

Marija Sollner Dolenc¹

Zastrupitve s kemičnimi bojnimi strupi

Poisoning by Chemical Warfare Agents

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kemično orožje, zastrupitve, živčni strupi, alkilirajoče spojine, dražljivci

Kot kemijski bojni strupi so definirane vse tiste kemične snovi, ki zaradi svojih toksičnih lastnosti delujejo na sovražnika in povzročijo bodisi njegovo smrt, poškodbe ali pa ga onespособijo za nadaljnje bojevanje. Kljub sprejetju konvencije leta 1997, ki prepoveduje njihovo uporabo kot orožje, proizvodnja nekaterih izmed njih ni popolnoma prepovedana zaradi njihove uporabnosti kot industrijske surovine. Zaradi enostavnosti priprave teh snovi in njihove učinkovitosti moramo še vedno računati na njihovo možno uporabo v vojaške ali teroristične namene. V prispevku navajamo lastnosti teh snovi, mehanizme, preko katerih povzročajo škodljive učinke, na kratko pa so predstavljene tudi klinične značilnosti izpostavitve tem snovem in priporočila za zdravljenje zastrupitev z njimi.

ABSTRACT

KEY WORDS: chemical warfare, poisoning, nerve agents, alkylating agents, lachrymatory agents

Chemical warfare agents are defined as any chemical substance whose toxic properties are utilized to kill, injure or incapacitate an enemy in warfare and associated military operations. There has been a legislative effort worldwide to ban their use under the Chemical Weapons Convention, which came into force in 1997. However, the manufacture of these agents cannot be completely prohibited as some of them have potential industrial uses. The ease of manufacturing these agents and their effectiveness during combat or small-scale terrorist operations still make them a powerful weapon to reckon with. This review briefly discusses their properties, mechanism of toxicity and clinical features of exposure, as well as the pharmacological management of poisoning caused by chemical agents.

¹ Prof. dr. Marija Sollner Dolenc, mag. farm., Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana; marija.sollnerdolenc@ffa.uni-lj.si

UVOD

Poročila o uporabi strupov v vojaške namene izvirajo že iz antičnih grških in rimskih časov. Kljub Haaški konvenciji (1899–1907) in Ženevskemu protokolu (1925) so bojne strupe uporabljali ali razvijali med I. in II. svetovno vojno ter vietnamsko vojno, še vedno pa predstavljajo resno grožnjo tako civilistom kot vojakom tudi v današnjem času (prva in druga zalivska vojna, različni teroristični napadi) (1). Konvencija o kemičnem orožju, ki jo je podpisalo 160 držav in je pričela veljati leta 1997, prepoveduje proizvodnjo, skladiščenje, uporabo in širjenje kemičnega orožja (1). Vendar je kar nekaj držav ni podpisalo, hkrati pa uporaba kemičnih bojnih strupov na Japonskem (Matsumoto, Tokio) kaže, da teroristične organizacije bodisi kupujejo ali pa so same sposobne organizirati proizvodnjo teh snovi in jih uporabljati v terorističnih napadih. Tako je poznavanje delovanja kemičnih bojnih strupov, načinov zaščite pred njimi in zdravljenja zastrupitev z njimi pomembno ne le s stališča zaščite ljudi v vojnem času, ampak tudi s stališča zaščite prebivalstva pred terorističnimi napadi.

DELITEV KEMIČNIH BOJNIH STRUPOV

Bojne strupe razvrščamo na različne načine (2, 3). Glede na učinkovitost oz. posledice jih delimo na smrtonosne in nesmrtonosne. Slednji žrtve le onesposobijo, praviloma pa pustijo dolgoročne, vendar nesmrtno posledice. V prvo skupino spadajo naslednji najpomembnejši predstavniki kemičnih bojnih strupov: cianovodik (AC), difosgen (PD), fosgen (CG), iperiti (H, HD, HL, HT), klorocian (CK), klorpikrin (PS), luizit (L), sarin (GB), soman (GD), tabun (GA) in O-etil-S-(2-diizopropilamino)etilmetilfosfonofluoridat (VX). V drugo skupino pa sodijo kloroacetofenon (CN), 2-klorobenzalmalononitril (CS), adamasit (DM), 3-kinuklidinil benzilat (BZ) in K-strup (K). V strokovni literaturi pogosto zasledimo oznako bojnih strupov s katicami, ki so jih uvedli Američani oz. NATO in so navedene v oklepajih (1).

Po obstojnosti se bojni strupi delijo na kratko- in dolgotrajno obstojne. Kratkotrajno

obstojni imajo nizko vrelišče in visok parni tlak, zato hitro izparevajo. Ob izpostavitvi pride hitro do doseganja letalnih oz. škodljivih koncentracij, vendar se tudi hitro odstranijo z mesta vnosa (npr. cianovodik). Dolgotrajno delujoči pa imajo visoka vrelišča, nizek parni tlak, zato so slabo hlapljivi, ostanejo pa dlje časa na mestu vnosa in na tem mestu tudi dlje časa izkazujejo učinek (npr. VX).

Glede na čas do nastopa znakov zastrupitve ločimo strupe, ki delujejo zelo hitro (po nekaj sekundah oz. minutah: npr. cianovodik, živčni bojni strupi), in počasi delujoče strupe, katerih učinki se pokažejo šele po eni ali več urah (mehurjevci, psiho-kemični strupi).

Pogosta osnova za delitev bojnih strupov je tudi njihova kemijska struktura. Tako ločimo organofosforne spojine (živčni bojni strupi), cianide oz. nitrile (cianovodik), iperit in njegove derivate ter analoge (N-iperit), arzenove spojine (luizit) in derivate ogljikove kisline (fosgen, difosgen).

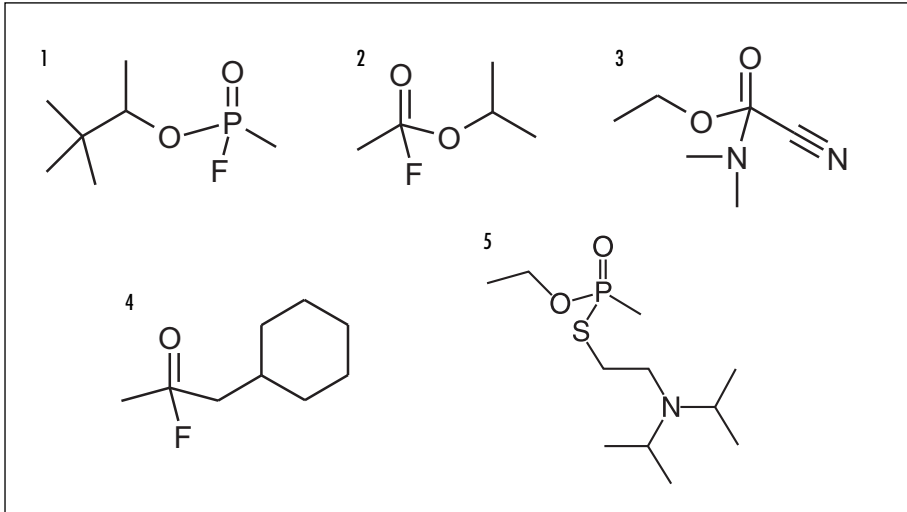
Najpogostejše pa bojne strupe delimo glede na klinično sliko, ki jo povzročijo, oz. glede na organ, ki ga prizadenejo, in sicer poznamo: živčne bojne strupe (sarin, soman, tabun, VX), krvne bojne strupe (cianovodik), mehurjevce (luizit), dušljivce (fosgen), dražljivce, kihavce (klorobenziliden malononitril), solzivce (kloroacetofenon), bljuvalce (adamasit), psiho-kemijske bojne strupe (kinuklidinil benzilat) in fitotoksične spojine (defolianti, herbicidi).

ŽIVČNI BOJNI STRUPI

Kemijsko jih uvrščamo med estre fosforne kisline in so med najbolj strupenimi sintezno pridobljenimi spojinami (slika 1).

Njihov fiziološki učinek je zaviranje acetilholin-esteraze in s tem preprečevanje hidrolize fiziološkega nevrottransmitterja acetilholina (4). Ločimo jih v dve skupini: skupino G, v katero spadajo tabun, sarin, ciklosarin ter soman in so kratkotrajno obstojni, in skupino V, v kateri so obstojnejši kemični strupi (VX) (1).

Ob izpostavitvi se vežejo v aktivno mesto acetilholin-esteraze (nastane ester s hidroksilno skupino serina). Nastala estrska vez je zelo stabilna in hidroliza poteka zelo počasi, zato lahko govorimo o ireverzibilnosti reak-

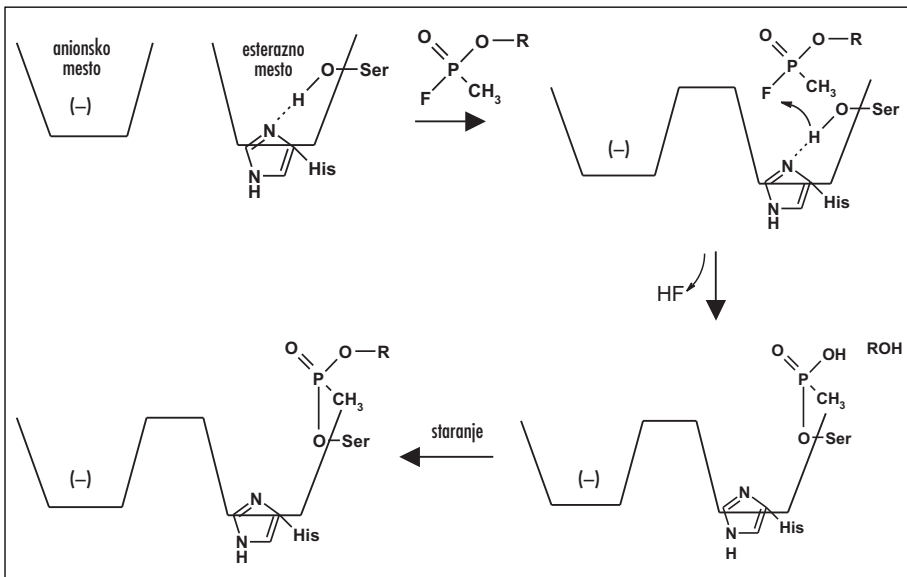


Slika 1. Predstavniki živčnih bojnih strupov. 1 – soman, 2 – sarin, 3 – tabun, 4 – ciklosarin, 5 – O-etil-S-(2-diizopropilamino)etil-metilfosfonofluoridat.

cije in o ireverzibilnih zaviralcih acetilholin-esteraze. Stabilnost je pogojena z velikostjo alkilne verige in narašča v smeri od dietilnega do dibutilnega estra (slika 2).

Takšen kompleks se po vezavi še dodatno spreminja, kar vodi v nezmožnost defosforilacije encima (staranje encima). Predstav-

niški skupine G živčnih bojnih strupov se med seboj razlikujejo prav po hitrosti staranja kompleksa encim – zaviralec. Tako je $t_{1/2}$ (čas, ko 50% encima postane neodzivnega na ponovno aktivacijo) za GD 1,3 minute, za GA 46 ur, za GB 5 ur, za VX pa 48 ur (1, 4).



Slika 2. Staranje encima acetilholin-esteraze, na katerega je vezana molekula živčnega bojnega strupa. HF – fluorovodik, His – histidin, Ser – serin.

Klinična slika pri zastrupitvi z organofosfati

Klinična slika pri zastrupitvi s tabunom, sarinom, ciklosarinom in somanom se razlikuje od tiste, povzročene z VX. Pri prvih treh se ob izpostavitvi nizkim koncentracijam pojavijo glavobol, motnje vida, povečano slinjenje in smrkavost, težko dihanje, nemir in strah. Hkrati ugotovimo tudi znižanje krvnega tlaka.

Pri izpostavitvi visokim koncentracijam se poleg okrepljenih, zgoraj opisanih težav, pojavijo še hud kašelj, bronhospazem, krči v trebuhu, krči skeletne miškulature, poveča se znojenje. Zastrupljenec pogosto bruha, hitro se pojavi tudi driska. Vzrok smrti, ki nastopi zelo hitro, če ne nudimo medicinske pomoči, je napredujoča dihalna odpoved zaradi prekomerne bronhialne hipersekrecije (muskarinski receptorji), bronhospazma (muskarinski receptorji) in paralize dihalnih mišic (nikotinski receptorji) (5, 6).

Nekoliko drugačni so simptomi ob zastrupitvi z VX, pri katerem ob majhni do zmeri izpostavljenosti preko kože opazimo izrazito potenje, slabost, bruhanje, občutek šibkosti, nemir, strah in znižanje krvnega tlaka. Po daljši izpostavljenosti se pojavijo še izra-

zitejše potenje, solzenje, slinjenje, bronhialna hipersekrecija, oteženo dihanje, motnje zavesti in epileptiformni krči (centralni antiholinergični učinki). Za letalni odmerek zado- stuje že ena kapljica VX. Pri vdihavanju par z majhno koncentracijo strupa zasledimo motnje vida, smrkavost in bronhospazem, pri izpostavljenosti večjim količinam strupa pa se poleg vseh naštetih znakov pojavijo še epileptični napadi.

Medicinska pomoč

Stik z živčnimi bojnimi strupi zahteva takojšnje zdravljenje. Obstajajo avtoinjektorji, ki so prirejeni za uporabo na bojiščih. Vsebujejo atropin, ki je kompetitivni antagonist holiner- gičnih receptorjev. Atropin hitro zmanjša muskarinske učinke: zmanjša solzenje, slinje- nje, izločanje bronhialne sluzi in sprosti bro- hospazem.

Pralidoksimijev klorid ali obidoksim upo- rabljamo kot reaktivator acetilholin-esteraze, ki še ni zapadla nepovratnemu staranju. Za preprečevanje in zdravljenje mišičnih krčev oz. epileptiformnih napadov dajemo diaze- pam ali lorazepam.

Tabela 1. Fizikalnokemijske in toksikološke lastnosti glavnih predstavnikov živčnih bojnih strupov (1, 4). VX – O-etil-S-(2-diizopropilamino)etilmetilfosfonofluoridat.

| Oznaka s kratico | Glavni predstavniki živčnih bojnih strupov | | | | |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| | GA | GB | GD | GF | VX |
| Trivialno ime | tabun | sarin | soman | ciklosarin | VX |
| Agregatno stanje pri normalnih pogojih | tekočina | tekočina | tekočina | tekočina | oljna tekočina |
| Vonj | brez vonja | brez vonja | vonj po breskvah | vonj po breskvah | brez vonja |
| Tališče | -50 °C | -56 °C | -42 °C | -30 °C | -39 °C |
| Parni tlak | 0,037 (20 °C) | 2,10 (20 °C) | 0,40 (25 °C) | 0,44 (25 °C) | 0,0007 (20 °C) |
| Topnost v vodi | 98 g/l (25 °C) | meša se v vseh razmerjih | 21 g/l (20 °C) | 3,7 g/l (20 °C) | 300 g/l (25 °C) |
| Hidroliza ($t_{1/2}$) 20 °C, pH=7 | 8,5 h | 39–41 h | 80–83 h | ni podatka | 400–1.000 h |
| Hlapnost (mg/m ³ , 25 °C) | 610 | 22.000 | 3.900 | 581 | 10,5 |
| Respiratorna smrtna koncentracija (mg/min/m ³) | 150–400 | 75–100 | 35–50 | 4–5 | 10 |
| Respiratorna smrtna koncentracija (mg/min/m ³) | 300–400 | 75–100 | 35–50 | 4–5 | 10 |
| Čas nastopa smrti (min) | 10–15 | 2–15 | 1–15 | do 15 | 4–10 |

Atropin odmerjamo glede na stopnjo bronhialne hipersekrecije in bronhospazma: pri blagi dispneji damo 2 mg intravensko ali intramuskularno oz. uporabimo avtoinjektor. Pri hudi dispneji pa damo 6 mg intramuskularno ali 2 mg intravensko. Glede na klinično sliko ponavljamo odmerke 1 mg atropina vsakih 5 minut intravensko ali v stalni intravenski infuziji. Pri hudih zastrupitvah z organofosfornimi insekticidi so v bolnišničnih okoljih potrebovali tudi več 100 mg atropina za zdravljenje enega samega bolnika. Cilj zdravljenja z atropinom in merilo učinkovitosti je zmanjšanje hipersekrecije in izboljšanje dihanja oz. umetne ventilacije. Pri tem moramo biti pozorni, saj je tahikardija lahko posledica hipoksemije, stresa in stimulacije nikotinskih receptorjev.

Poleg atropina, ki ga uporabljamo simptomatsko, uporabljamo še oksime, ki izrinejo estrsko vezano molekulo organofosfatov iz aktivnega mesta encima, tako da sami tvorijo estrsko vez z organofosfatom. V te namene uporabljamo pralidoksimijev klorid 600 mg intravenozno v presledkih 5–10 minut do skupne količine 1600 mg ali obidoksim, ki ga uporabljajo tudi v slovenskih bolnišnicah. Obidoksim (220 mg) se nahaja skupaj z atropinom (2 mg) tudi v avtoinjektorjih, ki jih uporabljata slovenska Civilna zaščita in Slovenska vojska (ATOX Combopen®). V bolnišnicah uporabljamo obidoksim: prvi odmerek obidoksima je 250 mg, drugi po 30 minutah pa 500 mg. Poleg peroralnega dajanja lahko obidoksim dajemo tudi z intravensko infuzijo v odmerku 250 mg/6–12 ur (0,5 mg/kg/h). Uporaba oksimov je smiselna, dokler je veza v strupa z acetilholin-esterazo še reverzibilna.

Za preprečevanje krčev uporabljamo diazepam 10 mg intravensko v presledkih do 10 minut ali lorazepam 2–4 mg intravensko. Poleg tega dajemo kisik in drugo simptomatsko ter podporno terapijo.

Treba je opozoriti še na preventivno jemanje piridostigmina (Mestinona®), ki je reverzibilni inhibitor periferne acetilholin-esteraze. Piridostigmin inhibira tudi od 30–40% eritrocitne acetilholin-esteraze. Ponavadi se v te namene uporablja odmerek 30 mg vsaj 2 uri pred pričakovanim napadom ali 30 mg na 8 ur.

Piridostigmin so uspešno uporabili v Afganistanu.

Dekontaminacija

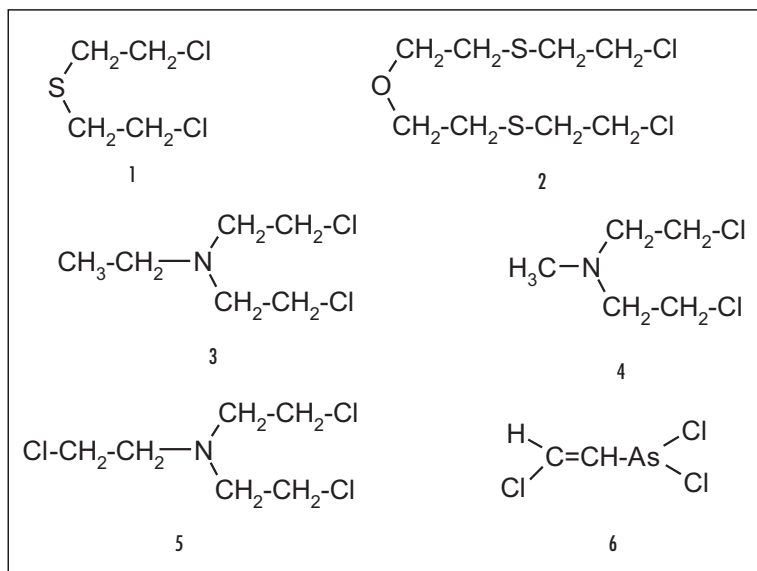
Po aplikaciji atropina oz. avtoinjektorja moramo zastrupljenega čim prej umakniti s kontaminiranega območja in začetni dekontaminacijo (najkasneje po 2–3 minutah) (2, 6). Obleko je treba čim prej odstraniti. Ne sme se je vleči čez glavo, treba jo je razrezati. Kontaminirano kožo nato posujemo s pralnim praškom ali zemljo oz. strup popivnemo z vlažnim papirjem, gazo, vato ali tkanino. Uporabimo lahko tudi absorpcijski prašek, ki vsebuje kalcijev hipoklorit in magnezijev oksid. Oči in oči spiramo z veliko vode, z vodo in milnico speremo tudi ostale dele telesa. Telo nato še posebej spiramo z veliko vode, uporabimo pa lahko tudi 0,5% natrijev hipoklorit. Oblečemo čisto obleko. Paziti moramo, da kože ne drgnemo pregrobo, saj s tem poškodujemo povrhnjico in olajšamo absorpcijo strupa v telo. Vodo, ki smo jo uporabili za spiranje, razstrupljamo z uporabo 5% raztopine kalcijevega hipobromita (2). Pripadniki Civilne zaščite in Slovenske vojske imajo v priboru za osebno dekontaminacijo blaznice za dekontaminacijo in natrijev hidrogenkarbonat, ki ga moramo pred uporabo raztopiti v vodi.

Zaščita pred živčnimi bojnimi strupi

Zaradi svojih fizikalnokemijskih lastnosti prehajajo živčni bojni strupi zelo hitro skozi tkanine. Pred strupi se obvarujemo le z uporabo posebne radiološko-kemično-biološke (RKB) obleke, rokavic, maske in obuval iz gume. Takšna zaščita varuje približno 6 ur.

MEHURJEVCI

Ob izpostavitvi mehurjavecem se na koži pojavijo značilne spremembe – mehurji. Največji vojaški pomen te skupine bojnih strupov imata bis(2-kloroetil)sulfid, ki ga označujemo s kratico HD oz. poimenujemo tudi kot gorčični plin (ima podoben vonj kot gorčica), in iperit (prvič je bil uporabljen leta 1917 v mestu Ypres). Imenujejo ga tudi *lost* (po razisko valcih njegovega delovanja Lommel in



Slika 3. N- in S-iperiti (1–5) ter luizit (6).

Steinkopfu) (1). Poleg te spojine najdemo v zmesih še derivate iperita, kot so bis(2-kloroetil-tioetil)eter (HT), dušikovi analogi HN-1-3 in organski arzin luizit (L) (slika 3).

Iperiti so zelo lipofilne in reaktivne spojine in povzročajo tudi visoko sistemsko toksičnost. 80% iperita po izpostavitvi na koži izpari, 2% se zelo dolgo časa zadržita v koži, ostalih 18% pa se absorbira sistemsko (7).

V vodnem okolju tvorijo iperiti zelo reaktivne intermedie, ki kot dobri elektrofilni vstopajo v reakcijo z nukleofilnimi komponentami celičnih makromolekul (amino, tiolno, hidroksilno, fosfatno, karboksilno in imidazolno skupino). Še posebej hitro se alkilira dušik na mestu 7 v gvaninu, zato je DNA še posebno izpostavljena makromolekula v živih organizmih. To je tudi razlog za citotoksično in mutageno delovanje iperita (8).

Luizit in trivalentne anorganske arzenove spojine tvorijo stabilne šestčlenske obročne strukture z reducirano obliko lipojske kisline, ki je pomembna za aktivnost dveh ključnih encimov v oksidativnem metabolizmu – piruvatni in alfa-ketoglutaratni dehidrogenazni kompleks (PDH in KGDH). Vstop karbohidratov v ciklus citronske kisline je moten, poveča se koncentracija piruvata v krvi, zmanjša se proizvodnja reducirane oblike nikotinamid

adenin dinukleotid fosfata (NADPH) in nikotinamid adenin dinukleotida (NADH) ter zavrti je tudi glukoneogeneza. Luizit je kapilarni strup, saj povzroča poškodbe endotelija, zveča prepustnost, prehajanje tekočine in proteinov iz žilja, hemokonzentracijo, znižan krvni tlak in edeme (1, 9).

Klinična slika pri zastrupitvi z žveplovimi in dušikovimi iperiti

Pri žrtvah, ki so bile v iraško-iranski vojni izpostavljene tej vrsti bojnih strupov, je prišlo zelo hitro do hudih opeklin in bolečin v očeh ter žrelu v primerjavi z žrtvami v I. svetovni vojni, ko so se biokemijske poškodbe razvijale zelo počasi in so postale opazne šele po nekaj urah, maksimalen učinek pa so dosegle šele po nekaj dneh. Razlike pripisujejo stranskim produktom sinteze iperitov, ki so bili prisotni ob izpostavitvi žrtev v Iranu. Skupen dolgotrajen učinek po izpostavitvi pa so opazili v obeh primerih na imunskem sistemu. Pojavila se je povečana občutljivost za infekcije.

Najbolj prizadet del telesa je koža. Po kratki latentni dobi se po nekaj minutah na izpostavljenem mestu razvije rdečina, ki nato v nekaj urah preide v mehurje. Mehurji prič-

nejo pokati in nekrotična področja postanejo zelo boleča. Po dveh tednih pordela področja postanejo svetlo rjava in nato temnejša. Temno rjava pigmentacija ostaja na mestih izpostavitve lahko dolga leta. Pri globljih poškodbah se proces celjenja konča s fibrozo.

Po eni ali več urah po izpostavitvi paramperitov se pojavijo draženje oči, solzenje, fotofobija, ob izpostavitvi večjim koncentracijam iperitov pa se pojavijo konjunktivitis in razjede, vendar so spremembe sprva še povratne. Kapljične izpostavitve praviloma povzročijo hujše poškodbe veznice in roženice ter vodijo v izgubo vida. V dihalih se simptomi začnejo z draženjem, hripavostjo, izgubo glasu, kašljanjem in bolečinami v prsnem košu. Pojavijo se kataralne spremembe v sapnicah in močno izločanje bronhialne sluzi, razvije se sekundarna bronhopnevmonija. Pri zaužitju se v prebavilih pojavijo že v prvih urah po izpostavitvi slabost, bruhanje in toksične spremembe sluznic, v hujših primerih lahko pride tudi do perforacije.

Sistemska zastrupitev se kaže podobno kot neželeni učinki kemoterapije ali radioterapije pri rakavih bolnikih. Pri velikih odmerkih se pojavijo driska, vročina, glavobol, progresivna levkopenija, hipovolemija, hemokonzracija, krči podobni epileptičnim, sledi lahko smrt.

Nekoliko drugačna je klinična slika ob zastrupitvi z luizitom. Ob lokalnem delovanju zastrupljenec začuti bolečine v očeh in koži, pojavi se slepota. Koža pordi po približno pol ure, mehurji pa se pojavijo po 12 urah.

Podobne simptome kot pri luizitu zasledimo pri zastrupitvi s fosgen oksimom, za katerega pa je značilno, da pogosto povzroča tudi toksični pljučni edem, gnojni mehurji pa se pojavijo že po 30 minutah.

Medicinska pomoč

V literaturi najdemo podatke, da se kot protistrup pri izpostavitvi iperitu uporablja natrijev tiosulfat intravensko, vendar so potrebni zelo visoki odmerki (500 mg/kg), uspešnost uporabe tega protistrupa pa je omejena na kratek čas, ko se iperit nahaja še v krvnem obtoku. Tako je uporaba takega antidota vprašljiva in ga strokovnjaki ne priporočajo.

Drugače pa je pri luizitu, pri katerem se kot antidot lokalno (kapljice, mazilo) uporablja predvsem dimerkaprol (angl. *British*

anti-Lewisite, BAL). Z njegovo uporabo je treba pričeti takoj, če želimo doseči dober učinek. Za sistemsko zdravljenje uporabimo kot kelator natrijev 2,3-dimerkaptopropan-1-sulfonat (DMPS), ki je pri nas na voljo pod zaščitenim imenom Dimaval®.

Pomembno je tudi podporno in simptomatsko zdravljenje, predvsem zdravljenje hudega neproduktivnega kašlja in bolečin, izvajanje rehidracije, korekcije elektrolitskih motenj in hipoksemije ter preprečevanje sekundarnih infekcij. Poškodovano kožo razen na obrazu pokrijemo s sterilnim povojem in ude imobiliziramo. Kožnih mehurjev na terenu ne prebadamo. Posebno moramo biti pazljivi in temeljiti pri čiščenju lasišča, kožnih gub (dimlje, pazduhe) ter kože okoli spolovil in zadnjične odprtine.

Zaščita in dekontaminacija

Tekoči iperit zelo hitro prodira skozi kožo, tekstil ali tanko gumo, podobno velja za luizit, medtem ko dušikovi iperiti skozi naštete materiale prodirajo težje.

Razstrupitev ponesečenca mora biti takojšnja (v 2–3 minutah); poteka pa podobno kot pri živčnih bojnih strupih s spiranjem z veliko vode, še bolje z alkalnimi raztopinami, saj spojine v takih pogojih hitreje hidrolizirajo. Poudariti je treba, da pri hidrolizi luizita nastane klorovodik in oksid klorovinarzina, tako da ostaja vodna raztopina po spiranju luizita s kože še vedno strupena.

DUŠLJIVCI

Med prvo svetovno vojno so iz te skupine bojnih strupov uporabljali predvsem klor in fosgen. Slednji je povzročil smrt 85% vojakov, ki so umrli zaradi zastrupitve z bojnimi plini (10). Zaradi dobre zaščite pred njimi z zaščitnimi maskami v današnjem času ne pričakujemo večje nevarnosti ob izpostavljenosti tovrstnim strupom. Kljub temu v nadaljevanju predstavljamo toksičnost treh predstavnikov te skupine: klora, fosgena in difosgena.

Klinična slika pri zastrupitvi s klorom, fosgenom in njegovimi analogi

Klor močno draži dihalni sistem. Je močan oksidant. Ob stiku z vodo v celicah tvori klo-

Tabela 2. Nekateri toksikološki parametri HD, HN-3 in luizita. HD – bis(2-kloroetil)sulfid, LD₅₀ – letalna doza, i. v. – intravensko, HD – 2-kloro-N, N-bis-(2-kloroetil)etanamin.

| Parameter | HD | HN-3 | luizit |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| LD ₅₀ i. v. (mg/kg) miš | 3,3 | 0,7 | ni podatka |
| LD ₅₀ oralno (mg/kg) podgana človek (ocena) | 17 | >2 | 50 |
| LD ₅₀ perkutano (mg/kg) podgana človek (ocena) | 9–18 40–60 | 4,9 15 | ni podatka |
| Minimalni efektivni odmerki | | | |
| Rdečina (mg/cm ²) | 0,01 | 0,001 | 0,05–0,1 |
| Mehurji (mg/cm ²) | 0,1–0,15 | 0,1 | 0,2 |
| Konjunktivitis (mg/l) | 0,0012 (30 min) | 0,0007 (15 min) | 0,01 (15 min) |

rovodik in hipoklorasto (I) kislino (10). V primerjavi s fosgenom se dražilni učinek klora pojavi takoj in se kaže kot draženje oči, nosu, žrela in pljuč. Kašelj in bljuvanje se pojavita pri koncentracijah 30 ppm, poškodbe pljuč pa pri 60 ppm. Nekaj vdihov zraka, ki vsebuje okoli 1000 ppm klora, je lahko že smrtnih (11).

Natančen mehanizem delovanja fosgena in njegovega analoga difosgena ni poznan (11). Predvidevajo, da fosgen v stiku z vodo tvori klorovodik, vendar se pH v tkivih ob izpostavitvi fosgenu zelo malo spremeni. Drug način poškodbe celic naj bi potekal s kovalentno vezavo fosgena z nukleofilnimi skupinami v celičnih makromolekulah, kar razlaga tudi nastanek toksičnega (nekardionogenega) pljučnega edema (10, 11). Fosgen dokazano poškoduje epitelij bronhiolov, zveča permeabilnost kapilar in posledično prehajanje tekočine v ekstravaskularni prostor in alveole. Ob izpostavitvi fosgenu se pojavi draženje oči, kašljanje, solzenje in bolečina v prsih. Latentno obdobje do razvoja pljučnega edema, ki lahko nastopi tudi brez prej omenjenih zgodnjih simptomov, traja od 30 minut do 24 ur, nato pa se razvije huda dihalna stiska z dispnejo in cianozo. Vzrok za smrt je ponavadi srčni zastoj zaradi hude hipoksije (10).

Medicinska pomoč

Natančen mehanizem delovanja fosgena in drugih dušljivcev ni poznan. Specifičnega protistrupa ne poznamo. Zdravljenje je simptomatsko. Za preprečevanje in zdravljenje bronhospazma uporabljamo bronhodilatatorje. Pri zdravljenju toksičnega pljučnega edema

diuretiki niso učinkoviti (2). Antibiotike uporabimo le pri dokazani pljučnici. Zaradi poteka zastrupitve s fosgenom in možnosti zapoznele klinične slike je treba izpostavljene osebe spremljati vsaj 48 ur.

Zaščita in dekontaminacija

Dušljivci so kratkotrajni bojni strupi, onesnaženost zemlje traja zelo kratek čas, so pa nevarni predvsem zato, ker so težji od zraka in se zato pare zadržujejo v visokih koncentracijah zelo dolgo v rovih in nižje ležečih krajih. To pa predstavlja veliko možnost ogroženosti ljudi, ki se zadržujejo na takih področjih. Ob stiku s tovrstnimi bojnimi strupi zastrupljenca prenesemo na svež, neonesnažen zrak, kožo in sluznice spiramo z veliko vode (2).

STRUPI ZA KRATKOTRAJNO ONESPOSOBITEV

V to skupino uvrščamo solzivce, kihavce, bljuvalce (predvsem adamsit) in nekatere psihotropne strupe. Vsi povzročijo kratkotrajno onesposobitev (10–15 minut po izpostavitvi). Ker večino teh strupov uporablja tudi policija ob izgredih, so dobili ime policijski strupi (12, 13).

Solzivca 2-kloroacetofenon (CN) in 2-klorobenzalmalononitril (CS) se uporabljata v razpršilih za osebno zaščito, v te namene pa so ju uporabljali tudi ameriški vojaki v vietnamski vojni. Razmerje med dražljivim in toksičnim odmerkom je večje za CS. Te spojine so tipične alkilirajoče spojine, ki reagirajo predvsem s tiolnimi in aminskimi skupinami

celičnih makromolekul (tudi z glutationom, cisteinom, lipojsko kislino). CS povzroči tudi izločanje bradikinina in bolečino. Predpostavljajo, da se solzivci v celici reducirajo in oksidirajo NADPH, s tem pa motijo oksidoredukcijske procese v celici, pri katerih nastajajo energetsko bogate molekule. Za onesposobljenost oseb zadostujejo že zelo nizke koncentracije (minimalna dražljiva koncentracija za CS: 0,004 mg/m³, smrtni odmerek: 3800 mg/min/m³).

Med pomembne solzivce oz. dražljivce uvrščamo kapsaicinoide, med katerimi se najpogosteje uporablja kapsaicin (OC). Kapsaicin je močan in izjemno stabilen alkaloid, na katerega ne vpliva niti visoka niti nizka temperatura. Je brez barve, okusa in vonja.

Učinek kapsaicina je predvsem posledica njegove vezave na vaniloidne receptorje, kar povzroča izločanje substance P in nevrokinina A iz senzornih nevronov. Posledica izločanja teh signalnih molekul je bronhokonstrikcija, povečana žilna prepustnost, povečano izločanje sluzi v dihalih in aktivacija nevtrofilcev (14).

Kapsaicin se nahaja v pršilih za osebno zaščito v koncentracijah do 0,12 %, medtem ko se v policijske namene uporablja v koncentracijah do 0,9 %. V teh koncentracijah povzroči začasno slepoto, ki traja 15–30 minut, in pekoč občutek na koži za 45–60 minut. Pojavi se tudi hud kašelj, ki prepreči govorjenje 3–15 minut.

Adamsit (DM) spada med arzenove dražljivce tako kot difenilarzin klorid (klark) (1, 13). Zelo hitro se absorbira skozi kožo in sluznice. Učinek nastopi zelo hitro po izpostavitvi.

Predpostavljajo, da je za učinek odgovorno interagiranje s tiolnimi skupinami molekul v celicah. Za onesposobljenost ljudi so potrebne zelo nizke koncentracije (minimalna dražljiva koncentracija je 0,4 mg/m³, smrtni odmerek: 15.000 mg/min/m³). Zaradi prevelike sistemske toksičnosti se adamsit in njegovi analogi kot policijski strupi ne uporabljajo več, saj simptomi trajajo še ure po izpostavitvi (14).

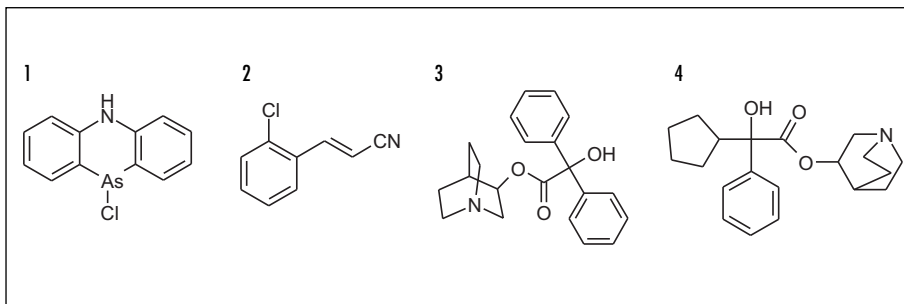
Klinična slika zastrupitve

Po izpostavljenosti CN in CS pride do draženja oči in dihal že v 10–30 sekundah. V odvisnosti od koncentracije se pojavijo: pekoč občutek in pikanje v očeh, nosu in ustih. Nato se pojavijo konjunktivitis, motnje vida, solzenje, kihanje in smrcanje. Zastrupljenec prične kašljati, poveča se izločanje traheobronhialne sluzi, pojavijo se slabost, bruhanje, glavobol in bolečine v prsih. Ti učinki trajajo od nekaj minut do pol ure.

Višje koncentracije lahko povzročijo pekoč občutek na koži in bolečino. Pojavi se tudi rdečina in nastajanje mehurjev. Vdihavanje večjih koncentracij teh snovi lahko povzroči toksični pljučni edem, še posebno pri otrocih (14).

Neposredni stik teh snovi z očmi (v obliki aerosola) povzroči hujše razjede roženice, lahko tudi trajno slepoto (predvsem pri CN). Podobne simptome povzročajo tudi organske arzenove spojine – adamsit in njegovi analogi, ki pa v manjši meri prizadenejo oči. Učinki trajajo nekoliko dlje kot pri solzivcih CN in CS (od 30 minut do več ur).

Medicinska pomoč pri zastrupitvah z dražljivci je simptomatska. Razstrupitev pa izva-



Slika 4. Predstavnik dražljivcev. 3 in 4 sta predstavnik psihotropnih bojnih strupov. 1 – adamsit, 2 – 2-klorobenzalmalononitril (CS), 3 – 3-kinoklidinil benzoat, 4 – 1-azabicyclo[2.2.2]oktan-8-il 2-ciklopentil-2-hidroksi-2-feniletanoat (EA3167).

jamo s spiranjem z veliko vode oz. raztopino kalcijevega ali natrijevega hipoklorita.

KRVNI BOJNI STRUPI

V to skupino uvrščamo cianide (cianovodik, klorcian) in arzine (arzin). Krvni bojni strupi vplivajo na prenos ali izrabo kisika. Tako se lahko vežejo na metaloencime, zlasti na citokrom-oksidozo v celicah in zavirajo izrabo kisika v njih (10).

Cianidi prekinjajo aerobni metabolizem, ker inhibirajo citokrom-oksidozo in s tem zavirajo dihalno verigo (15). Arzini interagirajo s hemoglobinom v eritrocitih in povzročajo hemolizo ter posledično sekundarno ledvično okvaro.

Cianidi se dobro absorbirajo ne glede na način izpostavitve. Po absorpciji se zelo hitro porazdelijo po telesu, razpolovni čas v plazmi je 2–3 ure. Vežejo se na železove (Fe^{3+}) ione v citokrom-oksidozi in zavirajo oksidativno fosforilacijo, ki vodi v spremenjeno razmerje med oksidirano in reducirano obliko NAD ter posledično laktacidozo (16). Poleg vpliva na ta encim dihalne verige cianidi zavirajo več kot 40 drugih encimov, kot so katalaze, superoksid-dismutaze in glutationski encimski sistem.

Klinična slika zastrupitve

Cianovodik in njegovi analogi pri inhalacijski izpostavitvi nizkim koncentracijam ($24\text{--}48\text{ mg/m}^3$) povzročajo že po nekaj minutah slabost, bruhanje, glavobol, potenje in omotico. Značilen je zadah po grenkih mandljih. Zaradi kompenzacije laktacidoze se povečata frekvenca in globina dihanja (acidotično dihanje). Pojavijo se oteženo dihanje brez cianoze, tiščanje v prsih, nevarne motnje srčnega ritma, krči, motnje zavesti in arterijska hipotenzija. Pri smrtnih koncentracijah ($240\text{--}360\text{ mg/m}^3$) pa se vpliv na dihanje poja- vi že po 15 sekundah, krči nastopijo po 30 sekundah, prenehanje dihanja po 2–4 minutah in kmalu zatem pride do srčnega zastoja (10). Pri inhalacijski izpostavi arzinu pride hitro do hemolize, oslabelosti, glavobola, slabosti, bruhanj, krčev v trebuhu, konvulzij, hemoglobinurije, hemolitične zlatenice in akutne ledvične odpovedi.

Medicinska pomoč

Pri zastrupitvi s cianidi so zdravilo izbora kelatorji (kobaltov edetat, v zadnjem času pa predvsem hidroksokobalamin), ki vežejo cianide v inertne komplekse. Poleg omenjenih protistrupov uporabljamo še protistrupe, s katerimi namerno povzročimo nastanek methemoglobina. Cianidi tvorijo z methemoglobinom manj toksični cianmethemoglobin. Na ta način se zmanjša njihova vezava na vitalne encime dihalne verige. Za nastanek methemoglobina uporabljamo amilnitrit, natrijev nitrit in 4-dimetilaminofenol (4-DMAP). Natrijev tiosulfat pospešuje pretvorbo cianidov v tiocianate (16).

Pri zastrupitvah z arzinom poleg simptomatske in podporne terapije (oksigenacija, hidracija) uporabljajo kot protistrup v prvih 24 urah BAL globoko intramuskularno, nadaljujemo pa s peroralnim dajanjem DMPS.

PSIHOTROPNI BOJNI STRUPI

Večina psihotropnih bojnih strupov spada med strupe za dolgotrajno onesposobitev. Te spojine izkazujejo psihotropno delovanje. Učinek traja od več ur do več dni. Povzročijo psihične motnje, ki pogosto vodijo v samopoškodovanje zastrupljenca ali pa ta postane nevaren za okolico. Najpomembnejša predstavnika te skupine sta kinuklidinil benzilat (BZ) ter dietilamid lizerške kisline (LSD) (19).

Kinuklidinil benzilat je kompetitivni antagonist acetilholina na postsinaptičnih muskarinskih receptorjih v gladkih mišicah, žlezah z zunanjim izločanjem, avtonomnih ganglij in v možganih. Ima torej podobne učinke kot atropin, skopolamin in hiosciamin. LSD so predvsem zaradi nepredvidljivih učinkov na obnašanje izključili iz nadaljnjih raziskav v vojaške namene (19).

Med kratkotrajno delujočimi psihotropnimi bojnimi strupi pa se najpogosteje ome- njajo opioidi, kot so fentanil in njegovi derivati, predvsem 3-metilfentanil ter karfentanil (kolokol-1). Tovrstni bojni strupi so bili uporabljeni proti čečenskim teroristom v moskovskem gledališču leta 2002 (20).

Klinična slika zastrupitve s kinuklidinil benzilatom

Učinki so ravno nasprotni tistim, ki jih opazimo pri zastrupitvi z živčnimi bojnimi stru-

pi. Po 1–2 urah se pojavijo znaki antiholinergičnega sindroma: široke zenice, suha usta, rdečica, pospešen srčni utrip. Po šestih urah se pojavijo tudi vidne in slišne halucinacije ter izguba časovne in prostorske orientacije, opazen je psihomotorni nemir. Zastrupljenca postane strah, beži pred ljudmi, govor je nekontroliran in nerazumljiv. Učinek lahko traja 1–5 dni (2, 19).

Medicinska pomoč pri zastrupitvi s kinuklidinil benzilatom

Zastrupljenca moramo skrbno nadzorovati in mu preprečiti stik s predmeti, s katerimi bi se lahko poškodoval sam ali bi z njimi poškodoval druge. Simptome zastrupitve najpogosteje omilimo z diazepamom ali drugimi benzodiazepini.

Fizostigmin salicilat (Anticholinium®) je reverzibilni inhibitor holinesteraze, ki razgrajuje acetilholin, zato se njegova koncentracija v sinapsah in nevrnomuskularnih stikih poveča. Fizostigmin salicilat v nasprotju z neostigminom prehaja skozi hematoencefalno pregrado, zato je učinkovit tudi pri izraženi simptomatiki osrednjega živčevja. Fizostigmin salicilat je učinkovit antidot, vendar ga zaradi možnih neželenih učinkov uporabljamo le, kadar lahko bolnika dobro nadzorujemo (bolnišnično zdravljenje).

Klinična slika ter medicinska pomoč pri zastrupitvah s fentanilom in njegovimi derivati

Kolokol-1 najverjetneje vsebuje sintetični opioid karfentanil ali mefentanil, raztopljen v splošnem anestetiku halotanu, in se uporablja v obliki aerosola. Mefentanil ima 10–15-krat, karfentanil pa celo 100-krat večjo jakost delovanja kot fentanil. Čas, ki je potreben, da nastopi učinek po vdihovanju kolokola-1, je izredno kratek – 1–3 sekunde. Zastrupljenec

je 2–6 ur v nezavesti. Dihanje je oslabiljeno. Resnost tega stanja pa je odvisna od koncentracije opioida v vdihanem zraku in opioidne tolerance izpostavljenih osebe. Posledica prevelike izpostavitve je lahko tudi smrt zaradi zastoja dihanja. V takem primeru je potrebno oživljanje, endotrahealna intubacija in umetno predihavanje pljuč. Kot protistrup pa se uporablja opioidni antagonist nalokson (21).

ZAKLJUČEK

Kemični bojni strupi so skupina strupenih snovi, ki so po svoji kemični strukturi in učinkih zelo različni. Tudi njihova stopnja toksičnosti je zelo različna in močno odvisna od načina, časa ter količine snovi, ki ji je bil zastrupljenec izpostavljen. Večina jih deluje nespecifično, zato je tudi zdravljenje zastrupitev v največji meri simptomatsko. Najbolje so poznani učinki teh snovi ob akutni zastrupitvi, medtem ko je podatkov o kroničnih izpostavitvah manj (5). To je razumljivo, saj so te snovi namenjene za takojšnjo onesposobitev oseb.

Kljub prepovedi sinteze, shranjevanja, uporabe in prodaje bojnih strupov je njihova zloraba pogosta pri različnih terorističnih napadih. Upoštevati moramo tudi možnost sočasne uporabe klasičnega, radiološkega in biološkega orožja. Naloga reševalcev je samozaščita in zaščita izpostavljenih oseb, umik iz kontaminiranega območja, nudenje nujne pomoči, dekontaminacija, triaža ter organizacija transporta v ustrezne zdravstvene ustanove. Za učinkovito ukrepanje je nujno potrebna sodobna zaščitna oprema, antidoti in druga zdravila ter stalno izobraževanje oz. izpopolnjevanje vseh oseb, ki so predvidene za ukrepanje ob napadu.

ZAHVALA

Avtorica se zahvaljuje prim. Martinu Možini za pregled članka in konstruktivne pripombe.

LITERATURA

1. Szinicz L, Baskin SI. Chemical and biological agents. In: Toxicology. Academic Press; 1999. p. 851–77.
2. Stantič-Pavlinič M, Šek S. Biološki in kemični terorizem. Ljubljana: Zavod za zdravstveno varstvo Ljubljana; 2002.
3. Szinicz L. History of chemical and biological warfare agents. Toxicology. 2005; 214 (3): 167–81.
4. Watson A, Bakshi K, Opreško D, et al. Cholinesterase inhibitors as chemical warfare agents: community preparedness guidelines. In: Gupta RC, ed. Toxicology of organophosphate and carbamate compounds. Amsterdam: Elsevier; 2006. p. 47–68.
5. McCauley LA. Organophosphates and syndrome the gulf war. In: Gupta RC, ed. Toxicology of organophosphate and carbamate compounds. Amsterdam: Elsevier; 2006. p. 69–78.
6. Dunn MA, Sidell FR. Progress in medical defense against nerve agents. JAMA. 1989; 262 (5): 649–52.
7. Dacre JC, Goldman M. Toxicology and pharmacology of the chemical warfare agent sulfur mustard. Pharmacol Rev. 1996; 48 (2): 289–326.
8. Geraci MJ. Mustard gas: imminent danger or eminent threat? Ann Pharmacother. 2008; 42 (2): 237–46.
9. Young RA, Bast C. Mustards and vesicants. In: Gupta RC, ed. Handbook of toxicology of chemical warfare agents. Amsterdam: Elsevier Science & Technology; 2009. p. 93–108.
10. Maynard RL. Toxicology of chemical warfare agents. In: Balantyne B, Marrs T, Syversen T, eds. General and applied toxicology. 2nd ed. London: Macmillan reference LTD; 2000. p. 2079–109.
11. Frosolono M, Pawlowski R. Effect of phosgene on rat lungs after single high level exposure. Biochemical alteration. Arch Environ Health. 1977; 32 (6): 271–7.
12. Recer G, Johnson TB, Gleason AK. An evaluation of the relative potential public health concern for the self-defense spray active ingredients oleoresin capsicum, o-chlorobenzylidene malononitrile, and 2-chloroacetophenone. Regul Toxicol Pharmacol. 2002; 36 (1): 1–11.
13. Warden CR. Respiratory agents: irritant gases, riot control agents, incapacitants, and caustics. Critical Care Clinics. 2005; 21 (4): 719–37.
14. Hillmas CJ, Poole MJ, Katos AM, et al. Riot control agents. In: Gupta RC, ed. Handbook of toxicology of chemical warfare agents. Amsterdam: Elsevier Science & Technology; 2009. p. 153–75.
15. Morocco AP. Cyanides. Critical Care Clinics. 2005; 21 (4): 691–705.
16. Braitberg G. Cyanide binding antidotes: dicobalt edetate and hydroxocobalamin. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, et al., eds. Critical care toxicology. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 1547–51.
17. Isom GE, Borowitz JL. Modification of cyanide toxicodynamics mechanistic based antidote development. Toxicol Lett. 1995; 82/83: 795–9.
18. Pinto SS. Arsine poisoning: evaluation of the acute phase. J Occup Med. 1976; 18 (9): 633–5.
19. Fusek J, Bajgar J, Kassa J, et al. Psychotomimetic agent BZ (3-quinuclidinyl benzilate). In: Gupta RC, ed. Handbook of toxicology of chemical warfare agents. Amsterdam: Elsevier Science & Technology; 2009. p. 135–42.
20. Bajgar J, Fusek J, Kassa J, et al. Global impact of chemical warfare agents used before and after 1945. In: Gupta RC, ed. Handbook of toxicology of chemical warfare agents. Amsterdam: Elsevier Science & Technology; 2009. p. 17–24.
21. Wax PM, Becker CE, Curry SC. Unexpected gas casualties in Moscow: a medical toxicology perspective. Ann Emerg Med. 2003; 41 (5): 700–5.

Prispelo 1.5.2009