

FAKTORI KOJI U KLINIČKIM USLOVIMA UTIČU NA ELIMINACIJU OTROVA

B. POPOVIĆ

*Služba za anesteziju, reanimaciju i intenzivnu negu
Medicinskog centra »Dr Mihailo Ilić«, Krugujevac*

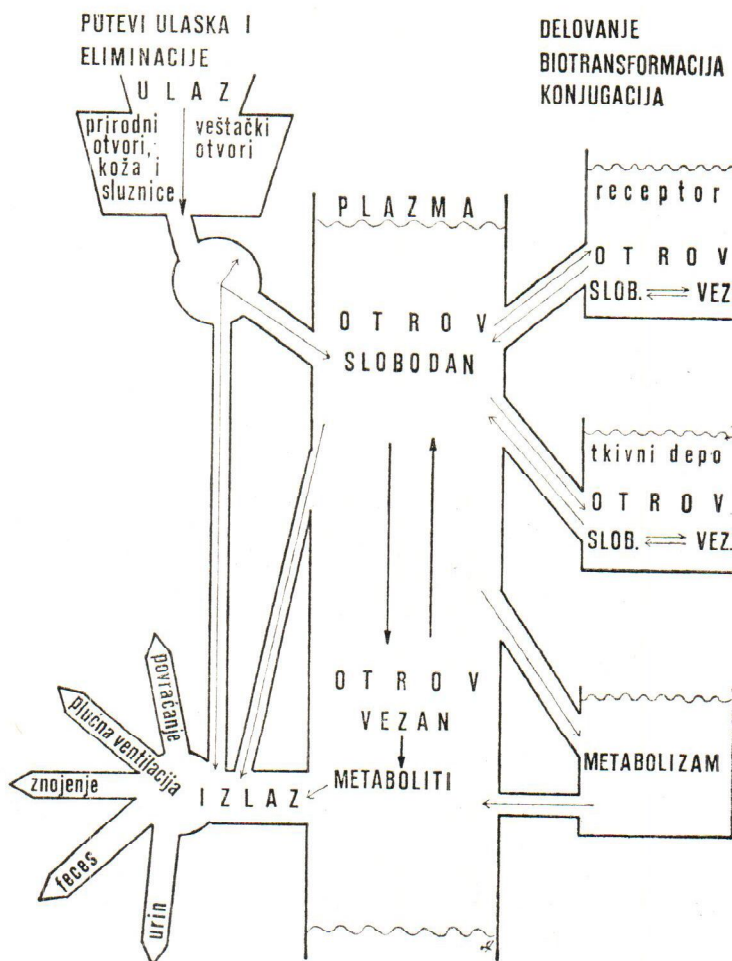
(Primljeno 25. VII 1980)

Na temelju vlastitog iskustva lečenja 80 slučajeva trovanja salicilatima, digitalisom, barbituratima, alkoholom, sircetnom kiselinom i gljivama, autor iznosi značaj i ulogu fenomena pH zavisne renalne ekskrecije u lečenju akutnih trovanja. Ukazano je na značaj dispozicije otrova, njihov prolaz kroz ćelijske membrane i uticaj jonizacije otrova na difuziju i vezivanje za proteine i pojedine tkivne receptore. Istaknuta je uloga renalne, plućne i bilijarne ekskrecije, kao i specijalnih puteva eliminacije otrova.

Posle unošenja leka ili otrova u organizam bilo kojim putem, medijum njihovog prenosa postaje plazmatska voda koja ih dovodi do ćelija ili ih prenosi kanalisanim oblikom cirkulacije — krvotokom i limfom. Krvotok i limfa raznose otrov do najudaljenijih tkiva. Posle ulaska otrova u plazmu, očekuju ga različite sudbine. Jedan deo otrova veže se za plazmatske proteine i prestaje da bude difuzibilan, drugi deo se veže za tkivne strukture iz neposredne okoline, a treći deo doseže do udaljenih struktura. Cirkulišući deo slobodnog otrova je u stanju dinamičkog ekvilibrijuma tih triju procesa. Međutim, stanje ravnoteže ometa se gubitkom slobodnog otrova ekskrecijom nepromenjenih molekula ili metabolita koji su nastali procesom biotransformacije (sl. 1). U ovaj mehanizam upliće se barijera membranskih struktura koje se kreću od prostih membrana krvnih kapilara pa sve do višecelijskih membrana gastrične mukoze, intestinalnih i renalnih epitela.

Glavni prirodni putevi eliminacije otrova ili njihovih metabolita su: 1) urin, 2) feces, 3) povraćanje, 4) plućna ventilacija i 5) znojenje, a arteficioni putevi eliminacije su: 1) eksangvinotransfuzija, 2) hemo-

Saopćeno na II Kongresu toksikologa Jugoslavije, Portorož, 11—14. X. 1979.



Sl. 1. Shema distribucije i eliminacije ksenobiotika

dijaliza i 3) peritonealna dijaliza. Međutim, u kliničkim uslovima akutnih trovanja baš prirodni putevi eliminacije otrova najčešće zataje.

Poznato je da većina otrova deprimira odbrambene mehanizme organizma kao što su kašalj, povraćanje, gutanje, peristaltika cevastih organa i slično.

Mnogi lekovi su slabi elektroliti, liposolubilni su, u nejonizovanom stanju, pa kao takvi ne mogu biti izlučeni bubrežima jer bivaju izdašno reapsorbovani. Takvi liposolubilni lekovi redovno se metabolišu

do derivata koji su rastvorljivi u vodi i kao takvi bivaju izlučeni mokraćom. S druge strane, izvesni lekovi imaju ograničenu liposolubilnost ili su visokojonizovani u fiziološkom rasponu pH vrednosti, pa se u nepromenjenom obliku izlučuju bubrezima, a trajanje njihovog dejstva može biti produženo u prisustvu renalne insuficijencije. U praktičnom smislu važno je znati da li je glavni put eliminacije otrova metabolička razgradnja ili renalna ekskrecija. Sposobnost nekih otrova i lekova da ulaze u mozak u korelaciji je sa njihovom liposolubilnošću, pa se može pretpostaviti da otrovi koji pretežno ispoljavaju svoje dejstvo na centralnom nervnom sistemu, bivaju uglavnom metabolisani u jetri, a samo manji deo biva izlučen bubrezima u nepromenjenom obliku. Među takvim lekovima ističu se lokalni anestetici, barbiturati (sem barbitona), fenotijazini, derivati butirofenola, benzodijazepini i ketamin.

Renalna ekskrecija predstavlja veoma važan put eliminacije lekova i otrova, a ostvaruje se sadejstvom triju funkcija: glomerularne filtracije (pasivne), proksimalne tubularne sekrecije (aktivne) i tubularne reapsorpcije (aktivne i pasivne). Uticaj pH na difuziju i ekskreciju zauzima značajno mesto. Većina neisparljivih lekova su slabi elektroliti, a relativne količine nejonizovanih i jonizovanih sastojaka sa obe strane tubularnog epitela potpadaju pod osnovna načela pH razdeobne hipoteze i zbog toga zavise od pH i pKa vrednosti kako je to prikazano Henderson-Hasselbalchovom jednačinom. Ako se primeni zakon dejstva mase, onda je:

za slabe kiseline:

$$\text{pH} - \text{pKa} = \log \frac{(\text{jonizovana forma})}{(\text{nejonizovana forma})}$$

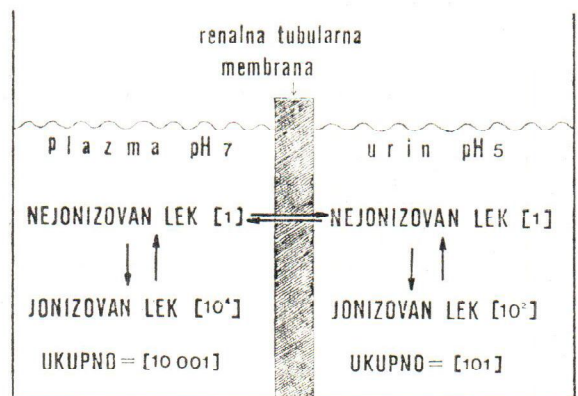
za slabe baze:

$$\text{pH} - \text{pKa} = \log \frac{(\text{nejonizovana forma})}{(\text{jonizovana forma})}$$

Kao što smo već rekli većina lekova su slabi elektroliti da bi postigli jonizaciju u vodenom rastvoru. Čelijska membrana je prvenstveno propusna za liposolubilne nejonizovane forme, ali sprečava penetraciju hidrosolubilnih jonizovanih formi. Step en jonizacije leka funkcija je njegove disocijacione konstante i pH okolnog rastvora. Prema međunarodnoj konvenciji, disocijacione konstante i za kiseline i za baze izražene su istom skalom u formi Ka. Pošto su te konstante male, više odgovara da se upotrebljava izraz pKa, koji predstavlja negativan logaritam disocijacione konstante. Skala pKa je analogna pH obeležavanju i obezbeđuje lakši način upoređivanja jačine kiselina i baze. Ako je kiselina jača, onda je njen pKa niži, a ako je jača baza, onda je njen pKa viši. Slabe kiseline pokazuju sklonost da budu brže izlučene u

alkalnoj, a slabe baze u kiseloj mokraći (1). Međutim, varijacije u klirensu lekova koje idu s promenom urinarnog pH dobijenog u praksi niže su nego što je to slučaj kod teorijskih pretpostavki. Razlozi za to su ovi: 1) tubularni epitel očigledno nije apsolutno nepropustljiv za jonizovane forme slabih kiselina ili baza, 2) kada je urinarni protok visok, može nastati nepotpuna ravnoteža u datom vremenu i, 3) obrnuta difuzija u distalnom nefronu može biti smanjena na račun relativno niskog krvnog protoka u meduli bubrega.

Teorijska konstantna distribucija salicilata ($pK_a = 3,0$) između urina i plazme, prikazana je na slici 2.



Sl. 2. Koncentracije nejonizovane i jonizovane forme salicilata u plazmi i urinu

Koncentracije nejonizovanih i jonizovanih formi leka u oba odeljka izračunate su Henderson-Hasselbalchovom jednačinom. Zbog jednostavnosti, pH vrednosti prikazane su u vidu celih brojeva. Samo polovina nejonizovane frakcije ekvilibrira kroz membranu. Pri fiziološkom pH najveći deo salicilata u plazmi je u jonizovanoj formi i reverzibilno je vezan za albumine. Porast urinarnog pH od 5 na 8 povećava frakciju leka u nejonizovanoj formi od 10^2 do 10^5 i na taj način olakšava eliminaciju.

Učinak amonijaka je verovatno jedan od najboljih primera za objašnjenje ekskrecije na bazi pH promena. Glavni pravac njegove difuzije je od mesta njegovog stvaranja u tubularnim ćelijama pa prema lumen. Difuzija amonijaka u visoko kiseli urin i njegovo spajanje sa izlučenim vodonikom (H^+) da bi se stvorio NH_4^+ , čini najvažniji mehanizam kojim se eliminišu kiseli produkti metabolizma i time održava acido-bazna homeostaza. Ekskrecija kiselih ili baznih lekova je pH zavi-

sna ako je nejonizovana frakcija liposolubilna i ako je pKa u granicama od 3,0 do 7,5 za slabe kiseline i 7,5 do 10,5 za slabe baze. Pojava pH zavisne ekskrecije lekova je veoma važna u kliničkim uslovima akutnih trovanja. Međutim, u kliničkim uslovima trovanja bubrežna funkcija je često primarno oštećena. Među takvim promenama najvažnije mesto zauzima akutna tubularna nekroza. Ona se manifestuje kao ishemični tip koji se sreće u šoku ili sličnim stanjima i kao nefrotoksični tip koji je praćen ćelijskom destrukcijom usled dejstva hemijskih otrova. Akutna tubularna nekroza pripada grupi oliguričnih renalnih oboljenja. Međutim, u tim stanjima može doći do smanjenja koncentracijske sposobnosti bubrega, a naročito pri povećanom katabolizmu i tkivnoj nekrozi, tako da diureza dostiže vrednosti između 400 i 2 500 ml. U tim slučajevima akutna tubularna nekroza ubraja se u neoligurična renalna oboljenja, ali u uslovima akutnih trovanja to može da dovede do donošenja pogrešnih zaključaka.

Vrednosti ćelijskih enzima u serumu kod bolesnika sa težim oblikom egzogenih trovanja mogu pokazivati slične karakteristike koje se javljaju kod šoknih stanja. Kretanje ćelijskih enzima u tim slučajevima jasno pokazuje posledice neadekvatne tkivne perfuzije, hipoksije i metaboličkog disbalansa. Metabolički disbalans u zajednici s respiratornom insuficijencijom obično stvara *circulus vitiosus*.

Umesto zaključka može se reći da otrov angažuje čitav niz odbrambenih mehanizama organizma, a pre svega detoksikacijske i ekskretorne. U svakom slučaju takvom organizmu potrebna je spoljna pomoć pod uslovom da je blagovremena i znalački primenjena.

Literatura

1. Milne, M. D., Scribner, B. H., Crawford, M. A.: *Am. J. Med.*, **25** (1958) 709—729.

Summary

THE FACTORS INFLUENCING TOXIN ELIMINATION IN CLINICAL CONDITIONS

On the basis of personal experience with the treatment of 80 cases of acute intoxication by salicylates, digitalis, barbiturates, alcohol, acetic acid and poisonous mushrooms, the author emphasizes the importance of the pH depending renal excretion of toxins.

The toxin distribution, their transfer through the cell membranes as well as the influence of ionization on toxin diffusion and their binding to proteins and certain tissue receptors are discussed. The importance of renal, pulmonary and biliary excretion and of some other ways of toxin elimination is pointed out.

»Dr. Mihailo Ilić« Medical Centre,
Kragujevac

Received for publication
July 25, 1980.