

**49. Токсикология на арсен и тежки метали (живак, олово, кадмий) – токсикокинетика, токсикодинамика. Антидоти. Влияние върху лекарствената кинетика**

Доц. д-р М. Мичева дм

49.1.

- **ЕСЕНЦИАЛНИ ЕЛЕМЕНТИ - АБСОЛЮТНО НЕОБХОДИМИ ЗА ЖИЗНЕНО ВАЖНИ ПРОЦЕСИ В ОРГАНИЗМА**

**- Zn, Mg, Cu, Ni, Mn, Co, Cr, I, Se, Mo, Fe, Na, Ca, K**

49.2.

## ЕСЕНЦИАЛНИ ЕЛЕМЕНТИ

- **Например:**  
**Cu, Fe, Mo, Co, Mn, Se – оксидо-редукционни процеси**  
  
**Zn, Mn – хидролиза и пренос на групи**  
  
**Ca – формиране на структури, инициране на реакции**

49.3.

## ЕЛЕМЕНТИ, С ПОДЧЕРТАНО ТОКСИЧНО ДЕЙСТВИЕ

- **As, Cr, Co (извън vit.B12), Pb, Hg, Be и др.**

**Механизъм на токсично действие (метали и металоиди):**

**Свързването им с реактивоспособни групи, есенциални за нормалното физиологично развитие (-SH, -COOH, -PO<sub>4</sub>), което:**

- **води до инактивиране на редица ензимни системи**
- **има пряко значение за промяна в биотрансформационните процеси на много ксенобиотици, вкл. лекарства, и в техните ефекти**

49.4.

## **ФАКТОРИ, ПОВЛИЯВАЩИ ТОКСИЧНОСТТА**

- РЕЗОРБЦИЯ
- МЯСТО НА ДЕЙСТВИЕ
- ОРГАННА СЕЛЕКТИВНОСТ
- РАЗТВОРИМОСТ
- ФИЗИКО-ХИМИЧНИ СВОЙСТВА НА МЕТАЛИТЕ
- СПОСОБНОСТ ЗА ОБРАЗУВАНЕ НА СТАБИЛНИ ЛИГАНДИ ИЛИ ХЕЛАТИ

49.5.

## **As и тежки метали**

49.6.

# 1. АРСЕН (As)

49.7.

## Източници на експозиция

As може да се включи в хранителната верига на човека поради биоакмулиране (като стабилни органични съединения) в морски безгръбначни (миди), риби и ракообразни

- Замърсена околна среда
- Битови
- Селскостопански
- Криминални
- Промисленост

Най-често срещани арсенови съединения:

- неорганични:  $As_2O_3$ ,  $AsCl_3$ ,  $As_2O_5$ ,  $PbCaAsO_4$

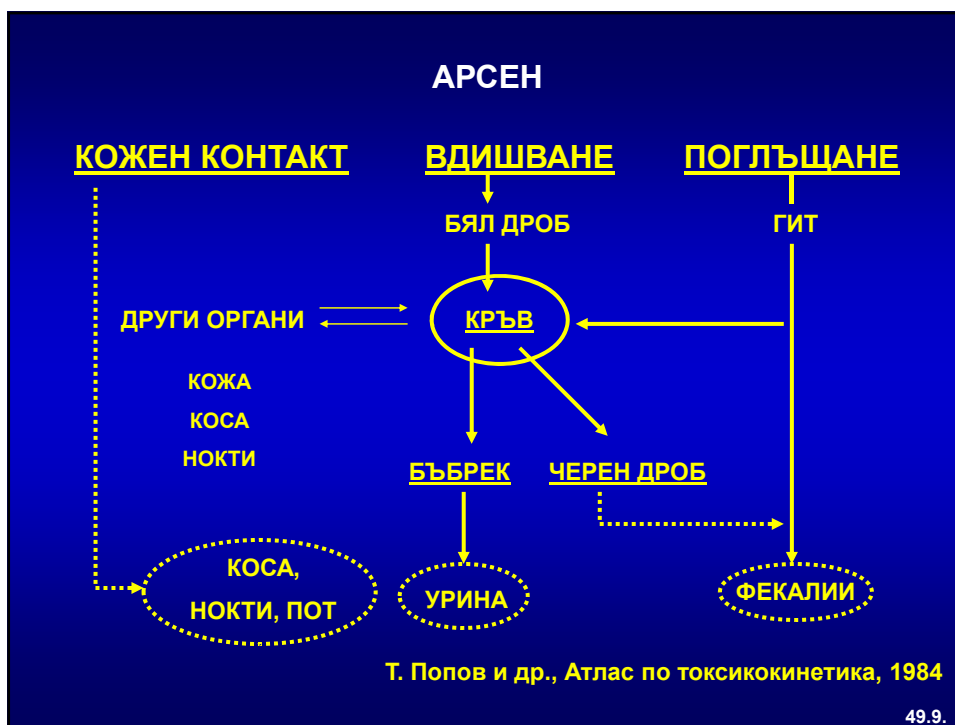
Отдалечени ефекти:

- карциногенно действие: рак на бял дроб, на черен дроб, на интестинума.
- дермални увреждания: хиперпигментация – хиперкератоза (палмарна-плантарна хиперкератоза, предшествана от хиперпигментация)
- увреждане на репродуктивната система и тератогенно действие

Експериментални данни за: хромозомни аберации, необратимо увреждане синтеза на ДНК и РНК

- органични

49.8.



## Токсикокинетика

- Резорбция
    - ГИТ
      - Неорганични соли на As (тривалентни, петвалентни) > 90%
      - Органични соли на As (тривалентни, петвалентни) > 90%
    - Инхалаторен път (професионална експозиция) – зависи от размера на частиците ( $\text{CaAsO}_4$ ,  $\text{As}_2\text{O}_3$ )
    - Дермален (професионална експозиция) – по бърза резорбция при възпалена или наранена кожа
- При продължително приемане на субтоксични дози на  $\text{As}_2\text{O}_3$  – поради толерантност, се наблюдава намалена резорбция.

## Токсикокинетика

- Разпределение – кръв, черен дроб, бял дроб, сърце, мускули, невронална тъкан, бъбрек, по-късно кожа и кожни придатъци – нокти и коса, отлага се в костите
- Преминаване през бариери
  - преминава през плацентата – увреждане на плода
  - излъчва се с млякото
  - кръвно-мозъчната бариера не пропуска неорганичните съединения на As
- Екскреция
  - неорганични As съединения – урина и фекалии
  - Органични съединения – черен дроб (биотрансформация), жлъчка и фекалии

$t_{1/2}$  (неорганични As съединения) – 10 часа

$t_{1/2}$  (органични As съединения - метилирани) – 30 часа

49.11.

## Токсикокинетика

- Биотрансформация
 

Токсичността зависи от валентността. В организма  $As^{5+}$  се превръща в  $As^{3+}$  (по-токсичен). Малка част от As може да се превърне от  $As^{3+}$  в  $As^{5+}$ .

*Детоксикационен механизъм:*  $As^{3+}$  и  $As^{5+}$  при човека се метилират в черния дроб до монометил As (MMA) и диметил As (DMA). Метилираните форми са по-слабо реактивоспособни и токсични и по-лесно екскретирани, в сравнение с неорганичния As. Процесът на метилиране е дозо-зависим и насищаем.

$As^{3+}$  може да инхибира продукцията на DMA.

49.12.

## Токсичен механизъм

1. **Мембрани:** типично увреждане на капилярния епител – нарушена инервация, повишен васкуларен пермеабилитет, водещ до вазодилатация и васкуларен колапс
2. **Инхибиране на –SH-групи на ензимите**
3. **Инхибиране на анаеробното и окислителното фосфорилиране – чрез изместване на неорганичните фосфати, участващи в синтеза на високоенергийните съединения (АТФ)**

49.13.

## Клинична картина

- **остра форма на отравяне:**

приет през устата, след часове – остър ГИТ дискомфорт: парене в устата, затруднено гълтане, мъчителна стомашна болка, повръщане и тежки диарии с изпражнения, подобни на оризова вода (напомнящи на тези при холерата) – холериформени. Наблюдава се олигурия, протеинурия, анурия, анемия, левкопения, мускулни схващания, силна жажда. Поради обилната загуба на течности – тежък хиповолемичен шок, хипоксични конвулсии, кома и смърт.

- **хронична интоксикация:**

умора; увреждания на периферната и централна нервна система; болки в мускулите; засилена кожна пигментация (шия и клепачи); хиперкератоза; отоци; ГИТ смущения; чернодробни увреждания – повишени нива на чернодробните ензими, хепатомегалия, иктер, цироза; нарушено периферно оросяване – акроцианоза, наподобяваща болестта на Raynaud, прогресираща до облитериращ ендартерит и гангрена на долните крайници. Наблюдават се промени в кръвотворната система – порфирурия – поради нарушен синтез на хем; аритмии; карциногенеза – чернодробен, кожен, бъбречен рак

49.14.

## Интоксикации с $\text{AsH}_3$ (мирис на чесън)

- Мощен хемолитичен агент, водещ до гадене, повръщане, учестено дишане, главоболие, хемоглобинурия, бъбречна недостатъчност, иктер и анемия.

49.15.

- **Диагноза:**  
Установяване на As в биологични материали.
- **Биомаркери:**  
Определяне на As в урина, кръв и коса. As се съхранява добре в биологичен материал и може да бъде установен години след настъпване на смъртта, при съдебна експертиза.
- **ЛЕЧЕНИЕ:**
  - отстраняване на отровата от входната врата
  - стомашна промивка (активен въглен, последван от салинни очистителни)
  - дитиолови антидоти: димеркаптопропанол и унитиол
  - монотиолови антидоти: пенициламин

49.16.



## 4. КАДМИЙ (Cd)

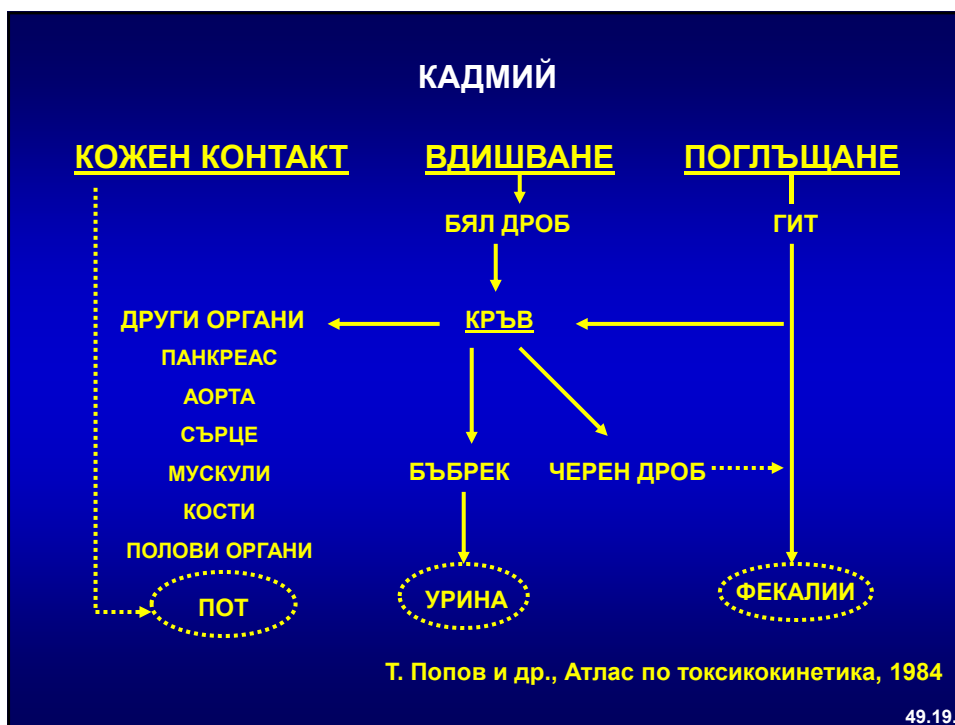
49.17.

### Източници на експозиция

- **Индустриални:**
  - при производство на сплави
  - около 10% е вторичен продукт, съдържащ се в праха, отделян при рециклиране на желязо и стоманен скраб
  - при процеса на позлатяване на метали
  - продукция на никел-кадмиеви батерии
  - при производство на пластмаси
- **Битови:**
  - при горене на отпадъци
  - при дълга експозиция на Cd се заразяват храната и водата
  - тютюнопушене ( Cd 1-2 $\mu$ g/ на пакет)

Токсични Cd съединения – кадмиев хлорид, кадмиев оксид, кадмиев карбонат и кадмиев сулфид.

49.18.



## Токсикокинетика

- Резорбция
  - Основен път на експозиция е инхалационния (10-40%). Резорбцията на Cd през белия дроб е по-ефективна отколкото през ГИТ.
  - Повече от 50% от Cd инхалиран чрез цигарения дим може да бъде резорбиран. Пушачите имат 4-5 пъти по-високо съдържание на Cd в кръвта и 2-3 пъти – в бъбреците, в сравнение с непушачите.
  - ГИТ – около 5-8%. Резорбцията се повишава при диета бедна на протеини, калций и желязо.
- Екскреция
  - Cd се екскретира чрез урина, по-слабо чрез жлъчката под формата на глутатионов-комплекс.

## Токсикокинетика

- **Разпределение**

Първоначално се свързва с плазмените протеини и с кръвните клетки. Впоследствие се свързва с металотионеина в черния дроб и в бъбрека.

В черния дроб Cd индуцира синтеза на металотионеин (MT). В черният дроб Cd образува комплекс Cd-MT, който може да се депонира. Този комплекс може да се транспортира чрез кръвта до бъбрека, където може да се акумулира в лизозомите или слабо да се катаболизира до свободен Cd. Това може да доведе до бъбречна токсичност.

$t_{1/2}$  (Cd) = 10-20 год.

49.21.

## Клинична картина

- *Остра токсичност*

Настъпва при поемането на контаминирани напитки или храна, което води до гадене, повръщане, абдоминални болки.

При инхалиране – остри пулмонити и белодробен едем. При високи дози – летален изход.

49.22.

- **Хронична интоксикация**

**Белодробно увреждане** – обструктивна-белодробна болест поради прогресираща фиброза на долните дихателни пътища, придружена с алвеоларно увреждане – емфизем, проявяващи се в диспнея, редуциран витален капацитет и повишен остатъчен обем.

**Нефротоксичност** – Cd е токсичен за бъбречните глумерули и ренални тубулни клетки. Промените прогресират от възпалителна реакция към фиброза. Настъпва тубулна дисфункция, водеща до протеинурия.

Cd акумулира в бъбрека, често пъти без клинична картина, поради формирането на метал-протеинов комплекс (Cd-MT).

**Увреждане на костната система** – Cd нарушава калциевия баланс в костите. Той води до намалена калциева резорбция и нарушен калциев баланс – болки в костите, остеомаляция и/или остеопороза, съпроводено с хиперкалцийурия.

49.23.

**ССС** – повишаване на систоличното и диастоличното кръвно налягане. Експериментални данни: Cd води до електрокардиографски и биохимични промени в миокарда и засягане на неговата функция.

1. Най-вероятно това е свързано с намаляване на високо енергийните фосфати, съхранени в миокарда.

2. Редуциране на миокарден контрактилитет

3. Намалена възбудимост и проводимост

Най-вероятно Cd атакува миокардните митохондрии.

**ЦНС** – проблеми в поведението, интелекта – увреждания, характерни за повечето тежки метали.

**Карциногенно действие:** белодробен рак, рак на простата, рак на половите органи

- Биомаркери:

Cd екскреция в урината

Протеинурия – наличие на b2-микроглобулин

- ЛЕЧЕНИЕ:

- отстраняване на отровата от входната врата

- Хелатотерапия –  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$

- НЕ СЕ ИЗПОЛЗВА BAL (2,3-димеркаптопропанол), тъй като се образува нефротоксичен комплекс между BAL+Cd

49.24.

## 2. ОЛОВО (Pb)

49.25.

### Източници на експозиция

- **Професионална среда - замърсен въздух, Pb аерозоли**
- **Околна среда – автотранспорт (тетраетил олово - ТЕО), хранителни продукти**
- **Битови източници – храна, съхранявана в гледжосани съдове; ползване червен пипер, примесен с миниум; включване на оловни тръби за водоснабдяване и др.**

49.26.



## Токсикокинетика

- Резорбция

- *дермален път*: алкилни оловни съединения (метил-, тетраетил-Pb) – т.к. са липидоразтворими

- *инхалаторен* – над 90% в зависимост от големината на частиците

- *ГИТ*      - възрастни – 5-10%  
              - деца – 40%

Скоростта на резорбция се повлиява предимно от: хранителен режим (при железен, фосфатен и белтъчен дефицит – повишена резорбция на Рb). Оловото и калция се конкурират за едни и същи транспортни системи.

49.28.

## Токсикокинетика

- Разпределение

- *кръвен ток* - 90% от Pb се свързва с еритроцитите, Hb, плазмени албумини,  $\gamma$ -2-глобулини и циркулира като свободни йони ( $t_{1/2}$  в еритроцити ~ 19 дни).

- *меки тъкани* – черен дроб, бъбрек (тубуларен епител), мозъчни структури ( $t_{1/2}$  ~ 21 дни)

- *депониране* – кости, зъби, коса. Около 95% кумулира в костите (като терциерен оловен фосфат ( $Pb_3(PO_4)_2$ )) поради висока концентрация на фосфатни групи в костите (стабилната фракция в костите има  $t_{1/2}$  ~ 21 години). С възрастта депонирането се повишава.

49.29.

## Токсикокинетика

- Елиминиране

- чрез бъбречна гломерулна филтрация – 75-80%;  
 - жлъчка и чревен епител – 15%;  
 - слюнка и мляко – по-малки количества;  
 - в устата олово + сероводород – оловен сулфид, който се отлага като тъмносинкава ивица по гингивата на зъбите;

- Преминаване през бариери

- Pb преминава през плацентата в плода и кумулира във феталните тъкани, предимно мозъка.  
 - Pb преминава кръвно-мозъчната бариера, но концентрациите в мозъка са ниски  
 - Органичните съединения на Pb кумулират в ЦНС

49.30.

## Токсичен механизъм

Блокира се биосинтезата на хем (есенциален структурен компонент на хемоглобин, миоглобин и цитохроми), чрез блокиране на *Δ-аминодехидратаза* и *ферохелатазата* (свързване с  $-SH$  групи), което води до:

- натрупване на *Δ-аминолевулиновата киселина (ДАЛК)*, в кръвта и отделянето ѝ с урината във висока степен – важен диагностичен белег (биомаркер)
- понижаване стойностите на хемоглобина и броя на еритроцитите (анемия с наличност на пунктирани еритроцити)
- увеличение на копропорфиноген III в урината

49.31.

## Клинична картина

- *остра* – гадене; повръщане; жажда; диария/констипация; силна абдоминална болка, обхващаща около пъпната област; увреждане на ЦНС – парестезии, болки и слабост в мускулите; хемоглобинурия; олигурия, водеща до хиповолемичен шок;

- *хронична (плумбизъм, сатурнизъм)*

- *оловен фациес*: сивкаво-блед, землист цвят на лицето
- *ГИТ ефекти* – гадене, повръщане, абдоминална болка, ригидност на коремната мускулатура
- *токсична оловна енцефалопатия* – упорито главоболие, умора, мениероподобно състояние, разстройство в речта и зрението, помрачаване на съзнанието, полиневрит с парези и вяла парализа (предимно горните крайници)
- *хематологични промени* – анемия с пунктирани еритроцити
- *хепатален синдром* – повишени трансаминази, LDH, хипопротеинемия и др. – токсичен хепатит

49.32.



## Олово (Pb)

- Лечение:
  - отстраняване на отровата
  - $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$
  - димеркаптопропанол (димеркапрол, BAL)
  - D-пенициламин

49.33.

## Олово (Pb) – органични съединения

- Тетраетилолово (ТЕО) и тетраметилолово (ТМО)
  - Липидоразтворими съединения
  - Входна врата: кожа, ГИТ, бял дроб
  - Токсичен механизъм: *метаболично биоактивиране*: тетраетилолово – триетилолово

49.34.

## Олово (Pb) – органични съединения

- Клиника:

**Основни симптоми:**

- увреждане на ЦНС: главоболие, безсъние, кошмарни сънища, гадене, повръщане, диария, мускулна слабост, емоционална лабилност, хипотермия, хипотензия
- психични разстройства: буйство с маниакален характер и повишена рефлексорна активност
- повишена концентрация на оловото в урината, без да се променя в кръвта

- Лечение:

- хелатотерапия -  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ , D-пенициламин димеркаптопропанол (димеркапрол, BAL)
- при попадане върху кожата мястото се изчиства с тампон, напоен с органичен разтворител, след което обилно се измива с вода и сапун

49.35.

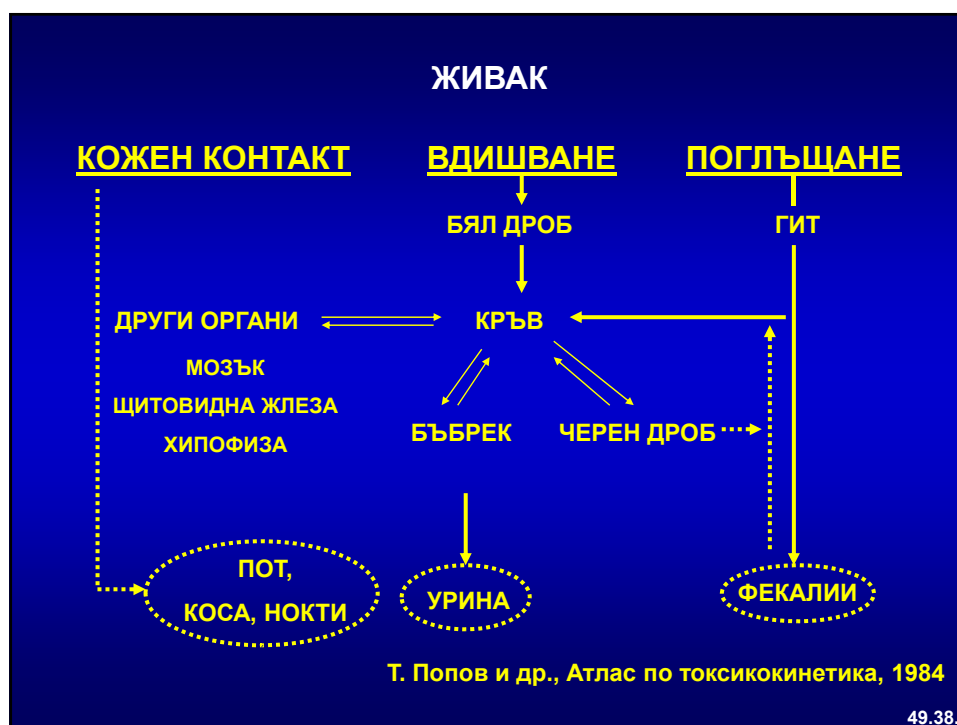
## 3. ЖИВАК (Hg)

49.36.

## Източници на експозиция

- Токсични са: живачните пари, органични и неорганични живачни съединения
- Меркуро- и меркури- съединения на живака – живачен сулфид и живачен окис, меркурохлорид (каломел), меркурихлорид (сублимат), меркурицианид и др.
- Околна среда - главен източник на интоксикация при хората с органични живачни съединения са: хидросферата и нейните обитатели – риби, миди, които натрупват (биоакмулират) живачни съединения; употреба на пестициди - фунгициди, съдържащи живачни съединения
- Промислени и битови условия – особена опасност крият живачните пари
- Живачни соли под формата на прах могат да попаднат чрез храната и водата
- Стоматология - амалгами

49.37.



49.38.

## Токсикокинетика

- Резорбция
  - ГИТ – неорганични соли на Hg – различна степен на резорбция (10%). Неорганичните могат да се превърнат в органични (метил- и етил- съдържащи чрез наличните бактерии в ГИТ). Органичните съединения се резорбират повече от 90%.
  - *Инхалаторен път* – парите на Hg

49.39.

## Токсикокинетика

- Разпределение – зависи от източника на експозиция
  - *Метален живак*
    - ГИТ – практически нетоксичен. Не реагира с биологичните молекули.
    - Инхалиране на живачни пари. Парите на металния Hg преминават от белия дроб и попадат в кръвта, където една част се окисляват в двувалентен Hg с участието на каталаза в еритроцитите. Останалата неокислена част преминава кръвно-мозъчната и плацентарната бариера, поради високата си липидоразтворимост и дифузионна способност. Там се окислява, превръща се във форма, която трудно може да премине през съответната бариера, поради което се натрупва в мозъка или в плода на бременната жена.

49.40.

## Живак (Hg)

- Неорганични и органични живачни соли

- ГИТ – резорбция около 10% за неорганичните и 90% от органичните.

- Hg се натрупва селективно в бъбрека. При краткотрайна експозиция, съдържанието на Hg в бъбрека достига 50% от общото му количество в организма. При продължително въздействие – до 90%.

- Hg се натрупва и в мозък, хипофиза и щитовидна жлеза.

- При дермален път – Hg се натрупва в коса и нокти (поради наличието на кератин)

- Доказано е преминаването на Hg в млякото

$t_{1/2}$  на неорганични съединения – 40-50 дни

$t_{1/2}$  на органични съединения (метил живак) – 60-80 дни

Живак се открива в мозъка 10 год. след прекъсване на експозицията

- Екскреция – чрез урина, фекалий и известно количество чрез потта

49.41.

## Токсичен механизъм

- преципитация на белтъци и разрушаване на мукозни мембрани

- некроза на епитела на проксималните тубули на бъбрека

- мощен инхибитор на ензими, съдържащи -SH групи, чрез ковалентно свързване със S. Това нарушава нормалния метаболизъм и функция на клетката. Hg се свързва и с други функционални групи - amidни, аминни, фосфорни.

49.42.

## Клинична картина

### - Остра интоксикация

- **Неорганични съединения** – разграждане на мукозата на ГИТ – силни болки, гадене, повръщане, тежък съдов колапс, повърнатите материи съдържат кървави маси, по-късно улцерозен колит – хеморагични, дизентериформени диарии, придружени с коликообразни болки в червата и тenezми. След 2-рия ден доминира бъбречно увреждане. Паралелно се развива живачен стоматит.

49.43.

## Клинична картина

### - Органични живачни съединения

Увреждания на ЦНС – зрителни смущения (скотоми и стеснение на зрителното поле), атаксия, парестезии, дизартрия, тремор, двигателни смущения, парализа и смърт. При бременност – симптоми на интоксикация при майката липсват, но плода може да бъде засегнат (умствено изоставане и невро-мускулен дефицит)

**Диагноза:** потвърдена от наличие на Hg в урина, фекалии, повърнати материи

49.44.

## Клинична картина

- *Хронична интоксикация*

**ЦНС симптоматика подобна на острата интоксикация с Hg**

**Тахикардия, гингивит, дермография, повишено количество на Hg в урината, тремор, депресия или възбудимост, безсъние, емоционална лабилност, отслабване на паметта, обърканост.**

49.45.

## Живак (Hg)

- **Лечение:**

- **отстраняване на отровата от входната врата**
- **димеркаптопропанол (димеркапрол, BAL)**
- **Унитиол**
- **N-ацетил-пенициламин**

**При отравяне с метилирани живачни съединения е противопоказан димеркаптопропанол, тъй като повишава съдържанието на Hg в мозъка и потенцира неговата токсичност.**

49.46.