

Martin Možina¹

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.

¹ 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, fitofarmacevtska 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 toksikološko 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, lugi, 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 znanimu 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 toksidromi

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 diferencialnodiagnostičnem 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. toksidromov (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 molekularno 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 disseminirana 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. Napiši 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, benzdiazepini, 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 nitrozniimi 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 daje 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 heroina),

- 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 CO₂. Neovlaženi kisik v visokih koncentracijah draži dihal. Pri zastrupitvi s parakvatom bi dajanje čistega kisika lahko pospešilo kasnejši razvoj nepopravljive pljučne fibroze.

Nekardiogeni toksični pljučni edem nastane zaradi vdihavanja strupov (klora, 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 levostanskega 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 antidepressivi, kot sta amitriptilin in maprotilin, lahko povzročijo motnje srčnega ritma.

Krči (konvulzije)

Zdravila in strupi lahko vplivajo na centralni živčni sistem neposredno (izoniazid, triciklični antidepressivi, 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 sukcinilholin. 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 CO₂ (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 alkalozijo 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, antidepresivi, 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 (Co₂-EDTA)

Dikobaltov edetat (Co₂-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 B₆) 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-ke-mičnih lastnostih, klinični sliki pri različnih

zastrupitvah in vrsti ter zaporedju racional-nih terapevtskih ukrepov, ki so nujno potrebni pri zastrupitvah. Centri za zastrupitve nudi-jo 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