problem v ožjem smislu, temveč tudi psihosocialni in ekonomski problem. Neredke so tudi množične nesreče z nevarnimi kemičnimi snovmi, ki so vse številnejše kljub modernim tehnologijam, ki naj bi zagotovile popolno varnost tehnoloških procesov sinteze, predelave in transporta strupov.

Za večino kemičnih snovi še niso raziskali njihovih škodljivih vplivov pri akutnih, še manj pa pri kroničnih izpostavah in zastrupitvah pri človeku. Rezultati raziskav na živalih so sicer poučni, vendar njihovih izsledkov ne moremo vedno in v vseh pogledih »preslikavati« na človeka. Veliko neznanko in hkrati strah vzbujajo nekateri podatki o poznih učinkih kemikalij, ki se pri preiskavah akutne toksičnosti niso izkazale kot zelo strupene in ki škodljive učinke pokažejo šele po več letih ali desetletjih, predvsem v obliki raka-vih obolenj (kancerogeni), sprememb v genski zasnovi (mutageni) in razvojnih anomalij (teratogeni).

Mnoge strupe že razvrščajo na listo potencialnih povzročiteljev endokrinih motenj (npr. poliklorirani bifenili (PCB)), vse bolj se proučuje tudi škodljiv učinek kemikalij na plodnost.

Zastrupitve so glede na klinično sliko lahko podobne običajnim boleznim. Na akutno zastrupitev moramo pomisliti pri bolniku v šoku, z moteno zavestjo ali slabostjo, krči, bruhanjem in drisko ali z motnjami srčnega ritma ter znaki popuščanja srca, ki jih ne moremo pripisati nobenemu drugemu znatnemu obolenju, zlasti pri poprej zdravem človeku (5). Za akutne zastrupitve je značilno tudi hitro spreminjanje klinične slike v smislu izboljšanja ali poslabšanja. Le redke zastrupitve potekajo »tipično«, kot je navedeno v učbenikih. Atipične slike najdemo zlasti pri zelo blagih in na drugi strani pri zelo hudih zastrupitvah, pri kombiniranih zastrupitvah (kjer se učinek več toksičnih snovi lahko kombinira, oslabi ali potencira in spremeni klinično sliko) in pri zastrupitvah bolnikov s predhodnimi hudimi obolenji osrednjega živčevja, srca, dihal, prebavil, sečil ali presnove. Zato vsaka zastrupitev pomeni nekakšen unikat, katerega diagnozo, zdravljenje in prognozo je treba obravnavati individualno.

Zastrupitve so pogoste pri psihiatričnih bolnikih, neredko so povezane tudi s poškodbami, hipotermijo, hipertermijo in nekaterimi motnjami presnove (npr. hipoglikemijo), kar vse vpliva na klinično sliko.

Med stanji, ki zaradi svoje narave ali klinične teže zahtevajo zdravljenje v bolnišnici, predstavljajo zastrupitve le majhen delež, vendar zaradi njihove raznolikosti v diferencialni diagnostiki obolenj različnih vej medicine (interne medicine, nevrologije, psihiatrije, tudi kirurgije in nalezljivih bolezni) zavzema jo pomembno mesto.

## EPIDEMIOLOGIJA

Statistični podatki o zastrupitvah v različnih državah so zelo raznoliki tako v absolutnih kot relativnih merilih, še posebno pomanjkljivi so v nerazvitih deželah. Vendar tudi v najbolj razvitih državah priznavajo, da so registrirane oziroma prijavljene zastrupitve, kljub strogim predpisom za njihovo evidentiranje, verjetno le vrh ledene gore in ne odsevajo resničnega stanja.

Po ocenah je bilo v Sloveniji v preteklem obdobju preko 1000 zastrupitev letno, ki so jih obravnavali v bolnišnicah. Med njimi so najpogostejše zastrupitve z zdravili (dve tretjini) (1).

Umrljivost znaša približno 16/1000 v bolnišnici zdravljenih zastrupljenec, največja specifična smrtnost je pri zastrupitvah s kemikalijami (31/1000), najmanjša pri zastrupitvah z zdravili (7/1000).

Po statističnih podatkih je dobra polovica zastrupitev pri odraslih naključnih, polovica pa samomorilnih. Podobna razmerja ugotavljajo tudi v drugih državah. Med odraslimi, ki so se zastrupili v samomorilne namene, je bilo kar 85 % zastrupitev z zdravili (1).

Zaskrbljujoč je delež zastrupitev pri otrocih. V Združenih državah Amerike kar 85 % vseh posvetovanj v toksikoloških informacijskih centrih poteka prav zaradi izpostave oziroma zastrupitev otrok, med katerimi jih je tri četrtine mlajših od 5 let! Večinoma gre za blažje zastrupitve ali za zaužitje nestrupenih snovi, za katere zdravljenje v bolnišnici še ni potrebno.

Polovica otrok se zastrupi z zdravili. Najpogosteje je kraj zastrupitve pri otrocih in



odraslih dom (72%), kuhinja (40%), kopalnica (20%) ali spalnica (12%). Domače okolje je najpogostnejše mesto za akutne zastrupitve, za kronične pa delovno mesto (2).

Po letu 1980 v skupini bolnikov od 2 do 30 let zasedajo akutne zastrupitve največji delež med akutnimi obolenji na urgentnih oddelkih v razvitih državah, v deželah v razvoju pa takoj za nalezljivimi obolenji.

Leta 2005 je v ZDA zaradi zastrupitev umrlo skoraj 33.000 oseb, od tega 72% nenamerno, 18% namerno, v 10% pa vzrok ni bil jasen. Leta 2006 je bilo skoraj 2 milijona oseb izpostavljenih strupom; več kot 700.000 nenamerno zastrupljenih oseb obravnavanih na urgentnih oddelkih, od teh je bilo 25% sprejetih na bolnišnično zdravljenje.

Od 221.000 namernih zastrupitev jih je kar 75% potrebovalo zdravljenje v bolnišnici. Smrtnost v tej skupini je bila 3%. V tem letu so v ZDA registrirali tudi 89 smrti zaradi kriminalne zastrupitve (umorov) (6).

## DIAGNOSTIKA

Klinična slika akutnih in kroničnih zastrupitev je lahko zelo podobna številnim drugim obolenjem, zato jih neredko spregledamo. Na zastrupitev bomo pomislili, kadar se bodo pri sicer zdravem človeku nenadoma pojavili znaki šoka, motene zavesti, krči, slabost, bruhanje, driska, motnje vida, mravljinčenje, ohromelost, težko dihanje ali občutek hitrega, počasnega ali nerednega utripanja srca ali znaki, ki jih ni možno pripisati drugi bolezni. Pri vseh zastrupljenih moramo vedno upoštevati možnost drugih sočasnih obolenj, ki lahko zvečajo tveganje zapletov in vplivajo na izhod zastrupitve (2, 3, 7). Diagnostika zastrupitev poteka po enakih načelih kot diagnostika drugih obolenj:

- anamneza,
- klinična slika in
- laboratorijske preiskave.

### Anamneza

Natančna anamneza je tudi pri zastrupitvah temelj diagnoze. Dobra anamneza ni le metoda, s katero lahko izključimo ali potrdimo sum na določeno obolenje, ampak je tudi hitra in dokaj zanesljiva metoda za razpoznavanje

akutnih in kroničnih zastrupitev. Hitrost in natančnost zbiranja anamnestičnih podatkov je zlasti pomembna pri urgentnih zastrupitvah, kjer lahko pride z odlašanjem zdravljenja do nepopravljivih posledic in ogrožanja drugih ljudi v okolici. Z zbiranjem anamnestičnih podatkov ne smemo odlašati, saj se klinična slika lahko hitro spreminja. Bolnik, ki je ob prvem pregledu morda še pri zavesti, je lahko že v zelo kratkem času nezavesten ali pa je zaradi poslabšanja kliničnega stanja toliko prizadet, da ne more več povedati ustreznih podatkov.

Pri sumu na zastrupitev moramo čim prej najti odgovore na naslednja vprašanja:

- *Kdo je bolnik?* Identiteta bolnika je na prvi pogled nepomemben administrativni podatek, pri zastrupitvi pa je zelo pomembna za iskanje dodatnih podatkov pri očividnih, sodelavcih ali zdravstvenih ustanovah (npr. psihiatričnih). Na ta način lahko dobimo v lokalni lekarni podatek, kdaj in katera zdravila je nedavno dvignil bolnik, saj obstaja večja verjetnost, da je prav z njimi poskušal napraviti samomor. Pri zastrupljenih otrocih je važen tudi podatek o njihovi starosti, kajti nekatere zastrupitve (npr. z zeleno mušnico) potekajo huje pri dojenčkih in majhnih otrocih. Starost in telesna teža ter pri majhnih otrocih površina so koristni podatki pri določanju odmerkov antidotov in drugih nujnih zdravil.
- *Kateri strup je vzrok zastrupitve?* Na omejeno vprašanje pogosto ne dobimo takojšnjega odgovora, vendar moramo biti pri njegovem iskanju zelo vztrajni in natančni, saj je to najvažnejši podatek za celoten nadaljnji potek obravnave bolnika.

Če bolnik sam ne ve, ne more ali noče povedati, za kakšen strup gre, moramo na strup sklepati posredno iz okoliščin: po ostankih zdravil v bližini, embalaži, razliti tekočini, steklenicah, vonju v prostoru – vse to nam mora vzbuditi sum, da gre za zastrupitev. Na verjetnost zastrupitve z ogljikovim monoksidom kaže tudi odprta pipa za plin pri plinskem štedilniku, vključen avtomobilski motor v zaprti garaži ali zadimljen prostor zaradi požara.

Ostanki embalaže v bližini prizadete osebe so koristni za diagnostiko, vendar nas lahko včasih tudi zavedejo pri iskanju vzroka

zastrupitve, saj ni nujno, da je bolnik iz najdene embalaže dejansko zaužil strup. To še posebej velja za otroke, ki jih najdejo polite in z embalažo strupenih snovi v rokah. Tudi v steklenici s popolnoma jasnim napisom ni vedno tekočina, ki jo nalepka deklarira. Zato je zelo pomembno, da vse sumljive predmete, zdravila, embalažo, prospekte, steklenice in druge posode s sumljivo vsebino zberemo in jih skupaj z bolnikom pošljemo v bolnišnico. Le natančna toksikološka analiza prinesenih vzorcev strupov in analiza telesnih tekočin bosta potrdili ali ovrgli sum na določeno zastrupitev! Našteti vzorci strupov so še posebej pomembni za dokaz morebitne kriminalne zastrupitve.

Toksikološke analize neznanih strupov so zamudne, zato moramo do njihovih dokončnih izvidov ukrepati na osnovi anamnestičnih podatkov, klinične slike in izvidov tistih laboratorijskih preiskav, ki posredno potrjujejo zastrupitve (npr. znižana aktivnost holinesteraze pri zastrupitvi z organofosfatnimi insekticidi).

- *Koliko strupa je bolnik zaužil? Kako dolgo je bil v stiku z določenim strupom?* Odgovor na obe vprašanji je v tesni povezavi z odgovorom na vprašanje, kaj je zaužil. Količina strupa (pravilna ocena požirkov, števila manjkajočih tablet, količina manjkajoče tekočine ipd.) in čas izpostavljenosti sta pomembna dejavnika poteka klinične slike, obsega in intenzivnosti terapevtskih ukrepov in prognoze.
- *Kdaj je bolnik zaužil strup?* Odgovor na to vprašanje je pomemben za oceno resnosti klinične slike v določenem trenutku. Hkrati služi za merilo izbire terapevtskih ukrepov in prognoze, zlasti če so nam na voljo tudi vsi potrebni farmakokinetični oziroma toksikokinetični podatki. Če je od zastrupitve minilo več časa, kot je običajno potrebno za največjo možno absorpcijo, doseganje najvišje koncentracije v krvi in največji možni učinek, potem ne pričakujemo več resnejšega poslabšanja klinične slike zaradi samega strupa. Možno pa je poslabšanje zaradi različnih zapletov. Do obdobja, v katerem pričakujemo izražanje največjega možnega toksičnega učinka, moramo bolnika skrbno nadzorovati in

pravočasno ukrepati v skladu z razvojem klinične slike, laboratorijskimi izvidi in koncentracijami strupa v krvi.

Oceno ogroženosti lahko olajšajo posebne tabele ali posebni nomogrami za nekatere najbolj pogoste zastrupitve, npr. za acetylsalicilno kislino, acetaminofen, digoksin ali parakvat. Še natančnejšo oceno trenutne bolnikove ogroženosti omogočajo primerjave sočasnih koncentracij strupa v krvi in urinu (npr. zastrupitve z etanolom). Če je npr. koncentracija strupa v urinu višja kot v krvi, potem že poteka eliminacijska faza zastrupitve in je poslabšanje klinične slike le malo verjetno. Čas zastrupitve je pomemben tudi za načrtovanje najprimernejših časov odvzema oziroma za načrtovanje najprimernejših časovnih presledkov za naslednje odvzeme vzorcev krvi in/ali drugih telesnih tekočin. Ti podatki služijo tako za določanje vsakokratne koncentracije strupa, pa tudi za oceno uspešnosti zdravljenja.

- *Kako je strup vstopil v telo? Z zaužitjem, z vdihavanjem, skozi kožo ali morda z injiciranjem?* Tudi ta podatek skupno s toksikokinetičnimi podatki in klinično sliko pomaga k natančnejši opredelitvi trenutne zastrupljenčeve ogroženosti. Po inhalaciji ali intravenskem dajanju zdravila ali strupa se največji učinek lahko pokaže že v nekaj minutah. Pri perkutani in peroralni zastrupitvi je potrebno več časa, da pride do največjega možnega toksičnega učinka, običajno več ur. Absorpcija strupa pri subkutanem (piki žuželk, pajkov, kač) ali intramuskularnem vnosu (injekcija) je lahko nepredvidljiva in odvisna od številnih dejavnikov, od katerih sta najpomembnejša prekrvljenost območja in stanje hemodinamike.
- *Kje je prišlo do zastrupitve?* Kje so našli bolnika? Navidezno nevažen podatek, ki pa lahko postane koristen v sklopu drugih anamnestičnih podatkov in klinične slike. Zastrupitve na delovnih mestih so najverjetneje povezane s toksičnim vplivom kemičnih snovi, ki se uporabljajo v tehnološkem postopku (delavci v kemični industriji, laboranti, skladiščniki, rudarji).

Mesto zastrupitve ima tudi sodno-medicinski pomen. Zastrupitev s plinom lahko

ogroža tudi ljudi v bližnji okolici, ki jih je treba pregledati, čeprav morda v času nesreče še nimajo hudo izraženih simptomov zastrupitve (npr. zastrupitve z ogljikovim monoksidom, nitroznimi plini ipd.). Neredko je treba evakuirati tudi večje mestne predele ali celo manjša mesta (razlitje cisterne s klorom, požar v skladišču kemikalij).

- *Zakaj je prišlo do zastrupitve?* Pri nadaljnji obravnavi zastrupljenca je važno razlikovati tudi, ali gre za zastrupitev zaradi nesrečnih okoliščin (akcidentalne zastrupitve), morda za poskus samomora ali celo umora. V prvem primeru bo treba napraviti vse, da raziščemo vzroke, ki so privedli do nesreče (npr. neopazno uhajanje strupenega plina). Če pa sumimo na poskus samomora, mora bolnika takoj, ko njegovo telesno stanje dopušča, pregledati in zdraviti tudi psihiater! Pri samomorilnih dejanjih gre neredko za prikrievanje samomorilnih namenov. V določenih nenavadnih, sumljivih okoliščinah moramo pomisliti tudi na možnost zastrupitve po tretji osebi.
- *Kakšen je bil bolnik, ko so ga našli, kakšen je bil med prevozom do zdravnika, ali in kako se je spreminjala klinična slika?* Vrsta, obseg in hitrost spreminjanja klinične slike so zelo pomembni dejavniki za oceno resnosti zastrupitve, izbiro zdravljenja in prognozo. Pogosto je bolnik pred prevozom še pri zavesti, vendar se ta med prevozom lahko hitro zoži. Dinamika sprememb znakov in simptomov lahko posredno služi za oceno, kdaj je prišlo do zastrupitve.

### **Klinična slika in toksindromi**

Nekatere zastrupitve lahko skoraj popolnoma posnemajo določena internistična in nevrološka obolenja (komatozna stanja, pljučni edem, akutna jetrna odpoved ipd.), na kar moramo biti še posebej pozorni pri diferencialnodia-gnostičnem postopku. Na zastrupitev moramo pomisliti pri vsaki nenadni spremembi zavesti, dihanja ali pulza pri poprej zdravem človeku. Tudi nenadna slabost, bruhanje ali driska so znaki, sumljivi za zastrupitev, seveda pa je treba izključiti najpogostejše netoksikološke vzroke.

Mnoge zastrupitve potekajo dokaj tipično v obliki t. i. toksikoloških sindromov oz. toksindromov (po Mofensenu) (8).

Blage in na drugi strani zelo hude zastrupitve lahko potekajo neznatno in pomenijo resen diagnostični problem. Pomembni so tako vrsta, obseg, stopnja in dinamika sprememb posameznih simptomov ter njihovo zaporedje! Diagnostični problem so zlasti kombinirane zastrupitve in zastrupitve pri bolnikih, pri katerih že obstajajo druge bolezni.

Že samo pozorno opazovanje zavesti, dihanja, srčnega utripa, krvnega tlaka in telesne temperature lahko razkrije toksičen vpliv nekaterih strupov, ki prizadenejo avtonomni živčni sistem. Spremljanje teh znakov je še zlasti pomembno pri uporabi antidotov (npr. atropina pri zastrupitvi z organofosfornimi insekticidi ali fizostigmina pri zastrupitvi z antiholinergiki) in je važno merilo učinkovitosti oz. neučinkovitosti zdravljenja.

Motnja zavesti kot znak zastrupitve je razmeroma nespecifična, saj lahko večina strupov povzroči katerokoli stopnjo motene zavesti, od blage somnolence do globoke kome. Za oceno motnje zavesti v toksikologiji uporabljajo več razvrstitev; najpogosteje prirejeno glasgowsko lestvico (9).

Mnoga zdravila in strupi delujejo razmeroma specifično predvsem na vegetativno živčevje. Zastrupitve z njimi se kažejo kot dokaj značilne klinične slike:

- Alfaadrenergični sindrom: hipertenzija z refleksno bradikardijo, razširjeni zenici (adrenalin).
- Betaadrenergični sindrom: hipotenzija, tahikardija (terbutalin, teofilin, kofein).
- Alfa- in betaadrenergični sindrom (mešani): hipertenzija, tahikardija, midriaza, znojenje, suhe sluznice (amfetamin, kokain, fenciklidin).
- Simpatikolitični sindrom: hipotenzija, bradikardija, mioza, upočasnjena peristaltika (klonidin, metildopa, opiat, fenotiazini). Periferni blokatorji alfa lahko povzročijo hipotenzijo z refleksno tahikardijo (hidralazin).
- Nikotinski holinergični sindrom: stimulacija nikotinskih receptorjev avtonomnih ganglijev aktivira simpatični in parasimpatični sistem, zato je klinična slika nepredvidljiva. Čezmerna stimulacija pogosto

povzroči depolarizacijsko blokado. Začetni tahikardiji lahko sledi bradikardija s fascikulacijami mišic in mišično paralizo (nikotin, sukcinilholin).

- Muskarinski holinergični sindrom: muskarinski receptorji se nahajajo na učinkovitih organih parasimpatičnega sistema. Stimulacija teh receptorjev sproži bradikardijo, miozo, znojenje, pospešeno peristaltiko, čezmerno izločanje bronhialne sluzi, bronhospazem, čezmerno slinjenje (hipersalivacija) in urinsko inkontinenco (gobe iz skupin razcepljenk in livk).
- Holinergični sindrom (mešani nikotinski in muskarinski sindrom): običajno mioza, znojenje, slinjenje, pospešena peristaltika, čezmerno izločanje bronhialne sluzi in bronhospazem, fascikulacije, v hujših primerih pa mišična slabost in paraliza. Holinergični sindrom povzročajo zaviralci holinesteraze (organofosfatni insekticidi, metilkarbamati, fizostigmin, neostigmin).
- Antiholinergični sindrom: tahikardija z zmerno hipertenzijo in široko razprtimi zenicami. Koža je vroča, suha, rdeča. Običajno so prisotni še zastajanje seča in upočasnjena peristaltika, mioklonični krči in horeatični gibi, agitacija, delirij in hipertermija (atropin, skopolamin, benzatropin, antihistaminiki, triciklični antidepressivi – pri vseh navedenih zdravilih prevladuje muskarinski učinek!).

Diagnostika (vključno s toksikološko analitiko) poteka vzporedno z zdravljenjem. Nesmotrno in celo nevarno bi bilo odlašanje zdravljenja do postavitve dokončne diagnoze. Večinoma je možno pravilno diagnozo zastrupitve postaviti že na osnovi skrbno zbranih anamnestičnih podatkov, natančne klinične slike in običajnih laboratorijskih preiskav.

## Laboratorijske preiskave

### Rutinske (standardne) preiskave

Tudi običajne laboratorijske preiskave so lahko dobro diagnostično vodilo. V nekaterih primerih so obenem zanesljiv posreden dokaz za zastrupitev in merilo uspešnosti zdravljenja (npr. aktivnost holinesteraze pri zastrupitvi z organofosfornimi insekticidi; protrombinski čas in/ali internacionalno normalizirano razmerje (INR) pri zastrupitvi s kumarinskimi pripravki; koncentracija serumskega kalija pri zastrupitvi z glikozidi digitalisa itd.).

Huda presnovna acidoza je značilna za zastrupitve z metanolom ali etilenglikolom; methemoglobinemija za zastrupitve z nitriti. Zvečano aktivnost laktatne dehidrogenaze (LDH) in transaminaz, kot je npr. alaninska aminotransferaza (ALT), povzročajo jetrni strupi (amanitin, acetaminofen, organska topila). Visoke vrednosti kreatin kinaze (CK), predvsem skeletno-mišično frakcijo (CK-MM), najdemo pri hudih zastrupitvah z barbiturati, ogljikovim monoksidom ali narkotiki kot posledico rabdmiolize, ki jo lahko potrdimo z dokazom mioglobina v urinu in nas opozorijo na možnost hude ledvične odpovedi. Anionska vrzel je povečana (> 12 do 14 mmol/l) zaradi kopičenja mlečne kisline (zastrupitev z etanolom), mravljične kisline (zastrupitev z metanolom) ali glikolne in glioksilne kisline ter drugih kislih presnovkov (zastrupitev z etilenglikolom). Pomembno je zvečana tudi pri zastrupitvah z železom, izoniazidom, toluenom, paraldehidom, salicilati in strihninom. Anionska vrzel je zvečana še pri nekaterih patoloških stanjih, ki pogosto spremljajo zastrupitve: pri uremiji, diabetični ketoacidozi in laktacidozi. Če serum ni lipemičen, zvečana osmolalna vrzel kaže na zastrupitev s strupom, ki ima nizko molekulska maso (etanol, metanol, etilenglikol), čeprav tudi normalna vrzel ne izključuje toksičnega odmerka.

Hipoglikemija, ki je največkrat posledica predoziranja insulina ali peroralnih hipoglikemikov, je pogosta tudi pri zastrupitvah z jetrnimi strupi (npr. z etanolom). Izključitev hipoglikemije pri bolnikih z moteno zavestjo je prvi in najpomembnejši laboratorijski test, ki ga je možno napraviti enostavno in hitro s testnimi lističi. Za orientacijsko oceno ledvičnega delovanja pri zastrupitvah z ledvičnimi strupi zadostujejo že podatki o diurezi, koncentraciji kreatinina v serumu in analizi nativnega urina.

Nekateri strupi značilno obarvajo urin (rifampicin oranžno, fenotiazini rožnato, antrakini in deferoksamin rdeče).

Normalne vrednosti laboratorijskih preiskav ob začetku zdravljenja so pomembne za oceno razvoja morebitnih zapletov, kot so diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK),

sindrom dihalne stiske pri odraslem (ARDS) in drugih.

### **Toksikološka analitika**

Toksikološka analiza je pri zastrupitvah enako pomembna kot določanje koncentracije krvnega sladkorja pri sladkornem bolniku ali kot rentgenska slika za dokaz zloma kosti. Vendar pri navadnih biokemičnih preiskavah običajno vemo, kaj (npr. krvni sladkor, kalij) želimo ugotoviti in kakšen je razpon normalnih vrednosti (10).

Pri zastrupitvah pa pogosto iščemo neznano, telesu tujo kemično snov, za katero lahko le sumimo, v katero kemično skupino sodi. V takih primerih ne moremo govoriti o normalnih vrednostih kemičnih snovi v organizmu. Pri izpostavljenosti delavcev na delovnem mestu so za nekatere kemikalije predpisane dovoljene koncentracije v krvi in urinu, prav tako pa tudi mejne vrednosti (največja dovoljena koncentracija) v delovnem okolju. Pri zdravilih govorimo o terapevtskih, povišanih oziroma toksičnih vrednostih ali koncentracijah. Od približno 60.000 kemičnih učinkovin jih tudi dobro opremljeni toksikološki laboratoriji lahko rutinsko določajo le okoli 100, pa še te večinoma le kvalitativno. Izjeme so specializirani raziskovalni laboratoriji, katerih spekter preiskav je večji.

Za nekatere kemične snovi obstaja veliko podatkov o terapevtskih, toksičnih in letalnih koncentracijah (npr. acetilsalicilna kislina), medtem ko za mnoge kemikalije v literaturi ne najdemo niti enega podatka o koncentracijah v vzorcih človeškega izvora.

Enkratna meritev sama zase ne pomeni veliko. Vedno jo je treba ovrednotiti v skladu z anamnestičnimi podatki, predvsem glede na čas zastrupitve. Le-ta omogoča razlikovanje absorpcijske od eliminacijske faze. Če upoštevamo še druge farmakokinetične podatke o strupu in jih uskladimo s klinično sliko, potem smo ustvarili pogoje za racionalno zdravljenje in prognozo zastrupitve.

Zelo pomembni za toksikološko analitiko so vzorci strupa, ki so ga našli ob bolniku, zato ga moramo obvezno poslati v bolnišnico skupaj z bolnikom. Napisi na embalaži ne ustrezajo vedno vsebini. Na toksikološko analizo moramo poslati tudi vzorce izbruhane vsebi-

ne in prvi želodčni izpirek, če smo zastrupljencu izprali želodec. Za nekatere zastrupitve je odločilna krvna analiza (npr. določitev karboksihemoglobina), v mnogih primerih zadostuje že kvalitativna preiskava urina. Kvantitativna preiskava krvi in urina omogoča določitev absorpcijske in eliminacijske faze zastrupitve ter oceno koncentracije v določenem trenutku pred analizo (npr. določanje koncentracije etanola v krvi v času prometne nezgode). Vzorci morajo biti opremljeni s podatki o bolniku (priimek, ime, letnica rojstva), datumom, uro in minuto odvzema vzorca. Vse vzorce morajo spremljati še osnovni anamnestični podatki, klinična slika in podrobne zahteve o vrsti, obsegu in nujnosti analiz. Dokumentacija mora obsegati tudi podatke o vrsti in dozah zdravil, ki jih je bolnik dobil v zadnjih 72 urah, sicer lahko zapeljejo analitika pri identifikaciji in kvantifikaciji strupa. Vzorce, ki jih ni možno takoj odposlati, moramo shraniti v hladilniku.

Izvid, ki ni v skladu s klinično sliko, zahteva takojšnjo dodatno diagnostiko in iskanje drugih vzrokov za določeno simptomatiko. Poseben problem so kombinirane zastrupitve. Pri vrednotenju izvidov je treba upoštevati tudi morebitne aktivne presnovke, ki jih analiza ni zajela.

Za različne strupe in različne vzorce telesnih tekočin veljajo različni postopki odvzema, ki jih moramo dosledno upoštevati, sicer lahko dobimo lažno pozitivne in lažno negativne rezultate.

Toksikološke analize so zahtevne, dolgotrajne in razmeroma drage. Njihova specifičnost je običajno velika, senzitivnost pa razmeroma šibka. Napovedna vrednost negativnih izvidov je povprečno okoli 40%. Izboljšanje senzitivnosti in napovedne vrednosti zahteva natančno izbiro analitične metode, pravilno izbiro vzorcev in stalno izmenjavo kliničnih informacij med klinikom in analitikom, upoštevajoč meje odkrivanja in druge omejitve pri vrednotenju rezultatov.

Za osnovne analize najpogosteje uporabljamo:

- tankoplastno kromatografijo (npr. pri zastrupitvah z acetaminofenom ali salicilati),

- plinsko kromatografijo (pri zastrupitvah z metanolom, etanolom, etilenglikolom),
- visokotlačno tekočinsko kromatografijo (za določanje večine hlapnih in nehlapnih snovi),
- radioimunske metode (za dokazovanje amanitina, digoksina in parakvata) ter
- različne encimske imunološke metode (za določanje zdravil in drog (barbiturati, benzo diazepini, amfetamini, metadon, opiat, kanabinoidi, kokain)).

Zahtevnejši metodi sta atomska absorpcijska spektrofotometrija, ki jo uporabljajo za določanje težkih kovin, in plinska kromatografija – masna spektrometrija.

V diferencialnodiagnostičnem postopku pridejo v poštev še:

- rentgensko slikanje pljuč (npr. pljučni edem pri zastrupitvi z nitroznimi plini ali heroinom),
- ehosonografija jeter in žolčnika (pri diferencialni diagnostiki hepatopatij),
- računalniška tomografija glave in lumbalna punkcija (pri diagnostiki komatoznih stanj),
- ezofagogastroduodenoskopija (pri zaužitju korozivnih snovi),
- EKG (pri zastrupitvah s tricikličnimi anti-depresivi, kardiotoniki, antiaritmiki in drugimi aritmogenimi strupi).

## NUJNI UKREPI PRI ZAstrupITVAH

Usoda akutno zastrupljenega bolnika se odloča v prvih minutah (npr. pri zastrupitvah s cianidi ali korozivnimi strupi) ali prvih urah po zastrupitvi. Ustrezni ukrepi ter njihovo pravilno zaporedje na mestu zastrupitve in med prevozom v bolnišnico lahko občutno zmanjšajo smrtnost in trajne posledice ali vsaj skrajšajo čas zdravljenja v bolnišnici (tabela 1). Priporočeni vrstni red velja za večino zastrupitev, pri nekaterih zastrupitvah in v specifičnih okoliščinah pa se lahko vrstni red tudi spremeni. Pestra in dramatična klinična slika zahteva hitro presojo in ukrepanje; diagnostika in zdravljenje potekata vzporedno, zato obeh procesov pri akutnih zastrupitvah ni možno strogo ločiti. Pozornost mora biti usmerjena predvsem v zdravljenje bolnika in ne na strup (2, 3, 10).

### Zaščita reševalcev in zavarovanje mesta nesreče

V kemičnih nesrečah niso ogrožene samo zastrupljene osebe, temveč tudi reševalci. Pred vstopom v ogroženo zastrupljeno področje se morajo reševalci ustrezno zaščititi. Zaščitna maska, rokavice, škornji in zaščitna obleka predstavljajo samo najosnovnejšo opremo. Pri hujših inhalacijskih zastrupitvah

Tabela 1. Vrstni red in seznam ukrepov pri akutnih zastrupitvah v predbolnišničnem obdobju. \*Velja za večino zastrupitev. V specifičnih primerih je vrstni red lahko spremenjen. \*\*Posvetovanje s centrom za zastrupitve naj se izvede takoj, ko okoliščine dopuščajo – že med prevozom na mesto nesreče ali v kateri koli naslednji fazi!

Vrstni red*	Nujni ukrep	Opomba
1.	Zaščita reševalcev in zavarovanje okolice. Poklicati pomoč. Posvetovanje s centrom**.	Reševalci ne smejo v onesnaženo območje brez ustrezne zaščitne opreme.
2.	Evakuacija iz onesnaženega območja.	Zdravljenje v »vročem« območju je ovirano in nevarno.
3.	Osnovne življenjske funkcije.	Ocena, vzpostavitev in vzdrževanje osnovnih življenjskih funkcij.
4.	Nujno simptomatično zdravljenje.	Nujno zdravljenje poteka vzporedno z diagnostičnim postopkom.
5.	Identifikacija strupa.	Diagnosticiranje: anamneza, klinična slika, laboratorij, vzorci, embalaža.
6.	Nujni antidoti.	Iskanje in priprava antidotov ne sme ovirati kardiopulmonalnega oživljanja.
7.	Odstranitev strupa.	Izzivanje bruhanja (redko), aktivno oglje (?), izpiranje želodca (?).
8.	Dokumentacija in vzorci strupa.	Napotnica, spremni »dopis«, embalaža, navodila, ostanki strupa.
9.	Transport in spremstvo do bolnišnice.	Spremljanje življenjskih funkcij, stalen stik z napotno ustanovo.
10.**	Posvetovanje.	24-urna informacijsko-konzultacijska služba centra za zastrupitve.

morajo imeti reševalci tudi avtonomne aparate za dihanje, sicer lahko sami postanejo žrtve. Pri kemičnih nesrečah je treba zavarovati tudi širše območje. Če reševalec oceni, da bo potrebna dodatna pomoč, naj to stori čim prej. Posvetovanje (konzultacija) s centrom za zastrupitve naj se izvede takoj, ko okoliščine dopuščajo – že med prevozom na mesto nesreče ali v kateri koli naslednji fazi!

## Evakuacija

Evakuacija iz onesnaženega območja ali prekinitev nadaljnega izpostavljanja strupu je prva naloga reševalcev, njihova osebna varnost pa prvi pogoj. To še zlasti velja za reševanje iz požarov, silosov, cistern ali skladišč, pa tudi iz vinskih kleti, v katerih vre mošt. Prizadete osebe je treba transportirati na najbližje varno mesto, kjer jim lahko nudijo nujno medicinsko pomoč. Oživljanje v središču kemične nesreče oz. v tako imenovani »vroči« coni ne bi bilo učinkovito in bi življenjsko ogrožalo tudi reševalce.

## Oživljanje

Ocena, vzpostavitev in vzdrževanje osnovnih življenjskih funkcij se pri akutno zastrupljenih bolnikih načeloma ne razlikuje od splošno sprejetih načel oživljanja.

Pri nezavestnem bolniku je zlasti pomemben ustrezen položaj telesa (na levem boku, z glavo navzdol), saj je nevarnost aspiracije zaradi bruhanja pri oslabiljenem ali celo odsotnem žrelnem refleksu zelo velika. Čimprej dajanje kisika po nosnem katetru ali z masko je nujno pri dispnoičnih in cianotičnih bolnikih, zlasti če sumimo na zastrupitev z ogljikovim monoksidom, cianidi ali strupi, ki povzročajo methemoglobinemijo (nitriti). V takih primerih je indicirano tudi takojšnje zdravljenje z antidoti.

Pri zastoju dihanja nemudoma ukrepamo po splošno veljavnih postopkih za oživljanje. Pri zastrupitvah z nekaterimi strupi (npr. cianidi ali organofosforni insekticidi) ne smemo pozabiti na zaščito reševalca, saj bi izvajanje umetnega dihanja neposredno usta na usta lahko ogrozilo tudi slednjega. Do zastoja srca pri zastrupitvah pride najpogosteje posredno zaradi hipoksije (zastrupitev z ogljikovim monoksidom, toksični pljučni edem, depre-

sija dihalnega centra) ali neposrednega delovanja na srčno mišico in prevodni sistem srca (digitalis, antiaritmiki, anestetiki, organska topila, blokatorji beta). Defibrilacija je pogosto neučinkovita pri zastrupitvi z digitalisom in nekaterimi antiaritmiki, zlasti če je hkrati prisotna tudi hipoksemija, hudo elektrolitsko in/ali kislinsko-bazično neravnovesje ali huda hipotermija.

## Nujno simptomatično zdravljenje zastrupitev

### Šok

Pri akutno zastrupljenem bolniku je šok pogosto posledica hipovolemije (hipovolemični šok) zaradi bruhanja, driske, čezmernega znojenja ali krvavitve. Neredko je šok posledica neposrednega toksičnega delovanja na krvni obtok (toksični šok). Strup lahko vpliva tudi neposredno na srčno mišico (kardiogeni šok), kot na primer pri zastrupitvah z verapamilom ali blokatorji beta. Možne so tudi kombinacije več vrst šokov, zato moramo pri zdravljenju oceniti, kateri vzrok šokovnega stanja je v določenem trenutku v ospredju.

Prizadetost, bledica, dispneja, cianoza, hladna in znojna koža, pospešen in slabo tipljiv pulz so znaki, ki nas opozarjajo na razvito šokovno stanje. Čim prej moramo vzpostaviti in vzdrževati prehodnost dihalnih poti, ublažiti morebitno bolečino in nadomestiti izgube tekočin. Pri nekaterih zastrupitvah, zlasti z glikozidi digitalisa ali organskimi topili, je potrebna previdnost pri zdravljenju šoka s simpatikomimetiki (adrenalin, noradrenalin, dopamin), saj je prizadeta srčna mišica lahko »preobčutljiva« nanje in lahko povzroči nevarne motnje srčnega ritma.

### Dihalna odpoved

Njeni glavni vzroki pri zastrupitvah so:

- depresija centra za dihanje (barbiturati, benzodiazepini, opiat, etanol),
- paraliza dihalnih mišic (organofosfati, strihnin, kurare, botulizem),
- neposredna prizadetost dihal (edem grla pri zaužitju korozivnih strupov),
- nekardiogeni pljučni edem (pri inhalaciji dražečih plinov ali predoziranju heroína),

- huda bronhialna hipersekrecija in bronhospazem (npr. pri zastrupitvi z zaviralci holinesteraze),
- hipoksija (npr. pri zastrupitvi z ogljikovim monoksidom, cianidi).

Pri zastrupitvah so vzroki za dihalno odpoved pogosto kombinirani. Zastrupljeni bolniki pogosto bruhaajo. Če je motena tudi zavest in nimajo žrelnega refleksa, obstaja nevarnost aspiracije želodčne vsebine, ki običajno povzroči aspiracijsko pljučnico z razvojem. Umrljivost zaradi aspiracijske pljučnice je lahko večja kot zaradi zastrupitve same (npr. pri zastrupitvah s petrolejskimi derivati).

Dodatna nevarnost pri bolnikih z moteno zavestjo je tudi zadušitev zaradi ohlapanosti ustno-žrelnih mišic in neustreznega položaja jezika, ki zapre dihalne poti, ter zadušitev z ostanki hrane ali zobno protezo. Zato moramo take bolnike namestiti v bočni položaj, sprostiti dihalno pot, odstraniti izbruhane kose hrane in morebitne snemljive zobne proteze. V blažjih primerih zadošča vstavev ustno-žrelnega tubusa, pri hujših pa sta potrebni intubacija in umetna ventilacija. Intubacija je potrebna tudi pred izpiranjem želodca pri vseh nezavestnih bolnikih z ugaslim žrelnim refleksom.

Pri bolnikih, ki se čezmerno slinijo, npr. pri zastrupitvah z zaviralci holinesteraze, moramo aspirirati tekočino iz ustne votline in dihal, dokler ne začne delovati antidot (atropin).

Dajanje kisika je potrebno pri zastrupitvah, ki jih spremlja odpoved pljuč (respiratorna insuficienca), ne glede na vzrok hipoksemije ali hipoksije. Hitro in ustrezno dajanje kisika je zlasti pomembno pri zastrupitvi z ogljikovim monoksidom in zastrupitvah s strupi, ki povzročajo methemoglobinemijo (nitriti).

Pretirana uporaba kisika lahko privede do depresije dihalnega centra in zastajanja CO<sub>2</sub>. Neovlaženi kisik v visokih koncentracijah draži dihalo. Pri zastrupitvi s parakvatom bi dajanje čistega kisika lahko pospešilo kasnejši razvoj nepopravljive pljučne fibroze.

Nekardiogeni toksični pljučni edem nastane zaradi vdihavanja strupov (kloro, fosgena itd.), ki okvarijo pljučni epitelij, povzročijo edem interalveolarnih pregrad in povečajo eksudacijo v alveole. Parasimpatikomimeti-

ki in zaviralci holinesteraze sprožijo obilno bronhialno hipersekrecijo z razvojem pljučnega edema in dihalne stiske. Prevelike doze morfija in sorodnih učinkovin tudi lahko sprožijo pljučni edem, katerega patogeneza ni docela pojasnjena. Zdi se, da je pri tem najpomembnejši dejavnik povečana prepustnost pljučnih kapilar, ki jo najdemo tudi pri zastrupitvah s hipnotiki in salicilati. Zagozditveni pljučni tlaki in onkotični tlak so v teh primerih v mejah normale.

Zdravljenje nekardiogenega se razlikuje od zdravljenja kardiogenega pljučnega edema. Morfij in diuretik, ki sta učinkovita pri kardiogenem pljučnem edemu, nista učinkovita in lahko še poslabšata klinično sliko nekardiogenega pljučnega edema. Bolnika z nekardiogenim toksičnim pljučnim edemom zdravimo s kisikom in umetno ventilacijo. Nekateri priporočajo tudi furosemid, učinkovitost kortikosteroidov ni dokazana. Preventivno dajanje antibiotikov ni indicirano, dajemo jih le v primeru dokazane okužbe. Pri pljučnem edemu zaradi zastrupitve z zaviralci holinesteraze je najučinkovitejši atropin.

### Srčno popuščanje

Strupi, ki delujejo neposredno na srčno mišico (negativno inotropno), povzročijo srčno popuščanje. Posledica hudega akutnega levostranskega srčnega popuščanja je kardiogeni pljučni edem, ki ga lahko povzroči zastrupitev z nekaterimi zdravili (verapamilom, diltiazemom, blokatorji adrenergičnih receptorjev beta). Zdravljenje toksične srčne odpovedi s pozitivnimi inotropnimi zdravili (digitalisom, simpatomimetiki) lahko sproži prekatno migetanje (ventrikularno fibrilacijo). Pri najhujših zastrupitvah s popuščanjem srca je lahko učinkovita uporaba aortne črpalke ali izventelesnega obtoka.

### Motnje srčnega ritma

Aritmogeni strupi in zdravila (glikozidi digitalisa, triciklični antidepressivi, fenotiazini, antiaritmiki) lahko sprožijo katerokoli motnjo srčnega ritma, vključno z motnjami preddvorno-prekatnega prevajanja, z neposrednim toksičnim delovanjem na srčno mišico ali posredno prek hipoksije, preko simpatikomimetičnega in antiholinergičnega učinka, hipokalemije,



hiperkalcemije, hipomagnezemije ali motenj kislinsko-bazičnega ravnotežja.

Pri motnjah preddvorno-prekatnega prevajanja je indicirana vstavitev elektrode srčnega spodbujevalnika za začasno elektrostimulacijo srčne mišice. Pri najtrdovratnejših zastrupitvah z digitalisom, kjer običajne metode zdravljenja aritmij niso učinkovite in je bolnik zaradi motenj srčnega ritma v neposredni življenjski nevarnosti, je indicirano dajanje specifičnih digoksinovih protiteles.

Motnje srčnega ritma ogrožajo bolnika, ki se je zastrupil z barbiturati ali sedativi in ima izraženo hipotenzijo, hipoksijo, acidozo ali hipotermijo. Tudi simpatikomimetiki so znana aritmogena zdravila (npr. amfetamin, teofilin, kofein, zaviralci monoamin-oksidge). Motnje ritma povzročajo še razne droge, kot so kokain, fenciklidin, LSD, kanabis, etanol in drugi strupi, kot so organska topila in freoni. Bradikardije in preddvorno-prekatne motnje prevajanja so posledica zastrupitve z blokatorji beta, antagonisti kalcijevih kanalčkov (verapamilom, diltiazemom) in raznimi drugimi antiaritmiki (kinidinom, amiodaronom, digitalisom), zaviralci holinesteraze (organofosfatnimi insekticidi). Tudi triciklični antidepresivi, kot sta amitriptilin in maprotilin, lahko povzročijo motnje srčnega ritma.

### **Krči (konvulzije)**

Zdravila in strupi lahko vplivajo na centralni živčni sistem neposredno (izoniazid, triciklični antidepresivi, akonitin, amfetamin, kofein, atropin, strihnin) ali posredno zaradi hipoksije, alkaloze, hipokalcemije ali hipoglikemije. Cianidi in nikotin povzročajo krče zaradi neposrednega delovanja na živčevje in posredno prek hipoksije.

Med napadom krčev moramo bolnika zavarovati pred mehaničnimi poškodbami in zagotoviti prehodnost dihalnih poti. Učinkovita zdravila za umiritev in prekinitev krčev so diazepam, lorazepam, fenobarbiton, difenilhidantoin, tiopental in suksinilholin. Slednji je kontraindiciran pri zastrupitvah z organofosfatnimi insekticidi.

### **Bolečina**

Nekatere zastrupitve spremlja huda bolečina (zastrupitve s korozivi), ki lahko povzro-

či ali poslabša vazomotorično hipotenzijo (šok) in refleksno inhibicijo fizioloških funkcij. Morfij je učinkovit in najpogosteje uporabljen analgetik.

### **Hipovolemija**

Bruhanje, driska, čezmerno znojenje in krvavitve iz prebavil so zapleti, ki pogosto spremljajo zastrupitve. Nadomeščanje izgube telesnih tekočin je ključnega pomena za preprečitev hipotenzije, hipovolemičnega šoka in posledičnih zapletov (akutne ledvične odpovedi).

### **Elektrolitsko neravnovesje**

Motnje ravnotežja elektrolitov, predvsem natrija, kalija, klorida, kalcija in magnezija, hitro privedejo do motenj zavesti in srčnega ritma ter krčev.

### **Kislinsko-bazično neravnovesje**

Pri zastrupitvah se pogosto razvije presnovna acidoza, ki jo povzročijo nekateri strupi (etilenglikol, metanol, paraldehid, formaldehid, toluen, kisline), lahko pa je tudi posledica šoka, ki se pogosto razvije pri zastrupitvah. Hiperkloremično presnovno acidozo najdemo pri kroničnem predoziranju odvajal. Respiratorna acidoza nastane zaradi zadrževanja CO<sub>2</sub> (depresija dihanja). Presnovna alkalozija je lahko posledica čezmernega bruhanja. Neredko najdemo kombinacije motenj kislinsko-bazičnega ravnotežja ali hitre spremembe iz ene skrajnosti v drugo. Pri zastrupitvah s salicilati lahko ugotovimo najprej respiratorno alkalozo zaradi hiperventilacije, ki je posledica neposrednega vpliva salicilatov na dihalni center, pri hujši zastrupitvi pa pride lahko kmalu do presnovne acidoze. Nevarne posledice motenj kislinsko-bazičnega ravnotežja so predvsem motnje zavesti in srčnega ritma, popuščanje srca ter krči.

### **Identifikacija strupa - diagnostika zastrupitve**

Ko je poskrbljeno za osnovne življenjske funkcije in najnujnejše simptomatično zdravljenje, skušamo razpoznati strup glede na (hetero)anamnestične podatke in okoliščine, v katerih najdemo bolnika. Zbiranje ostankov

strupu, njegove embalaže v neposredni okolici, vzorcev izbruhane vsebine ali prvega izpirka ne spadajo neposredno med terapevtske ukrepe, so pa zagotovo zelo važen in včasih celo odločilen dejavnik racionalnega zdravljenja v bolnišnici. Toksikološka analiza bioloških vzorcev in ostankov strupa je predpogoj za morebitne kasnejše zahtevnejše eliminacijske metode (hemodializa, hemoperfuzija, plazmafereza) (11, 12).

## Antidoti

Glede na veliko število strupov imamo zanje razmeroma majhno število antidotov. Učinkovite antidote uporabljamo pri manj kot 5 odstotkih vseh zastrupitev. Antidoti ne morejo nadomestiti nekaterih drugih nujnih ukrepov (vzpostavitev nujnih življenjskih funkcij, nujnega simptomatičnega zdravljenja). Z iskanjem in pripravo antidotov ne smemo zapraviti dragocenega časa za vzpostavitev osnovnih življenjskih funkcij (10).

Pri nekaterih zastrupitvah moramo dati antidot čimprej – pri zastrupitvi s cianidi dikobaltov EDTA ali hidroskobalamin; pri hudi zastrupitvi z organofosfatnimi zaviralci holinesteraze pa atropin in reaktivator holinesteraze.

Tudi antidoti so lahko toksični, če jih neustrezno indiciramo ali nepravilno doziramo (nefrotoksičnost kelatorjev težkih kovin). Pogosto je predhodno potrebna še kvalitativna in kvantitativna določitev strupa. Upoštevati moramo vezavo antidotov na adsorbense (aktivno oglje) in na izločitev antidotov skupaj s strupom pri hemodializi, hemoperfuziji ali plazmaferezi.

Učinek antidotnega zdravljenja lahko uporabimo tudi za postavljanje t. i. diagnoze *ex iuvantibus* (pozitiven učinek naloksone pri nezavestnem bolniku potrjuje zastrupitev z opioidi). Če izpraznitev želodca ni možna takoj, lahko damo bolniku najprej aktivno oglje, izpiranje pa opravimo naknadno. Na tem mestu navajamo le nekatere nujnejše antidote (10, 13).

## Amilnitrit

Amilnitrit zelo hitro tvori methemoglobin in preprečuje vezavo cianida na hemoglobin.

Uporablja se pri akutnih zastrupitvah s cianidi. Amilnitrit je zelo hlapljiv in eksploziven, ima kratkotrajno delovanje in nepredvidljivo absorpcijo, zato njegovo uporabo danes opuščajo. Učinkovitejša antidota, ki tvorita methemoglobin, sta natrijev nitrit in 4-dimetilaminofenol.

## Atropin

Atropin je kompetitivni antagonist holinergičnih receptorjev (ne pa tudi nikotinskih). Učinkovit je pri vseh zastrupitvah z izraženim holinergičnim sindromom (npr. zastrupitve s holinergiki ali z inhibitorji holinesteraze).

Začetni odmerek atropina pri odraslem je 2 do 4 mg intravensko v bolusu, zdravljenje ponavljamo glede na klinično sliko z 1 mg atropina vsakih 5 minut, dokler je prisotna huda klinična slika zastrupitve. Najpomembnejše merilo zadovoljive atropinizacije je prenehanje bronhialne hipersekrecije, manj pomembni znaki pa so midriaza, suha usta in tahikardija.

## Biperiden

Biperiden je antiparkinsonik, ki zmanjšuje ekstrapiramidne učinke pri zastrupitvah z antipsihotiki, antidepressivi, antihistaminiki in nekaterimi antiemetiki. Dajemo ga v odmerku 2 do 5 mg intramuskularno oziroma izjemoma intravensko.

## Frakcija Fab-protiteles proti nekaterim srčnim glikozidom

Frakcija Fab-protiteles proti nekaterim srčnim glikozidom (digoksin, digitoksin) je učinkovit, vendar drag in razmeroma nevaren antidot, ker lahko povzroči anafilaktično reakcijo. Indiciran je pri trdovratnih zastrupitvah z digoksinom ali digitoksinom, ki jih spremljajo nevarne, življenje ogrožajoče motnje srčnega ritma, kot so prekatno migetanje, prekatna tahikardija ali kompletni preddvorno-prekatni blok in se ne odzivajo na zdravljenje z običajnimi antiaritmiki ali elektrostimulacijo. Učinkuje že v prvi uri po intravenskem dajanju, največji učinek pa doseže običajno po 4 urah.

### **Dikobaltov edetat (Co<sub>2</sub>-EDTA)**

Dikobaltov edetat (Co<sub>2</sub>-EDTA) tvori inertne komplekse s cianidi. Dajemo ga le pri hudih zastrupitvah s cianidi. Odmerek dikobaltovega edetata je 300 mg intravensko v bolusu. Antidot učinkuje takoj. Prehaja tudi skozi krvno-možgansko pregrado. V zadnjem času se za isto indikacijo pogosteje uporablja hidrosokobalamin.

### **Fizostigminsalicilat**

Fizostigminsalicilat je reverzibilni zaviralec holinesteraze. Dajemo ga pri hudih zastrupitvah z antiholinergiki in zdravilih z močno izraženim antiholinergičnim sindromom. Fizostigmin, za razliko od neostigmina, prehaja skozi krvno-možgansko pregrado, zato je učinkovit tudi pri izraženi centralni simptomatiki. Odmerek je 0,5 do 2 mg počasi intravensko.

### **Flumazenil**

Flumazenil je kompetitivni antagonist benzodiazepinskih receptorjev v centralnem živčevju. Indiciran je pri hudih zastrupitvah z benzodiazepini, kjer je izražena dihalna odpoved. Uporabljam ga tudi za prekinitvev sedativno-hipnotičnega učinka benzodiazepinov v anesteziji. Deluje v nekaj minutah. V nejasnih primerih lahko služi za diagnozo *ex iuvantibus*. Flumazenil dajemo v odmerku 0,3 mg intravensko. Razpolovna doba flumazenila je kratka, zato je včasih treba ponavljati odmerke. Pri bolnikih, ki so zasvojeni z benzodiazepini, lahko flumazenil sproži abstinenco krizo. Flumazenila ne dajemo pri kombiniranih zastrupitvah z epileptogenimi zdravili (npr. tricikličnimi antidepresivi).

### **Glukagon**

Glukagon je indiciran pri predoziranju z insulinom in pri zastrupitvah s sulfonil sečninami (hipoglikemična koma), ki se ne odzivajo na glukozo. Začetni odmerek je 1 mg intramuskularno, subkutano ali redkeje intravensko. Odmerek lahko ponovimo 1- do 2-krat. Učinkovit je tudi pri hudih zastrupitvah z blokatorji beta, kadar zdravljenje z inotropnimi simpatikomimetiki ni dovolj učinkovito. Pri teh zastrupitvah so odmerki do 10 mg intravensko.

### **Hidrosokobalamin**

Hidrosokobalamin, kelator, je razmeroma nov antidot na tržišču. Uporabljam ga pri zastrupitvah s cianidi.

### **Kalcij**

Kalcij v obliki glukonata ali klorida je fiziološki antagonist pri zastrupitvah s fluorida, fluorovodikom, magnezijem ali kalijem ter pri zastrupitvah z zaviralci kalcijevih kanalčkov.

### **Kisik**

Kisik je kompetitivni antagonist pri zastrupitvah z ogljikovim monoksidom.

### **Metilensko modrilo**

Metilensko modrilo dajemo pri zastrupitvah, ki povzročajo methemoglobinemijo (npr. anilinska barvila).

### **Nalokson**

Nalokson je kompetitivni antagonist opioidnih receptorjev v centralnem živčevju. Indiciran je pri zastrupitvah z opioidi. Deluje v nekaj minutah. Odmerek je 0,4 do 2 mg intravensko, ki ga lahko po potrebi ponavljamo na 2 do 3 minute ali dajemo v infuziji. Pri odvisnikih od opioidov lahko nalokson sproži abstinenco krizo.

### **Obidoksim**

Obidoksim je reaktivator acetilholinesteraze. Indiciran je pri zastrupitvah z zaviralci holinesteraze, kot so organofosfati. Dajemo ga v treh odmerkih po 250 mg počasi intravensko. Presedek med odmerki je 2 uri.

### **Piridoksin**

Piridoksin (vitamin B<sub>6</sub>) je indiciran pri zastrupitvah z izoniazidom (antituberkulotik) in monometilhidrazinom.

### **Odstranitev (eliminacija) strupa**

Strup je treba čim prej in čim bolj temeljito odstraniti iz telesa ali s kože ter sluznic. Učinkovitost se naglo zmanjšuje s časovno odmaknjenostjo od izpostave. Zato se za izbiro eliminacijskih metod odločamo v vsakem

primeru posebej, pri tem pa upoštevamo vrsto in količino strupa, čas in način zastrupitve, dinamiko klinične slike, starost in splošno stanje zastrupljenega, predvsem pa strokovno usposobljenost medicinskega osebja ter tehnično opremljenost. Zapleti pri uporabi eliminacijskih metod pogosto presegajo pričakovano korist (10, 14).

Strup s kože in sluznic odstranimo z umivanjem, iz prebavil z razredčenjem (dilucijo), izzivanjem bruhanja in/ali izpiranjem želodca, v bolnišnici po potrebi tudi z izpiranjem črevesja, visoko klizmo, forsirano diarejo (z odvajali), izjemoma z gastroskopijo ali gastrotomijo. Adsorpcija strupa na aktivno oglje ali holestiramin zveča izločanje strupa iz prebavil.

Če obstaja utemeljen sum, da je bolnik zaužil potencialno smrten odmerek strupa oziroma veliko količino strupa, katerega absorpcija bi med transportom lahko pomembno vplivala na razplet, mora zdravnik že na mestu nesreče poskusiti odstraniti čim več strupa iz telesa z odstranitvijo strupa iz ustne votline in žrela oz. z izzivanjem bruhanja (izjemoma) ali izpiranjem želodca, če seveda za to ni kontraindikacij. Izzivanja bruhanja in/ali izpiranje želodca ne izvajamo pri nezavestni osebi z neizzivnim žrelnim refleksom, dokler ni intubirana; pri zaužitju kislin in alkalij, kjer pride že v prvih minutah do končne okvare sluznice; zaužitju organskih topil (npr. toluena) ali zelo hlapnih petrolejskih derivatov (npr. bencina). Če žrelni refleks ni izziven, je treba bolnika prej intubirati (15).

Vezava strupov na adsorbense, kot sta aktivno oglje in holestiramin, prepreči absorpcijo strupa iz prebavil in v večini primerov bistveno skrajša klinično sliko zastrupitve. Učinkovitost oglja več kot eno uro po zaužitju strupa ni dokazana. Več kot eno uro po zaužitju ga priporočajo le pri zaužitju smrtnih količin strupa, pri zaužitju strupov, ki upočasnijo peristaltiko želodca in črevesja, ter pri zaužitju farmaceutskih oblik nevarnih zdravil s podaljšanim sproščanjem.

Invazivne metode (npr. hemodializa, hemoperfuzija, plazmafereza) sekundarne eliminacije že absorbiranega strupa in njegovih presnovkov so indicirane pri razmeroma majhnem številu zastrupitev, pri katerih je doka-

zana njihova učinkovitost, kar je odvisno od fizikalno-kemičnih lastnosti strupov in presnovkov. Izvajamo jih samo v bolnišnici (15).

## Dokumentacija in vzorci strupa

Nič manj pomembna kot že naštetih ukrepi je tudi ustrezna dokumentacija o bolniku in okoliščinah zastrupitve. Dokumentacija mora vsebovati osnovne anamnestične podatke (kdo je bolnik, kaj je zaužil, koliko, kdaj, kako, kje in zakaj), podatke o klinični sliki in njenem spreminjanju (zavest, krvni tlak, pulz, dihanje, krči) ter natančne podatke o zdravljenju bolnika z zdravili pred in med prevozom. Pri večini zastrupitev je treba odvzeti vzorce krvi, urina in želodčnega izpirka, jih primerno označiti in shraniti za morebitno toksikološko analizo (10).

## Prevoz, spremstvo

Potem ko je bolnik dobil najnujnejšo simptomatično zdravljenje, nujne antidote, in ko so bili izvedeni najnujnejši postopki za preprečitev nadaljnje absorpcije strupa, ga lahko v spremstvu odpeljemo v najbližjo primerno bolnišnico z ustreznim osebjem in opremo. Med prevozom mora biti v ustreznem položaju. Poleg zdravstvenega osebja naj bolnika spremljajo tudi svoji ali drugi očividci zastrupitve. V sumljivih primerih je treba obvestiti tudi preiskovalne organe, inšpekcijo, varnostne inženirje v podjetju in druge, ki lahko posredujejo pomembne podatke in z ustreznimi ukrepi preprečijo zastrupitev večjih razsežnosti ali celo katastrofo. Bolnike s samomorilnimi težnjami moramo skrbno nadzorovati tudi potem, ko zdravljenje zastrupitve ni več potrebno. Vsakega bolnika, pri katerem obstaja sum na poskus samomora, mora pregledati konziliarni psihiater (10).

## Posvetovanje s centrom za zastrupitve

Danes še tako dober zdravnik ne more hraniti v svoji ambulanti vseh podatkov o strupih in zastrupitvah, ki so potrebni za hitro in učinkovito ukrepanje. Zato so bili že v začetku petdesetih let ustanovljeni specializirani informacijsko-konzultacijski centri za zastrupitve, ki nudijo podatke o strupih in zastrupitvah, njihovi diagnostiki ter zdravljenju.

Posvetovanje s kliničnim toksikologom ni neposreden terapevtski ukrep, je pa zelo pomembno za večjo učinkovitost in pravilnost ukrepov. Posameznik dandanes ne more obvladovati vseh podatkov o fizikalno-kemičnih lastnostih, klinični sliki pri različnih

zastrupitvah in vrsti ter zaporedju racionalnih terapevtskih ukrepov, ki so nujno potrebni pri zastrupitvah. Centri za zastrupitve nudijo tudi priporočila za racionalne toksikološke analize in za najprimernejšo zdravstveno ustanovo za nadaljevanje zdravljenja (16).

## LITERATURA

1. Brvar M, Možina M. Zastrupitve z zdravili. *Zdrav Vest* 2008; 77: 39–45.
2. Ellenhorn MJ. The clinical approach. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wassenberger J, eds. *Ellenhorn's medical toxicology*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p. 3–46.
3. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al. Principles of managing the poisoned or overdosed patient. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, eds. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2006. p. 38–41.
4. Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official J* 2001; 28 (11): 67–128.
5. Shannon MW, Haddad LM. The emergency management of poisoning. In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, eds. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 2–31.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Poisoning in the United States: fact sheet. CDC. 2008. Dosegljivo na: <http://www.cdc.gov/NCIPC/factsheets/poisoning.htm>
7. Olson KR. Emergency evaluation and treatment. In: Olson KR, ed. *Poisoning & drug overdose*. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2004. p. 1–65.
8. Mofenson HC, Greensher J. The nontoxic ingestion. *Pediatr Clin North Am* 1970; 17 (3): 583–90.
9. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2 (7872): 81–4.
10. Možina M, Jamšek M, Šarc L, et al. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1143–507.
11. Ellenhorn M, Schonwald S, Ordog G, et al. Diagnostic procedures. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wassenberger J, eds. *Ellenhorn's medical toxicology*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p. 47–65.
12. Wennig R. The role of the toxicology laboratory in the management of the acutely poisoned patient. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan WJ, eds. *Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 43–52.
13. Mofenson HC, Carraccio TR, Brody GM. Initial evaluation and management of the poisoned patient. In: Viccellio P, ed. *Emergency toxicology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 63–164.
14. Vale JA, Kulig K, American Academy of Clinical Toxicology, et al. Position paper: Gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42 (7): 933–43.
15. Winchester JF. Extracorporeal removal of toxic substances. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan WJ, eds. *Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 65–72.
16. Možina M. Vloga 24 urne informativno-konzultativne toksikološke službe v urgentni medicini. In: Bručan A, Gričar M, eds. *Urgentna medicina*. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino; 1995. p. 123–7.

Prispelo 27. 11. 2008

Martin Možina<sup>1</sup>, Marija Jamšek<sup>2</sup>

# Dekontaminacija in eliminacija strupov

## *Decontamination and Elimination of Poisons*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** zastrupitev, dekontaminacija – metoda, bruhanje, želodec izpiranje, diareja

Dekontaminacija prebavne cevi je poleg simptomatskega in podpornega zdravljenja pogosto edini terapevtski ukrep ob zaužitju strupa. Izvajamo tudi dekontaminacijo kože in oči, pri zaužitju korozivnih snovi pa tudi razredčevanje. Med dekontaminacijske metode prebavne cevi spadajo: izzivanje bruhanja, izpiranje želodca, dajanje aktivnega oglja, izpiranje črevesja, forsiranje diareje, pa tudi visoka klizma, gastroskopija in gastrotomija. Na splošno velja, da je dekontaminacija prebavnega trakta najučinkovitejša v prvi uri po zaužitju strupa. Z eliminacijskimi metodami pospešujemo izločanje strupa iz telesa po njegovi absorpciji v telo. Izločanje strupov pospešujejo ponavljajoči odmerki aktivnega oglja, forsirana diureza, alkalizacija in zakisanje urina ter zunajtelesne tehnike (peritonealna dializa, hemodializa, hemoperfuzija, hemofiltracija, plazmafereza) in izmenjalna transfuzija. Odločitev o potrebnosti in načinu dekontaminacije oziroma eliminacije strupa naj sloni na predhodni oceni stopnje zastrupitve, času zastrupitve, oceni nevarnosti strupa s pomočjo centra za zastrupitve ter možnosti varne izvedbe postopkov. Nobene metode ne smemo uporabljati rutinsko, brez upoštevanja indikacij, kontraindikacij in možnih zapletov.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** poisoning, decontamination – methods, vomiting, gastric lavage, diarrhea

In addition to symptomatic and supportive treatment, decontamination of the digestive tract is frequently the only therapeutic measure in the case of poison ingestion. Decontamination of the skin and eyes can also be performed, and if corrosive substances are ingested, dilution may be attempted. Decontamination methods for the digestive tract include: induction of vomiting, gastric lavage, administration of activated charcoal, intestinal lavage, forced diarrhea as well as high enema, gastroscopy and gastrotomy. Generally, decontamination of the digestive tract is most effective during the first hour after poison ingestion. Elimination methods are used to promote the poison's excretion from the body following its absorption. Elimination of poisons is also accelerated by administering repeated doses of activated charcoal, forced diuresis, alkalisation and acidification of urine and extracorporeal techniques (peritoneal dialysis, hemodialysis, hemoperfusion, hemofiltration, plasmapheresis) and exchange transfusion. The decision on the need for and method of decontamination or poison elimination should be based on prior assessment of the severity of poisoning and time of poisoning, as well as the assessment of the poison's dangerousness in cooperation with the Centre for Intoxications, and the possibility of safe performance of procedures. No method should be used routinely without taking into account its indications, contraindications and possible complications.

---

<sup>1</sup> Prim. Martin Možina, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>2</sup> Prim. Marija Jamšek, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

## UVOD

Strupi v telesu preko škodljivega delovanja na tarčne organe povzročajo zastrupitev. Čim večja je količina strupa v telesu, tem hujša je običajno klinična slika zastrupitve. Dlje kot je strup v telesu, dlje traja zdravljenje in večje je tveganje zapletov. Iz tega teoretičnega sklepanja je izhajala dolgoletna praksa, da je treba vsak strup čim prej in v čim večji meri odstraniti iz telesa. Strupene snovi se izločajo iz telesa po naravni poti na različne načine. Dekontaminacijo, eliminacijo (izločanje) oziroma detoksikacijo (razstrupljanje) po naravnih poteh lahko pospešimo s posebnimi metodami. Dosedanje raziskave niso prepričljivo potrdile pomembno zvečane učinkovitosti teh metod pri vsaki zastrupitvi in v vseh okoliščinah. Učinkovitost vseh metod se naglo zmanjšuje s časovno odmaknjenostjo od izpostavljenosti (1). Zato se za izbiro eliminacijskih metod odločamo v vsakem primeru posebej, pri tem pa upoštevamo vrsto in količino strupa, čas in način zastrupitve, dinamično klinično sliko, starost in splošno stanje zastrupljenega, predvsem pa strokovno usposobljenost medicinskega osebja ter tehnično opremljenost. Zapleti pri uporabi eliminacijskih metod pogosto presegajo pričakovano korist. Glede na fazo zastrupitve eliminacijske metode delimo na primarne (pred absorpcijo v telo) in sekundarne (odstranjevanje že absorbiranega strupa).

## ODSTRANJEVANJE STRUPA PRED ABSORPCIJO (PRIMARNA DEKONTAMINACIJA, PRIMARNA ELIMINACIJA)

Odstranjevanje strupa pred absorpcijo iz prebavne cevi, s površine telesa ali oči imenujemo primarna dekontaminacija. Izraz primarna eliminacija pa praviloma uporabljamo le za odstranjevanje strupa iz prebavne cevi. Pri dekontaminaciji telesa lahko uporabljamo različne metode:

- razredčenje strupa,
- izzivanje bruhanja,
- izpiranje želodca in črevesja,
- visoko klizmo,
- forsirano diarejo (z odvajali),
- umivanje kože in sluznic,

- gastroskopijo in
- gastrotomijo.

Adsorpcija strupa na aktivno oglje zmanjša absorpcijo in zviša njegovo izločanje iz prebavil.

Če utemeljeno sumimo, da je bolnik zaužil potencialno smrten odmerek oziroma veliko količino strupa, katerega absorpcija bi med transportom lahko pomembno vplivala na razplet, mora zdravnik že na mestu nesreče poskusiti odstraniti čim več strupa in preprečiti njegovo nadaljnjo absorpcijo, če za to ni kontraindikacij.

## Razredčenje (dilucija) strupa

Razredčenje z vodo je najhitrejša in najenostavnejša metoda za zmanjšanje lokalnega toksičnega učinka strupa v prebavilih, na koži in sluznicah. Metoda je zlasti učinkovita pri zaužitju jedkih snovi, kot so kisline in lugi. Oseba po požirkih popije od 100 do 200 ml navadne vode. Večja količina vode naenkrat lahko povzroči razširitev želodčnega vratarja (pilorusa) ter pospešitev prehoda strupa v dvanajstnik in tanko črevo ali pa izzove bruhanje, kar lahko povzroči dodatno škodo.

V takih primerih tudi ne dajemo gaziranih pijač, ker sproščanje CO<sub>2</sub> povzroči razširjenje želodca in poveča nevarnost za predrtje. Mleka ne dajemo rutinsko, ker pospeši absorpcijo strupov, ki so topni v maščobah. Pri zastrupitvah pa lahko izzove bruhanje, zato ga pri zaužitju jedkovin ne dajemo. Sredstev za nevtralizacijo (šibkih baz in kislin) pri zaužitju kislin in lugov ne smemo uporabljati zaradi možnosti sproščanja toplote pri ekso-termni reakciji (2).

## Dekontaminacija kože in sluznic

Pri onesnaženju (kontaminaciji) kože in sluznic s kislinami, lugi ali drugimi strupi, ki prehajajo skozi kožo, moramo prizadeto mesto čim prej temeljito izpirati z mlačno vodo. Toksične oljne raztopine in toksična organska topila (vsebujejo jih mnogi pesticidni pripravki) odstranjujemo z milnico. Takoj moramo odstraniti tudi vso onesnaženo obleko in obutev. Nevtralizacija s kemičnimi antidoti je zamudna in v večini primerov nevarna zaradi toplote, ki se sprosti pri reakciji kisline in luga, kar lahko povzroči le še dodatno okvaro.

Pri dekontaminaciji morajo reševalci in zdravstveno osebje uporabljati ustrezno zaščitno opremo.

Če je strup prišel v oko, le-tega izpiramo z vodo ali fiziološko raztopino. Roženica je še posebno občutljiva za korozivne strupe in organska topila. Ob izrazitem konjunktivitisu ali pa poškodbi roženice moramo bolnika takoj napotiti k okulistu.

Korozivni strupi imajo lahko poleg lokalnega tudi sistemski toksični učinek; taki strupi so npr. fluorovodik, oksalna kislina, parakvat, fenoli, beli fosfor, kalijev permanganat, srebrov nitrat in drugi (2, 3).

### **Izzivanje bruhanja (forsirana emeza)**

Izzivanje bruhanja se poslužujemo le izjemoma: neposredno po zaužitju zelo nevarnega strupa na mestu zastrupitve, če v danih okoliščinah niso mogoče druge dekontaminacijske metode prebavne cevi in če ni kontraindikacij. V urgentnih ambulantah in v bolnišnicah se te metode ne poslužujemo (3, 4).

Bruhanje izzovemo mehanično z draženjem žrela (prstom, žlico, loparčkom), pred tem pa oseba popije 100–200 ml vode. Mehanično izzivanje bruhanja je kontraindicirano pri motnji zavesti, konvulzijah in prizadeti požiralnega refleksa, pri zaužitju jedkovin, petrolejskih derivatov, organskih topil ter pri bolezenskih stanjih, kjer lahko povzroči poslabšanje ali dodatne zaplete (med nosečnostjo) (2).

Sirup ipekakuane je sicer učinkovit emetik, vendar ga ne uporabljamo zaradi številnih kontraindikacij in hudih zapletov pri njegovi uporabi. Tudi po svetu se njegova uporaba kot prva pomoč pri zaužitju strupov iz istih razlogov opušta (2–6).

### **Izpiranje (lavaža) želodca**

Čeprav se izpiranje želodca pri peroralnih zastrupitvah uporablja že skoraj 200 let, razpolagamo le z maloštevilnimi randomiziranimi študijami o njegovi (ne)učinkovitosti, pa še te večinoma ne izpolnjujejo zahtevanih kriterijev (premajhno število primerov, niso dvojno slepe) (7). Izpiranje želodca je najučinkovitejše takoj po zaužitju strupa, nato pa se učinkovitost naglo zmanjšuje. Izpiranje več

kot 1 uro po zaužitju je indicirano le, ko upravičeno pričakujemo, da je strup še v želodcu (npr. pri zaužitju snovi, ki upočasnjujejo peristaltiko, pri nezavestnem bolniku). Pri tem moramo upoštevati predvsem vrsto in obliko strupa, njegovo topnost, količino, način in hitrost zaužitja, prisotnost hrane v želodcu ter patološke spremembe (npr. čir ali pooperativne spremembe).

Izpiranje želodca je indicirano pri zaužitju toksične ali smrtne količine strupa, za diagnostično-terapevtske namene pri nezavestnem bolniku, ko smo izključili druge vzroke nezavesti; neznani vrsti ali količini strupa oziroma neznanem času zastrupitve. Pričakovano smiselnost izpiranja moramo vedno tehtati s tveganjem, zlasti pri moteni zavesti, odsotnem žrelnem refleksu, hemodinamsko nestabilnem bolniku, hipoksiji, motnjah srčnega ritma, krču glasilk ali velikem tveganju aspiracijske pljučnice.

Izpiranje želodca je kontraindicirano pri:

- nezavestni osebi z neizzivnim žrelnim refleksom, dokler ni intubirana;
- zaužitju kislin in alkalij, kjer pride že v prvih minutah do končne okvare sluznice;
- zaužitju zelo hlapnih petrolejskih derivatov (npr. bencin) zaradi večje nevarnosti aspiracije v primerjavi s sistemsko toksičnostjo. Po predhodni intubaciji izpiramo, če petrolejski derivat vsebuje še druge strupe, kot so npr. pesticidi;
- konvulzijah, kjer moramo najprej odpraviti krče;
- osebi, ki bi ji z izpiranjem želodca lahko dodatno poslabšali stanje npr. zaradi že obstoječega obolenja ali nedavnega kirurškega posega v zgornjih prebavilih, pri katerih izpiranje želodca lahko poveča nevarnost krvavitev iz prebavil ali predrtja le-teh;
- pri zaužitju majhne količine snovi ali zaužitju netoksičnih snovi.

Prav tako ne izpiramo, ko se simptomatika zastrupitve že umirja in bolnik ni več ogrožen (2, 3, 6).

### **Tehnika izpiranja želodca**

Novejše smernice ne glede na stanje zavesti bolnika priporočajo izpiranje želodca leže na levem boku ali trebuhu, ker s tem med izpira-



njem zmanjšamo možnost prehoda strupa skozi želodčnega vratarja v dvanajstnik. Pred začetkom izpiranja moramo odstraniti morebitno zobno protezo ter preveriti, ali se sonda res nahaja v želodcu in ne morda v dihalih.

Če je bolnik nezavesten oziroma če žrelni refleksi ni izziven, ga je treba pred posegom intubirati. Pred začetkom izpiranja posrkamo želodčno vsebino za toksikološko preiskavo, obenem s tem že odstranimo večjo količino strupa. Želodec izpiramo z majhnimi količinami mlačne vode (200 do 300 ml), ki jo sproti odstranjujemo po principu natege, sicer lahko pospešimo prehod želodčne vsebine naprej skozi vratarja v črevesje. Ta poseg ponavljamo, dokler izpirek ni čist oziroma bister. Makroskopsko čist izpirek še ni dokaz, da smo iz želodca odstranili ves strup. Pri brezbarvnih nevarnih strupih in strupih, ki so smrtno nevarni že v zelo majhnih količinah, moramo izpirati tudi z več deset litri tekočine. Pri zaužitju velikih količin nekaterih strupov, npr. salicilatov ali meprobamata, se lahko v želodcu tvorijo sprimki (konglomerati). V tem primeru je klasično izpiranje neučinkovito in moramo večje kose strupa odstranjevati z endoskopom.

Najpogostnejši zapleti so aspiracija želodčne vsebine (v 1 do 3%), ki povzroči aspiracijsko pljučnico, Mendelsonov sindrom in dihalna stiska. Mogoče so tudi krvavitve zaradi mehanične poškodbe pri posegu ali zaradi napenjanja pri bruhanju (Mallory-Weissov sindrom). Pri posegu lahko pride tudi do predrtja požiralnika in želodca. Če sonda zaide v sapnik, se bolnik duši, pri tem lahko poškodujemo glasilke. Med redkejšimi zapleti je znan zastoj srca zaradi vazovagalne reakcije. Mogoče so poškodbe zob in/ali hipernatremija pri izpiranju s hipertonično raztopino natrijevega klorida. Malim otrokom želodec izpiramo s fiziološko raztopino zaradi nevarnosti zastrupitve z vodo (1–3).

### Adsorpcija na aktivno oglje

Aktivno oglje je fizikalni antidot, ki veže večino strupov v prebavnem traktu, s tem zmanjša absorpcijo strupa in posledično sistemsko tudi njegovo toksičnost. Dajemo ga čim prej po zaužitju strupa peroralno ali z instilacijo preko nazogastrične sonde v obliki vodne suspenzije (razmerje med aktivnim ogljem in

vodo naj bo najmanj 1:4). Lahko ga damo pred izpiranjem želodca ali po njem. Najučinkovitejši je v prvi uri po zaužitju strupa. Pri hujših zastrupitvah ga lahko damo tudi po več urah, še zlasti, če pričakujemo upočasnjeno absorpcijo strupa iz prebavne cevi, npr. zaradi prisotnosti hrane, antiholinergikov ali opioidov, pri zaužitju zdravil s podaljšanim sproščanjem in pri hujših motnjah zavesti. Za odraslo osebo se priporoča odmerek od 25 do 100 g aktivnega oglja, za otroke pa 1 g aktivnega oglja na kg telesne mase. Če je količina zaužitega strupa znana, pa priporočajo aktivno oglje v razmerju 10:1 glede na zaužiti strup oziroma do količine, ki jo bolnik še tolerira. V tem primeru dajemo oglje postopoma v eni uri ter tako preprečimo bruhanje in aspiracijo želodčne vsebine. Aktivno oglje lahko veže tudi zdravila (vključno z antidoti), ki jih bolnik prejema peroralno, zato jih ne dajemo sočasno. V nujnih primerih moramo dati zdravila parenteralno.

Kontraindikacije za dajanje aktivnega oglja so:

- motnja zavesti brez predhodne zaščite dihalnih poti,
- anatomske spremembe na prebavni cevi (krvavitve, predrtje),
- zaužitje ogljikovodikov z visoko nevarnostjo aspiracije,
- zaužitje kislin in lugov.

Aktivno oglje slabo veže etanol, metanol, izopropanol, železo, litij in težke kovine, zato ga pri tovrstnih zastrupitvah ne dajemo.

Zapleti so redki, najpogostejša je aspiracija želodčne vsebine in oglja pri nezaščiteni dihalni poti (3, 8–10).

### Izpiranje črevesja

Črevesje običajno izpiramo pred diagnostičnimi preiskavami in operativnimi posegi na črevesju. To metodo lahko uspešno uporabljamo tudi za odstranjevanje strupa iz črevesja, kadar drugi načini izločanja niso učinkoviti. Z izpiranjem mehanično očistimo in odstranimo iz črevesja vso vsebino skupaj s strupom. Za izpiranje uporabljamo vodnoelektrolitne raztopine polietilenglikola (PEG). Ta raztopina se po dosedanjih izkušnjah ne absorbira, niti ni ozmotsko aktivna ter ne povzroča večje izgube vode in elektrolitov skozi čre-

vesje. Pred izpiranjem črevesja lahko damo aktivno oglje. Raztopino dajemo preko nazogastrične sonde, in sicer pri odrasli osebi od 1500 do 2000 ml na uro, za otroke, stare od 6 do 12 let, po 1000 ml na uro in v starosti med 9 mesecev in 6 let po 500 ml/uro. Črevesje izpiramo, dokler izločena vsebina ni čista oziroma dokler je strup še prisoten v črevesju (rentgenski dokaz ali toksikološka analiza).

Izpiranje črevesja je indicirano:

- pri zaužitju potencialno toksičnega odmerka zdravil v farmacevtskih oblikah s podaljšanim sproščanjem (»retardni pripravki«),
- pri zaužitju strupov, ki se ne vežejo na aktivno oglje (železo, litij, svinec),
- pri zaužitju zelo nevarnih strupov, kot sta parakvat in zelena mušnica, ter
- pri paketih nezakonitih drog v črevesju (angl. *body packers*).

Kontraindikacije za izpiranje črevesja so: nezaščiten dihalna pot pri moteni zavesti, zapora in predrtje prebavne cevi, ileus, pomembna krvavitev iz prebavnega trakta, hemodinamsko nestabilen bolnik in neobvladljivo bruhanje, previdnost je potrebna pri zelo izčrpanih in prizadetih bolnikih. Možni zapleti so slabost, bruhanje, krči v trebuhu, napenjanje in aspiracija želodčne vsebine (3, 9, 11).

### Forsirana diareja

Odvajala so sredstva, ki pospešujejo izločanje kompleksa aktivno oglje-strup iz črevesja, vendar jih ne dajemo rutinsko pri vsaki zastrupitvi. Doslej niso izvedli nobenih kliničnih študij (z dajanjem aktivnega oglja ali brez), ki bi dokazale učinkovitost odvajal strupa oziroma izhod zastrupitve. Običajno jih dajemo sočasno z aktivnim ogljem po predhodnem izpiranju želodca. Uporabljamo salinčna (natrijev ali magnezijev sulfat) ali pa ozmotska odvajala (sorbitol, laktuloza), ki se ne vežejo na aktivno oglje. Odsvetuje se rutinsko dajanje odvajal sočasno z aktivnim ogljem, to velja zlasti za otroke. Če pa se odločimo za odvajala, ga damo v enkratnem odmerku skupaj z ogljem. Laktuloze ne dajemo sočasno z aktivnim ogljem, ker se veže nanj. Odmerki za natrijev in magnezijev sulfat so za odraslega od 15 do 30 g v 10 % vodni raztopini, za otroke pa 250 mg/kg telesne mase; odmerki za sor-

bitol so za odraslo osebo od 1 do 2 g/kg 35 % raztopine, pri tem enkratni odmerki ne sme preseči 150 mg/kg, za otroka pa od 1 do 1,5 mg/kg 35 % raztopine, vendar enkratni odmerki ne sme preseči 50 g (12). Kontraindikacije za dajanje odvajal so:

- odsotnost peristaltike,
- sveža poškodba trebuha ali operativni poseg,
- zapora ali predrtje črevesja,
- zaužitje korozivne snovi,
- dehidracija,
- hipotenzija in
- hude elektrolitske motnje.

Odvajala ne damo, če bolnik že ima drisko. Magnezijevega sulfata ne dajemo bolnikom z ledvično odpovedjo ali srčnim blokom. Salinčna odvajala so relativno kontraindicirana pri hudem srčnem popuščanju, nenadzorovani hipertenziji ali ledvični odpovedi. Starejšim bolnikom in otrokom, mlajšim od enega leta, ni priporočljivo dajati odvajal. Najpogostejši zapleti pri uporabi odvajal so slabost, bruhanje, krči v trebuhu, prehodna hipotenzija; pri ponavljajočih ali prevelikih odmerkih tudi dehidracija, hipernatremija ali hipermagneziemija, pri uporabi laktuloze pa nekoliko zvišan krvni sladkor (2, 3, 12).

### Druge metode odstranjevanja strupov

Visoka klizma, gastroskopija in gastrotomija se redkeje uporabljajo. Gastrotomija je mogoča pri sprimkih tablet v želodcu, ki so preveliki, da bi jih bolnik izbruhal, in jih ne moremo odstraniti z izpiranjem želodca. Sprimek lahko razdrobimo in odstranimo s prirejenim gastroskopom. Če nam to ne uspe, moramo izvesti gastrotomijo (2, 6).

### ODSTRANJEVANJE STRUPA PO ABSORPCIJI (SEKUNDARNA DEKONTAMINACIJA, SEKUNDARNA ELIMINACIJA)

Izločanje strupa, ki se je že absorbiral v krvni obtok, lahko pri določenih vrstah strupov pospešimo s sekundarnimi metodami eliminacije, kot so:

- ponavljajoči odmerki aktivnega oglja,
- izpiranje črevesja,

- forsirana diureza,
- metode izvenesne eliminacije strupa (hemodializa, hemoperfuzija, hemofiltracija, plazmafereza),
- izmenjalna transfuzija in
- forsirana ventilacija.

Najprej moramo pri zastrupljenju vzpostaviti osnovne življenjske funkcije in z neinvazivnimi metodami odstraniti iz telesa čim več še neabsorbiranega strupa z izzivanjem bruhanja, izpiranjem želodca, adsorpcijo strupa na aktivno oglje, izpiranjem črevesja ter forsirano diarejo.

Invazivne metode eliminacije že absorbiranega strupa in presnovkov so indicirane pri razmeroma majhnem številu zastrupitev, pri katerih je dokazana njihova učinkovitost. Učinkovitost posamezne eliminacijske metode je odvisna od fizikalno-kemičnih ter toksikokinetičnih lastnosti strupov in presnovkov. Načeloma je najprej potrebna kvalitativna in kvantitativna določitev strupa.

Indikacije za sekundarno eliminacijo strupa so odvisne od kritične koncentracije strupa v krvi ali odmerka strupa, ki lahko povzroči hudo ali smrtno zastrupitev, slabšanja klinične slike kljub vsem preostalim terapevtskim ukrepom, prizadetosti ekskretornega organa, kot so ledvice ali jetra, za izločitev strupa po naravni poti ter življenjske ogroženosti bolnika z respiratorno in srčno odpovedjo, motnjami srčnega ritma in hudo presnovno acidozo (13). Teh metod se poslužujemo predvsem pri hudi zastrupitvi z litijem, metanolom, etilenglikolom, salicilati in teofilinom (13). Namen uporabe omenjenih metod ni popolna izločitev strupa, temveč znižanje njegove koncentracije pod toksično raven. Količina strupa, ki se izloči s pomočjo teh metod, je razmeroma majhna v primerjavi s količinami, ki jih lahko odstranimo iz prebavil ali s kože, preden se strup absorbira v krvni obtok. Z eliminacijskimi metodami se izločajo tudi antidoti, zdravila in esencialne endogene snovi, kot so hormoni in protitelesa ter celične sestavine krvi (npr. trombociti pri hemoperfuziji), kar moramo upoštevati v celotnem postopku zdravljenja (14-17).

### **Večkratni odmerki aktivnega oglja**

S ponavljajočimi odmerki aktivnega oglja (več kot dva odmerka) ne preprečujemo samo

nadaljnje absorpcije strupa iz prebavne cevi, ampak tudi pospešujemo izločitev že absorbiranega strupa. Indicirani so pri zaužitju snovi z dolgim eliminacijskim razpolovnim časom in z majhnim volumnom distribucije. Ponavljajoči odmerki oglja delujejo po principu »gastrointestinalne dialize«, prekinejo namreč enterohepatični oziroma enterogastični obtok strupa (prekinitev ponovne absorpcije izločenega strupa z žolčem oziroma skozi prebavila) in v določenih primerih lahko nadomestijo dializno eliminacijo. Aktivno oglje lahko dajemo peroralno ali po nazogastrični sondi. Priporočeni odmerek za odrasle in otroke je od 0,25 do 0,5 g/kg telesne mase na 2 do 6 ur, odvisno od količine in vrste strupa ter tolerance za aktivno oglje, do kliničnega izboljšanja ali dokler koncentracija strupa v plazmi ne pade pod toksično raven.

Ponavljajoče odmerke oglja dajemo glede na toksikokinetične lastnosti strupa npr. pri zastrupitvi s karbamazepinom, dapsonom, fenobarbitonom, kininom in teofilinom. Poslužujemo se jih tudi pri pomembnem zaužitju snovi, ki se počasi sproščajo v črevesju in imajo torej podaljšano absorpcijsko fazo (retardne oblike zdravil), pri zaužitju velike količine strupa, da se zagotovi zadostna količina aktivnega oglja v prebavni cevi, ter pri strupih, ki se slabše vežejo na oglje (salicilati, paracetamol, diklordifeniltrikloretan (DDT), cianidi, malation).

Absolutne kontraindikacije so nezaščitena dihalna pot, zapora in anatomske spremembe prebavne cevi, relativni kontraindikaciji pa ileus oziroma močno oslABLJENA peristaltika. Ponavljajoči odmerki aktivnega oglja lahko povzročijo prehodno zaporo prebavne cevi, mogoča je tudi aspiracija želodčne vsebine in oglja pri nezaščiteni dihalni poti ali instilacija oglja v pljuča zaradi napačne vstavitve nazogastrične sonde (1, 3, 18).

### **Izpiranje črevesja**

S samim izpiranjem črevesja deloma odstranjujemo tudi že absorbirani strup, ki se ponovno izloča iz krvnega obtoka nazaj v črevo. Vendar so večkratne doze aktivnega oglja običajno še učinkovitejše za eliminacijo izločenega strupa.

## Forsirana diureza

Forsirana diureza je invazivna, razmeroma slabo učinkovita metoda sekundarne eliminacije, s katero pospešimo izločanje strupa skozi ledvice. Z infuzijami fiziološke raztopine in 5 % glukoze (z dodatkom elektrolitov, predvsem kalija) vzpostavimo diurezo najmanj 500 ml/uro. Forsirana diureza se zaradi nedokazane učinkovitosti in možnih zapletov (pljučni in možganski edem, vodno-elektrolitsko neravnotežje) opušča (15, 16).

## Alkalizacija in zakisanje urina

S povečano ionizacijo strupov, ki jo dosežemo s spremembo alkalnosti ali kislosti urina, lahko izločanje strupov dodatno pospešimo, ker preprečimo njihovo reabsorpcijo v ledvičnih kanalčkih. Z alkalizacijo urina (z natrijevim hidrogenkarbonatom v odmerku od 0,5 do 1 meq/kg na uro). Goldfrank priporoča 1–2 meq/kg v 3 do 4 urni infuziji, pH urina naj bo med 7 in 8 (17). Z alkalizacijo urina lahko pospešimo izločanje barbituratov, salicilatov, 2,4-D, formata pri zastrupitvah s formaldehidom, sulfonilsečnine in metotreksata. Poleg večjih količin tekočin lahko dodajamo še diuretike. Pri alkalizaciji urina lahko pride do hiperhidracije s popuščanjem srca, pljučnega in možganskega edema, elektrolitskih motenj in sprememb v kislinno-bazičnem ravnovesju. V praksi se zakisanja urina ne poslužujemo, saj znižuje pH krvi, kar na splošno pri zastrupitvah ni zaželeno, pa tudi sicer učinkovitost metode ni klinično dokazana (14–17). Alkalizacija urina je zelo pomembna pri zastrupitvah s sočasno rabdomiolizo zaradi preprečevanja precipitacije mioglobina v ledvičnih tubulih in posledičnega razvoja ledvične odpovedi.

## Peritonealna dializa

Peritonealna dializa zaradi razmeroma nizkega očistka ob možnosti hemodialize ali hemoperfuzije danes ni izbirna metoda klinične toksikologije; izjema so lahko le dojenčki, pri katerih je volumen krvi premajhen za učinkovito hemodializo ali hemoperfuzijo (16).

## Hemodializa

Hemodializa je učinkovita metoda sekundarne eliminacije zdravil in strupov, ki so vodo-

topni, imajo molekulska maso od 500 do 800 daltonov (z novejšimi dializnimi membranami tudi več kot 10.000 daltonov), majhen porazdelitveni volumen (pod 1 l/kg) in se slabo vežejo na plazemske beljakovine. Indikacijska merila za hemodializo so poleg klinične slike in koncentracije strupa v krvi še toksična ledvična okvara, prisotnost toksičnih presnovkov (zastrupitev z metanolom in etilenglikolom), hudo kislinno-bazično in elektrolitsko neravnovesje (npr. hiperkalemija). Hemodializa je izbirna metoda pri zastrupitvah z metanolom, etilenglikolom, salicilati (če je koncentracija v krvi večja od 800 mg/l), pri hudih zastrupitvah z etanolom in pri predoziranju nekaterih zdravil, kot so npr. nefroinotoksični aminoglikozidni antibiotiki ter litij. Hemodializa je večinoma le nekoliko manj učinkovita kot hemoperfuzija, je pa lažje dostopna in izzove manj iatrogenih zapletov (krvavitev, tromboza na mestu katetra, odstranjevaje terapevtskih odmerkov zdravil) (3, 14, 15).

## Hemoperfuzija

Nekateri strupi se dobro vežejo na aktivno oglje ali na amberlitne smole v posebnih kapsulah, skozi katere teče kri. Hemoperfuzija je nekoliko učinkovitejša od hemodialize le za strupe, vezane na plazemske beljakovine, strupe, topne v maščobah, in strupe z večjo molekulska maso (13). Očistek je za določene snovi pri hemoperfuziji res večji, vendar to verjetno nima klinično večjega pomena. S hemoperfuzijo se iz krvi odstranjuje tako vodotopne kot tudi v maščobah topne snovi, strupe, vezane na plazemske beljakovine, in strupe, ki imajo molekulska maso med 113 in 40.000 daltonov (16, 17). Kapsula z adsorbentom je zaporedno vezana na hemodializator. Kapsula ima določen eliminacijski (adsorpcijski) maksimum zaradi nasičenosti s strupom po določenem času (3 do 4 ure). Kapsule z amberlitnimi smolami (XAD-4) bolj specifično in v večji meri vežejo lipofilne strupe in zdravila, vendar se le redko uporabljajo (14). Na adsorbent se žal vežejo tudi antidoti in druga zdravila, hormoni in razne endogene snovi ter krvne celice.

Hemoperfuzija je izbirna metoda pri hudih zastrupitvah z dolgodelujočimi barbiturati, karbamazepinom, parakvatom in teofilinom.

S hemoperfuzijo ne moremo popraviti acidoze, motenj elektrolitov, niti je ne moremo uporabiti pri zelo hipotenzivnem bolniku (4). Možni zapleti hemoperfuzije so trombocitopenija, hemoliza, hipokalcemija in embolije z ogljem. Zaradi vezave antidotov in drugih zdravil na adsorbente moramo njihove doze ustrezno zvišati oziroma nadoknaditi po končani hemoperfuziji (4, 13, 16).

### Hemofiltracija

Hemofiltracija je podobna metoda kot hemodializa, le da se tu kri prečrpava skozi hemofilter in se postopek izvaja skozi daljše časovno obdobje ter se zmanjša pojavnost »rebound fenomena« po končanem postopku (poslabšanje klinične slike zaradi prehoda strupa iz tkiv v kri – vzpostavitev ravnovesja strupa med zunajžilnimi zalogami in znotrajžilnim prostorom). Izvajamo jo lahko na več načinov, npr. kot kontinuirano arteriovensko hemofiltracijo (CAVH) ali pa kontinuirano venovensko hemofiltracijo (CVVH). Hemofiltracija se pri zastrupitvah uporablja le redko. Učinkovita je za izločitev kompleksov kovina-kelat, pri zastrupitvi z litijem, aminoglikozidnimi antibiotiki, železom (zlasti pri sočasni ledvični odpovedi) (4, 12).

### Plazmafereza

Zdravila in strupi, ki imajo veliko molekulske maso, majhen porazdelitveni volumen in se v večji meri vežejo na plazemske beljakovine, lahko odstranimo iz krvi s centrifugalno ali filtracijsko (membransko) plazmaferezo – metodo, ki selektivno odstrani iz telesa plazmo in toksične snovi, vezane na plazemske beljakovine, ne odstrani pa krvnih celic. Večkratne plazmafereze lahko zmanjšajo telesno odpornost zaradi odstranjevanja imunoglobulinov iz telesa. Učinkovita je pri hudi zastrupitvi s ščitničnimi hormoni. Njena učinkovitost pri zastrupitvi z zeleno mušnico ni bila dokazana (14, 17).

### Eksangvina transfuzija

V klinični toksikologiji uporabljajo eksangvino transfuzijo le še izjemoma pri zastrupitvah s hemolitičnimi strupi (natrijevim kloratom) ter pri zastrupitvah dojenčkov in malih otrok

s strupi, ki povzročajo methemoglobinemijo ali sulfhemoglobinemijo (15).

### Druge metode sekundarne eliminacije strupov

Strupe, ki se izločajo skozi dihala (organska topila), lahko nekoliko hitreje izločimo s forsirano ventilacijo ob dodatku CO<sub>2</sub>. V klinični praksi to metodo uporabljajo le izjemoma. Forsirana diaforeza (npr. s savnanjem) naj bi pospešila izločanje strupov, ki se kopičijo v podkožnem maščevju. Ni dokazov, da bi bila ta metoda učinkovita pri zastrupitvah s polikloriranimi bifenili (PCB) (15).

## ZAKLJUČEK

Kljub priporočilom Evropskega združenja centrov za zastrupitve in kliničnih toksikologov (EAPCCT) ter Ameriške akademije kliničnih toksikologov (AACT) leta 1997 in kasnejšim revizijam priporočil je na področju ocenjevanja učinkovitosti posameznih metod za preprečevanje absorpcije strupov iz prebavne cevi in metod za izločitev strupov po absorpciji še vedno veliko odprtih vprašanj. Vsi so enotnega mnenja, da je dekontaminacija najučinkovitejša v prvi uri po zaužitju strupa, nato pa se učinkovitost s časom izrazito zmanjšuje. Nobene dekontaminacijske in eliminacijske metode ne smemo izvajati rutinsko, brez ustreznih indikacij ter upoštevanja kontraindikacij in možnih zapletov zdravljenja (1).

Sekundarne eliminacijske metode uporabimo pri življenjsko ogroženih bolnikih, kjer podporno zdravljenje ni učinkovito oziroma izločanje strupov po naravni poti ni mogoče npr. zaradi okvare ledvic in jeter, pri bolnikih, pri katerih glede na količino absorbirane strupa ali visoko serumsko koncentracijo lahko pričakujemo resen potek ali celo smrt (zlasti mali otroci in starejši) ter pri sočasni pomembni motnji elektrolitov in kislinsko-bazičnem neravnovesju. Izbor eliminacijske metode je odvisen tudi od fizikalno-kemičnih in toksikokinetičnih lastnosti strupa (topnost v maščobah, vezava na beljakovine, porazdelitveni volumen), na razpolago moramo imeti ustrezno usposobljeno ekipo in opremo ter referenčni laboratorij (10, 16).

## LITERATURA

1. Vale JA, Kulig K, American Academy of Clinical Toxicology, et al. Position paper: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42 (7): 933-43.
2. Jamšek M. Odstranjanje strupa pred absorpcijo. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1462-6.
3. Olson KR. Emergency evaluation and treatment. In: Olson KR, ed. *Poisoning & drug overdose*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2007. p. 1-67.
4. Erickson TB, Kulig K. Decontamination, antidotes, and enhanced elimination. In: Erickson TB, Ahrens WR, Aks SE, Baum CR, Ling LJ, eds. *Pediatric toxicology: diagnosis and management of the poisoned child*. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 115-20.
5. Krenzelok EP, Vale JA. Gastrointestinal decontamination. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan WJ, eds. *Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 53-60.
6. Christophers A-BJ, Hoegberg LCG. Techniques used to prevent gastrointestinal absorption. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, eds. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2006. p. 109-23.
7. Larkin GL, Classen C. Trends in emergency department use of gastric lavage for poisoning events in the United States, 1993-2003. *Clin Toxicol* 2007; 45 (2): 164-8.
8. Howland MA. Activated charcoal. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, eds. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2006. p. 128-34.
9. Dart RC, Randall Bond G. Gastrointestinal decontamination. In: Dart RC, ed. *Medical toxicology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 32-9.
10. Možina M, Jamšek M. Antidoti. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1457-62.
11. Howland MA. Whole-bowel irrigation and other intestinal evacuants. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, eds. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2006. p. 135-9.
12. Bryson PD. Methods of preventing absorption. In: Bryson PD, ed. *Comprehensive review in toxicology emergency clinicians*. 3rd ed. Washington: Taylor & Francis; 1996.
13. Orłowski JM, Hou S, Leikin JB. Extracorporeal Removal of Toxins. In: Erickson TB, Ahrens WR, Aks SE, et al, eds. *Pediatric toxicology: Diagnosis and Management of the Poisoned Child*. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 115-20.
14. Seifert SA. Elimination enhancement. In: Dart RC, ed. *Medical toxicology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 269-81.
15. Možina M, Šarc L. Odstranjanje strupa po absorpciji. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1466-9.
16. Winchester JF. Extracorporeal removal of toxic substances. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan WJ, eds. *Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 65-71.
17. Goldfarb DS, Matalon D. Principles and techniques applied to enhance elimination. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, eds. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2006. p. 128-34.
18. Krenzelok EP, Vale JA, Barceloux DG. Multiple-dose activated charcoal. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan WJ, eds. *Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 61-4.

Prispelo 28. 11. 2008

# Prehitite alergijo!



 **Cezera**<sup>®</sup>

levocetirizin  
filmsko obložene tablete po 5 mg

**HITRA in MOČNA**

**Nov, sodoben antihistaminik iz Krke**

**Sestava** 1 filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg levocetirizinijevega diklorida. **Indikacije** Simptomatsko zdravljenje alergijskega rinitisa in kronične idiopatske urtikarije. **Odmerjanje in način uporabe** Priporočeni dnevni odmerek za odrasle in otroke, stare 6 let ali več, je 5 mg (1 filmsko obložena tableta). Filmsko obloženo tableto je treba vzeti peroralno in jo pogoltniti celo s tekočino. Pri bolnikih z ledvično okvaro je treba presledke med posameznimi odmerki določiti individualno glede na ledvično delovanje (1 tableta na 2 dni pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro in 1 tableta na 3 dni pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). **Kontraindikacije** Preobčutljivost za levocetirizin, druge derivate piperazina ali katerokoli pomožno snov. Bolniki s hudo ledvično okvaro, pri kateri je kreatininski očistek manjši od 10 ml/min. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Priporočamo previdnost pri pitju alkohola. Filmsko obložene tablete Cezera po 5 mg vsebujejo laktozo. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Raziskave medsebojnega delovanja z levocetirizinom niso bile narejene. Raziskave s cetirizinom niso pokazale klinično pomembnih neželenih interakcij s psevdoefedrinom, cimetidinom, ketokonazolom, eritromicinom, azitromicinom,

glibizidom in diazepamom. Pri občutljivih bolnikih sočasno jemanje levocetirizina, pitje alkohola ali jemanje drugih zaviralcev osrednjega živčnega sistema lahko učinkuje na osrednji živčni sistem. **Nosečnost in dojenje** Klinični podatki o izpostavljenosti levocetirizinu med nosečnostjo niso na voljo. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam ali doječim materam je potrebna previdnost. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji** Ni dokazov, da bi levocetirizin v priporočenem odmerku negativno vplival na budnost duha, reakcijski čas ali sposobnost za vožnjo. Vendar pa se med zdravljenjem z zdravilom Cezera pri nekaterih bolnikih lahko pojavijo zaspanost, utrujenost in astenija. Zato morajo bolniki upoštevati svoj odziv na zdravilo. **Neželeni učinki** Glede na dosedanje raziskave so neželeni učinki ponavadi blagi ali zmerni. Pri zdravljenju z levocetirizinom so bili opaženi naslednji pogosti neželeni učinki: zaspanost, glavobol, suha usta in utrujenost. Pogostost sedativnih neželenih učinkov zdravila je bila v celoti večja pri bolnikih, ki so prejeli levocetirizin, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 30 filmsko obloženih tablet po 5 mg. **Datum priprave besedila** Januar 2009.

Samo za strokovno javnost.

Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Objavljen je tudi na [www.krka.si](http://www.krka.si).

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, [www.krka.si](http://www.krka.si)

 **KRKA**

*Naša inovativnost in znanje  
za učinkovite in varne  
izdelke vrhunske kakovosti.*

Martin Možina<sup>1</sup>, Damjan Grenc<sup>2</sup>

# Antidoti

## *Antidotes*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** zastrupitev, antidoti

Antidoti so zdravila, ki nevtralizirajo, inaktivirajo, vežejo, z nasprotnim delovanjem izničijo ali na katerikoli način zmanjšajo toksične učinke strupov. Glede na način delovanja jih razvrščamo v fizikalne, kemične in fiziološke antidote. Kljub velikemu številu strupov je število učinkovitih antidotov razmeroma majhno. Večino antidotov, razen redkih izjem, uporabimo šele po vzpostavitvi življenjskih funkcij, nujnem simptomatskem oziroma podpornem zdravljenju ter po identifikaciji strupa. Učinkovitost antidota je posredno odvisna od čimprejšnje odstranitve strupa s kože in iz prebavil, pri tem pa moramo upoštevati, da se z eliminacijskimi postopki odstranjujejo tudi antidoti, kar lahko vpliva na njihovo odmerjanje. Pri uporabi antidotov moramo vedno pretehtati tudi njihove škodljive neželene učinke.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** poisoning, antidotes

Antidotes are medicinal products that neutralize, inactivate, adsorb, counteract or by whichever way decrease toxic effects of poisons. Regarding their action they are divided into physical, chemical or physiologic antidotes. The number of clinically used antidotes is relatively small compared with the number of potential poisons. The majority of antidotes, except very few, are not used before establishing vital functions, urgent symptomatic or supportive therapy and poison identification. Antidote effectiveness is indirectly dependent on poison decontamination procedures from skin and/or gastrointestinal tract. Elimination of antidotes should be taken into the account influencing their dosing. The use of antidotes should always be weighted against their potential adverse reactions.

---

<sup>1</sup> Prim. Martin Možina, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>2</sup> Asist. Damjan Grenc, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.



## UVOD

Antidoti so snovi, ki na katerikoli način nevtalizirajo, inaktivirajo oziroma vežejo strupe in njihove presnovke ali zavirajo učinke strupov z nasprotnim delovanjem (1, 2). Po načinu delovanja jih razvrščamo v fizikalne (aktivno oglje), kemične (kelatorji težkih kovin) in fiziološke (atropin pri zastrupitvi z zaviralci holinesteraze, nalokson pri zastrupitvi z opiodi, flumazenil pri zastrupitvi z benzodiazepini) (2, 3). Glede na veliko število strupov imamo na voljo razmeroma majhno število antidotov. Učinkovite antidote uporabljamo pri 1–5 odstotkih vseh zastrupitev (4, 5). Antidoti ne morejo nadomestiti nekaterih drugih nujnih ukrepov (vzpostavitev življenjskih funkcij, nujnega simptomatičnega zdravljenja). Tudi antidoti sami so lahko toksični, če jih neustrezno indiciramo ali nepravilno doziramo (npr. nefrotoksičnost kelatorjev težkih kovin).

Pogosto je predhodno potrebna še kvalitativna in kvantitativna določitev strupa. Upoštevati moramo vezavo antidotov na adsorbense (aktivno oglje) in na izločitev antidotov skupaj s strupom pri hemodializi, hemo-perfuziji ali plazmaferezi (6). Učinek antidotnega zdravljenja lahko uporabimo tudi za postavljanje t. i. diagnoze *ex iuvantibus* (pozitiven učinek naloksone pri nezavestnem bolniku potrjuje zastrupitev z opiodi) (7). Nekateri antidoti (adsorbensi) preprečijo ali vsaj zmanjšajo absorpcijo strupa iz prebavne cevi. Pri strupih, ki se izločajo skozi jetra in prebavila, pa tudi pospešijo izločanje, ker prekinejo enterohepatični in enteroenteralni obtok strupa.

Velika težava pri antidotih je tudi njihova dostopnost. Poraba antidotov je razmeroma majhna, zato pogosto niso registrirani v vseh državah; nekateri so registrirani le v državi, v kateri jih proizvajajo. V ostalih državah pa so redki antidoti dostopni le pod posebnimi pogoji. Zaradi zapletenih postopkov proizvodnje, distribucije in majhnih serij so tudi razmeroma dragi. Mnogim antidotom pogosto preteče rok uporabe, ker v zdravstveni ustanovi že daljši čas niso imeli primerov, ki bi zahtevali njihovo uporabo. Zaradi tega jih ustanove prenehajo naročati vse do naslednjega nujnega primera. Neredko se zgodi, da

tudi širša regija nima ustreznega antidota, ki ga je treba uvoziti iz druge države, to pa zahteva določen čas (5, 7).

Za ugotovitev učinkovitosti in varnosti številnih antidotov tudi do dandanes niso opravili ustreznih nadzorovanih raziskav, ampak je njihova uporaba dopustna zaradi »dobrih izkušenj« pri številnih primerih. Za razliko od zdravil za druge bolezni se število antidotov z leti postopoma počasi zmanjšuje, bodisi zaradi (pre)šibkih dokazov glede učinkovitosti bodisi zaradi njihovih neželenih, škodljivih učinkov (8–10).

Antidoti delujejo na različne načine:

- tvorijo komplekse strup-antidot, ki se nepresnovljeni izločajo iz organizma (npr. kelatorji težkih kovin: dimerkaprol, dinatrij-kalcijev EDTA ali deferoksamin) (11);
- pospešijo razstrupljanje strupa (acetilcistein pri zastrupitvi s paracetamolom);
- zavirajo biotransformacijo strupa v toksične presnovke (etanol zavre presovno metanola in etilenglikola v toksične presnovke);
- kompetitivno inhibirajo strupe (kisik pri zastrupitvi z ogljikovim monoksidom, nalokson pri zastrupitvi z opiodi, flumazenil pri zastrupitvi z benzodiazepini) (11);
- zavirajo receptorje (atropin pri zastrupitvi z organofosfatnimi zaviralci holinesteraze) (11);
- zmanjšajo toksične stranske učinke drugih antidotov (kisik pri zastrupitvi s cianidi).

## NESPECIFIČNI ANTIDOTI

### Aktivno oglje

Aktivno oglje je droben, netopen, porozen, nestrupen prah, ki ima veliko sposobnost vezave za večino zaužitih strupov v neionizirani obliki. Starejši pripravki oglja imajo vezavno površino približno 1000 m<sup>2</sup>/g, novejši pa še večje (2500 do 3500 m<sup>2</sup>/g). Aktivno oglje pospešuje tudi izločanje v telo že absorbiranega strupa skupaj z žolčem (prekinitev enterohepatičnega obtoka), hkrati pa veže strup, ki se po predhodni absorpciji ponovno izloča skozi prebavila (enteroenteralni obtok) (12).

Aktivno oglje dajemo znotraj prve ure po zaužitju potencialno toksičnega odmerka

strupa. Ni študij, ki bi potrjevale ali zanikale učinkovitost dajanja oglja po tem času.

Pri zastrupitvah uporabljamo oglje v obliki vodne suspenzije (razmerje med aktivnim ogljem in vodo naj bi bilo najmanj 1 : 4). Za odraslega zastrupljenca znaša priporočeni začetni odmerek aktivnega oglja 1 g/kg telesne mase. Praviloma naj bi bilo aktivnega oglja 10-krat več od domnevne količine zaužitega strupa. Enkratni odmerek ne sme presežati 100 ml suspenzije, sicer lahko izzovemo bruhanje in aspiracijo želodčne vsebine. Pri hujših zastrupitvah je v prvih urah priporočljivo neprekinjeno dajanje aktivnega oglja. Če je bolnik nezavesten, dajemo oglje po nazogastrični sondi.

Odmerke od 10 do 40 g aktivnega oglja lahko ponavljamo vsake 4–6 ur do kliničnega izboljšanja ali dokler se koncentracija strupa v plazmi ne zniža pod toksično raven. S ponavljanjem odmerkov aktivnega oglja zvečamo izločanje strupa oz. skrajšamo čas izločanja strupa iz organizma, zagotovimo učinkovito odstranjevanje zdravil s podaljšanim sproščanjem (»retardne« oblike), prekinemo ali vsaj zmanjšamo enterohepatični obtok strupa ali toksičnih presnovkov, preprečimo nasičenost aktivnega oglja po zaužitju velikih količin strupa ter omogočimo zadovoljivo adsorpcijo strupa, ki se sicer slabše veže na oglje (salicilati, paracetamol, diklordifeniltrikloretan (DDT), malation).

Aktivno oglje je kontraindicirano pri zaužitju močnih kislin in baz (nevarnost aspiracije pri bruhanju, slaba adsorpcija). Aktivno oglje slabo veže etanol, litij in pripravke železa, zato ga pri tovrstnih zastrupitvah ne dajemo. Aktivno oglje deloma veže tudi peroralne antidote (npr. N-acetilcistein pri zastrupitvi s paracetamolom), zaradi česar jih ne dajemo sočasno ali pa damo specifični antidot parenteralno. Izločanje kompleksa oglje-strup je še učinkovitejše, če damo bolniku tudi salinično odvajalo ali sorbitol, ki se ne vežeta na oglje. Izločeno blato je črne barve in ga ne smemo zamenjati z meleno, čeprav je možna tudi sočasna melena.

Če izpraznitev želodca ni možna takoj, lahko damo bolniku najprej aktivno oglje, izpiranje pa opravimo naknadno, če je še indicirano in ni kontraindikacij.

## SPECIFIČNI ANTIDOTI

### N-acetilcistein (N-AC)

N-acetilcistein (N-AC) je antioksidant, indiciran pri zastrupitvah s paracetamolom, kloroformom in kloriranimi ogljikovodiki (tetra-klorogljikom). Pri zastrupitvah s paracetamolom je indiciran, kadar je bolnik zaužil potencialno toksičen odmerek ali če je koncentracija paracetamola v krvi 4 ure po zaužitju glede na nomogram v toksičnem območju.

Paracetamol se v jetrih deloma presnavlja v hepatotoksične presnovke, ki se po vezavi z glutationom razstrupijo v netoksične konjugate. Ko so zaloge glutaciona izčrpane, se začnejo kopičiti močno reaktivni elektrofilni hepatotoksični presnovki, ki povzročajo centrolobularno jetrno nekrozo in tubularno ledvično nekrozo. N-AC verjetno na več načinov zmanjšuje škodljive učinke toksičnih presnovkov paracetamola (13):

- N-AC je eden od prekurzorjev glutaciona in zveča njegovo biosintezo;
- N-AC se tudi sam, podobno kot glutation, veže s paracetamolom v netoksične konjugate;
- N-AC sodeluje pri sulfataciji paracetamola;
- N-AC kot antioksidant zmanjšuje celično toksičnost.

Začetni odmerek je 140 mg/kg telesne mase peroralno, vzdrževalni pa 70 mg/kg telesne mase peroralno vsake 4 ure prve 3 dni. Shema za intravensko dajanje N-AC je takšna: 150 mg/kg telesne mase v 200 ml 5 % glukoze, ki teče 15 min, nadaljujemo s 50 mg/kg telesne mase v 500 ml glukoze, ki teče 4 ure, in končamo s 100 mg/kg telesne mase v 1000 ml 5 % glukoze, ki teče 16 ur. Antidot je najučinkovitejši, če zdravljenje začnemo znotraj 8 ur po zaužitju paracetamola. Zdravilo dajemo, dokler so prisotne toksične koncentracije paracetamola v krvi oziroma dokler so prisotni znaki jetrne okvare. Pri parenteralnem dajanju N-AC je tveganje anafilaktične reakcije večje.

### Amilnitrit

Amilnitrit oksidira hemoglobin v methemoglobin, ta pa veže prosti plazemski cianid v manj toksični cianmethemoglobin. Uporablja se pri

akutnih zastrupitvah s cianidi. Amilnitrit je zelo hlapljiv in eksploziven, ima kratkotrajno delovanje in nepredvidljivo absorpcijo, zato njegovo uporabo danes opuščajo. Učinkovitejša antidota, ki tvorita methemoglobin, sta natrijev nitrit in 4-dimetilaminofenol.

## **Atropin**

Atropin je kompetitivni antagonist muskarinskih receptorjev (ne pa tudi nikotinskih). Učinkovit je pri vseh zastrupitvah z izraženim holinergičnim sindromom (zastrupitve z inhibitorji holinesteraze – organofosfatni insekticidi in karbamati; holinergiki, muskarinski sindrom). Zaradi zaviranja acetilholinesteraze se v holinergičnih sinapsah kopiči nerazgrajeni acetilholin, ki povzroča tipično klinično sliko vzdraženega holinergičnega sistema. Začetna doza atropina pri odraslem je od 2 do 4 mg intravensko v bolusu, odmerek ponavljamo glede na klinično sliko z 1 mg atropina vsakih 5 minut ali v obliki infuzije 0,02–0,08 mg atropina/kg telesne mase/uro, dokler je prisotna huda klinična slika zastrupitve. Najpomembnejše merilo zadovoljive atropinizacije je prenehanje bronhialne hipersekrecije.

## **Biperiden**

Biperiden je kompetitivni antagonist muskarinskih receptorjev M1. Uporabljamo ga kot antiparkinsonik, ki zmanjšuje ekstrapiramidne učinke pri zastrupitvah z antipsihotiki, antidepressivi, antihistaminiki in nekaterimi antiemetiki oz. propulzivi (metoklopramid). Biperiden ni učinkovit pri tardivni diskineziji ali malignem nevroleptičnem sindromu po antipsihotikih. Pri odraslih ga dajemo v odmerku od 2,5 do 5 mg intramuskularno oziroma izjemoma počasi intravensko.

## **Dantrolen**

Dantrolen je relaksant skeletnega mišičja. Preprečuje sproščanje kalcijevih jonov iz sarkoplazemskega retikuluma (znotrajceličnih zalog) in s tem onemogoči kontrakcijo skeletnih mišic. Na ta način pomembno zmanjša nastajanje toplote v mišicah. Uporabljamo ga za zdravljenje maligne hipertermije. Začetni odmerek za odraslega in otroka je 1–2 mg/kg telesne mase intravensko. Odmerek lahko

ponavljamo na 5–10 minut do skupne količine 10 mg/kg telesne mase.

## **Deferoksamin**

Deferoksamin kelira prosto železo, deloma tudi železo, vezano na transferin in feritin, ne veže pa železa, ki je vezano v molekuli hemoglobina ali citokromoksidaze. Indiciran je pri hemosiderozi in zastrupitvah z železom, pri aluminijski encefalopatiji in osteopatiji, do katere lahko pride pri kroničnem zdravljenju z aluminijevim hidroksidom pri dializnih bolnikih. Pri akutnih zastrupitvah z železom ga dajemo v intravenski infuziji v odmerku 15 mg/kg telesne mase/uro. Bolniki s hudo zastrupitvijo lahko prejemajo tudi višje odmerke, če jih dobro prenašajo.

## **Protitelesa proti glikozidom digitalisa**

Frakcija Fab ovčjih protiteles proti nekaterim srčnim glikozidom (digoksin, digitoksin) je učinkovit, vendar drag antidot. Indiciran je pri hudih zastrupitvah z digoksinom in digitoksinom, ki jih spremljajo nevarne, življenje ogrožajoče motnje srčnega ritma (kot so prekatno migetanje (ventrikularna fibrilacija), prekatna tahikardija ali kompletni pred-dvornoprekatni blok), ki so odporne na zdravljenje z običajnimi antiaritmiki ali elektrostimulacijo. Vsebinska ena ampule (40 mg protiteles) veže (inaktivira) približno 0,5 mg absorbiranega digoksina.

## **Dikobaltov edetat (Co<sub>2</sub>-EDTA)**

Dikobaltov edetat (Co<sub>2</sub>-EDTA) je kelator in tvori inertne komplekse s cianidi. Zaradi nevarnih neželenih učinkov ga dajemo samo pri hudih oblikah zastrupitve. Odmerek dikobaltovega edetata je 300–600 mg intravensko v bolusu. Antidot učinkuje takoj, če po 5 minutah ni učinka, se lahko začetnemu odmerku doda še 300 mg. Prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Pri napačni indikaciji, kadar ne gre za zastrupitev s cianidi, lahko injiciranje dikobaltovega edetata povzroči zastrupitev s kobaltom. Toksičnost samega kobalta zmanjša injekcija 50 ml 50-odstotne glukoze, ki jo damo takoj po vbrizganju antidota. Danes se pri zastrupitvah s cianidi vse pogosteje uporablja hidroskobalamin.

## Dimerkaprol (BAL)

Dimerkaprol (kemično 2,3-dimerkaptopropanol) je kelator in veže nekatere težke kovine (svinec, živo srebro, zlato) ter polkovine (arzen) v inertne komplekse. Indiciran je pri zastrupitvah z arzenom, anorganskim živim srebrom, zlatom ter svincem, antimonom, bakrom, bizmutom, kromom, nikljem, volframom in cinkom. Toksičnost teh strupov temelji na medsebojnem vplivanju z esencialnimi sulfhidrilnimi skupinami (-SH) encimov. Dajemo ga le intramuskularno. Sheme odmerkov se razlikujejo glede na vrsto kovine, resnost zastrupitve in starost bolnika.

## 2,3-dimerkapto-1-propansulfonska kislina (DMPS)

2,3-dimerkapto-1-propansulfonska kislina (DMPS) je novejši, vodotopni analog dimerkaprola za peroralno ali intravensko uporabo. Uporabljamo ga predvsem za zdravljenje zastrupitev z živim srebrom, arzenom in svincem, poveča tudi izločanje kroma, kobalta, bakra, zlata, polonija, srebra in antimona. Je manj toksičen kot BAL. Pri peroralnem dajanju se hitro absorbira. Njegova učinkovitost in varnost pri akutnih in kroničnih zastrupitvah še ni dokončno opredeljena in je predmet številnih raziskav. Odmerki in način uporabe DMPS so odvisni od vrste in teže zastrupitve. Pri hudi akutni zastrupitvi z živim srebrom in arzenom dajemo 3–5 mg DMPS/kg telesne mase na 4 ure v obliki počasne 20-minutne intravenske infuzije. Če se bolnikovi gastrointestinalni in kardiovaskularni simptomi popravijo, lahko preidemo na peroralni odmerek 4–8 mg/kg telesne mase vsakih 6–8 ur. Pri simptomatski zastrupitvi s svincem (brez encefalopatije) je peroralni odmerek 4–8 mg/kg telesne mase vsakih 6–8 ur.

## 2,3-dimerkaptosukcinska kislina (DMSA)

2,3-dimerkaptosukcinska kislina (DMSA) je vodotopni analog BAL-a za peroralno uporabo pri zastrupitvah s svincem, živim srebrom in arzenom. Odmerki so prvih pet dni 10 mg/kg telesne mase vsakih 8 ur, nato pa naslednjih 14 dni 10 mg/kg telesne mase vsakih 12 ur.

## 4-dimetilaminofenol (4-DMAP)

4-dimetilaminofenol (4-DMAP) oksidira hemoglobin, ki vsebuje dvovalentno ( $\text{Fe}^{2+}$ ), v methemoglobin, ki vsebuje trivalentno železo ( $\text{Fe}^{3+}$ ), in s cianidi tvori manj toksičen cianmethemoglobin. Ker je ta nestabilen, moramo dodati še tiosulfat, ki pretvori cianide v netoksične tiocianate (rodanide). Pri hudi zastrupitvi s cianidi je priporočen odmerek DMAP 3–4 mg/kg telesne mase intravensko.

## Etanol

Etanol, čeprav je tudi sam v prevelikih odmerkih strup, se uporablja kot antidot pri zastrupitvah z metanolom in etilenglikolom. Etanol upočasni telesno presnovo metanola in etilenglikola v njune bolj toksične presnovke. Ima bistveno večjo afiniteto do alkoholne dehidrogenaze, ki je ključni encim v presnovi metanola in etilenglikola. Nepresnovljen metanol ali etilenglikol lahko nato pospešeno odstranimo iz telesa s hemodializo. Bolnik lahko zaužije etanol v obliki žgane pijače (100 ml) kot antidot takoj po zaužitju strupa ali neposredno po izpiranju želodca. Intravensko dajemo 10 % raztopino etanola, ki jo pripravimo tako, da v 450 ml 5 % glukoze dodamo 50 ml 100 % etanola. Začetni intravenski odmerek etanola je 750 mg/kg telesne mase. Zdravljenje nadaljujemo z odmerkom 100–150 mg/kg telesne mase/uro. Koncentracija etanola v krvi naj bo med 1,0 in 1,5 g/l (1 do 1,5 promila). Med hemodializo odmerke podvojimo (tj. 175–250 mg/kg/h).

## Fitomenadion

Vitamin  $\text{K}_1$  je indiciran pri zastrupitvah s kumarinskimi (varfarin, bromadiolon) in indandionskimi antikoagulantmi ter rodenticidi (klorfacinon, difacinon). Ti so antagonisti vitamina K, ki je nujno potreben pri sintezi faktorjev koagulacije VII, IX, X in protrombina. Peroralni odmerek vitamina  $\text{K}_1$  je 10–50 mg, dva- do štirikrat dnevno. Intravensko dajemo 10–25 mg fitomenadiona počasi – ne več kot 1 mg/minuto. Pri hujših krvavitvah je potrebna infuzija sveže zmrznjene plazme ali posebnih pripravkov protrombina. Pri zastrupitvah z nekaterimi rodenticidi (npr. brodifakum) so bili potrebni zelo visoki odmerki (7 mg/kg/dan ali več); pri dolgo delujočih »supervarfarinih«

je potrebno zdravljenje tudi več tednov ali mesecev.

### **Fizostigminsalicilat**

Fizostigminsalicilat je reverzibilni zaviralec holinesteraze. Posledica njegovega delovanja je kopičenje acetilholina in regresija antiholinergičnega sindroma, do katerega je prišlo pri zastrupitvi z antiholinergičnimi alkaloidi (npr. atropinom pri zastrupitvi z volčjo češnjo ali skopolaminom pri zastrupitvi z *Datura*). Previdno ga uporabljamo tudi pri hudih zastrupitvah z zdravili, ki imajo močno izražene antiholinergične stranske učinke, npr. pri zastrupitvah s tri- ter tetracikličnimi antidepressivi, antipsihotiki, antiparkinsoniki, antihistaminiki in drugimi antiholinergiki. Za razliko od prostigmina fizostigmin prehaja skozi krvno-možgansko pregrado in je zato učinkovit pri izraženi centralni simptomatiki (huda zmedenost, agitiranost, delirij, konvulzije). Odmerek je od 0,5 do 2,0 mg počasi intravensko, po potrebi ga lahko ponovimo čez 30 minut.

### **Flumazenil**

Flumazenil je kompetitivni antagonist na benzodiazepinskem vezavnem mestu receptorja GABA<sub>A</sub>. Indiciran je pri hudih zastrupitvah z benzodiazepini, kjer je prisotna nezavest in/ali izražena dihalna stiska. Uporabljamo ga tudi za prekinitev sedativno-hipnotičnega učinka benzodiazepinov v anesteziji. Deluje v nekaj minutah. V nejasnih primerih lahko služi za diagnozo *ex iuvantibus*. Pozitiven učinek je zanesljiv dokaz za zastrupitev z benzodiazepini. Neučinkovitost flumazenila praktično izključuje benzodiazepine kot edini vzrok motene zavesti. Flumazenil dajemo v začetnem odmerku 0,3 mg intravensko. Če nanj ni primernega odziva, po pol minute dodamo še 0,2 mg intravensko. Če na te odmerke ni odziva in obstaja upravičen sum, da gre za hudo zastrupitev z benzodiazepini, nadaljnji odmerki znašajo 0,5 mg intravensko in jih ponavljamo vsako minuto do skupne količine 3 mg. Če se eno minuto po dajanju bolnik ne začne prebujati, odmerke ponavljamo do skupno 2 mg. Razpolovna doba flumazenila je ena ura; razpolovna doba nekaterih benzodiazepinov pa je lahko nekaj desetkrat daljša (npr. pri flurazepamu  $74 \pm 24$  ur), zato

je pri hudih zastrupitvah učinek flumazenila kratkotrajen in moramo odmerke ponavljati oziroma ga dajemo v infuziji od 0,1 do 0,4 mg flumazenila na uro.

Pri bolnikih, ki so zasvojeni z benzodiazepini, lahko flumazenil sproži abstinenco krizo. Previdni moramo biti tudi pri kombiniranih zastrupitvah, pri katerih zaužiti benzodiazepini zmanjšujejo oz. prikrivajo epileptogeni učinek nekaterih drugih sočasnih zdravil (npr. tricikličnih in tetracikličnih antidepressivov ter nekaterih antiepileptikov). Pri takih bolnikih lahko hitro injiciranje flumazenila sproži konvulzije (13).

### **Fomepizol (4-metilpirazol)**

Fomepizol (4-metilpirazol) je močan inhibitor alkoholne dehidrogenaze, ki zavira presnovo metanola in etilenglikola v toksične presnovke. Uporabljajo ga zlasti pri otrocih, nosečnicah, pri nepojasneni presnovni acidozi in povišani osmolarni vrzeli, pri alkoholikih, zdravljenih z disulfiramom. Začetni odmerek znaša 15 mg/kg telesne mase počasi intravensko, sledijo štirje vzdrževalni odmerki po 10 mg/kg vsakih 12 ur in končno 15 mg/kg na 12 ur, dokler se serumska koncentracija metanola oz. etilenglikola ne zniža pod 200 mg/l.

### **Glukagon**

Glukagon je indiciran pri hudih zastrupitvah z insulinom in/ali sulfonilsečninami, ki se ne odzivajo na infuzije hipertonične glukoze. Za tovrstno indikacijo znaša začetni odmerek 1 mg intramuskularno, subkutano ali redkeje intravensko. Odmerek lahko ponovimo 1- do 2-krat.

Pri hudih zastrupitvah z zaviralci beta adrenergičnih receptorjev in zaviralci kalcijevih kanalčkov, kadar zdravljenje z inotropnimi simpatomimetiki ni učinkovito, dajemo glukagon v odmerku od 5 do 10 mg intravensko in nato v intravenski infuziji od 1 do 5 mg/h.

### **Hidroksokobalamin**

Hidroksokobalamin se uporablja za zdravljenje zastrupitev s cianidi. Hidroksokobalamin veže proste cianide v plazmi v netoksični cianokobalamin. Za odraslega je povprečni odmerek od 4 do 5 g hidroksokobalamina, razredčenega v 200 ml infuzije, ki teče 30 minut.

Zaradi sinergističnega učinka ga pogosto kombiniramo s natrijevim tiosulfatom. Če se klinično stanje po 15 do 30 minutah ne izboljša, odmerka ponovimo. Hidroksokobalamin je primernejši od dikobaltovega EDTA v primeru suma na kombinirano zastrupitev s cianidi (nastajajo pri gorenju plastike) in ogljikovim monoksidom v požarih.

## Kalcij

Kalcij je protistrup pri zastrupitvah s fluorida, fluorovodikom, magnezijem, kalijem in zaviralci kalcijevih kanalčkov. Ena ampula kalcijevega klorida (npr. 10 ml 10% raztopine) vsebuje 1 g  $\text{CaCl}_2$ . Ena ampula kalcijevega glukonata (npr. 10 ml 10% raztopine) vsebuje 1 g kalcijevega glukonata. Raztopina kalcijevega klorida vsebuje trikrat več kalcija kot raztopina kalcijevega glukonata enake koncentracije in volumna. Večinoma uporabljamo raztopino kalcijevega glukonata, ki ima manj neželenih učinkov na žilni endotel. Pri zastrupitvi s fluorovodikovo kislino (HF) infiltriramo kalcijev glukonat v podkožje prizadetega območja (0,5 ml 5–10% raztopine  $\text{Ca}$ -glukonata/ $\text{cm}^2$ ).

Pri simptomatski hipokalcemiji in hiperkalemiji ter pri zastrupitvi z zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. verapamil, diltiazem) dajemo 10 do 20 ml 10% raztopine  $\text{Ca}$ -glukonata v kratki intravenski infuziji z možnostjo ponavljanja odmerka po 10–20 minutah. Kalcij se uporablja tudi za zdravljenje krčev po ugrizu črne vdove, po potrebi v kombinaciji z analgetiki in mišičnimi relaksanti.

## Kisik

Kisik je oksidant, ki vstopa v številne bioke-mične procese v telesu. Veže se na ista vezavna mesta na hemoglobinu, mioglobinu in citokromoksidazah, na katere se veže ogljikov monoksid. Pri zastrupitvah z ogljikovim monoksidom slednjega izpodriva z vezavnih mest. Učinkovit se je izkazal tudi pri zdravljenju zastrupitev z ogljikovim tetrakloridom, cianidi, žveplovodikom in pri methemoglobinemiji. Pri hujših zastrupitvah z ogljikovim monoksidom, cianidi in žveplovodikom je učinkovita hiperbarična oksigenacija (zdravljenje s kisikom v posebnih komorah s prit-

skom več kot 2 atm). Razpolovna doba karboksihemoglobina v krvi je pri vdihavanju zraka okoli 200 minut, pri vdihavanju 100% kisika preko Ohio maske okoli 75 minut, v hiperbarični komori pa 12–20 minut (14).

## Metilensko modrilo

Metilensko modrilo je oksidant, ki reducira ferihemoglobin ( $\text{Fe}^{3+}$ ) v ferohemoglobin ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Dajemo ga pri toksičnih methemoglobinemijah. Metilensko modrilo je manj učinkovito od toluidinskega modrila. Dajemo ga od 1 do 2 mg/kg telesne mase počasi intravensko v obliki 1-odstotne raztopine.

## Nalokson

Nalokson je kompetitivni antagonist opioidnih receptorjev. Indiciran je pri zastrupitvah s heroinom in sorodnimi drogami ter opioidnimi analgetiki. Deluje v nekaj minutah. Začetni odmerek naj znaša od 0,2 do 0,4 mg intravensko, ki ga lahko po potrebi ponavljamo na 2 do 3 minute ali dajemo v infuziji.

Pri odvisnikih od opioidov lahko nalokson sproži abstinenčno krizo. Ker je razpolovna doba naloksona krajša od razpolovne dobe nekaterih opiatov (zlasti metadona), je pri hudih zastrupitvah z motnjo zavesti in dihalno odpovedjo po vbrizganju naloksona potrebno skrbno opazovanje bolnika in po potrebi ponovno dajanje naloksona.

## Natrijev hidrogenkarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ )

Natrijev hidrogenkarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ) je baza, ki jo uporabljamo za korekcijo presnovne acidoze, npr. zaradi zastrupitve z metanolom, etilenglikolom in drugimi strupi. Enkratni odmerek pri teh stanjih je 1 mmol/kg telesne mase intravensko. Odmerke ponavljamo glede na klinično sliko oziroma pH seruma. Ciljna vrednost je pH 7,2. Učinkovit je tudi pri zdravljenju kardiotoksičnih učinkov pri zastrupitvah s cikličnimi antidepresivi, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in pri zastrupitvah z antiaritmiki razredov Ia in Ic. Tu so priporočeni odmerki višji: 1–2 mmol/kg telesne mase intravensko v kratkotrajni infuziji.

## **Natrij-kalcijev etilendiaminoacetat (Na<sub>2</sub>Ca-EDTA)**

Natrij-kalcijev etilendiaminoacetat (Na<sub>2</sub>Ca-EDTA) kelira dvovalentne in trivalentne kovine. Indiciran je pri zastrupitvah s svincem, zlasti tistih najhujših z encefalopatijo. Dajemo ga v odmerku 20–50 mg/kg telesne mase na dan. Ciklus traja 3 dni, nato je potrebna tridnevna prekinitiv. Cikluse lahko ponavljamo glede na izvide toksikoloških analiz. V enkratnem odmerku ga uporabljamo tudi za dokazovanje prikrite zastrupitve s svincem (mobilizacijski test).

## **Natrijev nitrit**

Natrijev nitrit je oksidant in se uporablja pri akutni zastrupitvi s cianidi. Nitrit oksidira hemoglobin v methemoglobin, ki veže prosti plazemski cianid v manj toksični cianmet-hemoglobin. Terapevtski odmerek za odraslo osebo je 300 mg natrijevega nitrata (10 ml 3 % raztopine) počasi intravensko. Omenjeni odmerek dvigne koncentracijo methemoglobina za 20–30 % v 30 minutah. V kolikor ne pride do zelenega porasta methemoglobina, lahko ponovimo polovični odmerek. Po dajanju natrijevega nitrata moramo vedno dodati še natrijev tiosulfat. Pri sočasni zastrupitvi s cianidi in ogljikovim monoksidom (npr. v požarih), ne dajemo nitritov, ampak uporabimo hidroksokobalamin. Uporaba nitritov bi v takih primerih še poslabšala hipoksijo.

## **Natrijev tiosulfat**

Natrijev tiosulfat preoblikuje cianide v manj toksične tiocianate (rodanide). Uporabljamo ga lahko pri predoziranju natrijevega nitroprusida. Dajemo ga samega ali v kombinaciji z nitriti oziroma z 4-dimetilaminofenolom (4-DMAP) pri akutnih zastrupitvah z cianidi. Tiosulfat je v primerjavi z nitriti bistveno manj toksičen, zato ga lahko uporabljamo tudi samo pri sumu na zastrupitev s cianidi, npr. pri požarih. Odmerek za odraslo osebo je 12,5 g intravensko (50 ml 25-odstotne raztopine) po 2,5–5 ml/min. Odmerek za otroka je 400 mg/kg (1,6 ml 25 % raztopine/kg oziroma 30 ml 10 % raztopine) do skupno 50 ml 25 % raztopine oziroma do 125 ml 10 % raz-

topine. Polovični odmerek lahko po potrebi ponovimo po 30–60 minutah.

## **Obidoksim**

Obidoksim je reaktivator acetilholinesteraze. Indiciran je pri zastrupitvah z zaviralci holinesteraze, kot so organofosfati. Dajemo ga v treh odmerkih po 250–500 mg (ali 4–8 mg/kg telesne mase) počasi intravensko in nato po potrebi ponavljamo v intravenskem odmerku 1 mg/kg telesne mase vsakih 6 ur (15).

## **Piridoksin**

Piridoksin ali vitamin B<sub>6</sub> je indiciran pri zastrupitvah z antituberkulotikom izoniazidom. Presnovki teh zdravil zavirajo piridoksinkinazo, ki katalizira pretvarjanje piridoksina v aktivno obliko (piridoksal fosfat), to pa zavre presnovo gamaaminomaslene kisline (GABA) zaradi zvečanega zaviralnega nevrotransmitra GABA, posledica pa so trdovratne konvulzije. Piridoksinfosfat je pri zastrupitvah z izoniazidom najučinkovitejši antikonvulziv.

## **Protamin sulfat**

Protamin sulfat je beljakovina, ki s heparinom tvori stabilno in neaktivno spojino. Dajemo ga pri krvavitvah zaradi predoziranja heparina. En mg protamina inaktivira 100 i. e. heparina. Največja enkratna doza ne sme presežati 50 mg, sicer lahko pride do dodatnega anti-koagulantnega učinka presežka protamina. Hitra intravenska dajanja lahko sprožijo anafilaktoidne reakcije.

## **Pralidoksim**

Pralidoksim je reaktivator holinesteraze. Najbolj učinkovit je, če ga damo v prvih 24 urah po zastrupitvi z organofosfatnimi insekticidi, dokler je vezava strupa na acetilholinesterazo še reverzibilna. Začetni odmerek je 1–2 g počasi intravensko (10 minut) ali pa v kratkotrajni infuziji (od 15 do 30 minut). Otrokom damo od 20 do 40 mg/kg telesne mase počasi intravensko. Nadaljujemo z infuzijo 1 g pralidoksima v 100 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida; hitrost ne sme presežati 200–500 mg pralidoksima na uro (otroci od 5 do 10 mg/kg/uro) glede na klinično sliko in aktivnost acetilholinesteraze (12).

Zdravljenje lahko traja več dni, zlasti pri zastrupitvi z lipofilnimi oblikami organofosfatov. Sočasno nadaljujemo zdravljenje z atropinom. Pralidoksim je kontraindiciran pri zastrupitvah s karbamati.

## Silibinin

Silibinin je vodotopna sestavina silimarina iz vrste osata (lat. *Silybum marianum*), ki po nekaterih razlagah kompetitivno zavira prehod amatoksinov v jetrne celice. Dajemo ga v prvih 72 urah po zaužitju zelene mušnice v odmerku 5 mg/kg telesne mase. Infuzija teče 2 uri; ponavljamo jo vsakih 6 ur. Učinkovitost pri zastrupitvah z zeleno mušnico ni bila zanesljivo dokazana z nadzorovanimi raziskavami; zaradi številnih primerov ugodnega izida zdravljenja pa silibinin še vedno najdemo v večini priporočenih terapevtskih smernic (16).

## ZAKLJUČEK

Antidoti nevtralizirajo, inaktivirajo, vežejo oziroma z nasprotnim delovanjem izničijo ali na katerikoli način zmanjšajo toksične učinke strupov. Glede na način delovanja jih razvrščamo v fizikalne, kemične in fiziološke antidote. Kljub velikemu številu strupov je število učinkovitih antidotov razmeroma majhno (2, 5).

Najnujnejše antidote uporabimo že na mestu zastrupitve. Najpogosteje uporabljeni nujni antidoti so:

- kisik (pri zastrupitvi z ogljikovim monoksidom),
- hipertonična raztopina glukoze in po potrebi tudi glukagon (pri zastrupitvi s peroralnimi antidiabetiki ali insulinom),
- atropin (zastrupitve z organofosfatnimi inhibitorji holinesteraze, hude bradikardije pri zastrupitvah),
- obidoksim (zaviralci holinesteraze),
- flumazenil (benzodiazepini),
- nalokson (opioidi),
- etanol (zastrupitve z metanolom ali etilenglikolom),
- fizostigmin (antiholinergiki),
- kalcijev glukonat ali klorid (zaviralci kalcijevih kanalčkov) in
- aktivno oglje (večina peroralnih zastrupitev).

Večino, razen redkih izjem, uporabimo šele po vzpostavitvi življenjskih funkcij, nujnem simptomatskem oziroma podpornem zdravljenju ter po identifikaciji strupa.

Učinkovitost antidota je posredno odvisna od čimprejšnje odstranitve strupa s kože in iz prebavil, pri tem pa moramo upoštevati, da se z eliminacijskimi postopki odstranjujejo tudi antidoti. Med hemodializo ali hemoperfuzijo moramo odmerke povečati. Pri uporabi antidotov moramo vedno pretehtati tudi njihove škodljive neželene učinke.

## LITERATURA

1. Bottei EM, Seger DL. Therapeutic approach to the critically poisoned patient. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW, eds. *Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 29–41.
2. Brvar M, Možina M. Zastrupitve z zdravili. *Zdrav Vest* 2008; 77: 39–45.
3. Ellenhorn MJ. Antidotes. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wassenberger J, eds. *Ellenhorn's medical toxicology*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p. 89–105.
4. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al. Principles of managing the poisoned or overdosed patient. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, eds. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2006. p. 38–41.
5. Hoffman RS, Goldfrank LR. The poisoned patient with altered consciousness. Controversies in the use of a «coma cocktail». *JAMA* 1995; 274 (7): 562–9.
6. Mazor S, Aks SE. Antidotes. In: Erickson TB, Ahrens WR, Aks SE, Baum CR, Ling LJ, eds. *Pediatric toxicology: diagnosis and management of the poisoned child*. 1st ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2004. p. 121–31.
7. Možina M. Antidoti. In: Voga G, Pernat A, eds. *Mednarodni simpozij intenzivne medicine*. Ljubljana: SZIM; 2006. p. 55–67.
8. Možina M, Jamšek M. Antidoti. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1147–461.



9. Možina M. Racionalna nabava in uporaba antidotov. In: Bručan A, Gričar M, Klančar S, Fink A, eds. Urgentna medicina. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino; 1998. p. 85–91.
10. Možina M, Brvar M, Grenc D. Rational computer assisted system for monitoring national antidote supply and utilisation. In: Zidar P, Zrimes A, Budihna M, Drobne D, Tišler T, eds. 9th International Congress on Toxicology. Nova Gorica: Slovenian society of toxicology; 2004. p. 66.
11. Olson KR. Emergency evaluation and treatment. In: Olson KR, ed. Poisoning & drug overdose. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2004. p. 1–65.
12. Olson KR. Therapeutic drugs and antidotes. In: Olson KR, ed. Poisoning & drug overdose. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2004. p. 404–509.
13. Hendrickson RG, Bizovi KE. Acetaminophen. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, eds. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2006. p. 525.
14. Thom SR. Hyperbaric oxygen. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, eds. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2006. p. 1705–8.
15. Vale JA. Oximes. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan WJ, eds. Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 1523.
16. Saller R, Meier R, Brignolli R. The use of silymarine in the treatment of liver diseases. *Drugs* 2001; 61: 2035–63.

Prispelo 3. 12. 2008

Damjan Grenc<sup>1</sup>

# Zastrupitve s psihotropnimi zdravili

## *Poisoning with Psychotropic Drugs*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** psihotropna zdravila – zastrupitev, benzodiazepini, monoamino oksidazni zaviralci, antidepresivi

Prispevek predstavlja farmakodinamiko, farmakokinetiko, klinično sliko, diagnozo in zdravljenje zastrupitev z naslednjimi skupinami psihotropnih zdravil: benzodiazepini, zaviralci monoamin-oksidade, cikličnimi antidepresivi in serotoninskimi antidepresivi. V Sloveniji so najpogostejše zastrupitve z benzodiazepini, pri katerih v klinični sliki prevladujejo motnje zavesti, navadno brez motenj v delovanju srčnožilnega sistema in dihal. Zastrupitve z zaviralci monoamin-oksidade se kažejo s klinično sliko adrenergičnega toksidroma, redkeje lahko tudi v obliki serotoninskega sindroma. Zastrupitve s cikličnimi antidepresivi pa se kažejo z antiholinergičnim toksidromom, motnjami v delovanju srčnožilnega sistema in/ali krči. V zadnjem času zaradi vse širše uporabe beležimo porast zastrupitev s serotoninskimi antidepresivi, ki povzročajo manj dramatično sliko zastrupitve. V ospredju je zaviranje osrednjega živčevja, dihalna odpoved je redka. Zdravljenje zastrupitev z opisanimi psihotropnimi zdravili je večinoma simptomatsko, pri zastrupitvah z benzodiazepini lahko ob težji klinični sliki uporabimo specifični protistrup flumazenil.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** psychotropic drugs – poisoning, benzodiazepines, monoamine oxidase inhibitors, antidepressive agents

The article deals with the pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical presentation, diagnosis and treatment of selected groups of psychotropic drugs, namely benzodiazepines, monoamin oxidase inhibitors, cyclic antidepressants and second generation serotonergic antidepressants. Epidemiologically speaking, poisonings with benzodiazepines are the commonest type of poisoning among the aforementioned groups in Slovenia. The clinical presentation of benzodiazepine poisoning is usually dominated by a decreased level of consciousness, without cardiovascular or respiratory depression. Poisonings with monoamin oxidase inhibitors show distinct characteristics of adrenergic toxidrome, and the serotonin syndrome is also a possible entity. Poisonings with cyclic antidepressants are the most dramatic from this group of drugs; they present as a combination of anticholinergic toxidrome, cardiovascular depression and/or convulsions. In recent years, poisonings with serotonergic antidepressants are becoming more common epidemiologically, with a somewhat less dramatic clinical presentation consisting mainly of central nervous system depression, while respiratory depression is present very rarely. Treatment of poisoning is mainly symptomatic; a specific antidote can be administered only in benzodiazepine poisoning.

---

<sup>1</sup> Asist. Damjan Grenc, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

## UVOD

Psihotropna zdravila so glede na grški koren besede (*psyche* – zavest, duh, duša in *tropo* – spremeniti, obrniti) vsa tista zdravila, ki so sposobna spreminjati človekovo duševnost. V takšnem pomenu zajemajo zelo široko paleto zdravil, med katerimi so anestetiki, analgetiki, mišični relaksanti, antiepileptiki, anti-parkinsoniki, antipsihotiki, antidepresivi, anksiolitiki in hipnotiki, zdravila proti demenci, psihostimulansi, parasimpatikomimetiki ter zdravila za zdravljenje nekaterih vrst odvisnosti. Zastrupitve z nekaterimi od teh vrst zdravil (npr. nekaterimi antiepileptiki, nedovoljenimi drogami in analgetiki) so opisane v prispevkih drugih avtorjev. Pričujoči prispevek se omejuje na zastrupitve z naslednjimi skupinami psihotropnih zdravil: benzodiazepini, zaviralci monoamin-oksidade, ciklični antidepresivi in serotoninskimi antidepresivi.

## EPIDEMIOLOGIJA

Zastrupitve s psihotropnimi zdravili so po podatkih Centra za zastrupitve tako kot drugod po svetu tudi v Sloveniji med najpogostejšimi zastrupitvami (tabela 1, tabela 2). Zastrupitve z benzodiazepini so po pogostnosti že vsa leta na samem vrhu ali tik pod njim

Tabela 1. Najpogostejše skupine snovi, omenjene pri obravnavi zastrupitev, po podatkih registra posvetov Centra za zastrupitve za leto 2006.

Skupine snovi po MKB-10	Število primerov
1. benzodiazepini	185
2. neopioidni analgetiki	106
3. etanol	92
4. pesticidi	88
5. nedovoljene droge	87
6. antidepresivi	86
7. antipsihotiki	80
8. zaužite rastline	65
9. mila in detergenti	60
10. drugi antiepileptiki, pomirjevala in uspavala	51
– toksični učinek drugih opredeljenih snovi	51
11. zaužite gobe	50
12. organska topila	48
13. ogljikov monoksid	43
14. jedke snovi	42

Tabela 2. Najpogostejše omenjeni strupi pri obravnavi zastrupitev po podatkih registra posvetov Centra za zastrupitve za leto 2006.

	Učinkovina	Število primerov
1.	etanol	92
2.	alprazolam	55
3.	paracetamol	54
4.	ogljikov monoksid	43
5.	diazepam	37
–	zolidem	37
6.	heroin	34
7.	bromazepam	30
8.	neopredeljene gobe	23
9.	citalopram	22
10.	dimni plini (v požaru)	19
11.	metadon	18
–	olanzapin	18
12.	sertralin	17
13.	klozapin	16
14.	kokain	14
15.	kvetiapin	13
–	midazolam	13

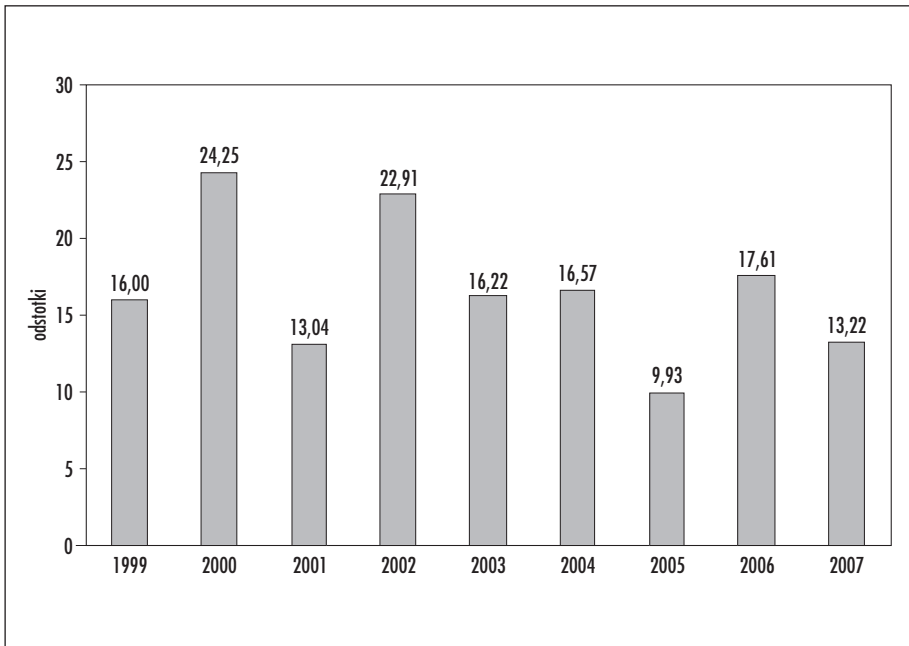
(slika 1). Relativno največji porast števila zastrupitev v zadnjih letih pa dosegajo zdravila iz skupine serotoninskih antidepresivov (slika 2).

## BENZODIAZEPINI

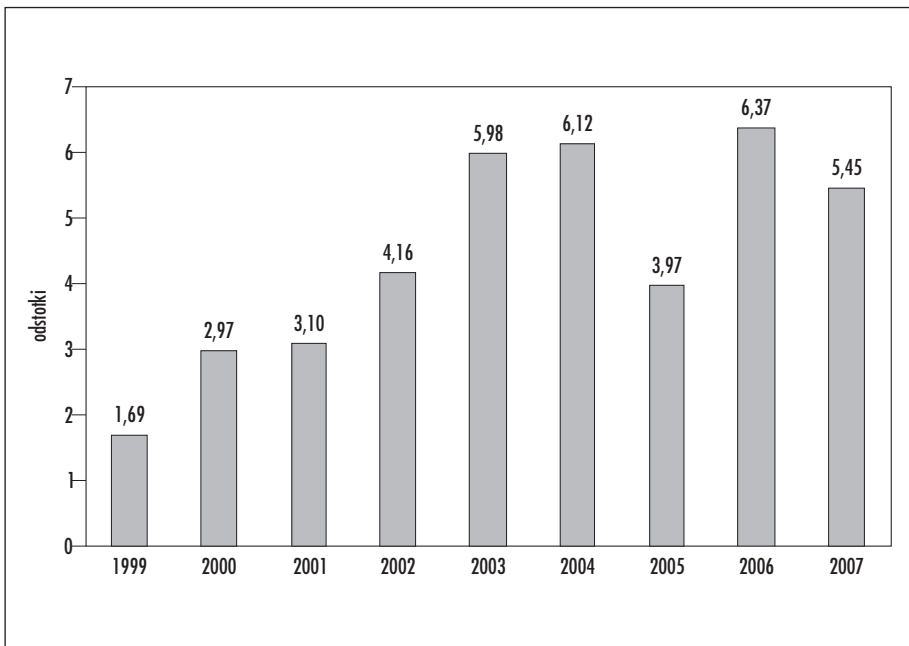
V vseh letih, odkar vodimo register posvetov (tj. od leta 1999), so med zdravili po podatkih Centra za zastrupitve v Sloveniji zastrupitve z benzodiazepini po pogostnosti na prvem mestu. Benzodiazepini so raznovrstni po kemični sestavi, jakosti in trajanju učinka ter prisotnosti aktivnih presnovkov (tabela 3).

## Farmakodinamika

Svoj farmakodinamski učinek benzodiazepini izražajo preko vezave na specifične receptorje v osrednjem živčevju, kar vodi do okrepite aktivnosti gama-aminomaslene kisline (GABA), ki je pomemben inhibitorni neurotransmiter v osrednjem živčevju. Rezultat je depresija spinalnih refleksov in znižana aktivnost v retikularnem aktivacijskem sistemu, kar pri zastrupitvi lahko povzroči nezavest in zastoj dihanja.



Slika 1. Delež zastrupitev z benzodiazepini med vsemi zastrupitvami po podatkih registra posvetov Centra za zastrupitve za leta od 1999 do 2007.



Slika 2. Delež zastrupitev s serotonininskimi antidepresivi med vsemi zastrupitvami po podatkih registra posvetov Centra za zastrupitve za leta od 1999 do 2007.

## Farmakokinetika

V tabeli 3 so zbrane farmakokinetične lastnosti nekaterih anksiolitikov in hipnotikov iz skupine benzodiazepinov in njim podobnih zdravil.

Terapevtski indeks je pri benzodiazepinih visok. Zastoj dihanja kot najhujši zaplet zastrupitve je bil zabeležen pri zaužitju nekaterih novejših zdravil iz te skupine ter pri hitrem intravenskem dajanju diazepam in midazolama (1). Za teža klinične slike zastrupitve je pomemben tudi aditivni učinek drugih zaviralcev osrednjega živčevja (kot so npr. etanol in opioidi).

## Klinična slika zastrupitve

Pri zastrupitvi z benzodiazepini je v ospredju motnja zavesti, ki se pri različnih učinkovinah pojavi različno hitro, v glavnem pa znotraj dveh ur po zaužitju. Začetni zaspanosti in upočasnjenosti lahko sledijo afazija, ataksija, nezavest s hiporefleksijo, hipotermijo in zastojem dihanja.

## Diagnoza zastrupitve

Diagnozo zastrupitve z benzodiazepini postavimo na osnovi anamnestičnih podatkov in klinične slike z nezavestjo in hiporefleksijo, ki je ne spremljajo pomembne motnje v delovanju obtočil in navadno tudi ne motnje dihanja. Na voljo so hitri imunski testi, s katerimi lahko potrdimo prisotnost benzodiazepinov v seču, mogoči so lažno negativni izvidi. Toksikološka preiskava krvi na ben-

zodiazepine je navadno zamudna, zato ni pomembna pri odločitvah o načinu zdravljenja zastrupitve.

## Zdravljenje zastrupitve

Nujno zdravljenje zastrupitve z benzodiazepini je usmerjeno k ohranjanju življenjskih funkcij. Zagotoviti je treba prosto dihalno pot in zadostno dihanje. Dekontaminacija prebavil se opravi po znanih načelih. Flumazenil je specifični antagonist benzodiazepinskih receptorjev in zato pri zastrupitvah zelo učinkovit protistrup s hitrim delovanjem. Delovati začne v 1–2 minutah po intravenskem dajanju, vrh delovanja doseže v 6–10 minutah, učinek traja do 5 ur. Dajemo ga v začetnem odmerku 0,2 mg intravensko. Če nanj ni odgovora, dodamo 0,3 mg pol minute po prvem odmerku in nadaljujemo z 0,5 mg vsakih 30–60 sekund do zelenega učinka ali do skupno 3 mg (pri otrocih znašajo odmerki po 0,01 mg/kg telesne mase, do skupno 1 mg). Flumazenil lahko pri dolgotrajnejši motnji zavesti damo v intravenski infuziji s hitrostjo 0,1–0,4 mg/h. Ker flumazenil lahko sproži krče, je potrebna previdnost pri kombiniranih zastrupitvah z benzodiazepini in zdravili, ki lahko sprožijo krče (npr. pri hudi zastrupitvi s cikličnimi antidepresivi, ki se kaže z antiholinergično klinično sliko ali simptomi in znaki prizadetosti živčevja ali obtočil), pri bolnikih z epilepsijo, ki se dalj časa zdravijo z benzodiazepini (pri njih s flumazenilom lahko sprožimo epileptični status), in pri bolnikih s poškodbo glave, pri katerih flumazenil

Tabela 3. Farmakokinetične lastnosti izbranih benzodiazepinov in njim podobnih zdravil.  $t_{1/2}$  – razpolovni čas,  $V_d$  – volumen porazdelitve, # zolpidem po svoji kemijski zgradbi ni benzodiazepin, vendar ima podoben farmakodinamski učinek, ki ga lahko prekinemo s flumazenilom.

Zdravilo	Vrh učinka (h)	$t_{1/2}$ (h)	Aktivni presnovki	$t_{1/2}$ presnovka (h)	$V_d$ (L/kg)	Vezava na proteine (%)
alprazolam	1–2	6,3–26,9	ne	–	0,9–1,6	80
diazepam	0,5–2	20–80	da	40–120	1,1	98
flurazepam	0,5–1	2–3	da	47–100	3,4	97
klonazepam	1–4	18–50	ne	–	3,2	85
lorazepam	2–4	10–20	ne	–	1–1,3	85
midazolam	0,2–2,7	1,5–12	da	1–1,3	1,2–2	97
oksazepam	2–3	6–20	ne	–	0,4–0,8	97
zolpidem#	2–3	1,4–4,5	ne	–	0,54	92

Tabela 4. Farmakokinetične lastnosti moklobemida.  $t/2$  – razpolovni čas,  $V_d$  – volumen porazdelitve.

Zdravilo	Vrh učinka (h)	$t/2$ (h)	Aktivni presnovki	$t/2$ presnovka (h)	$V_d$ (L/kg)	Vezava na proteine (%)
moklobemid	1–2	2–4,6	da		1,2	50

lahko povzroči porast znotrajlobanjskega tlaka (2, 3).

## ZAVIRALCI MONOAMIN-OKSIDAZE

Po kateholaminski hipotezi o nastanku depresij je delovanje noradrenalina na adrenergičnih receptorjih v osrednjem živčevju pri depresivnih osebah pomanjkljivo. Monoamin-oksidaza (MAO) je encim, ki v živčnih celicah osrednjega živčevja (pa tudi v jetrih in črevesju) razgrajuje kateholamine in serotonin. Njena inhibicija povzroči kopičenje biogenih aminov. Ireverzibilni zaviralci MAO so najstarejši med vsemi vrstami znanih antidepressivov. Prvega med njimi so odkrili že leta 1952. Od vseh zaviralcev MAO je danes pri nas uporabljan le moklobemid, ki je reverzibilni zaviralec MAO.

### Farmakodinamika

Večina zaviralcev MAO se nanjo veže ireverzibilno in zavre njeno delovanje. Imajo nizek terapevtski indeks, saj je le dva- do trikratno prekoračenje terapevtskega odmerka lahko usodno. Moklobemid je drugačen od drugih zaviralcev MAO, ker se nanjo veže reverzibilno in ima ugodnejši varnostni profil (4). Inhibicija delovanja MAO povzroči kopičenje biogenih aminov, kar v osrednjem živčevju okrepi adrenergično in serotoninergično aktivnost ter s tem izboljšanje simptomov depresije. V perifernem živčevju kopičenje noradrenalina v adrenergičnih nevronih omogoča izrazito potenciranje učinka vseh simpatikomimetikov, ki delujejo posredno preko sproščanja noradrenalina (npr. amfetamini in ekstazi, kokain, efedrin, zaviralci privzema serotonina). Podobno deluje tudi tiramin v nekaterih vrstah hrane (siru, pivu, jogurtu, kvasu, rdečem vinu); tiramin se običajno razgradi z MAO v jetrih, kadar je le-ta zaradi delovanja zaviralcev MAO zavrta, tiramin

povzroči sproščanje noradrenalina (5). Učinek intravensko apliciranih noradrenalina in adrenalina se ne potencira, ker se inaktivirata preko encima katehol-O-metil-transferaze (COMT). Mogoč zaplet interakcije zaviralcev MAO in zaviralcev privzema serotonina je tudi t. i. serotoninški sindrom, ki ga označujejo zmedenost, nemir, hipertermija, znojenje, hiperrefleksija in mikolonus.

### Farmakokinetika

Farmakokinetične značilnosti moklobemida so opisane v tabeli 4.

### Klinična slika zastrupitve

Simptomi in znaki zastrupitve z ireverzibilnimi zaviralci MAO se lahko pri akutnem predoziranju pojavijo z zakasnitvijo do 24 ur. Kažejo se z izrazitim nemirrom, mišičnim tremorjem, mioklonusom, hiperrefleksijo, znojenjem, tahipnejo, tahikardnimi motnjami srčnega ritma, hipertenzijo (le-ta je pri hudih zastrupitvah zelo huda in se lahko zaplete z znotrajlobanjsko krvavitvijo), hipertermijo in večorgansko odpovedjo. Bradikardne motnje srčnega ritma in hipotenzija napovedujejo slabo prognozo (6). Mogoč je tudi pojav predhodno opisanega serotoninškega sindroma. Klinična slika zastrupitve z moklobemidom je navadno manj dramatična, pri nižjih odmerkih omejena na slabost in bruhanje ter motnje zavesti. Pri višjih odmerkih se zastrupitev kaže z motnjo zavesti, mirom, hiporefleksijo, tahikardijo, povišanim krvnim tlakom in podaljšanjem intervala QT v EKG. Krči pri zastrupitvah z moklobemidom so redki.

### Diagnoza zastrupitve

Diagnozo zastrupitve z zaviralci MAO postavimo na podlagi anamneze in klinične slike t. i. simpatikomimetričnega toksidroma. Hitra toksikološka analitika navadno ni mogoča in zato ne prispeva pomembno k odločitvam o zdravljenju zastrupitve.

## Zdravljenje zastrupitve

Nujni ukrepi pri zdravljenju zastrupitve z zaviralci MAO so namenjeni zagotavljanju življenjskih funkcij in nujnemu simptomatskemu zdravljenju življenja ogrožajočih stanj, kot so npr. krči, hipertenzija in hipertermija. Dekontaminacija prebavil se izvaja po znanih načelih, vendar se je zaradi možnosti nenadnega pojava epileptičnih krčev izogibamo. Ker je hipertenzija pri zastrupitvi z zaviralci MAO povzročena s prekomernim učinkom kateholaminov, je indicirano zdravljenje z zaviralci  $\alpha$ -adrenergičnih receptorjev (fentolaminom ali fenoksibenzaminom) ali intravenskim nitratom. Ko je krvni tlak urejen in če je bolnik še vedno tahikarden, dodamo selektiven zaviralec  $\beta$ -adrenergičnih receptorjev (7).

## CIKLIČNI ANTIDEPRESIVI

Leta 1955 so pri iskanju novih vrst antidepressivov neodvisno od raziskav že znanih zaviralcev MAO odkrili skupino cikličnih antidepressivov. Njihova uporaba je močno upadla z odkritjem naslednje generacije antidepressivov v 80. letih prejšnjega stoletja. Poleg zastrupitev pri akutnem predoziranju, lahko naštejemo šest možnih načinov blage do zmerne zastrupitve pri terapevtskem odmerjanju cikličnih antidepressivov, ki so predstavljeni v nadaljevanju.

- Zaradi velike variabilnosti učinkovitih terapevtskih odmerkov navadno začnemo zdraviti z nizkimi odmerki cikličnih antidepressivov, ki jih postopno in po potrebi zvišujemo, da dosežemo želeni terapevtski učinek. Bolniki se pri tem načinu lažje navadijo nekaterih njihovih neželenih učinkov. Bolniki, pri katerih zdravljenje že začnemo z višjimi odmerki, pa pogosteje razvijejo klinično sliko zastrupitve.
- Zastrupitev je lahko posledica interakcij cikličnih antidepressivov in zdravil s podobnim farmakodinamskim učinkom (npr. antipsihotikov, antihistaminikov).
- Delež populacije predstavljajo t. i. »počasni presnavljalci«, pri katerih pride zaradi počasne presnove cikličnih antidepressivov do razmeroma višje koncentracije zdravil v krvi.

- Obstajajo številna zdravila, ki s svojim delovanjem zavrejo presnovo cikličnih antidepressivov in na ta način prispevajo k njihovi toksičnosti.
- Nekateri ljudje so zaradi svojih spremljajočih bolezni (npr. bolniki z boleznimi srca) občutljivejši za njihove toksične učinke.
- Ciklični antidepressivi v kombinaciji z zaviralci privzema serotonina lahko povzročijo serotoninski sindrom (8).

## Farmakodinamika

Ciklični antidepressivi preprečujejo ponovni privzem kateholaminov in serotonina v osrednjem živčevju. Na ta način potencirajo adrenergično in serotoninergično aktivnost ter popravijo simptome depresije. Po tovrstnem mehanizmu tudi potencirajo učinke ekso-genih biogenih aminov na obtočila, kar lahko povzroči tahikardne motnje srčnega ritma in hipertenzijo. K temu dodatno prispeva še njihov antiholinergični učinek, ki ga označujejo še motnje zavesti, motnje vida zaradi okvarjene akomodacije, suha usta, upočasnjena peristaltika, zastoj seča in široki zenici. Zavora  $\alpha_2$ -adrenergičnih receptorjev lahko privede do vazodilatacije in posledične hipotenzije. Zelo pomemben odraz toksičnosti cikličnih antidepressivov je depresija miokarda in motnje prevajanja zaradi zavore hitrih natrijevih kanalčkov. V osrednjem živčevju se znaki zastrupitve kažejo kot kombinacija antiholinergičnih učinkov in krčev. Terapevtska širina cikličnih antidepressivov je majhna, že manj kot desetkratno predoziranje lahko povzroči znake hude zastrupitve.

## Farmakokinetika

V tabeli 5 so naštetje določene farmakokinetične značilnosti nekaterih izbranih cikličnih antidepressivov.

## Klinična slika zastrupitve

Zastrupitev s cikličnimi antidepressivi se lahko kaže z antiholinergično klinično sliko, motnjami v delovanju srčnožilnega sistema in/ali krči. Slika zastrupitve se navadno razkrije znotraj prve ure po zaužitju, a se zaradi antiholinergičnega učinka na prebavilih in nepravilne absorpcije zdravil lahko pojavi tudi kasneje.

Tabela 5. Farmakokinetične lastnosti izbranih cikličnih antidepresivov.  $t/2$  – razpolovni čas,  $V_d$  – volumen porazdelitve.

Zdravilo	Vrh učinka (h)	$t/2$ (h)	Aktivni presnovki	$t/2$ presnovka (h)	$V_d$ (L/kg)	Vezava na proteine (%)
amitriptilin	4	9–25	da	18–35	8	95
doksepin	2	8–15	da	28–52	9–33	80
klomipramin	3–4	20–40	da	54–77	10–20	97
maprotilin	8–16	21–50	da	–	18–22	90

Antiholinergično klinično sliko označujejo: nemir, delirij, motnje zavesti do kome, široki zenici, vroča, suha in pordela koža, suhe sluznice, tahikardija, ileus, zastoj seča ter mioklonični zgbiki.

Motnje v delovanju srca in ožilja se kažejo kot motnje v prevajanju, motnje srčnega ritma in hipotenzija. Pri zastrupitvi je v zapisu EKG običajno prisotna sinusna tahikardija s podaljšanjem PR (atrioventrikularni bloki raznih stopenj), QRS (širok kompleks QRS je praviloma znak hude zastrupitve) in intervala QT (redkeje kot polimorfna prekatna tahikardija oz. *torsade de pointes*). Na drugi strani bradikardija predstavlja znak hude zastrupitve in je kazalec slabe prognoze. Hipotenzija je pogosta kot znak periferne vazodilatacije, takrat je običajno blaga in reverzibilna. Lahko pa je hipotenzija posledica depresije miokarda in takrat je navadno odporna na zdravljenje.

Epileptični krči so pogost znak toksičnosti cikličnih antidepresivov. V kombinaciji z motnjami uravnavanja telesne temperature (nežmožnost znojenja) lahko privedejo do hude hipertermije z rhabdmiolizo, okvare osrednjega živčevja, večorganske odpovedi in smrti (9).

### Diagnoza zastrupitve

Na zastrupitev s cikličnimi antidepresivi moramo posumiti pri vsakem bolniku z motnjo zavesti, krči in širokimi kompleksi QRS. Hitra toksikološka analitika navadno ni mogoča.

### Zdravljenje zastrupitve

Zdravljenje zastrupitve s cikličnimi antidepresivi začnemo z nujnimi ukrepi za zagotavljanje življenjskih funkcij in nujnim simptomats-

kim zdravljenjem življenja ogrožajočih zapletov, kot so krči (z benzodiazepini), hipertermija (z antikonvulzivi ali zaviralci motorične ploščice), hipotenzija (simptomatski ukrepi, pa vse do zunanega telesnega obtoka za premostitev refraktarnega kardiogenega šoka) in motnje srčnega ritma (farmakološki ukrepi ali vstavitve začasne srčnega spodbujevalnika). Dekontaminacija prebavil je zaradi antiholinergične simptomatike smiselna tudi več kot eno uro po zaužitju zdravil. Med specifičnimi zdravili se pri bolnikih s podaljšanim kompleksom QRS uporablja natrijev bikarbonat v naslednjih odmerkih: najprej 1–2 mEq/kg telesne mase kot intravenski bolus v 1–2 minutah, ki ga ponovimo po potrebi (70 kg težkemu človeku damo približno 100 mL 1M NaHCO<sub>3</sub>). Fizostigmin ni specifični protistrup in se ga ne uporablja redno. Zaradi svojega učinka lahko poslabša motnje prevajanja in povzroči asistolijo, dodatno oslabi krčljivost srčne mišice, poglobi hipotenzijo in poveča pojavnost krčev.

## NOVEJŠI ANTIDEPRESIVI

V 80. letih prejšnjega stoletja je postopen razvoj raziskav serotonergične aktivnosti privedel do predstavitve novih vrst antidepresivov. Prvi med njimi je leta 1988 na tržišče prišel fluoksetin, ki spada v skupino selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI). Za njim so sledili še drugi antidepresivi z bolj ali manj selektivnim učinkom na serotoninski, dopaminski ali noradrenergični sistem. V primerjavi s cikličnimi antidepresivi in zaviralci MAO so ti antidepresivi varnejši in znaki zastrupitve pri njih so manj izraziti.



## Farmakodinamika

Predstavniki novih vrst antidepresivov so raznoliki; bolj ali manj selektivno delujejo na monoaminskih sinapsah osrednjega živčevja, najpogosteje kot zaviralci privzema enega ali drugega monoamina (serotonina, dopamina, noradrenalina) (tabela 6). V nekaj tednih po začetku zdravljenja pride v osrednjem živčevju do zmanjšanja števila adrenergičnih in serotoninskih receptorjev. To časovno sovpada s pojavom kliničnega učinka in predstavlja potencialno razlago, zakaj se klinični učinek pojavi šele po nekaj tednih od začetka zdravljenja. Terapevtski indeks teh antidepresivov je visok, saj navadno tudi več kot desetkratni terapevtski odmerki ne povzročijo znakov hude zastrupitve (10).

Tabela 6. Način delovanja nekaterih novejših antidepresivov. SSRI – selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, SNRI – zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina, NaSSA – noradrenergični in selektivni serotoninski antidepresivi, SARI – serotoninski antagonisti in zaviralci ponovnega privzema serotonina, SSRE – povečevalci serotoninskega privzema.

Zdravilo	Način delovanja
escitalopram	SSRI
citalopram	SSRI
fluoksetin	SSRI
fluoksamin	SSRI
paroksetin	SSRI
sertralín	SSRI
duloksetin	SNRI
milnacipran	SNRI
venlafaksin	SNRI
mirtazapin	NaSSA
mianserin	NaSSA
trazodon	SARI
tianeptin	SSRE

## Farmakokinetika

V tabeli 7 so našteje nekatere farmakokinetične značilnosti nekaterih novejših antidepresivov.

### Klinična slika zastrupitve

Največ kliničnih izkušenj je zbranih o zastrupitvah s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI). Večina teh antidepresivov pri predoziranju izraža zaviralni učinek v osrednjem živčevju, ki se kaže kot ataksija, zaspanost in nezavest. Dihalna odpoved je redka, a mogoča v kombinaciji z drugimi zaviralci centralnega živčevja. Krči se pojavijo le izjemoma. Nimajo pomembnega antiholinergičnega niti kardiotoksičnega učinka. Med učinki na ožilje sta najpogostejši blaga in reverzibilna hipotenzija ter sinusna tahikardija. Zaviralci privzema serotonina lahko sami, v kombinaciji z zaviralci MAO ali cikličnimi antidepresivi povzročijo serotoninski sindrom. Le-tega označujejo zmedenost, nemir, hipertermija, znojenje, hiperrefleksija in mioklonus. Pojavi se lahko šele več tednov po prekinitvi zdravljenja z enim od omenjenih skupin zdravil, opisan je bil tudi pri predoziranju SSRI ali kombinaciji različnih SSRI (11–13).

### Diagnoza zastrupitve

Na zastrupitev posumimo pri bolnikih z anamnezo depresije, ki imajo motnjo zavesti, so brez krčev in sprememb v EKG. Hitra toksikološka analitika ni na voljo in ne pomaga pri odločitvah o zdravljenju.

### Zdravljenje zastrupitve

Nujni ukrepi pri zdravljenju zastrupitve so namenjeni zagotavljanju in vzdrževanju življenjskih funkcij ter simptomatskemu zdravljenju življenja ogrožajočih zapletov, kot so krči,

Tabela 7. Farmakokinetične lastnosti nekaterih novejših antidepresivov.  $t/2$  – razpolovni čas,  $V_d$  – volumen porazdelitve.

Zdravilo	Vrh učinka (h)	$t/2$ (h)	Aktivni presnovki	$t/2$ presnovka	$V_d$ (L/kg)	Vezava na proteine (%)
fluoksetin	6–8	70	da	4–16 dni	1000–7200	94
mirtazapin	1,5–2	20–40	da	25 h	107	85
paroksetin	3–8	21	–	–	8,7	95
sertralín	4–8	28	da	60–100 h	20	99
venlafaksin	1–2	5	da	11 h	6–7	30

nezavest in hipotenzija. Specifičnih zdravil za zdravljenje zastrupitev s tovrstnimi antidepresivi ne poznamo (14).

## ZAKLJUČEK

Zastrupitve s psihotropnimi zdravili v Sloveniji so epidemiološko med najpomembnejšimi vzroki zastrupitev. Klinično se v večini primerov kažejo z motnjami zavesti, ki jih glede na

vrsto zdravila spremljajo drugi klinični znaki (pri cikličnih antidepresivih npr. antiholinergični sindrom in motnje srčnožilnega sistema ter krči). Zdravljenje je v večini primerov simptomatsko, usmerjeno v zagotavljanje in vzdrževanje življenjskih funkcij. Pri zastrupitvah z benzodiazepini nam je v pomoč pri zdravljenju specifični protistrup flumazenil.

## LITERATURA

1. Buckley NA, Dawson AH, Whyte IM, et al. Relative toxicity of benzodiazepines in overdose. *BMJ* 1995; 310: 219–21.
2. Tsutaoka B. Benzodiazepines. In: Olson KR, ed. *Poisoning & Drug Overdose*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 129–31.
3. Wallace KL, Brooks DE. Anxylitics/Sedative-Hypnotics. In: Brent J, Wallace K, Burkhart K, et al, eds. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia: Mosby; 2005. p. 533–46.
4. Brodribb TR, Downey M, Gilbar PJ. Efficacy and adverse effects of mocllobemide (letter). *Lancet* 1994; 343: 475.
5. Berlin I, Lecrubier Y. Food and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors. How safe are the newer agents? *CNS Drugs* 1996; 5: 403–13.
6. Benowitz NL. Monoamine Oxidase Inhibitors. In: Olson KR, ed. *Poisoning & Drug Overdose*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 269–71.
7. Mills KC. Monoamine Oxidase Inhibitors. In: Brent J, Wallace K, Burkhart K, et al, eds. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia: Mosby; 2005. p. 485–94.
8. Mills KC. Cyclic antidepressants. In: Brent J, Wallace K, Burkhart K, et al, eds. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia: Mosby; 2005. p. 475–84.
9. Benowitz NL. Antidepressants, Tricyclic. In: Olson KR, ed. *Poisoning & Drug Overdose*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 90–3.
10. Mills KC. Serotonergic antidepressants. In: Brent J, Wallace K, Burkhart K, et al, eds. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia: Mosby; 2005. p. 495–503.
11. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1112–20.
12. Olsen D, Dart R, Robinett M. Severe serotonin syndrome from escitalopram overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 744–5.
13. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, et al. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003; 96: 635–42.
14. Benowitz NL. Antidepressants, General (Noncyclic). In: Olson KR, ed. *Poisoning & Drug Overdose*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 88–90.

Prispelo 6. 1. 2009



Miran Brvar<sup>1</sup>

# Zastrupitve s heroinom, kokainom, amfetamini, kanabisom, gamahidroksibutiratom in dietilamidom lizergične kisline

*Poisoning with Heroin, Cocaine, Amphetamines, Cannabis, Gamma-Hydroxybutirate and Lysergic Acid Diethylamide*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** prepovedane droge – zastrupitev

Najpogostejše prepovedane droge, zaradi katerih zastrupljenci v Sloveniji potrebujejo zdravniško pomoč, so heroin, kokain, met/amfetamini, kanabis, gamahidroksibutirat in dietilamid lizergične kisline. Heroin deluje zavirajoče in povzroča nezavest, ozke zenice in počasno ter plitko dihanje. Kokain in met/amfetamini delujejo vzpodbujajoče in povzročijo nemir, krče, motnje srčnega ritma, porast krvnega tlaka in dvig telesne temperature. Kokain lahko povzroči tudi miokardni infarkt, ker pospešuje nastajanje krvnih strdkov in ateroskleroza. Uživanci kanabisa najpogosteje iščejo zdravniško pomoč zaradi prestrašenosti, tresenja, hitrega utripanja srca in tiščanja v prsnem košu. Gamahidroksibutirat pa največkrat povzroči prehodno izgubo zavesti, počasno in plitko dihanje ter upočasni srčni utrip. Zdravljenje zastrupitev s prepovedanimi drogami je simptomatsko, saj imamo antidot le za heroin.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** street drugs – poisoning

The most common illicit drugs in Slovenia that lead to poisoning requiring medical attention are heroin, cocaine, meth/amphetamines, cannabis, gamma-hydroxybutyrate and lysergic acid diethylamide. Heroin has an inhibitory activity and causes loss of consciousness, narrow pupils, and slow and shallow breathing. Cocaine and meth/amphetamines have a stimulating activity and cause restlessness, convulsions and cardiac arrhythmia, as well as an increase in blood pressure and body temperature. Cocaine may also cause myocardial infarction because it promotes the formation of blood clots and atherosclerosis. People who use cannabis most commonly seek medical attention due to anxiety, tremors, rapid heartbeat and chest tightness. Gamma-hydroxybutyrate most commonly causes a transient loss of consciousness, slow and shallow breathing and slow heart rate. The treatment of intoxication with illicit drugs is symptomatic because an antidote is available only for heroin.

---

<sup>1</sup> Doc. dr. Miran Brvar, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana.

## UVOD

V prispevku so predstavljene zastrupitve s prepovedanimi drogami, pri katerih zastrupljeni potrebujejo zdravniško pomoč. V Sloveniji najpogosteje potrebujejo zdravniško pomoč bolniki, zastrupljeni s heroinom. Presenetljivo so na drugem mestu po pogostosti med iskalci zdravniške pomoči uživalci kanabisa. Zastrupitve z ekstazijem in drugimi met/amfetamini ter kokainom so na tretjem in četrtem mestu po pogostosti med zastrupitvami s prepovedanimi drogami, zaradi katerih uživalci potrebujejo zdravniško pomoč, vendar zastrupitve s kokainom v zadnjih letih postajajo vse pogostejše zaradi vse večje dostopnosti kokaina. Zastrupitve z gamahidrosibutiratom in dietilamidom lizergične kisline so v Sloveniji zelo redke (1–4).

## HEROIN

Heroin (3,6-diacetilmorfin) je polysintetični opioid, ki ga pridobivajo iz morfina iz glavice maka (lat. *Papaver somniferum*). Ulična imena za heroin so tudi *horse*, *H*, *staf*, *moka*, *dope* itn.

Heroin je bel ali rjav prah, kar je odvisno od izvora in primesi. Heroin si uživalci vbrizgavajo v žilo, pred tem ga običajno zmešajo z vodo in kislino (npr. z vitaminom C ali limoninim sokom) ter segrejejo. Heroin lahko uživalci tudi njuhajo, kadijo ali vdihujejo hlape, ki nastajajo ob segrevanju heroina na aluminijasti foliji, kar postajajo vse bolj priljubljene načini uživanja heroina zaradi izogibanja zbadanju (injiciranju) in možnosti prenosa virusnih okužb.

V telesu se heroin presnovi v 6-monoacetilmorfin in morfin. Heroin, 6-monoacetilmorfin in morfin delujejo spodbujajoče na opioidne receptorje  $\mu$  (mi),  $\kappa$  (kapa) in  $\sigma$  (sigma) ter zavirajo centralni živčni sistem in dihanje.

Heroin povzroči občutek ugodja in dobrega počutja ter lajša bolečine in uspava. Vbrizganje heroina v žilo povzroči občutek najmočnejšega ugodja 5 do 8 minut po vbrizgu. Pri kajenju ali njuhanju heroina pa začetijo uživalci vrhunec ugodja šele po 10 do 15 minutah (2–5).

Zastrupitve s heroinom so pogosto posledica nenamerne uporabe prevelikega odmerka heroina, na primer ob uporabi zelo »čistega«

heroina z malo primesmi, hkratne zlorabe heroina in drugih zaviralcev centralnega živčnega sistema, na primer etanola, benzodiazepinov, antipsihotikov itd., lahko pa gre tudi za namerno uporabo prevelikega odmerka oziroma poskus samomora.

Zastrupitev s heroinom poteka z opioidnim sindromom, ki vključuje nezavest, ozke zenice, plitko in počasno dihanje ter ohlapnost. Bolnikom je lahko tudi slabo in bruhamo, upočasni se jim srčni utrip in znižata krvni tlak ter telesna temperatura. Heroin lahko povzroči tudi pljučni edem, ki se običajno pojavi dve uri po vbrizgu heroina. Nezavest in nepremično ležanje lahko povzročita razpad mišic oziroma rhabdomiolizo in ledvično odpoved ter aspiracijsko pljučnico. Smrt je pri zastrupitvah s heroinom običajno posledica zastoja dihanja (1, 3, 5).

Izpostavljenost heroinu in drugim opioidom lahko dokažemo s hitrimi imunokemičnimi testi seča. Z zahtevnejšimi metodami, npr. s plinsko kromatografijo z masno spektrometrijo, pa lahko določimo tudi specifični presnovek heroina 6-monoacetilmorfin ter s tem nedvoumno potrdimo zlorabo heroina (4).

Nezavestne zastrupljence s heroinom moramo takoj pričeti zdraviti s kisikom in umetnim predihavanjem ter jim čim hitreje dati antidot nalokson. Nalokson je kompetitivni antagonist opioidnih receptorjev brez agonističnega oziroma narkotičnega učinka (Narcanti; 0,4 mg v 1 ampuli). Učinek naloksona se po intravenski aplikaciji pokaže po 1 do 2 minutah in traja od 20 do 90 minut, odvisno od odmerka. Pri zdravljenju bolnikov, zastrupljenih s heroinom, moramo nalokson odmerjati zelo previdno, ker lahko prevelik odmerek sproži agresivnost ali epileptične krče. Posebno moramo biti pozorni pri rednih uživalcih heroina in zastrupljenih s heroinom, ki so hkrati vzeli še ekstazi in/ali kokain, saj lahko pri njih že manjši odmerek naloksona sproži pretiran nemir in epileptične krče. Priporočen prvi odmerek naloksona je zato le 0,2 mg (Narcanti, 1/2 ampule intravensko), odmerek lahko po nekaj minutah ponovimo in ga nato previdno zvišujemo. Pretiran nemir in epileptične krče, ki se lahko pojavijo po aplikaciji naloksona, učinkovito in varno zdravimo z benzodiazepini (npr. dia-

zepam), katerih odmerki postopno zvišujemo do želenega učinka. Pri zdravljenju z naloksonom se moramo zavedati, da je njegovo delovanje krajše od delovanja heroina (razpolovni čas 3 do 4 ure), zato moramo biti pri bolnikih z opioidnim sindromom, ki so prejeli nalokson, posebno pozorni na ponovno poslabšanje zavesti in dihanja zaradi izzvenetja učinka naloksona. V primeru ponovitve hipoventilacije z respiratorno insuficienco po prenehanju delovanja naloksona lahko nadaljujemo zdravljenje z infuzijo naloksona. Zavedati pa se moramo, da je pri zastrupitvah s heroinom lahko vztrajajoča respiratorna insuficienca tudi posledica pljučnega edema, zato moramo bolnike opazovati vsaj še 3 ure po zadnjem odmerku naloksona (2, 5).

## KOKAIN

Kokain je snov iz listov južnoameriških rastlin *Eritroxylum coca* in *Eritroxylum novogratense* in deluje spodbujajoče na možgane. Surov kokain (*prosta baza*; angl. *freebase*) je prah z veliko nečistoč in ga uživanci običajno kadijo. Kokainov hidroklorid je vodotopen bel, bleščeč in kristalast prah ali kosmiči, ki ga lahko uživanci njuhajo, zaužijejo ali raztopijo v vodi ter si ga vbrizgajo v žile. Bazičen kokain (angl. *crack*) pridobivajo iz kokainovega hidroklorida z odstranitvijo solne kisline in je podoben drobnemu belemu kamnu (angl. *rock*) ter je primeren predvsem za kajenje, na primer v cigareti ali vodni pipi (1, 3, 6, 7).

Kokain lahko uživanci njuhajo, vdihujejo ob kajenju, vbrizgajo v žilo, zaužijejo ali dajo v zadnjično odprtino, saj se kokain hitro absorbira preko vseh sluznic. Po vbrizganju v žilo ali vdihu začne kokain delovati po 30 sekundah do 2 minutah in njegov učinek traja približno pol ure. Nekoliko počasneje začne kokain delovati ob njuhanju (20 do 30 minut), vendar je njegov učinek nato daljši in traja vsaj eno uro. Še kasneje se učinek kokaina pokaže po zaužitju ali rektalni uporabi, saj poteka vsrkanje kokaina iz prebavil vsaj uro in pol in učinek kokaina nato traja 2 do 3 ure (6, 7).

Osnovni način delovanja kokaina je zaviranje hitrih natrijevih kanalčkov in ponovnega prevzema monoaminov v živčne končiče. Zavrtje hitrih natrijevih kanalčkov upočasnjuje prevajanje po živčnih vlaknih in povzroči

lokalno anestezijo, razširitev kompleksov QRS in oslabitev krčljivosti srčne mišice. Veliki odmerki kokaina zavrejo tudi hitre natrijeve kanalčke v podaljšani hrbtenjači in s tem zavrejo dihanje ter povzročijo nenadno smrt. Zavrtje ponovnega prevzema monoaminov v živčne končiče pa zviša nivoje noradrenalina, dopamina, serotonina in drugih vzpodbujajočih živčnih prenašalcev v sinaptičnih špranjah in krvnem obtoku ter spodbudi simpatično živčevje, kar se pokaže s širokimi zenicami, znojenjem, hitrim srčnim utripom, povišanim krvnim tlakom in povišano telesno temperaturo (6, 7).

Delovanje kokaina na možgane je posledica zavrtja ponovnega prevzema monoaminov in neposrednega spodbujanja motoričnih centrov ter povzroči pretirano dobro razpoloženje, nemir, hitro dihanje in epileptične krče (6, 7).

Kokain pospešuje tudi nastajanje krvnih strdkov z aktivacijo trombocitov in vazokonstrikcijo s sproščanjem endotelina 1 iz endotelijskih celic. Uživanje kokaina pospešuje še nastanek ateroskleroze (6, 7).

Pri zastrupitvah s kokainom bolniki najpogosteje čutijo tiščečo bolečino za prsnico, razbijanje srca in imajo občutek dušenja. Kokain pospeši srčni utrip in povzroči porast krvnega tlaka ter močno poveča srčno delo, kar lahko ob vazokonstrikciji koronarnih arterij pripelje do ishemije srčne mišice. Uživanci kokaina lahko doživijo tudi miokardni infarkt, ker kokain pospešuje tvorbo strdkov in nastanek ateroskleroze. Ob zastrupitvi s kokainom nastanejo tudi motnje srčnega ritma, največkrat sinusna tahikardija, lahko pa tudi atrijska fibrilacija in druge supraventrikularne tahikardije z ozkimi in širokimi kompleksi QRS ter ventrikularna tahikardija ali fibrilacija (6, 7).

Učinek kokaina na pljuča je odvisen od načina uživanja kokaina. Njuhanje oziroma snifanje kokaina povzroči kronično smrkanje in razjede v nosu. Ob kajenju in vdihovanju vročega kokaina ali etra, ki se uporablja pri pripravi baznega kokaina, imajo lahko uživanci opeklino zgornjih dihal. Ob pogostem kajenju baznega kokaina bolniki kašljajo, izkašljujejo črn izmeček, težko dihajo in imajo bolečine v prsnem košu. Kadilci kokaina imajo lahko moteno izmenjavo plinov preko alveolo-kapi-

larne pregrade, boleznih dihalnih poti in hipertrofijo pljučnih arterij. Ob tem lahko kokain povzroči dodatno še vazokonstrikcijo in trombozo pljučnih žil (6, 7).

Delovanje kokaina na centralni živčni sistem se kaže predvsem z nemirom, zmedenostjo in epileptičnimi krči. Kokain pa lahko povzroči tudi ishemično možgansko kap, možgansko in subarahnoidalno krvavitev, cerebralni vaskulitis, migreno in sindrom sprednje spinalne arterije.

Hipertermija ali vročinska kap ob zastrupitvi s kokainom je posledica pretirane tvorbe telesne toplote ob nemiru in krčih ter zmanjšanega oddajanja toplote zaradi zmanjšanja pretoka skozi kožo ob vazokonstrikciji kožnih žil. Pri nastanku hipertermije ob zastrupitvi s kokainom je pomembna tudi povišana temperatura okolice in moteno uravnavanje telesne temperature zaradi vpliva kokaina na dopaminske nevrone v termoregulacijskem centru hipotalamusa.

Ob zastrupitvi s kokainom lahko nastane rabdomioliza, saj kokain neposredno okvarja skeletna mišična vlakna in povzroči ishemično mišic zaradi vazokonstrikcije. Skeletne mišice pri zastrupitvi s kokainom razpadejo tudi zaradi pretiranenega krčenja ob nemiru in epileptičnih krčih. Povišan serumski nivo mioglobina lahko nato povzroči akutno ledvično odpoved, ki pa je pri zastrupitvi s kokainom tudi posledica vazokonstrikcije ledvičnih žil in hipertermije. Kokain povzroči še akutni ledvični infarkt zaradi vazospazma in tromboze ledvičnih žil (6, 7).

Vazospazem in tromboza gastričnih in mezenteričnih žil lahko vodita v ishemijo, nekrozo in perforacijo želodca in črevesja. Obsežna ishemija črevesja ob lokalizirani vazokonstrikciji se klinično pokaže kot kolitis.

Izpostavljenost kokainu potrdimo s hitrim semikvantitativnim imunokemičnim testom seča, s katerim potrdimo prisotnost kokainskega presnovka benzoilekgonina. Večina imunokemičnih testov lahko zazna benzoilekgonin v seču 48 do 72 ur po enkratni izpostavi kokainu, pri dolgotrajnem uživanju visokih odmerkov kokaina pa lahko zaznamo benzoilekgonin v seču tudi 3 tedne po zadnji izpostavi. S plinsko kromatografijo z masno spektrometrijo lahko nedvoumno potrdimo prisotnost kokai-

na in njegovih metabolitov v krvi, seču in tudi v laseh (4, 6, 7).

Zdravljenje zastrupitev je simptomatsko, saj antidota ni. Nemirne bolnike pomirimo z benzodiazepini (npr. diazepam). Bolnike s supraventrikularnimi motnjami srčnega ritma zdravimo s kisikom, diazepamom, adenzinom in elektrokonverzijo, če so hemodinamsko prizadeti. V primeru, da imajo hkrati tudi povišan krvni tlak, jim damo še nitrate (npr. nitroglicerina) in/ali zaviralce kalcijevih kanalčkov (npr. verapamil). Bolnike z ventrikularnimi motnjami srčnega ritma zdravimo s kisikom, diazepamom, natrijevim bikarbonatom, amiodaronom in elektrokonverzijo oziroma defibrilacijo. Bolnikom z ishemično prsno bolečino damo kisik, diazepam, acetilsalicilno kislino, nitroglicerina, morfij, fentolamin, verapamil, heparin, in če sumimo na miokardni infarkt, naredimo perkutano koronarno intervencijo (6, 7).

Pri hipertemiji moramo bolnika takoj sleči in začeti z zunanjim hlajenjem: obliivati telo z mlačno vodo in hkrati dovajati zrak z ventiliranjem. Najučinkovitejše hlajenje vključuje anestezijo bolnikov in relaksacijo skeletnih mišic s hkratnim zunanjim hlajenjem, kjer lahko uporabimo tudi ledene obloge, ter umetnim predihavanjem. Pri rabdomiolizi izvajamo še forsirano alkalno diurezo ali naredimo hemodializo (6, 7).

## SPODBUJEVALCI AMFETAMINSKEGA TIPA

Amfetamin (angl. *speed*) in njegove analoge 3,4-metilendioksi-metamfetamin (MDMA, angl. *ecstasy*, *E*, *Adam*), 3,4-metilendioksi-metamfetamin (MDEA, angl. *Eve*), 3,4-metilendioksi-metamfetamin (MDA, angl. *love drug*), 4-bromo-2,5-dimetoksi-amfetamin (DOB), parametoksi-metamfetamin (PMA), 4-bromo-2,5-metoksifenil-etilamin (2-CB, *Nexus*) itn. uvrščamo v skupino spodbujevalcev amfetaminskega tipa (SAT) (1, 8, 9).

Najpogosteje uživalci SAT zlorablajo MDMA oziroma ekstazi, ki je v obliki tabletk, premera 6 do 10 mm, različnih barv z vtisnjanim motivom (deteljica, racman, mrtvaška glava, srček itn.). Ekstazi začne delovati 30 do 60 minut po zaužitju, vrh doseže po 90 minutah in deluje 3 do 4 ure, tudi do 8 ur (1, 8).

Glavni mehanizem delovanja SAT je sproščanje dopamina in noradrenalina iz presinaptičnih živčnih končičev ter spodbujanje centralnih in perifernih adrenergičnih receptorjev. V visokih odmerkih lahko SAT povzročijo tudi sproščanje serotonina. Manjši pomen imata preprečevanje ponovnega prevzema monoaminov in zaviranje encima monoamin-oksidge. SAT se med seboj razlikujejo glede jakosti delovanja na različne živčne prenašalce (npr. MDMA in DOB imata izrazitejši učinek na serotoninske živčne končiče), vendar se pri zastrupitvah njihova specifičnost za različne živčne prenašalce izgubi in se zastrupitve s SAT med seboj ne razlikujejo. V nadaljevanju bomo zato predstavili znake zastrupitve za vse SAT skupaj (1, 8).

Znaki zastrupitve oziroma neželeni učinki SAT so v glavnem posledica prevelike spodbude simpatičnega živčevja in jih delimo na blage, zmerne in hude. Blagi neželeni učinki SAT so nemir, vznemirjenost, zmedenost, zmanjšanje teka, nespečnost, široke zenice, nehoteni ritmični gibi zrkla, suha usta, žeja, slabost, bruhanje, glavobol, škrtanje z zobmi, krč žvečnih mišic, znojenje, neprijetni občutki ob hitrem ali močnem utripanju srca, bolečina v prsnem košu, občutek oteženega dihanja, omotičnost, tresenje delov telesa, motena usklajenost mišičnih gibov, zanašanje pri hoji, uhajanje ali zastoj seča in rahlo povišana telesna temperatura. Zmerni neželeni učinki SAT so hiperrefleksija, mioklonus, tahipneja/hiperventilacija, tahikardija in hipertenzija. Hudi neželeni učinki oziroma znaki zastrupitve s SAT pa so nezavest, epileptični krči, motnje srčnega ritma, hipertermija, rabdomioliza, diseminirana intravaskularna koagulacija, ledvična odpoved in jetrna odpoved.

Pri zaužitju večjih odmerkov SAT bolnikom poraste krvni tlak, kar lahko povzroči disekcijo aorte in možgansko oziroma subarahnoidalno krvavitev (1, 8, 10–17).

Nastanek miokardnega infarkta je pri zastrupitvah s SAT, v nasprotju z zastrupitvami s kokainom, vprašljiv, ker SAT ne povzročajo nastanka krvnih strdkov in ateroskleroze.

Pri zastrupitvah s SAT je najbolj ogrožajoča hipertermija. Začetne znake hipertermije, kot so glavobol, izčrpanost, prenehanje potenja, gosta slina, suh jezik, motnje vida in krči, bi morali poznati vsi uživalci SAT in ob nji-

hovem pojavu hitro poiskati pomoč. Mehanizem nastanka hipertermije pri zastrupitvi s SAT še ni znan, najverjetneje je hipertermija predvsem posledica pretirane spodbude simpatičnega živčevja in sproščanja kateholaminov, ki povzročijo povečano presnovo v mitohondrijih, krčenje mišic in periferno vazokonstrikcijo. Telesna temperatura poraste, ker se zaradi pospešene presnove in krčenja mišic tvori toplota, ki jo telo zaradi skrčenja kožnih žil ne more oddati v okolico. Visoka temperatura okolja in fizična aktivnost uživalcev pa lahko dodatno pospešita porast telesne temperature, vendar nista nujni. Ob porastu telesne temperature nastopi anaerobna presnova s posledično presnovno acidozo, ki nato okvari celične membrane, sproščati pa se začnejo kalcij, kalij, kreatin kinaza in mioglobin (rabdomioliza). Zaradi sproščanja celičnega kalija lahko pride do hiperkaliemije in motenj srčnega ritma. Sprošča se tudi protromboplastin, ki povzroči strjevanje krvi v žilah – diseminirano intravaskularno koagulacijo. Zaradi okvarjenih žil in trombocitov pride do krvavitev, predvsem v sluznicah in koži. Sproščeni mioglobin in mioglobinurija pa pripomoreta k akutni ledvični odpovedi, ki nastane tudi zaradi neposrednega delovanja SAT, mikrovaskularne zapore pri diseminirani intravaskularni koagulaciji, vazokonstrikcije ledvičnih žil, sistemske hipotenzije ali hipertermije. Ob hipertermiji po zastrupitvi s SAT lahko nastane tudi akutna jetrna odpoved. Jetrna odpoved pa se lahko pojavi tudi nekaj dni do tednov po uživanju SAT, vendar mehanizem še ni pojasnjen. Približno 4% zastrupljenec s SAT ob pregledu navajajo bolečine v trebuhu, ki lahko nastanejo zaradi ishemičnega kolitisa.

Že po zaužitju ene tabletko ekstazija lahko pride pri uživalcih SAT do sindroma neustreznega izločanja vazopresina s posledičnim zadrževanjem vode v telesu, hiponatremijo in možganskim edemom, ki je drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi ekstazija. Bolniki z možganskim edemom imajo glavobol, moteno zavest in epileptične krče, ki ne reagirajo na običajno zdravljenje z benzodiazepini. Hiponatremija se ob pitju prevelikih količin navadne vode lahko še poslabša, zato moramo uživalcem ekstazija svetovati, naj med rejvom



pijejo tekočino, ki vsebuje dovolj soli, približno 0,5 litra na uro (1, 8–17).

Prisotnost SAT lahko v seču potrdimo s hitrimi imunokemičnimi testi. S plinsko kromatografijo z masno spektrometrijo lahko določimo vrsto SAT in izmerimo njihov nivo v seču in krvi. MDMA lahko v krvi dokažemo le v prvih 24 do 48 urah po zaužitju (4, 8).

Zdravljenje zastrupitev s SAT je simptomatsko, saj antidota ni. Izpiranje želodca je koristno le v prvih urah po zaužitju velikega števila tablet. Vsi bolniki lahko dobijo aktivno oglje, druge metode odstranjevanja SAT iz telesa niso učinkovite (8).

Nemirne bolnike umirimo z benzodiazepini (npr. diazepam), ki so varni in hkrati zmanjšujejo verjetnost pojava epileptičnih krčev. Epileptične krče prekinemo z benzodiazepini, in če z njimi nismo uspešni, damo bolnikom propofol. Nasilna umiritev s telesnimi ukrepi (npr. z zvezanjem) ni priporočljiva, ker se nemirni bolniki običajno upirajo še naprej, zaradi česar se slabša raddomioliza in proizvajajo še dodatna toplota. Pri izsušenih in hipotenzivnih bolnikih moramo intravensko nadomeščati tekočino, npr. z infuzijo 0,9% natrijevega klorida. Sinusno tahikardijo ob hipertenziji upočasnimo s kratkodelujočim zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta, npr. z esmololom, vendar moramo biti previdni, ker lahko ob tem prevlada spodbuda adrenergičnih receptorjev alfa in pride do poslabšanja hipertenzije. Zelo visok krvni tlak znižamo z intravenskim nitroprusidom, nitroglicerinom ali z zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. verapamil), ki so tudi najprimerjši, če sumimo na hkratno zastrupitev s kokainom, saj pri zastrupitvah s kokainom ni priporočljivo uporabljati zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. Zdravljenje sindroma neustreznega izločanja vazopresina vključuje omejitev uživanja tekočine, infuzijo 0,9% in/ali 1M natrijevega klorida ter furosemid (8, 10, 16, 17).

Pri zastrupitvah s SAT je pomembno, da ne pozabimo izmeriti temperature telesne središče, saj normalna temperatura v pazdušni kotanji ne izključuje hipertermije. Pri povišani telesni temperaturi moramo bolnika sleči, nato pa takoj začeti z zunanjim hlajenjem: oblivati telo z mlačno vodo in hkrati dovajati zrak z ventiliranjem. Najučinkovitejše hla-

jenje pa vključuje anestezijo bolnikov in relaksacijo skeletnih mišic s hkratnim zunanjim hlajenjem, kjer lahko uporabimo tudi ledene obloge, ter umetnim predihavanjem (8).

## DIETILAMID LIZERGIČNE KISLINE (LSD)

Dietilamid lizergične kisline (LSD) izdelujejo iz lizergične kisline, ki jo proizvajajo v laboratorijih, nahaja pa se tudi v ergotaminu in ergometrinu iz rženih rožičkov (lat. *Secale cornutum*) (1, 18, 19).

LSD je v obliki tablet, kapsul, želatine ali koščkov pivnika, pomočenih v tekočino LSD. Pivnike z LSD uživalci pred uporabo pomočijo v tekočino, ki jo nato običajno spijejo, lahko pa si jo tudi vbrizgajo v žilo (18, 19).

LSD je strukturno podoben serotoninu in spodbuja serotoninske receptorje ter v večjih odmerkih spodbuja tudi simpatično živčevje.

Uživanje LSD povzroča halucinacije, vpliva na dožemanje, občutja, mišljenje, zavedanje in čustvovanje. Uživalci LSD lahko občutijo tudi strah, paniko, zmedenost in grozo, kar je odvisno od odmerka, okolice in njihovih pričakovanj. Ob tem jim je lahko še slabo, se znojijo, imajo glavobol in se počutijo oslabele (18, 19).

Spodbuda simpatičnega živčevja ob uporabi prevelikega odmerka LSD lahko povzroči široke zenice, tresenje, znojenje, hitro utripanje srca, povišan krvni tlak in povišano telesno temperaturo. Pri hudi zastrupitvi z LSD imajo lahko bolniki tudi epileptične krče, hipertermijo, motnje srčnega ritma, povišan krvni tlak in možganske krvavitve (18, 19).

Zdravljenje zastrupitev z LSD je simptomatsko, saj antidota ni. Bolniki lahko dobijo aktivno oglje, izpiranje želodca in druge metode odstranjevanja LSD iz telesa niso učinkovite.

Nemirne bolnike umirimo z benzodiazepini, ki so varni in hkrati zmanjšujejo verjetnost pojava epileptičnih krčev. Dolgotrajno psihozo po uživanju LSD lahko zdravimo s haloperidolom. Epileptične krče prekinemo z benzodiazepini, in če z njimi nismo uspešni, damo bolnikom propofol. Pri povišani telesni temperaturi moramo takoj začeti z zunanjim hlajenjem (18, 19).

## KANABIS

Kanabis je skupno ime za biološko aktivne snovi indijske konoplje (lat. *Cannabis sativa*) in ga lahko uporabljamo za vse pripravke, narejene iz indijske konoplje. Skupino 60 aktivnih snovi iz indijske konoplje imenujemo tudi kanabinoidi, med katerimi so najpomembnejši kanabinol (CBN), kanabidiol (CBD) in delta-9-tetrahidrokanabinol (THC), ki je glavna psihoaktivna snov indijske konoplje. Posušene liste in cvetove indijske konoplje imenujemo marihuana (*trava, ganja*). Hašiš (*haš*) pa je olivno zelena ali rjavočrna smola indijske konoplje, iz katere dobimo s stiskanjem in ekstrakcijo hašiševo olje. Vsebnost THC niha od 1% v slabi marihuani do 80% v hašiševem olju (1, 20).

Uživalci kanabisa večinoma kadijo cigarete, ki vsebujejo marihuano in običajno tudi tobak (*džojnt*), redkeje pa marihuano zaužijejo skupaj s hrano (*kolački, cookies*) ali pijačo (čaj). Hašiš lahko uživalci uporabljajo podobno kot marihuano, pogosteje pa ga kadijo s pomočjo pip, lahko tudi posebnih vodnih pip (20).

Kajenje marihuane in vdihovanje dima povzroči psihoaktivne učinke v nekaj minutah. Po zaužitju kanabisa preide v sistemski krvni obtok le 20% zaužitega THC in psihoaktivni učinki se pojavijo od 1 do 3 ur po zaužitju. Kanabinoidi so lipidotopni in 98% vezani na plazemske lipoproteine ter se kopičijo v maščobnem tkivu. V jetrih se popolnoma presnovijo v številne aktivne in neaktivne presnovke, ki se nato izločajo s sečem in z blatom. Pri kroničnih uživalcih lahko v seču zaznamo presnovke kanabinoidov več tednov po prenehanju uživanja oz. zadnjem uživanju kanabisa (20).

Zastrupitve s kanabisom potekajo večinoma blago, vendar uživalci pogosto iščejo zdravniško pomoč. Najpogosteje iščejo zdravniško pomoč posamezniki, ki so kanabis zlorabili prvič in so se prestrašili njegovih učinkov, npr. hitrega bitja srca in omotičnosti. Druga skupina uživalcev kanabisa, ki pogosto išče zdravniško pomoč, so odrasli srednjih let, ki so v mladosti že uživali marihuano, nato pa so ponovno pričeli »eksperimentirati« v »drugi puberteti« ter se ustrašijo tiščanja za prsnico, ker hitro pomislijo na miokardni infarkt.

Občasno pa zdravniško pomoč iščejo tudi bolniki, ki so jim kanabis, npr. v obliki piškotkov, podtaknili na zabavi in si ne znajo pojasniti svojih nenadnih težav, kot so omotičnost, nemir in hitro bitje srca. Izkušeni in redni uživalci kanabisa običajno ne iščejo zdravniške pomoči (1, 20).

Znaki zastrupitve s kanabisom oziroma THC so pomiritev (sedacija), motnje zbrčnosti, nerazumljiva govorica, upočasnjen reakcijski čas, motena usklajenost mišičnih gibov in mišična oslabelost. Akutna zastrupitev s THC običajno povzroči tudi hiter srčni utrip in občutek tiščanja v prsnem košu, lahko pa tudi ortostatsko hipotenzijo ob periferni vazodilataciji, ki se pokaže z omotičnostjo in prehodno izgubo zavesti. Uživalci kanabisa imajo pogosto tudi pordele oči oziroma konjunktivalno injekcijo (20). Občasno uživalci kanabisa občutijo nezaupljivost, strah in panične reakcije, lahko pa imajo tudi prehodne psihoaktivne epizode. Izpostavljenost kanabinoidom lahko potrdimo s hitrimi imunokemičnimi testi seča (20).

Zastrupitve s kanabisom običajno potekajo blago. Bolnike moramo le umiriti, kar najlažje dosežemo z benzodiazepini. Pri zaužitju kanabisa bolnikom damo tudi aktivno ogelje in odvajalo, izpiranje želodca ni potrebno (20).

## GAMAHIDROKSIBUTIRAT (GHB)

Gamahidroksibutirat (GHB, tekoči ekstazi) je običajno tekočina brez barve, vonja in skoraj brez okusa. GHB je redkeje v obliki prahu, kapsul in tablet. Po zaužitju se hitro vsrka iz prebavil in njegov učinek se pokaže 15 minut po zaužitju ter traja do 4 ure, odvisno od velikosti odmerka (21).

GHB je endogeni živčni prenašalec ali nevromodulator in se v centralnem živčevju veže na specifične receptorje za GHB, ki nato vplivajo predvsem na delovanje receptorjev GABA-B. V primeru zastrupitve z GHB pride do zasičenja receptorjev za GHB in GHB deluje tudi neposredno na receptorje GABA-B ter tako deluje zaviralno na centralno živčevje in srčno-žilni sistem (21-24).

GHB so sprva uporabljali kot splošni anestetik, vendar so ga zaradi slabega protibolečinskega delovanja in povzročanja krčev kmalu opustili. V devetdesetih letih se je nato

razširila zloraba GHB zaradi njegovega evforičnega delovanja, predvsem v nočnih klubih in na rejvih. Opisani so tudi primeri zlorabe GHB pri posilstvih, saj je GHB brezbarvna tekočina, ki nekaj minut po zaužitju povzroči umiritev in izgubo spomina žrtve. Po prepovedi GHB se je povečala prodaja njegovih naravnih predhodnikov, sprva gamabutirolaktona (GBL) in po njegovi prepovedi še 1,4-butandiola (1,4-BD). GBL in 1,4-BD se po vsrkanju iz prebavil hitro pretvorita v GHB, zato je njuno delovanje in klinična slika zastrupitve podobna GHB (21–24).

Klinična slika zastrupitve z GHB vključuje omotičnost, izgubo spomina, nehotene ritmične gibe zrkel, ozke zenice, zanašanje pri hoji, mišično ohlapnost, mišične zgbike in krče, počasen srčni utrip, znižan krvni tlak, počasno in plitko dihanje, podhladitev in nezavest. Med prebujanjem iz nezavesti so bolniki pogo-

sto nasilni, zmedeni in bruhaajo. Klinična slika zastrupitve z GBL in 1,4-BD je podobna zastrupitvi z GHB.

Na zastrupitve z GHB moramo pomisliti pri mladem nezavestnem bolniku s plitvim in počasnim dihanjem, ki so ga pripeljali iz nočnega lokala oziroma rejva. GHB z običajnimi presejalnimi toksikološkimi testi ne moremo ugotoviti, lahko pa ga dokažemo v krvi in seču s plinsko kromatografijo z masno spektrometrijo, vendar le prvih 5 ur po zaužitju (21–24).

Zdravljenje zastrupitev z GHB, GBL in 1,4 BD je le podporno in vključuje vzdrževanje prehodne dihalne poti, nadomeščanje kisika, umetno predihavanje, atropin pri simptomatski bradikardiji in benzodiazepine pri epileptičnih krčih. Specifičnega antidota ni. Izpiranje želodca ni učinkovito, priporočamo pa aktivno oglje (21–24).

## LITERATURA

- Možina M, Jamšek M, Šarc L, et al. Zastrupitve. In: Kocjančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1143–507.
- Brvar M, Grenc D, Bunc M, et al. Najpogostejša vprašanja pri zdravljenju zastrupitev s heroinom. In: Bručan A, Gričar M, Vajd Rajko, et al, eds. *Dvanajsti mednarodni simpozij o urgentni medicini*, 15.–18. junij 2005, Portorož. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino; 2005. p. 164–6.
- Lovrečil M, Lovrečić B, Brvar M, et al. *Kokain*. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2006.
- Koželj G. Določanje psihoaktivnih snovi s plinsko kromatografijo v povezavi z masno spektrometrijo. *Med Razgl* 1996; 35 (Suppl 5): S145–9.
- Nelson LS. Opioides. In: Flomenbaum NE, Howland MN, Goldfrank LR, et al, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 590–613.
- Olmedo R, Hoffman RS. Cocaine. In: Brent J, Phillips SD, Wallace KL, et al, eds. *Critical care toxicology: Diagnosis and management*. 1st ed. Philadelphia: Mosby; 2005. p. 786–98.
- Hoffman RS. Cocaine. In: Flomenbaum NE, Howland MN, Goldfrank LR, et al, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1133–46.
- Brvar M, Grenc D. Zastrupitev z ekstazijem. In: Mrevlje F, Možina H, Kocjančič A, eds. *42. Tavčarjevi dnevi*; 3. in 4. november 2000, Portorož. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta; 2000. p. 77–86.
- Sande M. Uporaba stimulansov amfetaminskega tipa in značilnosti obiskovanja prireditve elektronske glasbe v letu 2005. In: Sande M, eds. *Na spidu 2*, Stanje na področju sintetičnih drog in kokaina v Sloveniji. Ljubljana: DrogArt; 2007. p. 153–61.
- Brvar M, Koželj G, Osredkar J, et al. Sindrom neustreznega izločanja vazopresina pri zastrupitvi z ekstazijem. In: Bručan A, Gričar M, Vajd R, et al, eds. *Urgentna medicina: izbrana poglavja 8: zbornik*. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino, 2002. p. 156–7.
- Brvar M, Koželj G, Osredkar J, et al. Polydipsia as another mechanism of hyponatremia after 'ecstasy' (3,4-methyldioxymethamphetamine) ingestion. *Eur J Emerg Med* 2004; 5: 302–4.
- Kores-Plesničar B. Uporaba 3,4-metilendioksimetamfetamina (MDMA, Ekstazi) – psihotrične in somatske posledice. *Zdrav Vestn* 1998; 67: 233–5.
- Greene SL, Dargan PI, O'Connor N, et al. Multiple MDMA toxicity: a case series with toxicokinetic data. *Clin Toxicol* 2002; 40: 317.
- Freedman RR, Johanson CE, Tancer ME. Thermoregulatory effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology* 2005; 183: 248–56.

15. Walubo A, Seger D. Fatal multi-organ failure after suicidal overdose with MDMA, 'Ecstasy': case report and review of the literature. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 119-25.
16. Chiang WK. Amphetamines. In: Flomenbaum NE, Howland MN, Goldfrank LR, et al, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1118-32.
17. McKinney PE, Palmer RB. Amphetamines and derivatives. In: Brent J, Phillips SD, Wallace KI, et al, eds. *Critical care toxicology: Diagnosis and management*. 1st ed. Philadelphia: Mosby; 2005. p. 761-76.
18. Snook CP. Indole hallucinogens. In: Brent J, Phillips SD, Wallace KI, et al, eds. *Critical care toxicology: Diagnosis and management*. 1st ed. Philadelphia: Mosby; 2005. p. 755-60.
19. Kavita M, Ferm B, Ferm RF. Hallucinogens. In: Flomenbaum NE, Howland MN, Goldfrank LR, et al, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1202-11.
20. McGuigan M. Cannabinoids. In: Flomenbaum NE, Howland MN, Goldfrank LR, et al, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1221-30.
21. Brvar M, Grenč D, Možina M, et al. Zastrupitve z gama-hidroksibutiratom, gama-butirolakonom in 1,4-butan-diolom. *Zdrav Vestn* 2002; 9: 535-7.
22. Li J, Stokes SA, Woeckener A. A tale of novel intoxication: seven cases of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid overdose. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 723-8.
23. Chin RL, Sporer KA, Cullison B, et al. Clinical course of  $\gamma$ -hydroxybutyrate overdose. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 716-22.
24. Quang LS. Gamma-Hydroxybutyric. In: Flomenbaum NE, Howland MN, Goldfrank LR, et al, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1184-91.

Prispelo 11. 9. 2008



Lucija Šarc<sup>1</sup>, Marija Jamšek<sup>2</sup>

# Zastrupitve z neopioidnimi analgetiki

## *Poisoning with Nonopioid Analgesics*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** acetaminofen – toksičnost, salicilati – toksičnost, protivnetna zdravila nesteroidna – toksičnost

Analgetiki sodijo med široko uporabljana zdravila. Nekateri iz skupine neopioidnih analgetikov so dostopni tudi brez recepta. Acetilsalicilno kislino (Aspirin®) in paracetamol najdemo praktično v vsaki domači lekarni, zato so relativno pogost vzrok namernih zastrupitev pri odraslih in nenamernih zastrupitev pri otrocih. V tem poglavju obravnavamo le paracetamol, salicilate in nekatere druge nesteroidne antirevmatike. Dokaj pogoste so tudi zastrupitve z opioidnimi analgetiki, ki pa jih v tem prispevku ne bomo obravnavali. Obravnava zastrupitev z opioidnimi analgetiki je podobna obravnavi zastrupitve s heroinom, ki je prikazana v članku Zastrupitve s heroinom, kokainom, amfetamini, kanabisom, gamahidroksi-butiratom in dietilamidom lizergične kisline.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** acetaminophen – toxicity, salicylates – toxicity, anti-inflammatory agents, non-steroidal – toxicity

Analgesics are widely used drugs. Some of those belonging to the nonopioid group are also available as over-the-counter drugs. Acetylsalicylic acid (Aspirin®) and paracetamol, for example, are found in almost any domestic pharmacy. Therefore, they are a relatively common cause of intentional poisoning in adults and accidental poisoning in children. This article discusses only paracetamol, salicylates and certain other nonsteroidal analgesics. Poisoning with opioid analgesics is also quite frequent, but it is not discussed in this article. Treatment of poisoning with opioid analgesics is similar to the treatment of heroin poisoning and is described in the article »Poisoning with Heroine, Cocaine, Amphetamines, Cannabis, Gamma-Hydroxybutirate and Lysergic Acid Diethylamide«.

---

<sup>1</sup> Mag. Lucija Šarc, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>2</sup> Prim. Marija Jamšek, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

## UVOD

»Umiriti bolečino je božansko delo,« (lat. *Sedare dolorem – divinum opus est*) je že v davnem drugem stoletju našega štetja zapisal grški zdravnik Galen, kar kaže na pomembno mesto analgetikov v medicini. Temu primereno je tudi veliko število analgetičnih zdravil, ki imajo precej različno kemijsko sestavo, vsa pa se uporabljajo za lajšanje bolečine. S toksikološkega vidika je najuporabnejša delitev najprej na dve skupini: opioidne in neopioide analgetike. Obravnava zastrupitev z opioidnimi analgetiki je podobna obravnavi zastrupitev s heroinom, zato jih ne bomo posebej obravnavali. V drugo, obsežno skupino neopioidnih analgetikov pa sodijo paracetamol, salicilati in drugi nesteroidni anti-revmatiki.

## PARACETAMOL (ACETAMINOFEN)

Je eden izmed najpogosteje uporabljanih analgetikov oziroma antipiretikov. Komercialno je dostopen v samostojni obliki in tudi v obliki kombiniranih analgetičnih pripravkov, med drugim tudi v kombinaciji z opioidnimi analgetiki.

### Toksikokinetika

Paracetamol se iz prebavil dobro in hitro absorbira, tudi pri zaužitju velikih količin. Večina se ga iz prebavil absorbira v 2 urah, največjo koncentracijo v krvi doseže v 4 urah po zaužitju. Na beljakovine v plazmi se veže 50% paracetamola. Večina se razgradi v jetrih in izloči skozi ledvice v obliki netoksičnih glukuronidov in sulfatov. Samo manjši del se presnovi v toksičen presnovek N-acetil-p-benzokinonemin (NAPKI), ki se pri terapevtskih odmerkih s pomočjo glutaciona pretvori (detoksicira) v netoksične cistinske ali merkaptatne konjugate, ki se nato izločijo z urinom (1, 2).

### Mehanizem toksičnosti

Pri zastrupitvi, kjer se absorbirajo velike količine paracetamola, se zmogljivost sistema za detoksikacijo NAPKI naglo izčrpa. Količina glutaciona, ki je potrebna za razgradnjo tok-

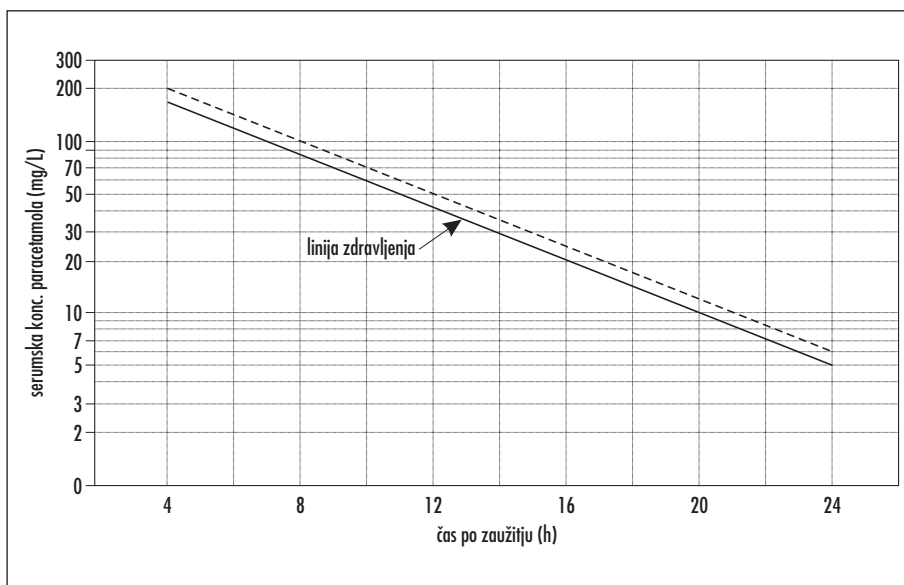
sičnega presnovka, je omejena. NAPKI se kovalentno veže na kritične proteine hepatocitov in povzroča jetrno nekrozo. V približno četrtini primerov po istem mehanizmu povzroči tudi okvaro ledvic. Toksična količina paracetamola za odraslega je 6–7,5 g, za otroke 150–200 mg/kg telesne mase, letalna količina brez ustreznega zdravljenja pa je 13–25 g (2, 3).

### Klinična slika

Klinični potek zastrupitve lahko delimo v štiri faze. V prvi fazi se pojavijo nespecifični klinični znaki, kot so slabost, bruhanje, bledica, čezmerno znojenje (diaforeza); bolnik pa je lahko tudi brez kliničnih znakov. Laboratorijski kazalci jetrne okvare so v mejah normale. V primeru hude zastrupitve (ob zaužitju 75–100 g) so lahko prisotne motnje zavesti in metabolna acidoza (4). Druga faza nastopi 24–36 ur po zaužitju paracetamola. Čeprav bolnik večinoma nima subjektivnih težav, laboratorijsko že zaznamo znake hepatotoksičnosti NAPKI – najprej poraste aspartat-aminotransferaza (AST), nato se podaljša protrombinski čas, zviša se koncentracija bilirubina, lahko se pojavi hipoglikemija in presnovna acidoza. Tretja faza nastopi 72–96 ur po zaužitju. Označuje jo izražena hepatotoksičnost vse do jetrne odpovedi: hemoragična diateza, hepatična encefalopatija s tremorjem, somnolenca ali koma. Pojavi se hiperamoniemija, histološka preiskava jeter pokaže citolizo in centrilobularno jetrno nekrozo. Redkeje lahko pride tudi do tubularne nekroze ledvic z razvojem krvavitev, ledvične odpovedi, encefalopatije in kome. V tem času lahko nastopi smrt zaradi fulminantne jetrne odpovedi. Neposredni vzrok smrti so največkrat večorganska odpoved, krvavitve, ARDS in pljučni edem. Četrta faza je čas obnove jeter, pri blažjih zastrupitvah je končana v parih dneh, pri zastrupitvah z veliko tkivno okvaro jeter lahko traja tudi več mesecev (1–3).

### Diagnostika

V diagnostičnem postopku najprej pridobimo čimbolj natančne anamnestične podatke o zaužitih količinah in obliki paracetamola ter času zaužitja. Z anamnezo skušamo tudi natančno opredeliti dejavnike tveganja, ki potencialno povzročajo hepatotoksično delovanje paracetamola,



Slika 1. Rumack-Matthew nomogram odvisnosti serumskih koncentracij paracetamola od časa, ki je pretekel od zaužitja, za oceno tveganja hepatotoksičnosti po enkratnem zaužitju paracetamola. Vrednosti nad linijo zdravljenja so indikacija za dajanje N-acetilcisteina (5). Količnika za pretvorbo serumskih koncentracij paracetamola:  $\text{mg/L} \times 6,616 \rightarrow \mu\text{mol/L}$ ,  $\mu\text{mol/L} \times 0,151 \rightarrow \text{mg/L}$ .

kot so: kronični alkoholizem, hujšanje, predhodno jetrno obolenje, kronično zdravljenje z zdravili, ki inducirajo citokrom P450 oksidazni sistem (npr. karbamazepin) (2, 3). Štiri ure po zaužitju odvzamemo kri za kvalitativno določitev serumskega paracetamola. Vrednosti, dobljene prej kot 4 ure po zaužitju, imajo lahko le kvalitativno vrednost, če so pod potencialno hepatotoksično ravnijo, ker do takrat absorpcija še ni končana; visoka raven pa kaže na slabo prognozo. Iz nomograma koncentracij paracetamola v serumu in časa, ki je pretekel od zaužitja (slika 1), orientacijsko določimo stopnjo toksičnosti. Le-ta je poleg podatka o potencialno toksičnem odmerku glavni kriterij pri izboru zdravljenja.

## Zdravljenje

Obravnava zastrupljenca je odvisna od ocene tveganja za hepatotoksičnost. Po zaužitju potencialno toksičnega odmerka (6 g za odrasle oz. 150 mg/kg telesne mase za otroke) je indicirana dekontaminacija prebavne cevi in dajanje antidota. Antidot N-acetilcistein (NAC) je donor skupine -SH, ki je potrebna za regeneracijo glutaciona, poveča zaloge

sulfata in reducira NAPKI v paracetamol. Dajanje NAC ima največji učinek, dokler zaloge glutaciona niso izčrpane pod 30 %, kar se zgodi približno v 8 urah po zaužitju toksičnega odmerka paracetamola (1).

NAC je indiciran:

- pri zaužitju potencialno toksičnega odmerka paracetamola,
- pri serumski ravni paracetamola na liniji zdravljenja v nomogramu ali nad njo (slika 1) pri akutnem zaužitju,
- pri kroničnem prekomernem uživanju paracetamola (4 g/dan za odrasle oziroma 90 mg/kg telesne mase/dan za otroke več kot 2 dni), če so prisotni simptomi ali laboratorijski kazalci jetrne okvare (povišana AST) in povišana koncentracija paracetamola v serumu (več kot 10 mg/L oz. 66  $\mu\text{mol/L}$ ). Nomogram pri kroničnem uživanju ni prognostičen!

Začetni odmerek NAC je 140 mg/kg telesne mase peroralno (razredčen z vodo ali sokom na 5 % raztopino), vzdrževalni pa 70 mg/kg telesne mase vsake 4 ure prve 3 dni. Za intraveno dajanje NAC se odločimo v primeru



hude zastrupitve pri prizadetem bolniku ali v primeru trdovratnega bruhanja po peroralni aplikaciji. Dajemo ga v začetnem odmerku 150 mg/kg telesne mase v 200 ml 5 % glukoze (v 15 min), nadaljujemo s 50 mg/kg telesne mase v 500 ml glukoze (v 4 urah) in še 100 mg/kg telesne mase v 1000 ml 5 % glukoze (v naslednjih 10 urah). Intravensko dajanje NAC je povezano predvsem s tveganjem za anafilaktoidno reakcijo. Zdravilo dajemo, dokler so prisotne toksične koncentracije paracetamola v krvi oziroma dokler so prisotni znaki jetrne okvare (2).

Dokazano učinkovita sta tako peroralni 72-urni kot tudi 20-urni intravenski način dajanja NAC pod pogojem, da začnemo zdravljenje v prvih osmih urah po zaužitju. Peroralni način dajanja je varen, kot stranski učinek se pojavi le bruhanje (6); v tem primeru si pomagamo z antiemetikom ali pa z aplikacijo NAC po nazogastrični sondi. Odmerek, ki je bil v pomembni količini izbruhan prej kot v eni uri po aplikaciji, ponovimo. Zaključki študij, ki so preučevale vezavo NAC na aktivno oglje, so si nasprotujoči, zato v praksi peroralnega NAC in aktivnega oglja ne dajemo sočasno (4). Forsirana diureza, hemodializa in peritonealna dializa niso učinkovite metode odstranjevanja paracetamola. Hemoperfuzija pride v poštev pri zelo hudih zastrupitvah, kjer je čas za dajanje antidotov že pretek, ali pa pri fulminantni obliki s hepatično encefalopatijo. V hujših primerih je potrebno simptomatično zdravljenje motenj strjevanja krvi, encefalopatije in ledvične odpovedi. Pri grozeči jetrni odpovedi moramo pravočasno sprožiti postopke za morebitno transplantacijo jeter (7). Zato je potrebno pri bolnikih, ki so zaužili hepatotoksičen odmerek paracetamola, skrbno spremljati klinične znake in laboratorijske kazalce jetrne okvare. Pri znakih jetrne okvare približno v 6-urnem intervalu spremljamo porast transaminaz, teste hemostaze, ledvično funkcijo in stopnjo morebitne encefalopatije.

## SALICILATI

Od salicilatov so pri nas komercialno najbolj dostopni pripravki acetilsalicilne in metilsalicilne kisline. Prvi se uporabljajo sistemsko kot analgetik, antipiretik, antiflogistik ter kot

antiagregacijsko sredstvo za preprečevanje miokardnega infarkta, drugi pa lokalno v dermatologiji kot keratolitik (8).

## Toksikokinetika

Salicilati v obliki acetilsalicilne kisline se dobro in naglo absorbirajo iz želodca in tankega črevesa; pri zaužitju velikih količin (zlasti gastrorezistentnih oblik tablet) je absorpcija podaljšana na več ur, tudi do več dni pri tvorbi konglomeratov. V krvi se v 80–90 % vežejo na albumine. Razstrupljanje (detoksikacija) poteka v jetrih, nestrupeni presnovki se izločajo skozi ledvice. Izločanje nespremenjenih salicilatov je boljše pri alkalnem urinu. Razpolovni čas po enkratnem dajanju je 2 do 4 ure, po kroničnem pa se lahko podaljša tudi na 30 ur (1–3).

## Mehanizem toksičnosti

Salicilati imajo več toksičnih učinkov. V osrednjem živčnem sistemu spodbujajo dihalni center in povzročijo respiratorno alkalozo. Na celični ravni se vpletajo v metabolizem glukoze in maščobnih kislin ter prekinajo proces oksidativne fosforilacije kar vodi v metabolno acidozo. Motijo delovanje trombocitov in tvorbo protrombina, s čimer zmanjšajo hemostatsko sposobnost organizma. Mehanizem nastanka možganskega in pljučnega edema še nista povsem pojasnjena, domnevno pa naj bi bila temu vzrok okvara kapilar. Običajni terapevtski odmerek acetilsalicilne kisline se giblje med 40 in 60 mg/kg telesne mase dnevno. Enkratno zaužitje 150–200 mg acetilsalicilne kisline/kg telesne mase bo povzročilo blago, 300–500 mg acetilsalicilne kisline/kg telesne mase pa hudo klinično sliko. Uživanje salicilatov v odmerku 100 mg/kg telesne mase dva ali več dni se šteje kot kronična zastrupitev s salicilati (2).

## Klinična slika

Kmalu po zaužitju salicilatov se pojavita slabost in bruhanje. Salicilati sprva spodbujajo osrednje živčevje, kar opazimo kot pospešeno dihanje, znojenje, tremor, zvonjenje v ušesih (tinitus), okvaro sluha, bruhanje in krče. Kasneje zavirajo osrednje živčevje, kar se kaže kot motnja zavesti do kome in depresija dihalnega ter vazomotoričnega centra. Lokalno

delujejo korozivno in povzročajo ezofagitis, gastritis, razjede zgornjih prebavil. Pri zastrupitvi sprva ugotavljamo respiratorno alkalozo zaradi spodbujanja dihalnega centra in posledične hiperventilacije (3). Pri zelo visokih dozah salicilati neposredno zavirajo dihanje in nastopi kombinirana respiratorna in presnovna acidoza. Pojavi se lahko tudi bolečina v epigastriju, hipertermija, hipokaliemija in dehidracija. V hujših primerih pride tudi do parenhimske okvare pljuč, jeter in ledvic ter znakov depresije osrednjega živčevja: nezavesti, paralize dihalnega in vazomotoričnega centra. Pri kronični zastrupitvi je simptomatika nespecifična; kaže se lahko kot zmedenost, dehidracija in metabolna acidoza. Pogosta je pri starejših bolnikih. Zaradi pomanjkljivih anamnestičnih podatkov jo diferencialnodiaagnostično lahko zamenjamo s sepsom, pljučnico ali gastroenterokolitisom (2).

## Diagnostika

Postavitev diagnoze na osnovi natančnih anamnestičnih podatkov o količini zaužitih salicilatov in času zaužitja ter ob prisotnosti značilne klinične slike ni težka. Pri zastrupitvi s salicilati določimo tudi serumsko raven salicilatov, kar nam služi za potrditev diagnoze in pri izboru načina zdravljenja. Serumsko raven 900–1000 mg/L (6,6–7,3 mmol/L) je običajno povezana s hudo klinično sliko pri akutnem zaužitju, v primeru kroničnega uživanja pa se huda klinična slika pojavi že pri 600 mg/L. Zaradi možnosti podaljšane absorpcije salicilatov iz prebavil je potrebno določiti koncentracijo na 4 h, dokler koncentracije ne začnejo padati. Nomogram koncentracij in časa se pri zastrupitvah s salicilati ne uporablja več zaradi preslabe povezanosti klinične slike z ravni salicilatov v krvi (2). Poleg osnovnih laboratorijskih preiskav vedno napravimo še plinsko analizo arterijske krvi, določimo protrombinski čas, napravimo rentgenogram pljuč in, če je potrebno, rektalni pregled ter hematost.

## Zdravljenje

Bolniku najprej zagotovimo osnovne življenjske funkcije. Izperemo želodec, dajemo ponavljajoče odmerke aktivnega oglja in, če

je potrebno, salinično odvajalo. Specifičnega antidota ni. Antagonisti receptorjev H<sub>2</sub> in zaviralci protonske črpalke zmanjšajo nevarnost erozivne gastropatije. Bolnika rehidriramo, z natrijevim hidrogenkarbonatom popravimo presnovno acidozo (serumski pH ne sme biti pod 7,40) in uravnamo elektrolite (1–3, 9). Z natrijevim hidrogen karbonatom alkaliziramo urin in s tem pospešimo izločanje salicilatov (pH urina naj bo več kot 7,5) (10). Hemodializa je indicirana ob vrednosti salicilatov v krvi več kot 1000 mg/L po enkratnem odmerku, pri kroničnem jemanju salicilatov pa pri 600–800 mg/L. Hemoperfuzija je za odstranjevanje salicilatov učinkovita, vendar z njo ni mogoče popraviti presnovne acidoze in elektrolitnih motenj (2). Asimptomatskega bolnika opazujemo vsaj 6 ur, zlasti v primeru zaužitja gastrorezičnih oblik.

## DRUGI NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI

So obsežna skupina kemično precej raznolikih učinkovin, ki se uporabljajo kot analgetiki in protivnetna zdravila. Kemijsko so derivati karboksilne kisline ali enolne kisline. V prvo skupino sodijo npr. acetil salicilna kislina, diklofenak, etodolak, indometacin, ibuprofen, naproksen, ketoprofen, oksaprozol, deksketoprofen; v drugo skupino pa piroksikam, meloksikam, etorikoksib, celekoksib, parekoksib, valekoksib in drugi (11). V devetdesetih letih prejšnjega stoletja so odkrili, da obstajata dva ciklooksigenazna encimska sistema (COX), ki kontrolirata tvorbo prostaglandinov in tromboksana. Z željo, da bi se izognili pogostim neželenim učinkom nesteroidnih anti-revmatikov predvsem na gastrointestinalni trakt in na ledvice, so razvili selektivne zaviralce COX-2, ki kontrolirajo tvorbo prostaglandinov, vključenih v procesih vnetja, bolečine in povišane telesne temperature. Nekatere visoko selektivne zaviralce COX-2 (npr. rofekoksib) so zaradi negativnih učinkov na kardiovaskularni sistem v začetku tega stoletja že umaknili s tržišča (12). Opozoriti velja, da lahko o selektivnem delovanju zaviralcev COX-1 in COX-2 govorimo pri terapevtskih odmerkih, ne pa v primeru zastrupitve (2).

## Toksikokinetika

Iz prebavil se dobro absorbirajo in imajo relativno majhen volumen porazdelitve. Izjema so zaviralci COX-2 (koksibi). Večinoma se v visokem odstotku vežejo na plazemske beljakovine. Presnavljajo se v jetrih, nato pa se izločajo preko ledvic. Razpolovni čas je odvisen od vrste učinkovine (npr. ketoprofen 2–4 ure, meloksikam 15–20 ur) (1–3).

## Mehanizem toksičnosti

Nesteroidni antirevmatiki zavirajo COX in s tem sintezo prostaglandinov. Toksični odmerki niso znani, v večini primerov se šteje za toksičnega 5–10-kratnega terapevtskega odmerka, lahko pa se toksični stranski učinki pojavijo že pri terapevtskem odmerku (2).

## Klinična slika

Največkrat so v ospredju znaki draženja gastrointestinalnega trakta (GIT): slabost, bruhanje, lahko krvavitve, predvsem pri starejših pa tudi zmedenost, motnje vida, letargija, ataksija in nistagmus. Pri nekaterih bolj toksičnih pri-

pravkih, kot je npr. piroksikam, in pri zaužitju velikih količin ibuprofena se lahko pojavijo krči, okvara ledvic in jeter, hipoprotrombinemija, metabolna acidoza in koma (3).

## Diagnostika

Diagnozo postavimo večinoma na osnovi anamnestičnih podatkov, klinična slika je običajno neznačilna in blaga. Kvantitativnih toksikoloških analiz rutinsko ne izvajamo. Poleg osnovnih laboratorijskih preiskav določimo protrombinski čas, teste jetrne funkcije, pregled urina in, če je potrebno, rektalni pregled in hematest.

## Zdravljenje

V primeru zaužitja izperemo želodec, damo aktivno oglje, pri nekaterih vrstah (npr. meloksikamu) so indicirani ponavljajoči odmerki aktivnega oglja. Specifičnega antidota ni, zdravljenje je simptomatično, v primeru draženja GIT damo zaviralce protonске črpalke (omeprazol, pantoprezol). Hemodializa in forsirana diureza nista učinkoviti (3, 4, 9).

## LITERATURA

1. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
2. Olson K. Poisoning and drug overdose. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2007.
3. Možina M, Jamšek M. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina. 3th ed. Ljubljana: Littera Picta; 2005. p. 1444–507.
4. Poisindex, Greenwood Village, USA: Thompson Healthcare Evidence, Thompson Micromedex; 1974–2008.
5. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics 1975; 55 (6): 871–6.
6. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, et al. Acetaminophen overdose: a 48 hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. Ann Emerg Med 1991; 20 (10): 1058–63.
7. Larrey D, Pageaux GP. Drug-induced acute liver failure. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17 (2): 141–3.
8. Davis JE. Are one or two dangerous? Methyl salicylate exposure in toddlers. J Emerg Med 2007; 32 (1): 63–9.
9. Brent J, ed. Critical care toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient. Philadelphia, Pennsylvania: Mosby; 2005.
10. Proudfoot AT, Krenzlok EP, Brent J, et al. Does urine alkalization increase salicylate elimination? If so, why? Toxicol Rev 2003; 22 (3): 129–36.
11. Register zdravil R Slovenije. Ljubljana: MZ in IVZRS; 2007.
12. Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. Subcell Biochem 2007; 42: 3–27.

Lucija Šarc<sup>1</sup>, Marija Jamšek<sup>2</sup>

## Zastrupitve z antiepileptiki

### *Poisoning with Antiepileptic Drugs*

---

#### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** epilepsija – zdravljenje z zdravili, antikonvulzivi – toksičnost

Antiepileptiki se uporabljajo za zdravljenje in preprečevanje epileptičnih napadov, pri sindromu kronične bolečine, bipolarnih afektivnih motnjah in za profilakso migrene. So precej heterogena skupina zdravil, kljub temu pa imajo nekaj skupnih lastnosti, kar opazujemo tudi v primeru zastrupitev. Pri zastrupitvah je v klinični sliki v ospredju različna stopnja motnje zavesti, motnje srčnega ritma in konvulzije. Zdravljenje je simptomatsko, potrebna je izdatna dekontaminacija prebavnega trakta, poleg tega moramo biti pripravljeni na zdravljenje konvulzij, lahko celo epileptičnega statusa. Za zdravljenje konvulzij so zdravilo prvega izbora benzodiazepini.

---

#### ABSTRACT

**KEY WORDS:** epilepsy – drug therapy, anticonvulsants – toxicity

Antiepileptic drugs are used for the treatment and prevention of epileptic attacks, chronic pain syndrome, bipolar disorder, and migraine. Although they are quite a heterogeneous group of medicines, they have certain common features which are also encountered in cases of poisoning. The clinical presentation of antiepileptic drug poisoning involves some degree of central nervous system depression, cardiac arrhythmia and seizures. Its treatment is symptomatic and includes abundant gastrointestinal tract decontamination. One must be prepared to treat convulsions and even status epilepticus, and benzodiazepines are the drugs of choice.

---

<sup>1</sup> Mag. Lucija Šarc, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>2</sup> Prim. Marija Jamšek, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

## UVOD

Antiepileptiki so precej heterogena skupina zdravil, ki pa imajo poleg skupnega namena uporabe še nekaj drugih skupnih lastnosti. V skupino antiepileptikov sodijo: karbamazepin, valprojska kislina, fenitoin ter novejši gabapentin, lamotrigin, vigabatrin in še drugi. Za zdravljenje epileptičnih napadov pa se uporabljajo tudi nekateri psihofarmaki iz skupine barbituratov (fenobarbiton, primidon) in benzodiazepinov (klonazepam).

## TOKSIKOKINETIKA

Toksikokinetika se za vsako učinkovino precej razlikuje, zato je nekaj okvirnih podatkov naštetih le za najbolj uporabljena antiepileptika karbamazepin in valprojsko kislino. Od skupnih lastnosti povemo lahko le to, da večina toksikokinetičnih procesov, v primerjavi s farmakokinetičnimi, poteka precej počasneje, kar moramo upoštevati pri zdravljenju. Ena od skupnih lastnosti antiepileptikov je tudi ozka terapevtska širina, zato se kot potencialno toksični odmerki štejejo vsi odmerki nad priporočenim terapevtskim odmerkom.

### Karbamazepin

Karbamazepin se počasi absorbira iz prebavne cevi, 75 % se ga veže na plazemske beljakovine, metabolizira se preko citokrom P-450 oksidaznega sistema. Razpolovna doba karbamazepina je 18–55 ur, pri kroničnem uživanju karbamazepina pa se razpolovna doba zaradi indukcije encima skrajša na 5–26 ur. Toksični odmerek je 10 mg/kg, terapevtsko območje je 4–12 mg/L.

### Valprojska kislina

Valprojska kislina se hitro absorbira iz GIT, razen kadar je v obliki z upočasnjem delovanjem, več kot 80 % se je veže na plazemske beljakovine, presnavlja se v jetrih, razpolovna doba je 11 ur, pri zastrupitvah pa tudi več kot 30 ur; terapevtski dnevni odmerek 1,2–1,5 g, terapevtsko območje 50–100 mg/L (1–3).

## MEHANIZEM DELOVANJA

Mehanizem delovanja antiepileptikov iz skupine barbituratov in benzodiazepinov ter gabapentina, valprojske kisline in vigabatrina je vezan na učinkovanje preko receptorjev za  $\gamma$ -aminomasleno kislino (GABA). Karbamazepin, valprojska kislina, lamotrigin in fenitoin podaljšujejo neaktivnost napetostno odvisnih natrijevih kanalčkov, zato lahko pri zastrupitvah s temi zdravili pričakujemo tudi motnje prevajanja v miokardu. Karbamazepin in fenitoin učinkujeta tudi preko adenozijskega sistema (2, 4).

## KLINIČNA SLIKA

Pri zastrupitvi s karbamazepinom se pojavi ataksija, nistagmus, distonija, lahko antimuskarinski znaki (midriaza, tahikardija, upočasnjena peristaltika), v hujših primerih mioklonus, krči, hipertermija, motnje srčnega ritma, koma in zastoj dihanja. Znaki zastrupitve z valprojsko kislino so ataksija, nistagmus, slabost, bruhanje, driska, somnolenca, zmedenost, krči, hipertermija, mioza, hipotenzija, lahko akutni pankreatitis in jetrna okvara; pri hudih zastrupitvah tudi depresija dihanja in zastoj srca. Znaki blažje zastrupitve s fenitoinom so ataksija, nistagmus, dizartrijska, pa tudi slabost, bruhanje, diplopija, hiperglikemija in agitacija; pri hudih zastrupitvah pa motnje zavesti do kome in zastoj dihanja. Motnje srčnega ritma so opisane pri hitrem venoznem dajanju fenitoina, vzrok zanje je najverjetneje topilo propilen glikol. Znaki zastrupitve s primidonom so enaki kot pri zastrupitvi z barbiturati; v ospredju je motnja zavesti. Pri zastrupitvi z gabapentinom in vigabatrinom so prisotni znaki depresije osrednjega živčevja, pri lamotriginu so opisane tudi motnje srčnega prevajanja (razširjen kompleks QRS). Antiepileptična zdravila lahko v primeru prevelikega odmerjanja in v kombinaciji z nekaterimi zdravili oziroma drugimi učinkovinami (npr. drogami) sprožijo konvulzije ali celo epileptično stanje (4).

## DIAGNOSTIKA

Diagnozo zastrupitve z antiepileptiki postavimo na osnovi anamnestičnih oz. heteroanamnestičnih podatkov o zaužitju tovrstnih

zdravil. Za kvalitativni dokaz barbituratov in benzodiazepinov imamo na voljo hitre pre-sejalne teste urina, za ostale antiepileptike je v nejasnih primerih potrebna kvalitativna toksikološka analitika urina in določitev ravni posameznega antiepileptika v serumu. Zaradi visoke stopnje vezave antiepileptikov na proteine je klinična slika pogosto slabo povezana s serumsko ravnijo antiepileptika. Pri zastrupitvi z valprojsko kislino laboratorijsko ugotavljamo metabolno acidozo, hipernatremijo, hipokalcemijo, lahko povišane vrednosti amilaze in lipaze v serumu, patološke teste jetrne funkcije (predvsem hiperamonemijo) ter patološki hemogram, povišano anionsko vrzel in lažno pozitivne ketone v urinu (3).

## DIFERENCIALNA DIAGNOSTIKA KONVULZIJ

Konvulzije oz. epileptičnim napadom podobno sliko lahko daje decerebracijska in dekor-tikacijska aktivnost pri hudih možganskih okvarah (npr. poškodba glave, možganska kap), idiopatska epilepsija, horeiformni ali ate-toidni zgbki, akutna distonija, zvišan mišični tonus pri serotoninem sindromu, posthipok-sični mioklonizmi, sinkopa, migrenski napad, »dropp« atake, panični napadi, narkolepsija/katapleksija in histerični psevdopileptični napad. Podobno klinično sliko lahko povzročijo tudi nekatere metabolne motnje (npr. hipoglike-mija, hiponatremija, hipokalcemija ali hipok-sija), povišana telesna temperatura zaradi vnetja, hude okvare možganov ali pa hud tele-sni napor. Epileptični napad lahko povzroči tudi eklampsija (5, 6).

## ZDRAVLJENJE

Zastrupitve z antiepileptiki lahko potekajo precej dramatično: pripravljeni moramo biti na hitro ukrepanje pri pojavu konvulzij, ki so pri tovrstnih zastrupitvah pogoste. Zdravljenje je sicer simptomatsko. Bolniku čimprej vsta-vimo venski kanal, še pred postopki dekon-

taminacije, da imamo možnost hitrega daja-nja zdravil ob pojavu morebitnih konvul-zij. Napravimo dekontaminacijo gastrointe-stinalnega trakta; ponavljajoči odmerki aktiv-nega oglja učinkovito prekinemo enterohe-patični obtok. Izzivanje bruhanja je zaradi možnosti pojava konvulzij in motnje zavesti kontraindicirano.

Pri zastrupitvi s karbamazepinom, z val-projsko kislino, lamotrigiom in s fenitoinom je zaradi možnosti pojava motenj srčnega rit-ma potrebno spremljanje elektrokardiograma (EKG). Pri hudi zastrupitvi s karbamazepi-nom (epileptičnem statusu, neobvladljivih motnjah srčnega ritma) je za pospešitev eli-minacije indicirana hemoperfuzija. Pri zastrupitvi z valprojsko kislino pri serumski ravni nad 1000 mg/L, ko je presežena vezavna kapa-citeta na proteine, pa se raje poslužujemo hemodialize, ki hkrati korigira tudi acidobaz-ne in elektrolitske motnje. Pri krčih so zdra-vilo prvega izbora benzodiazepini (diazepam, midazolam, lorazepam), v kontinuiranih od-merkih, do prekinitve napadov. Fenobarbital je zdravilo drugega izbora, v kolikor napadov z benzodiazepini ne prekinemo. V primeru refrakternega epileptičnega statusa je potreb-na tudi kontinuirana uporaba fenobarbitala (začetni odmerek 10–15 mg/kg telesne mase v eni uri, nato vzdrževalni odmerek 0,5–1 mg/kg telesne mase/h) ob nadzorovanju srčno-žilnih funkcij. V primeru neuspeha poskusimo še z midazolamom v kontinuirani infuziji; če tudi to zdravljenje ni uspešno, uporabimo i. v. propofol v začetnem odmerku 1–2 mg/kg telesne mase/h in v vzdrževalnem odmerku za kratek čas 2–10 mg/kg telesne mase/h (7, 8). Potrebno je vzdrževati proste dihalne poti in v primeru dihalne stiske bolnika tudi umet-no predihavati; bolnika zavarujemo, da se ob konvulzijah dodatno ne poškoduje. Pri bolni-kih, ki so na trajni protiepileptični zaščiti, kot so npr. valprojska kislina, karbamazepin, spremljamo serumsko raven zdravila in ga po prehodu v terapevtsko območje ponovno uve-demo.

## LITERATURA

1. Olson KR. Poisoning and drug overdose. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2007.
2. Goldfrank LR. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2002.
3. Možina M, Jamšek M. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina. 3rd ed. Ljubljana: Littera Picta. 2005. p. 1444–507.
4. Olson KR, Kearney TE, Dyer JE, et al. Seizures associated with poisoning and drug overdose. *Am J Emerg Med* 1993; 11 (6): 565–8.
5. Delanty N, Vaughan CJ, French JA. Medical causes of seizures. *Lancet* 1998; 352 (9125): 383–90.
6. Devinsky O. The differential diagnosis of seizures and epilepsy. *Semin Neurol* 1990; 10 (4): 321–7.
7. Brent J. Critical care toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient. Philadelphia, Pennsylvania: Mosby; 2005.
8. Bauer J. Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: a review. *Acta Scand* 1996; 94 (6): 367–77.

Prispelo 22. 10. 2008

Andreja Sinkovič<sup>1</sup>

# Zastrupitve s plini

*Gas Poisoning*

---

**IZVLEČEK**

---

**KLJUČNE BESEDE:** plin zastrupitev, asfiksija, ogljikov monoksid, cianidi, iritanti

Le 5,5 % vseh zastrupitev je posledica zastrupitve z vdihavanjem strupenih snovi (plinov, hlapov, par ali aerosolov), največ zaradi dražečih ali dušljivih plinov. Po resorpciji skozi dihala se v telesu metabolizirajo pod vplivom metabolnih procesov. Izločijo se z izdihanim zrakom skozi pljuča (ogljikov monoksid, cianidi, vodikov sulfid) ali v spremenjeni obliki s sečem ali blatom. Enostavni dušljivci (ogljikov dioksid) povzročajo v visokih koncentracijah anoksično, kemični dušljivci (ogljikov monoksid, žveplovodik, cianidi) pa tkivno hipoksijo. Največ smrtnih primerov je zaradi akutne zastrupitve z ogljikovim monoksidom, ki lahko povzroča tudi pozne nevrološke okvare. Dražeči vodotopni ali v maščobah topni plini dražijo sluznice dihal in so pogosto vzrok akutnih in kroničnih zastrupitev v industriji, gospodinjstvih in prometu. Ob lokalnem draženju (kašelj, hripavost, težka sapa, traheobronhitis, edem glasilk, akutna zapora zgornjih dihal, kemični pnevmonitis, toksični pljučni edem) povzročajo tudi sistemske učinke, kot so glavobol, slabost, bruhanje, zmedenost, omotičnost, v hudih primerih celo nezavest, zastoj dihanja in prekatne, življenje ogrožajoče aritmije. Pri oskrbi bolnika je prvi ukrep odstranitev zastrupljenca s kontaminiranega področja, nato vzdrževanje življenjskih funkcij, vključno z dajanjem kisika, protistrupa in simptomatskim zdravljenjem.

---

**ABSTRACT**

---

**KEY WORDS:** gas poisoning, asphyxia, carbon monoxide, cyanids, irritants

5.5% of all intoxications occur as a consequence of inhaling a toxic substance (gases, fumes, vapours or aerosols), in particular asphyxiant and irritant gases. Gases are absorbed through the lungs and are metabolized or biochemically transformed in the body under the influence of various enzymatic processes. They are excreted by the lungs (carbon monoxide, cyanides, hydrogen sulphide) or through the kidney and stool. Simple asphyxiants (carbon dioxide) cause anoxic hypoxia in high concentrations, whereas chemical asphyxiants (carbon monoxide, hydrogen sulfide, cyanides) cause tissue hypoxia. Most of the lethal cases are the consequence of acute carbon monoxide poisoning, which can also result in late neurological sequelae. Water- or less water-soluble irritant gases primarily irritate the mucous membranes of the upper respiratory tract and are a frequent cause of acute and chronic poisonings in industry, households and traffic. In addition to local irritant effect such as cough, hoarseness, dyspnea, tracheobronchitis, glottis edema, acute upper airway obstruction, chemical pneumonitis and toxic pulmonary edema, they can also cause systemic effects such as headache, nausea, vomiting, confusion and dizziness, and in severe cases even respiratory arrest and life-threatening ventricular arrhythmia. In all gas poisonings, removal of the victim from the contaminated area is the first measure, followed by basic and advanced life support, including oxygen therapy, and the administration of antidotes and symptomatic therapy.

---

<sup>1</sup> Prof. dr. Andreja Sinkovič, dr. med., svetnica, Oddelek za internistično intenzivno terapijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.



## UVOD

Le 5,5 % vseh zastrupitev je posledica zastrupitve z vdihavanjem strupenih snovi – plinov v najožjem smislu, hlapov, par ali aerosolov (1, 2). Zastrupitve zaradi vdihavanja strupenih snovi so velikokrat slučajne, lahko pa so tudi namerne, predvsem kot poskus samomora.

V razvitem svetu so epidemiološki podatki o incidenci zastrupitev s plini precej nepopolni in podcenjeni, saj vseh zastrupitev niti ne prijavijo ali pa zastrupljeni ne iščejo pomoči. Enako netočni so podatki o smrtnih primerih, saj centri za zastrupitve vseh ne zajamejo. V razvitem svetu je umrljivost zaradi zastrupitev na splošno nizka, manj kot 1 %. Umrljivost zaradi zastrupitev s plini pa je še nižja, saj predstavlja približno 1/3 vseh smrti zaradi zastrupitev. V razvitem svetu so zastrupitve z ogljikovim monoksidom drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi zastrupitve (1–3).

Zastrupitve s plini lahko imajo tudi zelo velike razsežnosti, kot npr. zastrupitev s plini leta 1984 v Bhopalu v Indiji. Iz tamkajšnje tovarne pesticidov je uhajala mešanica različnih cianidov, ki je kot oblak prekrila področje 40 km<sup>2</sup> z več kot 500.000 prebivalci in le v nekaj dneh povzročila smrt več kot 8000 ljudi (4).

Množične in življenje ogrožajoče zastrupitve z mešanico plinov so zastrupitve z dimom, ki nastane ob naklepnih ali slučajnih požarih (1, 2).

## FARMAKOKINETIKA ZASTRUPITEV S PLINI

Plini vstopajo v človeško telo z resorpcijo skozi sluznico dihal, izločajo pa se v nespremenjeni ali spremenjeni obliki z izdihanim zrakom,

lahko pa tudi v spremenjeni (metabolizirani) obliki s sečem ali blatom. Volumen porazdelitve plina je kot pri ostalih strupih odvisen od količine vode v telesu in ne presega količine celokupne vode v telesu (60 % celotne telesne teže oz. 40 l pri 70 kg težkem človeku). Volumen porazdelitve plina je odvisen od količine maščevja, vezave plina na beljakovine v telesu itd. Vezava plina na beljakovine v telesu ali telesnih tekočinah predstavlja manjši volumen porazdelitve za vezan plin za razliko od nevezanega plina, raztopljenega v telesu (2, 5).

Plini se v telesu metabolizirajo pod vplivom metabolnih procesov (indukcija, inhibicija), da se lahko hitreje izločijo iz telesa v spremenjeni obliki (1–3, 5, 6). Z indukcijo metabolne aktivnosti se poveča odstranitev strupa tako, da se poveča njegova biokemična transformacija ali njegov metabolizem. Obratno pa predstavlja metabolna inhibicija zmanjšano odstranitev strupa, saj zmanjša njegov metabolizem ali njegovo biokemično transformacijo (2).

Plini se večinoma izločijo z izdihanim zrakom skozi pljuča (ogljikov monoksid, cianidi, vodikov sulfid), na kar vpliva telesna višina, minutni volumen dihanja, topnost strupa v telesnih tekočinah in razmerje med prekrvljenostjo in predihnostjo pljuč (1–3, 5, 6).

Nekateri plini, predvsem hlapi tekočin, pa se po metabolni razgradnji izločajo v obliki metabolitov s sečem ali blatom (2).

## FARMAKODINAMIKA ZASTRUPITEV S PLINI

Glede na fiziološko delovanje delimo pline na enostavne in kemične dušljivce, dražljivce ali dražeče pline spodnjih in zgornjih dihal, pli-

Tabela 1. Razdelitev zastrupitev s plini glede na način delovanja.

Razdelitev	Vrsta plina
Dušljivci	enostavni: ogljikov dioksid, metan, propan kemični: ogljikov monoksid, žveplovodik (H <sub>2</sub> S), cianidi
Dražljivci (dražeči plini)	zgornjih dihal: amoniak (NH <sub>3</sub> ), žveplovodik (H <sub>2</sub> S) spodnjih dihal: nitrozni plini – dušikovi oksidi (NO <sub>2</sub> , N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
Anestetiki (opojni plini)	hlapi tekočin: eter, kloroform, etil klorid, metoksifluran plini: etilen, ciklopropan, dušikov oksidul (smejalni plin)
Plini metalidov	arzin (AsH <sub>3</sub> )

ne metalidov in anestetike ali opojne pline (tabela 1) (2, 5). Toksični učinki dušljivcev so posledica nastanka hipoksije. Dražljivci dražijo spodnja in zgornja dihalna pota, kar je odvisno predvsem od njihove topnosti v vodi. Bolj vodotopni so dražljivci zgornjih dihalnih poti, manj vodotopni pa so ponavadi dražljivci spodnjih dihalnih poti in pljučnega parenhima. Toksični učinek anestetikov je posledica hipoksije, plini metalidov pa delujejo citotoksično. Med zastrupitvami s plini so daleč najpomembnejše zastrupitve z dušljivci in dražljivci (1, 2).

## PREPOZNAVANJE IN ZDRAVLJENJE POSAMEZNIH ZASTRUPITEV S PLINI

### Enostavni ali inertni dušljivci

Enostavni dušljivci delujejo le fizikalno in se ne vežejo na transportne beljakovine. Iz ozračja izpodrivajo kisik, ki ga je normalno 21%. Povzročajo nastanek hipoksije. Zadušitve so možne šele pri visokih koncentracijah. Znižanje koncentracije kisika na 14–16% vodi do tahikardije, težkega dihanja, motenj koncentracije in koordinacije gibov. Pri 10–14% kisika v zraku se pojavi motnja presojanja in Cheyne-Stokesovo dihanje, pri 7–10% kisika pa slabost, bruhanje in mišična slabost. Pri koncentracijah kisika pod 7% se pojavi zmedenost, nezavest, motnje dihanja, zastoj dihanja in smrt. Ob fizični aktivnosti se pri zastrupljencu znaki zastrupitve pokažejo hitreje.

Prvi ukrep pri taki vrsti zastrupitve je odstranitev zastrupljenca iz kontaminiranega okolja, nato dajemo kisik in vzdržujemo življenjske funkcije (skrbimo za prehodnost dihalnih poti, intubiramo in umetno predihujemo, če je to potrebno). Za vzdrževanje normalnega krvnega tlaka dajemo infuzije tekočin in kateholamine, če je to potrebno (5).

Enostavni dušljivci so dušik, vodik, ogljikov dioksid, metan, etan, butan, propan in žlahtni plini. Metan je plin brez barve, vonja in okusa, ki se nahaja v premogovnikih. Zmes zraka in metana je lahko eksplozivna. Pri normalni sestavi zraka že pri 16% metana nastopi smrt zaradi hipoksije možganov (2, 5).

### Zastrupitev z ogljikovim dioksidom (CO<sub>2</sub>)

CO<sub>2</sub> je plin brez barve, vonja, s kiselkastim okusom. Ker je težji od zraka, se zadržuje pri tleh. Najpogostejše zastrupitve s CO<sub>2</sub> so v zidanicah, vinskih kleteh, ob popolnem zgorevanju organskih snovi, v premogovnikih, pri jamskih požarih, v tunelih, kesonih, kleteh in vodnjakih. V človeškem telesu CO<sub>2</sub> regulira hitrost dihanja z delovanjem na center za dihanje. V zraku ga je le 0,03–0,04%. Človek, izpostavljen 3% CO<sub>2</sub>, že kaže znake zastrupitve, kot so težko dihanje, glavobol, splošna slabost in zaspanost. V premogovnikih se ob tej koncentraciji zmanjša plamen svetilke. Pri 5–6% se pojavijo poglobljeno težko dihanje, znojenje in draženje sluznic dihal, pri 10% pa cianoza, hiperventilacija, glavobol, palpitanje, motnje vida, znojenje, tremor, nezavest in smrt. CO<sub>2</sub> je pogosto zmešan z drugimi strupenimi plini (metan, žveplovodik, acetilen, dušik, ogljikov monoksid) v še bolj toksično zmes (5). Zastrupljenega takoj odstranimo iz kontaminiranega okolja, dajemo kisik, vzdržujemo življenjske funkcije in zdravimo simptomatsko (2, 5, 6).

### Kemični dušljivci

Kemični dušljivci povzročajo tkivno hipoksijo, ker se vežejo na proteine, ki prenašajo kisik. Najnevarnejši so ogljikov monoksid, žveplovodik in cianidi (1–3, 5, 6).

### Zastrupitev z ogljikovim monoksidom (CO)

CO nastane pri nepopolnem izgorevanju premoga, sestavlja mestni plin (do 30%), izpušne pline (do 20%) in pline, nastale pri eksplozijah razstreliva (celo do 60%). Tveganje za zastrupitev je največje pri gasilcih, delavcih v jeklarstvu, kovaštvu, v gospodinjstvih pri pomanjkljivih in okvarjenih plinskih pečeh. Vdihavanje izpušnih plinov je največkrat vzrok zastrupitve pri poskusu samomora. Zastrupitve s CO so v svetu kot pri nas najpogostejši vzrok smrti zaradi akutne zastrupitve (1, 2, 5–7).

Zastrupitev s CO vodi do tkivne hipoksije zaradi vezave CO na hemoglobin in nastanka karboksihemoglobina. CO ima 200- do 300-krat večjo afiniteto za hemoglobin kot kisik, veže se tudi na znotrajcelične citokrome in poveča afiniteto preostalega hemoglobina

za kisik, kar vodi do zmanjšane sproščanja kisika v tkiva in poglabljanja hipoksije. Končno tkivna hipoksija vodi do hiperventilacije, kar še poveča vdihavanje in vnos CO (6–8).

Tarčni organi zastrupitve s CO so osrednji živčni sistem, srce in ožilje. Teža simptomov in znakov zastrupitve s CO običajno sovpada s koncentracijo CO v krvi, le-ta pa s količino vdihanega CO. Zgodnji klinični znaki lahko zastrupitve s CO so glavobol, utrujenost, vrtoглаvica in slabost. Pri težjih oblikah zastrupitve pa se lahko pojavijo sinkope, motnje zavesti do globoke kome, krči s tahikardijo in aritmijami ali brez, hipotenzija in šok, dihalna insuficienca, motnje strjevanja krvi, ledvična insuficienca in rabdmioliza. Vzrok smrti je možganski edem ob zadušitvi ali zastoj srca (2, 5, 6, 8).

Pri težkih zastrupitvah s CO so vrednosti karboksihemoglobina navadno > 25 %. Pri 25–50 % težko zastrupljenih z vrednostmi karboksihemoglobina > 25 % je povečano tveganje za razvoj poznih in celo trajnih nevroloških zapletov, kot so motnje mišljenja, koncentracije, spomina, spremembe osebnosti, parkinsonizem, celo demenca in psihoze (8). Te nevropsihiatrične motnje se pojavijo lahko po sprva navideznem izboljšanju akutne zastrupitve in se jih opaža pri do 50 % bolnikov znotraj 12 mesecev od akutne zastrupitve s CO (8).

Prvi ukrep je odstranitev zastrupljenca s kontaminiranega področja in vdihavanje 100 % kisika. Pomembno je vzdrževanje življenjskih funkcij in simptomatsko zdravljenje. Ob kakršni koli motnji zavesti je potreben sprejem v bolnišnico za vsaj 24-urno opazovanje. Vdihavanje 100 % kisika skrajša razpolovno dobo karboksihemoglobina s 5 ur na 60 minut (2, 6, 8). Vdihavanje 100 % kisika pri 3 atmosferah, kar je možno s hiperbarično oksigenacijo v hiperbarični komori, pa skrajša razpolovno dobo karboksihemoglobina na 20 minut in s tem hitreje odpravi znake zastrupitve in celo prepreči pojav poznih nevroloških zapletov (9, 10).

### Zastrupitev s cianidi

Cianidi se uporabljajo v metalurgiji, zlatarstvu, kemični, papirni in farmacevtski industriji, pri galvanizaciji, fotografski dejavnosti, kmetijstvu, nastajajo v požarih, med izgore-

vanjem plastičnih mas in sintetičnih vlaken. Prisotni so v koščicah številnega sadja. Pred leti so lovci v Sloveniji za ubijanje lisic uporabljali ampule cianidov, ki so bile vzrok za več smrtnih primerov zastrupitve s cianidi pri otrocih. Cianidi so bili v preteklosti in zgodovini sredstvo za umor (ciankalij), samomor (Gvajana), pomore v nacističnih koncentracijskih taboriščih in sredstvo za izvedbo smrtnih kazni (Ciklon B) (6).

Cianidi so celični strupi. Po vdihavanju se vežejo na encimske sisteme in preprečijo aerobni metabolizem, kar vodi do presnovne acidoze, celične anoksije. Smrt je posledica prizadetosti osrednjega živčevja. Najnevarnejši cianidi so cianovodik, natrijeve in kalijeve soli, manj pa kalcijev cianamid. Vdihavanje vodi do takojšnje resorpcije cianidov in hitrega pojava simptomov in znakov zastrupitve (1, 2, 5, 6).

Klinični znaki lažje zastrupitve so slabost, glavobol, omotica, bradikardija, znojenje, dušenje, bolečine v prsih, hiperventilacija brez cianoze. Venska kri je svetlordeča, ker je preprečena poraba kisika. Hude zastrupitve spremljajo aritmije, motnje zavesti, vključno s komo, krči in značilnim zadahom po grenkih mandljih. Pri najtežjih zastrupitvah v nekaj sekundah nastopijo krči, nezavest in smrt (1–3, 5, 6).

Odstranitev zastrupljenca s kontaminiranega področja je prvi ukrep zdravljenja. Pri tem je treba poskrbeti za varnost reševalcev z uporabo zaščitne maske in obleke. Naslednji ukrep je odstranitev kontaminiranih oblačil zastrupljenca. Sledi vzdrževanje življenjskih funkcij, kar pomeni zagotovitev prehodnosti dihalnih poti in vzdrževanje dihanja ter normalnega krvnega tlaka in pulza. Treba je vstaviti intravenski kateter in dati protistrup. Protistrupi pri zastrupitvi s cianidi so dikobaltov edetat (Kelocyanor), natrijev nitrit, amilnitrit ali 4-dimetilaminofenol (4-DMAP). S protistrupi nastanejo manj toksične spojine (kobaltov cianid, cianmethemoglobin, methemoglobin), ki se še dodatno razgradijo s tiosulfati v tiocianate (1–3, 5, 6).

### Zastrupitev z žveplovodikom

Žveplovodik ( $H_2S$ ) je brezbarven plin z močnim vonjem po gnilih jajcih. Nastaja pri razgradnji organskih odpadkov in snovi v grez-

nicah, straniščih, silosih, cisternah z gnojili, strojenju in kemični industriji. Povzročajo draženje sluznic dihal, deluje pa tudi sistemsko citotoksično zaradi zavore citokromov, s čimer povzročajo nastanek tkivne hipoksije (1, 2, 5, 6).

V nizkih koncentracijah draži sluznico dihal, v višjih povzročajo bronhitis in toksični pljučni edem. Če ga je v zraku več kot 500 ppm, povzročajo glavobol, slabost, bruhanje, motnje zavesti, zmedenost, zastoj dihanja in srca. Veliko tveganje za težke zastrupitve je pri delavcih v cisternah, jaških in silosih (5, 6).

Pri zdravljenju je prvi ukrep hitra odstranitev zastrupljenca s kontaminiranega področja, nato vzdrževanje življenjskih funkcij, sledi simptomatsko zdravljenje toksičnega pljučnega edema in drugih zapletov. Nekateri priporočajo tudi dajanje amilnitrita ali natrijevega nitrita za preprečevanje vstopa sulfidov v tkiva (5, 6).

### Dražljivci ali dražeči plini

Dražljivci delujejo dražeče na sluznice zgornjih in spodnjih dihal. Razlikujejo se glede na topnost v vodi in maščobah (tabela 2). Zastrupitve se pojavljajo v industriji, gospodinjstvih ob mešanju različnih čistil, ob požarih, pri razpadu organskih snovi v greznicah in na smetiščih. Dražljivci so tudi sestavina izpušnih plinov. Pogosto so vzrok kroničnih zastrupitev na delovnem mestu (5, 6).

Način delovanja in toksičnost dražljivcev sta odvisna od topnosti v vodi ali maščobah. Vodotopni plini takoj po stiku povzročajo draženje oči in sluznic zgornjih ali spodnjih dihal. Hitro po vdihavanju malih količin vodo-topnih dražljivcev se pojavijo vnetje veznic, nosne sluznice, kašelj, hripavost in celo težka sapa, po vdihavanju visokih koncentracij pa traheobronhitis, edem glasilk, včasih celo

akutna zapora zgornjih dihal ali kemični pnevmonitis in toksični pljučni edem. V maščobah topni dražljivci delujejo šele z 12–24-urnim zamikom. Ker ne dražijo zgornjih dihal, se taka zastrupitev v zgodnji fazi lahko sprejema, zato vse sumljive primere opazujemo vsaj 12–24 ur. Ob lokalnem draženju so možni tudi sistemski učinki, kot so glavobol, slabost, bruhanje, zmedenost, omotičnost, v hudih primerih celo nezavest, zastoj dihanja in aritmije (1, 2, 5, 6).

Za postavitev diagnoze so odločilni anamnestični podatki in klinična slika. Koristni preiskavi sta plinska analiza arterijske krvi ter rentgenska slika pljuč in srca. Toksikološke analize niso na voljo in običajno niti niso smiselne (1, 2, 5, 6).

Začetek zdravljenja je takojšnja odstranitev zastrupljenca s kontaminiranega področja na čisti zrak. Pomembna je zaščita reševalcev. Sledi oskrba življenjskih funkcij zastrupljenca. Od zdravil so pomembni bronhodilatatorji, antitusiki, steroidi, analgetiki in simptomatsko zdravljenje z infuzijo tekočin ter dajanje antibiotikov ob okužbi (1, 2, 5, 6).

Če je vzrok zastrupitve požar, je treba upoštevati možnosti sočasnih zastrupitev s CO in cianidi (1, 2, 5–8).

Najpogostejše zastrupitve z dražljivci so s hlapi acetona, amoniaka, organskih topil, fluorovodika, formaldehida, klora, nitroznih plinov, žveplovega dioksida in žveplovodika.

Hlapi acetona, čeprav z močnim in značilnim vonjem, so le malo toksični (2, 5).

### Zastrupitev z amoniakom

Amoniak (NH<sub>3</sub>) se uporablja v proizvodnji gnojil in čistil ter v industriji kot hladilno sredstvo. 25–30% vodna raztopina amoniaka

Tabela 2. Delitev dražljivcev oz. dražečih plinov glede na topnost v vodi ali maščobah.

Dražljivci	
Dobro topni v vodi:	amoniak, klorovodik, fluorovodik, formaldehid, hlapi dušikove kisline, hlapi žveplene kisline, žveplov dioksid, pare pregretega teflona
Zmerno topni v vodi:	klor, fluor, akrrolein, žveplovodik, izocianati
Topni v maščobah:	
• Nitrozni plini	dušikovi oksidi, fosgen, ozon, nikelkarbonil, freoni
• Hlapi organskih topil	bencin, klorirani in fluorirani ogljikovodiki (benzen)

je salmiakovec, salmiak pa je vodna raztopina amonijevega klorida.

Amoniak draži sluznico zgornjih in spodnjih dihal, v visokih koncentracijah pa povzroča celo pljučni edem ali kemično pljučnico. Deluje tudi sistemsko toksično, takrat so simptomi in znaki zastrupitve glavobol, zmedenost, acidoza, krči, nezavest in elektrolitske motnje.

Zastrupljenca takoj odstranimo s kontaminiranega področja na čisti zrak, nato dajemo bronhodilatatorje, antitusike, steroide, analgetike, zdravimo simptomatsko ter dajemo antibiotike ob okužbi (6).

### Zastrupitev z organskimi topili

Organska topila spadajo med ogljikovodike. Uporabljajo se v industriji, kozmetiki, kot čistila, goriva, topila za barve in lake, sestavljajo tudi pesticide, vsebujejo pa lahko tudi druge toksične primesi (svinec).

Po kemični sestavi se delijo na petrolejske derivate, aromatske ogljikovodike (benzen, ksilen, toluen), halogenirane ogljikovodike (trikloretilen, trikloretan, tetraklorogljik, freoni), terpentini, alkohole in druge spojine (glikoli, aldehidi).

Vdihavanje hlapov takoj draži sluznico dihal, imajo pa lahko tudi sistemsko toksični in narkotični učinek z depresijo osrednjega živčevja in nastankom aritmij. Možni so tudi pozni specifični učinki več ur ali dni po vdihavanju organskih topil zaradi nastanka toksičnih presnovkov (6).

Petrolejski derivati so ogljikovodiki in vsebujejo različne alifatske ogljikovodike. Zelo toksični so hlapi bencina, kerozina in petrolejskega etra zaradi sistemskega toksičnega učinka, kot so motnje zavesti in aritmije, vendar le pri dolgotrajnem vdihavanju hlapov višjih koncentracij (5, 6).

Med aromatskimi ogljikovodiki je pomembna zastrupitev s hlapi benzena. Benzen je hitro hlapljiva tekočina z značilnim vonjem. Uporablja se le še v kemični industriji. Po vdihavanju se kopiči v osrednjem živčevju, maščevju in kostnem mozgu. Delno se izloča nespremenjen skozi dihalo in s sečem, večinoma pa se metabolizira v jetrih v presnovke, kot je fenol, ki se izloči s sečem. Kratkotrajno vdihavanje višjih koncentracij benzenovih hlapov vodi do tremorja, živahnih refleksov, povišanega tonu-

sa mišic in nezavesti. Kronična izpostavitve hlapom benzena pa lahko vodi do aplastične anemije ali celo levkemije. Zato je pri poklicni izpostavitvi benzenu primerno kontrolirati fenol – metabolit benzena – v seču.

Zdravljenje je enako kot pri ostalih izpostavitvah dražljivcem (5, 6).

### Zastrupitev s fluorovodikom

Fluorovodik je vodotopen, dražeč plin. Uporablja se v kemični industriji, pri jedkanju stekla, odstranjevanju rje. Sprošča se pri pregretju teflona nad 350 °C. Deluje dražeče na sluznico dihal in neposredno citotoksično. Klinični znaki so sprva kašelj in občutek dušenja, po 24–48 urah pa se razvijejo znaki toksičnega pljučnega edema in pljučnice, ki izzveni šele po 10–14 dneh. Zdravljenje zastrupitev s hlapi fluorovodika je enako zdravljenju z ostalimi dražljivci (6).

### Zastrupitev s formaldehidom

Formaldehid je vodotopen dražeč plin s ostrim vonjem. Uporablja se v kemični industriji. Njegova vodna raztopina je formalin, ki se uporablja kot konzervans in razkužilo. Pri vdihavanju večjih količin lahko pride do nezavesti in šoka. Pri zdravljenju je prvi ukrep odstranitev zastrupljenca s kontaminiranega področja, nato zdravljenje šoka ter drugi ukrepi kot pri ostalih zastrupitvah z dražljivci (6).

### Zastrupitev s freoni

Freoni so fluorirani ogljikovodiki, ki se uporabljajo kot potisni plini v aerosolih, hladilnih napravah, v razmaščevalnih sredstvih. Zaradi zaščite ozonske plasti se uporabljajo vedno manj. Freoni so pri sobni temperaturi večinoma plini. Najbolj toksični vsebujejo tudi klor. Po vdihavanju se hitro resorbirajo, učinek je sistemski. Nizke koncentracije povzročajo glavobol, bruhanje in zmedenost, višje pa nezavest, zastoj dihanja, aritmije in celo nenadno srčno smrt. Izločajo se z izdihanim zrakom. Zastrupitve zdravimo kot ostale zastrupitve z dražljivci (5, 6).

### Zastrupitev s klorom

Klor je zmerno topen v vodi, rumenozelene barve ter ostrega vonja. Uporablja se v indu-

striji, za beljenje tkanin, razkuževanje bazenov in za čiščila. Vodne raztopine so hipoklorit in varekina. Vdihavanje klora povzroča draženje sluznic dihal, celo bronhospazem, otekline grla in zaporo zgornjih dihal, stridor in hripavost, toksični pljučni edem.

Ukrepi so enaki kot pri ostalih zastrupitvah z dražljivci (2, 5, 6).

### Zastrupitev z nitroznimi plini

Nitrozni plini spadajo med v maščobah dobro topne dražljivce. Sestavljeni so iz zmesi dušikovih oksidov. Nastajajo pri varjenju, eksplozijah, v silosih in pri gorenju dušikovih spojin. Spadajo tudi med onesnaževalce okolja. Povzročajo pozen in hitro napredujoč toksični pljučni edem po le blagem ali celo odsotnem dražečem učinku na dihalo. Lahko pa povzročijo nastanek methemoglobina.

Zastrupitve zdravimo podobno kot ostale zastrupitve z dražljivci. Po končanem zdravljenju je primerno preveriti pljučno funkcijo zaradi možnih trajnih posledic (5, 6).

### Zastrupitev z žveplovim dioksidom

Žveplov dioksid je dražljivec zgornjih dihal, ki je dobro topen v vodi. Je brezbarven in spada med onesnaževalce okolja. Njegov izvor so avtomobilski izpušni plini, gorenje premoga, olj in žveplovih spojin. Z vodo tvori žveplasto kislino, le-ta pa s kisikom žvepleno kislino. Obe sestavljata kisli dež. Uporablja se v kemični industriji kot razkužilo, hladilno sredstvo in konzervans. Vdihavanje žveplovega dioksida draži sluznico zgornjih dihal in poslabša kronični bronhitis (2, 5, 6).

### Inhalacijski anestetiki

Inhalacijski anestetiki so hlapi tekočin (eter, kloroform, etil klorid, metoksifluran) ali plini (etilen, ciklopropan, dušikov oksidul (smejalni plin)), ki se uporabljajo pri splošni anesteziji. Umrljivost zaradi delovanja inhalacijskih anestetikov je približno 0,5–1,0/10.000, obolevnost (hepatotoksičnost) po halotanu je 1/10.000 (1).

Inhalacijski anestetiki povzročajo depresijo osrednjega živčnega sistema, začenši pri možganski skorji in vse do možganskega debla. Pri akutni zastrupitvi z inhalacijskimi anestetiki so prisotne motnje zavesti vse do

globoke kome in hipoventilacija vse do zastoja dihanja pri dovolj visokih odmerkih. Hipoventilacija vodi do hipoksije in celo hiperkapnije, ta pa do srčnega popuščenja in arterijske hipotenzije (halotan, kloroform, metoksifluran, ciklopropan) in/ali motenj srčnega utripa (dušikov oksidul) in/ali okvar notranjih organov, kot so akutna jetrna odpoved (halotan), ledvična odpoved (metoksifluran), srčni zastoj (dušikov oksidul), konvulzije ali krči, pa tudi glavobol, možganski edem in celo trajne možganske okvare (1).

Smrtne žrtve zastrupitev z anestetiki imajo lahko maščobno degeneracijo ali druge nespecifične degenerativne spremembe notranjih organov (jetra, srce, ledvice).

Ponavljajoče se anestezije s plinskimi anestetiki povečajo tveganje za okvaro notranjih organov. Laboratorijski testi niso specifični. Kažejo na jetrno okvaro, hipoksemijo, hiperkapnijo.

Prvi ukrep je odstranitev zastrupljenca s kontaminiranega področja in zagotovitev dihanja (intubacija) ter odstranitev inhalacijskega anestetika s forsiranim umetnim predihavanjem. Nato sledijo splošni ukrepi, vključno z vzdrževanjem ustreznega arterijskega tlaka z intravensko infuzijo tekočin, vzdrževanjem ustrezne telesne temperature, prehodnosti zračnih poti z njihovo ponavljajočo se toaletno, preprečevanjem arterijske in tkivne hipoksije, maligne hipertermije in zdravljenjem morebitne jetrne odpovedi.

Zastoj dihanja in nezavest se popolnoma popravita ob ustreznem zdravljenju, akutna jetrna odpoved pa lahko preide v kronično jetrno cirozo ali akutno jetrno odpoved, ki je vzrok smrti brez transplantacije jeter (1).

### Plini metalidov

Metalidi so kovinam podobne snovi. Mednje spadajo spojine arzena. Le-te se nahajajo v vseh treh agregatnih stanjih, tudi v obliki plina arzina ( $AsH_3$ ). Nastane ob delovanju kislin na kovine, ki imajo primes arzena. Arzin je močan hemolitični strup. Že vdihavanje >250 ppm vodi do takojšnje smrti. Manjše količine arzina povzročajo sprva blag gastroenterokolitis, nato interval latence 2–24 ur, nakar sledijo bolečine v trebuhu, močan glavobol, mrzlica, splošna slabost, bruhanje in predvsem ledvene bolečine. Razvije se težka

hemoliza s hemoglobinurijo in akutna ledvična odpoved zaradi hemoglobinurije, neposredno toksičnega učinka arzina na ledvične tubule, odlaganja kompleksov arzina in hemoglobina. Razvije se tudi cianoza in težka hemolitična anemija.

Zgodnji ukrep je odstranitev zastrupljenca iz kontaminiranega okolja, nato pa simptomatsko zdravljenje, kot sta intravenska infuzija tekočin in transfuzija krvi. Helati niso najbolj učinkoviti (2, 5).

## LITERATURA

1. Dreisbach RH, Robertson WO. Handbook of poisoning. 12th ed. Norwalk/Los Altos: Lange; 1987.
2. Viccellio P. Handbook of medical toxicology. Boston/Toronto/London: Little, Brown and company; 1993.
3. Linden CH, Bird SB. Pharmacology, overdose, and poisonings. In: Irwin RS, Rippe JM, eds. Irwin and Rippe's intensive care medicine. 6th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2008. p. 1433-706.
4. Dosegljivo na: <http://www.greenpeace.org/india/campaigns/toxics-free-future/the-bhopal-legacy>
5. Bilban M. Medicina dela. Ljubljana: Zavod za varstvo pri delu d. d.; 1999.
6. Možina M, Jamšek M. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. Interna medicina. Tretja izdaja. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1443-507.
7. Brvar M, Jamšek M, Možina M, et al. Epidemiološki pregled zastrupitev z ogljikovim monoksidom v Ljubljani od 1990 do 1999. Zdrav Vestn 2002; 71: 87-90.
8. Gorman D, Drewry A, Huang YL, et al. The clinical toxicology of carbon monoxide. Toxicology 2003; 187: 25-38.
9. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. N Engl J Med 2002; 347: 1057-67.
10. Sinkovic A, Smolle-Juettner FM, Kronic B, et al. Severe carbon monoxide poisoning treated by hyperbaric oxygen therapy - A case report. Inhal Toxicol 2006; 18: 211-4.

Andrej Markota<sup>1</sup>, Andreja Sinkovič<sup>2</sup>

# Zastrupitev s pesticidi

*Intoxication with Pesticides*

---

## IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** pesticidi – zastrupitev

Pesticidi so snovi, ki jih uporabljamo za zatiranje škodljivcev, plevelov in rastlinskih bolezni. Kljub številnim zakonskim omejitvam je njihova uporaba močno razširjena. Zaradi široke uporabe in dostopnosti so prisotne zastrupitve pri človeku. V prispevku so opisani najpogosteje uporabljeni pesticidi v Sloveniji, njihov način delovanja, klinična slika in zdravljenje akutnih zastrupitev s pesticidi.

---

## ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** pesticides – poisoning

Pesticides are agents intended for killing, preventing, repelling or mitigating any pest. They continue to be used extensively despite limiting regulations in many countries. Their widespread use and availability have contributed to making pesticide poisoning relatively common. The following text focuses on the most frequently used pesticides in Slovenia, along with their toxicology, diagnostic evaluation and management of patients after pesticide poisoning.

---

<sup>1</sup> Andrej Markota, dr. med., Oddelek za internistično intenzivno terapijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.

<sup>2</sup> Prof. dr. Andreja Sinkovič, dr. med., Oddelek za internistično intenzivno terapijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.



## UVOD

Pesticidi so sredstva, ki jih uporabljamo za uničevanje škodljivcev na rastlinah in živalih. Mnogi delujejo škodljivo tudi na človeka, kjer lahko povzročajo akutne ali kronične zastrupitve. Zastrupitve s pesticidi so pogostejše v državah v razvoju, kjer znaša incidenca akutnih zastrupitev s pesticidi od 17 do 180/100.000 (1). Visoke stopnje incidence zastrupitve s pesticidi so prisotne v državah, kjer je poleg ključnih zastrupitev pogosta uporaba pesticidov v samomorilne namene (Šri Lanka) (1). V Sloveniji je incidenca zastrupitev s pesticidi nizka, tako smo po podatkih pridobljenih na Oddelku za medicinsko statistiko in socialno medicino Univerzitetnega kliničnega centra Maribor (UKC Mb) v UKC Mb od leta 1997 zabeležili skupno 25 primerov naključnih in namernih zastrupitev s pe-

sticidi, v letu 2008 do 31. 7. pa en primer (tabela 1).

Na dan 5. 7. 2008 je bilo v Sloveniji registriranih 349 pripravkov, v katerih je okoli 240 različnih aktivnih sestavin (2). V Sloveniji na leto porabimo približno 8 ton pesticidov. Delimo jih na več skupin (tabela 2).

V prispevku bomo predstavili najpogostejše uporabljene pesticide, njihovo toksikodinamiko in kinetiko, prepoznavanje in zdravljenje zastrupitve. Številni pesticidi povzročajo akutne in kronične zastrupitve, vendar se bomo osredotočili na akutne zastrupitve.

Glede na način delovanja razdelimo najpogostejše uporabljene pesticide na štiri skupine:

- antiholinesterazni pesticidi,
- organoklorni pesticidi (insekticidi),
- pesticidi, ki zmanjšujejo oksidativne procese v organizmu (ditiokarbamati) in
- herbicidi.

Razen zgoraj omenjenih poznamo še pesticide, ki povečajo oksidativne procese v organizmu (dinitrofenoli), ki so v Sloveniji prepovedani in jih v prispevku ne obravnavamo. Osredotočili smo se na škodljivo delovanje aktivnih sestavin, vendar je možna zastrupitev tudi s topili in ostalimi dodanimi sestavinami (4).

## ANTIHOLINESTERAZNI PESTICIDI

Osnovna skupna lastnost te skupine pesticidov je zavora encima acetilholinesteraze (AChE) v sinapsah. Uporabljajo se večinoma kot insekticidi. Ločimo dve skupini antiholinesteraznih pesticidov: organofosfate in karbamate. Razlikovanje med njimi je pomembno, saj zastrupitev s karbamati hitreje nastopi,

Tabela 1. Število zastrupitev s pesticidi v UKC Maribor v letih 1997–2008.

Leto	Št. zastrupitev
1997	4
1998	4
1999	2
2000	2
2001	5
2002	3
2003	5
2004	1
2005	1
2006	1
2007	3
2008 (do 31. 7.)	1
Skupaj	25

Tabela 2. Razdelitev pesticidov.

Pesticid	Namen	Skupina
insekticidi	sredstva za uničevanje insektov	antiholinesterazni pesticidi, organoklorni pesticidi
fungicidi	sredstva za uničevanje glivic in bakterij	ditiokarbamati
herbicidi	sredstva za uničevanje rastlinja in plevela	parakvat, organoklorni pesticidi
rodenticidi	sredstva za uničevanje glodalcev	kumadini, strihnin
limacidi	sredstva za uničevanje mehkužcev	organoklorni pesticidi
akariocidi	sredstva za uničevanje pršic	antiholinesterazni pesticidi, organoklorni pesticidi
nematocidi	sredstva za uničevanje nematodov	ditiokarbamati

daje lažjo klinično sliko in zahteva drugačno zdravljenje kot zastrupitev z organofosfati (3, 4).

### Organofosfatni pesticidi

K organofosfatnim pesticidom štejemo paration (Folidol), malation (Radation P-5) in številne ostale spojine. Razvili so jih med 2. svetovno vojno kot živčne bojne strupe (sarin, soman), v 60-ih letih so jih pričeli uporabljati kot učinkovite pesticide (6). Zaradi svojega strupenega delovanja so bili v zadnjih letih številni prepovedani, v uporabi pa ostajajo bolj selektivni in varni organofosfati, ki kljub temu delujejo škodljivo.

### Farmakokinetika

Organofosfatni pesticidi vstopajo v organizem preko kože, skozi prebavila ali preko dihal. Do naključne zastrupitve najpogosteje pride skozi kožo ali po vdihavanju aerosola pri škropljenju, zastrupitev skozi usta se pojavlja po zaužitju v samomorilne namene ali pri naključnem zaužitju s hrano (4). Presnavljajo se v jetrih preko citokroma P450, izločajo se preko ledvic. Serumske razpolovne dobe različnih organofosfatov se med seboj razlikujejo; razpolovna doba za malation znaša približno 3 ure, za paration okoli 2 dni (6).

### Farmakodinamika

Po kratkem obdobju povratne zavore AchE delujejo organofosfati predvsem kot nepovratni zaviralci AchE, saj v nekaj urah povzročijo tudi spremembo v strukturi encima. Spremenjen encim ni več aktiven in je za ponovno aktivacijo sinapse potrebna sinteza novih encimov (4). V sinapsah se zato kopiči acetilholin (Ach), kar povzroči prekomerno vzdraženje na postsinaptičnih receptorjih, čemur sledi zavora prenosa signala preko sinapse. Ach deluje kot prenašalec na motoričnih ploščicah ter v centralnem in avtonomnem živčnem sistemu, predvsem parasimpatičnem, deloma tudi simpatičnem (4).

### Klinična slika

Klinična slika ob zastrupitvi je posledica zavore muskarinskih, nikotinskih in centralnih receptorjev za Ach. V večini primerov se poja-

vi pri 50–60% zmanjšani aktivnosti AchE, pri nekaterih tudi pri 25% zmanjšanju aktivnosti tega encima. Posledično pride do močne aktivacije parasimpatičnega avtonomnega živčnega sistema. Muskarinski učinki so mioza, bradikardija, bronhospazem, močna bronhialna sekrecija, znojenje, slinjenje, solzenje, bruhanje, krči v prebavilih. Nikotinski učinki so mioklonus, fascikulacije, motnje akomodacije, centralni učinki pa tremor in motnje dihanja. Pomagamo si s kratico SLUD (salivacija, lakrimacija, uriniranje, defekacija) (7).

Blage zastrupitve se kažejo s spošnimi znaki zastrupitve (slabost, bruhanje, driska), glavobolom, omotico, vendar bolnik še lahko hodi. Aktivnost AchE je zmanjšana na 20–50%. Ko je aktivnost AchE zmanjšana na 10–20% se pojavijo motnje vida z miozo, fascikulacije, bolnik težko govori in in hodi. V najhujših primerih (aktivnost AchE pod 10%) se pridruži težko dihanje, prisoten je bronhospazem, lahko se razvije flakcidna tetrapareza, bolnik je nezavesten (4). K motnjam zavesti prispevajo še organska topila, ki so ponavadi dodana pripravku. Smrt nastopi zaradi zastoja dihanja (posledica paralize dihalnih mišic, bronhialne hipersekrecije in bronhospazma ali centralnega zastoja dihanja) (3, 4).

### Zdravljenje

Zastrupljenca je potrebno čim prej umakniti iz kontaminiranega prostora, če je to potrebno, predvsem pa preprečiti nadaljnjo absorpcijo. Pri zastrupitvi preko kože ali preko dihal moramo čim prej odstraniti kontaminirana oblačila in zastrupljenca umiti. V primeru zaužitja moramo bolniku izpirati želodec do čistega, dati aktivno oglje in odvajalo. Pri dekontaminaciji je pomembna osebna varnostna oprema zdravstvenega osebja, saj so možne naključne zastrupitve pri oskrbi zastrupljencev (3, 5). Odstranitev adsorbiranega strupa na adsorbensu (živalskem oglju) iz črevesa je še zlasti pomembno, saj je za organofosfate značilna enterohepatična cirkulacija, ki podaljša in poglobi znake zastrupitve.

Začetno zdravljenje je tudi simptomatsko in pomeni zagotavljanje življenjskih funkcij, kot je vzdrževanje dihanja, normalnega tlaka in pulza (5, 7). Pri najtežjih zastrupitvah je tako potrebno bolnika intubirati in mehanično predihavati ter dati infuzije tekočin.

Pri zastrupitvi z organofosfati je zdravljenje tudi ciljano s protistrupi. Poznamo dva protistrupa: atropin in protistrupe iz skupine oksimov, v Sloveniji predvsem obidoksim (Toxogonin®). Atropin deluje kot zaviralec muskarinskih acetilholinskih receptorjev. Dajemo ga v odmerku 1–3 mg intravensko in ponavljamo vsakih nekaj minut dokler se stanje ne izboljša (prenehanje bronhospazma in predvsem bronhialne sekrecije). Oksimi povzročajo ponovno aktivacijo zavrte AchE. Damo ga 1–2 g intravensko v 10 minutah, nadaljujemo 1–5 g na uro glede na klinično sliko, vendar le v prvih 12 do 24 urah, ko je zavora AchE še do neke mere povratna, pozneje uporaba oksimov več ni smiselna. Zdravljenje zastrupljenca lahko traja več dni ali celo tednov, še posebej pri lipofilnih oblikah organofosfatov (3–5, 7). Podaljšano je predvsem simptomatsko zdravljenje in/ali dajanje atropina iv., dokler ne pride do ustrezne tvorbe novega AchE.

### Karbamati

Karbamati se najpogosteje uporabljajo kot insekticidi. Poznamo aldikarb (Aldikarb), karbaril (Karbaril), propoksur (Unden 50 WP), karbofuran (Geocid G-5), karbosulfan (Pose 1,5-P) in druge. Podobno kot organofosfatni pesticidi delujejo kot zaviralci AchE, vendar povzročajo karbamati le prehodno in kratkotrajno zavoro AchE (4).

### Farmakokinetika

Do zastrupitve lahko pride preko kože, ob zaužitju ali ob vdihavanju. Prvi znaki zastrupitve se pojavijo že v 15 min do 2 uri po stiku, popolnoma se izločijo v 24 urah. Težko prehajajo krvno-možgansko pregrado, zato je simptomatika centralnega živčnega sistema manj izražena (6).

### Farmakodinamika

Delujejo kot zaviralci AchE, vendar je zavora prehodna zaradi spontane hidrolize. Sicer je mehanizem delovanja enak kot pri organofosfatih.

### Klinična slika in zdravljenje

Klinična slika je podobna blažji zastrupitvi z organofosfati. Tudi tukaj se javljajo simpto-

mi in znaki sindroma SLUD, vendar prej in hitreje izzvenijo – že 30 min po stiku s karbamati (4). Zdravljenje je enako kot pri zastrupitvi z organofosfati. Ob podporni terapiji poznamo antidot atropin, ki ga dajemo na enak način kot pri zastrupitvi z organofosfati. Oksimov pri zastrupitvi s karbamati ne uporabljamo, saj je zavora AchE le prehodna, uporaba oksimov pa lahko povzroči tudi poslabšanje stanja bolnika (4).

## ORGANOKLORNI PESTICIDI (INSEKTICIDI)

Med organoklorne pesticide spadajo lindan (Lindan), diklor-difenil-trikloroetan (DDT), endosulfan (Thionex) in ostali. Najpogosteje se uporabljajo kot insekticidi, lahko tudi kot herbicidi. Pri človeku poznamo akutno in kronično zastrupitev.

### Farmakokinetika

Zastrupitev lahko nastane zaradi zaužitja skozi usta, vdihavanja skozi dihala ali absorpcije preko kože. Organoklorni pesticidi so lipidofilni, zaradi česar so razpolovne dobe v serumu dolge (več dni do tednov, pri nekaterih do enega leta). Še zlasti dobro se kopičijo v tkivu dojke in v fetalnih tkivih, zaradi česar so koncentracije organoklornih pesticidov po rojstvu pri novorojenčku še višje kot pri materi in lahko povzročijo akutno zastrupitev. Presnavljajo se v jetrih in povzročajo indukcijo jetrnih encimov. Metaboliti so tudi strupeni. Večina se izloča preko žolča, vendar delež metabolitov vstopa v enterohepatično cirkulacijo (4, 6).

### Farmakodinamika

Organoklorni pesticidi delujejo strupeno zaradi motenega transmembranskega prenosa ionov, predvsem Na<sup>+</sup> in K<sup>+</sup>. DDT npr. poveča pretok Na<sup>+</sup> in zmanjša pretok K<sup>+</sup>. Prekomembranski gradient ionov se poruši, kar povzroči spontano vzbujenje vzdražnih tkiv (predvsem nevronov, tudi mišic in srčne mišice). Poleg tega zavirajo delovanje encima Na-K ATP-aze, zaradi česar je zmanjšana hitrost repolarizacije akcijskega potenciala vzdražnih membran (4).

## Klinična slika

Klinična slika pri zastrupitvah z organoklorinimi pesticidi je predvsem posledica delovanja na centralni živčni sistem, lahko so prizadeta še ostala vzdražna tkiva. Škodljivo delujejo tudi zaradi neposrednega draženja kože, oz. sluznic. Najbolj izražena je prizadetost centralnega živčnega sistema, ki se kaže z razdražljivostjo, motnjami ravnotežja, tremorjem, fascikulacijami, parestezijami vse do polno izraženih podaljšanih tonično-kloničnih krčev. Lahko se pojavijo srčne aritmije vse do prekatne fibrilacije. Splošni znaki zastrupitve, ki so običajno prisotni, pa so: slabost, splošno slabo počutje, bruhanje in glavobol. Izpostavljenost organoklorinim pesticidom lahko potrdimo z laboratorijskim določanjem njihove koncentracije v serumu, vendar ni soodvisnosti med serumskimi koncentracijami in klinično sliko (4).

## Zdravljenje

Pri zastrupitvi je potrebno čim prej prekiniti nadaljnjo absorpcijo. Pri absorpciji preko kože zastrupljenca temeljito umijemo, pri čemer smo pozorni na lastno varnost (uporaba osebnih zaščitnih sredstev!). Pri zaužitju izpiramo želodec in damo aktivno oglje. Zaradi preprečevanja enterohepatične recirkulacije uporabimo holestiramin. Epileptične napade zdravimo z benzodiazepini. Protistrupa pri zastrupitvi z organoklorinimi pesticidi ne poznamo (3).

## PESTICIDI, KI ZMANJŠUJEJO OKSIDATIVNE PROCESE V ORGANIZMU (DITIOKARBAMATI)

Ditiokarbamati se uporabljajo kot fungicidi in herbicidi. Poznamo karbendazim (Bavistin), mankozeb (Acrobat MZ), maneb, propineb in ostale. Gre za nestabilne spojine, ki so občutljive na svetlobo, vlago in toploto.

## Farmakokinetika

Večinoma povzročajo lokalno draženje kože in sluznic, redko se razvije sistemska zastrupitev. Škodljivo lahko delujejo njihovi metaboliti.

## Farmakodinamika

Delujejo kot zaviralci encimov, ki vsebujejo SH-skupine in na ta način zmanjšajo porabo kisika v organizmu. Poleg tega imajo tireostatični in teratogeni učinek.

## Klinična slika

Poleg nespecifičnih znakov zastrupitve se lahko pojavijo hipotenzija, hipotermija in hipoglikemija. Zaradi draženja kože in sluznic se pojavijo razjede v ustih, bolečine v trebuhu, bruhanje in driska.

## Zdravljenje

Zdravljenje je simptomatsko, protistrupa ne poznamo (3).

## HERBICIDI

Herbicidi so sredstva za uničevanje plevela. Delimo jih v več skupin, vendar je velika večina herbicidov nizko toksičnih, nekateri med njimi so lahko kancerogeni. Večinoma delujejo dražeče na sluznice, v visokih koncentracijah dajejo splošne znake zastrupitve kot je slabost, bruhanje, glavobol (3). Med herbicide spadata dikvat (Reglone 200 SL) in parakvat, ki je sedaj v Sloveniji sicer prepovedan, vendar ga v številnih državah uporabljajo še na prejš (3). Parakvat je zelo učinkovit herbicid, v uporabi je od 60-ih let. Ob upoštevanju navodil proizvajalca naj bi bila uporaba varna, v primeru zaužitja pa pride do hude, celo smrtne zastrupitve (8). Obstajajo tudi novejši pripravki parakvata, ki jim je dodan emetik (gramokson) ali osmotski laksativ (magnezijev sulfat), kar poveča učinkovitost izpiranja želodca v primeru zastrupitve (9). Dikvat spada v isto skupino bipiridilskih derivatov, vendar ne povzroča pljučne fibroze in je manj toksičen (7).

## Farmakokinetika

Najpogostejši način zastrupitve s parakvatom je zaužitje. Zastrupitev preko kože ali z vdihavanjem hlapov je možna, vendar je za zastrupitev potrebna dolgotrajnejša izpostavljenost raztopinam z visokimi koncentracijami parakvata (11).

Po zaužitju se absorbira okoli 5 % parakvata, prisotnost hrane v prebavilih zmanjša

absorbicijo. Najvišje plazemske koncentracije doseže parakvat po 1–2 urah, izloča se nespremenjen skozi ledvice. Razpolovna doba je okoli 12 ur pri normalnem delovanju ledvic, pri ledvični odpovedi je razpolovna doba močno podaljšana (do 120 ur). V organizmu se nabira v pljučih in ledvicah (4).

### Farmakodinamika

Pri zastrupitvi so najbolj prizadeta pljuča, nato ledvice, jetra in ostali organi. Deluje močno dražeče in korozivno na kožo in sluznice. V pljučih se preko transportnega sistema za endogene amine aktivno transportira v pnevmocite tipa I in II, kjer se reducira v proste radikale in povzroča oksidativno poškodbo celice (4). Akutni alveolitis napreduje v nekaj dneh do tednih v pljučno fibrozo s težko in nepopravljivo dihalno stisko s smrtnim izidom (4, 11).

### Klinična slika

Klinična slika je odvisna od količine zaužitega parakvata. Pri zaužitju 40 mg ali več se v nekaj urah razvije večorganska odpoved, vključno z dihalno odpovedjo (ARDS, korozivna poškodba dihal), akutno ledvično odpovedjo, lahko nastane nekroza srčne mišice in možganski edem. Zaužitje 20–40 mg je smrtno zaradi pljučne fibroze, ki nastane v nekaj dneh do tednih. Po zaužitju manj kot 20 mg se razvije pljučna fibroza, redkeje se razvije le ledvična odpoved, brez pljučne fibroze. Parakvat

deluje tudi neposredno dražeče na kožo in sluznice, zaradi česar se po zaužitju pojavijo močne bolečine v ustih, vratu in trebuhu, v ustih lahko zasledimo razjede (6, 11).

### Zdravljenje

Zdravljenje je simptomatsko. Protistrupa ne poznamo. Pomembna je hitra izločitev strupa iz prebavil z izpiranjem želodca in uporabo aktivnega oglja. Izločanje lahko pospešimo z uporabo hemodialize ali hemoperfuzije (8). Forsirana diureza kot način izločanja parakvata ni uspešna, kljub temu pa je smiselna, saj preprečuje kopičenje parakvata v pljučih. V nekaterih študijah poročajo o uspešni uporabi protivnetnih zdravil, predvsem metilprednisolona, deksametazona in ciklofosfamida (10, 11). Zaradi dihalne odpovedi je pri zastrupitvi s parakvatom nujna uporaba kisika, kjer pa se moramo zavedati, da lahko povzročimo dodatno poškodbo pljučnega parenhima.

### ZAKLJUČEK

Kljub temu, da se zastrupitve s pesticidi pogosteje pojavljajo v državah v razvoju, so prisotne tudi v razvitem svetu. Zaradi pogoste rabe, velike dostopnosti in različnih kliničnih slik, ki nastanejo kot posledica zastrupitve, je nujno poznavanje najpogostejših pesticidov, njihovega načina delovanja, klinične slike in zdravljenja zastrupitev.

### LITERATURA

1. Thundiyil JG, Stober J, Besbelli N, et al. Acute pesticide poisoning: a proposed classification tool. *Bull World Health Organ* 2008; 86 (3): 205–9. Dosegljivo na: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/3/07-041814/en/index.html>
2. Dosegljivo na: <http://spletni2.furs.gov.si/FFS/REGSR/index.htm>
3. Bilban M. *Medicina dela*. Ljubljana: ZVD; 1999.
4. Chiang WK, Wang RY. Pesticide poisoning. In: Irwin RS, Rippe JM. *Intensive Care Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008. p. 1660–82.
5. Sungur M, Güven M. Intensive care management of organophosphate poisoning. *Crit care* 2001; 5 (4): 211–5.
6. *Viccelio P. Handbook of Medical Toxicology*. Boston: Little, Brown and Co; 1993.
7. Možina M, Jamšek M. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*. Tretja izdaja. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1444–500.
8. Hampson EC, Effeney DJ, Pond SM. Efficacy of single or repeated hemoperfusion in a canine model of paraquat poisoning. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 254 (2): 732–40.
9. Wilks MF, Fernando R, Ariyananda PL, et al. Improvement in survival after paraquat ingestion following introduction of a new formulation in Sri Lanka. *PLoS Med* 2008; 5 (2): E 58.
10. Sittipunt C. Paraquat poisoning. *Respir Care* 2005; 50 (3): 383–5.
11. Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, et al. Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. *Crit Care Med* 2006; 34 (2): 368–73.

Katarina Černe<sup>1</sup>

# Toksikologija (težkih) kovin

## *Toxicology of (Heavy) Metals*

---

### IZVLEČEK

---

KLJUČNE BESEDE: težke kovine – toksičnost

Kovine se razlikujejo od drugih toksičnih snovi v tem, da niso biorazgradljive. Poleg tega se prenašajo na velike razdalje in kopičijo tako v naravi kot v človekovem telesu. Pomembno je, da se zavedamo, da so naravno prisotne v okolju. Čeprav je akutna zastrupitev v preteklosti igrala glavno vlogo in je poznavanje ter razumevanje akutnih učinkov še vedno pomembno, pa je ob upoštevanju sedanjih varnostnih standardov akutna zastrupitev s kovinami redka. Po drugi strani pa narašča zanimanje za kronične učinke, katerih potek je milejši in zato manj prepoznaven kot pri akutnih. Pri kratkotrajni izpostavljenosti so lahko klinični učinki kovin drugačni kot pri izpostavljenosti, podobni celokupnemu odmerku, ki mu je telo izpostavljeno v daljšem časovnem obdobju. Do kronične zastrupitve lahko pride pri izpostavljenosti zaradi narave dela in preko okolja. Na toksičnost kovin vplivajo številni dejavniki, med drugim kemična oblika kovine ali *speciacija* (elementarna oblika, anorganske spojine, kovinski kompleksi, organokovinske spojine), interakcije toksičnih kovin z esencialnimi, starost in stanje imunskega sistema pri posamezniku. Za toksične učinke je pomemben tudi biološki razpolovni čas kovin, tako je ta za kadmij in svinec od 20 do 30 let, medtem ko je za nekatere kovine, kot so arzen, kobalt in krom, samo nekaj ur ali dni. Kritični organi za kovine so različni, vendar so pri kroničnih učinkih v ospredju pljuča, ledvica, centralni živčni in imunski sistem. Med kronične učinke kovin spadata tudi reprodukcijska toksičnost in kancerogenost. Ker so kovine naravno prisotne v našem okolju, je glavni problem ugotoviti, kakšen je nivo izpostavljenosti, ki je še sprejemljiv ob zelo majhnem, a opredeljenem tveganju za človekovo zdravje.

---

### ABSTRACT

---

KEY WORDS: metal heavy – toxicity

Metals differ from other toxic substances in that they are not destroyed in nature. Furthermore, they may be transported over great distances and they have a tendency toward accumulation in nature, as well as in the human body. It is important to recognize that they are natural substances. Historically, metal toxicology largely concerned acute effects. The knowledge and understanding of such effects must continue to be developed, but they are uncommon in present safety standards. There is, however, a growing interest in the chronic toxic effects of metals, which may be subclinical or not readily obvious. Short-term exposure may produce clinical effects very different from those produced by similar exposure in terms of total dose over a longer period of time. Chronic poisoning may occur after occupational and environmental exposure. A number of factors influence the toxicity of metals, e.g. their chemical form or speciation (elemental state, inorganic compounds, metal complexes and organometallic compounds), the interactions of toxic with essential metals, the age and immune status of an individual. A critical determinant of a metal's toxicity is its biological half-time. The

---

<sup>1</sup> Asist. dr. Katarina Černe, uni. dipl. biol., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

biological half-times of cadmium and lead are 20 to 30 years, whereas for some metals such as arsenic, cobalt and chromium they are only a few hours or days. The critical organs affected by metals vary. Their most important effects after chronic exposure involve the lungs, kidneys, central nervous system, and immune system. Chronic effects of metals also include reproductive toxicity and carcinogenicity. Nevertheless, metals are naturally present in the environment and a major problem is to determine which levels of exposure can be accepted with only a minor, well-defined risk for human health.

## UVOD

Toksikologija kovin se ukvarja s približno 80-imi elementi in njihovimi spojinami, od prostih ionskih soli do zapletenih struktur, kot so kompleksi, sestavljeni iz kovinskega atoma in različnih ligandov, ter organokovinske spojine. Do onesnaženosti okolja in izpostavljenosti človeka kovinam pride po naravni poti zaradi erozije površinskega sloja mineralov kovin v tleh ali pa zaradi človekove aktivnosti, kot je rudarstvo, livarstvo, zgorevanje fosilnih goriv ter uporaba kovin v različnih industrijah, npr. za katalizatorje, stabilizatorje pri proizvodnji plastike, maziva za stroje itd. Industrijska in komercialna uporaba kovin pa še narašča, povezana je predvsem z razvojem novih tehnoloških materialov in z odkritji novih načinov uporabe kovin, npr. za superprevodnike, kovinsko steklo, zlitine z magnetskimi lastnostmi, ter z razvojem nanotehnologije (1). Delež naravnega in antropogenega vira je za različne kovine v okolju zelo različen. Človek je odgovoren za 97 % vsega svineca od letne emisije 310 t, za 66 % živega srebra od letne emisije 150 t in za samo 12 % mangana od letne emisije 340 t (2). Po Deklaraciji iz Brescie o preprečevanju nevrotoksičnosti kovin se moramo izogibati novim načinom uporabe kovin, ki bi povzročile široko emisijo v okoljski zrak in so potrjeno nevrotoksične. Sem spadajo svinec (Pb), živo srebro (Hg) in mangan (Mn) (3).

S toksikološkega vidika je dokaj dobro definiranih preko 30 kovin: aluminij (Al), antimon (Sb), arzen (As), barij (Ba), berilij (Be), bizmut (Bi), kadmij (Cd), krom (Cr), kobalt (Co), baker (Cu), galij (Ga), germanij (Ge), indij (In), železo (Fe), svinec (Pb), mangan (Mn), živo srebro (Hg), molibden (Mo), paladij (Pd), nikelj (Ni), platina (Pt), selen (Se), srebro (Ag), telurij (Te), talij (Tl), kositer (Sn), titan (Ti), volfram (W), uran (U), vanadij (V) in cink (Zn) (1).

## KEMIJA IN TERMINOLOGIJA KOVIN

Kovine so skupina elementov, ki imajo posebne fizikalne lastnosti: dobro prevajajo elektriko in toploto, imajo značilen kovinski sijaj in večino med njimi lahko poljubno oblikujemo, saj so raztegljive in kovne. Za njihove toksične učinke je pomembno predvsem to, da vstopajo v reakcije kot pozitivni ioni oz. kationi. Od 111-ih poznanih elementov periodnega sistema predstavljajo kovine večino, to je 67 elementov (1, 4).

Med težke kovine spadajo po definiciji po Bjerrumu tiste, katerih relativna gostota je 7-krat večja, kot je gostota vode ( $>7 \text{ g/cm}^3$ ) (5). Obstajajo pa še druge definicije (1, 6). Izraz težke kovine se večkrat uporablja nepravilno, saj z njim pogosto označujemo vse kovine in polkovine (metaloidne), ki se pojavljajo kot onesnaževalci v okolju. Radi jih povezujemo tudi s potencialno toksičnostjo. Tak je npr. aluminij, ki ne spada med težke kovine (relativna gostota je  $1,5 \text{ g/cm}^3$ ), je pa pomemben onesnaževalec okolja, ki se kopiči v možganih in ga povezujejo z nastankom Alzheimerjeve bolezni. Obenem izraz težke kovine ne upošteva, da imajo čiste kovine in njihove spojine zelo različne fizikalno-kemijske, biološke in toksikološke lastnosti. Ista kovina se tako lahko nahaja v različnih oblikah, kar imenujemo *speciacija* (1, 2). Zaradi vsega naštetega novejša toksikološka literatura uporablja samo izraz kovine, izraz težke kovine pa se opušta.

Kovine kemijsko razdelimo na tiste v elementarni obliki in tiste v spojinah. Spojine kovin pa razdelimo na tri osnovne skupine:

- anorganske spojine, kot so soli in njim podobni produkti; v naravi so kovine kot minerali in rude najpogosteje v obliki oksidov in sulfidov, medtem ko so za toksikološke študije zaradi visoke topnosti v vodi

in bioloških sistemih najpomembnejši kloridi in acetati,

- kovinski kompleksi,
- organokovinske spojine (le-te imajo vez med ogljikom in kovino) (1).

Če gremo od leve proti desni strani periodnega sistema, se težnja elementov za tvorbo kationov manjša, ker jedro postaja večje in zunanji elektroni težje uidejo. Nasprotno pa se večja težnja za tvorbo kovalentne vezi in kompleksnih ionov. Take kovine so npr. baker (Cu), železo (Fe), kobalt (Co) in nikelj (Ni). To velja predvsem za polkovine (kažejo lastnosti tako kovin kot nekovin) in kovine, ki se v periodnem sistemu nahajajo blizu polkovin. Med polkovine štejemo naslednje elemente: bor (B), silicij (Si), germanij (Ge), arzen (As), antimon (Sb), selen (Se), telurij (Te). Težnja kovin za tvorbo kovalentne vezi ima dve pomembni toksikološki posledici.

Prva je, da so kovine sposobne vezave na organske (alkilne, arilne) skupine, s čimer nastanejo v lipidih topne organokovinske spojine in ioni. Nekatere izmed njih so zelo toksične, npr. tetraalkilsvinec, tributilkositrov oksid, metilirane soli živega srebra, metilirane oblike arzena. Zaradi njihove maščobotopnosti se porazdelitev teh kovin po telesu in toksični učinek razlikujeta od preprostih ionskih oblik istega elementa.

Druga posledica pa je, da so kovine lahko toksične zaradi vezave na nekovinske sestavine celičnih makromolekul, npr. vezava Cu,

Hg in As na sulfhidrilne skupine (-SH) proteinov (tabela 1).

Z vezavo kovinskega atoma, iona ali druge kemijske oblike, ki jo imenujemo ligand (le-ta je lahko anion ali polarna molekula), nastanejo t. i. kovinski kompleksi ali koordinacijske spojine. Po drugi strani pa na ta način delujejo kelatorji, ki jih uporabljamo za detoksifikacijo pri zastrupitvah s kovinami, npr. dimerkaprol (BAL – British antilewisite).

Med kovine spadajo tudi elementi prehoda, za katere je značilno, da so v različnih oksidacijskih stanjih in tako sodelujejo v reakcijah prenosa elektronov. Če je v prenosu udeležen kisik, lahko nastanejo prosti kisikovi radikali, ki so toksični za celico (1, 2).

## ESENCIALNOST KOVIN

Ko govorimo o toksičnosti kovin, je pomemben vidik esencialnost nekaterih kovin. Kovinski elementi so prisotni v vseh živih organizmih in v njih igrajo različne vloge. Lahko so strukturni elementi, stabilizatorji bioloških struktur, komponente kontrolnih mehanizmov (npr. v živcih in mišicah) in predvsem aktivatorji ali komponente redoks sistemov. Za kovine, ki so esencialne, je značilno okno esencialnosti oz. optimalna koncentracija. Njihovo pomanjkanje tako izzove poslabšanje bioloških funkcij in določene simptome, kadar pa je njihova koncentracija v telesu presežena, pride do toksičnih učinkov. Poleg ogljika, vodika, kisika in dušika potrebujemo v organizmu za ionsko ravnotežje in kot sestavne dele aminokislin, nukleinskih kislin in strukturnih spojin še 7 elementov, in sicer: kalcij, fosfor, kalij, magnezij, natrij, klor in žveplo. Kovine, ki so esencialne za človekovo zdravje, pa so železo (Fe), cink (Zn), selen (Se), baker (Cu), kobalt (Co), krom (Cr), molibden (Mo). Druga skupina kovin, ki jih na podlagi novih študij tudi štejemo za esencialne, pa so: bor (B), mangan (Mn), nikelj (Ni), silicij (Si) in vanadij (V). Cink (Zn) je npr. esencialna komponenta najmanj 150-ih encimov, baker (Cu) je nujen za normalno funkcijo citokrom-oksidade, železo (Fe) je del hemoglobina itd. Okno esencialnosti je za nekatere kovine zelo ozko (npr. za selen (Se)), kar pomeni, da morajo biti homeostatski mehanizmi zelo natančno regulirani, saj ima lahko vsako

Tabela 1. Razdelitev nekaterih esencialnih in neesencialnih ionov kovin, ki so pomembni onesnaževalci v okolju, na razred A (vežejo se s kisikom), razred B (vežejo se z žveplom ali dušikom) in mejne elemente (7).

Razred A	Mejni	Razred B
kalcij	cink	kadmij
magnezij	svinec	baker
mangan	železo	živo srebro
kalij	krom	srebro
stroncij	kobalt	
natrij	nikelj	
	arzen	
	vanadij	

Ta razdelitev je pomembna za določanje hitrosti transporta preko celične membrane in za določanje mest na proteinih, kamor se bodo kovine vezale.



najmanjše odstopanje škodljive učinke za človekovo zdravje (1, 8).

Neesencialne kovine, kot sta živo srebro (Hg) in kadmij (Cd), so nad določeno količino toksične. Škodljivo pa lahko vplivajo na organizem tudi tako, da povzročajo pomanjkanje esencialnih kovin preko kompeticije za aktivna mesta na biološko pomembnih molekulah. Antagonizem se lahko pojavi tudi med esencialnimi kovinami. Presežena koncentracija molibdena (Mo) tako zmanjša prevzem bakra (Cu), kar pogosto vodi v pomanjkanja le-tega (2).

## NAČINI IZPOSTAVLJENOSTI

Človek je izpostavljen kovinam z vdihavanjem, zaužitjem in preko kože. Transport kovin kot onesnaževalcev zraka poteka na velike razdalje (včasih več kot 1000 km), zato se povečuje izpostavljenost kovinam, kot so svinec (Pb), kadmij (Cd), živo srebro (Hg) in aluminij (Al). Te se lahko akumulirajo tako v okolju kot tudi v človeškem telesu. Inhalacija je običajno najpomembnejši način izpostavljenosti za delavca, čeprav je seveda lahko kovinam izpostavljen tudi preko kože (1). Organokovinske spojine lahko prehajajo preko kože v visokih, včasih celo smrtnih odmerkih (9). Za splošno populacijo je pomembna izpostavljenost preko zraka, hrane in pitne vode. Onesnažen zrak lahko onesnaži zemljo in vodo, posledica je prisotnost kovine v rastlinah, prehranjevalni verigi in tako tudi v hrani. Pri dojenčkih in otrocih se lahko stopnja izpostavljenosti preko zraka, hrane in vode razlikuje od odraslih. Izračun vnosa na kilogram telesne teže je za otroka v primerjavi z odraslim 2-krat večji za zrak, 4-krat za vodo in 6-krat za hrano. Ne smemo pozabiti tudi izpostavljenosti z vdihavanjem cigaretnega dima, ki vsebuje številne kovine, med drugimi kadmij (Cd), nikelj (Ni), arzen (As) in svinec (Pb). Druge možnosti izpostavljenosti so: živo srebro (Hg) v amalgamskih zalivkah in implantirani medicinski pripomočki, kjer so prisotni kobalt (Co), krom (Cr) in molibden (Mo). Druge neobičajne možnosti izpostavljenosti so hemodializa in nekateri drugi terapevtski postopki (1).

## Izpostavljenost z vdihavanjem

V zraku se lahko kovine pojavijo kot aerosoli, v nekaterih primerih pa kot hlapi. Delci kovin v zunanem zraku, ki nastanejo zaradi zgorevanja, so pogosto sestavljeni iz mešanice ogljikovih spojin in kovin. Delci, ki izvirajo iz zemeljskega površja, lahko vsebujejo aluminij (Al), magnezij (Mg) in železo (Fe), medtem ko delci, ki nastanejo pri zgorevanju fosilnih goriv, vsebujejo kovine prehoda, kot so krom (Cr), kobalt (Co), nikelj (Ni), baker (Cu), cink (Zn), arzen (As), selen (Se) in svinec (Pb) (10). Parcialni tlak kovin je za izpostavljenost nezanimiv, izjema je živo srebro. Tako sproščanje hlapov živega srebra iz amalgamskih zalivk predstavlja poseben problem (11). Pri večini industrij nastanejo pogostejše aerosoli kovin kot hlapi, npr. aerosoli svinca (Pb), kadmija (Cd), železa (Fe) itd. Tvorba kondenzatov in razpadanje aerosolov, ki vsebujejo kovine, je delno odvisna od elektronske in kristalne strukture kovine. Pri mehanski sili se kovine ne lomijo idealno. Z manjšanjem velikosti delca pa se njegova površina večja. Če je površina večja, narašča število vezi med kovinami, ki pa so zaradi neidealnega loma motene. Posledično zato narašča tudi reaktivnost delcev, topnost v telesnih tekočinah in možnost, da kovine preidejo v ionsko obliko, kar nadalje vodi v interakcije z biološkimi molekulami. Poleg tega manjši delci prodrejo globlje v respiratorni trakt, kjer je verjetnost, da bodo odstranjeni s pomočjo mukociliarne aktivnosti, manjša in večja, da se bodo adsorbirali v kri (1).

## Izpostavljenost z zaužitjem

Splošna populacija je nevarnim kovinam običajno še bolj izpostavljena s hrano in vodo kot z zrakom. Takšna izpostavljenost je največja v tistih deželah, kjer je prehrana lokalnega izvora, okolje pa je onesnaženo. Primer zato je bolezen Itai-Itai na Japonskem, kjer so jedli riž, onesnažen s kadmijem (Cd) iz bližnje reke (1). Naslednji primer zastrupitve s kovinami zaradi enolične lokalne prehrane je iz zaliva Minamata na Japonskem. Med ribiškimi družinami je prišlo do resnih zastrupitev in tudi smrtnih primerov, ker so ribe zaradi industrije, ki je spuščala odpadke v morje, vsebovale zelo veliko metiliranega živega sre-

bra (12). Tudi pitna voda je lahko pomemben dejavnik izpostavljenosti. Primer je prisotnost arzena v pitni vodi v Bangladešu in zahodni Bengaliji, kjer je podtalnica onesnažena zaradi geološke prisotnosti arzena (As) (13). Kisla zemlja (zaradi določenih gnojil in kislega dežja) lahko poveča prevzem določenih kovin v pridelke, npr. kadmija (Cd). Majhni otroci so lahko kovinam izpostavljeni na drugačne načine kot odrasli, saj se plazijo po tleh, dajejo roke v usta, npr. izpostavljenost svincu (Pb) v barvah. Dojenčki so preko materinega mleka posredno izpostavljeni npr. svincu (Pb) in živemu srebru (Hg) (1).

## ABSORPCIJA

Ko pridejo kovine v pljuča ali prebavila, se odlagajo na stene dihalnih poti ali na sluznico prebavil. Količina odložene snovi na steni je odvisna od fizikalnih lastnosti aerosola oz. kemijske oblike kovine v hrani ali pitni vodi. Določen delež kovine, ki se je odložila na steno, preide skozi steno pljuč ali prebavil v sistemski krvni obtok. Obseg absorpcije je odvisen od fizikalno-kemijskih lastnosti kovine v mediju (zrak, hrana ali pitna voda), ki smo mu izpostavljeni. Ta proces je zelo dobro preučen za aerosole v zraku, medtem ko je predvsem za hrano manj podatkov (1).

## Depozicija in absorpcija pri vdihovanju hlapov ali aerosolov

Poleg kemijske oblike kovinskih delcev so za njihovo depozicijo in absorpcijo pomembne tudi fizikalne lastnosti, kot so velikost, oblika in gostota. Srednji aerodinamični masni premer (MMAD – *mass median aerodynamic diameter* pomeni izračunani aerodinamični premer, ki razpolovi porazdelitev velikosti delcev aerosola, kadar se meri z maso) je pomemben parameter za določanje depozicije in prodiranje delcev do alveolov. Delci, večji od 10  $\mu\text{m}$  MMAD, se učinkovito filtrirajo pri prehodu skozi nos, medtem ko lahko manjši dosežejo alveole. Čeprav večina absorpcije poteka v spodnjih dihalnih poteh, lahko ultrafini delci ( $\Phi < 100\text{nm}$ ) prehajajo olfaktorno sluznico v nosu in dosežejo olfaktorni živec v možganih. Vpliv ultrafinih delcev (kamor štejemo nanodelce) na človekovo zdravje je

pomembno področje, ki ga v zadnjem času intenzivno preučujemo (1, 14, 15).

## Absorpcija pri zaužitju

Kovine v prebavilih izvirajo iz hrane, pijače in iz dihalnih poti, od koder pridejo s pomočjo mukociliarne aktivnosti. Lahko pa izvirajo tudi iz žolča, izločkov trebušne slinavke ali pridejo v prebavila z izločanjem preko črevesne sluznice. Kovine se iz prebavil absorbirajo in sekvestrirajo v celice črevesne sluznice. Prenosu kovin iz črevesnega lumna v celice sluznice ne sledi vedno sistemska absorpcija. Ker se stena prebavil zelo hitro obnavlja, se kovine skupaj z odluščenimi celicami črevesne sluznice vrnejo nazaj v prebavila. Ta proces tako omejuje sistemsko absorpcijo (1). Vezava kovin na protein metalotionein v sluznici in izguba z luščenjem celic črevesne sluznice v prebavila predstavlja pomemben homeostatski mehanizem za regulacijo sistemskega privzema esencialnih kovin, kot je npr. cink (Zn). Visoki odmerki zaužitega cinka inducirajo sintezo metalotioneinov v celicah sluznice. Ti pa blokirajo tudi prevzem kobalta (Co) v celice, kar se uporablja klinično pri bolnikih z Wilsonovo boleznijo (16). Podoben homeostatski mehanizem obstaja za železo (Fe), in sicer je ta spravljen v črevesnih celicah, vezan na feritin (17). Črevesna mikroflora lahko kovino metilira, demetilira ali spremeni njeno oksidacijsko stanje ter s tem vpliva na stopnjo črevesne absorpcije in fekalnega izločanja kovine. Zelo pomembno je tudi, v kakšni kemijski obliki se kovina nahaja v črevesni tekočini (elementarni, anorganski, organski). Primer je živo srebro (Hg), pri katerem je absorpcija metilživega srebra 90–100 %, medtem ko je absorpcija anorganskih Hg(II)soli samo 10 % ali manj. Včasih je pomembna tudi fizikalna oblika kovine. Kovine se lahko v hrani nahajajo kot delci različnih velikosti, pomešani s sestavinami. Čeprav velikost delcev v prebavilih ne igra tako velike vloge kot v pljučih, pa je včasih zelo pomembna za topnost in posledično za absorpcijo (1).

Kovine se absorbirajo iz prebavil s pasivno difuzijo ali s posebnimi transportnimi proteini. Anorganske soli običajno niso lipidotopne, zato je absorpcija s pasivno difuzijo zelo nizka. Za kovine je pomembno, da so raztopljene

v črevesni tekočini, ker se tako lahko vežejo na molekule, ki jih transportirajo preko membrane in s tem olajšajo njihovo absorpcijo (1). Absorpcijski mehanizem za nekatere esencialne ione kovin včasih služi tudi za prenos neesencialnih kovin. Primer so talijeve (Tl) soli in kadmijevi (Cd) ioni (18, 19). Slednji se transportirajo z dvovalentnim kovinskim transporterjem-1 (DMT-1), ki transportira železo (Fe) in druge dvovalentne esencialne kovine. Velike razlike v prebavni absorpciji anorganskih soli kovin, in sicer od manj kot 10 % za ioniziran kadmij (Cd), indij (In), kositer (Sn) in uran (U) do skoraj popolne absorpcije (90–100%) za vodotopne anorganske soli arzena (As), germanija (Ge) in talija (Tl), so lahko povezane s prisotnostjo ali odsotnostjo ustreznega transportnega sistema v prebavilih. Za esencialne kovine je značilno, da se manjši odmerki absorbirajo v večjem deležu kot večji. Razlog zato so homeostatski mehanizmi (absorpcija/sekrecija), ki vzdržujejo koncentracijo esencialnih kovin v okviru fiziološkega nivoja. Za neesencialne kovine, kot je npr. kadmij (Cd), pa obstajajo dokazi o ravno nasprotnem odnosu, in sicer se manjši odmerki absorbirajo v manjši meri kot zmerni, a še netoksični odmerki (20). Tako esencialne kovine, npr. železo (Fe), kot neesencialne, npr. kadmij (Cd), pa pri povišanih odmerkih zmanjšajo integriteto prebavne sluznice in tako povečajo absorpcijo (1).

Za mnoge kovine, kot so svinec (Pb), kadmij (Cd), železo (Fe), kobalt (Co) in živo srebro (Hg), so poskusi na živalih pokazali, da je prebavna absorpcija pri novorojenih in mladih živalih večja kot pri odraslih. Razlog je lahko višja pinocitorna aktivnost nedozorele črevesne sluznice ali večja medcelična prepustnost mladega epitela. Primer za človeka je svinec (Pb), kjer so otroci občutljivejši na izpostavljenost Pb zaradi večje črevesne absorpcije (21).

Sestava zaužite hrane lahko močno vpliva na absorpcijo, npr. fitati, askorbinska kislina in druge kovine (22).

## TRANSPORT IN PORAZDELITEV

Transport in porazdelitev kovin po telesu sta odvisna predvsem od kemijske oblike, v ka-

teri se kovina nahaja v krvi. Čeprav je kri glavni medij v telesu, pa je v določenih primerih pomembna tudi limfa, in sicer za transport kovin iz pljuč v krvni obtok. Za porazdelitev je pomembna:

- vezava na proteine,
- difuzijska frakcija v plazmi, intersticijski in celični tekočini,
- velikost vaskularne perfuzije v organu,
- velikost presnove,
- permeabilnost celične membrane za tisto kemijsko obliko kovine, v kateri se nahaja v plazmi,
- razpoložljivost ter hitrost premene za intracelularne ligande, ki se vežejo na kovine.

Kovine se med seboj zelo razlikujejo v vezavi na proteine v plazmi in organih. Germanij (Ge) naj se ne bi vezal na plazemske proteine, medtem ko se vsaj 99 % kadmija (Cd) in živega srebra (Hg) veže nanje. Berilij (Be) naj bi se transportiral v obliki koloidnega fosfata, vezanega na plazemski  $\alpha$ -globulin. Kovine se lahko vežejo tudi na proteine, ki so praviloma odgovorni za transport esencialnih kovin. Tako transferin navadno veže in transportira železo ( $\text{Fe}^{3+}$ ), lahko pa veže tudi indij ( $\text{In}^{3+}$ ), mangan ( $\text{Mn}^{3+}$ ), galij ( $\text{Ga}^{3+}$ ), bizmut ( $\text{Bi}^{3+}$ ) in aluminij ( $\text{Al}^{3+}$ ). Izraz difuzijska frakcija ne pomeni, da kovine prehajajo iz enega predelka v drugega s pomočjo pasivne difuzije. Gre za ultrafiltracijsko frakcijo spojin kovin z nizko molsko maso, ki se lahko transportirajo na specifičnih transporterjih. Pri arzenatnem in kromatnem oksianionu gre za mimikrijo endogenih anionov fosfata in sulfata, zato se transportirata skozi membrano na transporterjih za endogene anione. Ta oblika ionske mimikrije je pomembna tudi za transport enovalentnih kationov, kot so talijev ( $\text{Tl}^+$ ), kalijev ( $\text{K}^+$ ), litijev ( $\text{Li}^+$ ) in natrijev ( $\text{Na}^+$ ) prenašalec. Kompleks med metilživim srebrom (MeHg) in cisteinom je strukturno podoben nevtralnemu aminokislinski metionin. Tako lahko omejen kompleks prehaja v endoteljske celice krvno-možganske pregrade kar s pomočjo transporterja za metionin. MeHg se izloča v žolč tako, da tvori kompleks s glutationom in pride iz celic s pomočjo transporterja za reducirani glutation. Verjetno je ta vpleten tudi v prehod MeHg skozi endoteljske celice

krvno-možganske pregrade, kjer gre za proces v več stopnjah:

- transport v celice s pomočjo transporterja za nevtralne aminokisljine,
- prehod MeHg s tiolne skupine cisteina na glutationovo (ta je v celici prisoten v dosti višjih koncentracijah kot cistein)
- in transport iz celice s pomočjo transporterja za glutation (1, 23).

## PRESNOVA

Izraz presnova kovin je običajno omejen na biokemijske reakcije, kjer pride do spremembe oksidacijskega stanja kovine ter tvorbe in razpada vezi med kovino in ogljikom v organokovinskih spojinah. Primer vloge spremenjenega oksidacijskega stanja, ki ima toksične učinke na ČŽS, so hlapi elementarnega živega srebra ( $\text{Hg}^0$ ). V takih primerih se izkaže pomembnost oz. nevarnost hitre vaskularne perfuzije za distribucijo kovin. Hitra perfuzija možganov omogoča, da se fizikalno raztopljeni hlapi živega srebra transportirajo iz pljuč v možgane, še preden se  $\text{Hg}^0$  v krvi s pomočjo katalaze oksidira v  $\text{Hg}^{2+}$ . Hlapi lahko prehajajo skozi krvno-možgansko pregrado in se šele nato v celicah oksidirajo v  $\text{Hg}^{2+}$ , ki tako ostane ujet v celicah, kjer učinkuje toksično.

Šestvalentni krom ( $\text{Cr}^{6+}$ ) je primer transporta v celice, ki mu sledi redukcija v trivalentni krom ( $\text{Cr}^{3+}$ ). Zanj predpostavljajo, da prek neposrednih interakcij z DNK inducira mutacije, ki vodijo v kancerogenezo (1, 23, 24).

Metilacija oz. demetilacija spojin s kovinami imata velik pomen za toksičnost. Proces metilacije je pomemben za detoksifikacijo arzena (As), proces demetilacije pa za detoksifikacijo in izločanje živega srebra (Hg) pri izpostavljenosti metiliranemu živemu srebru (1, 25). Po drugi strani pa razpad ene vezi med ogljikom in kovino v tetraetilkositru vodi v nastanek zelo toksičnega presnovka trietilkositra (26). Podoben primer je nastanek toksičnega presnovka trietilsvinca iz tetraetilsvinca (27). Za presnovo teh organokovinskih spojin so odgovorni mikrosomski encimi (1).

## IZLOČANJE

Kovine se iz telesa večinoma odstranjujejo skozi prebavni trakt in ledvice. Le v posameznih primerih pa se izločajo preko sline, krvi, mlečnih izločkov, z luščenjem kože, izgubo las, nohtov, z znojenjem in izdihovanjem (1).

### Izločanje preko prebavil

Izločanje preko črevesne sluznice je lahko aktiven ali pasiven proces, pri katerem se kovine transportirajo iz celic sluznice v lumen prebavne cevi. Na ta način se lahko izločata anorgansko živo srebro ( $\text{Hg}^{2+}$ ) in kadmij (Cd). Celice črevesne sluznice se hitro obnavljajo. Propadle celice se skupaj z vezanimi kovinami izgubljajo v lumen in izločajo s fecesom (1).

Glavni način izločanja preko prebavne poti pa je z žolčem in izločki trebušne slinavke. Izločanje z žolčem je pomembno tako za anorganske kot organske spojine mnogih kovin, kot so aluminij (Al), arzen (As), kadmij (Cd), kobalt (Co), živo srebro (Hg), svinec (Pb) in telurij (Te). Veliko dejavnikov vpliva na velikost izločanja kovine z žolčem. Velikost izločanja je npr. odvisna tudi od valenčnega stanja, primer za to je arzen (As). Pri podganah se z žolčem izloči približno 10-krat več vbrizganega odmerka arzenita ( $\text{As}^{3+}$ ) kot arzenata ( $\text{As}^{5+}$ ). Zadnjega se izloči 1 % na 2 uri. Ker je koncentracija arzena (As) več stokrat večja v žolču kot v plazmi, gre tukaj verjetno za izločanje z aktivnim transportom. Številne kemikalije in zdravila vplivajo na izločanje kovin z žolčem. Snovi, ki aktivirajo jetrne encime, spodbujajo izločanje metilživega srebra v žolč. Nizko molekularne tiolne substance, kot so cistein, reducirani glutation (GSH) in protistrup penicilinamin, tudi spodbujajo izločanje MeHg z žolčem (1, 28).

Kovine, ki se izločijo z žolčem, se lahko v prebavilih reabsorbirajo in so tako ponovno razpoložljive za izločanje z žolčem. Proces izločanja z žolčem ter ponovne reabsorpcije v žolčnem vodu in črevesnem traktu imenujemo enterohepatična cirkulacija. Vse kovine, ki se izločijo z žolčem, se verjetno v določeni meri reabsorbirajo. Enterohepatično cirkulacijo poznamo za arzen ( $\text{As}^{3+}$ ), metilživo srebro ( $\text{MeHg}^+$ ), anorgansko živo srebro ( $\text{Hg}^{2+}$ ), mangan ( $\text{Mn}^{2+}$ ) in svinec ( $\text{Pb}^{2+}$ ). Ta proces je

lahko zelo kompleksen. Dobro je preučen na primeru metilživega srebra (MeHg), ki se izloči v žolč v obliki kompleksa z reduciranim glutationom. Ta prvi korak je odvisen od starosti (dokazano na živalih) in je popolnoma odsoten v obdobju dojenja. Encim glutation-transpeptidaza hidrolizira kompleks MeHg-glutinationom, ko le-ta potuje po žolčnem vod. Glutationom razpade na aminokislino, MeHg pa se sprosti kot kompleks s cisteinom. Kot je bilo že omenjeno (glej Transport in porazdelitev), se kompleks takoj transportira preko celične membrane s pomočjo transporterja za velike nevtralne aminokislino. V žolčniku se ga nato nekaj reabsorbira v sistemski krvni obtok, preostali del pa gre v prebavni trakt, kjer se ga nadalje nekaj spet reabsorbira preko črevesne sluznice (1, 24). MeHg pride tudi v stik s črevesno floro, ki ga spremeni v anorgansko živo srebro ( $Hg^{2+}$ ). Tako je demetilacija ključni korak pri fekalnem izločanju (29). Spremembe v prehrani in jemanje antibiotikov, ki vplivajo na sestavo mikroflore v črevesu, vplivajo na fekalno izločanje MeHg pri glodalcih. Anorgansko živo srebro se zelo slabo absorbira preko črevesne sluznice in gre tako neposredno v feces. Proces izločanja z žolčem, ki mu sledi demetilacija, je odgovoren za približno 90% vse eliminacije živega srebra (Hg) iz telesa. Proces enterohepatične cirkulacije je odvisen od genetske kontrole in fizioloških sprememb zaradi bolezni in starosti. Moramo pa se zavedati, da je bila večina preizkusov narejenih na podganah in da lahko obstajajo velike kvantitativne razlike med posameznimi živalskimi vrstami v deležu kovine, ki se izloči z žolčem, v primerjavi z deležem, ki se iz telesa izloča na druge načine (1).

### **Izločanje preko ledvic**

Mnoge kovine se izločajo v glavnem preko ledvic. To je pomembno vedeti, saj lahko ob zastrupitvi s kovinami pospešimo odstranjevanje strupa iz telesa tako, da vzpodbudimo izločanje preko ledvic. Za izločanje kovin preko ledvic je pomembno fizikalno-kemijsko stanje kovine v krvi. Kovine so lahko raztopljene v obliki koloidnih raztopin ali pa vezane na različne vrste proteinov. Izločanje preko ledvic je povezano v glavnem z ultrafiltracijsko frakcijo v plazmi. Glomerularni filtrat vsebu-

je različne ione in snovi iz plazme v velikostnem razredu do albumina (molska masa 68.000). Delež plazemskega albumina, ki se pojavi v glomerularnem filtratu, je zelo majhen. Večji proteini pri zdravem človeku ostanejo v krvi. Makromolekule s sorazmerno nizko molekulkulsko maso, kot sta inulin (molekulska masa 5000) in metalotioneini (molekulska masa 6500), prehajajo čez glomerularno membrano. Tako se lahko tudi kovine, vezane na proteine z nizko molekulkulsko maso, izčistijo iz plazme v tubularno tekočino. Izločanje preko ledvic je dokazano za kovine, kot so krom (Cr), baker (Cu), nikelj (Ni), radon (Ra), talij (Tl), uran (U) in cink (Zn). Ledvični izčistek je nižji kot glomerularna filtracija, kar lahko razložimo s tubularno reabsorpcijo določenega deleža kovin, ki se nahaja v tubularni tekočini. Kadmij (Cd), vezan na metalotioneine, se zelo učinkovito reabsorbira iz ledvičnih tubulov in samo majhen delež se ga izloča z urinom. Izločanje berilija (Be) v urinu je verjetno posledica tubularnega izločanja. Vloga tubularnega izločanja in drugih transtubularnih transportov je lahko pomembna za ledvično akumulacijo in izločanje živega srebra (Hg) ter svinca (Pb) (1).

Zaradi spremembe v pH urina se spremeni izločanje kovin, kot sta svinec (Pb) in uran (U). Uran se nahaja v plazmi kot  $UO_2^{++}$ , delno vezan na proteine, delno pa v kompleks z bikarbonatnimi anioni (30). Bikarbonatni kompleks se takoj filtrira čez glomerule v proksimalne tubule, kjer v odvisnosti od pH disociira na uranilkation. Le-ta se veže na celice proksimalnih tubulov. Če je prisoten v dovolj visoki koncentraciji, lahko pride do okvar resorpcijskih mehanizmov. Dokaz za to je pojav aminoacidurije. Nedisociiran bikarbonatni kompleks gre neposredno v urin. Če dodamo natrijev bikarbonat, le-ta vzdržuje visok pH v tubulih, tako da je disociacija zelo majhna in uran preide neposredno v urin. Če damo živali kisli amonijev klorid, le-to povzroči nizek pH v tubulih in s tem skoraj popolno disociacijo kompleksa. Posledica je tudi velik prevzem v celice in majhna ekskrecija urana. pH vpliva tudi na izločanje svinca (Pb) v urinu. Koncentracija nekaterih aminokislin, kot sta cistein in histidin, poveča filtracijsko frakcijo živega srebra (Hg), bakra (Cu) in

niklja (Ni). Kovine se izločajo tudi z luščenjem tubulnih celic. Tako vsaka snov, ki povzroči luščenje celic, poveča tudi izločanje kovine. Nasprotno pa akutna ledvična odpoved dramatično zniža izločanje kovin z urinom (1).

## ŠKODLJIVI UČINKI KOVIN ZA ČLOVEKOVO ZDRAVJE

Kovine delujejo na posamezne organe različno. Tako molibden (Mo) povzroči znake povečanega delovanja ščitnice, aluminij (Al) pa ima resne učinke na centralni živčni sistem. Antimon (Sb) in kobalt (Co) lahko škodljivo vplivata na srčnožilni sistem. Nekatere organokovinske spojine učinkujejo na centralni živčni in imunski sistem. Na imunski sistem vplivajo tudi platina (Pt), paladij (Pd) in berilij (Be). Kronična izpostavljenost zadnje omenjenemu vodi v razvoj berilioze (progređientna granulomatozna pljučna fibroza s hitrim razvojem kroničnega pljučnega srca). Škodljivi učinek na pljuča v obliki pnevmokioze se lahko razvije tudi pri izpostavljenosti aluminiju (Al), antimonu (Sb), bariju (Ba), kobaltu (Co), železu (Fe), kositru (Sn), volframu (W) ali njihovim spojinam. Poseben problem predstavljajo učinki, ki so posledica izpostavljenosti kombinaciji toksičnih in/ali esencialnih kovin, kar pa je značilno za izpostavljenost pri človeku (1).

### Izbrani molekularni mehanizmi toksičnosti kovin

Osnova za interakcije toksičnih kovin s celičnimi sestavinami je njihova koordinacija z biološkimi ligandi. Pri tem se kovine povežejo z eno ali več reaktivnimi skupinami – ligandi, ki vsebujejo kisik, žveplo ali dušik. Nastane kovinski kompleks (koordinacijska spojina), ki vsebuje koordinacijsko vez, oba elektrona pa prispeva ligand (1).

V nadaljevanju so predstavljeni nekatere osnovni molekularni mehanizmi toksičnosti kovin.

- Nereguliran transport neesencialnih kovin in deregulacija transporta esencialnih kovin. Transportni proteini za prenos endogenih snovi v/iz celice ter za kopičenje kovin v veziklih imajo nizko selektivnost za substrat in lahko transportirajo različne kovine ali

njihove komplekse, ki so si podobni na molekularnem nivoju. Tako lahko npr. mangan (Mn), kadmij (Cd) in baker (Cu) tekmujejo z esencialno kovino cinkom (Zn) za ista vezavna mesta na transporterju za Zn ter tako pridejo v celico. Po drugi strani pa motijo prevzem oz. sproščanje samega Zn v/iz celice (31–33).

- Zamenjava esencialnih kovin (kofaktorji/komponente) v encimih in drugih biološko pomembnih molekulah ter s tem motenje njihovega delovanja. Za optimalno delovanje anhidraze ogljikove kisline je tako v eritrocitih potreben cink (Zn) kot kofaktor. Če ga zamenja kobalt (Co), pride do inhibicije aktivnosti encima. Le-ta se zmanjša na 56%. Še huje je, če ustrezeni kofaktor cink zamenja baker (Cu). Takrat je aktivnost inhibirana na 1% (2). Svinec (Pb), arzen (As) in selen (Se) motijo delovanje *Zn-finger* proteinov (domene, imenovane cinkovi prsti, vsebujejo ponovitve cisteinskih in histidinskih ostankov, ki vežejo cinkove ione ter se pri tem zvijejo v zankasto strukturo v obliki prsta, ki veže DNK). Posledično so moteni transkripcija in popravljalni mehanizmi (34).
- Vezava kovin na proteine. Najpomembnejša proteina, ki vežeta kovine, sta glutation (GSH) in metalotioneini (MTs). Čeprav oba po eni strani zmanjšata toksičnost kovin s tem, da jih kelirata in omežita njihovo razpoložljivost, pa lahko po drugi tudi povečata toksičnost. MTs omogočajo, da kovine ostanejo dalj časa v telesu, kar lahko vodi v kronične učinke, če so zaščitni mehanizmi nezadostni (35). GSH olajšajo transport kovin čez biološke membrane in povečajo toksičnost v tarčnem organu. Tako GSH lahko poveča toksičnost  $Hg^{2+}$ , ker omogoča, da se le-ta akumulira v tarčnem organu (36). Poleg teh dveh proteinov pa so v telesu na voljo še mnogi drugi, ki tudi vežejo kovine (1).
- Vpliv na signalne poti v celici in na izražanje genov. S kovinami sprožene signalne poti v celici so npr. nastanek reaktivnih kisikovih radikalov (ROS), aktivacija MAPK (z mitogenom aktivirane protein kinaze, katerih posledice aktivnosti so spremembe v izražanju genov za celično rast, proliferacijo, diferenciacijo, apoptozo in trans-

formacijo) in druge signalne poti, ki vplivajo na izražanje genov s pomembno vlogo v procesu kancerogeneze (npr. PI3K, HIF-1, AP-1) (37).

### Imunotoksičnost

Toksični učinki kovin na imunski sistem se kažejo kot supresija, nespecifična stimulacija, preobčutljivostna reakcija in avtoimunost (1, 38). Toksičnost, ki jo posreduje imunski sistem, lahko odstopa od osnovnih pravil odnosa odmerka – učinek. Kovina lahko prizna nizkem odmerku okrepi specifično imunsko vlogo, pri srednjem lahko nima učinka, medtem ko visok odmerka deluje imunosupresivno. To vrsto odnosa odmerka – učinek so ugotovili za arzen (As), kadmij (Cd), krom (Cr), svinec (Pb) in selen (Se) (39–41). Zaradi redundance in rezervne kapacitete imunskega sistema so klinično relevantni učinki neobičajni. Prevladujoča klinično relevantna preobčutljivostna reakcija je s T-celicami posredovan alergijski kontaktni dermatitis, ki je povezan predvsem z izpostavljenostjo beriliju (Be), kobaltu (Co), kromu (Cr), zlatu (Au), živemu srebru (Hg) in niklju (Ni). Takojšnja (tip I) preobčutljivostna reakcija s prevladujočimi simptomi dihalnih poti je redka. Če se že pojavi, je najpogostejše povezana s platino (Pt), redko z nikljem (Ni) in kromom (Cr). Zelo malo je dokumentiranih primerov, ko bi kovine povzročile avtoimunost pri človeku. Preizkusi na živalih so pokazali, da živo srebro (Hg), svinec (Pb) in kadmij (Cd) pospešijo in/ali povečajo razvoj avtoimunosti. Velik pomen pri tem imajo genetski dejavniki, kot je npr. regulacija občutljivosti na živo srebro (Hg) (1, 42–44).

### Reprodukcijska toksičnost

Snovi, ki so strupene za razmnoževanje, lahko slabijo plodnost moških in žensk ali povzročajo razvojne napake na potomcih bodisi pred rojstvom ali po njem. Kovine imajo zelo različne škodljive učinke na plodnost ter na prenatalni in neonatalni razvoj. Nekatere učinke, kot so splav ali prirojene nepravilnosti, je lažje prepoznati kot subtilne učinke na plodnost (1). V zadnjih letih pa se več zanimalo za mehanizme, ki vodijo v motnje hormonskega ravnotežja in oksidativni stres

(45, 46). Evropska zakonodaja (direktiva 67/548/EEC z dopolnitvami) razvršča kemikalije na podlagi toksičnosti za razmnoževanje v tri skupine. Pri tem ločeno obravnava vpliv na plodnost in toksičnost za razvoj potomcev.

V skupini 1 so snovi, ki so dokazano reprodukcijsko toksične za človeka. Zanje obstaja dovolj dokazov za vzročno povezavo med izpostavljenostjo človeka tem snovem in reprodukcijsko toksičnostjo. V skupini 2 so snovi, ki se jih šteje med reprodukcijsko toksične za človeka, ker se utemeljeno sklepa, da lahko izpostavljenost človeka tem snovem toksično vpliva na razmnoževanje. Zanje so jasni izsledki primernih preizkusov na živalih in drugi pomembni podatki. V skupini 3 so snovi, za katere se domneva, da so reprodukcijsko toksične za človeka. Zanje izsledki preizkusov na živalih kažejo na možnost, da so reprodukcijsko toksične za človeka. Zakonodaja pa posebej označuje snov, če njen toksični učinek izvira le iz izpostavljenosti preko materinega mleka. Taka snov ni razvrščena med reprodukcijsko toksične (47). Pri razvrščanju snovi na podlagi toksičnosti za razmnoževanje pa moramo vedeti, da ima lahko neka kovina določene toksične učinke samo v določeni kemijski obliki. Tako je lahko kovina v eni kemijski obliki strupena za razmnoževanje, v drugi obliki pa ni razvrščena med reprodukcijsko toksične ali pa je razvrščena v različnih kemijskih oblikah v različne skupine. Primer za to je kadmij (Cd), ki kot kadmijev fluorid slabi plodnost in toksično vpliva na razvoj (skupina 2), kot kadmijev sulfid domnevno slabi plodnost in toksično vpliva na razvoj (skupina 3), kot kadmijev jodid pa ni razvrščen kot toksičen za razmnoževanje (48).

Pri poskusih na živalih so ugotovili, da so mnoge kovine pri visokih odmerkih škodljive za reprodukcijski sistem pri samcih. Le za malo kovin pa so na voljo dokazi o njihovi škodljivosti za moško plodnost (1, 49). Kot toksične za moško plodnost so razvrščene naslednje kovine oz. njihove spojine:

- kadmij kot kadmijev fluorid, klorid, sulfat (skupina 2), v obliki sulfida ali prahu je kadmij domnevno toksičen (skupina 3), saj poslabša delovanje prostate in serumskega testosterona (47, 49, 51, 52),

- svinec (Pb) (skupina 3), za katerega se domneva, da vpliva na moško plodnost in na določene parametre kvalitete semenčic (48, 53, 54), in
- krom kot kromov trioksid (Cr) (skupina 3), ki domnevno vpliva na število in kvaliteto semenčic (48, 55, 56).

Tudi vodotopne kobaltove soli so bile predlagane, da se jih razvrsti med snovi, ki slabi-jo moško plodnost (skupina 2) (57). Učinki nekaterih drugih kovin so precej slabše dokumentirani. Sem spadajo živo srebro (Hg), mangan (Mn), nikelj (Ni) in arzen (As). Za človeka so tudi še vedno nezadostni dokazi, da so učinki na moško plodnost odvisni od odmerka (1).

Učinki kovin na plodnost žensk lahko izvirajo iz izpostavljenosti v različnih starostnih obdobjih. Izpostavljenost v obdobju razvoja plodu, med zgodnjim razvojem in dozorevanjem se lahko izrazi kot zmanjšana plodnost ali neplodnost, intrauterino zaostajanje v rasti, spontani splav, teratogenost, napake pri rojstvu, postnatalna smrt, pomanjkljivosti pri učenju in vedenju, prezgodnje staranje. Podatki izvirajo večinoma iz poskusov na živalih ter iz študij o plodnosti in spontan-ih splavih. Klinične in epidemiološke podatke s tega področja je pogosto težko razložiti, ker na rezultat vpliva veliko dejavnikov, npr. starost, ovarijska rezerva, neravnovesje hormonov, vedenje, genetika, dejavniki plodnosti pri moških in spolno prenosljive bolezni. Dokumentacija o določenih učinkih na žensko plodnost obstaja za svinec (Pb), kadmij (Cd), živo srebro (Hg), mangan (Mn), krom (Cr), nikelj (Ni), arzen (As) in platino (Pt). Vendar so za zdaj izsledki nezadostni, da bi zakonodaja razvrstila katero od teh kovin kot toksično za plodnost žensk (1, 58–61).

Kovine povzročajo zelo različne razvojne napake, kot so intrauterino zaostajanje v rasti, splav, teratogenost in nepravilnosti predvsem v delovanju živčnega sistema (1). Kot toksične za razvoj so razvrščene naslednje kovine oz. njihove spojine:

- svinec (skupina 1) (47, 62–64),
- kadmij v obliki kadmijevega fluorida, klorida, sulfata (skupina 2), medtem ko je v obliki sulfida ali prahu domnevno toksičen (skupina 3) (47, 65, 66),

- nikelj v obliki nikljevega tetrakarbonila (skupina 2) (47, 67),
- vanadij v obliki vanadijevega pentoksida (skupina 3) (47, 68).

Kot domnevno toksične za razvoj (skupina 3) pa so predlagane še številne druge nikljeve spojine, kot so npr. acetat, nitrat, diklorid (55, 67). Preizkusi teratogenosti pri živalih so bili pozitivni tudi za aluminij (Al), arzen (As), krom (Cr), baker (Cu), galij (Ga), živo srebro (Hg), litij (Li), mangan (Mn), selen (Se), uran (U) in cink (Zn). Zanje pa ni dovolj ustreznih dokazov, da bi jih lahko razvrstili v skupino 3. Učinki na poskusnih živalih so bili med drugim fetalna ali postnatalna letalnost, malformacije (anencefalija, defekti oči, razklano nebo, skeletne nepravilnosti). Pomen teh rezultatov za človeka pa je še vedno nejasen (1, 69). V neonatalnem in zgodnjem postnatalnem obdobju je občutljivost organizma za kovine zelo velika. Primer za to je svinec (Pb). V zadnjem desetletju se je nivo svınca v krvi otrok znižal na manj kot 50 µg/L. Kljub temu zmanjšanju pa je zastrupitev otrok s svincom ostala zdravstveni problem v določenih skupinah populacije. Nedavne študije so prinesle nove dokaze, ki kažejo v prid povezavi med nivojem svınca v krvi in poslabšanjem intelektualnih sposobnosti otrok pri nivoju svınca pod 100 µg/L (64). Vprašljivo je tudi, če lahko mejno vrednost za toksičnost svınca sploh postavimo oz. če obstaja vrednost, ki ne bi imela toksičnih učinkov. To je tudi eden od razlogov, da je evropska zakonodaja (direktiva 2001/466/EC) postavila nove mejne vrednosti za vsebnost svınca v hrani, ki naj bi bile čim nižje (71).

## Mutagenost

Snovi, ki so mutagene, povzročajo trajne spremembe v množini in strukturi genetskega materiala organizma, kar se izraža kot sprememba njegovih fenotipskih značilnosti. Spremembe lahko zajamejo posamezen gen, zaporedje genov ali cel kromosom. Mutagen je tisti dejavnik, ki poveča pogostost pojavljanja mutacij (47). Večina kovin le v majhni meri učinkuje neposredno na genetski material. Take uvrščamo med t. i. šibke mutagene (1). Evropska zakonodaja (direktiva 67/548/EEC z dopolnitvami) razvršča mutagene kemikalije



v tri skupine. V skupini 1 so snovi, ki so dokazano mutagene za človeka. Zanje obstaja dovolj dokazov za vzročno povezavo med izpostavljenostjo človeka tem snovem in nastankom dednih genetskih okvar. V skupini 2 so snovi, ki se jih šteje med mutagene za človeka, ker se utemeljeno sklepa, da izpostavljenost človeka tem snovem lahko povzroča nastanek dednih genetskih okvar. Zanje so podani jasni izsledki primernih dolgotrajnih preizkusov na živalih in drugi pomembni podatki. V skupini 3 so snovi, za katere se domneva, da povzročajo nastanek mutagenih okvar pri človeku. Zanje izsledki ustreznih preizkusov mutagenosti kažejo na to možnost, vendar dostopne informacije še ne zadoščajo za zanesljivo uvrstitev v skupino 2. Če je snov razvrščena v 3. skupino mutagenosti zaradi povzročanja genetskih sprememb v somatskih celicah, se to po navadi šteje kot znak za močno rakotvorno delovanje (47). Pri razvrščanju mutagenih snovi pa moramo tako kot pri toksičnosti za razmnoževanje vedeti, da ima lahko neka kovina določene toksične učinke samo v določeni kemijski obliki. Tako je lahko kovina v eni kemijski obliki mutagena, v drugi pa ne ali pa jo razvrščamo v različnih kemijskih oblikah v različne skupine. Primer za to je kadmij (Cd), ki ga kot kadmijev klorid štejemo med mutagene za človeka (skupina 2), kot kadmijev sulfid je domnevno mutagen (skupina 3), kot kadmijev jodid pa ni razvrščen med mutagene (48).

Kot mutagene kovine evropska zakonodaja razvršča kadmij (Cd), krom (Cr), kobalt (Co) in nikelj (Ni) (46). Kadmij je kot kadmijev klorid in sulfat razvrščen med mutagene za človeka (skupina 2), medtem ko je v obliki fluorida, oksida, sulfida, diformata, cianida, heksafluorasilikata, jodida ali elementaren domnevno mutagen (skupina 3) (48). Kadmij povzroča kromosomske nenormalnosti, mutacije tumorskih supresorskih genov in ovira popravilne mehanizme DNK (72–75). Mehanizem genotoksičnosti kadmija (Cd) je lahko posredna indukcija oksidativnega stresa, ker inhibira antioksidantske encime in izzove pomanjkanje antioksidantskih molekul, kot je GSH (76). Krom je kot kromov trioksid razvrščen med mutagene za človeka (skupina 2) (48). Mutagenost kroma naj bi temeljila predvsem na oksidativnem stresu,

redukciji Cr (VI) v Cr (III) in vezavi Cr (III) na DNK. Ker pa se veže na fosfatni skelet in s tem ne poškoduje veliko vijačnice DNK, je to verjetno razlog za njegovo šibko mutageno delovanje (77, 78). Obstaja tudi možnost, da zavira popravilne mehanizme DNK (79). Kobalt je v obliki acetata, nitrata in karbonata razvrščen kot domnevno mutagen (skupina 3) (48). Predpostavljajo, da mutagenost kobalta lahko temelji na dveh molekularnih mehanizmih:

- povzroča kromosomske nepravilnosti preko vezave Co (II) na DNK in
- inhibira popravila poškodb DNK zaradi endogenih procesov in delovanja drugih snovi (80–83).

Nikelj je v obliki diklorida in dinitrata razvrščen kot domnevno mutagen (skupina 3) (48). Preizkusi so pokazali, da lahko nikelj povzroča oksidativni stres, kromosomske nepravilnosti in nestabilnost genoma (84–86).

## Kancerogenost

Za rakotvornost kovin so pomembni epigenetski mehanizmi, ki vključujejo inaktivacijo tumorskih supresorskih genov in aktivacijo onkogenov. Tako delujejo arzen (As), kadmij (Cd) in nikelj (Ni), in sicer povzročajo hipometilacijo in/ali hipermetilacijo DNK ter modifikacijo histonov (acetilacija, metilacija, fosforilacija, ubikvitinacija, sumoilacija in ADP-ribozilacija) (1). Kovine delujejo tudi kot kokarcinogeni. Zelo močna je interakcija kovin s kancerogenimi snovmi, kot so PAH, UV, in s kancerogeni, ki so prisotni v cigaretne dimu (87–89). Evropska zakonodaja razvršča rakotvorne kemikalije v tri skupine. V skupini 1 so snovi, ki so dokazano rakotvorne za človeka. Zanje obstaja dovolj dokazov za vzročno povezavo med izpostavljenostjo človeka tem snovem in nastankom raka. V skupini 2 so snovi, ki se jih šteje med rakotvorne za človeka, ker se utemeljeno sklepa, da izpostavljenost človeka tem snovem lahko povzroča nastanek raka. Zanje so podani jasni izsledki primernih dolgotrajnih preizkusov na živalih in drugi pomembni podatki. V skupini 3 so snovi, za katere se domneva, da povzročajo nastanek raka pri človeku. Zanje izsledki ustreznih preizkusov na živalih kažejo na to možnost, vendar dostopni

podatki še ne zadoščajo za zanesljivo uvrstitev v skupino 2. Razvrstitev snovi v skupino 1 temelji na epidemioloških podatkih, v skupino 2 ali 3 pa v prvi vrsti na izsledkih preizkusov na živalih (47). Obstajajo pa še druge razvrstitve rakotvornih snovi. Znana je predvsem IARC-ova razvrstitev (angl. *International Agency for Research on Cancer*), ki poleg kemikalij razvršča tudi zdravila, mikroorganizme, druge agense in tudi mešanice snovi v naslednje skupine:

- v skupino 1, v kateri so dokazano rakotvorne snovi za človeka,
- v skupino 2a, v kateri so verjetno rakotvorne snovi za človeka, in v skupino 2b, v kateri so mogoče rakotvorne snovi za človeka,
- v skupino 3, v kateri so snovi, ki ne morejo biti razvrščene (pogosto so v tej skupini snovi, za katere potrebujemo dodatne raziskave, da bi jih lahko razvrstili), ter
- skupino 4, v kateri so snovi, ki verjetno niso rakotvorne za človeka (90).

Med razvrščanjem rakotvornih snovi po evropski zakonodaji in po IARC so določene razlike. Evropska zakonodaja razvršča samo vsako spojino posebej, medtem ko so pri IARC zaključki tudi za skupino spojin, npr. razvrstitev anorganskih spojin svinca v skupino 2a. Evropska zakonodaja posebej označuje snovi, ki so rakotvorne le pri vdihavanju, ne pa tudi pri zaužitju ali v stiku s kožo. Pri razvrščanju rakotvornih snovi pa moramo

vedeti, da ima lahko neka kovina določene toksične učinke samo v določeni kemijski obliki. Tako je lahko kovina v eni kemijski obliki rakotvorna, v drugi pa ni razvrščena ali pa so različne kemijske oblike iste kovine razvrščene v različne skupine. Primer je kobalt (Cd), ki je razvrščen po evropski zakonodaji kot kobaltov diklorid v 2. skupino, kot kadmijev oksid pa ni razvrščen (46).

IARC je kot rakotvorne razvrstil naslednje kovine oz. njihove spojine (90, 91):

- skupina 1: nikljeve spojine, kromove (VI) spojine, anorganske spojine arzena, kadmij in njegove spojine, berilij in njegove spojine (tabela 2);
- skupina 2a: anorganske spojine svinca, cisplatin;
- skupina 2b: kovinski nikelj, metilživo srebro, kobalt in njegove spojine ter železov dekstran.

Kot rakotvorne kovine pa so po evropski zakonodaji razvrščeni arzen (As), berilij (Be), kadmij (Cd), krom (Cr), kobalt (Co), nikelj (Ni) in svinec (Pb) (48). Arzen je kot kislina in soli, trioksid in pentoksid razvrščen med rakotvorne snovi za človeka (skupina 1). Berilij in njegove spojine so razvrščeni med snovi, ki se štejejo med rakotvorne za človeka, a le pri vdihavanju (skupina 2). Kadmij je v elementarni obliki ter kot kadmijev fluorid, klorid, sulfat in sulfid razvrščen med snovi, ki se štejejo med rakotvorne za človeka (skupina 2).

Tabela 2. Kovine in njihove spojine, ki so dokazano kancerogene za človeka (skupina 1), ter vrsta tumorjev. Razvrstitev po IARC (*International Agency for Research on Cancer*). <sup>1</sup> Naštetih samo tisti karcinomi, za katere je dovolj dokazov za človeka. <sup>2</sup> Pojavi se pri daljši izpostavljenosti višjim odmerkom. <sup>3</sup> Starejše študije kažejo povečano tveganje, rezultati novejših pa niso konsistentni.

Kovina	Tarčni organi za karcinom pri človeku <sup>1</sup>	Vir: IARC »Monographs on the evaluation of carcinogenicity risk to humans«
arzen: anorganske spojine As	pljuča, koža	Vol.: 23 (1980)
berilij: elementarni in spojine Be	pljuča, ČŽS <sup>2</sup>	Vol.: 58 (1993)
kadmij: elementarni in spojine Cd	pljuča, prostata <sup>3</sup>	Vol.: 58 (1993)
krom: Cr (VI) spojine	pljuča, sinonazalna votlina	Vol.: 49 (1990)
nikelj: ni spojine	pljuča, nos	Vol.: 49 (1990)

Krom je kot kromov trioksid razvrščen kot rakotvoren za človeka (skupina 1), kot kromov (III) kromat in kromove (VI) spojine pa v skupino 2, slednji je rakotvoren le pri vdihavanju. Kobalt v obliki diklorida in sulfata je razvrščen med snovi, ki se štejejo kot rakotvorne za človeka le pri vdihavanju (skupina 2) (48). Na podlagi novih podatkov pa so predlagane kot rakotvorne kovine pri vdihavanju še druge kobaltove spojine, in sicer kobaltov karbonat, nitrat in diklorid (skupina 2) (57). Nikelj je v obliki monoksida, dioksida, trioksida in sulfida razvrščen kot rakotvoren za človeka le pri vdihavanju (skupina 1), medtem ko je elementarni nikelj ter kot nikelj tetrakarbonil, karbonat, dihidroksid in sulfat razvrščen kot domnevno rakotvoren za človeka (skupina 3) (48). Na podlagi novih podatkov pa so predlagane kot rakotvorne kovine za človeka pri vdihavanju še nikljev dinitrat, acetat, njegove kisline in soli (skupina 1), medtem ko je nikelj v prahu predlagan, da se razvrsti kot domnevno rakotvoren za človeka (skupina 3) (57, 69). Svinec je v obliki svinčevega hidrogenarsenata razvrščen kot rakotvoren za človeka (skupina 1), medtem ko je kot svinčev kromat, acetat in sulfokromat rumeni razvrščen kot domnevno rakotvoren za človeka (skupina 3) (48).

## MEJNE VREDNOSTI KOVIN V PITNI VODI, HRANI IN ZUNANJEM ZRAKU

Če želimo nadzirati človekovo izpostavljenost toksičnim kovinam, ki so prisotne v okolju, moramo med drugim postaviti maksimalne dovoljene vrednosti kovin v pitni vodi, hrani in zraku (93–96). To je še toliko pomembnejše, ker kovine ne razpadejo, temveč se akumulirajo in njihov transport lahko poteka na dolge razdalje. V evropski zakonodaji so določene maksimalne dovoljene vrednosti v:

- **pitni vodi** za arzen (As), baker (Cu), bor (B), kadmij (Cd), krom (Cr), nikelj (Ni), selen (Se), svinec (Pb), aluminij (Al), mangan (Mn) in železo (Fe) (tabela 3),
- **okoljskem zraku** za svinec (Pb), arzen (As), kadmij (Cd), nikelj (Ni) in živo srebro (Hg) (tabela 4),

- **hrani** za svinec (Pb), kadmij (Cd) in živo srebro (Hg) (tabela 5).

Vsebnost svinca, kadmija in živega srebra v hrani naj bi bila tako nizka, kot jo lahko dosežemo. Razlog za to je, da svinec pri otrocih zavira kognitivni razvoj, pri odraslih pa je povezan s povišanim krvnim pritiskom in boleznimi srčnožilnega sistema. Kadmij se v telesu akumulira in vodi v ledvično odpoved, skeletne poškodbe, znižanje reprodukcijskih funkcij in je dokazano kancerogen za človeka. Živo srebro pri dojenčkih vpliva na normalen razvoj možganov, medtem ko je pri odraslih povezan z nevrološkim spremembami. Z živim srebrom so onesnažene predvsem ribe (92).

Tabela 3. Maksimalne dovoljene vrednosti kovin v pitni vodi po evropski direktivi 98/83/E (93). <sup>1</sup>Vzorec, vzet tako, da predstavlja tedensko povprečno koncentracijo. <sup>2</sup>Svinec mora vrednost izpolniti do 1. 11. 2013. Do takrat je vrednost 25 µg/L.

Kovina	Mejna vrednost [µg/L]
arzen	10
baker	2000 <sup>1</sup>
bor	1000
kadmij	5
krom	50
nikelj	20 <sup>1</sup>
selen	10
svinec	10 <sup>1,2</sup>
živo srebro	1
aluminij	200
mangan	50
železo	200

Tabela 4. Maksimalne dovoljene vrednosti kovin v okoljskem zraku za svinec po direktivi 99/30/EC ter za arzen, kadmij, nikelj in živo srebro po evropski direktivi 2004/107/EC (95, 96). <sup>1</sup>Gljne mejne vrednosti do 31. 12. 2012.

Kovina	Mejna letna vrednost [ng/m <sup>3</sup> ]
svinec	500
arzen	6 <sup>1</sup>
kadmij	5 <sup>1</sup>
nikelj	20 <sup>1</sup>

Tabela 5. Maksimalne dovoljene vrednosti kovin v izbranih vrstah hrane po evropski direktivi EC 466/2001. Vrednosti so različne glede na vrsto hrane, zato so podane samo vrednosti za izbrane vrste hrane (93).

Vrsta hrane	Mejna vrednost [mg/kg]		
	Svinec	Kadmij	Živo srebro
kravje mleko	0,02	–	–
meso govedí, ovac, svinj in perutnine razen drobovine	0,1	0,05	–
konjsko meso	–	0,2	–
jetra govedí, ovac, svinj in perutnine	–	0,5	–
ledvica govedí, ovac, svinj in perutnine	–	1,0	–
mišičnina rib	0,2	0,05	0,5
mišičnina rib določenih vrst (npr. tunov)	0,4	0,1	1,0
raki, razen rjavega mesa	0,5	0,5	–
školjke	1,0	1,0	–
glavonožci (brez drobovine)	1,0	1,0	–
maščobe in olja	0,1	–	–
sadni sokovi	0,05	–	–
vina	0,2	–	–
zelenjava	0,1	0,05	–
zelje, listna zelenjava, gobe	0,3	0,2	–
sadje (razen jagodičja)	0,1	0,05	–
riž	–	0,2	–
soja	–	0,2	–

## MEJNE VREDNOSTI ZA POKLICNO IZPOSTAVLJENOST

Če želimo zavarovati delavca pred tveganji zaradi izpostavljenosti kovinam pri delu, moramo postaviti mejne vrednosti kovin v zraku na delovnem mestu. Vdihavanje je namreč najpomembnejša izpostavljenost za delavca. Mejne vrednosti so podane za 8-urno izpostavljenost. Za krajše obdobje lahko obstaja za določene snovi t. i. kratkotrajna vrednost,

ki pomeni dovoljeno odstopanje od mejne vrednosti navzgor. Evropska komisija je postavila mejne vrednosti za naslednje kovine: arzen (As), baker (Cu), berilij (Be), bor (B), indij (In), kadmij (Cd), kobalt (Co), kositer (Sn), krom (Cr), litij (Li), mangan (Mn), nikelj (Ni), platino (Pt), silicij (Si), srebro (Ag), svinec (Pb), talij (Tl), telurij (Te), uran (U), vanadij (V), volfram (W), železo (Fe) in živo srebro (Hg). Mejne vrednosti so za isto kovino v različnih kemijskih oblikah lahko različne (97).

## LITERATURA

1. Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, et al. Handbook on the toxicology of metals. 3rd ed. Burlington, San Diego, London: Elsevier; 2007.
2. Walker CH, Hopkin SP, Silby RM, et al. Major classes of pollutant. In: principles of ecotoxicology. 2nd ed. Boca Raton, London: Taylor & Francis Group; 2001: 3–22.
3. Landrigan P, Nordberg M, Lucchini R, et al. The Declaration of Brescia on Prevention of the Neurotoxicity of Metals. June 2006. Med Lav 2006; 97: 811–4.
4. IUPAC: Periodic table of the elements. Dosegljivo na: [http://www.iupac.org/reports/periodic\\_table/index.html](http://www.iupac.org/reports/periodic_table/index.html)
5. Bjerrum N. Bjerrum's Inorganic Chemistry. 3rd Danish ed. London: Heinemann; 1936.
6. Duffus JH. Glossary for chemists of terms used in toxicology. Pure Appl Chem 1993; 65: 2003–122. Dosegljivo na: <http://www.iupac.org/reports/1993/6509duffus/index.html>
7. Nieboer E, Richardson DHS. The replacement of the nondescript term 'heavy metals' by a biologically and chemically significant classification of metal ions. Environmental Pollution 1980; 1 (1): 3–26.

8. US EPA. Air quality criteria for particulate matter. 2004. EPA /600/ P-99/ 002aF.
9. WHO. Trace elements in human nutrition and health. World Health Organization, Geneva, 1996.
10. Nierenberg DW, Nordgren RE, Chang MB. Delayed cerebellar disease and death after accidental exposure to dimethylmercury. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1672-6.
11. US EPA. Air quality criteria for particulate matter. 2004. EPA /600/ P-99/ 002aF.
12. WHO. Environmental Health Criteria 118: Mercury. World Health Organization, Geneva, 1991.
13. Hunter D. Diseases of occupations. London: Little Brown and Co. 1969.
14. Wasserman GA, Liu X, Pervez F, et al. Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araihasar, Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2004; 112: 1329-33.
15. Nemmer A, Hoet PH, Vanquickenborne B, et al. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation.* 2002; 105: 411-4.
16. Mills NL, Amin N, Robinson SD, et al. Do inhaled carbon nanoparticles translocate directly into the circulation in humans? *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 426-31.
17. Richards MP, Cousins RJ. Metallothionein and its relationship to the metabolism of dietary zinc in rats. *J Nutr.* 1976; 106: 1591-9.
18. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell.* 2004; 117: 285-97. Review.
19. Leopold G, Furukawa E, Forth W, et al. Comparative study of the absorption of heavy metals in vivo and in vitro. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol.* 1969; 263: 275-6.
20. Talkvist J, Bowlus CL, Lönnnerdal B. DMT1 gene expression and cadmium absorption in human absorptive enterocytes. *Toxicol Lett.* 2001; 122: 171-7.
21. Engström B, Nordberg GF. Dose dependence of gastrointestinal absorption and biological half-time of cadmium in mice. *Toxicology.* 1979; 13: 215-22.
22. Engström B, Nordberg GF. Factors influencing absorption and retention of oral <sup>109</sup>Cd in mice: age, pretreatment and subsequent treatment with non-radioactive cadmium. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1979; 45: 315-24.
23. Mertz W. Trace elements in human and animal nutrition. 5th ed. New York: Academic Press; 1987.
24. Clarkson TW, Vyas JB, Ballatori N. Mechanisms of mercury disposition in the body. *Am J Ind Med.* 2007; 50: 757-64. Review.
25. Zhitkovich A, Quievryn G, Messer J, et al. Reductive activation with cysteine represents a chromium(III)-dependent pathway in the induction of genotoxicity by carcinogenic chromium(VI). *Environ Health Perspect.* 2002; 110(Suppl): 729-31.
26. Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenite, monomethylarsenate, or dimethylarsinate in man. *Int Arch Occup Environ Health.* 1981; 48: 71-9.
27. Cremer JE. The biochemistry of organotin compounds; the conversion of tetraethyltin into triethyltin in mammals. *Biochem J.* 1958; 68: 685-92.
28. Grandjean PH, Grandjean EC. Biological effects of organolead compounds. Boca Rato: CRC press; 1984.
29. Cikrt M, Bencko V. Fate of arsenic after parenteral administration to rats, with particular reference to excretion via bile. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol.* 1974; 18: 129-36.
30. Rowland LR, Robinson RD, Doherty RA, et al. Reproductive and Developmental Toxicity of Metals. New York: Plenum Press; 1983.
31. Voegtlin C, Hodge HC. Pharmacology and Toxicology of Uranium Compounds. New York: McGraw-Hill Books; 1960.
32. Gaither LA, Eide DJ. Functional expression of the human hZIP2 zinc transporter. *J Biol Chem.* 2000; 275: 5560-4.
33. Ballatori N. Transport of toxic metals by molecular mimicry. *Environ Health Perspect.* 2002; 110(Suppl): 689-94. Review.
34. Chen H, Davidson T, Singleton S, et al. Nickel decreases cellular iron level and converts cytosolic aconitase to iron-regulatory protein 1 in A549 cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005; 206: 275-87.
35. Maret W. Zinc and sulfur: a critical biological partnership. *Biochemistry.* 2004; 43: 3301-9. Review.
36. Satoh M, Nishimura N, Kanayama Y, et al. Enhanced renal toxicity by inorganic mercury in metallothionein-null mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 283: 1529-33.
37. Zalups RK, Barfuss DW. Transport and toxicity of methylmercury along the proximal tubule of the rabbit. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1993; 12: 176-85.
38. Leonard SS, Harris GK, Shi X. Metal-induced oxidative stress and signal transduction. *Free Radic Biol Med.* 2004; 37: 1921-42. Review.
39. Duffus JH. Toxicology of metals-science confused by poor use of terminology. *Arch Environ Health.* 2003; 58: 263-5.
40. McCabe M, Maguire D, Nowak M. The effects of arsenic compounds on human and bovine lymphocyte mitogenesis in vitro. *Environ Res.* 1983; 31: 323-31.

41. Borella P, Manni S, Giardino A. Cadmium, nickel, chromium and lead accumulate in human lymphocytes and interfere with PHA-induced proliferation. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1990; 4: 87–95.
42. Descotes J, Choquet-Kastylevsky G. Gell and Coombs's classification: is it still valid? *Toxicology* 2001; 158: 43–9.
43. Kimber I, Selgrade MK. *T lymphocyte populations in immunotoxicology*. Chister: John Wiley & Sons; 2003.
44. Schuppe HC, Rönnau AC, Von Schmiedeberg S, et al. Immunomodulation by heavy metal compounds. *Clin Dermatol* 1998; 16: 149–57.
45. Martin SF. T lymphocyte-mediated immune responses to chemical haptens and metal ions: implications for allergic and autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 134: 186–98.
46. Sharpe RM, Irvine DS. How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? *BMJ* 2004; 328: 447–51.
47. Henson MC, Chedrese PJ. Endocrine disruption by cadmium, a common environmental toxicant with paradoxical effects on reproduction. *Exp Biol Med* (Maywood) 2004; 229: 383–92.
48. Pravilnik o razvrščanju, pakiranju in označevanju nevarnih snovi. Priloga VI: Splošne zahteve in merila za razvrščanje in označevanje nevarnih snovi in pripravkov. Uradni list RS, št. 35/05.
49. 29th Adaptation to Technical Progress of Directive 67/548/EEC. Annex I, the published list of substances with a harmonised classification and labelling. European Chemicals Bureau. Dosegljivo na: <http://ecb.jrc.it/classification-labelling/>
50. Working PK. Male reproductive toxicology: comparison of the human to animal models. *Environ Health Perspect* 1988; 77: 37–44.
51. Xu DX, Shen HM, Zhu QX, et al. The associations among semen quality, oxidative DNA damage in human spermatozoa and concentrations of cadmium, lead and selenium in seminal plasma. *Mutat Res* 2003; 534: 155–63.
52. Jurasović J, Cvitković P, Pizent A, et al. Semen quality and reproductive endocrine function with regard to blood cadmium in Croatian male subjects. *Biomaterials* 2004; 17: 735–43.
53. Zeng X, Jin T, Buchet JP, et al. Impact of cadmium exposure on male sex hormones: a population-based study in China. *Environ Res* 2004; 96: 338–44.
54. Apostoli P, Kiss P, Porru S, et al. Male reproductive toxicity of lead in animals and humans. ASCLEPIOS Study Group. *Occup Environ Med* 1998; 55: 364–74.
55. Telisman S, Cvitković P, Jurasović J, et al. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 45–53.
56. Li H, Chen Q, Li S, et al. Effect of Cr(VI) exposure on sperm quality: human and animal studies. *Ann Occup Hyg* 2001; 45: 505–11.
57. Danadevi K, Rozati R, Reddy PP, et al. Semen quality of Indian welders occupationally exposed to nickel and chromium. *Reprod Toxicol* 2003; 17: 451–6.
58. 30th Adaptation to Technical Progress of Directive 67/548/EEC. Annex I, the published list of substances with a harmonised classification and labelling. European Chemicals Bureau. Dosegljivo na: <http://ecb.jrc.it/classification-labelling/>
59. Fagher U, Laudanski T, Schütz A, et al. The relationship between cadmium and lead burdens and preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 40: 109–14.
60. Gerhard I, Waibel S, Daniel V, et al. Impact of heavy metals on hormonal and immunological factors in women with repeated miscarriages. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 301–9.
61. Gardella JR, Hill JA. Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000; 18: 407–24.
62. Kumar S. Occupational exposure associated with reproductive dysfunction. *J Occup Health* 2004; 46: 1–19.
63. Ferm VH, Carpenter SJ. Developmental malformations resulting from the administration of lead salts. *Exp Mol Pathol* 1967; 7: 208–13.
64. Koller K, Brown T, Spurgeon A, et al. Recent developments in low-level lead exposure and intellectual impairment in children. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 987–94.
65. Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, et al. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 894–9.
66. Kostial K, Blanus M, Schönwald N, et al. Organ cadmium deposits in orally exposed female rats and their pups and the depleting efficiency of sodium N-(4-methoxybenzyl)-D-glucamine-N-carbodithioate monohydrate (Me-OBDCG). *J Appl Toxicol* 1993; 13: 203–7.
67. Nagymajtenyi L, Schulz H, Desi I. Behavioural and functional neurotoxicological changes caused by cadmium in a three-generational study in rats. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16: 691–9.
68. Sunderman FW Jr, Shen SK, Reid MC, et al. Teratogenicity and embryotoxicity of nickel carbonyl in Syrian hamsters. *Teratog Carcinog Mutagen* 1980; 1: 223–33.
69. Domingo JL. Vanadium and tungsten derivatives as antidiabetic agents: a review of their toxic effects. *Biol Trace Elem Res* 2002; 88: 97–112.

70. 31st Adaptation to Technical Progress of Directive 67/548/EEC. Annex I, the published list of substances with a harmonised classification and labelling. European Chemicals Bureau. Dosegljivo na: <http://ecb.jrc.it/classification-labelling/>
71. Carpenter DO. Effects of metals on the nervous system of humans and animals. *Int J Occup Med Environ Health* 2001; 14: 209–18.
72. Pravilnik o onesnaževalcih v živilih. Uradni list RS, št. 69/03.
73. Deknudt G, Leonard A. Cytogenetic investigations on leucocytes of workers from a cadmium plant. *Environ Physiol Biochem* 1975; 5: 319–27.
74. Han C, Wu G, Yin Y, et al. Inhibition by germanium oxide of the mutagenicity of cadmium chloride in various genotoxicity assays. *Food Chem Toxicol* 1992; 30: 521–4.
75. Méplan C, Mann K, Hainaut P. Cadmium induces conformational modifications of wild-type p53 and suppresses p53 response to DNA damage in cultured cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 31663–70.
76. Waisberg M, Joseph P, Hale B, et al. Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology* 2003; 192: 95–117.
77. Stohs SJ, Bagchi D, Hassoun E, et al. Oxidative mechanisms in the toxicity of chromium and cadmium ions. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2000; 19: 201–13.
78. Biedermann KA, Landolph JR. Role of valence state and solubility of chromium compounds on induction of cytotoxicity, mutagenesis, and anchorage independence in diploid human fibroblasts. *Cancer Res* 1990; 50: 7835–42.
79. Zhitkovich A. Importance of chromium-DNA adducts in mutagenicity and toxicity of chromium(VI). *Chem Res Toxicol* 2005; 18: 3–11.
80. Hu W, Feng Z, Tang MS. Chromium(VI) enhances (±)-anti-7beta,8alpha-dihydroxy-9alpha,10alpha-epoxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[a]pyrene-induced cytotoxicity and mutagenicity in mammalian cells through its inhibitory effect on nucleotide excision repair. *Biochemistry* 2004; 43: 14282–9.
81. Mao Y, Liu KJ, Jiang JJ, et al. Generation of reactive oxygen species by Co(II) from H2O2 in the presence of chelators in relation to DNA damage and 2'-deoxyguanosine hydroxylation. *J Toxicol Environ Health* 1996; 47: 61–75.
82. Kasten U, Mullenders LH, Hartwig A. Cobalt(II) inhibits the incision and the polymerization step of nucleotide excision repair in human fibroblasts. *Mutat Res* 1997; 383: 81–9.
83. Hartwig A, Asmuss M, Ehleben I, et al. Interference by toxic metal ions with DNA repair processes and cell cycle control: molecular mechanisms. *Environ Health Perspect* 2002; 110 (Suppl 5): 797–9.
84. De Boeck M, Lombaert N, De Backer S, et al. In vitro genotoxic effects of different combinations of cobalt and metallic carbide particles. *Mutagenesis* 2003; 18: 177–86.
85. Lin XH, Sugiyama M, Costa M. Differences in the effect of vitamin E on nickel sulfide or nickel chloride-induced chromosomal aberrations in mammalian cells. *Mutat Res* 1991; 260: 159.
86. Costa M, Salnikow K, Sutherland JE, et al. The role of oxidative stress in nickel and chromate genotoxicity. *Mol Cell Biochem* 2002; 234–235, 265–75.
87. Kasprzak KS, Bal W, Karaczyn AA. The role of chromatin damage in nickel-induced carcinogenesis. A review of recent developments. *J Environ Monit* 2003; 5: 183–7.
88. Grimsrud TK, Berge SR, Martinsen JI, et al. Lung cancer incidence among Norwegian nickel-refinery workers 1953–2000. *J Environ Monit* 2003; 5: 190–7.
89. Schwerdtle T, Seidel A, Hartwig A. Effect of soluble and particulate nickel compounds on the formation and repair of stable benzo[a]pyrene DNA adducts in human lung cells. *Carcinogenesis* 2002; 23: 47–53.
90. Wozniak K, Błasiak J. Nickel impairs the repair of UV- and MNNG-damaged DNA. *Cell Mol Biol Lett* 2004; 9: 83–94.
91. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 2006. Dosegljivo na: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/CurrentPreamble.pdf>
92. IARC Complete List of Agents evaluated and their classification. Dosegljivo na: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
93. Direktiva 466/2001/EC.
94. Pravilnik o pitni vodi. Uradni list RS, št. 19/04.
95. Pravilnik o onesnaževalcih v živilih. Uradni list RS, št. 69/03.
96. Uredba o žveplovm dioksidu, dušikovih oksidih, delcih in svincu v zunanjem zraku. Uradni list RS, št. 52/02.
97. Uredba o arzeniu, kadmiju, živem srebru, niklju in policikličnih aromatskih ogljikovodikih v zunanjem zraku. Uradni list RS, št. 56/06.
98. Pravilnik o varovanju delavcev pred tveganji zaradi izpostavljenosti kemičnim snovem pri delu. Uradni list RS, št. 100/01.

Marija Jamšek<sup>1</sup>, Lucija Šarc<sup>2</sup>

# Diagnostika in zdravljenje zastrupitev s kovinami

## *Diagnostics and Treatment of Metals Poisonings*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** arzen – zastrupitev, baker – zastrupitev, kadmij – zastrupitev, svinec – zastrupitev, živo srebro – zastrupitev, železo – zastrupitev

Pri diagnostiki, oceni resnosti zastrupitve in izbiri načina zdravljenja je pomembno poznavanje toksikokinetike in toksikodinamike posamezne vrste in oblike kovine. Pri diagnostično-terapevtskih postopkih se opiramo na anamnestične podatke, klinično sliko ter rezultate laboratorijskih in toksikoloških analiz. Zelo pomembna je pravilna interpretacija oziroma ocena rezultatov toksikoloških analiz. Vsaka povečana izpostavljenost kovini še ne pomeni zastrupitve. Najpomembnejši in pogosto tudi zadosten terapevtski ukrep je prekinitev nadaljnje izpostavljenosti. Pri določenih zastrupitvah s kovinami lahko uporabimo specifične antidote kelatorje. Indikacije za dajanje antidotov morajo biti skrbno pretehtane, ker imajo tako sami antidoti kot tudi kompleks antidot-kovina lahko neželene stranske ali celo toksične učinke. V prispevku so na kratko opisane nekatere najpogostejše zastrupitve s kovinami, njihova toksičnost, znaki in simptomi zastrupitve ter diagnostični postopek in zdravljenje.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** arsenic poisoning, copper poisoning, cadmium poisoning, lead poisoning, mercury poisoning, iron poisoning

Knowledge about the toxicokinetics and toxicodynamics of various types and forms of each metal is very important for the diagnostics and assessment of the seriousness of poisoning and for the choice of treatment methods. The appropriate diagnostic and treatment procedures depend on the patient's medical history, clinical presentation and laboratory findings. An accurate interpretation of laboratory findings is of great importance. Not every exposure to metals necessarily leads to poisoning. The most important, and often sufficient, treatment method is by interruption of exposure. In some metal poisonings, specific antidotal treatment with chelators can be used. The indications for antidote administration need to be carefully considered because of the possible adverse as well as toxic effects of the chelator-metal complex. The article presents the commonest metal poisonings, their toxicities, signs and symptoms, diagnostic procedures and treatment.

---

<sup>1</sup> Prim. Marija Jamšek, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>2</sup> Mag. Lucija Šarc, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.



## UVOD

Toksičnost kovin in s tem tudi klinična slika zastrupitve je odvisna od same vrste kovine, njene oblike (elementarna, organska in anorganska), fizikalnega stanja (plin, pare, hlapi, aerosol, tekočina, trdni delci), oksidacijskega stanja (valence) ter topnosti v vodi oziroma maščobah. Glede na čas izpostavljenosti ločimo akutne in kronične zastrupitve. Vir zastrupitve je lahko na delovnem mestu (poklicna izpostavljenost) ali pa v bivanjskem okolju. Najpogostejše so nenamerne (akcidentalne) zastrupitve, možne so tudi namerne (suicidalne), izjemoma pa tudi zastrupitve po tretji osebi (kriminalne). Na klinično sliko zastrupitve lahko vpliva način vnosa kovine v organizem (skozi kožo, z vdihavanjem, zaužitjem, redkeje parenteralno).

Pri diagnostiki, oceni resnosti zastrupitve in izbiri načina zdravljenja je pomembno poznavanje toksikokinetike in toksikodinamike posamezne oblike kovine. Pomagamo si z anamnestičnimi podatki, klinično sliko ter rezultati laboratorijskih in toksikoloških preiskav. Večina kovin, predvsem njihovih soli, lokalno draži oči, kožo, sluznico dihal in prebavne cevi, po absorpciji pa imajo, odvisno od vrste kovine, sistemsko toksični učinek na različne ciljne organe, npr. ledvice, jetra, krvotvorni in živčni sistem. Spojine večine kovin se v organizmu tudi kopičijo. Poleg osnovnih laboratorijskih preiskav (hemograma ter biokemičnih preiskav krvi in urina) opravimo še dodatne usmerjene laboratorijske preiskave glede na vrsto in obliko kovine ter prizadetost posameznih organskih sistemov. Toksikološke analize bioloških vzorcev (krvi, urina, las, nohtov, biopsije tkiv) nam potrdijo diagnozo zastrupitve, poleg tega so nam v pomoč tudi pri odločanju o načinu in oceni učinkovitosti zdravljenja. Zelo pomembna je pravilna interpretacija oziroma ocena rezultatov toksikoloških analiz. Kot izhodišče interpretacije rezultatov toksikoloških analiz nam služijo ustrezne še normalne oziroma sprejemljive koncentracije kovine, ki veljajo za celotno populacijo v istovrstnem biološkem vzorcu zaradi vnosa iz okolja. Nekatere kovine so nujno potrebne za pravilno delovanje organizma, npr. železo, baker, magnezij; v teh primerih govorimo o normalnih koncentra-

cijah v bioloških vzorcih. Poleg tega v organizmu lahko dokažemo določene kovine brez dokazane znane koristne funkcije (npr. arzen, svinec), ki so posledica kontaminacije bivalnega okolja. V teh primerih govorimo o sprejemljivih oziroma še normalnih vrednostih kovine v organizmu. Pri interpretaciji rezultatov preiskav bioloških vzorcev moramo upoštevati tudi čas odvzema (pred ali po terapiji s kelatorjem) in izbor – primernost vrste biološkega vzorca, npr. za anorganski svinec polna kri, za organski svinec urin, za arzen 24-urni urin. Pozorni moramo biti na ustrezen način odvzema vzorca, da ne pride do kontaminacije (npr. plastična posoda za urin) (1).

V Sloveniji so določena področja zelo obremenjena s svincom in živim srebrom zaradi pridobivanja in predelave rude v preteklosti. Na državni ravni zato potekajo številne akcije za zmanjševanje škodljive izpostavljenosti prebivalstva. Prekinitve nadaljnje izpostavljenosti kovinam je namreč predpogoj za uspešno zdravljenje zastrupitve. Določene zastrupitve s kovinami lahko zdravimo s specifičnimi antidoti (kelatorji), vendar je pri tem zelo pomembno sočasno ustrezno simptomatsko in podporno zdravljenje. Indikacije za dajanje antidotov morajo biti skrbno pretehtane, ker imajo tako sami antidoti kot tudi kompleks antidot-kovina lahko neželene stranske ali celo toksične učinke. Primerno vrsto antidota izberemo glede na vrsto kovinske spojine oziroma njeno obliko, klinično sliko in čas izpostavljenosti kovini. Antidoti kelatorji na splošno povečajo izločanje kovine iz organizma, ni pa nujno, da izboljšajo tudi potek oziroma prognozo zastrupitve.

V prispevku so na kratko opisane nekatere najpogostejše zastrupitve s kovinami, njihova toksičnost, znaki in simptomi zastrupitve ter diagnostični postopek in zdravljenje.

## ARZEN (As)

Do zastrupitev z arzenom oziroma prekomerne izpostavljenosti arzenu prihaja zaradi kontaminacije okolja s hrano in pitno vodo ter na delovnem mestu. Določene arzenove spojine se uporabljajo tudi v medicini, vsebujejo jih t. i. naravna zdravila predvsem iz orientalskih dežel ter dodatki v prehrani perutnine in prašičev. Uporaba arzenovih spojin v bio-

cidnih sredstvih (konzervansih za stavbni les) in pesticidih (herbicidih, vabah za mravlje, defoliantih) pa se znatno omejuje. Znani so tudi primeri kriminalnih zastrupitev; zlasti arsenik se je včasih uporabljal v te namene. Arzenovi spojini sta tudi bojna strupa adamisit in luizit (1).

## Toksičnost

Arzen spada med metaloide. S toksikološkega vidika je pomembno, da ločimo trivalentne in petvalentne arzenove spojine, v vodi in v maščobah topne spojine, anorganske in organske arzenove spojine ter plin arzin (arzenovodik).

Na splošno velja, da so organske spojine z enako valentnim arzenom manj strupene od anorganskih. Anorganske spojine trivalentnega arzena (arzeniti, arzenov trioksid – arsenik) so bolj toksične od anorganskih spojin petvalentnega arzena (arzenati, arzenova kislina, arzenov petoksid). Vodotopne spojine petvalentnega arzena se dobro absorbirajo skozi sluznice in večinoma v organizmu reducirajo v bolj toksične spojine trivalentnega arzena. V maščobah dobro topne trivalentne arzenove spojine se dobro absorbirajo skozi kožo, slabše pa skozi sluznice (2). Nekaj arzena se normalno nahaja v živih organizmih, zato kvalitativna potrditev prisotnosti arzena v telesnih tekočinah še ne pomeni tudi zastrupitve. Minimalni smrtni odmerek trivalentnega arzena je 1–2 mg/kg telesne mase (3, 4).

Plin arzin (arzenovodik,  $\text{AsH}_3$ ) je najbolj toksična oblika arzena, ne draži kože in sluznic, je brezbarven, toksičen v koncentracijah, ki jih človek ne zazna z vonjem. Potencialno toksične koncentracije arzina so že nad 0,05 ppm, z vonjem pa ga zaznamo šele pri 0,5 ppm v zraku. Neposredno nevarna za zdravje ali življenje (IDHL, angl. *Immediately Dangerous to Health or Life*) je koncentracija 3 ppm, trenutno smrtna pa 250 ppm (2–5).

## Znaki in simptomi zastrupitve

Klinični potek zastrupitve je odvisen predvsem od vrste in količine arzenove spojine. Simptomatika se lahko pojavi v prvih 30 minutah po izpostavljenosti ali pa v nekaj urah. Nekatere spojine imajo lokalni dražeč učinek (npr. arzenov trioksid), in sicer dražijo oči,

kožo ter dihala, lahko pa povzročijo tudi pljučni edem. Ne glede na način izpostavljenosti pa arzen povzroča multisistemsko organsko prizadetost.

Za akutno zastrupitev so značilni slabost, bruhanje, hude bolečine v trebuhu, obilna krvava driska, ki hitro privede do izsušitve, ter motnje elektrolitnega in acidobaznega ravnotežja. Hipovolemičnemu šoku se pridruži še okvara miokarda, ledvic, jeter in mišic (mialgija in rabdomioliza), pojavi se možganski edem z glavoboli, letargijo, delirijem, komo in krči. Smrt nastopi zaradi odpovedi srca in ožilja. Če bolnik preživi akutno fazo zastrupitve, se lahko po več dneh ali tednih razvijejo še periferna senzorična in motorična polinevropatija, kongestivna miokardopatija, pancitopenija, ekfoliativni dermatitis in alopecija (1, 2, 4–6). Pri vdihavanju arzenovodika (arzina) so opisani znaki zastrupitve manj izraženi; plin ne draži kože in sluznic, v ospredju sta hemoliza in sekundarna okvara ledvic. Klinični potek zastrupitve je odvisen od koncentracije plina in nastopa v več fazah. Sprva se oseba počuti relativno dobro, ima lahko le zadah po česnu. V 30–60 minutah, pa tudi po več urah, se zaradi razvoja hemolize pojavi splošna oslabelost, glavobol, tresenje, žeja, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, krči v mišicah, hematurija, lahko tudi hipotenzija. V zadnji fazi pride zaradi hemoglobinurije in neposrednega toksičnega učinka arzena do okvare ledvic z anurijo, zaradi hemolize se pojavi zlatenica (2, 4, 6).

Za kronično zastrupitev z arzenom je značilna mialgija, periferna senzorična in motorična nevropatija, anemija, povišana raven transaminaz, prebavne težave ter spremembe na koži, kot so hiperpigmentacija, hiperkeratoza podplatov in dlani, v določenih primerih tudi ekfoliativni dermatitis in alopecija ter značilne spremembe nohtov (bele črte oz. angl. *Aldrich-Mees lines*). Določene arzenove spojine se uvrščajo med kancerogene snovi, na primer arsenik, arzenova kislina in njene soli (1, 2, 4–6).

## Diagnostični postopek

Anamnestične podatke in klinično sliko dopolnimo z osnovnimi laboratorijskimi preiskavami. Določimo hemogram, elektrolite, jetrne

in ledvične teste, EKG, rentgenogram prsnih organov, pri zaužitju tudi pregledni rentgenogram trebuha. Diagnozo zastrupitve potrdimo s toksikološko analizo krvi, urina, las in nohtov. Nekaj arzena se nahaja normalno v živih organizmih, zato kvalitativna potrditev prisotnosti arzena v biološkem vzorcu še ni dokaz zastrupitve. Normalne vrednosti arzena v polni krvi so ocenjene do  $5 \mu\text{g/L}$  ( $0,65 \mu\text{mol/L}$ ), pri kronični izpostavljenosti tudi do  $70 \mu\text{g/L}$ , v 24-urnem urinu pa do  $50 \mu\text{g/L}$  ( $6,65 \mu\text{mol/L}$ ) oziroma pod  $100 \mu\text{g/g}$  kreatinina v urinu (5), v lasih in nohtih pa manj kot  $1 \mu\text{g/g}$ . Zelo pomembna je pravilna interpretacija rezultatov toksikoloških analiz, pri kateri moramo upoštevati toksikokinetiko arzena v organizmu in čas izpostavljenosti. Diagnostično je najbolj pomembno določanje arzena v 24-urnem urinu (1). Arzen se preko dneva izloča neenakomerno, prehodno pa se lahko poveča tudi zaradi uživanja netoksičnega organskega arzena z morsko hrano ( $200\text{--}1700 \mu\text{g/L}$  urina) (5). Povišane vrednosti arzena v krvi so diagnostične le pri akutni zastrupitvi, arzen namreč hitro prehaja iz krvi v tkiva (razpolovni čas porazdelitve po tkivih je 2 uri), tako imamo po določenem času lahko v krvi že normalne vrednosti arzena, v urinu pa še povišane. Analize las in nohtov so namenjene predvsem epidemiološkim študijam za ugotavljanje izpostavljenosti populacije arzenu, za oceno izpostavljenosti posameznega bolnika pa niso primerne. Z določanjem arzena na posameznih segmentih las pa lahko retrogradno določimo okvirni čas zastrupitve/izpostavljenosti (4, 6).

## Zdravljenje

Najprej moramo zagotoviti osnovne življenjske funkcije. Pri zaužitju večje količine anorganske oblike arzena damo aktivno oglje, čeprav se nanj relativno slabo veže. V prvi uri po zaužitju izperemo želodec. Če na preglednem rentgenogramu trebuha ugotovimo prisotnost radioneprepustnega arzena v črevesju, se poslužujemo tudi izpiranja črevesja. Zelo pomembno je hitro in obilno nadomeščanje tekočin in elektrolitov zaradi nevarnosti izsušitve ob hudem gastroenterokolitisu. Pri akutni zastrupitvi je najprimernejši antibiotik DMPS (2,3-demerkaptopropansulfonska kislina; Dimaval®) intravensko. V kolikor nimamo na

razpolago tega antidota, lahko uporabimo dimerkaprol (BAL; Sulfactin Homburg®), ki pa ga moramo dati globoko intramuskularno. Ko bolnika hemodinamsko stabiliziramo in se gastrointestinalna simptomatika umiri, lahko preidemo na peroralno terapijo z DMPS. Z zdravljenjem nadaljujemo, dokler ni izločanje arzena v 24-urnem urinu pod  $50 \mu\text{g}$  (2, 4–7).

Pri zastrupitvi z arzinom je nujna takojšnja varna odstranitev žrtve (uporaba osebne zaščitne opreme reševalcev!) iz kontaminiranega območja, najpomembnejše je intenzivno podporno in simptomatsko zdravljenje: dobra oksigenacija in hidracija, alkalizacija urina, pri pomembni hemolizi tudi izmenjalna transfuzija krvi, hemodializa pa pri napredovali ledvični odpovedi (8). Kljub skromnim kliničnim izkušnjam se priporoča uporaba dimerkaprola v prvih 24 urah po izpostavljenosti plinu, nato pa peroralno zdravljenje z DMPS (4, 6, 7). Hemodializa in hemoperfuzija nista učinkoviti metodi za odstranitev arzena in njegovih spojin iz telesa (4, 6, 7).

## BAKER (Cu)

Baker je esencialen element, vgrajuje se v številne encime, ki sodelujejo v različnih metaboličnih procesih; potrebni dnevni vnos s hrano za odraslega je  $2 \text{ mg}$  (6). Bakrove soli se uporabljajo kot fungicidi in algicidi ter v industriji. Bakrov sulfat kot emetik so v medicini zaradi toksičnosti prepevedali.

## Toksičnost

Elementarni baker se slabo absorbira iz prebavil in je primarno netoksičen, pod vplivom želodčne kisline pa se lahko tvorijo toksični bakrovi ioni (5). Vdihavanje bakrovega prahu povzroči kemični pnevmonitis ali simptome, podobne kovinski vročici; opisan je primer 2-letnega otroka, pri katerem je po vdihavanju bakrovega prahu prišlo do ARDS (angl. *adult respiratory distress syndrome*, sindrom dihalne stiske pri odraslem), hemolitične anemije, ledvične in jetrne okvare, vendar je ob simptomatski terapiji preživel brez posledic (9). Stik bakrovega prahu z očmi lahko povzroči resno poškodbo oči. Neposredno nevarna koncentracija bakrovega prahu ali par v zraku je  $100 \text{ mg/m}^3$  (6). Večina bakro-

vih spojin je zaradi slabe topnosti in absorpcije malo sistemsko toksičnih. Topne bakrove soli, kot sta bakrov sulfat in acetat, imajo poleg korozivnega učinka na sluznice in roženico pri večjem zaužitju tudi sistemsko toksičnost. Tako zaužitje več kot 250 mg bakrovega sulfata povzroči bruhanje, še večje količine pa okvaro jeter in ledvic. Ocenjen smrtni odmerek za nezdravljeno odraslo osebo je od 10 do 20 g bakra (4). Organske bakrove spojine so zaradi boljše topnosti na splošno bolj toksične kot anorganske. Baker se večinoma izloča z žolčem, nenadno sproščanje bakra iz jeter v obtok (npr. v primeru centrilobularne nekroze) in prehod v eritrocite povzroči sekundarno hemolizo.

### Znaki in simptomi zastrupitve

Bakrov prah ali kovinske pare lahko povzročijo poškodbo oči, vdihavanje kovinski okus in draženje zgornjih dihalnih poti, pri večji izpostavljenosti lahko nastopi tudi kemični pnevmonitis in simptomi, podobni kovinski vročici. Elementarni baker se iz prebavne cevi slabo absorbira, zato sistemskih učinkov pri zaužitju elementarnega bakra ni pričakovati.

Bakrove soli lokalno dražijo kožo, oči in sluznice, pri posameznikih lahko povzročijo kontaktni alergični dermatitis; zaužitje bakrovega sulfata in drugih vodotopnih bakrovih soli povzroča slabost, bruhanje, krče, drisko (lahko krvavo), mialgijo, metabolno acidozo, pankreatitis in toksični hepatitis. Izguba telesnih tekočin vodi v hipotenzijo in oligurijo. Akutna ledvična odpoved zaradi tubularne nekroze je lahko posledica intravaskularne hemolize ali pa direktnega toksičnega učinka bakra, toksični hepatitis pa je posledica centrilobularne nekroze. V hujših primerih pride do multisistemske odpovedi, šoka in smrti. Redko se pojavi methemoglobinemija. Zaužitje večje količine organobakrovih spojin, npr. fungicida, lahko povzroči letargijo, dispnejo in cianozo z methemoglobinemijo. Pri kronični zastrupitvi z bakrovimi solmi se lahko pojavijo hemolitična anemija, bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje, driska, okvara jeter (ciroza jeter pri otrocih) in ledvic, stimulacija oziroma depresija osrednjega živčevja (5, 6).

### Diagnostični postopek

Diagnozo postavimo na osnovi anamnestičnih podatkov, dopolnimo jo s klinično sliko in laboratorijskimi izvidi. Napravimo osnovne laboratorijske teste, določimo serumsko koncentracijo bakra. Normalna serumska koncentracija bakra je 1,09 mg/L (0,89–1,37 mg/L) za moške in 1,20 mg/L (0,87–1,53 mg/L) za ženske (4). Pri hudi zastrupitvi so serumske koncentracije nad 5 mg/L (6). Ker se višek bakra pri akutni zastrupitvi prenaša v eritrocitih, koncentracija bakra v polni krvi bolje odraža dejansko stopnjo izpostavljenosti, vendar se ta preiskava ne dela rutinsko. Diferencialno diagnostično moramo pri visokih vrednostih serumskega bakra upoštevati tudi bolezni, pri katerih je motena kinetika bakra v organizmu, kot je to pri Wilsonovi bolezni. Pri tem si pomagamo s sočasnim določanjem ceruloplazmina (nosilne beljakovine za baker). Zvišane vrednosti serumskega bakra in ceruloplazmina lahko dobimo pri vnetjih, biliarni cirozi in nosečnosti kot tudi pri akutni zastrupitvi z bakrom (3).

### Zdravljenje

Zdravljenje je praviloma simptomatsko. Pri korozivnih spojinah se v primeru zaužitja priporoča razredčenje z vodo. V prvi uri po zaužitju toksične količine bakrovih soli izpiramo želodec in damo aktivno oglje. Pri zaužitju korozivnih soli, kot je npr. bakrov (II) klorid, zaradi endoskopske preiskave ne dajemo oglja, tudi izpiranje želodca je relativno kontraindicirano (4). Specifični antidot  $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$  (kalcijev dinatrijev etilendiaminotetraacetat, kalcijev dinatrijev edetat), DMPS ali BAL uporabimo le pri hudi klinični sliki s pomembno absorpcijo bakra (serumske koncentracije nad 5 mg/L oziroma 79  $\mu\text{mol/L}$ ). Kronično zastrupitev lahko zdravimo s penicilaminom. Po določenih podatkih naj bi DMPS morda celo pospeševal hemolizo (3).

### KADMIJ (Cd)

Na delovnih mestih prihaja do zastrupitev predvsem zaradi vdihavanja kadmijevega prahu ali hlapov in par kadmijevega oksida. Zastrupitve so lahko posledica uživanja kontaminirane hrane zaradi preobremenjenosti

okolja s kadmijem, predvsem v področju rudnikov in predelave cinkovih, bakrovih in svinčevih rud. Kadmij je prisoten tudi v cigarettnem dimu. Iz petdesetih let prejšnjega stoletja je na Japonskem znana bolezen *itai-itai* (*au, au!*), za katero so značilne boleče frakture kosti zaradi osteomalacije; prizadela je predvsem ženske v menopavzi (10).

### **Toksičnost**

Toksičnost kadmija je odvisna predvsem od časa in načina izpostavljenosti. Pri vdihavanju hlapov in prahu je v ospredju kemični pnevmonitis, pri zaužitju pa gastroenterokolitis. Toksičnost kadmija je pri vdihavanju približno 60-krat večja kot pri zaužitju. Ciljni organ po sistemski absorpciji so predvsem ledvice (tubularna okvara). Vdihavanje kadmijevih par in prahu v koncentraciji 9 mg/m<sup>3</sup> lahko neposredno ogrozi zdravje in življenje (IDHL). Kadmijeve soli in raztopine, ki vsebujejo več kot 15 mg Cd/L, pri zaužitju lahko povzročijo bruhanje. Hudo simptomatiko lahko povzročijo že zaužitje samo 10 mg anorganskega kadmija, smrtni odmerek se giblje med 350 in 8900 mg Cd (4, 6).

### **Znaki in simptomi zastrupitve**

Lokalno draži kožo, oči in sluznico dihal ter prebavne cevi. Pri vdihavanju povzroči kašelj, težko dihanje, glavobol, vročico, znojenje, omotico, vzdražljivost, slabost, bruhanje, drisko, v hujših primerih pa z zakasnitvijo od 12 do 24 ur kemični pnevmonitis in nekardiogeni pljučni edem s hipoksemijo in respiratorno insuficienco ter smrt v 3 do 5 dneh. Preživeli bolnik lahko razvije progresivno pljučno fibrozo spodnjih dihalnih poti in emfizem, možna pa je tudi ozdravitev brez posledic. Poškodba pljuč se lahko pojavi pred okvaro ledvic. Opisan je tudi pojav parkinsonizma. Pri zaužitju kadmijevih soli se po približno 15 minutah pojavi slabost, slinjenje, pekoč občutek, bruhanje, krči v trebuhu in driska, ki je lahko tudi krvava, mišični krči, nezavest in smrt zaradi šoka ali akutne odpovedi ledvic (4-6).

Pri kronični izpostavljenosti kadmij povzroča okvaro ledvic (tubularna mikroalbuminurija in ledvični kamni zaradi kalcijurije), gastrointestinalno simptomatiko, izgubo vonja

in apetita, hujšanje, okvaro jeter in ledvic, anemijo, osteomalacijo in krhkost kosti zaradi vpliva na metabolizem kalcija v kosteh (jap. *itai-itai* bolezen na Japonskem pri ženskah zaradi uživanja kontaminiranega riža), pljučni emfizem, kronični bronhitis, bronhopnevmonijo in smrt. Kadmij ima potencialne kancerogene in mutagene učinke ter reproduktivno toksičnost (4-6, 10).

### **Diagnostični postopek**

Napravimo osnovne laboratorijske preiskave (hemogram, elektrolite, krvni sladkor, sečnino, kreatinin, plinsko analizo arterijske krvi, rentgenogram prsnih organov). Zgodnje toksične učinke kadmija na ledvice ugotovljamo z merjenjem tubularne mikroproteinurije. Določanje kadmija v polni krvi in urinu nam služi le za potrditev diagnoze, ne pa za oceno učinkovitosti zdravljenja. Obremenitev organizma s kadmijem odraža koncentracija kadmija v urinu bolje kot pa v krvi. Normalna oziroma sprejemljiva vrednost kadmija v polni krvi je pod 1 µg/L krvi (8,9 nmol/L), pri kadilcih do 4,5 µg/L, v urinu pa pod 1 µg/g kreatinina (3, 6). Koncentracije kadmija v krvi nad 5 µg/L zahtevajo skrbno preiskavo (4).

### **Zdravljenje**

Zagotoviti moramo osnovne življenjske funkcije. Pri akutnem vdihavanju prahu ali hlapov kadmija je potrebno opazovanje od 24 do 48 ur zaradi možnosti razvoja zapoznelega pljučnega edema. Zdravljenje je simptomatsko, predvsem je treba zagotoviti zadostno oksigenacijo, v primeru potrebe pa tudi pravočasno intubacijo ter umetno ventilacijo. Učinkovitost glukokortikoidov ni dokazana, kljub temu jih dajemo pri večini simptomatskih bolnikov (4, 5).

V prvi uri po zaužitju večje količine kadmijeve soli izpiramo želodec in damo aktivno oglje, čeprav učinkovitost slednjega ni dokazana. Upoštevati moramo vse kontraindikacije za dekontaminacijo prebavne cevi (akutni abdomen, planirana zgodnja endoskopija). Zelo pomembno je ustrezno nadomeščanje izgubljene tekočine v primeru gastroenteritisa. Doslej ni poznan antidot, ki bi dokazano učinkovito izplavljalo kadmij iz organizma, čeprav so uporabljali različne

kelatorje (BAL,  $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ , DMPS, DMSA (2,3-dimerkaptosukcinska kislina) in penicilamin) (5, 6). BAL lahko celo poveča toksičnost zaradi prerazporeditve kadmija oziroma nefrotoksičnega učinka kompleksa BAL-kadmij (4).

Hemodializa, hemoperfuzija in ponavljajoči odmerki aktivnega oglja ne pospešijo eliminacije kadmija iz organizma (6).

## SVINEC (Pb)

Vir povečane izpostavljenosti svincu ali zastrupitve s svincem je lahko kontaminirana voda, hrana, zrak in zemlja ali poklicna izpostavljenost delavcev v rudnikih, industriji in obrti. V domačem okolju so vzrok za zastrupitev lahko stare svinčene igrače, neustrezno izdelana lončena posoda in barve ali pa tradicionalna ljudska zdravila in kozmetika ter homeopatska zdravila (5, 11).

### Toksičnost

Svinec uvrščamo med težke kovine. Toksičnost svinčevih spojin je odvisna od tega, ali gre za anorgansko obliko svinca (svinčev oksid, elementarni svinec, svinčeve barve) ali za organokovinski svinec (svinčev tetraetil, vsebuje ga osvinčeni bencin). Zastrupitve z organosvinčevimi spojinami imajo na splošno slabšo prognozo zaradi manj učinkovitega specifičnega zdravljenja. Otroci so zaradi drugačne farmakokinetike svinca bolj občutljivi kot odrasli (5). Toksičnost svinčevih soli je sorazmerna z njihovo topnostjo in obratno sorazmerna z velikostjo delcev. Anorganski svinec vstopa v organizem skozi dihala in prebavila, organski svinec pa tudi skozi kožo. Za svinec je značilno kopičenje v organizmu. Prizadene lahko skoraj vse organske sisteme, najbolj pa osrednji in periferni živčni sistem, prebavni trakt, ledvice ter tudi krvotvorni, srčnožilni in endokrini sistem (12).

### Znaki in simptomi zastrupitve

Akutne zastrupitve s svincem so redke. Svinčeve spojine močno dražijo sluznico prebavnega trakta, zaužitje večje količine povzroči bruhanje, kovinski okus, bolečine v trebuhu in drisko, v hujših primerih oligurijo, cirkulatorni kolaps in nezavest.

Pri kronični zastrupitvi je klinična slika odvisna od intenzivnosti in časa izpostavljenosti. Začetni znaki so lahko sprva prikriti ali blagi in se kažejo kot splošna slabost, utrujenost, hujšanje, izguba apetita, nato pa se pojavijo abdominalne kolike (svinčeve kolike), obstopacija in slabokrvnost. Značilen svinčev rob na dlesnih je viden le pri slabi higieni zob. V krvi najdemo bazofilno punktirane eritrocite. Pozneje oziroma pri hujši zastrupitvi je pri odraslih značilna periferna motorična nevropatija, ki prizadene ekstenzorje v zapestjih in skočnih sklepih, pri otrocih pa je najbolj izražena svinčeva encefalopatija, ki jih lahko življenjsko ogroža. Kaže se kot ataksija, delirij, krči in motnje zavesti do kome. Posledice kroničnega vpliva svinca so tudi okvara ledvic, jeter, artralgijske in putike, motnje mišljenja in obnašanja, lahko oslabi plodnost in škoduje nerojenemu otroku (5, 6).

Zastrupitev z organskim svincem prizadene predvsem osrednje živčevje. Splošno znani so toksični učinki svinčevega tetraetila. V klinični sliki je v ospredju svinčeva encefalopatija, ki se kaže kot nespečnost, moreče sanje, emocionalna nestabilnost, hiperaktivnost, konvulzije in toksična psihoza. Značilni triadi ataksije, tremorja in hipotenzije se lahko pridružita tudi bradikardija in hipotermija. Večja izpostavljenost povzroči deorientiranost, zmedenost, bolečine v mišicah, v najhujših primerih še halucinacije, manjho, psihozo, krče, možganski edem, komo in smrt.

### Diagnostični postopek

Poleg osnovnih laboratorijskih preiskav krvi in urina v določenih primerih napravimo še rentgenske preiskave. Pri zaužitju svinčevih soli lahko vidimo na pregledni sliki trebuha zasenčenje v prebavilih, pri otrocih pa t.i. svinčeve črte, ki dejansko predstavljajo povečano gostoto kosti zaradi odlaganja kalcija na mestu rasti dolgih kosti (metafiz) (1).

V urinu dokažemo zvišano delta-amino-levulinsko kislino (DALK) in koproporfirine, v eritrocitih pa zvišane vrednosti protoporfirinov in znižano aktivnost DALK-dehidrataze (D-DALK). Diagnostično najpomembnejša je določitev koncentracije svinca v polni krvi. Normalna koncentracija svinca v krvi še ne izključuje preobremenitve ali zastrupitve s svincem. Tudi zelo visokih koncentracij

svinca v krvi ne spremlja vedno klinična slika zastrupitve. Sprejemljiva koncentracija svineca v polni krvi je v populaciji brez specifične obremenitve iz okolja pod  $50 \mu\text{g/L}$ , ker imajo koncentracije med  $50\text{--}250 \mu\text{g/L}$  lahko že dokazano škodljiv vpliv na plod, prav tako tudi na nevropsihični razvoj majhnih otrok (6). Pri odraslih so študije pokazale, da dolgotrajno povišane vrednosti svineca v krvi med  $100\text{--}250 \mu\text{g/L}$  povečajo pojavnost hipertenzije in kognitivnih motenj. Pri vrednostih med  $250\text{--}600 \mu\text{g/L}$  se lahko pojavijo glavoboli, vzdražljivost, motnje koncentracije in drugi nevropsihiatrični učinki, lahko tudi anemija. Med  $600$  in  $800 \mu\text{g/L}$  se pojavijo gastrointestinalni znaki in začetna okvara ledvic. Pri koncentracijah nad  $1000 \mu\text{g/L}$  imamo običajno hudo klinično sliko z encefalopatijo oziroma nevropatijo (6). V nejasnih primerih (pri otrocih koncentracije v krvi med  $250$  in  $440 \mu\text{g/L}$ ) lahko napravimo mobilizacijski test s kalcij-dinatrijevim edetatom ( $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ ) ali DMPS (4). Diagnoza je pri naključnih zastrupitvah pogosto otežena, ker na zastrupitev s svinčcem ne pomislimo. Pri zastrupitvah z organskim svinčcem je bolj primerno določevanje svineca v urinu, z anorganskim pa v polni krvi (1).

Diferencialno-diagnostično pride v poštev tudi akutno kirurško obolenje trebuha, hemolitična in mikrocitna anemija, hepatitis, ledvične kolike, ginekološka in nevrološka obolenja ter malignom na prebavilih (7).

## Zdravljenje

Zdravljenje je odvisno od načina in časa izpostavljenosti, starosti bolnika, klinične slike, koncentracije svineca v krvi in vrste svinčeve spojine. Pri zaužitju svinčevih soli izpiramo želodec in damo aktivno oglje. Če so na pregledni rentgenski sliki trebuha še vidni ostanki radioneprepustnega svineca, je indicirano izpiranje črevesja oziroma endoskopska odstranitev svinčnih delcev. Zelo pomembna je prekinitev nadaljnje izpostavljenosti svinčcu (ugotoviti izvor zastrupitve!).

Svinčevo encefalopatijo zdravimo z BAL v kombinaciji s  $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ . Simptomatskega bolnika brez svinčeve encefalopatije in asimptomatskega bolnika z visoko koncentracijo svineca v krvi zdravimo samo s kalcijevim dinatrijevim edetatom ali pa z DMPS oziroma

DMSA. Antidot ublaži klinične simptome, zniža koncentracijo svineca v krvi in pospeši izločanje svineca z urinom.

Pri otroku koncentracije svineca v krvi pod  $250 \mu\text{g/L}$  ( $1,2 \mu\text{mol/L}$ ) zahtevajo le pregled okolja, ne pa tudi terapije s kelatorji. Zdravljenje pričnemo običajno pri koncentracijah svineca nad  $400 \mu\text{g/L}$  ( $1,92 \mu\text{mol/L}$ ), urgentno zdravljenje pa je potrebno pri koncentracijah nad  $600 \mu\text{g/L}$  ( $2,88 \mu\text{mol/L}$ ) ali pri znakih encefalopatije (11).

Otrokom z encefalopatijo, ki jih zdravimo z BAL, ne smemo v primeru sideropenične anemije sočasno dajati železovih preparatov, ker s tem znatno povečamo toksičnost antidota (1).

Učinkovitost kelatorjev pri zastrupitvah z organskimi svinčevimi spojinami (npr. svinčevim tetraetilom) še ni dokazana. Učinkovitost odstranjujejo le svinec, ki se je v organizmu presnovil v anorgansko obliko, vendar temu ne sledi sorazmerno izboljšanje klinične slike zastrupitve (4). Koncentracija anorganskega svineca je v tem primeru lahko relativno nizka, klinična slika zastrupitve pa ostaja zaradi depozitov organskega svineca v mehkih tkivih. Hemodializa in hemoperfuzija nista učinkoviti (6).

## ŽELEZO (Fe)

Železove pripravke (najpogosteje železov sulfat) uporabljamo za zdravljenje sideropenične anemije. Ta zdravila najdemo pogosto v domačih lekarnah. Ker so večinoma privlačnega videza in živo obarvana, so žrtve zastrupitev pogosto otroci. Žal potekajo zastrupitve ravno pri otrocih najhujše in se lahko kljub ustreznemu zdravljenju končajo tragično.

Železov sulfat se skoraj v celoti absorbira iz prebavil. Prenos skozi črevesno sluznico omogoča feritin. Absorbirano železo se v krvi prenaša s serumsko beljakovino transferin; ko je ta sistem nasičen, prebitek nevezanega železa deluje toksično na kapilare. Na teh mestih pride do agregacije trombocitov in posledičnih nekrotičnih sprememb tkiva. Prebitek absorbiranih železovih ionov povzroči motnje delovanja celičnih sistemov, kar vodi v laktacidozo in odpoved organov. Točen mehanizem celične toksičnosti še ni znan, železovi ligandi lahko domnevno povzročijo tvorbo

prostih radikalov in oksidativno poškodbo tkiv (6). Potencialno toksičen odmerek elementarnega železa je 30 mg/kg telesne mase (za 20 kg otroka je to 6 tablet po 100 mg), letalni odmerek pa več kot 150 mg/kg telesne mase (11).

### Znaki in simptomi zastrupitve

Zastrupitev lahko poteka v več fazah, odvisno od resnosti zastrupitve. Prvi dve uri po zaužitju se pojavi bruhanje, hematemeza, bolečine v trebuhu, driska, hematohezija, letargija, šok, acidoza in koagulopatija. Hud hemoragično-ulcerozni gastroenteritis, ki je posledica direktnega toksičnega učinka železa na sluznico prebavne cevi, povzroči veliko izgubo tekočine, krvi in elektrolitov, lahko tudi predrtje črevesja. Motnja zavesti je sekundarna posledica slabše prekrvavitve možganov. Po prehodni nekajurni fazi navideznega kliničnega izboljšanja sledi po 2–12 urah tretja faza z razvojem poglobljene stanja šoka s hudo acidozo, cianozo in vročino. Če bolnik preživi to obdobje, pride po 2–4 dneh do okvare jeter, pljuč in ledvic. Smrt nastopi zaradi odpovedi kardiocirkulacijskega sistema, lahko pa tudi zaradi odpovedi jeter. Po 4–6 tednih se po hujski zastrupitvi lahko pojavi stenoza prebavne cevi, zlasti v področju pilorusa želodca, pri retardni obliki železovih tablet pa tudi tankega črevesja (1, 4, 6).

### Diagnostični postopek

Diagnozo potrdimo z anamnezo, klinično sliko, preglednim rentgenogramom trebuha, kjer so lahko vidni radioneprepustni delci železovega pripravka, ter določljivo koncentracije elementarnega serumskega železa 2–6 ur po zaužitju oziroma tik pred aplikacijo antidota (1). Vedno napravimo osnovne laboratorijske preiskave, kot so hemogram (levkocitoza), elektroliči, krvni sladkor (hiperglikemija), jetrni in ledvični testi, testi hemostaze ter plinska analiza arterijske krvi (presnovna acidoza). Pri pripravkih (zdravilih) s podaljšanim sproščanjem železa ali še prisotnih ostankih železa na pregledni rentgenski sliki trebuha po dekontaminaciji prebavne cevi je potrebno kontrolno določanje serumskega železa po 6–8 urah (1, 11). Pri

poznem prvem odvzemu serumskega železa nizke koncentracije ne odražajo vedno netoksične izpostavljenosti, napovedne so le visoke vrednosti. Toksične koncentracije serumskega železa so nad 5 mg/L (nad 89  $\mu$ mol/L), huda klinična slika pa pri koncentracijah nad 10 mg/L (nad 179  $\mu$ mol/L) (1).

### Zdravljenje

Pri zastrupitvi poskrbimo najprej za vitalne funkcije, nadomestimo izgubljene tekočine, popravimo acidozo in elektrolitno neravnovesje. Zaužito železo odstranimo iz želodca z izzivanjem bruhanja (prehospitalno) ali izpiranjem želodca (pri zaužitju več kot 40 mg/kg telesne mase ali neznanu zaužiti količini) (4). Oglje slabo veže železo, zato ga v teh primerih ne dajemo. Hemodializa, hemoperfuzija ter plazmafereza bistveno ne pospešijo eliminacije železa iz telesa. Specifičen antidot deferoksamin kelira železo, ki ni vezano na proteine (3, 4, 13), in v določeni meri še slabo vezano železo, npr. iz feritina in hemosiderina (6). Ne kelira pa železa iz hemoglobina, transferina ali citokrom-oksidadaze (6). Indiciran je pri zastrupitvah z železom in pri hemosiderozi. 100 mg deferoksamina veže 8,5 mg železa. Pri zmerni ali hudi akutni zastrupitvi z železom oziroma pri serumski koncentraciji železa 5 mg/L (nad 89  $\mu$ mol/L) in več ga dajemo v obliki intravenske infuzije 15 mg/kg/uro. Zdravljenje z deferoksaminom je časovno omejeno zaradi nevarnosti pojava neželenih stranskih učinkov (akutna ledvična odpoved, sindrom dihalne stiske). Glede trajanja zdravljenja z antidotom ni enotnega mnenja. Vrednosti serumskega železa med zdravljenjem namreč pogosto ne odražajo dejanske resnosti zastrupitve; prav tako se ne smemo zanašati na obarvanost urina (vinsko rožnata barva zaradi feroksamina). Antidot dajemo, dokler je, kljub dobri prekrvavitvi tkiv, prisotna presnovna acidoza oziroma do izboljšanja klinične slike. Le redko ga dajemo več kot 24 ur po zaužitju železa (1). Po prekinitvi infuzije skrbno spremljamo bolnikovo stanje (krvni tlak, acido-bazno stanje).

Peroralno dajanje deferoksamina po izpiranju želodca ni indicirano, ker se v tem primeru absorpcija železa iz črevesja celo poveča.



Kompleks antidot-železo obarva urin rdeče-rjavo (4).

## ŽIVO SREBRO (Hg)

Živo srebro je kovina, ki je pri običajni sobni temperaturi tekoča in hlapna. V medicini so jo uporabljali v nekaterih diuretikih, antiseptikih, odvajalnih in mazilih. Uporabljajo ga za izdelavo raznih aparatov, barvil, eksplozivov, termometrov, baterij, v klobučarstvu ter za zaščito vskladiščenih semen. Do zastrupitve pride najpogosteje na delovnem mestu. Pred leti so bili pogosti samomori s sublimatom ( $\text{HgCl}_2$ ). Opisani so tudi poskusi samomora z intravenskim vbrzganjem elementarnega živega srebra.

Živo srebro (Hg) je v naravi predvsem v obliki HgS. Sicer se pojavlja v različnih oblikah: kot elementarno ( $\text{Hg}^0$ ), anorgansko živo srebro ( $\text{Hg}^+$  in  $\text{Hg}^{2+}$ ) in organoživosrebrove (alkil in aril, npr.: metil-Hg, fenil-Hg) spojine.

### Toksičnost

Znaki zastrupitve in toksičnost so odvisni od oblike živega srebra in načina izpostavljenosti, predvsem zaradi različne toksikokinetike. Večina živosrebrovih spojin se kopiči v organizmu.

Elementarno živo srebro je pri sobni temperaturi hlapna tekočina. Hlapi se pri vdihavanju hitro absorbirajo skozi pljuča (74–80%), koncentracija v zraku  $10 \text{ mg/m}^3$  predstavlja neposredno nevarnost za zdravje ali življenje (IDHL), kemični pnevmonitis pa se lahko pojavi že pri koncentraciji  $1 \text{ mg/m}^3$  v zraku (6). Pri poklicni izpostavljenosti se znaki in simptomi zastrupitve pojavijo pri koncentracijah  $0,05\text{--}0,2 \text{ mg/m}^3$  po več mesecih ali letih. Poleg pljuč so pri pomembni sistemski absorpciji prizadeti tudi centralno in periferno živčevje ter ledvice (3). Absorpcija skozi kožo je omejena (2,2%), skozi prebavno cev pa minimalna (okoli 0,1%). Zaužitje elementarnega živega srebra (npr. živo srebro iz termometra) praktično ne povzroča sistemske toksičnosti. Do pomembne absorpcije bi lahko prišlo le v primeru upočasnjene črevesne peristaltike. Mnogo bolj nevarno pa je vdihavanje živosrebrovih hlapov; opisan je toksičen učinek pri otroku, ki je bil manj kot

dva tedna izpostavljen hlapom živega srebra iz razbitega termometra na preprogi (4).

Anorganske soli živega srebra se iz prebavil relativno malo absorbirajo (od 7 do 15%), imajo lahko koroziven učinek na sluznico prebavne cevi (npr.  $\text{HgCl}_2$ ), dražijo oči in kožo, sistemsko pa prizadenejo predvsem ledvice, lahko tudi osrednje živčevje. Letalni odmerek dvovalentnega živosrebrovega klorida je 1–4 g (6).

Organoživosrebrove spojine, pri katerih je živo srebro kovalentno vezano na ogljik v organski snovi, v organizem vstopajo z zaužitjem, vdihavanjem in skozi kožo. Znano je, da metil-Hg povzroča prizadetost osrednjega živčnega sistema in je tudi teratogen za človeka (6). Na Japonskem je prišlo v preteklosti do množičnih zastrupitev zaradi kontaminirane hrane z metil-Hg (iz prebavil se ga absorbira do 90%); zastrupitev je poznana kot bolezen *minamata*, poimenovana po kraju, kjer so se ljudje množično zastrupljali s kontaminiranimi ribami. Smrtni odmerek pri zaužitju za metil-Hg je 10–60 mg/kg, pri kroničnem uživanju pa se znaki in simptomi zastrupitve lahko pojavijo pri odmerku  $10 \mu\text{g/kg}$  (6).

### Znaki in simptomi zastrupitve

Elementarno živo srebro. Vdihavanje hlapov lokalno povzroči gingivostomatitis, faringitis, traheitis, bronhitis, toksični pnevmonitis in nekardiogeni pljučni edem, po absorpciji pa deluje toksično na osrednje in periferno živčevje, jetra in ledvice. Pri pomembni akutni izpostavljenosti se v nekaj urah pojavi nemoč, mrzlica, kovinski okus, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, glavobol, tremor, motnje vida, dispneja, kašelj in stiskanje v prsih. Pri kroničnem vdihavanju pa se pojavi značilna simptomatika – merkurializem, za katerega je značilna triada tremorja, nevropsihičnih motenj in gingivostomatitisa. Začetni fini intencijski tremor prstov napreduje v horeiformne gibe, katerim se pridruži utrujenost, nespečnost, anoreksija in izguba spomina ter spremembe v razpoloženju, napadi vzdražljivosti in rdečice (eretizem). Lahko se pojavijo kožni izpuščaji, spremembe na roženici in očesni leči, akrodinija (zlasti pri otrocih bolečine v udih, rožnata in luščeca se koža), alergični dermatitis, okvara ledvic, hipertenzija, potenje, anoreksija,

nespečnost, apatija, izjemoma tudi nevropatija (6).

Elementarno živo srebro v primeru zaužitja pri zdravem človeku oziroma normalni črevesni peristaltiki ne povzroča sistemske toksičnosti. Znani so primeri intravenske aplikacije živega srebra, ki so potekali pod sliko pljučne embolije, s povišano telesno temperaturo in splošno nemočjo, sicer pa brez pomembne sistemske toksičnosti. Kljub povišanim vrednostim živega srebra v krvi in urinu ni bilo povezave med koncentracijo živega srebra in klinično sliko (3, 14).

Anorganske soli živega srebra. Hlapi lokalno povzročajo vnetje sluznic veznic in kože, pri zaužitju pa zaradi korozivnega učinka na sluznico prebavil (zlasti  $\text{HgCl}_2$ ) takojšnjo pekočo bolečino v ustih in žrelu, vnetje dlesni, slinjenje, kovinski okus, bolečine vzdolž požiralnika, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, drisko in meleno, dehidracijo, šok in smrt. Akutna ledvična odpoved zaradi tubularne nekroze se razvije v nekaj dneh. Znaki prizadetosti osrednjega živčevja so pri akutnih zastrupitvah redki in blagi, lahko pa se pojavijo pri kronični izpostavljenosti, kjer so toksični učinki anorganskih soli podobni kot pri elementarnem živem srebru. Pri aspiraciji želodčne vsebine se razvije pljučni edem in ARDS (2).

Organoživosrebrove spojine. Alkil živosrebrove spojine (metil-Hg, etil-Hg, n-propil-Hg) povzročajo značilno toksično nevroencefalopatijo, ki se kaže s parestezijami, ataksijo, disartrijo, motnjami sluha in vida. Prvi simptomi se lahko pojavijo po latentnem obdobju več tednov ali mesecev. Pri kronični izpostavljenosti pride lahko do okvare vseh parenhimskih organov. Značilne so psihoorganske motnje, disfagija, zoženje vidnega polja, merkurializem, nekoordiniranost gibov, parestezije, patološki refleksi, izguba sluha. Aril živosrebrove spojine (fenil-Hg) imajo podobne toksične učinke kot anorganske živosrebrove soli. Lokalni korozivni učinek se lahko pokaže z zamudo nekaj ur (6).

## Diagnostični postopek

Zastrupitev ugotovimo na osnovi anamnestičnih podatkov, klinične slike in toksikološke analize krvi in urina. Pomembna je pravilna interpretacija vrednosti živega srebra v uri-

nu. Koncentracija Hg v urinu se lahko izraža v g/L urina ali v g/g kreatinina.

Pri zastrupitvah z elementarnim živim srebrom in njegovimi anorganskimi solmi živo srebro določamo v polni krvi in v urinu. Neposredno po akutni izpostavljenosti vrednosti v krvi naraščajo hitreje kot v urinu. Pri kronični zastrupitvi pa je boljši biomarker koncentracija Hg v urinu. Sprejemljive koncentracije Hg za prebivalstvo so pod  $10 \mu\text{g/L}$  v polni krvi in pod  $10 \mu\text{g/L}$  v urinu, za delavce pa pod  $15 \mu\text{g/L}$  v polni krvi in pod  $35 \mu\text{g/L}$  v urinu. Pri akutnih zastrupitvah z gastroenteritisom in tubularno nekrozo so koncentracije Hg v krvi običajno nad  $500 \mu\text{g/L}$ . Pri kronični izpostavljenosti se znaki in simptomi pojavijo pri koncentracijah  $100\text{--}200 \mu\text{g/L}$ , pri otrocih pa že pri nižjih (6).

Pri zastrupitvah z organoživosrebrovimi spojinami, npr. metil-Hg, ki se v 90% izloča z žolčem, določanje koncentracije v urinu ni primerno. Koncentracije Hg nad  $200 \mu\text{g/L}$  v polni krvi so bile toksične (6).

Prisotnost radioneprepustnega živega srebra potrdimo tudi z rentgenskim slikanjem prebavil po zaužitju oziroma slikanjem pljuč po intravenskem injiciranju. Analize las so namenjene predvsem epidemiološkim študijam za ugotavljanje izpostavljenosti populacije živemu srebru, za oceno izpostavljenosti posameznega bolnika pa niso primerne. Z določanjem živega srebra na posameznih segmentih las lahko retrogradno določimo okvirni čas zastrupitve/izpostavljenosti (1, 5).

## Zdravljenje

Pri zaužitju manjše količine elementarnega Hg (vsebina enega termometra) dekontaminacija in zdravljenje nista potrebna. Pri nameremem zaužitju večje količine in pri upočasneni peristaltiki črevesja napravimo dekontaminacijo prebavne cevi, izperemo želodec ter damo odvajalo. Dekontaminacijo večjih skupkov živega srebra (vidnih na preglednem rentgenogramu trebuha) lahko pospešimo tudi z izpiranjem črevesja, zlasti pri dokazanih povišanih vrednostih živega srebra v krvi in urinu. Aktivno oglje ni učinkovito.

Pri zaužitju soli anorganskega in organskega živega srebra izperemo želodec in damo aktivno oglje. Pri nekaterih anorganskih živosrebrovih solih je zaradi korozivnega učinka

indicirana endoskopska preiskava zgornjih prebavil, v tem primeru pred preiskavo ne damo aktivnega oglja.

Pri akutni ali kronični zastrupitvi zaradi vdihavanja elementarnega živega srebra dajemo peroralno DMPS ali DMSA, ki sicer povečata izločanje Hg z urinom, vendar njun učinek na prognozo zastrupitve še ni povsem dokazan. Penicilamin je manj učinkovit in ima več neželenih stranskih učinkov. Prav tako ni dokazana učinkovitost kelatorjev po intravenskem vbrizgavanju živega srebra, čeprav povečajo izločanje kovine z urinom, vendar je izločena količina v primerjavi z aplicirano zanemarljiva (14).

Pri akutni zastrupitvi z anorganskimi živo-srebrovimi solmi dajemo DMPS intravensko, ko se gastrointestinalna in kardiovaskularna simptomatika popravi, pa ga dajemo peroralno. Namesto DMPS pri zastrupitvah z anorganskimi solmi Hg lahko uporabimo tudi BAL intramuskularno. Pravočasen pričetek zdravljenja zmanjša ali prepreči hudo ledvično okvaro, zato v teh primerih ne čakamo na izvide toksikoloških analiz.

Pri zastrupitvah z organoživosrebrovimi spojinami lahko dajemo DMPS ali DMSA, vendar njuna učinkovitost še ni dokončno potrjena (6, 7). Nekateri priporočajo tudi peroralno dajanje N-acetilcisteina (6).

BAL ne smemo uporabljati pri zastrupitvah z elementarnim in organskim živim srebrom, ker lahko povzroči prerazporeditev Hg iz drugih tkiv v možgane, ki so že tako ciljni organi pri teh oblikah živega srebra (6, 15).

Pri zastrupitvah z vsemi oblikami živega srebra je pomembna prekinitev nadaljnje izpostavljenosti, pravočasno ter ustrezno simpto-

matsko in podporno zdravljenje, v primeru gastroenterokolitisa pa predvsem zadostna hidracija.

Hemodializa ali hemodiafiltracija učinkovito odstranjuje toksični kompleks antidot-živo srebro pri ledvični odpovedi, hemodializa je indicirana tudi pri sami ledvični odpovedi (3, 6, 7).

## ZAKLJUČEK

Pri diagnostiki, oceni resnosti zastrupitve in izbiri načina zdravljenja se opiramo na anamnestične podatke, klinično sliko ter izvide laboratorijskih in toksikoloških analiz. Zelo pomembni so podatki o viru izpostavljenosti kovini, fizikalno-kemičnih lastnostih kovine, času in načinu izpostavljenosti. Čim več podatkov imamo o okoliščinah zastrupitve, hitrejši in ustrežnejši bo diagnostični postopek in zdravljenje, boljša prognoza in nujni preventivni ukrepi (preprečitev nadaljnje izpostavljenosti!).

Vsaka povečana izpostavljenost še ne pomeni zastrupitve. Pogosto zadostuje le prekinitev nadaljnje izpostavljenosti. Zelo pomembna oziroma zahtevna je pravilna interpretacija rezultatov toksikoloških analiz bioloških vzorcev. Pri tem je potrebno vedno upoštevati okoliščine zastrupitve (predvsem čas izpostavljenosti). Pozorni moramo biti tudi na enote, v katerih so izražene koncentracije kovin ( $\mu\text{g/L}$ ,  $\mu\text{mol/L}$  oziroma  $\mu\text{g/dl}$ ,  $\mu\text{mol/dl}$ ), pa tudi ali se določa kovina v polni krvi, serumu, ali le prosta kovina v serumu. Tudi specifični antidoti imajo neželene stranske učinke, zato jih v nobenem primeru ne smemo dajati preventivno.

## LITERATURA

1. Erickson TB, Ahrens WR, Aks SE, et al. *Pediatric Toxicology: Diagnosis and Management of the Poisoned Child*. New York: McGraw-Hill; 2005.
2. Bryson PD. *Comprehensive Review in Toxicology for Emergency Clinicians*. 3rd ed. Washington: Taylor & Francis; 1996.
3. Dart RC, Caravati EM, McGuigan MA, et al. *Medical Toxicology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
4. POISINDEX System [CD-ROM]. Greenwood Village: Thompson Micromedex; 1974–2008.
5. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
6. Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL, et al. *Poisoning and drug overdose*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2007.

7. Možina M, Jamšek M. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. 3rd ed. Ljubljana: Littera Picta; 2005: 1444-507.
8. Song Y, Wang D, Li H, et al. Severe Acute Arsenic Poisoning Treated by Plasma Exchange. *Clinical Toxicology* 2007; 45 (6): 721-7.
9. Donoso A, Cruces P, Camacho J, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Resulting from Inhalation of Powdered Copper. *Clinical toxicology* 2007; 45 (6): 714-6.
10. Timbrell J. *Principles of Biochemical Toxicology*. 3rd ed. London: Taylor & Francis Ltd; 2000.
11. Bates N, Edwards N, Roper J, et al. *Pediatric Toxicology. Handbook of Poisoning in children*. London: Macmillan Reference Ltd; 1997.
12. Jamšek M, Šarc L. Nevarne kemikalije: simptomi in znaki, prva pomoč in zdravljenje zastrupitev. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2007.
13. Howland MA. Risks of Parenteral Deferoxamine for Acute Iron Poisoning. *Clinical Toxicology* 1996; 34 (5): 491-7.
14. Eyer F, Felgenhauer N, Pfab R, et al. Neither DMPS nor DMSA is Effective in Quantitative Elimination of Elemental Mercury After Intentional iv Injection. *Clinical Toxicology* 2006; 44 (4): 395-7.
15. Brent J, Wallace KL, Burkhat KK, et al. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.

Prispelo 15. 10. 2008



Mojca Lunder<sup>1</sup>, Lovro Žiberna<sup>2</sup>

# Toksikokinetika in toksikodinamika zastрупitev z organskimi topili

*Toxicokinetics and Toxicodynamics of Organic Solvents*

---

## IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** ogljikovodiki – toksičnost, topila

Organska topila so raznolika skupina spojin, ki jih uvrščamo med ogljikovodike. Njihove skupne lastnosti so lahkost in lipofilnost, ki jim omogočajo absorpcijo preko dihal, prebavil in kože. Čeprav se organska topila veliko uporablja v različnih proizvodno-tehnoloških procesih v industriji, smo nizkim koncentracijam izpostavljeni vsakodnevno tudi pri običajnih dnevnih aktivnostih. Njihova toksičnost je odvisna od številnih dejavnikov, kot so: toksičnost topila samega, način in količina izpostavljenosti, trajanje izpostavljenosti, individualne občutljivosti in interakcije z ostalimi spojinami. Izpostavljenost organskim topilom je lahko kratkotrajna in povzroči akutne toksične učinke ali dolgotrajna, ki povzročata kronične okvare organizma, saj so organska topila lahko teratogena, mutagena ali kancerogena. Glede na kemijsko strukturo jih v splošnem delimo v tri večje skupine skupaj z njihovimi derivati: alifatski, aromatski ali mešani ogljikovodiki. Prispevek opisuje toksikokinetične in toksikodinamične lastnosti posameznih organskih topil.

---

## ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** hydrocarbons – toxicity, solvents

Organic solvents are a class of liquid organic chemicals called hydrocarbons. Their common properties are volatility and lipophilicity. These characteristics make inhalation the major route of solvent exposure and provide for their ready absorption across the lungs, gastrointestinal tract and skin. Organic solvents are frequently used in various manufacturing processes. However, nearly everyone is exposed to solvents in the conduct of their normal activities. Solvents are classified largely according to molecular structure or functional group, but in general they are divided into aliphatic, aromatic and mixed hydrocarbons. The present paper focuses on the toxicokinetic and toxicodynamic properties of distinctive organic solvents.

---

<sup>1</sup> Mojca Lunder, dr. med., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

<sup>2</sup> Lovro Žiberna, mag. farm., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

## UVOD

Organska topila so skupina ogljikovodikov, ki raztapljajo trdne ali tekoče nehlapljive organske spojine in se pri tem kemično ne spreminijo. Pripadajo različnim kemičnim skupinam, njihovi skupni lastnosti sta hlapnost in lipofilnost. To jim omogoča absorpcijo preko dihal, prebavil in kože. Organska topila se veliko uporablja v industriji v različnih proizvodno-tehnoloških procesih, izpostavljeni smo jim tudi pri običajnih dnevnih aktivnostih (1). Pogosteje smo izpostavljeni mešanici topil kot pa enemu samemu topilu (2). Za primer si zamislimo posameznika, ki se na poti v službo ustavi na bencinskem servisu, kjer v svoj avto natoči gorivo, ki vsebuje benzen in toluen. Zaposlen je v letalski industriji, kjer vdihava trikoroehtilen. Po napornem službenem dnevu se odpravi v bar, kjer zaužije alkoholne pijače in pokadi zavojček cigaret. Tako je izpostavljen etanolu, benzenu in stirenu. Doma popije kozarec vode, ki lahko vsebuje sledove kloroforma, trikoroehtilena ali ostalih organskih topil, ter se stušira s tekočim milom, ki lahko vsebuje stiren, benzen ipd. Medtem njegova žena uporabi aceton za odstranjevanje laka za nohtov. Opisani primer služi kot ilustracija, da smo organskim topilom v nizkih koncentracijah izpostavljeni vsi (1).

## RAZDELITEV ORGANSKIH TOPIL

Organska topila lahko delimo glede na njihovo uporabo, fizikalno-kemijske lastnosti ali toksikološke lastnosti. Glede na kemijske lastnosti organska topila pripadajo skupini alifatskih (veričnih) ogljikovodikov, aromatskih ogljikovodikov in mešanih ogljikovodikov (1).

- Alifatski ogljikovodiki:
  - Halogenirani alifatski ogljikovodiki (trikloroeten, tetrakloroeten, 1,1,1-trikloroetan, diklorometan, tetraklorometan, kloroform)
  - Alifatski alkoholi (etanol, metanol)
  - Glikoli in glikolni etri (etilen glikol, dietilen glikol)
  - Aciklične kisikove spojine (acetan, dietil eter)
- Aromatski ogljikovodiki (benzen, toluen, stiren, ksilen)
- Mešani ogljikovodiki (naftni derivati ali petrolejski derivati)

Podrobnejša razdelitev ogljikovodikov glede na kemijske lastnosti je prikazana v tabeli 1. S klinično-toksikološkega vidika je razdelitev organskih topil lahko drugačna. Organska topila v tem primeru delimo glede na klinično sliko in zdravljenje zastrupitve.

Tabela 1. Pregled najpogostejših ogljikovodikov pri zastrupitvah in njihova uporaba.

Ogljikovodiki	Uporaba
<b>Alifatski ogljikovodiki</b>	
etin (acetilen)	v proizvodnih dejavnostih (za varjenje), za kemijske sinteze (industrija, razvojni laboratoriji), na področjih javne in pomorske razsvetljave (v svetilnikih)
n-butan	gospodinjski plin za pripravo hrane in ogrevanje, plinska svetila, šport (toplozračni baloni), pogonsko gorivo za vilicitarje in delovne stroje, obdelava kovin
izobutan (2-metilpropan)	hladilno sredstvo, pogonsko gorivo
n-heksan	lepila, čistilno sredstvo za čevlje, pohištvo in tekstil
propan	pogonsko gorivo, gospodinjski plin za pripravo hrane in ogrevanje
<b>Halogenirani alifatski ogljikovodiki</b>	
bromoklorodifluorometan (BCF)	gasilno sredstvo (v gasilnih napravah)
tetraklorometan (Freon 10)	včasih kot gasilno sredstvo, izhodna snov pri sintezi nekaterih hladilnih sredstev, v preteklosti: sredstvo proti glistam, anestetik in mišični relaksant
klorodifluorometan (Freon 22)	hladilno sredstvo v klimatskih napravah
kloroform (triklorometan)	topilo in reagent v kemijski industriji, v preteklosti: anestetik in mišični relaksant
diklorodifluorometan (Freon 12)	hladilno sredstvo, pogonsko sredstvo za visokotlačno polnjene aerosole v plinskih pločevinkah
diklorometan	odstranjevalec barv, sredstvo za razmaščevanje in sušenje, v prehrabeni industriji za dekofeinizacijo kave, nadomestek za kloroform in tetraklorometan, organsko topilo v industriji

1,2-dikloropropan (propilen diklorid)	odstranjevalec barv, v lakih za pohištvo, reagent in topilo v kemijski industriji
monokloroetan (etil klorid)	dodatek h gorivom za avtomobile, hladilno sredstvo, površinski lokalni anestetik
tetrakloroetilen	kemično čiščenje oblačil, sredstvo za razmaščevanje v avtomobilski industriji in metalurgiji, odstranjevalec barv, antihelmintik
triklorofluorometan (Freon 11)	hladilno sredstvo
diklorodifeniltrikloroetan (DDT)	insekticid

**Alkoholi**

metanol	topilo v industriji, gorivo, sredstvo proti zmrzovanju
etanol	topilo v prehrabeni, kemijski in farmacevtski industriji, pogonsko gorivo, razkužilo
izopropanol (propan-1-ol)	topilo v farmacevtski industriji, priprava smole in celuloznih estrov
n-propanol (propan-2-ol)	čistilno sredstvo (za optične sisteme v elektronskih napravah, tekstil, površine umetnih mas), razkužilo za kožo in delovne površine, topilo v industriji, fiksiranje bioloških vzorcev
butanol	industrijsko čistilo (odstranjevanje barv), tvorba butanolnih estrov, (dišave) v parfumerijski industriji

**Glikoli**

etilni glikol	sredstvo proti zmrzovanju, hladilno sredstvo, v industriji plastike pri proizvodnji poliesternih vlaken
dietilni glikol	hladilno sredstvo, organsko topilo v kemijski industriji, sušilno sredstvo, dodatek hidravličnim in zavornim tekočinam
propilen glikol	mehčalec v industriji plastike, v obliki aerosola kot dezinfekcijsko sredstvo, sušilno sredstvo v prezračevalnih in klimatskih napravah

**Aciklične kisikove spojine**

aceton (propan-2-on)	odstranjevalec laka za nohte, odstranjevalec barv, odstranjevalec lepil, sušilno sredstvo, kot topilo in reagent v industriji
butanon	v barvah, v lakih za pohištvo, odstranjevalec barv, odstranjevalec lepil, topilo v korektorjih teksta (belila), kot topilo pri proizvodnji gume, smole, celuloze, plastike in tekstila
dietil eter	topilo in reagent v industriji, inhalacijski splošni anestetik
dimetil eter (DME)	pogonsko sredstvo za visokotlačno polnjene aerosole v plinskih pločevinkah, pogonsko gorivo, topilo in reagent v industriji
etil acetat	v odstranjevalcih laka za nohte, lepilih, lakih, barvah, v prehrabeni industriji za dekofeinizacijo kave
metil acetat	topilo v odstranjevalcih barv in lakov, za ekstrakcije v farmacevtski in kemijski industriji, topilo in reagent v industriji
metil izobutil keton (MIBK, izopropilni aceton)	kot topilo za razpršila solzivcev, topilo in reagent v industriji
metil terc-butilni eter (MTBE)	dodatek h gorivom za avtomobile (za dvig oktanskega števila), topilo in reagent v industriji

**Aromatski ogljikovodiki**

benzen	industrijsko topilo, izhodna spojina pri sintezi zdravilnih učinkovin, tvori plastičnih mas, sintetične gume in barvil, v preteklosti dodatek k bencinu za povečevanje oktanskega števila
naftalen	v sredstvih proti moljem, topilo v industriji lakov, dodatek k gorivom za avtomobile, za pripravo naftalenovih derivatov
toluen (metilbenzen)	industrijsko topilo in čistilo, odstranjevalec barv, lepilo, adhezivno sredstvo za polistirenske materiale, hladilno sredstvo (v jedrskih reaktorjih)
ksilen (dimetilbenzeni)	organsko topilo v fiskarnah, gumarski in usnjarski industriji
stiren	tvorba polimerov, ki se uporabljajo v gumarski, plastični in avtomobilski industriji

**Mešani ogljikovodiki (naftni derivati ali petrolejski derivati)**

surova nafta	za kemijsko obdelavo in pridobivanje naftnih derivatov
derivati bencina	pogonska goriva, v industriji lakov
kerozin	pogonsko gorivo za letala, svetilno sredstvo za petrolejske luči
plinsko olje	dizelsko gorivo, kurilno olje
mineralna olja	motorna olja, strojna olja, mazalna olja



## TOKSIKOKINETIKA ZASTRUPITVE Z ORGANSKIMI TOPILI

Toksikokinetika zastrupitve z organskimi topili preučuje pot topila od mesta vstopa v telo (preko dihal, prebavil ali kože), njegove absorpcije v krvni obtok, porazdelitve topila v tkivih (distribucija), njegovo presnovo (metabolizem) in izločanje (eliminacijo) iz telesa (3). Najpomembnejši lastnosti organskih topil, ki vplivata na absorpcijo in porazdelitev po telesu, sta lipofilnost in hlapnost. Večina organskih topil je dobro hlapnih, lipofilnost pa lahko zelo variira med posameznimi spojinami. Nekatera topila so bolj vodotopna (npr. glikoli, estri, alkoholi), druga bolj lipidotopna (npr. aromatski ogljikovodiki). Toksični učinek je sorazmeren s koncentracijo topila in njegovih presnovkov v tarčnih organih, ki jih najbolj prizadene (1).

### Absorpcija

Organska topila lahko vstopajo v telo preko dihal, prebavil ali kože. Dobro hlapna organska topila se najpogosteje in najbolj absorbirajo preko dihal. Večina absorpcije poteka v alveolih, manjši delež se absorbira v zgornjih dihalnih poteh. Stopnja absorpcije je odvisna od alveolne ventilacije, difuzije preko membrane alveolov, topnosti topila v krvi in pretoku krvi skozi pljuča. Topnost topila v krvi je odvisna od koeficienta porazdelitve kri-zrak, ki predstavlja ravnotežno razmerje koncentracij topila med krvjo in zrakom. Bolj kot je topilo hidrofilno, višji je koeficient porazdelitve kri-zrak, kar omogoča večjo absorpcijo. Absorbirani del topila se prenaša s krvjo v različna tkiva, neabsorbirani pa se izloča z izdihanim zrakom (3).

Ob zaužitju se organska topila dobro absorbirajo preko prebavil. Pri teščih posameznikov dosežejo maksimalne koncentracije v krvi nekaj minut po vnosu. Peroralno vnešen odmerek se običajno popolnoma absorbira v sistemski krvni obtok. Prisotnost hrane z visoko vsebnostjo maščob v prebavilih upočasni absorpcijo (1).

Absorpcija preko kože lahko povzroči lokalne in sistemske učinke. Lipofilna topila s pasivno difuzijo prehajajo roženo plast (lat. *stratum corneum*), ki predstavlja glavno pregrado za absorpcijo. Pomembni dejavniki, ki

vplivajo na hitrost absorpcije preko kože, so koncentracija topila, površina, trajanje izpostavitve, integriteta kože, lipofilnost in molekulska masa topila (1).

### Porazdelitev

Po absorpciji v kri se topila privzemajo v tkiva glede na krvni pretok v tkivu, maso tkiva in porazdelitveni koeficient med tkivom in krvjo. Kljub temu, da so hidrofilna topila dobro topna v plazmi, se približno polovica absorbirane količine prenaša vezano na proteine. Lipofilna topila se v krvi lahko vežejo na fosfolipide, lipoproteine in holesterol (1). Možgani so primer dobro prekrvljenega tkiva z visoko vsebnostjo lipidov. Lipofilna topila se zato po vnosu hitro kopičijo v možganih. Maščobno tkivo je slabše prekrvljeno, zato počasneje kopiči velike količine lipofilnih topil, vendar jih tudi počasneje oddaja nazaj v krvni obtok (4).

### Presnova

Presnova topil poteka večinoma v jetrih in najbolj vpliva na stopnjo toksičnosti topila. V 1. fazi razgradnje (biotransformacija) poteka bodisi presnovna deaktivacija oz. detoksifikacija, pri kateri se spojina spremeni v manj bioaktivno spojino, ali presnovna aktivacija oz. bioaktivacija, kjer pride do tvorbe bolj reaktivnih in citotoksičnih presnovkov od izvorne spojine (1). Primer za detoksifikacijo je toluen, ki se presnavlja v hidroksilne in karboksilne presnovke, ki so polarnejši kot izvorna spojina. Toluen zaradi kopičenja v membranah nevronov zavira njihovo delovanje, vendar se njegovi presnovki zaradi svoje polarnosti v manjši meri kopičijo v membranah nevronov in se tudi pospešeno izločajo iz telesa. Primer bioaktivacije je benzen, ki se oksidira v številne kinone in semikinone, ki so hematotoksični in povzročajo nastanek levkemije (5).

Večina organskih topil je netopnih v vodi. V procesu presnove se lahko spremenijo v vodotopne spojine, ki se izločajo z urinom. Prvo fazo razgradnje lipofilnih topil katalizirajo mikrosomalni citokromi, ki katalizirajo tako reakcije oksidacije kot tudi redukcije (6). Glavni katalitični encim oksidacije za številna topila je CYP2E1, ki spada v družini

no citokromov P450. Največ ga najdemo v jetrih, v manjših količinah se nahaja tudi v ledvicah, pljučih, možganih, testisih in ostalih tkivih. Odgovoren je za oksidacijo halogeniranih in aromatskih ogljikovodikov, vključno z benzenom, stirenom, triklorometanom, trikloroetilenom in vinilkloridom. V primeru kronične izpostavljenosti nekaterim organskim topilom lahko pride do indukcije CYP2E1 in posledično do pomembnih interakcij z zdravilnimi učinkovinami, katerih presnova prav tako poteka preko CYP2E1. Primeri induktorjev CYP2E1 so: etanol, aceton, izo-niazid, stradanje ipd. (7).

V 2. fazi razgradnje (konjugacija) potekajo s pomočjo različnih encimov reakcije konjugacije (glukuronidacije, acetilacije, sulfatacije ipd.), katerih namen je dodatno povečati polarnost presnovka in tako pospešiti njihovo izločanje preko ledvic z urinom (1).

## Izločanje

Del absorbiranega topila, ki se presnavlja v polarnejše presnovke, se izloča preko ledvic z urinom. Drugi, nespremenjeni del topila pa se vrača z venozno krvjo v pljuča in se izloča z izdihanim zrakom. Delež izdihanega topila je odvisen od hitrosti pljučnega krvnega obtoka, porazdelitvenega koeficienta zraka-kri, topila in hitrosti alveolne ventilacije. Bolj hlapna in lipofilna topila se v večji meri izdihajo, saj imajo visok porazdelitveni koeficient zraka-kri (3).

Delež maščobnega tkiva v telesu ima pomembno vlogo pri izločanju lipofilnih topil. Koncentracije teh topil v krvi hitro upadejo v začetni stopnji izločanja, saj telesno maščevje poveča volumen porazdelitve lipofilnih topil. Izplavljanje topila iz maščobnega tkiva ob koncu izločanja je podaljšano zaradi počasnega krvnega pretoka v maščobnem tkivu in visokega porazdelitvenega koeficienta maščobno tkivo-kri (1).

## Interakcije med topili

Toksični učinki mešanice topil so lahko sinergistični ali antagonistični (1, 8). Kronično uživanje alkohola inducira citokrome P450 in povzroči hitrejše presnavljanje ostalih topil, ki se presnavljajo s pomočjo citokromov. Nasprotno pa zaužitje alkohola tik pred izpostav-

ljenostjo topilu kompetitivno zavira njegovo presnovo. Podoben primer kompetitivne presnovne interakcije sta benzen in toluen. Ob hkratni izpostavljenosti obema topiloma je zmanjšana presnova benzena ter s tem škodljivi učinki njegovih presnovkov (8).

## TOKSIKODINAMIKA ZASTRUPITVE Z ORGANSKIMI TOPILI

Organska topila imajo različne škodljive učinke na organizem, ki jih delimo v nespecifične in specifične. Med nespecifične učinke prištevamo takojšen lokalni učinek zaradi lokalnega draženja kože, sluznic in oči ter sistemski učinek, ki se kaže kot depresija osrednjega živčevja (t. i. narkotični učinek) in motnje srčnega ritma. Specifični pozni učinki nastopajo z latenco več ur ali dni po zaužitju ali inhalaciji zaradi nastanka toksičnih presnovkov. Poznamo več učinkov: hematotoksične (benzen, toluen, trinitrotoluen), nevrotoksične (alkohol, klorirani ogljikovodiki), hepatotoksične (tetraklorometan), nefrotoksične (klorirani ogljikovodiki), kardiotoksične (triklorometan), dermatotoksične ter kancerogene, teratogene ali mutagene učinke. Našteti nespecifični in specifični učinki organskih topil se lahko medsebojno seštevajo, pogosteje pa delujejo sinergistično (1).

Ob izpostavljenosti organskim topilom vplivajo na klinično sliko in toksikokinetične parametre različni notranji in zunanji dejavniki. Med notranje dejavnike prištevamo: starost (bolj ogroženi so dojenčki, otroci in starejši), spol in dedne dejavnike (npr. genetski polimorfizmi encimov, ki so vključeni v presnovo). Med zunanje dejavnike prištevamo induktorje in zaviralce citokromov P450, telesno aktivnost, prehrano, prisotnost bolezni (1).

## ALIFATSKI OGLJIKOVODIKI

### Halogenirani alifatski ogljikovodiki

Halogenirani alifatski ogljikovodiki so organska topila, katerih agregatno stanje je odvisno od dolžine njihove verige. So dobra topila za večino organskih snovi, hlapni, slabo vnetljivi, lipofilnost jim omogoča dobro absorpcijo.

V to skupino organskih topil uvrščamo derivate metana, etana, etilena in drugih alifatskih ogljikovodikov, kjer je en ali več vodikovih atomov zamenjanih z atomi klora, fluora, broma ali joda (1).

### **Trikloroetilen**

Trikloroetilen (triklor) se uporablja za razmaščevanje in kot organsko topilo. Je zelo hlapen, v organizem se lahko vnaša preko dihal, kože in prebavil. Hitro se absorbira v sistemski krvni obtok (1). Presnova trikloroetilena poteka po dveh poteh: večina se ga oksidira z jetrnimi citokromi P450, le manjši delež se konjugira z glutationom. Vmesni presnovki trikloroetilena so lahko: trikloroacetaldehid, trikloroetilen-epoksid, dikloroacetilklorid, končni pa trikloroacetat in trikloroetanol (9). Trikloroacetat se izloča z urinom in žolčem. Zaradi enterohepatičnega obtoka se lahko tudi kopiči v telesu (1). Deluje narkotično in nekoliko dražeče na kožo in sluznico. V medicini se kot sredstvo za anestezijo ne uporablja več zaradi škodljivih učinkov na srčno mišico. Posledica zastrupitve s trikloroetilenom so motnje imunskega sistema in različna rakava obolenja (10). Povečana je pojavnost raka jeter, prostate, ledvic, mehurja in ne-Hodgkinovega limfoma. Za akutno zastrupitev je značilno narkotično delovanje, pri kronični zastrupitvi se lahko pojavijo glavobol, splošna slabost, znaki prizadetosti možganskih živcev, psihične motnje, epileptični napadi, prizadetost jeter in vnetje kože (11).

### **Tetrakloroetilen**

Tetrakloroetilen se uporablja za odstranjevanje barv, razmaščevanje, čiščenje preprog in kot organsko topilo v industriji. Ima velik obseg absorpcije iz prebavil in dihal ter velik porazdelitveni volumen. Delno se izloča nespremenjen preko izdihanega zraka, delno se presnavlja v jetrih s citokromi P450. Oksidacija poteka z encimom CYP2E1, temu sledi konjugacija z glutationom in izločanje preko žolča. V črevesju pride do delne reabsorpcije presnovkov. Ti se lahko nato z  $\beta$ -liazami v ledvicah pretvorijo v aktivne toksične presnovke ali pa poteka acetilacija v jetrih in izločanje preko ledvic (12). Toksični presnovki,

kot je npr. S-(triklorovinil)-L-cistein, se lahko kovalentno vežejo na proteine in ostale makromolekule in so tako odgovorni za nefrotoksične in mutagene učinke (13). Za akutno zastrupitev je značilno narkotično delovanje. V poskusih na miših so dokazali, da je za akutno ledvično ali jetrno odpoved potrebna skoraj letalna doza tetrakloroetilena (14). Dolgotrajna izpostavljenost poveča pojavnost hepatocelularnih karcinomov, ledvičnih adenomov in karcinomov ter nekaterih oblik levkemij pri laboratorijskih živalih (15). Pri ljudeh, izpostavljenih visokim koncentracijam v delovnem okolju, so ugotovili nizko toksičnost za jetra in ledvice. Ugotovili so povišane vrednosti jetrnih encimov, blage morfološke spremembe jetrnega parenhima in povišan plazemski pretok preko ledvic (16, 17).

### **1,1,1-trikloroetan**

Uporablja se za razmaščevanje, kot sredstvo za kemično čiščenje tekstila, kot organsko topilo v industriji in je sestavina aerosolov. Najdemo ga v številnih gospodinskih proizvodih, saj se je njegova uporaba povečala, ko so ugotovili manjšo nevarnost za kancerogeno delovanje v primerjavi z ostalimi halogeniranimi ogljikovodiki. Do zastrupitve lahko pride z vdihavanjem v delovnem okolju ali z zaužitjem komercialnih proizvodov oziroma z onesnaženo pitno vodo. Je precej pogost v okolju, saj so ga našli v krvi pri več kot 75 % ljudeh, ki niso izpostavljeni trikloroetanu pri delu (18). To je predvsem zaradi velikega obsega absorpcije iz dihal in prebavil. Ima omejen citotoksični potencial, verjetno zaradi manjše in ugodne biotransformacije, ki poteka do relativno netoksičnih presnovkov (19). Trikloroetan dobro prehaja v centralni živčni sistem, zato so znaki akutne zastrupitve vse od glavobola in vrtoglavice do anestezije in smrti. Kronična izpostavljenost ne povzroča rakavih obolenj pri miših in podganah kot tudi ne pri ljudeh (19). Opazili so le blago hepatotoksično delovanje in motnje srčnega ritma kot posledico senzibilizacije srčne mišičnine na endogene kateholamine (20, 21).

### Diklorometan (metilen klorid)

Diklorometan se uporablja kot organsko topilo v številnih industrijskih procesih, kot odstranjevalec barv, kot sredstvo za razmaščevanje in sušenje in v prehrabeni industriji za dekofeinizacijo kave. Zaradi velike hlapljivosti diklorometana poteka glavna pot zastrupitve preko dihal. Sledi hitra in obsežna absorpcija z dosegom stabilnih plazemskih koncentracij po 1–2 urah kontinuirane izpostavitve. Manj kot 5 % absorbirane doze se izloči z izdihanim zrakom kot nespremenjen diklorometan. Približno 25–34 % se ga izloči kot ogljikov monoksid, ki je tudi glavni presnovek. Izpostavitve posameznikov diklorometanu v zraku je povzročila od koncentracije odvisen porast karboksihemoglobina v plazmi. Diklorometan se je iz telesa hitro izločil in se ni kopičil po petdnevni izpostavitvi (22). Metabolizem poteka pri glodalcih kot tudi pri ljudeh preko treh poti (23). Prva vključuje z encimom CYP2E1 katalizirano oksidacijo do ogljikovega monoksida preko formil klorida, ki je zelo reaktiven intermediat. Druga poteka preko konjugacije diklorometana z glutationom do tvorbe S-klorometilglutationa, ki hitro razpade v glutation in formaldehid. Tretja pot pa vključuje konjugacijo formil klorida, presnovnega intermedjata prve poti, prav tako z glutationom. Akutne toksične učinke pripisujemo predvsem tvorbi ogljikovega monoksida in posledičnemu nastanku karboksihemoglobina, ki lahko povzroči tkivno hipoksijo v centralnem živčevju (24). Dolgotrajnejša izpostavitve visokim koncentracijam diklorometana v vdihanem zraku povzročijo blage in reverzibilne spremembe na jetrih, in sicer centrilobularno vakuolizacijo in fokalne nekroze (25, 26). Prav tako se poveča incidenca sarkomov žlez slinavk pri moških in benignih tumorjev dojki pri ženskih podganah (25). Pokazali so tudi večjo verjetnost za nastanek pljučnih in jetrnih tumorjev pri miših, vendar epidemiološke študije na ljudeh, izpostavljenih diklorometanu, niso pokazale večje obolevnosti (26). Za opisane kancerogene učinke in indukcijo tumorjev je verjetno odgovoren formaldehid, ki nastane pri presnovi (27).

### Triklorometan (kloroform)

Kloroform je brezbarvna, hlapljiva in nevnetljiva tekočina značilnega vonja in sladkega okusa. Danes se uporablja v proizvodnji hladilnega sredstva klorodifluorometana, včasih se je uporabljal kot splošni anestetik. Manjše količine kloroforma najdemo v pitni vodi ter kot stranski produkt kloriranja vode v vodi in okoliškem zraku bazenov (28). Podobno kot ostali halogenirani ogljikovodiki tudi kloroform deluje narkotično in nespecifično vpliva na centralni živčni sistem. Prav tako poveča občutljivost srčne mišičnine na kateholamine, kar lahko privede do srčnih aritmij. Do zastrupitev s kloroformom v večini prihaja z vdihavanjem ali zaužitjem. Vnosu sledi hitra absorpcija in porazdelitev po telesu. Zaradi lipofilnih lastnosti se kloroform akumulira v lipofilnih tkivih, predvsem v maščobnem tkivu in možganih. Izločanje kloroforma in njegovih metabolitov poteka večinoma z izdihanjem, v manjši meri pa se izločajo z urinom (29). Kloroform se v jetrih in ledvicah presnavlja s CYP2E1 in CYP2B1/2 do fosgena ( $\text{COCl}_2$ ), ki je toksični presnovek, odgovoren za nekroze jeter in ledvic ter za kancerogeno delovanje (30, 31). Fosgen je elektrofilni presnovek, ki ga detoksificira kovalentna vezava na glutation v citosolu. Ko so zaloge glutaciona zmanjšane, se kovalentno veže na jetrne in ledvične proteine ter lipide. To povzroči poškodbo celičnih membran in ostalih celičnih struktur, kar vodi v nekrozo in posledično aktivacijo popravilnih celičnih odzivov. Dolgotrajno povečana proliferacija celic s ponovnimi izpostavitvami kloroformu povzročijo spremembe v izražanju določenih genov in poveča tveganje za nastanek rakavih celic z mutacijami v področju onkogenov (32, 33). Hkrati pa se presnovki kloroforma vežejo tudi na histone v celičnem jedru in tako vplivajo na spremembe v genskem izražanju ter delujejo kancerogeno (34). Kloroform ima tudi teratogeno delovanje. Vdihavanje kloroforma je pri bregih podganah povečalo verjetnost splava, upočasnilo razvoj ploda, povzročilo rojstvo mladičev z nižjo telesno težo in v nekaterih primerih povzročilo tudi razvojne anomalije (35, 36).

## Tetraklorometan (tetrakloroogljik)

Tetraklorometan je brezbarvna tekočina z vonjem po kloroformu. Danes se uporablja kot organsko topilo v kemijski industriji, včasih so ga uporabljali za kemično čiščenje, v gasilnih aparatih in kot antihelmintik. Zaradi toksičnosti se njegova uporaba zmanjšuje. Absorpcija v velikem obsegu poteka tako preko prebavil kot tudi preko dihal. Sam tetraklorometan ni toksičen, temveč so toksični njegovi presnovki, kot npr. triklorometilni radikal ( $\text{CCl}_3\cdot$ ) ali kloroform ( $\text{CHCl}_3$ ), ki nastanejo po reduktivnem dehalogeniranju s citokromom P450. Nastali radikali se kovalentno vežejo z nukleinskimi kislinami, kar vodi do nastanka jetrnega karcinoma. Prav tako se nastali radikali vežejo z lipidi in povzročijo strukturne poškodbe celične membrane ali s proteini in tako zmanjšajo aktivnost jetrnih encimov. Če triklorometilni radikal ( $\text{CCl}_3\cdot$ ) reagira s kisikom, nastane visoko reaktivni triklorometil peroksi radikal, ki napada nenasičene maščobne kisline in povzroči lipidno peroksidacijo celične membrane. To privede do porušjenja znotrajcelične homeostaze kalcija in posledične celične smrti (37). Pri akutni zastrupitvi pride najprej do močnega narkotičnega delovanja, ki mu po kratkem obdobju sledi hepatotoksično in nefrotoksično delovanje. Po sistemski absorpciji tetraklorometana in presnovni aktivaciji v jetrih pride v 5–6 urah do začetne celične nekroze in po 24–48 urah po zaužitju do centrilobularne nekroze jeter. Takrat je zmanjšana večina mikrosomalne encimske aktivnosti hepatocitov. V krvni obtok se sprostijo citoplazemski encimi odmrlih jetrnih celic (38). Poleg hepatitisa pa se lahko pojavi tudi kardiotoksično delovanje s fibrilacijo ventriklov (39). Pri kroničnih zastrupitvah z nižjimi odmerki pride do kroničnega hepatitisa ali ciroze jeter ter prizadetosti ledvic. Kasneje se lahko razvije hepatocelularni karcinom (40).

## Glikoli in glikolni etri

### Etilen glikol

Etilen glikol (sestavina antifrizna) je brezbarvna, gosta tekočina, sladkobnega okusa, brez vonja. Uporablja se kot sredstvo proti zmrzovanju hladilne tekočine v motorjih in kot topi-

lo v kozmetični, farmacevtski in kemični industriji. Etilen glikol je razmeroma malo toksičen, toksični so predvsem njegovi presnovki. Najpogostejša pot izpostavljenosti je zaužitje – lahko akcidentalno ali v samomorilne namene. Redkeje pride do zastrupitve preko dihal ali kože. Iz prebavil se etilen glikol hitro in popolno absorbira. Absorpcija preko pljuč in kože je slabša. Po telesu se hitro razporedi v telesne razdelke, ki so dobro prekravljene. Etilen glikol se pod vplivom encima alkoholne dehidrogenaze razgradi v glikolaldehid, nato v glikolno kislino, ki se presnavlja v oksalno, mravljično in mlečno kislino (1). Razpolovni čas etilen glikola pri človeku znaša 3–8,6 ur (41). Približno 20% etilen glikola se izloči nespremenjenega z urinom. Minimalni odmerek, ki je za človeka smrten ob akutni zastrupitvi, je približno 1,4 ml/kg telesne teže (42). Akutna zastrupitev poteka običajno v treh fazah, ki sledijo asimptomatski dobi, ko se etilen glikol v telesu presnavlja (1):

1. Depresija osrednjega živčevja, ki traja do 12 ur po zaužitju etilen glikola. Znaki so krči, metabolna acidoza, možganski edem in nezavest.
2. Prizadetost srca in dihal (12 do 24 ur po zaužitju), ki se kaže s tahikardijo, tahipnejo in povišanjem ali znižanjem krvnega tlaka. Pride lahko do odpovedi srca in pljučnega edema.
3. Faza akutne ledvične odpovedi, katere znaki se lahko pojavljajo tudi že v drugi fazi.

Oksalati se vežejo s kalcijevimi ioni in tvorijo netopne kristale kalcijevega oksalata, ki se odlagajo v tkivih in povzročajo okvare posameznih organov, zlasti ledvic, možganov, srca in trebušne slinavke (41). Mejna koncentracija etilen glikola v krvi, ki povzroči ledvično okvaro, je 20 mg/dl (42). Pri kronični izpostavljenosti etilen glikol lahko deluje teratogeno. Pri zarodku povzroča malformacije skeleta in mehkih tkiv (41).

### Dietilen glikol

Dietilen glikol ima podobne fizikalno-kemijske lastnosti kot etilen glikol. Nastaja pri produkciji poliestrskih smol in poliuretanov, kot topilo se uporablja pri izdelavi črnih za

tiskalnike. Je močno higroskopičen, kar omogoča njegovo široko uporabo v industriji. Načini izpostavljenosti, toksikokinetika in klinična slika so podobni kot pri etilen glikolu (1).

### Glikolni etri

Glikolni etri imajo podobne lastnosti kot alkoholi in etri, zato so topni tako v vodi kot tudi v večini organskih topil. Veliko se uporabljajo pri izdelavi barv, lakov, črnih, razredčil, čistil ipd. Izpostavljenost je najpogostejša preko pljuč ali kože. Presnova glikolnihetrov je glede na kemično strukturo različna. Z daljšanjem alkilne verige se večji delež absorbirane spojine metabolizira preko oksidativne poti, manjši pa preko O-dealkilacije (1). Presnovki so bolj toksični od izvorne spojine. Ob izpostavljenosti delujejo teratogeno, karcinogeno, imunotoksično, hematotoksično (npr. hemoliza, infarkt kostnega mozga) in škodljivo vplivajo na reproduktivni cikel (npr. motnje menstrualnega cikla, motnje plodnosti, sponžnani splavi) (43).

### Aciklične kisikove spojine

#### Aceton

Aceton je brezbarvna, dobro hlapljiva in vnetljiva tekočina sladkobnega okusa z značilnim vonjem. Uporablja se kot organsko topilo in ekstrakcijsko sredstvo za pridobivanje pripravkov iz droge v farmacevtski industriji, kot odstranjevalec laka za nohte, čistilo, najdemo ga tudi v nekaterih lepilih. Možne so zlorabe z vdihavanjem. Nizke koncentracije acetona so vedno prisotne v telesu, saj nastaja pri razgradnji maščob (1). Hitro se absorbira iz prebavil in dihal, absorpcija preko kože je slaba. Aceton se v telesu presnavlja po dveh poteh: jetrni ali zunajjetrni. V prvi fazi, ki je skupna obema potema, se aceton oksidira v acetoil s CYP2E1-encimskim sistemom. Acetol se nato v jetrih, ki je primarna pot presnove acetona, presnavlja v metilglioksal, ta pa v glukozo. V zunajjetrni poti se acetoil s pomočjo encimov alkoholne in aldehidne dehidrogenaze presnavlja v 1,2-propandiol, ta pa v glukozo. Pot, po kateri potekata presnova in izločanje acetona, je odvisna od njegove plazemske koncentracije. Pri nižjih koncentracijah se aceton presnavlja v jetrih, pri višjih koncentracijah pa predvsem po zunajjetrni poti. Pri nizkih koncentracijah se aceton izloča z izdihanim zrakom, pri višjih koncentracijah z urinom (44). Aceton deluje lokalno dražeče, višje koncentracije lahko delujejo tudi korozivno. Klinična slika zastrupitve je podobna zastrupitvi z etanolom, le da ima aceton močnejši anestetični učinek. Pojavijo se glavobol, zmedenost in izguba zavesti. Po zaužitju 200–400 ml čistega acetona nastopi depresija centralnega živčevja (45).

### AROMATSKI OGLJIKOVODIKI

Med aromatske ogljikovodike uvrščamo benzen in njegove homologe (toluen in ksilen). So zelo dobra topila in se uporabljajo v različnih vrstah industrije: industrija gume, umetnega usnja, barv, lakov, lepil in v proizvodnji plastičnih mas (1).

#### Benzen

Benzen (benzol) je pri sobni temperaturi brezbarvna, zelo vnetljiva in močno hlapljiva tekočina s prijetnim sladkobnim vonjem. Zaradi hlapnosti je lahko v zraku večja koncentracija hlapov benzena, kot jo vsebuje raztopina, iz katere izhlapeva (46). Benzen najdemo v okolju kot del izpušnih plinov avtomobilov, emisij iz premogovih peči, v cigaretinem dimu, nahaja se v zemlji in pitni vodi, vsebujejo ga tudi mnoga organska topila in motorni bencin. Benzen danes uporabljajo le še v kemični industriji, v proizvodnji detergentov, fenola, stirena in pri proizvodnji gume. V naravi se pojavlja kot produkt surove nafte, v komercialne namene pa ga pridobivamo z destilacijo premogovega katrana. Zaradi toksičnosti ga ne uporabljajo več kot topilo. Nadomestili so ga z manj strupenimi topili, kot sta npr. toluen in ksilen (46, 47). Do zastrupitev z benzenom lahko pride z vdihavanjem, zaužitjem in skozi kožo. Po vnosu se hitro absorbira in porazdeli po telesu. Benzen je lipofilen, zato se kopiči predvsem v možganih, maščevju in kostnem mozgu (46). Le manjša količina benzena se izloči v nespremenjeni obliki preko dihal. Večina se ga presnavlja v jetrih v toksične presnovke, ki se izločajo z urinom. Biotransformacija benzena poteka v jetrih z encimskim sistemom

citokrom P-450 (CYP450) v benzenov oksid (epoksid), ki se nato presnavlja po najmanj dveh poteh. Presnova benzena poteka neodvisno od presnove v jetrih tudi v kostnem mozgu, kjer koncentracija presnovkov lahko preseže koncentracijo presnovkov v krvi, zato je kostni mozeg pogosto prizadet pri zastrupitvah z benzenom. Za presnovke je značilno, da spodbujajo presnovo benzena preko indukcije encimov CYP450. Gre za nastanek pozitivne povratne zanke, saj se tako še dodatno poveča hitrost nastajanja in količina toksičnih presnovkov benzena. Ob vdihavanju benzena se večina nemetaboliziranega benzena izloči z izdihanjem, presnovki benzena se izločijo z urinom. Ob zaužitju in izpostavljenosti preko kože je glavna pot eliminacije z urinom v obliki konjugiranih fenolov. Pri kratkotrajnem vdihavanju večjih koncentracij hlapov ali po zaužitju večje količine benzena je v ospredju vpliv na osrednje živčevje. Pred nastopom nezavesti se običajno pojavijo tremor, hiperrefleksija in hipertonus mišičja. Pri kronični izpostavljenosti so toksični predvsem benzenovi presnovki. Benzen ima kancerogeni, teratogeni, mutageni in imunotoksični učinek (48–50).

## Toluen

Toluen (toluol, metilbenzen) se uporablja kot topilo v lepilih, barvah, lakih, pesticidih in čistilih. Je manj toksičen kot benzen. Najpogostejši poti izpostavljenosti sta preko dihal ali kože. Pogoste so zlorabe toluena z vdihavanjem lepil, kar vodi do občutkov evforije in čez čas privede v odvisnost (51). Toluen se dobro in hitro absorbira preko pljuč in prebavil, najbolj se kopiči v organih z visoko vsebnostjo maščob. Poleg telesnega maščevja se kopiči tudi v možganih, kjer povzroča depresijo osrednjega živčevja. Največ se ga nabere v predelih možganov, ki so bogati z mielinom. Večji delež absorbiranega toluena se presnavlja v jetrih s citokromi P450 v benzil alkohol in krezole, le manjši delež se izdiha v nespremenjeni obliki. Pri izpostavljenosti toluenu je najbolj prizadet centralni živčni sistem (1). Klinični znaki akutne izpostavljenosti toluenu so različni – od zmedenosti, glavobola do izgube zavesti, depresije dihanja in smrti. Ob kronični izpostavljenosti se pojavijo kognitivne motnje, motnje koordinacije,

spremembe v vedenju in motnje srčnega ritma (51).

## Ksileni (dimetilbenzeni) in etilbenzen

Ksileni (m-ksilen, o-ksilen, p-ksilen) in etilbenzen so aromatski ogljikovodiki, ki imajo podobne fizikalno-kemijske lastnosti kot benzen. So sestavine nafte, pogosto jih vsebujejo tudi pesticidi, v industriji pa jih uporabljajo kot topila in sintetične intermediate. Toksikokinetika ksilenov in etilbenzena je podobna toksikokinetiki ostalih aromatskih ogljikovodikov (1). Dobro se absorbirajo preko pljuč in prebavil, po telesu se razporedijo glede na krvni pretok in vsebnost lipidov v posameznem organu. Presnavljajo se s pomočjo citokromov P450 v jetrih in izločajo z urinom, nepresnovljen del pa se izdiha (52). Ob izpostavitvi je najbolj prizadet organ centralno živčevje, v manjši meri so lahko prizadeti tudi jetra in ledvice. So manj toksični od benzena, zato so spremembe v krvni sliki večinoma blažje in jih pripisujejo primesi benzena. Prisotnost par ksilena in etilbenzena v zraku draži oči in nos, izzove kašelj in hripavost, ob daljši izpostavljenosti lahko nastane pljučni edem. Klinični znaki kronične zastrupitve so: glavobol, vrtoglavica, slabost, povečana razdražljivost, utrujenost. Do smrti lahko pride zaradi zastoja dihanja ali zastoja srčne akcije. Za ugotavljanje stopnje izpostavljenosti dokazujemo presnovek metilhipurno kislino v urinu (1).

## Stiren

Stiren (vinil-benzen) je brezbarvna, viskozna tekočina ostrega vonja. V industriji se uporablja v proizvodnji različnih polimerizacijskih plastičnih mas. Vsakodnevno smo mu lahko izpostavljeni v tobačnem dimu in izpušnih plinih iz avtomobilov in tovarn. Najpogosteje se v telo vnese preko dihal ali kože. Po absorpciji se v telesu kopiči predvsem v maščobnem tkivu. Presnavlja se s pomočjo citokromov P450 v stirenov oksid. Pri akutni zastrupitvi prevladujejo znaki prizadetosti centralnega živčnega sistema z močnim draženjem kože in sluznic. Kronična zastrupitev se kaže z utrujenostjo, glavobolom, vrtoglavico, zaspanostjo, hujšanjem. Na koži se lahko kot posledica

lokalnega dražečega učinka pojavijo eritemi. Za karcinogeno in mutageno delovanje je verjetno odgovoren njegov presnovek stirenov oksid. Pri izpostavljenih se ugotovili večjo pojavnost limfatičnih in hematopoetskih neoplazem (1).

## MEŠANI OGLJIKOVODIKI (NAFTNI DERIVATI ALI PETROLEJSKI DERIVATI)

Naftni derivati so mešanica alifatskih, cikličnih in aromatskih ogljikovodikov, ki vsebujejo tudi manjše količine dušikovih in žveplovih spojin. Pridobivamo jih s frakcionirano destilacijo iz surove nafte. Vsebnost snovi se med derivati razlikuje v odvisnosti od nahajališča črpaljšča nafte, postopka predelave in uporabe specifičnih aditivov (1). Absorpcija naftnih derivatov iz prebavil je slaba, povzročajo predvsem lokalno draženje sluznice. Sistemski učinek imajo le po zaužitju večjih količin ali pri dolgotrajnem vdihavanju hlapljivih spojin. Ljudje so izpostavljeni predvsem hlapljivim ogljikovodikom v velikosti od 4 do 5 C-atomov, ki pa so manj toksični kot ostale spojine z višjimi molekulskimi masami v derivatih (53). Toksični so torej predvsem zelo hlapljivi derivati, kot sta npr. bencin in kerozin, medtem ko so slabo hlapni, kot npr. mineralna olja, malo toksični. Poleg nespecifične splošne simptomatike imajo tudi pozne toksične učinke na posamezne organske sisteme zaradi toksičnih presnovkov, ki okvarijo jetra, ledvice in krvotvorne organe (1).

### Bencin

Bencin je zmes tekočih alifatskih in aromatskih ogljikovodikov, ki vsebuje tudi primesi. Uporablja se kot pogonsko gorivo in v industriji lakov. Po zaužitju večjih količin ali dolgotrajnejšem vdihavanju pride do sistemskih učinkov. Deluje kot narkotik ter povzroča motnje zavesti in paralizo dihalnega centra – intenzivnost motnje je odvisna od sestave

bencina. Prav tako povzroča motnje srčnega ritma zaradi senzibilizacije srčne mišičnine na endogene kateholamine. Vpliva na jetrno encimsko aktivnost, in sicer inducira izražanje citokromov P450 in UDP-glukoroniltransferaz (54). Kronična izpostavitve hlapom lahko povzroči progresivno intersticijsko fibrozo pljuč in fibrozo popljučnice s propadanjem alveolov (55). V ledvicah pride do globulinske nefropatije (56). Dolgotrajna lokalna izpostavitve povzroča tanjšanje kože in izgubo maščevja (54). Bencinski hlapci delujejo tudi karcinogeno, saj jih povezujejo z nastankom ledvičnih karcinomov ter hepatocelularnih adenomov in karcinomov (57, 58). Hkrati obstaja reproduktivna toksičnost, saj prihaja do povečane presnovne razgradnje estrogenov in atrofije maternice. Možne so tudi okvare ostalih organov, kar pa je predvsem posledica nečistoč in dodatkov v bencinu, kot so benzen, svinčev tetraetil, metil terc-butil eter in ostalih (59).

## ZAKLJUČEK

Organska topila so heterogena skupina spojin, ki smo jim vsakodnevno izpostavljeni. Pogosto se uporabljajo za raztapljanje ali redčenje snovi, ki so netopne v vodi. So sestavine barv, lakov, črnih, aerosolnih sprejev, barvil in lepil, naftnih derivatov, kot vmesni produkti nastajajo pri kemičnih sintezah. Učinki na organizmu so škodljivi, odvisni so od fizikalno-kemijskih lastnosti in koncentracije topila v vdihavem zraku. Njihova toksičnost je odvisna od številnih dejavnikov, kot so: toksičnost topila samega, način in količina izpostavljenosti, trajanje izpostavljenosti, individualna občutljivost in interakcije z ostalimi spojinami. Izpostavljenost je lahko kratkotrajna in povzroči akutne toksične učinke ali dolgotrajna, ki povzroča kronične okvare organizma, saj so organska topila teratogena, mutagena, kancerogena. Zato je pomembno redno spremljanje in vzdrževanje koncentracij organskih topil v okolju v mejah dovoljenega.



## LITERATURA

1. Bruckner JV, Anand SS, Warren DA. Toxic Effects of Solvents and Vapors. In: Klaasen CD, ed. Cassarett and Doull's Toxicology. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
2. Blount BC, Kobelski RJ, McElprang DO, et al. Quantification of 31 volatile organic compounds in whole blood using solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006; 832: 292-301.
3. Gargas ML, Burgess RJ, Voisard DE, et al. Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989; 98: 87-99.
4. Lam CW, Galen TJ, Boyd JF, et al. Mechanism of transport and distribution of organic solvents in blood. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 104: 117-29.
5. Snyder R. Xenobiotic metabolism and the mechanism(s) of benzene toxicity. *Drug Metab Rev* 2004; 36: 531-47.
6. Omiecinski CJ, Rimmel RP, Hosagrahara VP. Concise review of the cytochrome P450s and their roles in toxicology. *Toxicol Sci* 1999; 48: 151-6.
7. Raucy JL, Lasker JM, Kraner JC, et al. Induction of cytochrome P450IIE1 in the obese overfed rat. *Mol Pharmacol* 1991; 39: 275-80.
8. Medinsky MA, Schlosser PM, Bond JA. Critical issues in benzene toxicity and metabolism: the effect of interactions with other organic chemicals on risk assessment. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 9: 119-24.
9. Lash LH, Putt DA, Hueni SE, et al. Molecular markers of trichloroethylene-induced toxicity in human kidney cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 206: 157-68.
10. Blossom SJ, Gilbert KM. Exposure to a metabolite of the environmental toxicant, trichloroethylene, attenuates CD4+ T cell activation-induced cell death by metalloproteinase-dependent FasL shedding. *Toxicol Sci* 2006; 92: 103-14.
11. Alexander DD, Mink PJ, Mandel JH, et al. A meta-analysis of occupational trichloroethylene exposure and multiple myeloma or leukaemia. *Occup Med (Lond)* 2006; 56: 485-93.
12. Lash LH, Parker JC. Hepatic and renal toxicities associated with perchloroethylene. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 177-208.
13. Volkel W, Friedewald M, Lederer E, et al. Biotransformation of perchloroethene: dose-dependent excretion of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, and N-acetyl-S-(trichlorovinyl)-L-cysteine in rats and humans after inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 153: 20-7.
14. Klaassen CD, Plaa GL. Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1966; 9: 139-51.
15. National Toxicology Program. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice. Research Triangle Park (NC): National Toxicology Program; 1986.
16. Brodtkin CA, Daniell W, Checkoway H, et al. Hepatic ultrasonic changes in workers exposed to perchloroethylene. *Occup Environ Med* 1995; 52: 679-85.
17. Verplanke AJ, Leummens MH, Herber RF. Occupational exposure to tetrachloroethene and its effects on the kidneys. *J Occup Environ Med* 1999; 41: 11-6.
18. Ashley DL, Bonin MA, Cardinali FL, et al. Blood concentrations of volatile organic compounds in a nonoccupationally exposed US population and in groups with suspected exposure. *Clin Chem* 1994; 40: 1401-4.
19. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for 1,1,1-Trichloroethane (Update). Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2006.
20. Bruckner JV, Kyle GM, Luthra R, et al. Acute, short-term, and subchronic oral toxicity of 1,1,1-trichloroethane in rats. *Toxicol Sci* 2001; 60: 363-72.
21. Reinhardt CF, Mullin LS, Maxfield ME. Epinephrine-induced cardiac arrhythmia potential of some common industrial solvents. *J Occup Med* 1973; 15: 953-5.
22. DiVincenzo GD, Kaplan CJ. Uptake, metabolism, and elimination of methylene chloride vapor by humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 59: 130-40.
23. Andersen ME, Clewell HJ, Gargas ML, et al. Physiologically based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; 87: 185-205.
24. Lash AA, Becker CE, So Y, et al. Neurotoxic effects of methylene chloride: are they long lasting in humans? *Br J Ind Med* 1991; 48: 418-26.
25. Burek JD, Nitschke KD, Bell TJ, et al. Methylene chloride: a two-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. *Fundam Appl Toxicol* 1984; 4: 30-47.
26. Mennear JH, McConnell EE, Huff JE, et al. Inhalation toxicity and carcinogenesis studies of methylene chloride (dichloromethane) in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 534: 343-51.
27. Green T. Methylene chloride induced mouse liver and lung tumours: an overview of the role of mechanistic studies in human safety assessment. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16: 3-13.
28. Aggazzotti G, Fantuzzi G, Righi E, et al. Environmental and biological monitoring of chloroform in indoor swimming pools. *J Chromatogr A* 1995; 710: 181-90.
29. Davidson IW, Sumner DD, Parker JC. Chloroform: a review of its metabolism, teratogenic, mutagenic, and carcinogenic potential. *Drug Chem Toxicol* 1982; 5: 1-87.

30. Nakajima T, Elovaara E, Okino T, et al. Different contributions of cytochrome P450 2E1 and P450 2B1/2 to chloroform hepatotoxicity in rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 133: 215-22.
31. Constan AA, Sprankle CS, Peters JM, et al. Metabolism of chloroform by cytochrome P450 2E1 is required for induction of toxicity in the liver, kidney, and nose of male mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 160: 120-6.
32. Kegelmeyer AE, Sprankle CS, Horesovsky GJ, et al. Differential display identified changes in mRNA levels in regenerating livers from chloroform-treated mice. *Mol Carcinog* 1997; 20: 288-97.
33. Sprankle CS, Larson JL, Goldsworthy SM, et al. Levels of myc, fos, Ha-ras, met and hepatocyte growth factor mRNA during regenerative cell proliferation in female mouse liver and male rat kidney after a cytotoxic dose of chloroform. *Cancer Lett* 1996; 101: 97-106.
34. Fabrizi L, Taylor GW, Canas B, et al. Adduction of the chloroform metabolite phosgene to lysine residues of human histone H2B. *Chem Res Toxicol* 2003; 16: 266-75.
35. Schwetz BA, Leong BK, Gehring PJ. Embryo- and fetotoxicity of inhaled chloroform in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974; 28: 442-51.
36. Murray FJ, Schwetz BA, McBride JG, et al. Toxicity of inhaled chloroform in pregnant mice and their offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979; 50: 515-22.
37. Weber LW, Boll M, Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Crit Rev Toxicol* 2003; 33: 105-36.
38. Recknagel RO, Glende EA, Dolak JA, et al. Mechanisms of carbon tetrachloride toxicity. *Pharmacol Ther* 1989; 43: 139-54.
39. Dziadecki J. Toxic effect of carbon tetrachloride on the myocardium. *Clinical aspects. Med Pr* 1984; 35: 191-4.
40. Nagano K, Sasaki T, Umeda Y, et al. Inhalation carcinogenicity and chronic toxicity of carbon tetrachloride in rats and mice. *Inhal Toxicol* 2007; 19: 1089-103.
41. Leth PM, Gregersen M. Ethylene glycol poisoning. *Forensic Sci Int* 2005; 155: 179-84.
42. Hess R, Bartels MJ, Pottenger LH. Ethylene glycol: an estimate of tolerable levels of exposure based on a review of animal and human data. *Arch Toxicol* 2004; 78: 671-80.
43. Spencer PJ. New toxicity data for the propylene glycol ethers - a commitment to public health and safety. *Toxicol Lett* 2005; 156: 181-8.
44. Flowers L, Broder MW, Forsyth C. Toxicological review of acetone (CAS No. 67-64-1). In: *Integrated Risk Information System (IRIS)* [Internet]. Washington (DC): United States Environmental Protection Agency. Dosegljivona: <http://www.epa.gov/IRIS/subst/0128.htm>
45. Arts JH, Mojet J, van Gemert LJ, et al. An analysis of human response to the irritancy of acetone vapors. *Crit Rev Toxicol* 2002; 32: 43-66.
46. Duarte-Davidson R, Courage C, Rushton L, et al. Benzene in the environment: an assessment of the potential risks to the health of the population. *Occup Environ Med* 2001; 58: 2-13.
47. Carletti R, Romano D. Assessing health risk from benzene pollution in an urban area. *Environ Monit Assess* 2002; 80: 135-48.
48. Ahmad Khan H. Benzene's toxicity: a consolidated short review of human and animal studies. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26: 677-85.
49. Whysner J, Reddy MV, Ross PM, et al. Genotoxicity of benzene and its metabolites. *Mutat Res* 2004; 566: 99-130.
50. Snyder R. Benzene and leukemia. *Crit Rev Toxicol* 2002; 32: 155-210.
51. Filley CM, Halliday W, Kleinschmidt-DeMasters BK. The effects of toluene on the central nervous system. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 2004; 63: 1-12.
52. Kafferlein HU, Goen T, Angerer J. Musk xylene: analysis, occurrence, kinetics, and toxicology. *Crit Rev Toxicol* 1998; 28: 431-76.
53. Kearney CA, Dunham DB. Gasoline vapor exposures at a high volume service station. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986; 47: 535-9.
54. Poon R, Chu I, Bjarnason S, et al. Short-term inhalation toxicity of methanol, gasoline, and methanol/gasoline in the rat. *Toxicol Ind Health* 1995; 11: 343-61.
55. Lykke AW, Stewart BW. Fibrosing alveolitis (pulmonary interstitial fibrosis) evoked by experimntal inhalation of Gasoline vapours. *Experientia* 1978; 34: 498.
56. Halder CA, Holdsworth CE, Cockrell BY, et al. Hydrocarbon nephropathy in male rats: identification of the nephrotoxic components of unleaded gasoline. *Toxicol Ind Health* 1985; 1: 67-87.
57. Short BG, Steinhagen WH, Swenberg JA. Promoting effects of unleaded gasoline and 2,2,4-trimethylpentane on the development of atypical cell foci and renal tubular cell tumors in rats exposed to N-ethyl-N-hydroxyethyl-nitrosamine. *Cancer Res* 1989; 49: 6369-78.
58. MacFarland HN, Ulrich CE, Holdsworth CE. A chronic inhalation study with unleaded gasoline vapor. *J Am Col Toxicol* 1984; 3: 231-48.
59. Standeven AM, Blazer DG, 3rd, Goldsworthy TL. Investigation of antiestrogenic properties of unleaded gasoline in female mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 127: 233-40.



Marija Jamšek<sup>1</sup>, Lucija Šarc<sup>2</sup>

# Diagnostika in zdravljenje zastrupitev z organskimi topili

## *Diagnostics and Treatment of Organic Solvents Poisoning*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** ogljikovodiki – zastrupitev, topila

Organska topila so po svoji kemični sestavi zelo heterogena skupina kemikalij in se običajno uporabljajo v obliki zmesi. Pogosto vsebujejo tudi toksične nečistoče ali dodatke. Toksičnost topila je odvisna od vrste in njegove sestave ter od načina in časa izpostavljenosti. Pri obravnavi bolnika oziroma oceni resnosti stanja moramo poleg toksikoloških lastnosti topila upoštevati tudi njegove fizikalne lastnosti. Diagnozo zastrupitve postavimo na podlagi anamnestičnih podatkov, kliničnega pregleda in osnovnih laboratorijskih preiskav. V primeru zaužitja topila moramo vedno oceniti, ali bolnika bolj ogroža možna aspiracija ali pa sistemska toksičnost topila. Na osnovi te ocene se tudi odločamo glede indikacije in načina dekontaminacije prebavne cevi. V večini primerov je zdravljenje simptomatsko. V prispevku so podana tudi priporočila o triazi bolnikov oziroma mestu zdravljenja oseb, izpostavljenih organskim topilom.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** hydrocarbons – poisoning, solvents

Organic solvents are a heterogeneous group of chemicals with different chemical structures which are usually used in the form of mixtures. They often contain toxic impurities or additives. Their toxicity depends on the solvent type and composition, as well as its route of administration and duration of exposure. During patient assessment, the physician has to consider the toxicity characteristics of the solvent, along with its physical and chemical properties. The diagnosis of organic solvents poisoning should be based on the patient's medical history, clinical examination and basic laboratory findings. After oral exposure, the patient's health may also be threatened by solvent aspiration. A proper differentiation between systemic toxicity and risk of solvent aspiration is crucial for choosing an appropriate method to decontaminate the gastrointestinal tract. In most cases of organic solvents poisoning, symptomatic treatment is sufficient. The article also presents triage recommendations for patients poisoned by an organic solvent.

---

<sup>1</sup> Prim. Marija Jamšek, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>2</sup> Mag. Lucija Šarc, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

## UVOD

Organska topila (OT) so po kemični sestavi zelo heterogena skupina kemikalij, večina od njih so ogljikovodiki in njihovi derivati. Njihova skupna lastnost je, da topijo organske spojine. Uporabljajo se v kemični industriji, kozmetiki, kot gorivo, čistila ali topilo za lake in barve, vsebujejo jih lahko tudi pesticidna sredstva. Z njimi se srečujemo tako na delovnem mestu kot v bivalnem okolju, nekatera od njih so tudi zlorabljajo (vdihavanje topila – angl. *sniffing*). Pogosto gre za zmesi več ogljikovodikov, npr. nitrozredčilo, Stoddardovo topilo (beli špirit, white spirit), Solvesso, ligroin. Topila pogosto vsebujejo določen odstotek bolj ali manj toksičnih nečistoč ali dodatkov, v motornem bencinu sta to svinčev tetraetil in benzen.

Dobrih epidemioloških podatkov o zastrupitvah z OT v Sloveniji ni. Problematično je predvsem zajemanje statističnih podatkov o tovrstnih zastrupitvah. Zastrupitev se lahko statistično prikaže pod diagnozo, npr. aspiracijska pljučnica, kemični bronhitis ali dermatitis, polinevropatija. Tudi pri kronični izpostavljenosti zastrupitve z OT pogosto ne prepoznamo oziroma je ne opredelimo kot tovrstno zastrupitev. Po podatkih Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije je bilo v letih 1988 do 1995 v Sloveniji zaradi naključne zastrupitve z organskimi topili v bolnišnico sprejetih 208 bolnikov. Med njimi so bili najpogosteje zastopani otroci, mlajši od pet let (37%), ter od petega do štirinajstega leta (34%). Pri majhnih otrocih gre običajno za naključne zastrupitve zaradi neustrezno shranjenih topil, pri mladoletnikih in mlajših odraslih so pogoste zlorabe zaradi vdihavanja topil, pri odraslih pa se naključnim pridružijo še namerne zastrupitve in zastrupitve na delovnem mestu.

Klinična slika, zdravljenje in preventivni ukrepi so odvisni od fizikalno-kemičnih lastnosti topila, načina in resnosti zastrupitve, časa izpostavljenosti ter okoliščin, v katerih je prišlo do zastrupitve. Pri oceni nevarnosti oziroma toksičnosti OT so nam lahko v veliko pomoč nevarnostne oznake z etikete na embalaži, na delovnem mestu pa tudi podatki z varnostnega lista posameznega topila.

## VRSTE ORGANSKIH TOPIL

Organska topila lahko delimo na različne načine, glede na njihovo uporabo (industrijska oziroma profesionalna topila, topila v splošni uporabi), njihove fizikalno-kemične ali glede na toksične lastnosti.

S toksikološkega vidika je dobro, da ločimo naslednje skupine organskih topil:

- petrolejske derivate (alifatska topila): petrol-eter, motorni bencin, nafta, beli špirit (white spirit), kerozin, dizelsko olje, mineralno olje, petrolatum, mazivo mineralnega izvora;
- aromatske ogljikovodike: benzen, ksilen, toluen, stiren;
- halogenirane ogljikovodike: trikloroeten, trikloroetan, tetrakloroogljik, freoni (1–3).

Lastnosti organskih topil pa imajo tudi:

- terpeni: terpentin, rastlinska eterična olja;
- alkoholi: metanol, etanol, propanol;
- druge spojine: glikoli, aldehidi, etri, estri, benzilbenzoat itd.,

ki pa jih v tem prispevku ne bomo posebej obravnavali (2, 4).

## TOKSIČNOST

Toksičnost OT je zelo različna. Odvisna je od načina in časa izpostavljenosti ter vrste oziroma sestave topila. Poleg toksikoloških lastnosti topila moramo poznati tudi njegove fizikalne lastnosti, kot so viskoznost, površinska napetost in hlapnost (1, 5, 6). Pri akutni izpostavljenosti sta aspiracija OT in vdihavanje hlapov najpogostejši vzrok za resnejšo obolenost ali celo smrt.

### Toksičnost glede na način vnosa

Organska topila lokalno dražijo kožo, oči in sluznice dihal ter prebavne cevi. Aspiracija OT pa povzroča kemični pnevmonitis, pljučni edem ali aspiracijsko pljučnico. Nekateri petrolejski derivati (petroleter, bencin, kerozin), benzen in terpentin zaradi nizke viskoznosti (pod 35 SSU – Saybolt Seconds Universal pri 37,8 °C) in površinske napetosti v primeru zaužitja ali bruhanja predstavljajo veliko nevarnost za aspiracijo in poškodbo pljuč (7). Pri topilih z viskoznostjo nad 60 SSU (dizel-

sko olje) je tveganje za aspiracijo manjše, pri viskoznosti nad 100 SSU (vazelina, mazava mineralna olja, parafinski vosek) pa ni nevarnosti za aspiracijo (3, 7, 8). Parenteralni vnos, npr. injiciranje, že samo ml topila z visokotlačno pištolo v kožo, podkožje in mišice na delovnem mestu, lahko lokalno povzroči vnetje in kolikvacijsko nekrozo tkiva, kar lahko vodi v celulitis in absces. Obstaja resna nevarnost podcenjevanja tovrstnih poškodb, ker v prvih urah na mestu aplikacije topila pogosto še ni pomembnih znakov ali simptomov. Tovrstna poškodba rok lahko vodi do trajnih posledic oziroma invalidnosti (3).

Organska topila pri vdihavanju hlapov, stiku s kožo ali pri zaužitju lahko povzročajo sistemsko toksičnost. Večina topil ima nespecifične sistemske učinke na osrednji živčni sistem (OŽS) in srce. Povzročajo depresijo ali ekscitacijo OŽS ter senzibilizacijo miokarda za endogene kateholamine, ki delujejo aritmogeno na miokard.

Mnoga organska topila (npr. aromatski in halogenirani ogljikovodiki, metanol, etilen glikol) imajo tudi bolj specifične sistemske učinke, ki se pogosto pokažejo z latenco več ur ali dni po izpostavljenosti in so večinoma posledica delovanja njihovih toksičnih presnovkov. Okvarijo lahko posamezne organe ali pa več organskih sistemov hkrati.

Visoke koncentracije hlapov in par OT v atmosferskem zraku lahko v pljučih izpodrinejo alveolarni kisik. V tem primeru OT poleg specifične sistemske toksičnosti povzročajo tudi hipoksemijo in hipoksijo tkiv.

## **Toksičnost posameznih skupin organskih topil**

### **Petrolejski derivati**

Petrolejski derivati se pridobivajo s frakcionirano destilacijo iz surove nafte. Vsebujejo različne mešanice alifatskih ogljikovodikov. Največjo nevarnost za aspiracijo predstavljajo derivati z nizko viskoznostjo in površinsko napetostjo: petroleter, bencin, beli špirit (white spirit), kerozin in dizelsko motorno gorivo. Nasprotno pa so viskozni derivati z visoko površinsko napetostjo, kot so olja za mazanje, vazelina (petrolatum), parafinski vosek in asfalt, malo toksični ali praktično netoksični. Petrolejski derivati se na splošno

slabo absorbirajo iz prebavil, v nasprotju z večino OT pa relativno slabo tudi skozi kožo. Sistemski učinek lahko pričakujemo le po zaužitju večjih količin derivatov, pri vdihavanju visokih koncentracij hlapov ali dolgotrajnejši izpostavljenosti. Povzročajo motnje zavesti in motnje srčnega ritma zaradi senzibilizacije miokarda za endogene kateholamine. Pridetost ledvic, jeter in kostnega mozga je običajno posledica kronične izpostavljenosti zaradi dodatnih strupenih primesi oziroma nečistoč, kot so benzen, svinčev tetraetil, pesticidi in drugih.

Na splošno velja, da zaužitje petrolejskega derivata v odmerku manj kot 1–2 ml/kg telesne mase ne povzroči pomembne sistemske toksičnosti, večja količina pa običajno sproži spontano bruhanje. Aspiracija le nekaj ml bencina ali pa intravensko injiciranje majhne količine lahko povzroči hudo poškodbo pljuč (1–3, 5).

### **Halogenirani ogljikovodiki**

Halogenirani ogljikovodiki so zaradi svoje toksičnosti ter obstojnosti v okolju in bioloških sistemih v splošni uporabi prepovedani, omejuje pa se tudi njihova profesionalna uporaba (npr. topila na osnovi tetrakloroogljika, trikloroetilena, freonov). Pri gorenju lahko nastajajo strupeni hlapi in pare npr. fosgen, klorovodik in fluorovodik. Nekatera med njimi so nevarna za ozonski plašč (tetrakloroogljik, freoni). Podobno kot druga organska topila tudi halogenirana OT lokalno dražijo sluznice, kožo in oči. Dobro se absorbirajo iz prebavil, skozi kožo in z vdihavanjem. Nevarnost za aspiracijo ni velika. So zelo topna v maščobah, kopičijo se v maščobnem tkivu in se iz njih sproščajo več mesecev ali let. Poleg nespecifičnega depresornega učinka na OŽS in aritmogenega učinka na miokard imajo ta topila tudi pozne toksične učinke na posamezne organske sisteme, predvsem jetra, ledvice in krvotvorne organe (npr. tetrakloroogljik, trikloroetilen). Diklorometan (metilen klorid) se v organizmu presnavlja v ogljikov monoksid. Nekateri halogenirani ogljikovodiki so tudi kancerogeni (1–3, 7).

### **Aromatski ogljikovodiki**

Aromatski ogljikovodiki imajo izrazit depresorni učinek na OŽS, niso pa močni senzibili-

zatorji miokarda. Nekateri aromatski ogljikovodiki predstavljajo tudi veliko nevarnost za aspiracijo (benzen, toluen). Toksični učinki so lahko posledica vdihavanja hlapov, zaužitja ali pa stika s kožo. Nekatera topila imajo kancerogene lastnosti. Zaradi njihove toksičnosti se njihova splošna uporaba omejuje ali opušča. Znanе so zlorabe toluena z vdihavanjem (angl. *sniffing*) lepil. V pesticidih jih nadomeščajo z manj strupenimi petrolejskimi derivati (1-3, 7).

## **ZNAKI IN SIMPTOMI ZASTRUPITVE**

### **Petrolejski derivati**

Petrolejski derivati imajo predvsem lokalno dražec učinek na oči, kožo, na sluznico prebavne cevi in dihal. Pri aspiraciji se takoj pojavi kašelj, občutek dušenja in nemir, nad pljuči so kasneje slišni difuzni piski in poki, vendar omenjena simptomatika običajno po treh dneh mine. Tudi povišana temperatura se normalizira večinoma po enem dnevu. Pri hujšem poteku se vztrajnemu kašlju pridružijo še tahipneja, dušenje, cianoza, somnolenca, krči in nezavest zaradi sekundarne hipoksemije ter smrt običajno v 24 urah zaradi kemičnega pnevmonitisa, nekardiogenega pljučnega edema ali hipoksije miokarda (1, 3, 5, 7).

Znake sistemske toksičnosti lahko pričakujemo le v primeru zaužitja večje količine derivatov ali pri vdihavanju visokih koncentracij hlapov. Pri zaužitju se pojavi pekoč občutek v ustih in žrelu, slabost in bruhanje, redkeje driska, hemetemeza in melena; zaradi absorpcije pa zmedenost, ataksija, letargija, glavobol, vse stopnje motenj zavesti, krči, motnje srčnega ritma. Smrt je posledica zastoja dihanja ali motenj srčnega ritma, zlasti v primeru zlorabe topila (1, 3, 5, 7).

Kronično vdihovanje petrolejskih derivatov na delovnem mestu ali pri zlorabi povzroči omotico, nemoč, izgubo telesne teže, anemijo, nervozo, bolečine v okončinah in parestezije (9).

### **Halogenirani ogljikovodiki**

Halogenirani ogljikovodiki pri pomembni izpostavljenosti povzročajo predvsem krče,

motnje srčnega ritma, okvaro jeter in ledvic. Posamezni halogenirani ogljikovodiki lahko dajo tudi bolj specifično simptomatiko, v veliki meri zaradi toksičnih presnovkov. Primeri takih topil so npr. tetraklorometan, trikloroetilen, diklorometan.

Tetraklorometan (tetrakloroogljik,  $CCl_4$ ) pri akutni izpostavljenosti povzroči depresijo OŽS in gastrointestinalno simptomatiko, možne so tudi motnje srčnega ritma. Po latenci enega do več dni pride do okvare jeter (zlatenice) in ledvic (oligurije, anurije, uremije). Smrt nastopi zaradi respiratorne odpovedi, ventrikularne fibrilacije ali kardiovaskularnega kolapsa. Pri kronični izpostavljenosti so znaki manj izraziti: utrujenost, slabost, anoreksija, anemija, izguba spomina, motnje vida, parestezije, tremor, dermatitis. Pri dolgotrajnejšem vdihavanju lahko pride do trajnih okvar zdravja. Možen je rakotvoren učinek (1, 4, 5, 9).

Trikloroetilen draži oči, kožo, sluznico prebavne cevi in dihal, lahko povzroči pljučni edem. Znaki sistemske toksičnosti so: glavobol, omotica, evforija, halucinacije, zaspanost, disfagija, parestezije, krči, nezavest, motnje srčnega ritma, cirkulatorni kolaps, okvara jeter in ledvic, zastoj dihanja. Pri kronični izpostavljenosti se pojavi utrujenost, rdečica, bruhanje, okvara jeter in ledvic, motnje vida (okulomotorna paraliza in paraliza trigemina), izguba sluha in spomina. Lahko povzroči trajne okvare zdravja, močen je rakotvoren učinek (1, 4, 5, 7, 9).

Diklorometan draži oči, kožo in močno draži sluznico prebavne trakta. Akutna izpostavljenost ima lahko narkotičen učinek. Visoke koncentracije povzročajo depresijo OŽS in respiratorno insuficienco. Drugi znaki izpostavljenosti so še zaspanost, evforija, agitacija, utrujenost, motnje v spanju, parestezije po okončinah, krči, pljučni edem, motnje srčnega ritma (tahikardija), senzibilizacija miokarda, slabost, bruhanje, anemija, hemoliza, okvara jeter in ledvic, pankreatitis. Pri dolgotrajnejši izpostavljenosti so možne tudi slušne in vidne halucinacije ter rakotvoren učinek (1, 4, 5, 7, 9).

### **Aromatski ogljikovodiki**

Aromatski ogljikovodiki pri pomembni akutni izpostavljenosti povzročajo predvsem depre-

sijo OŽS, benzen in toluen pa pri kronični izpostavljenosti tudi anemijo zaradi depresije kostnega mozga.

Benzen lokalno draži oči, kožo in dihala. Pri zaužitju povzroči bruhanje, bolečine v trebuhu, zaradi aspiracije se lahko razvije toksični pnevmonitis. Znaki sistemske toksičnosti pri vdihavanju večjih koncentracij hlapov ali zaužitju večje količine topila so zaspanost, omotica, zmedenost, tahikardija, tremor, hiperrefleksija in hipertonus mišičja (za razliko od petrolejskih derivatov, kjer opazujemo predvsem nezavest z arefleksijo) in depresija osrednjega živčevja. Pri kronični izpostavljenosti se pojavi glavobol, omotica, razdražljivost, utrujenost, anoreksija, okvara kostnega mozga (pancitopenija, aplastična anemija) in imunskega sistema, okvara jeter in ledvic. Benzen ima dokazan kancerogen učinek za človeka (levkemija), lahko povzroči tudi dedne genske okvare (1, 4, 5, 7, 9).

Ksilen (običajno zmes izomer 1,2-, 1,3- in 1,4-dimetilbenzena) lokalno draži oči, kožo in sluznice. Znaki sistemske toksičnosti so: omotica, oslabeledost, evforija, glavobol, slabost, bruhanje, stiskanje v prsih, pri večji izpostavljenosti motnje vida, tremor, depresija dihanja, ventrikularne motnje srčnega ritma s fibrilacijo, pljučni edem (lahko z zakasnitvijo do 72 ur), paraliza, nezavest, konvulzije. Pred nastopom nezavesti je lahko prisotna huda vznemirjenost ali delirij. Pride lahko do okvare ledvic in jeter. Dolgotrajnejša izpostavljenost povzroči dermatitis, prehodno okvaro oči, zmedenost, omotico, glavobol, izgubo spomina, tremor, anoreksijo, tinitus, okvaro ledvic in jeter ter anemije (1, 4, 5, 7, 9).

Toluene (metilbenzen) draži oči, kožo, sluznico dihal in prebavil. Znaki sistemske toksičnosti so: glavobol, utrujenost, ekscitacija/depresija OŽS, halucinacije, ataksija, krči, nezavest, hipoksija, motnje srčnega ritma, kemični pnevmonitis, depresija dihanja, slabost, bruhanje, elektrolitske motnje. Pri zaužitju lahko zaradi aspiracije povzroči poškodbo pljuč. Pri dolgotrajnejši ali ponavljajoči se izpostavljenosti se lahko pojavi dermatitis, mišična nemoč, bolečina, slabost, bruhanje, renalna tubularna acidoza, odpoved ledvic in jeter, periferna senzorično-motorična nevropatija, tremor, čustvena labilnost, izguba spomina, napredujoča ireverzibilna encefalopatija

s kognitivnimi motnjami, cerebelarna ataksija, lahko škoduje nerojenemu otroku (1, 3–5, 7).

## DIAGNOSTIČNI POSTOPEK

Akutna zastrupitev z znanimi OT običajno ne pomeni večjega diagnostičnega problema. Nasprotno pa pri kroničnih oziroma poklicnih zastrupitvah s topili pogosto zelo težko dokazujemo vzročno povezanost med škodljivimi učinki topila in bolnikovimi zdravstvenimi težavami. Poleg osnovnih laboratorijskih preiskav: krvne slike, elektrolitov, jetrnih in ledvičnih testov, napravimo še plinsko analizo arterijske krvi in pregledni rentgenogram prsnih organov ter elektrokardiogram (EKG). V določenih primerih so potrebne še dodatne preiskave, kot so testi pljučnih funkcij, elektroencefalografija (EEG), elektromiografija (EMG), računalniška tomografija (CT) ali magnetnoresonančno slikanje (MR) glave in ultrazvok (UZ) trebuha. Tetrakloroogljik in trikloroetilen sta pri zaužitju zaradi radionepreprostnosti vidna tudi na pregledni rentgenski sliki trebuha (2, 3, 5, 7).

V bioloških vzorcih (kri, urin, izdihan zrak) sicer določen čas po izpostavljenosti lahko dokazujemo prisotnost topila ali pa njegovih presnovkov v organizmu, vendar nam te analize večinoma služijo le za naknadno potrditev izpostavljenosti/zastrupitve. Zaradi zahtevnosti in zamudnosti postopkov rezultatov analiz ne moremo uporabiti v diagnostično-terapevtske namene pri akutni zastrupitvi. Pri poklicni izpostavljenosti delamo tudi meritve koncentracij OT v zraku na delovnem mestu.

Določanje koncentracije petrolejskih derivatov v krvi in urinu pri akutnih zastrupitvah nima praktičnega pomena. Določanje derivatov ali njihovih presnovkov v krvi, urinu ali izdihanem zraku se lahko uporabljajo le za biološki nadzor (angl. *monitoring*) na delovnem mestu (1, 7, 10).

Halogenirane in aromatske ogljikovodike lahko dokažemo v urinu in krvi neposredno po izpostavljenosti visokim koncentracijam, vendar je preiskava brez kliničnega pomena. Pri kronični izpostavljenosti lahko nekatere presnovke določamo le v posebnih laboratorijih. V urinu pri toluenu dokazujemo hipurično kislino in benzoilglukuronat, pri ksileni



metilhipurično kislino, pri benzenu fenol ter pri trikloroetilenu trikloroetanol in trikloroocetno kislino (7). Presnovki niso vedno specifični za posamezno topilo, tako dobimo npr. povišane vrednosti fenola v urinu pri zastrupitvi z benzenom in s fenolom. Povišane vrednosti karboksihemoglobina v krvi dokažemo pri zastrupitvi z diklorometanom ali s plinom ogljikov monoksid, pa tudi pri hudih kadilcih (5).

## TRIAŽA BOLNIKOV

O mestu zdravljenja bolnika se odločamo na osnovi pridobljenih anamnestičnih in heteroanamnestičnih podatkov in ocene kličnega stanja bolnika. Pogosto odločitev ni lahka, ker nimamo vseh podatkov o vrsti topila in okoliščinah zastrupitve. Zato tudi realna ocena resnosti zastrupitve/izpostavljenosti ni vedno možna. Prav tako se ne moremo in ne smemo zanašati samo na stanje bolnika v času pregleda. Vsakega bolnika v primeru pomembne izpostavljenosti OT opazujemo 4–6 ur. V določenih primerih se simptomatika lahko razvije z zakasnitvijo več ur ali dni (kemični pnevmonitis, sistemska toksičnost zaradi toksičnih presnovkov topila ali nečistoč v topilu). Obravnava v domačem okolju je možna, ko gre za asimptomatskega bolnika po zaužitju majhne količine OT, ki mu lahko zagotovimo ustrezen nadzor doma, vendar ne v primeru zlorabe otroka ali poskusa samomora.

Takojšen sprejem v bolnišnico je potreben pri:

- simptomatskem otroku s patološko rentgensko sliko pljuč ob sprejemu,
- samomorilnem bolniku,
- zaužitju velike količine topila,
- simptomatskem bolniku s hipoksemijo brez vidnih rentgenskih sprememb na pljučih,
- bolniku z znatnimi spremembami na rentgenski sliki pljuči.

Naknaden sprejem po ambulantnem opazovanju 6 ur je potreben:

- če se pri asimptomatskem otroku z blagimi spremembami na rentgenski sliki pojavijo simptomi,
- če blagi simptomi pri otroku z normalnim rentgenogramom ne izzvenijo,

- pri asimptomatski odrasli osebi, pri kateri se pojavijo simptomi zaradi toksičnih primesi (katran, klorirani ogljikovodiki),
- za vse bolnike, ki jih ne moremo varno nadzorovati doma.

Po 6 urah opazovanja gredo lahko domov:

- asimptomatski otroci z normalno rentgensko sliko pljuči,
- asimptomatski otroci z blagimi spremembami na pljučih, ki niso postali simptomatski (1).

## ZDRAVLJENJE

### Splošni ukrepi

Zagotoviti in vzdrževati moramo osnovne življenjske funkcije. Poskrbeti moramo predvsem za zadostno oksigenacijo, če je potrebno, tudi umetno ventiliramo. Simptomatskega bolnika moramo vedno aktivno nadzorovati zaradi možnosti poslabšanja stanja. Nastavimo intravenski kanal in zagotovimo EKG-nadzor.

### Dekontaminacija prebavne cevi

Bruhanja ne izzivamo niti ne dajemo piti vode zaradi nevarnosti aspiracije. Pri zaužitju OT praviloma ne izpiramo želodca niti ne dajemo aktivnega oglja zaradi nevarnosti aspiracije. Izjemoma izpiramo želodec oziroma poaspiriramo želodčno vsebino v prvi uri po zaužitju velike količine petrolejskih derivatov ali če vsebujejo zelo toksične primese (npr. težke kovine, pesticide). Prav tako izpiramo želodec v primeru zaužitja zelo strupenih topil, kot sta tetrakloroogljik in benzen. Pri tem moramo poskrbeti za ustrezno zaščito dihalnih poti.

Aktivnega oglja praviloma ne dajemo, ker lahko izzovemo bruhanje in povzročimo aspiracijo. Damo ga le v primeru zaužitja zelo toksičnih kloriranih ali aromatskih ogljikovodikov ali če so topilu primešani toksični dodatki (npr. pesticide). Odvajal ne smemo uporabljati rutinsko. Pitje mleka je kontraindicirano, ker pospeši absorpcijo topila (1, 2, 4, 5, 7).

### Simptomatsko zdravljenje

Zelo pomembno je simptomatsko in podporno zdravljenje (kisik, antiemetiki, inhalacija kardioselektivnih bronhodilatatorjev, npr. salbutamol), izogibati pa se moramo

sistemskim simpatikomimetikom (npr. adrenalinu) zaradi možnosti senzibilizacije miokarda za endogene kateholamine.

Antibiotike dajemo le pri dokazani bakterijski okužbi ali pa pri večanju infiltratov, levkocitozi ali vztrajni temperaturi po 24 do 48 urah. Učinkovitost glukokortikoidov ni dokazana in jih zato ne dajemo rutinsko, morda le kot dodatno terapijo pri bronhospazmu (6, 7). V primeru lokalnega injiciranja je potrebna kirurška obravnava (3, 7).

Zelo pomembna je pravilna interpretacija rentgenograma prsnih organov. Zavedati se moramo, da imamo pri asimptomatskem bolniku lahko že patološki rentenogram pljuč, obratno pa v prvih urah pri simptomatskem bolniku še normalno sliko. Spremembe na rentgenogamu ne sledijo izboljšanju klinične slike, vztrajajo lahko tudi več tednov ali mesecev (1). Ne zdravimo rentgenske slike, ampak bolnika.

### Specifično zdravljenje

Specifičnih antidotov ni. Izjema je le topilo diklorometan, ki se presnavlja v ogljikov monoksid. V primeru pomembnega porasta koncentracije karboskihemoglobina v krvi dajemo 100 % kisik preko OHIO-maske. Specifične antidote uporabljamo tudi v primerih, ko topilo vsebuje pomembno količino primesi oziroma dodatkov, za katere pa so na razpolago ustrezni antidoti (npr. za anilin, težke kovine, nekatere pesticide) (1, 2, 5, 10, 11). Hemodializa in hemoperfuzija ne pospešita izločanja OT iz telesa. Dializa je indicirana le pri ledvični odpovedi (2, 5, 11).

## ZAKLJUČEK

Pri obravnavi oseb, ki so bile izpostavljene ali pa so se zastrupile z organskimi topili, je zelo pomembna pravilna ocena resnosti stanja, saj so od tega odvisni vsi nadaljnji diagnostični in terapevtski ukrepi. Zelo pomembni so dobri anamnestični podatki o okoliščinah zastrupitve/izpostavljenosti in o vrsti topila. Poleg toksičnih lastnosti topila moramo poznati tudi njihove fizikalne lastnosti. V primeru zaužitja moramo vedno oceniti, ali bolnika bolj ogroža možna aspiracija ali pa sistemska toksičnost topila. Aspiracija je lahko posledica samega zaužitja topila, spontanega bruhanja po zaužitju ali pa nezaščitene dihalne poti pri dekontaminaciji prebavne cevi z izzivanjem bruhanja, pri izpiranju želodca in dajanju aktivnega oglja. Za dekontaminacijo prebavnega trakta se odločimo le izjemoma, ko je količina in toksičnost topila oziroma njegovih primesi tako velika, da lahko pričakujemo pomembno sistemsko toksičnost. Pri tem moramo upoštevati tudi čas zaužitja in pred posegom ustrezno zaščititi dihalne poti.

Pri kronični zastrupitvi je najvažnejši ukrep preprečevanje nadaljnje izpostavljenosti z ustreznimi zaščitnimi ukrepi. Posameznik pogosto niti ne zazna manjših prekoračitev dovoljenih koncentracij topila na delovnem mestu ali pa se sčasoma nanje navadi, kar pa skozi daljše obdobje lahko škodljivo vpliva na njegovo zdravje. Na takšnih delovnih mestih so zato nujne redne periodične meritve koncentracij topil v delovnem okolju in občasni sistematski pregledi delavcev.

## LITERATURA

1. Dart RC. Medical Toxicology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
2. Možina M, Jamšek M. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. Interna medicina. 3rd ed. Ljubljana: Littera Picta; 2005. p. 1444–507.
3. Viccellio P. Emergency Toxicology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
4. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
5. Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL, et al. Poisoning and drug overdose. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2007.
6. Erickson TB, Ahrens WR, Aks SE, et al. Pediatric toxicology: Diagnosis and Management of the Poisoned Child. New York: McGraw-Hill; 2005.
7. POISINDEX System [CD-ROM]. Vol. 137 Greenwood Village: Thompson Micromedex; 2008.

8. Brent J, Wallace KL, Burkhardt KK, et al. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.
9. True BL, Dreisbach RH. *Dreisbach's Handbook of Poisoning: Prevention, Diagnosis and Treatment*. 13th ed. London: The Parthenon Publishing Group; 2002.
10. Jamšek M. Ukrepi pri sumu na zastrupitev oziroma zastrupitvi z organskimi topili na delovnem mestu. In: Strokovni posvet. Organska topila v delovnem okolju. ZZD – Sekcija za medicino dela; 1997 May 23–24; Rogaška Slatina, Slovenia. 1997. p. 103–8.
11. Jamšek M, Šarc L. *Nevarne kemikalije: simptomi in znaki, prva pomoč in zdravljenje zastrupitev*. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2007.

Prejeto 15. 10. 2008

Simona Kirbiš<sup>1</sup>, Andreja Sinkovič<sup>2</sup>

# Zastrupitve z gobami

## *Mushroom Poisoning*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** goba zastrupitev, mikotoksini, amanitini, muskarin, psilocibin

V naših krajih raste približno 200 vrst užitnih in kakšnih petdeset bolj ali manj strupenih gob. Zastrupitve z gobami razvrščamo v različne sindrome glede na njihove strupe, značilne simptome in klinično sliko. V primerih, kjer strupene učinkovine še niso dovolj poznane, sindrome še vedno imenujemo po značilnih zastrupitvenih sindromih. V preglednem članku želimo predstaviti skupine gob, ki povzročajo posamezen sindrom, farmakokinetiko in farmakodinamiko strupa, ki ga gobe določene vrste vsebujejo, klinično sliko zastrupitve ter zdravljenje. Predstavili bomo amatoksin, orelanin, muskarin, ibotenski, koprinski, giromitrinski, gastrointestinalni in psilocibinski sindrom.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** mushroom poisoning, mycotoxins, amanitins, muscarine, psilocybine

There are about 200 different types of edible mushrooms and some 50 types of more or less poisonous mushrooms in Slovenia. Depending on the toxin and clinical presentation, mushroom poisoning is classified into various syndromes. This article presents a review of the mushroom groups causing individual poisoning syndromes and the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the toxins, as well as the clinical presentation and treatment of the syndromes. The amatoxin, orellanine, muscarin, ibotenic, coprine, gyromitrin, gastrointestinal and psilocybin syndromes are described.

---

<sup>1</sup> Mag. Simona Kirbiš, dr. med., Oddelek za internistično intenzivno terapijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.

<sup>2</sup> Prof. dr. Andreja Sinkovič, dr. med., svetnica, Oddelek za internistično intenzivno terapijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.

## UVOD

V naših krajih raste približno 200 vrst užitnih in kakšnih petdeset bolj ali manj strupenih gob. Zastrupitve z gobami razvrščamo v različne sindrome glede na njihove strupe, značilne simptome in klinično sliko. Včasih so sindrome poimenovali po vrsti strupene gobe (npr. panterinski sindrom), sodobnejše pa je poimenovanje po strupih v gobah. Različne vrste gob lahko vsebujejo enake strupe, npr. amatoksini so v mušnicah (lat. *Amanita* (A.)), dežničkih (lat. *Lepiota*), kučmicah (lat. *Galerina*) in luskinčkih (lat. *Pholiotina*) in ne le v zeleni mušnici (lat. *A. phalloides*). V primerih, kjer strupene učinkovine še niso dovolj poznane, sindrome še vedno označujemo po značilnih zastrupitvenih sindromih (npr. hemolitični sindrom pri podvihanki, gastrointestinalni sindrom pri zaužitju številnih različnih gob). Kjer so strupene učinkovine znane, pa takšne sindrome poimenujemo po učinkovini – strupu.

## AMATOKSINSKI SINDROM

### Gobe, ki vsebujejo amatoksine

Največ smrtno nevarnih zastrupitev z gobami je z zeleno mušnico (lat. *A. phalloides*), ki je zelo razširjena v Evropi in je vzrok za kar 90 % smrtnih zastrupitev. Amatoksinski sindrom povzročajo gobe, ki vsebujejo strupene termostabilne oktapeptide amatoksine (amanitin  $\alpha$ ,  $\beta$  in druge). Poleg tega vsebujejo še falotoksine (faloidine) in virotoksine, ki po zaužitju nimajo sistemskih toksičnih učinkov. Amatoksine vsebujejo gobe iz skupin mušnic: zelena mušnica (lat. *A. phalloides*), pomladanska mušnica (lat. *A. verna*), konicasta mušnica (lat. *A. virosa*); dežniček (lat. *Lepiota*); kučmic (lat. *Galerina*) in luskinček (lat. *Pholiotina*) (1).

### Struktura, toksičnost in določanje amatoksina

Amatoksin je ciklični peptid, sestavljen iz osmih aminokislin. Družina amatoksinov ima devet članov, večino najdemo v zelo majhnih količinah oz. v sledovih, tako da k zastrupitvi ne prispevajo veliko. V zeleni mušnici (lat. *A. phalloides*) so strupi sestavljeni iz enake

količine  $\alpha$ -amanitina, kislega  $\beta$ -amanitina in nekaj  $\gamma$ -amanitina (< 10 %). V povprečju vsebuje zelena mušnica 3,5 mg/kg suhe teže amatoksinov. Raziskave so pokazale, da je srednja letalna doza ( $LD_{50}$ ) vseh treh glavnih strupov približno enaka (približno 0,50–0,75 mg/kg suhe teže, odvisno od vrste) (2).

V urinu in serumu določamo amatoksine z imunskimi metodami. Radioimunska metoda (RIA) se uporablja za določanje amatoksina v urinu. Z njo lahko določimo 3 ng amatoksina/ml in ni poznano, da bi prišlo do kakšne navzkrižne reakcije. Uporabljajo se tudi visokoločljivostna tekočinska kromatografija (angl. *high performance liquid chromatography* (HPLC)), masna spektrometrija in fluorometrija, s katerimi lahko določamo koncentracije pod 10 ng/ml, vendar metode niso visoko specifične, saj lahko dajo pozitiven izvid tudi druge snovi (3).

### Toksikokinetika amatoksina

Toksikokinetiko amatoksinov določa njihova nizka molekulska masa (900) in amfilična narava. V prebavilih se hitro absorbira, saj lahko že po 2 urah zaznamo minimalne količine v urinu (2). Amatoksin iz portalnega krvnega obtoka vstopa v jetrno celico. Ta transportni sistem je počasen, vendar dovolj učinkovit, da doseže znotrajcelično koncentracijo, ki zavre encim RNA-polimerazo II.

Strup se izloča z veliko eliminacijsko hitrostjo v žolč, zanj je značilen enterohepatični obtok. Pomen enterohepatičnega obtoka je bil dokazan leta 1973, ko so s pomočjo drenaže skupnega žolčevoda uspeli rešiti psa, ki je bil izpostavljen toksičnemu odmerku amanitina (2). Piqueras je dokazal, da lahko z endoskopsko biliarno drenažo pri ljudeh odstranimo strup in da je to pri ljudeh učinkovito zdravljenje. Enterohepatično cirkulacijo lahko prekinemo tudi z zdravili, in sicer s silibininom, kar se uporablja tudi v zdravljenju (4).

### Toksikodinamika amatoksina

V celicah se  $\alpha$ -amanitin veže na RNA-polimerazo II, ki je znotrajcelični encim, in zavre prepis RNA in s tem prepreči tvorbo beljakovin. Pomembno je, koliko časa je celica izpostavljena amatoksinu. V zgodnji fazi učinek strupa še ni viden, vendar pa povzroči zmanjšanje

RNA, ki je na voljo za prepis, tako da se učinek pokaže šele čez nekaj ur. Ko prične primanjkovati informacij za esencialne beljakovine, pride do točke brez povratka in celica odmre.

RNA-polimeraza II je kompleksen encim, sestavljen iz več enot. Z vezavo  $\alpha$ -amanitina lahko encim še vedno tvori dinukleotide, ne zmore pa tvoriti oligomerov, sestavljenih iz treh ali več enot. Pri zastrupitvi z amatoksinom se encim reaktivira le z odstranitvijo strupa. To je možno z vezalcem strupa, kar pa zaenkrat še ni izvedljivo (2).

### Učinki amatoksina

Amatoksini prizadenejo primarno tri vrste celic: mukozne celice prebavne cevi, jetrne in ledvične tubulne celice. Pri vseh treh tipih celic obstaja enak mehanizem pospešenega transporta strupa v celico preko membrane. Absorpcija v mukozne celice povzroča gastrointestinalno simptomatiko, bruhanje in drisko.

Prvi znak jetrne okvare je hipoglikemija, ki je posledica prekinitve glikogenolize in/ali glukoneogeneze, lahko pa je posledica porasta inzulina v serumu (5). Pri eksperimentalnih živalih je bila smrt posledica hipoglikemije brez nadomeščanja glukoze. Zato je pri vseh zastrupljenih potrebno učinkovito nadomeščanje elektrolitov in glukoze.

Pri številnih zastrupitvah je prišlo do motenj v strjevanju krvi, vključno z diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIK), ki je bila povezana tudi z nadaljnjo okvaro ledvic. Gre za podaljšan čas strjevanja krvi, predvsem je podaljšan protrombinski čas. Posledica so krvavitve v prebavno cev. Odraž odmiranja jetrnih celic so povišane transaminaze (aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT)), kar je diagnostično kot tudi prognostično pomembno. Bilirubin poraste šele tretji dan. Pri hudih zastrupitvah se pojavi nato še hepatična encefalopatija, ki lahko privede do hepatične kome.

Akutna ledvična odpoved pri hujših zastrupitvah se pojavi v pozni fazi in gre v sklop hepatorealnega sindroma. Neposreden učinek amatoksina na ledvične celice je še vedno nepojasnen. Simptomi in znaki, ki so povezani z visoko umrljivostjo, so: koma (100%), oligurija/anurija (70%), protrombinski čas (aPC) <30% (96%), transaminaze >2000 E/ml

(92%). Danes je smrtnost pri zastrupitvi z zeleno mušnico 10–20% (2).

### Klinična slika, postavitev diagnoze in prognoza pri zastrupitvi z mušnicami (*Amanita spp*)

Za mušnice je značilno latentno obdobje; prvi simptomi zastrupitve z mušnicami (prva faza) se pojavijo šele po 6–24 urah (običajno znotraj 8–12 ur in redko po več kot 48 urah). Pri zaužitju mešanice različnih gob, vključno tistih z amatoksini, zgodnja gastrointestinalna simptomatika drugih skupin gob zamaskira učinek amatoksina. V prvi, gastrointestinalni fazi se pojavijo bruhanje, bolečine v trebuhu, slabost in driska, ki povzročijo dehidracijo in oligurijo ter elektrolitske motnje. Dolgotrajna driska v tem obdobju je posebno značilna za zastrupitev z amatoksini (6). V drugi fazi, ki traja 12–36 ur, se pojavijo motnje v strjevanju krvi, predvsem podaljšanje protrombinskega časa. V tretji fazi, ki traja 12–24 ur, pride do navideznega izboljšanja klinične slike, vendar pa se poveča aktivnost transaminaz (ALT, AST) in bilirubina, kar kaže na začetek jetrne nekroze. Zadnja, četrta faza se kaže s klinično sliko jetrne odpovedi, encefalopatije in akutno ledvično odpovedjo. Pojavijo se notranje krvavitve, ki še poslabšajo klinično sliko in pospešijo smrt. Brez presaditve jeter bolniki umrejo v 5–8 dneh, lahko pa tudi po dvajsetem dnevu zaradi akutne jetrne odpovedi (7).

Obstajajo tudi fizikalne in imunološke metode za določanje amanitina, vendar gre za slabo korelacijo med koncentracijo amanitina v urinu in serumu ter težo zastrupitve z amanitinom (2). Za postavitev diagnoze ali suma na zastrupitev z zeleno mušnico je odločilna klinična slika.

Eksperimentalne raziskave na živalih so pokazale, da kratko latentno obdobje (6–9 ur) pomeni hujšo zastrupitev in zaužitje velikih količin amanitina (7). Za prognozo je prav tako pomemben protrombinski čas, predvsem hitrost podaljševanja. Padec protrombinskega časa (<10% v 48 urah) ob hitrem porastu transaminaz (AST, ALT >2000 E/l) ali bilirubina (>50  $\mu$ mol/l) pomeni slabšo prognozo.

## Zdravljenje

Prvi ukrep je temeljita odstranitev ostankov zelene mušnice iz prebavil z izpiranjem želodca. Izpirek shranimo za morebitno analizo trosov. Nato je pomembna adsorbcija na aktivno oglje, ki ga dajemo vsakih 2–6 ur prve tri dni, zaradi prekinitve enterohepatičnega obtoka amanitina. Kot protistrup uporabljamo sili-binin (5 mg/kg telesne teže na 6 ur) in kristalni penicilin (500.000 IE/kg/dan), ki kompetativno zavirata privzem amanitina v jetrne celice. Plazmafereza se kot metoda pospešene eliminacije že absorbiranega amanitina iz telesa zelo redko uporablja, učinkovita je le v prvih šestih urah po zaužitju amanitina. Potrebno je simptomatsko zdravljenje, kot so ustrezna hidracija z infuzijami tekočin, spazmoanalgetiki pri hudih trebušnih bolečinah, sveže zmrznjena plazma in koncentriati koagulacijskih dejavnikov pri motnjah koagulacije ter simptomatično zdravljenje hepatične encefalopatije. Pri grozeči dokončni odpovedi jeter je nujno pravočasno sprožiti postopek za presaditev jeter, saj bolnika pri akutni jetrni odpovedi reši le presaditev (1, 2).

## ORELANINSKI SINDROM

Orelaninski sindrom povzročajo gobe iz rodu koprenk (lat. *Cortinarius* (C.)), med katerimi je najbolj znana poljska koprenka (lat. *C. orelanus*). Te gobe vsebujejo nefrotoksična biperidila orelanin in orelin, ki sta po strukturi podobna parakvatu in dikvatu. Kuhanje ali sušenje ne uniči strupa.

Orelanin je termično nestabilna snov in se razgradi v orelin, ki za živali ni toksičen. Strupa lahko prepoznamo v serumu s pomočjo HPLC.

## Toksikokinetika in toksikodinamika

Strupi so predvsem nefrotoksični in simptomi se pokažejo šele po 2–6 dneh, v nekaterih opisanih primerih pa so prve težave nastopile šele po 17 dneh. Letalna doza za človeka ni znana. Orelanin deluje toksično na tubulne celice v ledvicah, kjer poteka koncentriranje urina in kjer se kopičijo ksenobiotične snovi. Glomeruli in jetra pri perfuziji z nizkimi koncentracijami strupa niso prizadeti.

Odmrtje tubulnih celic se pojavi šele peti dan po zaužitju strupa. Znižane so vrednosti membransko vezane alkalne fosfataze in citosolne laktatne dehidrogenaze (1).

Po zgradbi je orelanin podoben parakvatu in dikvatu, ki sta široko uporabljena herbicida s toksičnim učinkom na ledvice pri živalih in ljudeh. V epitelijskih celicah ledvic, ki so prizadete z orelaninom, je citoplazemska membrana intaktna, medtem ko je zmanjšana sinteza jedrnih in celičnih beljakovin.

## Klinična slika in zdravljenje

V zgodnji fazi zastrupitve so opisani simptomi, kot so utrujenost, žeja, pekoča bolečina v ustih in suha usta, bolečine v trebuhu, bruhanje in slabost, driska in bolečine v sklepih in mišicah. V pozni fazi se pojavita oligurija in/ali anurija in akutna ledvična odpoved s porastom ledvičnih retentov.

Prvi ukrep je temeljita odstranitev ostankov gob iz prebavil z izpiranjem želodca. Prav tako je pomembno dajanje aktivnega oglja prvih nekaj dni. Potrebno je tudi simptomatsko zdravljenje z ustrežno hidracijo z infuzijami tekočin in spazmoanalgetiki ob hudih bolečinah v trebuhu. V primeru hude zastrupitve lahko pride do končne ledvične odpovedi, ki jo zdravimo z nadomestnim zdravljenjem z dializo ali presaditvijo (1, 2).

## MUSKARINSKI SINDROM

Muskarinski sindrom se pojavi pri zastrupitvah z gobami skupine razcepljenk (lat. *Inocybe*) in livk (lat. *Clitocybe*). Povzročata ga strup muskarin, ki spodbuja postgangljijske holinergične nevrone in povzroči ustrezno klinično sliko.

## Toksikokinetika in toksikodinamika

Muskarin je po svoji zgradbi zelo podoben acetilholinu. Veže se na acetilholinski receptor na sinapsah živčnih končičev gladkih mišičnih celic in endokrinih žlez ter s tem povzroči parasimpatikomimetični učinek. Muskarin je odporen na delovanje esteraze, se ne razgradi in lahko povzroči neprekinjeno stimulacijo na vezanih receptorjih, torej trajno draži parasimpatični živčni sistem. Učinek

muskarina je podoben zastrupitvam z organofosfatnimi insekticidi.

### Klinična slika

Simptomi po zaužitju gob se pojavijo 30 minut do 2 uri po zaužitju gob. Značilni so povišan mišični tonus in motiliteta prebavil in sečil, bradikardija, zožene zenice, znojenje in slinjenje. Toksični odmerek muskarina pri ljudeh je zelo visok in smrt zaradi zaužitja gob je zelo redka.

### Zdravljenje

Naravni protistrup je atropin, ki se kompetativno z muskarinom veže na receptorje in ne povzroči učinka.

Po dajanju specifičnega protistrupa atropina v odmerku 1–2 mg intravenozno ali intramuskularno vsakih 30 minut do 1 ure simptomi hitro izzvenijo. V hujših primerih je potrebna monitorizacija, kisik in vstavitve katetra za merjenje centralnega venskega tlaka. Poleg tega izperemo želodec, damo aktivno oglje ter odvajalo (1).

## IBOTENSKI SINDROM

Ibotenski sindrom se je včasih imenoval panterinski sindrom ali sindrom rdeče mušnice. Pri nas ga povzročajo zastrupitve z gobami, kot so pegasta mušnica (lat. *A. pantherina*), rdeča mušnica (lat. *A. muscaria*) in druge.

### Toksikokinetika in toksikodinamika

Po zaužitju se glavna sestavina, ibotenska kislina, resorbira in se v organizmu metabolizira v 5- do 10-krat bolj toksičen muscimol. Predvidevajo, da muscimol deluje vzbujajoče na receptorje za  $\gamma$ -aminomasleno kislino (GABA) v osrednjem živčnem sistemu, medtem ko ibotenska kislina vpliva na receptorje glutaminske kisline (1, 2).

### Klinična slika

Prvi simptomi se pojavijo po kratki latentni dobi, pol do 3 ure po zaužitju gob. Zastrupitev se sprva kaže kot alkoholni opoj, sledi zmedenost, motnje v govoru in motoriki, ataksija, izrazit motoričen nemir, motnje vida in izčr-

panost, psihične spremembe bodisi kot depresija ali evforija, značilne so tudi napačne predstave pri zaznavi prostora in časa, pa tudi halucinacije z agitiranostjo in depersonalizacijo. Neredki bolniki so zato sprva neustrezno napoteni v psihiatrično ustanovo. V hujših primerih pride do tonično-kloničnih krčev in nezavesti. Simptomatika se običajno konča z 10–15 ur trajajočim globokim spancem. Za zastrupitev s panterjevo mušnico je značilna retrogradna amnezija. Čeprav so po rdeči mušnici poimenovali strup muskarin, ga le-ta vsebuje le neznatne količine, tako da bistveno ne vpliva na klinično sliko. Očitno vsebujejo te gobe še neznane učinkovine z muskarinu podobnimi učinki, ki povzročajo trebušne bolečine, drisko, slabost, znojenje in slinjenje. Bruhanje običajno ni vodilni simptom. Najkasneje v 6–48 urah so vsi bolniki asimptomatski, le redko lahko ostane večdnevni glavobol (1).

### Zdravljenje

Zastrupljencu je treba čim prej izprati želodec, dati aktivno oglje in odvajalo. Učinkovitost protistrupa fizostigmina je vprašljiva, atropin pa običajno poslabša simptomatiko. Priporoča se predvsem nadzor življenjskih funkcij zaradi nevarnosti zastoja dihanja (1). Zastrupljenca zdravimo simptomatsko, dajemo infuzije tekočin in nadzorujemo stanje elektrolitov v serumu. Običajno zastrupitev spontano izzveni brez zdravljenja z zdravili.

## KOPRINSKI SINDROM

Stari izraz za koprinski sindrom je antabusni sindrom, ki ga povzročajo nekatere gobe iz skupine tintnic (lat. *Coprinus*), najpogosteje prava tintnica (lat. *Coprinus atramentarius*).

### Toksikokinetika in toksikodinamika

Strup koprin se v organizmu metabolizira v aminociklopropanol, ki moti presnovo etanola, ker zavira aldehydno dehidrogenazo v jetrih. Posledica tega je kopičenje toksičnega acetaldehida v organizmu. Učinek koprina je podoben disulfiramu.

Pomembna je kritična koncentracija etanola v krvi (že pri 0,15 promilov etanola), ko



uživamo gobe. Do antabusne reakcije pride v nekaj minutah do 2 urah po zaužitju gob. Praviloma ne smemo piti alkohola še 24–40 ur po gobjem obroku (1).

### Klinična slika

Simptomatika je lahko zelo burna. Najprej se pojavijo simptomi, ki odražajo prizadetost vegetativnega živčnega sistema: slabost, bruhanje, žeja, znojenje, rdečica obraza in zgornjega dela telesa. Značilni so tudi glavobol z občutkom navala vročine v glavi, hiperventilacija, težko dihanje, bolečina v prsih, tahikardija, palpitacije, nizek krvni tlak, slabost, motnje vida, vrtoglavica, zmedenost in kolaps. V izredno hudih primerih pride do presnovne acidoze, motenj srčnega ritma, šoka in srčnega infarkta. Driske za zastrupitev niso značilne. Za srčne bolnike je koprinski sindrom lahko usoden. Simptomi običajno izzvenijo v 3–6 urah, odvisno od količine zaužitih gob in etanola ter časovnega zaporedja pri zaužitju (1).

### Zdravljenje

Bolnika ob sprejemu priključimo na monitor, da sledimo elektrokardiografskemu zapisu zaradi možnih motenj srčnega ritma. Motnje ritma, v kolikor do njih pride, moramo zdraviti. Pri bolniku je potreben natančen hemodinamski nadzor, zato uvedemo centralni venski kanal in merimo centralni venski tlak, uvedemo tudi arterijski kanal za natančne meritve arterijskega tlaka. Dodajamo kisik in nadomeščamo tekočine ter skrbimo za elektrolitsko ravnovesje. Izpiranje želodca običajno ni potrebno, damo pa aktivno oglje in odvajalo. Vsaj še naslednjih 72 ur bolnik ne sme piti alkohola. Vitamin C in anitihistaminiki se v praksi niso izkazali za učinkovite (1).

## GIROMITRINSKI SINDROM

Giromitrinski sindrom povzroča pri nas bolj redka goba pomladanski hrček (lat. *Gyromitra esculenta*), ki jo sicer uvrščamo med pogojno užitne gobe. Surova ali premalo kuhana goba je strupena, iz posušenih gob pa strup izhlapi. Znanе so zastrupitve pri industrijski predelavi gob. Toksična sta giromitrin in njegov presnovek monometilhidrazin.

### Klinična slika

Simptomi so podobni kot pri zastrupitvi z amanitinom. Po latentnem obdobju, ki lahko traja 6–20 ur, se pojavijo bruhanje, slabost, bolečine v trebuhu, glavobol in včasih tudi driska. V večini primerov se zastrupitev konča s to fazo, do izboljšanja pride v 2–6 dneh. Pri zaužitju večjih količin pa se ta faza lahko nadaljuje z jetrno okvaro, hemoglobinurijo in anurijo. Prevladujoči simptomi te faze so nevrološki izpadi, kot so motorični izpadi, delirij in nezavest. Smrt nastopi zaradi odpovedi krvnega obtoka. Toksična komponenta *Gyromitre esculente* je tudi kancerogena, saj je pri eksperimentalnih modelih podgan povzročila hepatocelularni karcinom in karcinom pljuč (2).

### Zdravljenje

Zdravljenje je simptomatsko, opazovanje, nadomeščanje tekočin z infuzijami ter skrb za elektrolitsko ravnovesje. Pri hudi nevrološki simptomatiki dajemo piridoksin hidroklorid v odmerku 25 mg/kg telesne teže do skupnega dnevnega odmerka doze 15–20 g za odraslega. Struktura piridoksina naj bi bila podobna girometrinu, zaradi česar naj bi imel vpliv pri tvorbi neurotransmitterja GABA (1).

## GASTROINTESTINALNI SINDROM

Gastrointestinalni sindrom povzroča več gob, vendar doslej večinoma strupi še niso znani. Povzročajo ga nekatere gobe iz skupin rdečelistk (lat. *Entoloma*), kolobarnic (lat. *Tricholoma*), kukmakov (lat. *Agaricus*), gobanov (lat. *Boletus*), golobic (lat. *Russula*), mlečnic (lat. *Lactarius*), griv (lat. *Ramaria*), podvihank (lat. *Paxillus*) ter drugih.

Gobe vsebujejo termostabilne strupe, ki jih s kuhanjem in sušenjem ne moremo uničiti. Strupi delujejo lokalno na želodčno in črevesno sluznico (1).

### Klinična slika

Simptomi se pojavijo v prvih štirih urah po zaužitju gob, redkeje kasneje. Za to skupino je značilen nenaden pojav prebavne simptomatike, slabost, bruhanje, driska. Lahko pride tudi do motenj v krvnem obtoku, znojenja

in hude izsušitve s posledično ledvično odpovedjo. Prebavna simptomatika se po enem do dveh dneh običajno umiri. Vedno moramo misliti tudi na možnost sočasnega zaužitja še bolj nevarnih gob, ki vsebujejo amanitin in giromitrin, zato moramo vse bolnike vsaj dva dni nadzorovati. Zlasti ogroženi so starejši bolniki, sladkorni bolniki in bolniki s srčnimi boleznimi (1).

## Zdravljenje

Zdravljenje je simptomatsko. Najprej izperemo želodec, damo aktivno oglje ter nadomeščamo tekočino in elektrolite z infuzijami.

## PSILOCIBINSKI SINDROM

Psilocibinski ali psihotropni sindrom povzročajo pri nas gobe, kot je npr. znana koničasta gologlavka (lat. *Psilocybe semilanceata*) in nekatere druge. Vsebujejo psilocibin in psilocin, ki sta halucinogena indola. Delujeta primarno na osrednji živčni sistem (učinek je podoben lizergidu (LSD)) in vplivata na vegetativne funkcije, obnašanje in zaznavanje.

## Klinična slika

Za polno razvito klinično sliko je treba zaužiti večjo količino gob. Le pri otrocih in starejših osebah lahko poteka zastrupitev s hujšo klinično sliko z nezavestjo, krči in hipertermijo tudi pri zaužitju manjše količine gob. V 15 mi-

nutah do 2 urah po zaužitju gob se pojavijo glavobol, omotičnost, vrtoglavica, razširjene zenice, motnja ravnotežja, mišična nemoč, bradikardija ali tahikardija, nizek krvni tlak in mravljinčenje. Psihične spremembe so odvisne od posameznika, pri nekaterih pride do občutka eforije, pri drugih pa do depresije, tesnobe in občutka praznine. Zastrupljeni so lahko nasilni, pojavijo se motnje v zaznavi prostora in časa, halucinacije, depersonalizacija, v hujših primerih delirij z nezavestjo. Navadno traja takšno stanje 6–10 ur in mine brez posledic (1, 2).

## Zdravljenje

Zdravljenje običajno ni potrebno, zastrupljenca damo v temno sobo, potrebuje popoln mir, blagodejno vpliva prisotnost svojcev. Le pri halucinacijah damo izjemoma diazepam.

## INDIGESTIVNI SINDROM

To je sindrom, ki nastane po zaužitju užitnih gob in ni posledica delovanja strupov. Vzroki so preobilni obrok, neustrezna priprava gob, slaba prebavljivost, pokvarjene gobe, uživanje presnih gob, predhodne bolezni prebavil, alergije na mikoproteine in idiosinkrazije na gobje sestavine. Prebavne težave (slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, driska) se lahko pojavijo že prvo uro ali pa šele po 24 urah. Zdravljenje je simptomatsko, opazovanje, zadostna hidracija, urenost elektrolitov.

## LITERATURA

1. Brvar M, Grenc D, Gričar M, et al. XXXVI. Podiplomski seminar klinične toksikologije, Ljubljana 2008.
2. Keeler RF, Tu AT. Plant and fungal toxins. Handbook of natural toxins, volume 1. New York: Marcel Dekker Inc.; 1983.
3. Jehl F, Gallion C, Birkel P, et al. Determination of  $\alpha$ -amanitin and  $\beta$ -amanitin in human biological fluids by high performance liquid chromatography. Anal Biochem 1985; 149: 35–42.
4. Piqueras J. Intoxicacion de tipo ciclopeptidico (Faloidina) producida por pequenas Lepiotas. Bull Soc Catalana Micol 1984; 8: 33–7.
5. Kelner MJ, Alexander NM. Endocrine hormone abnormalities in Amanita poisoning. Clin Toxicol 1987; 25: 21–37.
6. Zilker T. Diagnose und Therapie der Pilzvergiftungen (Teil II). Leber, Magen, Darm 1987; 17: 173–97.
7. Marugg D, Reutter FW. Die Amanita-Phalloides-Intoxikation-Moderne therapeutische Maßnahmen und klinischer Verlauf. Schweiz Rdsch Med (Praxis) 1985; 74: 972–82.



Damjan Grenc<sup>1</sup>

# Ugrizi strupenih kač

## *Bites by Venomous Snakes*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** kačji piki, kačji strupi, viperidae, protistrupi

V Sloveniji živi osem vrst nestrupenih kač iz družine gozev (lat. *Colubridae*) in tri avtohtone vrste strupenih kač iz družine gadov (lat. *Viperidae*). Po podatkih iz Registra posvetov Centra za zastrupitve je bilo v Sloveniji v letih od 1999 do oktobra 2008 zabeleženih skupno 39 ugrizov kač. Najpogostejši lokalni znaki zastrupitve po ugrizu kač so ugrizna rana, hitro napredujoča oteklina, bolečina, podplutba, limfangiitis in področni limfadenitis. Sistemska prizadetost se lahko pokaže z zakasnitvijo, najpogosteje kot prebavne težave in padec krvnega tlaka, šok, dihalna stiska ter moteno delovanje srca in obtočil, dihal in živčevja. Prva pomoč po ugrizu strupenih kač je omejena na imobilizacijo prizadetega uda, pomiritev bolnika in hiter transport v zdravstveno ustanovo. Bolnike po ugrizu strupene kače zdravimo simptomatsko in podporno. Indikacije za uporabo protiseruma (t. j. *Viper venom antiserum, European (equine)*) so hudi lokalni ali izraziti sistemski znaki zastrupitve.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** snake bites, snake venoms, viperidae, antivenins

Eight different species of non-venomous snakes of the *Colubridae* family, and three different species of poisonous snakes of the *Viperidae* family are native in Slovenia. In the period between 1999 and October of 2008, 39 snake bites were reported to the Poison Control Centre. The most common clinical findings in snake bite victims are discernible fang marks, rapidly progressive swelling, pain, ecchymosis, lymphangitis, and regional lymphadenitis. Systemic signs of envenomation can be delayed and include gastrointestinal symptoms, hypotension, shock, respiratory distress, as well as other cardiovascular, respiratory and neurologic symptoms and signs. First aid treatment involves immobilization of the limb, reassurance and rapid transportation to a health care facility. Good symptomatic and supportive care represents the mainstay of treatment of snake bite victims. Use of antivenom (e. g. *Viper venom antiserum, European (equine)*) is indicated in the case of severe local and pronounced or prolonged systemic signs of poisoning.

---

<sup>1</sup> Asist. Damjan Grenc, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

## UVOD

Kače imajo v človeških očeh posebno mesto. Nekatere civilizacije v njihovi podobi vidijo božanstva, drugod so prisposodba zla in tarča prezira. Dejstvo, da nekatere strupene kače lahko s svojim ugrizom človeka usmrtijo, pomembno prispeva k njihovi »zli« podobi. Strah pred kačami se pojavi že v zgodnjem otroštvu in ne prevladuje le v okoljih, kjer obstaja resnična nevarnost ugriza smrtno nevarnih strupenjač, temveč tudi tam, kjer je možnost kačjega ugriza majhna, kot je npr. v Evropi in v Sloveniji.

## RAZŠIRJENOST KAČ

Kače so se odlično prilagodile na svoje življenjsko okolje. Posebno gosto in raznovrstno so naseljene v tropih, kjer njihovi ugrizi ponekod, npr. na indijski podcelini in jugo-vzhodni Aziji, predstavljajo pomemben epidemiološki problem. Razen polarnih predelov in nekaterih otokov kače zasedajo večino delov zemeljske oble. Naseljujejo področja z zmerno klimo, pragozdove, savane, puščave in gorovja. Dobro se počutijo tako na tleh kot tudi v drevesnih krošnjah; nekatere vse življenje preživijo v morjih.

Kače ne morejo razkosati svojega plena, temveč ga pogoltnejo v celoti. Zato so razvile različne načine, s katerimi plen pred požiranjem ubijejo. Nekatere vrste to dosežejo s tesnim ovijanjem okrog žrtve, ki povzroči zadušitev. Strupene kače imajo sposobnost izdelave strupa in izpopolnjen strupni aparat s strupniki (1). Kačji strupi so sestavljeni iz mešanice vode, proteinov, polipeptidov, aminokislin, nukleozidov, ogljikovih hidratov in elementov v sledovih. Proteine v kačjem strupu ločimo na dve veliki skupini: encime in specifične toksine. Prvi so pretežno prebavni encimi, drugi pa nimajo pomembne encimske aktivnosti, temveč delujejo specifično na vzdražljive celične membrane, predvsem v živčevju. Sestava strupov je različna med vrstami, populacijami znotraj vrste in celo med posameznimi kačami.

Predstavniki reda kač (lat. *Serpentes*) se delijo na 18 družin (2). Od približno 2700 vrst kač na svetu jih je okoli petina strupenih. V Sloveniji živi osem vrst nestrupenih kač iz družine gozev (lat. *Colubridae*) in tri avtohtone

Tabela 1. Slovenske kače.

Goži ( <i>Colubridae</i> )	Gadi ( <i>Viperidae</i> )
navadni gož ( <i>Zamenis longissimus</i> )	modras ( <i>Vipera ammodytes</i> )
progasti gož ( <i>Elaphe quatuorlineata</i> )	navadni gad ( <i>Vipera berus</i> )
belouška ( <i>Natrix natrix</i> )	rilčasti gad ( <i>Vipera aspis</i> )
mačjeoka ( <i>Telescopus fallax</i> )	
belica ( <i>Coluber gemonensis</i> )	
črnica ( <i>Hierophis viridiflavus</i> )	
kobranka ( <i>Natrix tessellata</i> )	
smokulja ( <i>Coronella austriaca</i> )	

vrste strupenih kač iz družine gadov (lat. *Viperidae*) (tabela 1).

Vse tri slovenske strupene vrste spadajo v skupino kač s t. i. solenoglifno denticijo. Le-ta predstavlja najbolj napredno obliko strupnega aparata kač. Obušesni (parotidni) slinavki sta spremenjeni v strupni žlezi in obdani z mišično ovojnico. Njuni izvodili se končata na bazi cevastih strupnikov, ki sta povsem spredaj v majhni zgornji čeljusti. Pri evropskih strupenjačah sta strupnika dolga od 2 do 5 mm, izjemoma do 10 mm. Pri zaprtih ustih sta strupnika skrita v posebni ovojnici in v sluznični gubi pod ustnim nebom, tik pred ugrizom pa se vzravnata. Strup priteče skozi odprtini na prednji strani konice strupnikov. Takšna vrsta ugriza omogoči, da strup prodre globoko v plen. Kača izpusti plen takoj po ugrizu in ne tvega poškodb, ki bi jih lahko povzročila žrtev v predsmrtnem boju. Strupnike, ki se poškodeujejo, nadomestijo novi zobje. Količino izločenega strupa kača lahko nadzoruje s pritiskom mišic na strupno žlezo. Pri ugrizu se izloči le manjši del strupa iz žleze, navadno ne več kot 10%. Pri nekaterih, t. i. »suhih« ugrizih, kače ne izločijo strupa. Takšnih ugrizov je 10–50% (4, 5).

Strupene kače, ki so avtohtone v Sloveniji, lahko razlikujemo od nestrupenih po nekaterih telesnih značilnostih. Strupene kače imajo v primerjavi z nestrupenimi krajše in bolj čokato telo s kratkim repom. Glava je široka in trikotne oblike in se jasno loči od vratu, na njej ni velikih lusk. Navadno imajo jasno viden, bolj ali manj sklenjen cikcakast vzorec na hrbtu, njihova zenica pa je špranjasta in pokončna.

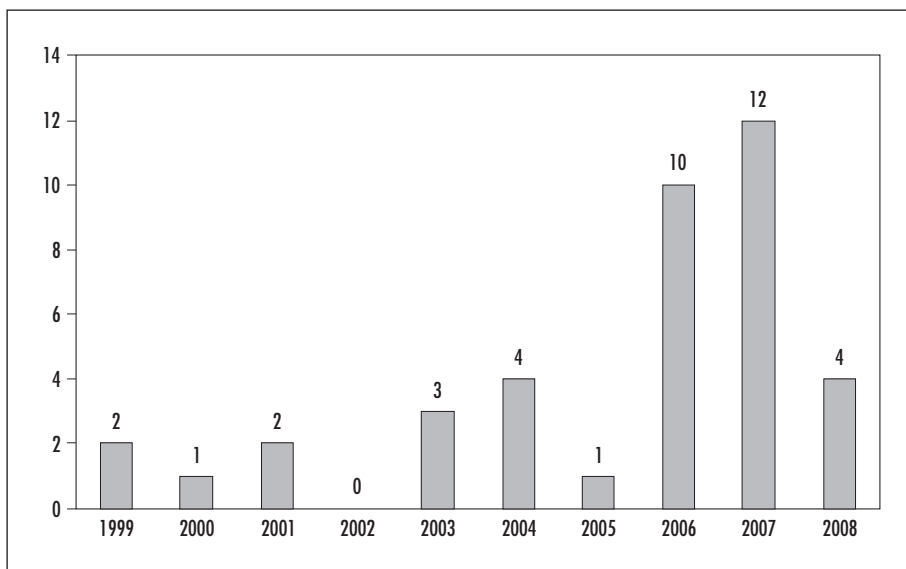
Modras (lat. *Vipera ammodytes*) je v Sloveniji najbolj razširjena in največja strupena

kača. Z izjemo Prekmurja je razširjen po vsej državi. Zadržuje se na suhih, skalnatih področjih, v grmičevju, na travnikih in gozdnih obronkih. Biva do nadmorske višine 2000 m. Aktiven je preko dneva, lovi v mraku. Hrani se z malimi sesalci, pticami in kuščarji. Zraste do 80 cm (redko do 1 m) dolžine. Samci so navadno svetlo sive barve in imajo na hrbtu črn cikcak vzorec. Samice so svetlejšje, lahko rjave, celo rdečkaste. Vzorec na hrbtu je spremenljiv. Na konici gobčka ima modras značilen rožiček, po katerem ga ločimo od drugih kač. Je živoroden.

Gad (lat. *Vipera berus*) je najbolj razširjena strupena kača v Evropi. Živi v širokem pasu od Francije, Velike Britanije in Skandinavije preko srednje in vzhodne Evrope daleč v severno Azijo vse do Tihega oceana in preko polarnega kroga na severu. Zadržuje se v hladnejših in vlažnih področjih: močvirjih, barjih, gozdnih jasad, gozdnih obronkih, a tudi na planinskih travnikih, sipinah in kamnolomih. V Alpah seže tudi nad 2000 m nadmorske višine. Aktiven je preko dneva, pogosto se greje na soncu izpostavljenih mestih in pri tem splošči telo, da soncu lahko nastavi večjo površino. Je živoroden. Samci so navadno sive barve in imajo na hrbtu kontrastno črno

cikcakasto proggo. Samice so svetlejšje, včasih rjave ali bakrene barve. Znani so tudi popolnoma črni osebki (t. i. melanizem). Je manjši od modrasa, zraste navadno do 65 cm, izjemoma do 90 cm dolžine. Prehranjuje se z malimi sesalci in kuščarji, pa tudi žabami, pupki in pticami.

Laški gad (lat. *Vipera aspis*) je v Sloveniji najredkejša od treh vrst strupenih kač. Pri nas živi le na območju Breginjskega kota. Najraje se zadržuje na suhih, toplih in prisojnih pobočjih, na travnikih, obronkih gozdov in na gozdnih jasad. V Franciji in Italiji seže skoraj do 3000 m nadmorske višine. Tako kot ostale naše strupenjače je kratka in čokata kača. Samci dosežejo do 85 cm dolžine, samice redko več kot 75 cm. Vrh gobčka je očitno privihan navzgor, a ne napravi rožička, kot ga vidimo pri modrasu. Barvna paleta pri laškem gadu je pisana in obsega svetlo rjave, sive, opečnate, oranžne ali slamnato rumene osebke. Tudi pri laškem gadu je poznan melanizem. Hrbtni vzorec je redko tako prepričljivo cikcakast kot pri drugih naših vrstah strupenjač. Je živoroden. V toplih dnevih je aktiven predvsem v mraku in ponoči, kadar je hladno pa podnevi. Prehranjuje se s kuščarji in malimi sesalci (3).



Slika 1. Letno število ugrizov kač v Sloveniji v času med januarjem 1999 in oktobrom 2008 po podatkih registra Centra za zastrupitve.

## EPIDEMIOLOGIJA KAČJIH UGRIZOV

Ocenjujejo, da na svetu vsako leto kače ugriznejo 5 milijonov ljudi. Od teh jih umre približno 40.000, največ, okrog 12.000, v Indiji. Tveganje kačjega ugriza v Evropi je majhno. Po podatkih iz Registra posvetov Centra za zastrupitve je bilo v Sloveniji v letih od 1999 do oktobra 2008 zabeleženih skupno 39 ugrizov kač.

Skoraj polovica povzročiteljev kačjega ugriza, t. j. 18 kač, je ostalo neprepznanih. 10 ugrizov (25 %) je bilo pripisanih gadom, 7 (18 %) modrasom in 4 (10 %) nestrupenim predstavnikom družine gožev (navadni gož, črnica). Razporeditev žrtev ugrizov med moškimi in ženskami je bila enakomerna. Kar pri tretjini ugrizov so bili prizadeti otroci, mlajši od 15 let. V treh četrtinah ugrizov so bili prizadeti udi, 18-krat roka (46 %) in 12-krat noga (30 %). Zanimiva je tudi geografska razporeditev ugrizov v Sloveniji; skoraj 80 % ugrizov je bilo povzročenih v osrednji in zahodni Sloveniji; največ, 13 (33 %) v primorski, 11 (28 %) v ljubljanski in 7 (18 %) v gorenjski regiji.

## SESTAVA IN DELOVANJE KAČJEGA STRUPA

Strupene kače, ki naseljujejo Evropo, imajo po sestavi soroden strup. Strup je viskozen, podoben jajčnemu beljaku. Sestavljajo ga encimi (hialuronidaza, proteolitični encimi, fosfodiesteraze, hidrolaze, oksidaze), nekateri proteini s specifično toksično aktivnostjo (nevrotoksične fosfolipaze  $A_2$ ), polipeptidi, aminokisliline, ogljikovi hidrati in metaloproteini.

Zaradi razmeroma majhne dolžine strupnikov evropskih strupenih kač strup po ugrizu večinoma konča v koži in podkožju, redkeje notrajmišično in le izjemoma celo notrajžilno. Strup se hitro razširi okoli mesta ugriza do limfnih žil in preko njih naprej v krvožilni sistem. Že pol ure po ugrizu je prisotnost strupa mogoče potrditi v krvi. Koncentracija doseže vrh v dveh urah in nato postopno upada nekaj dni (12). Strup s svojim encimskim delovanjem lokalno povzroči okvaro podkožja, mišic in kapilar, kar privede do izstopa plazme in krvnih celic iz žil ter posledično do

napredujoče otekline in podplutbe. Širjenje strupa po limfnih žilah lahko povzroči limfadenitis in področni limfadenitis. Včasih se na mestu ugriza pojavijo serozni mehurji, medtem ko so hemoragične nekroze kože in podkožja redke.

Del sistemskih znakov zastrupitve je posledica delovanja encimov v kačjem strupu. Padec krvnega tlaka, gastrointestinalni zapleti in alergije so rezultat sproščanja endogenih snovi, kot so histamin, bradikinin, prostaglandini in serotonin. Tudi motnje strjevanja krvi so najverjetneje posledica verige dogodkov, ki jih sproži delovanje encimov v kačjem strupu.

Drugi sistemski znaki zastrupitve pa so posledica delovanja sestavin kačjega strupa, ki imajo specifičen toksičen učinek. Na ta način si razlagamo nekatere nevrotoksične, nefrotoksične in kardiotoksične posledice kačjih ugrizov.

## KLINIČNA SLIKA KAČJEGA UGRIZA

Teža klinične slike po kačjem ugrizu je posledica več dejavnikov. Najpomembnejši od njih je količina vbrizganega strupa. Gad in modras ob ugrizu izločita med 15–20 mg suhe snovi (za primerjavo npr. severnoameriške klopotatče izločijo 300 mg). Glede na znano dejstvo o t. i. »suhih« ugrizih, pri prizadetih pogosto vidimo le sledi ugriza brez kakršnih koli drugih lokalnih ali sistemskih znakov. Pomembni sta starost in telesna masa bolnika, ki pojasnjujeta dejstvo, da so posledice ugrizov kač pri majhnih otrocih navadno bolj dramatične kot pri odraslih. Ostali dejavniki, ki prispevajo k teži klinične slike, so: mesto ugriza (ugrizi v predel glave in vratu predstavljajo večjo nevarnost težje klinične slike) in morebitna pridružena bolezenska stanja prizadete osebe (13).

Znake zastrupitve lahko delimo na lokalne in sistemske. Sled ugriza običajno predstavlja par drobnih ranic, ki sta približno pol centimetra vsaksebi in krvavita le malo ali pa nič. Ugrizna ranica je lahko ena sama, kadar uspe kača ugrizniti le z enim strupnikom, ali pa jih je več, kadar kača med napadom »popravi« ugriz. Včasih je po spodletelem napadu vidna le praska. Ob ugriznem mestu se

lahko pojavijo serozni mehurji. Ugriz ni posebno boleč, vendar se bolečina z napredovanjem oteklina in premikanjem prizadetega uda navadno stopnjuje. Oteklina se hitro širi vstran od mesta ugriza. Lahko je omejena le na okolično ugriznega mesta, v hujših primerih pa zajame cel ud in se razširi tudi na trup. Pri otrocih je v najhujših primerih lahko oteklo celo telo. Zaradi oteklina, ki grozi z zaporo dihalne poti, so posebno nevarni ugrizi v predelu vratu in glave. Oteklini se praviloma pridruži obsežna podplutba. Rdeče lise v poteku limfnih žil in boleče otekle bezgavke so znaki limfangiitisa in področnega limfadenitisa. Redki lokalni zapleti zastrupitve so: okužba, hemoragična nekroza kože in podkožja ob ugriznem mestu in utesnitveni sindrom. Pri enem otroku je bila kot posledica kačjega ugriza opisana tromboza safene vene.

Med sistemskimi znaki zastrupitve so najpogostejši tisti s strani prebavnega trakta: bolečina v trebuhu, bruhanje in driska (14, 15). Redkejši zapleti na prebavilih, opisani v literaturi, so še: prehodno povišanje jetrnih encimov, predrtje akutne stresne želodčne razjede, hematemeza, melena, paralitični ileus in ascites (13). Prizadetost srca in obtočil se kaže s padcem krvnega tlaka in hemodinamskim šokom. Oba sta lahko nenadna in se lahko pojavita z zakasnitvijo več ur. Najpogostejše spremembe v EKG so: izravnanje ali obrat vala T, dvig spojnice ST, atrijska fibrilacija in epizode drugih tah- ali bradikardij (8). Redkeje opisana zapleta sta bila še: atrioventrikularni blok 2. stopnje (9) in akutni miokardni infarkt (10, 11). Pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom je kasnejša koronarografija prikazala normalne venčne žile, zato domnevajo, da je infarkt najverjetneje posledica kombinacije več dejavnikov: neposrednega toksičnega učinka strupa na srčno mišico, motenj v procesih strjevanja krvi in žilnega

spazma. Od nevroloških znakov se najpogosteje pojavita zaspanost in vrtoglavica. Po ugrizih laškega gada in modrasa drugod v Evropi (v Franciji, Italiji, na Poljskem, Švedskem in Hrvaškem) so opisani tudi drugi nevrološki znaki, ki jih v Sloveniji v opisanem obdobju nismo zabeležili: nezavest, krči, prizadetost možganskih živcev, ki se kaže z oftalmoplegijo, ptozo in motnjami požiranja ali perifernih nevropatij na prizadetih udih (14–17). Prizadetost dihal v akutni fazi zastrupitve se kaže z oteklino zgornjih dihal in bronhospazmom. Tudi ta lahko nastopi nenadno in s časovnim zamikom. Možne so tudi motnje delovanja ledvic, ki se kažejo kot prehodna hematurija in proteinurija. Redkejša je akutna odpoved ledvic, kot posledica rhabdmiolize in hemodinamskega šoka. Med laboratorijskimi izvidi je najpogostejša levkocitoza, močno povišano število levkocitov je odraz hude zastrupitve. Razmeroma pogosta je tudi trombocitopenija (1, 13), ki pa je huda le izjemoma, ter le pri hudih zastrupitvah. Motnje v strjevanju krvi so pogoste in čeprav so podobne spremembam pri DIK-u, so navadno blage in ne povzročijo klinično pomembnih krvavitev. Od ostalih kliničnih znakov so opisani še: vročina, znojenje in presnovna acidoza. Okvir za oceno teže zastrupitve nam predstavlja točkovnik stopnje zastrupitve (angl. *Poisoning Severity Score*) (tabela 2). Po njem delimo zastrupitve na pet kategorij: brez znakov zastrupitve, blaga, zmerna, huda in letalna zastrupitev (18).

## PRVA POMOČ

Še pred nekaj desetletji so medicinski učbeniki priporočali zarezovanje in izsesavanje strupa iz ugriznega mesta. Zarezovanje, izrezovanje, izžiganje in drugi postopki na ugriznem mestu napravijo lokalno škodo in ne

Tabela 2. Razdelitev teže zastrupitve glede na točkovnik stopnje zastrupitve (PSS, angl. *Poisoning Severity Score*).

Razred PSS	Značilnosti
Ni zastrupitve	Razen sledov ugriza ni znakov ali simptomov zastrupitve
Blaga zastrupitev	Lokalna oteklina, blagi in prehodni sistemski znaki zastrupitve
Zmerna zastrupitev	Oteklina, ki zajema okončino v celoti, sistemski znaki zastrupitve so izraziti in dolgotrajni
Huda zastrupitev	Oteklina zajema celotno okončino in del trupa, hudi znaki zastrupitve, ki ogrožajo življenje
Letalna zastrupitev	Smrt



prispevajo k izboljšanju kliničnega poteka, zato so opuščeni. Tudi izsesavanje strupa se ni izkazalo za učinkovito. Številni komercialno dostopni tehnični pripomočki so se v več raziskavah izkazali za popolnoma neučinkovite (6, 7). Podvezovanje prizadete okončine pospeši nastanek oteklina in poveča nevarnost nekroze tkiv, zato ga odsvetujemo. Tako so se navodila za prvo pomoč pri ugrizu strupenih kač omejila na naslednje enostavne postopke:

- imobilizacija prizadetega uda,
- pomiritev bolnika in
- hiter transport v ustrezno opremljeno zdravstveno ustanovo.

## ZDRAVLJENJE

Vsi bolniki po ugrizu kače sodijo v bolnišnico, kjer naj počivajo v postelji, s prizadetim udom v nevtralnem ali malo privzdignjenem položaju. Potreben je nadzor delovanja dihal in obtočil (EKG monitor, merjenje krvnega tlaka). Med laboratorijskimi preiskavami se odločimo za tiste, ki nam pomagajo pri oceni teže zastrupitve, napovedi njenega poteka in vodenju zdravljenja: hemogram, elektroliti v serumu, kreatin-kinaza, troponin, analiza urina, testi koagulacije in plinska analiza. Po potrebi glede na cepilni status bolnika obnovimo zaščito pred tetanusom. Tiste bolnike, ki razen ugriznega mesta nimajo nikakršnih znakov ali simptomov zastrupitve, lahko odpustimo po 6–8 urah opazovanja. Vse ostale zadržimo v bolnišnici vsaj 24 ur.

Simptomatsko in podporno zdravljenje je usmerjeno v lajšanje simptomov in zagotavljanje življenjskih funkcij. Najpogosteje se uporabljajo analgetiki, med katerimi se izogibamo acetilsalicilni kislini in drugim, ki vplivajo na delovanje trombocitov. Dajemo intravensko infuzije tekočin. V primeru šoka, ki se ne popravi po začetnih ukrepih, dajemo zdravila za vzdrževanje krvnega tlaka (npr. dobutamin, dopamin, noradrenalin). Kortikosteroidi, antihistaminiki in adrenalin se uporabljajo pri zdravljenju zapore dihalnih poti. Zdravljenje s protiserumom je učinkovito in praktično brez izjeme vodi v hitro razrešitev klinične slike, prepreči pojavljanje zapletov in skrajša čas zdravljenja v bolnišnici (8). Indi-

kacije za uporabo protiseruma so hudi lokalni ali izraziti sistemski znaki zastrupitve (13, 20):

- hipotenzija ali hemodinamski šok, ki se slabopopravi po začetnem zdravljenju ali se po njem ponovi,
- dolgotrajni in ponavljajoči se znaki zastrupitve,
- oteklina sluznic dihal, ki grozi z zaprtjem dihalne poti,
- hitro napredovanje lokalne oteklina ter
- motnje zavesti in drugi nevrološki znaki vključno s parezami perifernih živcev.

Kadar indikacija za uporabo protiseruma ni povsem jasna, nam lahko pri odločitvi za njegovo uporabo pomagajo naslednji kazalci:

- levkocitoza  $> 15-20 \times 10^9/L$ ,
- presnovna acidoza,
- hemoliza,
- motnje strjevanja krvi in
- spremembe v EKG.

Za zdravljenje s protistrupom se hitreje odločimo pri otrocih in nosečnicah, ki predstavljajo posebno ogroženi skupini bolnikov (13, 19).

Prvi protistrupi proti kačjim strupom, pridobljeni iz seruma s strupom imuniziranih konj, so bili v Evropi uporabljeni pred 90 leti. Zaradi številnih neželenih učinkov v obliki alergijskih reakcij pri prejemnikih je navdušenje nad njimi postopno upadalo. V sedemdesetih letih prejšnjega stoletja so se prečiščeni konjski protiserumi v obliki delcev  $F(ab')_2$  izkazali za učinkovite in varnejše v primerjavi s starimi protiserumi, še vedno pa so izzvali alergije v smislu akutne (tip I) ali odložene (tip III) preobčutljivosti (8). V Sloveniji uporabljamo protiserum »*Viper venom antiserum, European (equine)*«, ki ga izdeluje zagrebški Imunološki inštitut. Gre za polivalenten pripravek z nevtralizacijskimi protitelesi proti strupu šestih od sedmih vrst evropskih strupenjač (lat. *V. aspis*, *V. berus*, *V. ammodytes*, *V. xanthina*, *V. lebetina* in *V. ursinii*). Nima pa deklarirane nevtralizacijske aktivnosti proti strupu *V. latasti*, ki sicer poseljuje izključno iberski polotok. Prednost polivalentnega protiseruma je v tem, da za njegovo uporabo ni nujna točna prepoznavna kače. Začetni odmerek znaša 10 mL. V primeru ugrizov v predel glave in vratu ali kadar je od ugriza minilo več kot štiri ure, damo 20–40 mL. Protiserum daje-

mo intravensko, navkljub drugačnemu navodilu proizvajalca! Pogostnost pojava alergij na protiserum se v literaturi razlikuje. V veliki retrospektivni študiji, v katero je bilo vključenih 542 prizadetih po ugrizu kače, so zabeležili hudo akutno preobčutljivost (t. j. anafilaktični šok) pri 0,2% bolnikov in odloženo preobčutljivost tipa III pri 0,6% bolnikov (14). Na temelju odličnega varnostnega profila pro-

titeles proti digoksinu se je težišče razvoja in proizvodnje kačjih protiserumov v zadnjih 10 letih prestavilo na stran uporabe delcev Fab specifičnih ovčjih protiteles, ki so v primerjavi s konjskimi slabše imunogena. Slabi lastnosti pripravka »*ViperaTab*« sta vsebnost monovalentnih protiteles (deluje le proti strupu gada) in njegova visoka cena.

## LITERATURA

1. Mebs D. Snakes. In: Mebs D, ed. *Venomous and poisonous animals*. Stuttgart: Medpharm scientific publishing 2002. p. 238–318.
2. Dosegljivo na: <http://www.itis.gov/index.html>
3. Tome S. Laški gad *Vipera aspis*. *Temporaria* 2004; 8: 3–14.
4. Spiller HA, Bosse GM. Prospective study of morbidity associated with snakebite envenomation. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41 (2): 125–30.
5. Young BA, Zahn K. Venom flow in rattlesnakes: mechanics and metering. *J Exp Biol* 2001; 204 (Pt 24): 4345–51.
6. Alberts MB, Shalit M, LoGalbo F. Suction for venomous snakebite: A study of »mock venom« extraction in a human model. *Ann Emerg Med* 2004; 43 (2): 181–6.
7. Bush SP. Snakebite suction devices don't remove venom: they just suck. *Ann Emerg Med* 2004; 43 (2): 187–8.
8. Karlson-Stiber C, Persson H. Antivenom treatment in *Vipera berus* envenoming – report of 30 cases. *Journal of Internal medicine* 1994; 235 (1): 57–61.
9. Moore RS. Second-degree heart block associated with envenomation by *Vipera berus*. *Arch Emerg Med* 1988; 5 (2): 116–8.
10. Aravanis C, Ioannidis PJ, Ktenas J. Acute myocardial infarction and cerebrovascular accident in a young girl after a viper bite. *Br Heart J* 1982; 47 (5): 500–3.
11. Saadeh A. Case report: Acute myocardial infarction complicating a viper bite. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64 (5–6): 280–2.
12. Audebert F, Sorkine M, Robbe-Vincent A, et al. Viper bites in France: Clinical and biological evaluation; kinetics of envenomations. *Hum Exp Toxicol* 1994; 13 (10): 683–8.
13. Persson H, Karlson-Stiber C. European snakes. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, et al, eds. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 1097–102.
14. Lukšić B, Bradarić N, Prgomet S. Venomous snakebites in southern Croatia. *Coll Antropol* 2006; 30 (1): 191–7.
15. Karlson-Stiber C, Salmonson H, Persson H. A nationwide study of *Vipera berus* bites during one year – epidemiology and morbidity of 231 cases. *Clinical Toxicology* 2006; 44 (1): 25–30.
16. Lonati G, Giampreti A, Petrolini V, et al. Neurotoxic effects after viper envenomations in Italy. *EAPCCT XXVI International Congress programme and abstracts*; 2006 April 19–22; Prague, Czech Republic. 2006: 54.
17. de Haro L, Robbe-Vincent A, Saliou B, et al. Unusual neurotoxic envenomations by *Vipera aspis* snakes in France. *Human & Experimental Toxicology* 2002; 21 (3): 137–145.
18. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, et al. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36 (3): 205–13.
19. Schroth M, Jüngert J, Schreiber M, et al. Life-threatening snakebites by *Vipera berus*. *Intensive Care Med* 2003; 29 (9): 1615.
20. Warrell DA. Treatment of bites by adders and exotic venomous snakes. *BMJ* 2005; 331 (7527): 1244–7.

Prispelo 20. 10. 2008



Senta Jaunig<sup>1</sup>

## 10. Pintarjevi dnevi – Strokovno srečanje zgodovinarjev medicine o zdravstvenem varstvu v Šaleški dolini skozi čas

V decembru 2008 so v Velenju potekali jubilejni 10. Pintarjevi dnevi. Gre za strokovna srečanja zgodovinarjev medicine, ki jih organizirata Inštitut za zgodovino medicine MF UL in Znanstveno društvo za zgodovino zdravstvene kulture Slovenije, na katerih skušajo osvetliti razne zgodovinske mejnike medicinske stroke, predstaviti njene protagoniste ali razložiti posamezne zdravstvene pojave iz preteklosti. V sodelovanju z Zdravstvenim domom Velenje, Premogovnikom Velenje in Mestno občino Velenje so se tokrat lotili nekoliko mlajše zgodovine in ob 50-letnici ZD Velenje vzeli v precep zdravstveno varstvo v Šaleški dolini z njenim jedrom Velenjem in premogovnikom, ki sta (kakor tudi še danes) krojila razvoj in življenje celotne Doline. Četudi gre za mlajše obdobje – poudarek je na času po 2. svetovni vojni – je tema vendarle dovolj zanimiva in posebna, da so ji namenili zadnje Pintarjeve dneve. Šaleška dolina je nasploh zelo svojevrstno slovensko območje – gre za gospodarsko središče težke industrije z velikim vzponom po 2. svetovni vojni. Vse do srede 20. stoletja namreč celotna Dolina ni imela mest; največji naselji sta bili trga Šoštanj in Velenje. Polovica takajšnjega prebivalstva se je do 2. svetovne vojne intenzivno ukvarjala s kmetijstvom, naselja v regiji pa so gravitirala na Šoštanj. Nekoliko večji razmah gospodarstva se je zgodil z odprtjem premogovnika ob prelomu 19. stoletja, največje gospodarske spremembe in hkrati tudi zenit regije pa so sledili šele po letu 1945. Socialistični režim novonastale Jugoslavije je takrat s poudarkom na pospešeni industrializaciji terjal vse večje potrebe po lignitu, s tem pa se je začelo širiti Velenje.

Pestra povojna zgodovina je tako prinesla marsikatero spremembo v razvoju in

botrovala k nastanku posameznih fenomenov v tej regiji, ki so vezani zlasti na gospodarsko in politično dogajanje, del katerega je tudi zdravstvo. Nezanemarljiva je vloga slednjega, saj razvitost posameznega območja pogojuje tudi zdravstveno stanje njegovega prebivalstva. Da pa zdravstveni sistem, predvsem njegovo organizacijo, lažje razumemo, je dobro poznati širšo družbeno, ekonomsko in politično zgodovino. Organizirano zdravstveno varstvo se je na tem območju začelo pospešeno razvijati ravno zaradi gospodarskega razvoja na račun velenjskega premogovnika, ki je kot največji zaposlitveni vir spremenil podobo in populacijsko strukturo Doline, kot je bila pred vojno. Prav tako se patologija središč s težko industrijo razlikuje od patologije središč druge ekonomske naravnosti, zato se tudi zdravstveno varstvo prilagaja potrebam glede na obstoječe razmere v nekem okolju. V tej regiji je bilo usmerjeno zlasti v varovanje rudarjev in njihovih družin.

Kot dobro izhodišče za boljše razumevanje zdravstvenega razvoja v Šaleški dolini je bilo prvo predavanje srečanja namenjeno Velenju in njegovemu razvoju po letu 1945, ki ga je podal direktor Muzeja Velenje Damijan Kljajič. Velenje namreč po 2. svetovni vojni beleži korenite spremembe. Z otvoritvijo mestnega središča septembra 1959 je postalo najmanjše mesto v takratni Jugoslaviji, leta 1963 pa tudi formalno gospodarsko, upravno in kulturno središče Šaleške doline. Mesto je intenzivno razvijalo premogovništvo in industrijo, kar je odpiralo številna delovna mesta in sprožilo migracijske procese; največji val je bil med letoma 1960 in 1972, danes pa v tej regiji živi 28 različnih narodnosti. Do leta 1975 se je zgradilo tudi več kot 7000 stanovanj. Tako se je mesto povečalo po številu

<sup>1</sup> Senta Jaunig, Inštitut za zgodovino medicine, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7a, 1000 Ljubljana.

prebivalcev kar za 25-krat (še leta 1948 s komaj 1121 prebivalci je do danes naraslo na 27.800 prebivalcev). Mesto je raslo predvsem s prostovoljnimi delom in s pomočjo samopriskovkov; mnogo stanovanj in številni drugi objekti zlasti na račun udarniškega dela, ki je bilo tudi pogoj za pridobitev stanovanjske pravice. Velenje torej ni nastalo spontano, temveč ga je pogojevala potreba po bivanju in oskrbi rudarjev. Z upadom težke industrije gospodarski primat v 21. stoletju sicer prevzema terciarni in kvartarni sektor, vendar je podoba socialistične preteklosti hitro rastočega mesta še neizbrisana.

Splošno zgodovinskim okvirom so sledile teme o zdravstveni organizaciji v Šaleški dolini. Osrednje mesto je bilo odmerjeno ZD Velenje in njegovemu razvoju. Ne le zaradi 50 let delovanja, temveč gre za krovnno zdravstveno ustanovo, kjer so se leta 1959 v prvi novo zgrajeni stavbi zdravstvenega doma na enem mestu združile vse izvenbolnišnične zdravstvene službe. Rast in razvoj te ustanove je predstavil tamkajšnji dolgoletni zdravnik Ivan Zupanc.

Velenje vse do začetka 50. let ni imelo organiziranega zdravstva; težišče delovanja zdravstvene službe je bilo do tedaj v Šoštanju. Z rastjo Velenja pa so se večale tudi potrebe po zdravstvenem varstvu rudarjev in njihovih družin ter novem zdravstvenem centru, ki bi zadostil tem potrebam. Leta 1954 je zdravstveni dom dobil svoje prve prostore, kjer je sprva deloval en sam zdravnik. Glede na nenehen pritek prebivalcev so postale te kapacitete kmalu nezadostne, tako so leta 1958 položili prvi temeljni kamen nove zdravstvene stavbe, ki je bila sicer finančno podprta s strani premogovnika, vendar je pressegla raven obratne ambulante in od začetka delovala za širšo populacijo. V 60. letih se je dejavnost zdravstvenega doma razmahnila; ZD je združeval 7 specialističnih ambulant, kadrovsko so se okrepili in imeli službo na terenu. Prav tako so bili ponosni na neprekinjeno delovanje zdravstvenega varstva, kar so dosegli z veliko mero entuziazma. V 70. letih se je zdravstvena dejavnost še razširila, skladno s potrebami razvijajočega se mesta in celotne Doline. Povečale so se prostorske kapacitete, izboljšali so opremo in kadre, tudi strokovno so bili dobro organizirani in

po regiji formirali dispanzersko mrežo. Uspeh njihovega dela je bil potrjen z naslovom reprezentančnega modela zdravstvenega doma za Jugoslavijo. Pogoste spremembe organizacijskih oblik delovnih organizacij, ki so bile značilne za takratno državo, so v naslednjih letih prinesle povezovanja z drugimi zdravstvenimi ustanovami v Dolini in nastal je Zdravstveni center Velenje, ki se je z osamosvojitvijo Slovenije transformiral v Javni zavod Zdravstveni dom Velenje. Ta danes zaposluje 294 delavcev, od tega 33 zdravnikov in 15 zobozdravnikov, sicer pa kadri še vedno ostajajo pereč problem zavoda.

Druga osrednja tema srečanja je bila premogovništvo, na katerega je bilo močno vezano zdravstveno varstvo. Premogovništvo ima tukaj že 130-letno tradicijo, z največjim razmahom med letoma 1955–1985. Za primerjavo povejmo, da so ob koncu 19. stoletja v rudniku nakopali približno 55.000 ton premoga letno. Z leti je število letnega izkopa premoga konstantno naraščalo, milijonsko mejo so prekoračili leta 1955, na začetku 80. let pa so zabeležili rekordnih 5 milijonov ton letnega izkopa. Povsem jasno je, da je za tak izkop potrebna velika delovna sila, zato je tukaj živelo tudi največ knapovskih družin. Velik eksistencialni pomen premogovnika za regijo je še dodatno zahteval dobro in učinkovito varnost pri delu ter čim manj nesreč in zapletov s težkimi zdravstvenimi posledicami. O tem je na srečanju spregovoril montanist Boris Potrč. V preteklosti je namreč delo rudarjev potekalo v veliko težjih pogojih kot danes, bolj kot ne so bili rudarji prepuščeni sami sebi, kar je terjalo tudi več smrtnih žrtev. Sami so skrbeli za zaščitna sredstva, prav tako tudi za prehrano, niso poznali dihalnih aparatov, uporabljali pa so svetilke z odprtim plamenom, kar je še večalo možnost eksplozije. Smernice varnostnega razvoja je narekoval zlasti metan, ki je s svojimi eksplozijskimi lastnostmi stalna nevarnost v rudnikih. Z leti so se razmere izboljševale, tako da je danes poskrbljeno za prezračevanje, osvetljava, zaščitna sredstva, dobro tehnologijo in kontinuirano spremljanje nevarnih plinov, prav tako je poskrbljeno za prehrano. Že od samih začetkov premogovnika zasledimo tudi organizirano reševanje, leta 1907 pa je bila ustanovljena jamska reševalna četa. Danes je to poseb-

na enota, katere člani morajo za to opraviti izpit in imeti stalno urjenje v reševanju. Tudi v prihodnje ostajajo tendence podjetja v zagotavljanju varnosti delavcev, ki sodi v ospredje njegovih strateških ciljev.

Nadgradnja varstvu v premogovniku je sledila s predavanjem prim. mag. Franca Urlepa o zdravstvenem varstvu rudarjev, ki se je razvijalo hkrati z razvojem in razmahom premogovništva. Rudarji so imeli nemalo zdravstvenih težav. Zaradi težkega dela so bili slabše telesno odporni, pogoste so bile okvare sklepov in mišic, prehladne bolezni in prebavne motnje. Zdravje so dodatno slabile še slabe stanovanjske in higienske razmere ter alkoholizem. Že konec 19. stoletja so se začele formirati predhodnice zavarovanja, t. i. bratovske skladnice. Vanje so vsi delavci prispevali del zasluzka, kar jim je v primeru bolezni, nesreče ali smrti omogočilo podpora ter provizijo za obnemogle, vdove in sirote. Poskrbljeno pa je bilo tudi za zdravniško oskrbo rudarjev, saj je prvi lastnik premogovnika Daniel pl. Lapp v Pesju, kraju z največ rudarji, zgradil bolnišnico, kamor je dnevno prihajal zdravnik, vedno pa je bil tam na razpolago bolničar. Največ težav so povzročale hude nesreče v premogovniku zaradi eksplozij in transport ponesrečencev v bolnišnico po slabih cestah. Po letu 1945 so sledile spremembe. Z uvedbo obveznega zdravstvenega zavarovanja se je začelo poddržavljanje zdravstvene službe in socialnega zavarovanja. Z dobro organizirano zdravstveno službo so dosegli visoko raven zdravstvenega stanja prebivalcev v Dolini, ki je primerljivo z razvitimi državami po svetu.

Glede na poklicno strukturo prebivalstva v Dolini je pomembno mesto zasedala tudi medicina dela. Njen razvoj v Velenju sta predstavili zdravnici Marija Hrastnik Koren in Ivana Ramšak Kolar. Ta veja medicine se je razvijala glede na spreminjajoče se direktive zdravstvene politike. Konec 60. let so obratne ambulante prišle pod okrilje zdravstvenih domov, s tem pa se je zdravstveno varstvo dislociralo in distanciralo od delovnih mest in žarišča problemov. Posledice te napačne direktive so se z leti pokazale v negativnih kazalcih zdravja delavcev, zato je v 80. letih politika zdravstvenega varstva kot prioriteto morala postaviti zdravstveno varstvo delav-

cev. Ker so potrebe rudarjev po zdravstvenih storitvah večje od povprečja (povprečno število obiskov pri zdravniku je bilo 4-krat, pri rudarjih pa 7-krat na leto), se je v Dolini formiralo 5 obratnih ambulant. Izvajale so vso kurativno dejavnost, ugotavljale začasne nezmožnosti za delo in vodile evidence bolniškega dopusta. Ob koncu 80. let se je dejavnost teh ambulant še kvalitativno okrepila – poleg kurative so izvajali tudi preventivo delavcev. Z novo zakonodajo v samostojni Sloveniji pa je pravica do izbire osebnega zdravnika usodno zamajala dejavnost obratnih ambulant, ki so se v glavnem prelevile v splošne ambulante. Z dispanzersko metodo dela, ki se je v Dolini začela uveljavljati z ustanovitvijo dispanzerja medicine dela leta 1969, se je preventivna dejavnost ločila od kurativne. V dispanzerju opravljajo predhodne preglede pred zaposlitvijo, ki so prilagojeni naravi dela rudarjev in jamskih reševalcev, opravljajo pa tudi številne raziskave, ki jim pomagajo pri nadaljnji učinkovitosti. Danes je v ospredju zlasti interdisciplinaren metodološki pristop.

V sklop zdravstvenega varstva sodi tudi zobozdravstvena dejavnost. Njen razvoj v Šaleški dolini je predstavil zobozdravnik Stane Grasseli. Zobozdravstvena oskrba je bila po vojni, podobno kot ostalo zdravstveno varstvo, dokaj slabo razvita. Oprema in kadri, s katerimi so razpolagali, so bili veliko preslabi za takratno zobozdravstveno patologijo. Z nastankom obratne ambulante v rudniku so se razmere začele izboljševati, še bolj pa z zdravstvenim domom, ko so začeli uvajati tudi sistemske stomatološke preglede. Veliko so na tem področju pridobili z leta 1971 ustanovljeno specialistično ambulanto za zobno in čeljustno ortopedijo ter leta 1974 z rednim delovanjem zobozdravstvene službe.

Velika središča težke industrije vse do druge polovice 20. stoletja ne gre opisati brez tuberkuloze, največjega patološkega produkta industrializacije. Dolgoletni vodja Bolnišnice Topolšica prim. Janez Poles je predstavil skoraj stoletno zgodovino bolnišnice, ki ji je dolga leta pot krojila tuberkuloza. Na začetku 20. stoletja je namreč Kraljevina SHS v Topolšici, kjer je bilo od srede 19. stoletja zdravišče, zaradi epidemije tuberkuloze ustanovila državni Sanatorij za pljučno tuberkulozo. V prvih 20. letih je sanatorij zrasel v uspešno

ustanovo s 300 ležišči, kjer so izvajali tudi operacije, predvsem pa so jetične zdravili s klimo, prehrano in toplo besedo. V zdravljenje so uvajali takrat najodobnejše terapevtske in diagnostične metode ter sledili trendom v svetu. Do 2. svetovne vojne je bil to vodilni tuberkulozni center v državi. Kljub vojnim ranam je povojna porast tuberkuloze narekovala širjenje bolnišničnih kapacitet. Število bolniških postelj je nihalo med 260 in 360, organiziran pa je bil tudi torakokirurški center za osrednjo in vzhodno Slovenijo. Z usihanjem tuberkuloze zaradi učinkovitega zdravljenja in preventive se je ob koncu 60. let za Topolšico začelo težko obdobje. Zaradi drastičnega upada števila oskrbnih dni ji je grozila tudi ukinitve, a so začeli razvijati interni in pljučni oddelek, oživili pa so tudi zdraviliško dejavnost. Sledila so leta odvisnosti, ko je Topolšica sprva prešla pod Bolnišnico Celje, kasneje pa se je združila v ZC Velenje. Leta 1993 je Topolšica ponovno postala samostojen zdravstveni zavod z rastočim spektrom diagnostičnih preiskav, uspešni pa so tudi pri ambulantnem delu in funkcionalni diagnostiki. Ob upoštevanju aktualne zdravstvene

problematike iščejo nove poti za nadaljnji obstoj in rast bolnišnice.

Tematsko se je srečanje zaključilo s predavanjem prof. Zvonke Zupanič Slavec o tuberkulozni bolnišnici na Golniku, ki sicer ni bilo neposredno povezano s Šaleško dolino, vendar je bilo podanih kar nekaj vzporednic, ki se vežejo nanjo. S primerjavo razvoja golniške bolnišnice in Topolšice je Slavčeva pokazala na analogijo tuberkuloznih bolnišnic. Epidemija tuberkuloze je bila vse do 60. let velik problem v državi, ki je (sploh po 2. svetovni vojni) močno aktivirala zdravstveno politiko in vlaganje v kurativo ter množično preventivo. Tovrstne bolnišnice so v tem obdobju doživele velik razcvet. Po letih vzpona (vse so se kadrovske in posteljno krepile) se je z upadom tuberkuloze v drugi polovici 20. stoletja zanje začelo obdobje težkih kriz in reševanja iz njih, saj je bilo treba spremeniti njihovo namembnost. Nadaljnji razvoj je bil odvisen od mnogih dejavnikov, veliko pa sta k temu prispevala zlasti geopolitični položaj tovrstnih bolnišnic in sposobnosti njihovega vodstvenega kadra. Obe predstavljeni bolnišnici sta se pri tem uspešno prestrukturirali.



Slika 1. Avditorij v Hotelu Paka v Velenju, kjer je potekalo strokovno srečanje zgodovinarjev medicine – 10. Pintarjevi dnevi.

Svojevrstno podobnost s tuberkuloznimi bolnišnicami lahko najdemo tudi v Šaleški dolini, ki jo je zadnjih 50 let v veliki meri usmerjal in oblikoval premogovnik. Kakor je pospešena industrializacija pospešila razvoj celotne regije na račun premogovnika, se tudi z upadom težke industrije vloga premogovnika vedno bolj manjša, kar prav tako sproža potrebo po prekvalifikaciji delavskega razreda kakor tudi objektov samih.

V sklopu prostih tem je sledilo še predavanje prim. mag. Maria Kocijančiča, ki je predstavil 100 slovenskih zdravnikov, ki so med letoma 1880–1990 delovali v Bosni in Hercegovini.

Za to priložnost je bil izdan zbornik predavanj, v katerem je podrobneje predstavljeno

no zadnjih 50 let zdravstvenega varstva v Šaleški dolini, obdobja, ko se pravzaprav na novo vzpostavi učinkovit sistem zdravstvenega varstva, ne glede na ves čas prisotno spreminjanje organizacijskih direktiv. Osrednje tendence simpozija so bile prikaz relacije gospodarskega razcveta Šaleške doline po 2. svetovni vojni z zdravstvenim kolesjem. Kompleksna mreža zdravstvene dejavnosti, ki se je razvila po regiji praktično iz nič in katere krovna ustanova je postal Zdravstveni dom Velenje, je uspešno stregla vse večjim apetitom po zdravstveni oskrbi in preventivi, ki so nastali zaradi gospodarskega razvoja ter množičnega priseljevanja in postala zgled uspešne zdravstvene organizacije.



Ana Marija Vrbič<sup>1</sup>

## Prof. dr. Zvonka Zupanič - Slavec, dr. med., dobitnica državnega priznanja Javnega sklada Republike Slovenije za dolgoletno uspešno delo pri spodbujanju in razvijanju ljubiteljskih kulturnih dejavnosti za leto 2008

Javni sklad Republike Slovenije (JSKD) vsako leto objavi razpis za podelitev priznanj na področju kulturne dejavnosti. Na podlagi Pravilnika o priznanjih JSKD sklad podeljuje naslednja priznanja:

- odličja sklada (zlata plaketa sklada, srebrna plaketa sklada),
- področna priznanja sklada (Gallusova plaketa, Gallusova listina, Linhartova plaketa, Maroltova plaketa, Maroltova listina, plaketa Mete Vidmar, listina Mete Vidmar, zlati znak sklada),
- druga priznanja sklada (jubilejno priznanje),
- priznanje območne izpostave sklada (priznanje območne izpostave, jubilejno priznanje območne izpostave) in
- jubilejne značke sklada (Gallusova, Linhartova, Maroltova zlata, srebrna in bronasta značka, častna jubilejna značka).

Zlata plaketa sklada se podeli za izjemne ustvarjalne dosežke v daljšem obdobju ali za življenjsko delo. Srebrna plaketa sklada se podeli za dolgoletno in uspešno delo. Vsako leto se podelijo največ ena zlata in največ štiri srebrne plakete sklada.

Merila za podelitev odličja sklada so izjemni dosežki ustvarjalnega in poustvarjalnega dela. Odličja pa so lahko podeljena tudi za izjemne dosežke pri organizacijskem delu, pri razvijanju novih oblik in vsebin delovanja, pri delu na področju kulturne vzgoje in izobraževanja, pri raziskovalnem delu, pri organiziranju strokovno svetovalnega in mentorskega dela, pri razvijanju kulturnega sodelovanja s Slovenci v zamejstvu in po svetu, pri pub-

licističnem delu ter pri ohranjanju nacionalne kulturne dediščine. Gallusova priznanja se podeljujejo za področje glasbene dejavnosti, Linhartova za področje gledališke, Maroltova za področje folklorne in priznanja Mete Vidmar za področje plesne dejavnosti, zlati znak sklada pa za vsa področja.

Komisija za priznanja JSKD za kulturne dejavnosti je na podlagi vlog iz javnega razpisa za podelitev priznanj za leto 2008 sklenila, da

- **zlato plaketo JSKD prejme Jakob Jež za življenjsko delo in izjemne dosežke ter prispevek k razvijanju ljubiteljskih kulturnih dejavnosti,**
- **srebrno plaketo JSKD pa prejmejo:**
- **Ivo Jelerčič za dolgoletno uspešno delo na področju glasbenih dejavnosti,**
- **Peter Militarev za dolgoletno uspešno delo na področju gledaliških dejavnosti,**
- **Stanko Wakounig za dolgoletno uspešno delo pri spodbujanju in razvijanju kulturnih dejavnosti,**
- **Zvonka Zupanič - Slavec za dolgoletno uspešno delo pri spodbujanju in razvijanju kulturnih dejavnosti ter**
- **Pevska šola C(armina) S(lovenica) za dolgoletno uspešno delo na področju glasbenih dejavnosti in otroške glasbene vzgoje.**

Prof. dr. Zvonka Zupanič - Slavec je končala študij medicine na Medicinski fakulteti v Ljubljani leta 1984. Tam je tudi magistrirala in doktorirala iz interdisciplinarnih področij socialne medicine in zgodovine medicine.

<sup>1</sup> Ana Marija Vrbič, predsednica KUD MePZ »Dr. Bogdan Derč«.

Leta 1987 se je zaposlila na Inštitutu za zgodovino medicine Medicinske fakultete v Ljubljani. Od leta 1992 vodi Inštitut ter predava zgodovino medicine in dentalne medicine. Njeno strokovno, znanstvenoraziskovalno in publicistično delo sega na različna področja, največ pa se ukvarja s slovensko zgodovino medicine 19. in 20. stoletja. Izpopolnjevala se je na Dunaju, v Londonu, Pragi, Padovi, na Univerzi v Washingtonu, v Seattlu in drugod.

**Predlog za podelitev jubilejnega priznanja JSKD prof. dr. Zvonki Zupanič - Slavec za njeno dolgoletno delo v KUD MF in KC »Dr. Lojz Kraigher«**

Zvonka Zupanič - Slavec desetletje in pol vodi Kulturno-umetniško društvo Kliničnega centra in Medicinske fakultete dr. Lojz Kraigher. Povezuje približno 500-članski kolektiv in njegove številne sekcije: zборе – KUD MePZ »Dr. Bogdan Derč« Pediatrične klinike, Vox Medicorum, COR, Cintare, orkester Camera ta medica, folkloriste Cof, likovnike, fotografe, dramatičke, šahiste in druge. Usklajevanje življenja in dela ter zvrsti umetnosti v raznovrstnih skupinah zdravstvenih delavcev, študentov medicine in dentalne medicine, kakor tudi številnih drugih poklicev, ki svoje poslanstvo združujejo pod strehami »belih hiš« zdravstva, nikoli ni bila lahka naloga. Veliki kolektivi Kliničnega centra, Medicinske fakultete, Onkološkega inštituta, Zavoda za transfuzijsko medicino in drugih ustanov na teritoriju ljubljanske bolnišnice s svojo 12.000-glavo množico zaposlenih niso le velik, ampak tudi tenkočuten avditorij, ki spremlja KUD-ovo delovanje. V obdobju svojega delovanja je Slavčeva uspela vpeljati redne vsakomesečne nastope za bolnike v razstavišču Kliničnega centra. Tam je ob Veliki ustanovila tudi Malo galerijo, v katerih se vsako leto zvrsti okoli dvajset razstav. Spremlja jih pester kulturni program, od glasbenega do plesnega, filmskega, literarnega idr. V bolnišnico je vpeljala tudi sproščanje bolnikov in zaposlenih ob vizualizirani glasbi. Poleg razstavišč v Osrednji galeriji UKC je spodbudila nastanek galerije na Kliničnem oddelku za torakalno kirurgijo, prenašala razstave na Onkološki inštitut in se povezovala tudi z galerijo Zavoda za transfuzijsko medicino. Prav tako je dala nov polet

razstavišču Medicinske fakultete ter ga močno vpela med upodablajoče ustvarjalce in učitelje te ustanove. Zaradi finančnega zaostrovanja razmer v kulturi je veliko truda vložila v iskanje donatorjev in sponzorjev, ki so KUD-ovo delo podpirali in se z njo identificirali. Brez njenega menedžerskega dela bi bile galerije UKC že pred časom oddane zunanjim najemnikom, marsikatera KUD-ova sekcija pa bi najverjetneje zamrla.

V tem času je slovensko umetniško poslanstvo v zdravstvu predstavila tudi v mednarodnem okolju in aktivno sodelovala v UNESCOvem projektu Umetnost v bolnišnici (*angl. Arts in Hospital*). Poleg obiska njihovih mednarodnih srečanj in ogleda kulturnega delovanja v tujih zdravstvenih ustanovah je bila leta 1997 z UNESCO Slovenije in s KUD-om v Ljubljani gostiteljica mednarodne UNESCOve konference. Udeleženci so bili presenečeni nad obsežno in pestro umetniško aktivnostjo ljubljanskega KUD-a.

Povezovanje dela KUD-ovcev je potekalo v slovenskem in mednarodnem okviru. Po ljubljanskem vzoru so nastajale tudi manjše umetniške aktivnosti v nekaterih slovenskih bolnišnicah, kot na primer slovenjgraški, mariborski, idrijski, begunjski idr. KUD-ovce je društvo s predsednico podpiralo tudi pri mednarodnih gostovanjih; tako je dr. Slavčeva leta 1998 vodila koncerte KUD MePZ »Dr. Bogdan Derč« v ZDA, v Chicagu, Clevelandu, Detroitu in drugod. Sodelovala je z zdravniškimi zborom Goran Kovačič iz Zagreba, madžarskimi zdravniki glasbeniki v Budimpešti, Zdravniki umetniki na Dunaju in drugod. V letošnjem letu je KUD-ove likovnike popeljala tudi na razstavljanje na Dunaj in v zadnjih nekaj letih v Ljubljano povabila nekaj tujih umetnikov.

Številni obiskovalci KUD-ovih prireditev poznajo predsednico prof. Zupanič - Slavčeva kot voditeljico najrazličnejših prireditev, tudi velikih zdravniških koncertov, ki jih z ljubeznijo in predanostjo prepričljivo vodi že desetletje in pol. Z njenim vodstvenim in organizacijskim delom je društvo postalo široko prepoznavno, sprejeto in v marsikaterem pogledu tudi vzorčno za gojenje ljubiteljske kulture. Za društvo je kandidatka za priznanje pripravila prepoznavno zunanjo grafično podobo, urejeno in dobro obiskano

spletno stran, redna obveščanja zaposlenih v bolnišničnem mestu in širši javnosti. Vpeljala je tudi vsakomesečno poročanje o prireditvah, namenjenih bolnikom in zaposlenim, v stanovski reviji Isis in drugih glasilih. Predvsem pa so prireditve zelo dobro obiskane in na visoki organizacijski ter izvedbeni ravni. V galerijskem prostoru nastopajo med drugim najbolj uveljavljena imena slovenske umetnosti. Njena zasluga je, da je bolnišnica sprejela »humanizacijo zdravstva kot dejavnik zdravljenja«, brez katerega tudi ustanovitelja društva, UKC in MF, ne želita več biti. Gre za dodano vrednost in presežnost, s katero se matični hiši ponašata doma in v tujini.

Ob letošnji tridesetletnici KUD MF in KC »Dr. Lojz Kraigher« iz hvaležnosti zaradi vsega napisanega predlagamo zdravnico prof. dr. Zvonko Zupanič - Slavec, dolgoletno predsednico KUD-a KC in MF, za pridobitev odličja JSKD, saj uspešno vodi enega največjih KUD-ov v Sloveniji.

Predlog je bil sprejet na UO KUD MePZ »Dr. Bogdan Derč« dne 29. 10. 2008.

Draga Zvonka, želimo si, da bi nas tako kot do sedaj še naprej povezovala in skrbela za ljubiteljsko kulturo v Kliničnem centru in na Medicinski fakulteti!

Hvaležni KUD-ovci  
Ljubljana, 5. 2. 2009

## Zdravljenje z nesteroidnim protivnetnim zdravilom povezano z večjo umrljivostjo pri bolnikih s srčnim popuščanjem

*Archives of Internal Medicine, januar 2009*

Zdravljenje z nesteroidnim protivnetnim zdravilom je povezano z večjo umrljivostjo in večjo pojavnostjo srčno-žilnih zapletov pri bolnikih s srčnim popuščanjem, so v januarški številki revije *Archives of Internal Medicine* (Arch Intern Med 2009; 169: 141-9) poročali raziskovalci iz več univerzitetnih središč na Danskem. Predstavili so izsledke raziskave, v kateri so iz danskih registrov zbrali podatke o 107.092 bolnikih, ki so bili v letih 1995-2004 odpuščeni iz bolnišnice po prvem sprejemu zaradi srčnega popuščanja, in njihovi kasnejši izpostavljenosti nesteroidnim protivnetnim zdravilom.

V opazovanem obdobju je umrlo 60.974 bolnikov (56,9%), 8.970 bolnikov (8,4%) oziroma 39.984 bolnikov (37,5%) pa je bilo sprejetih v bolnišnico zaradi srčnega infarkta

oziroma srčnega popuščanja. V tem obdobju je bilo nesteroidno protivnetno zdravilo vsaj 1-krat izdano na recept 36.354 bolnikom (33,9%). Izpostavljenost nesteroidnemu protivnetnemu zdravilu je bila statistično pomembno povezana z večjo umrljivostjo, saj je bilo razmerje tveganj za smrt v razponu od 1,22 (95% razpon zaupanja 1,07-1,39) za naproksen do 2,08 (95% razpon zaupanja 1,95-2,21) za diklofenak. Pri tem so v statističnem izračunu upoštevali vpliv demografskih značilnosti, koledarskega leta, pridruženih bolezni, zdravljenja z drugimi zdravili in težo srčnega popuščanja. Statistične analize so razkrile tudi odmerka odvisno povezavo med umrljivostjo ter sprejemom v bolnišnico zaradi srčnega infarkta ali srčnega popuščanja.

## Hujšanje zmanjša pogostnost uhajanja seča pri ženskah s prekomerno telesno težo ali debelostjo

*The New England Journal of Medicine, januar 2009*

Debelost je dobro znan in spremenljiv dejavnik tveganja za uhajanje seča pri ženskah. Izsledki raziskave PRIDE (angl. *Program to Reduce Incontinence by Diet and Exercise*), objavljeni v januarški številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med 2009; 360: 481-90), so razmeroma trden dokaz, da je mogoče pogostnost uhajanja seča pri ženskah s prekomerno telesno težo in debelostjo zmanjšati z intenzivnim programom ukrepev za zmanjšanje telesne teže.

V raziskavi je v 2 središčih v ZDA sodelovalo 338 preiskovank, ki so bile stare vsaj 30 let (povprečno 53 let) in so imele indeks telesne mase 25-50 kg/m<sup>2</sup> (povprečno 36 kg/m<sup>2</sup>). Pred vstopom v raziskavo so v 7-dnevnem dnevniku zabeležile vsaj 10 oziroma povprečno 24 epizod uhajanja seča. Po naključnem izboru so 226 preiskovank vključili v 6-mesečni intenziven program hujšanja s ciljem izgube 7-9% telesne mase, ki je obsegal dieto, telesno aktivnost in vedenjske ukrepe,

112 preiskovank pa v kontrolni program enournih mesečnih predavanj o zdravem življenjskem slogu.

Po 6 mesecih so preiskovanke, ki so bile vključene v intenziven program hujšanja, izgubile povprečno 8,0% telesne mase oziroma 7,8 kg, preiskovanke iz kontrolne skupine pa povprečno 1,6% telesne mase oziroma 1,5 kg. Večja izguba telesne mase je bila povezana tudi s pomenljivo večjim zmanjšanjem pogostnosti uhajanja seča, saj so preiskovanke iz sku-

pine z intenzivnim programom hujšanja zabeležile za 47%, preiskovanke iz kontrolne skupine pa za 28% manj epizod uhajanja seča. Učinek hujšanja je bil omejen le na pogostnost stresnega uhajanja seča. Delež preiskovank, pri katerih je prišlo do zmanjšanja pogostnosti uhajanja seča za vsaj 70%, je bil v skupini z intenzivnim programom hujšanja pomenljivo večji kot v kontrolni skupini (41% proti 22%).

## Shizofrenija in bipolarna motnja imata skupne dednostne vzroke

*Lancet, januar 2009*

162

Mnenja o tem, ali sta shizofrenija in bipolarna motnja klinični pojavi različnih ali enakih vzročnih dejavnikov, so deljena. Skupne vzroke nakazujejo med drugim izsledki nekaterih molekularnih raziskav in obstoj vmesnega fenotipa z značilnostmi obeh boleznih (shizoafektivna motnja). Potrdili pa so jih tudi izsledki švedske populacijske raziskave, ki je proučevala prekrivanje dednostnih dejavnikov, povezanih s tema boleznima.

Raziskovalci iz več središč na Švedskem in v ZDA so povezali podatke iz švedskega večgeneracijskega registra, v katerega so zajeti vsi otroci in njihovi starši od leta 1947, in register odpustov iz bolnišnice, ki zajema tudi podatke o zdravljenju v javnih psihiatričnih bolnišnicah na Švedskem. V analizo so zajeli podatke za več kot 9 milijonov oseb znanih staršev, katerih starši so bili živi in so po letu 1973 živeli na Švedskem, in za več kot 2 milijona jedrnih družin. Tveganje za pojav shizofrenije, bipolarne motnje in pridruženih motenj so ocenili za biološke starše in posvojitelje, potomce, sorojence ali polovične sorojence (polbratje in polsestre) posameznikov z eno od boleznih.

Bližnji sorodniki 35.985 bolnikov s shizofrenijo oziroma 40.487 bolnikov z bipolarno motnjo so bili izpostavljeni večjemu tveganju za pojav teh boleznih, so raziskovalci zapisali v prispevku, objavljenem v januarški številki revije *Lancet* (*Lancet* 2009; 373: 234–9). Tveganje za pojav shizofrenije pri sorojencih bolnika s shizofrenijo je bilo pomenljivo večje (relativno tveganje 9,0; 95% razpon zaupanja 8,5–11,6), enako so ugotovili tudi za tveganje za bipolarno motnjo pri sorojencih bolnika z bipolarno motnjo (7,9; 7,1–8,8). Bolezen je bila pomenljivo pogostejša tudi pri polovičnih sorojencih bolnikov, čeprav je bila velikost tveganja znatno manjša. Analiza, ki so jo omejili samo na bolnike z bipolarno motnjo in njihove sorodnike, je pokazala povečano tveganje za shizofrenijo za vsa sorodstvena razmerja, vključno za posvojene otroke in njihove biološke starše. Dednost za shizofrenijo oziroma bipolarno motnjo je bila 64% oziroma 59%, skupen učinek okoljskih dejavnikov pa razmeroma majhen. Prekrivanje obeh boleznih je bilo po ugotovitvah raziskovalcev v velikem deležu (63%) posledica seštevanja učinkov skupnih dednih dejavnikov.

## Virusi gripe v sezoni pomemben vzročni dejavnik sindroma Guillain-Barré

*Clinical Infectious Diseases, januar 2009*

V razvitem svetu ostane približno 60% vseh primerov sindroma Guillain-Barré vzročno neopredeljenih. Virus gripe so razmeroma redke sprožilni dejavnik pri pojavu tega sindroma. Podatki, ki so jih v januarški številki revije *Clinical Infectious Diseases* (Clin Infect Dis 2009; 48: 48–56) predstavili raziskovalci iz več središč v Franciji, pa kažejo, da bi utegnili imeti pomembno vlogo med večjimi izbruhi gripe.

Raziskovalci so proučili podatke za 234 od skupaj 405 bolnikov s sindromom Guillain-Barré, pri katerih med obravnavo v referenčnem središču v letih 1996–2004 niso ugotovili vzročnega dejavnika. V statistični analizi so časovno pojavnost teh primerov vzporedili s časovno pojavnostjo gripi podobne bolezni. Pri vseh bolnikih so opravili tudi preiskave za prisotnost protiteles proti virusom gripe s testi fiksacije komplementa ter inhibicije hemaglutinacije.

Ugotovili so, da obstaja pozitivna povezava med mesečnima pojavnostma vzročno neopredeljenega sindroma Guillain-Barré in gripi podobne bolezni. Od 73 bolnikov, pri katerih bi bil pojav tega sindroma lahko povezan z gripo, so pri 10 (13,7%) odkrili serološke dokaze nedavne okužbe z virusom influence A, pri 4 (5,5%) pa serološke dokaze nedavne okužbe z virusom influence B. Do 8 od 10 primerov, povezanih z virusom influence A, je prišlo v glavni sezoni gripe, pri 9 bolnikih so odkrili takratni epidemični sev virusa. Pri nobenem bolniku niso odkrili protigangliozidnih protiteles proti virusu influence A. Primeri sindroma Guillain-Barré, povezani z gripo, so se razlikovali od primerov, povezanih z bakterijo *Campylobacter jejuni*, po odsotnosti potrebe po mehanskem predihavanju, od vzročno neopredeljenih primerov pa po predhodni gripi podobni bolezni ali okužbi dihal in daljšem času od infekcijskega dogodka do pojava simptomov okvare živčevja.

163

## Večji indeks telesne mase povezan z večjim tveganjem za pojav srčnega popuščanja

*Circulation, januar 2009*

Večji indeks telesne mase je povezan z večjim tveganjem za pojav srčnega popuščanja, intenzivna telesna aktivnost pa to tveganje zmanjša, je pokazala analiza podatkov, zbranih v veliki randomizirani kontrolirani raziskavi *Physicians' Health Study*. Poročilo o izsledkih je skupina ameriških raziskovalcev iz *Brigham and Women's Hospital in Harvard Medical School* v Bostonu objavila v prvi letošnji številki revije *Circulation* (Circulation 2009; 119: 44–52).

V omenjeni raziskavi so proučevali učinkovitost primarnega preprečevanja bolezni srca in žilja z majhnim odmerkom acetilsalicilne kisline, beta karotenom ali placebom, vanjo pa je bilo leta 1982 vključenih 22.071 moških zdravnikov, starih 40–84 let. Raziskovalci so v statistični analizi vzporedili podatke o indeksu telesne mase in intenzivni telesni aktivnosti ter podatke o pojavnosti srčnega popuščanja v letih 1982–2007 pri 21.094 preiskovancih, ki ob vstopu v raziskavo niso imeli

znane srčno-žilne bolezni in so bili zanje na voljo popolni podatki.

V povprečno 20,5 letih sledenja so srčno popuščanje na novo ugotovili pri 1109 preiskovancih. Statistična analiza, v kateri so indeks telesne mase upoštevali kot zvezno spremenljivko, je pokazala, da se je tveganje za srčno popuščanje z vsakim povečanjem za 1 kg/m<sup>2</sup> povečalo za 11 % (95 % razpon zaupanja 9–13 %). V primerjavi z vitkimi preiskovanci (indeks telesne mase manj kot 25 kg/m<sup>2</sup>) je bilo tveganje pri preiskovancih s prekomerno telesno težo (indeks telesne mase

25–29,9 kg/m<sup>2</sup>) za 49 % (32–69 %), pri debelih preiskovancih (indeks telesne mase 30 kg/m<sup>2</sup> ali več) pa za 180 % (124–250 %) večje. Redna intenzivna telesna aktivnost je tveganje zmanjšala za 18 % (4–30 %). Med vplivom indeksa telesne mase in intenzivne telesne aktivnosti ni bilo statistično pomenljive soodvisnosti. Tveganje za pojav srčnega popuščanja je bilo pri debelih aktivnih preiskovancih 2,68-krat večje (2,08–3,45), pri debelih neaktivnih preiskovancih pa 3,93-krat večje (2,60–5,96) kot pri vitkih aktivnih preiskovancih.

## ISC 2009: električno spodbujanje izboljša hojo pri bolnikih, ki so utrpeli možgansko kap

*American Stroke Association, februar 2009*

Mnogim bolnikom po možganski kapi konvencionalna rehabilitacija ne pomaga do normalne hoje. Ameriški raziskovalci iz Veteranskega medicinskega centra v Clevelandu so na srečanju *International Stroke Conference 2009* februarja v amerškem San Diegu poročali, da so funkcionalnost hoje izboljšali z motoričnim učenjem s pomočjo večkanalnega funkcionalnega električnega spodbujanja z znotrajmišičnimi elektrodami (FES-IM).

Dr. Janis J. Daly iz omenjene bolnišnice je v predavanju na srečanju predstavila izsledke raziskave, v katero so vključili 50 bolnikov, ki so imeli vsaj 6 mesecev po možganski kapi še motnje hoje. Vse bolnike so vključili v 12-tedenski program konvencionalne rehabilitacije, v okviru katerega so 4-krat tedensko po 1,5 h izvajali vaje za izboljšanje koordinacije,

vaje na tekočem traku s podporo in vaje za hojo. Šestindvajset naključno izbranim bolnikom so med vsakim sklopom vaj izvajali FES-IM, preostalih 24 bolnikov pa je tvorilo kontrolno skupino brez električnega spodbujanja.

Rezultati so pokazali, da je FES-IM dodatno izboljšalo izid rehabilitacije, saj sta bili oceeni po merilu *Gait Assessment and Intervention Tool*, ki je bilo eno od dveh glavnih meril učinkovitosti, in merilu koordinacije upogiba kolena v skupini z FES-IM statistično pomenljivo boljši kot v kontrolni skupini. V obeh skupinah je sicer prišlo do statistično pomenljivega izboljšanja po več merilih mišične moči in gibljivosti spodnjega uda, spastičnosti in ravnotežja glede na izhodiščne vrednosti.

## Učinka znotrajžilnega revaskularizacijskega posega in telesne vadbe pri bolnikih z intermitentno klavdikacijo podobna

*Radiology, februar 2009*

Znotrajžilna revaskularizacija in nadzorovana telesna vadba sta pri bolnikih s periferno arterijsko boleznijo z intermitentno klavdikacijo povezana s podobnim izboljšanjem teže simptomov, funkcionalnosti in kakovosti življenja, so v februarski številki revije *Radiology* (*Radiology* 2009; 250: 586–95) zapisali nizozemski raziskovalci iz Univerzitetnega medicinskega centra v Rotterdamu. Poudarili pa so, da je učinek znotrajžilnega posega hitrejši.

Raziskovalci so 151 bolnikov, zaporedoma obravnavanih v obdobju od septembra 2002 do septembra 2005, naključnostno razporedili bodisi za znotrajžilni revaskularizacijski poseg (angioplastika) bodisi v 24-tedenski bolnišnični program telesne vadbe, ki je obsegal 30 minut hoje na tekočem traku 2-krat tedensko. Glavna merila učinkovitosti so bila klinični uspeh (izboljšanje v vsaj eni kategoriji Rutherfordove lestvice glede na izhodiščno raven), funkcionalna zmogljivost in kakovost življenja.

Neposredno po revaskularizacijskem posegu so klinični uspeh dosegli pri veliko večjem deležu bolnikov kot v skupini s telesno vadbo, vendar med skupinama glede tega po 6, ne po 12 mesecih ni bilo statistično pomenljive razlike. Bolniki, ki so jim opravili revaskularizacijski poseg, so imeli po 6 mesecih sledenja pomenljivo manj pogosto simptome v zdravljenem udu, po 12 mesecih pa je bila razširjenost simptomov v obeh skupinah podobna. Oceni kakovosti življenja in funkcionalne zmogljivosti sta bili v obeh skupinah tako po 6 mesecih kot po 12 mesecih boljši od izhodiščne ravni, velikost izboljšanja je bila v obeh skupinah podobna.

Raziskovalci glede na te rezultate sklepajo, da bi utegnil biti najboljši pristop kombinacija obeh načinov zdravljenja, saj bi morda zgodnje izboljšanje po revaskularizacijskem posegu dalj časa ohranili z nadzorovano telesno vadbo. Ta kombiniran pristop, so zapisali raziskovalci, doslej ni bil proučen v večji randomizirani raziskavi.

## Rutinsko slikanje ledvene hrbtenice pri bolnikih z bolečino v križu ni potrebno

*Lancet, februar 2009*

Nekateri zdravniki vztrajajo pri slikanju ledvene hrbtenice pri vseh bolnikih z bolečino v križu tudi ob odsotnosti simptomov in znakov, ki nakazujejo resno okvaro. Ameriški raziskovalci z *Oregon Health and Science University* v Portlandu in *Johns Hopkins University School of Medicine* v Baltimoru so s sistematičnim pregledom literature in metaanalizo izbranih raziskav pokazali, da rutinsko takojšnje sli-

kanje ne izboljša kliničnega izida in zato ni umestno.

Raziskovalci so s poizvedbami po elektronskih bibliografskih zbirkah in drugih virih za obdobje do avgusta 2008 poiskali podatke o randomiziranih kontroliranih raziskavah, v katerih so korist takojšnjega slikanja ledvene hrbtenice (radiogram, magnetna resonanca ali računalniška tomografija) ovrednotili v pri-



merjavi z običajno klinično obravnavo brez takojšnje slikovne diagnostike. Merilom za vključitev v metaanalizo je ustrezalo 6 raziskav s skupaj 1804 bolniki in sledenjem od 3 tednov do 2 let.

Rezultati metaanalize, je zapisano v februarški številki revije *Lancet* (*Lancet* 2009; 373: 463–72), niso pokazali ne kratkoročnih (do 3 mesece) ne dolgoročnih (6–12 mesecev) razlik glede ocene bolečine in ocene funkcionalnosti med obravnavo z in brez rutinske-

ga takojšnjega slikanja ledvene hrbtenice. Med pristopoma tudi ni bilo razlik glede ocene kakovosti življenja, ocene duševnega zdravja in ocene splošnega zdravstvenega stanja. Raziskovalci so poudarili, da kakovost raziskav, izbira slikovne diagnostične metode in trajanje bolečine v križu niso vplivali na rezultat metaanalize in da so njihove ugotovitve posebej umestne za obravnavo bolnikov z akutno ali subakutno bolečino v križu v osnovni zdravstveni dejavnosti.

## Zlom zaradi osteoporoze pomembno poveča tveganje za smrt pri starejših odraslih

*The Journal of the American Medical Association, februar 2009*

Ženske in moški, starejši od 60 let, ki so utrpeli zlom zaradi osteoporoze, so izpostavljeni večjemu tveganju za smrt v naslednjih 5–10 letih kot vrstniki iz prebivalstva, so v februarški številki revije *The Journal of the American Medical Association* (*JAMA* 2009; 301: 513–21) poročali avstralski raziskovalci iz Bolnišnice Sv. Vincenta v Sydneyu. Njihovi izsledki so tudi pokazali, da ponoven zlom te posameznike še dodatno ogrozi.

Raziskovalci so ocenili dolgoročno tveganje za smrt pri preiskovancih, ki so sodelovali v veliki prospektivni raziskavi z dolgotrajnim sledenjem *Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study*. V okviru te raziskave od leta 1989 sledijo vse prebivalce odmaknjene avstralskega mesta Dubbo, vključno z 2245 ženskami in 1760 moškimi, ki so bili ob vstopu v raziskavo stari vsaj 60 let. Od slednjih je v času od aprila 1989 do maja 2007 952 žensk in 343 moških utrpelo vsaj 1 zlom ob poškodbi z majhno energijo; med sledenjem po zlomu jih je umrlo 461 oziroma 197.

Statistična analiza je pokazala, da je bila tako pri moških kot pri ženskah umrljivost po zlomu kolka, zlomu vretenca ali katerem koli večjem zlomu (zlom medenice, končnega dela stegenice, začetnega dela golenice, 3 ali več reber sočasno in začetnega dela nadlahtnice) v vseh starostnih skupinah pomenljivo večja kot med primerljivim prebivalstvom. Stan-

dardizirano razmerje umrljivosti (količnik med umrljivostjo v preiskovani skupini in primerljivim prebivalstvom) je bilo za posamezne vrste zlomov 1,33–3,51. Umrljivost po manjšem zlomu (vsi ostali zlomi zaradi osteoporoze) je bila povečana le pri starejših od 75 let.

V 5 letih po posamezni vrsti zloma je bila umrljivost pri ženskah za 1,3–13,2 primera na 100 oseba-let, pri moških pa za 2,7–22,3 primera na 100 oseba-let večja od pričakovane. Tveganje za smrt se je po večini zlomov zmanjšalo v 5 letih po zlomu, medtem ko je po zlomu kolka ostalo povečano 10 let; po tem časovnem mejniku se je umrljivost preiskovane skupine izenačila z umrljivostjo primerljivega prebivalstva. Napovedniki smrti po katerem koli zlomu so bili pri obeh spolih starost, opešanje štiriglave stegenske mišice in ponoven zlom zaradi osteoporoze, pri ženskah tudi majhna mineralna gostota kosti in kajenje, pri moških pa tudi telesna neaktivnost.

Raziskovalci so posebej izpostavili, da je šlo v polovici primerov za zlome kosti zunaj kolka in hrbtenice, ki jih običajno manj skrbno spremljajo v tovrstnih raziskavah, in da so bili ti zlomi povezani z 29 % prezgodnjih smrti. Tveganje za smrt se je zmanjševalo s časom, ponoven zlom pa je ponovno povečal tveganje za smrt v naslednjih 5 letih za 3–4-krat. Zlom zaradi osteoporoze je zato opozorilo, ki ga ne bi smeli prezreti.

## Petina otrok s senzornevralno okvaro sluha ima tudi motnje vida

*Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, februar 2009*

Približno petina otrok s senzornevralno okvaro sluha ima pridružene motnje vida, so v februarski številki revije *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* (Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 135: 119–23) poročali raziskovalci iz več središč v ZDA. Predstavili so izsledke raziskave, v kateri so z analizo podatkov za vse otroke s senzornevralno okvaro sluha, pregledane v enem terciarnem središču od novembra 2006 do junija 2007, ocenili razširjenost motenj vida in korist rutinskega oftalmološkega pregleda pri teh otrocih.

Od skupaj 226 otrok, jih je imelo 49 (21,7%) motnje vida. Motnje refrakcije (kratkovidnost, daljnovidnost in astigmatizem) so ugotovili pri 23 otrocih (10,2%), druge motnje vida pa pri 29 otrocih (10,2%). Senzornevralno okva-

ro sluha so pri 11 otrocih (4,9%) ugotovili v okviru kliničnega sindroma, nekaj manj kot polovica jih je imela v sklopu sindroma tudi pridružene okvare očesa. Razširjenost motenj vida ni bila odvisna od teže okvare sluha in se pri otrocih, pri katerih so okvaro sluha odkrili s presejanjem po rojstvu, ni razlikovala od razširjenosti pri ostalih. Od 144 otrok, pri katerih so opravili genske preiskave, jih je imelo 27 dve mutirani kopiji gena GJB2, 11 eno mutirano kopijo gena GJB2, preostalih 106 pa ni bilo nosilcev mutacij tega gena. Deleži otrok z motnjami vida v teh skupinah so bili 3,7%, 0% in 20,8%, kar je po mnenju raziskovalcev skladno z dosedanjimi spoznanji, da so mutacije gena GJB2 povezane s senzornevralno okvaro sluha brez drugih nepravilnosti ali sindromov.



## Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti od 1. oktobra do 31. decembra 2008

### Diplomanti medicine

Curk Nina	01. 10. 2008	Ivanuš Urška	17. 11. 2008
Brežnik Helena	03. 10. 2008	Brecelj Natalija	26. 11. 2008
Mirnik Nino	06. 10. 2008	Prah Mitja	26. 11. 2008
Stožer Andraž	07. 10. 2008	Mlekuš Katarina	28. 11. 2008
Haskaj Helena	10. 10. 2008	Mrvalj Rajterič Branka	04. 12. 2008
Semolič Nina	10. 10. 2008	Končnik Metka	08. 12. 2008
Kokalj Kokot Matej	13. 10. 2008	Tenyi Viktor	08. 12. 2008
Kenda Jana	14. 10. 2008	Marovt Urška	10. 12. 2008
Djurić Sašo	15. 10. 2008	Mačkovšek Lea	15. 12. 2008
Tadić Anita	15. 10. 2008	Popič Betka	17. 12. 2008
Dolinšek Razsa Benjamina	16. 10. 2008	Bajc Barbara	18. 12. 2008
Pristovnik Savo	24. 10. 2008	Grošelj Jera	18. 12. 2008
Fikfak Vid	27. 10. 2008	Komel Jana	18. 12. 2008
Hvalc Gregor	27. 10. 2008	Pečanac Olivera	19. 12. 2008
Jovanovič Anja	03. 11. 2008	Fabčič Dejan	22. 12. 2008
Grošičar Janja	05. 11. 2008	Podovšovnik Anuška	22. 12. 2008
Hanc Marko	05. 11. 2008	Puketa Vesna	22. 12. 2008
Vrbovšek Gregor	05. 11. 2008	Čepon Katarina	23. 12. 2008
Ljubojević Darko	10. 11. 2008	Spačal Silvija	23. 12. 2008
Sember Nevena	13. 11. 2008		
Žvab Ana	13. 11. 2008		

### Diplomanti dentalne medicine

Horvat Simon	14. 10. 2008	Marcen Maja	20. 11. 2008
Kodrič Urška	17. 10. 2008	Udovič Marjana	25. 11. 2008
Simončič Tjaša	21. 10. 2008	Frank Tina	27. 11. 2008
Vehovec Eva	28. 10. 2008	Bombek Boris	05. 12. 2008
Gašperin Uroš-Franc	12. 11. 2008	Koželj Mojca	09. 12. 2008
Žitnik Tjaša	14. 11. 2008	Plut Klemen	12. 12. 2008
Judež Sašo	18. 11. 2008	Rajkovič Vinka	16. 12. 2008

## Navodila sodelavcem Medicinskih razgledov

Navodila so v skladu z *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*. Popolna navodila so objavljena v *N Engl J Med* 1997; 336: 309–15 in na spletnem naslovu <http://www.icmje.org/>.

Uredništvo sprejema v obdelavo samo članke, ki še niso bili in ne bodo objavljeni drugje. Dele članka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele) mora spremljati dovoljenje avtorja in založnika prispevka za reprodukcijo.

Pri prispevkih, ki obravnavajo raziskave na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da so bile raziskave opravljene v skladu z načeli Helsinško-tokijske deklaracije. Pri prispevkih, ki obravnavajo poskuse na živalih, mora biti iz besedila razvidno, da so bili opravljeni v skladu z etičnimi načeli.

Avtorji, ki so v objavo poslano raziskovalno delo opravili s pomočjo določenega podjetja, naj to navedejo na naslovni strani članka.

**Tipkopis.** Prispevke pošljite na naslov uredništva: Medicinski razgledi, Korytkova 2, 1000 Ljubljana. Pošljite dva tiskana izvoda, datoteko prispevka na disketi ali CD-ju in slike v izvorniku. Disketa ali CD naj bosta označena s priimkom prvega avtorja, imenom prispevka in imeni datotek. Tipkopis naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju z dvojnimi razmikom (velikost črk 12 pt, največ 30 vrstic na stran). Robovi naj bodo široki najmanj 25 mm. Prispevke lahko pošljete tudi po elektronski pošti na naslov [info@medrazgl.si](mailto:info@medrazgl.si). Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: uvod, metode, rezultati, razpravljanje in zaključek. Ostale oblike člankov, pregledni članki in primeri iz klinične prakse so lahko zasnovani drugače, vendar naj bo razdelitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna iz velikosti črk naslovov. Tipkopisu priložite izjavo o avtorstvu in avtorskih pravicah, ki je v celoti objavljena na spletni strani revije <http://www.medrazgl.si>. Na vašo željo vam obrazec z izjavo lahko tudi pošljemo. Izjavo morajo lastnoročno podpisati vsi avtorji. Dokler izjave ne prejmemo, prispevka ne bomo uvrstili v uredniški postopek. V spremnem pismu naj bo naveden odgovorni avtor

(s polnim naslovom, telefonsko številko in elektronskim naslovom), ki bo skrbel za sodelovanje z uredništvom in ostalimi avtorji.

**Naslovna stran** naj obsega naslov članka v slovenskem in angleškem jeziku. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne trdilen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedena naj bodo imena piscev z natančnimi akademskimi in strokovnimi naslovi ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je delo nastalo. Avtorji morajo izpolnjevati pogoje za avtorstvo. Prispevati morajo k zasnovi in oblikovanju oziroma analizi in interpretaciji podatkov, članek morajo intelektualno zasnovati oziroma ga kritično pregledati, strinjati se morajo s končno različico članka. Samo zbiranje podatkov ne zadustuje za avtorstvo.

**Izvleček.** Druga stran naj obsega izvleček v slovenskem in angleškem jeziku. Izvleček raziskovalnega članka naj bo strukturiran, izvlečki ostalih člankov naj bodo nestrukturirani. Izvleček naj vsebuje okoli 1000 znakov (150–250 besed). Navaja naj osnovni namen in obseg oziroma doseg članka, vsebinsko naj povzema in ne le našteva bistvene vsebine dela. Izvleček ne sme vsebovati kratic in okrajšav. Izvleček raziskovalnega članka naj povzema namen dela, osnovne metode, glavne izsledke in njihovo statistično pomembnost ter pogloblitve sklepe.

**Literatura.** Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference naj bodo v besedilu navedene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo, in sicer na koncu citiranega stavka. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče, v oklepaju, z arabskimi številkami. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Izvlečki in osebni dogovori (slednje je lahko navedeno v besedilu) naj ne bodo navedeni kot reference. Seznam citirane literature naj bo na koncu prispevka. Literatura citirajte po priloženih navodilih, ki so v skladu s tistimi, ki jih uporablja ameriška *National Library of Medicine* v *Index Medicus*. Imena revij krajšajte tako, kot določa *Index*

*Medicus* (popoln seznam je objavljen na spletnem naslovu <http://www.nlm.nih.gov>).

Navedite imena vseh avtorjev, v primeru, da so avtorji trije ali več, navedite le prve tri in dodajte *et al.* Primeri:

#### **I. članek v reviji:**

Jackson SR, Husain M. Visuomotor functions of the lateral pre-motor cortex. *Curr Opin Neurobiol* 1996; 6 (6): 788-95.

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73: 1006-12.

#### **II. volumen s suplementom:**

Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache*. 2002; 42 Suppl 2: S93-9.

#### **III. številka s suplementom:**

Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology*. 2002; 58 (12 Suppl 7): S6-12.

#### **IV. številka ali volumen v delih**

Ahrar K, Madoff DC, Gupta S, et al. Development of a large animal model for lung tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2002; 13 (9 Pt 1): 923-8.

Ahrar K, Madoff DC, Gupta S, et al. Development of a large animal model for lung tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2002; 13 (9 Pt 1): 923-8.

#### **V. posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.):**

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [abstract]. *Kidney Int* 1992; 42: 1285.

#### **VI. knjiga:**

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Norman IJ, Redfern SJ, eds. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

#### **VII. poglavje v knjigi:**

Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension:

pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

#### **VIII. poročila s kongresov:**

Kimura J, Shibasaki H, eds. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

#### **IX. doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge:**

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [doktorsko delo]. St. Louis (MO): Washington University; 1995.

#### **X. CD-rom**

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

#### **XI. članek na internetu**

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs*. 2002; 102 (6). Dosegljivo na: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.html>

#### **XII. monografija na internetu**

Foley KM, Gelband H, eds. Improving palliative care for cancer. Washington: National Academy Press; 2001. Dosegljivo na: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>

#### **XIII. spletna stran**

Dosegljivo na: <http://www.cancer-pain.org/>

#### **XIV. neobjavljeni prispevki:**

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. V tisku 1996.

**Tabele** naj bodo natipkane v besedilu tipkopisa na mestu, kamor sodijo. Tabele naj sestavljajo vrstice in stolpci, ki se sekajo v poljih. Tabele ločeno oštevilčite po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti citirana v besedilu. Tabela naj bo opremljena s kratkim naslovom, v katerem morajo biti pojasnjene vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

**Slike** morajo biti kakovostno izdelane. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomajšani sliki. Ročno ali na pisalni stroj izpisano besedilo v sliki je nedopustno. Oddajte slike oz. fotografije v izvorniku, slik ne skenirajte sami. Na zadnji strani slike naj bo napisana zaporedna številka slike, ime pisca in naslov članka, v dvomljivih primerih naj bo označeno, kaj na sliki je zgoraj oz. spodaj. Slike, narisane v računalniških programih, naj bodo posnete v izvornem programu na disketi ali CD-ju. Fotografije radioloških posnetkov in diapozitivov naj priskrbi avtor sam. Vsaka slika mora biti navedena v besedilu.

Besedilo k sliki naj vsebuje naslov slike in potrebno razlago vsebine in okrajšav. Slika mora biti razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Besedila k slikam naj bodo napisana na mestu pojavljanja v besedilu. Fotografijam, na katerih se lahko prepozna istovetnost bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

**Merske enote** naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

**Kraticam in okrajšavam** se izogibajte, izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot. V naslovih in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo le-ta navedena v oklepaju za polno izpisano besedo, v nadaljevanju pa naj se uporablja samo kratica.

**Uredniško delo.** Priskele tipkopise da uredništvo v pregled lektorju za slovenski jezik, izvleček v angleškem jeziku pa lektorju za angleški jezik. Vsebino prispevka pregleda in oceni strokovni recenzent, ki avtorju (avtorjem) ni znan, prav tako strokovni recenzent ni seznanjen z istovetnostjo avtorja (avtorjev). Po končanem uredniškem delu dobi avtor svoje delo v pregled, da popravke odobri in upošteva. Avtor dobi v pogled tudi prve krtačne odtise, vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Krtačne odtise mora vrniti v treh dneh, sicer menimo, da se s popravki strinja.

## **Obvestilo uredništva**

V številki 4 letnika 47 smo objavili članek od doc. dr. Boštjana Mlakarja, dr. med. z naslovom Anamneza in preiskave v proktologiji, ki je bil prvotno objavljen v Medicinskem mesečniku (Med Mes 2006; 2:390-7).





## Medicinski razgledi

Medicinski pregledni, strokovni in raziskovalni članki

### Glavni urednik

Črt Jamšek, Klemen Žiberna

### Odgovorna urednica

Nina Hojs

### Tehnični uredniki

Anja Kokalj, Luka Kristanc,  
Bogdan Vidmar

### Uredniški odbor

Petra Bavčar, Nena Golob, Blaž Grošelj,  
Kaja Jamšek, Miodrag Janić, Urša Mikuž,  
Katja Počkar, Nina Rink, Tomaž Rus, Ana  
Šubic, Matevž Trdan, Orjana Velikonja,  
Manca Velkavrh, Marta Žnidaršič

### Lektorji

Katarina Movrin, Matej Klemen, Mateja  
Hočevar Gregorič

### Lektor za angleški jezik

Ksenija Davidovič

### Naslov uredništva

Medicinski razgledi  
Korytkova 2, 1000 Ljubljana  
Tel., faks: (01) 52 42 356  
<http://www.medrazgl.si>  
E-pošta: [info@medrazgl.si](mailto:info@medrazgl.si)

**POR: 02014-0050652588**

### Ključne besede

Inštitut za biomedicinsko informatiko,  
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

### To revijo indeksirajo in/ali abstrahirajo

Biological Abstracts  
Biomedicina Slovenica  
Bowker International  
Chemical Abstract  
Nutritional Abstracts

### Številko so sofinancirali

Javna agencija za raziskovalno dejavnost RS  
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani  
Študentska organizacija Univerze v Ljubljani

### Prelom

SYNCOMP d. o. o.

### Tisk

Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina  
cesta IV/32-34, 1000 Ljubljana

### Fotografija na naslovnici

Ana Kreč

---

Medicinski razgledi izhajajo štirikrat letno v 2100 izvodih. Cena izvoda je 6 €, za ustanove 10 €, za študente 4 €.

## Copyright © Medicinski razgledi 2009

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celote te publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

## Medicinski razgledi

Medical Review, Professional and Research Articles

### Editor-in-Chief

Črt Jamšek, Klemen Žiberna

### Editor

Nina Hojs

### Production Editors

Anja Kokalj, Luka Kristanc,  
Bogdan Vidmar

### Editorial Board

Petra Bavčar, Nena Golob, Blaž Grošelj,  
Kaja Jamšek, Miodrag Janić, Urša Mikuž,  
Katja Počkar, Nina Rink, Tomaž Rus, Ana  
Šubic, Matevž Trdan, Orjana Velikonja,  
Manca Velkavrh, Marta Žnidaršič

### Readers for Slovenian

Katarina Movrin, Matej Klemen, Mateja  
Hočevcar Gregorič

### Reader for English

Ksenija Davidovič

### Address

Medicinski razgledi  
Korytkova 2, 1000 Ljubljana  
Tel., fax: (01) 52 42 356  
<http://www.medrazgl.si>  
E-pošta: [info@medrazgl.si](mailto:info@medrazgl.si)

**POR: 02014-0050652588**

### Key Words

Institute for Biomedical Informatics,  
Faculty of Medicine, University of Ljubljana

### The Journal is Abstracted/Indexed by

Biological Abstracts  
Biomedicina Slovenica  
Bowker International  
Chemical Abstract  
Nutritional Abstracts

### The Issue is Subsidised by

Slovenian Research Agency  
Faculty of Medicine, University of Ljubljana  
Student Organization, University of Ljubljana

### D. T. P.

SYNCOMP d. o. o.

### Printed by

Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina  
cesta IV / 32-34, 1000 Ljubljana

### Front Cover

Ana Kreč

---

Medicinski razgledi issues four times a year. Printed in 2100 copies. The students price is 4 €, regular price for non-students 6 €, institutions 10 €.

### Copyright © Medicinski razgledi 2009

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing from the publisher.

From 1–173

Pages

	Editorial ◀	1
	Diagnostics and Treatment in Acute Poisoning – Martin Možina ◀	3
	Decontamination and Elimination of Poisons – Martin Možina, Marija Jamšek ◀	19
	Antidotes – Martin Možina, Damjan Grenc ◀	29
	Poisoning with Psychotropic Drugs – Damjan Grenc ◀	39
Poisoning with Heroine, Cocaine, Amphetamines, Cannabis, Gamma-hydroxybutyrate and Lysergic Acid Diethylamide – Miran Brvar ◀		49
	Poisoning with Nonopioid Analgesics – Lucija Šarc, Marija Jamšek ◀	59
	Poisoning with Antiepileptic Drugs – Lucija Šarc, Marija Jamšek ◀	65
	Gas Poisoning – Andreja Sinkovič ◀	69
	Intoxication with Pesticides – Andrej Markota, Andreja Sinkovič ◀	77
	Toxicology of (Heavy) Metals – Katarina Černe ◀	83
	Diagnostics and Treatment of Metal Poisoning – Marija Jamšek, Lucija Šarc ◀	101
	Toxicokinetics and Toxicodynamics of Organic Solvents – Mojca Lunder, Lovro Žiberna ◀	115
	Diagnostics and Treatment of Organic Solvents Poisoning – Marija Jamšek, Lucija Šarc ◀	129
	Mushroom Poisoning – Simona Kirbiš, Andreja Sinkovič ◀	137
	Bites by Venomous Snakes – Damjan Grenc ◀	145
	Reports ◀	153
	News ◀	161
	List of graduated students ◀	169