

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 arzenik 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 – arzenik) 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,  $AsH_3$ ) 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 arzenik, 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 žolcem, 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 cigaretinem 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 sklepkih, 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 hujši 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 določljivost koncentracije elementarnega serumskega železa 2–6 ur po zaužitju oziroma tik pred aplikacijo antidota (1). Vedno napravimo osnovne laboratorijske preiskave, kot so hemogram (levkocitoza), elektroliti, 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 µmol/L), huda klinična slika pa pri koncentracijah nad 10 mg/L (nad 179 µmol/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 plazmaferenza 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 µmol/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, odvajalih 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 samomorji 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 namerem 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