

CORELAȚII CLINICO-PARACLINICE ÎN INTOXICAȚIA ACUTĂ CU FENOBARBITAL

Ruxandra Avram¹, Gina Caragea¹, M. Ionică¹, R. Macovei^{1,2}

¹ Centrul de Cercetări Științifice Medico-Militare, București

² Clinica ATI II Toxicologie, Spitalul Clinic de Urgență, București

Cuvinte cheie

fenobarbital, toxicitate, monitorizare

Introducere: Intoxicația acută cu barbiturice, încă larg utilizate ca sedativ-hipnotice și anticonvulsivante rămâne o problemă redutabilă, mai ales în cazurile compușilor cu durată lungă de acțiune, care se acumulează lent în țesuturi, au timp de înjumătățire de peste 40 de ore și produc intoxicații grave ce necesită măsuri complexe de monitorizare și tratament.

Caz clinic: Pacient tânăr cunoscut cu epilepsie și pareză sechelară postencefalitică este internat în Clinica Toxicologie după aproximativ 24 de ore de la ingestia unei cantități neprecizate de fenobarbital. Starea generală a fost foarte gravă necesitând măsuri complexe de terapie intensivă. Monitorizarea zilnică a nivelului fenobarbitalului sanguin a stabilit o corelație directă între scăderea concentrațiilor plasmaticice ale acestuia și evoluția favorabilă a pacientului.

Concluzii: Determinarea în dinamică a concentrațiilor serice și urinare ale fenobarbitalului este foarte utilă în vederea stabilirii oportunității instituirii unor măsuri mai agresive de accelerare a eliminării toxicului cum ar fi hemodializa, hemoperfuzia sau plasmafereza, în cazul pacienților care nu răspund la metodele clasice de tratament.

Keywords

phenobarbital, toxicity, monitoring

Clinical and paraclinical correlations in acute poisoning with phenobarbital

Introduction: The acute intoxication with barbiturates, still widely used in medical practice, is a redoubtable matter, especially when long acting compounds are involved; because they have a long half time, slowly accumulate at the tissue level and lead to severe poisoning which require promptly intensive care measures.

Case report: male patient 34 years old with a history of epilepsy and postencephalytic paralysis was admitted in the Toxicology Department 24 hours after the ingestion of a barbiturate overdose. The clinical state was very severe and required complex intensive care therapy. Daily measurements of plasmatic Phenobarbital levels settled a direct correlation between the positive outcome trend and decreasing barbiturates values.

Conclusion: The active screening of the plasmatic phenobarbital levels is very useful especially when it comes to decide if more aggressive therapeutic measures are necessary.

Barbituricele sunt o clasă largă de substanțe deprimante ale sistemului nervos central, derivate ale acidului barbituric, utilizate mai ales ca sedativ-hipnotice, anxiolitice și anticonvulsivante, dar și în anestezie. În prezent, utilizarea lor a scăzut foarte mult datorită înlocuirii lor cu benzodiazepinele, mult mai puțin periculoase în special când este vorba de o supradoză.

Barbituricele deprimă reversibil activitatea tuturor țesuturilor excitabile, cel mai sensibil fiind sistemul nervos central, dar în doze mari produc tulburări grave cardio-respiratorii atât prin deprimarea centrilor respiratori și vaso-motori centrali cât și prin deprimare directă a contractilității cardiovasculare și a tonusului vascular.

Din punct de vedere funcțional barbituricele se pot clasifica în patru clase:

- barbiturice cu durată lungă de acțiune (6-9ore) - ex. fenobarbital
- barbiturice cu durată medie de acțiune (3-6ore) - ex. amobarbital
- barbiturice cu durată scurtă de acțiune (sub 3ore) - ex. ciclobarbital
- barbiturice cu durată foarte scurtă de acțiune - ex. tiopentalul.

Compușii cu durată scurtă de acțiune sunt mai solubili în lipide, au un grad mai mare de legare de proteinele plasmatică, un pKa crescut și sunt metabolizați complet în ficat în compuși inactivi excretați apoi prin urină. Spre deosebire de ei, compușii cu durată lungă de acțiune se acumulează mai lent în țesuturi și sunt eliminați urinar până la 30-40% ca substanță activă, funcție de pH-ul urinar. Metabolizarea se realizează prin acțiunea enzimelor microsomale hepatice.

Mecanismul de acțiune al barbituricelor este legat de afinitatea lor pentru receptorul GABA_A de care se fixează în situri distincte atât față de benzodiazepine cât și de GABA (principalul neurotransmițător inhibitor din SNC), potențând efectul acestuia. Totodată barbituricele blochează un receptor al glutamatului - principalul neurotransmițător excitator din SNC.

În cazul fenobarbitalului, absorbția postingestie este completă dar oarecum încetinită datorită scăderii motilității gastrice.

Datorită duratei lungi de acțiune și a timpului de înjumătățire de peste 40 de ore, intoxicația acută cu fenobarbital este una dintre cele mai serioase mai ales datorită complicațiilor numeroase și foarte grave care apar în aceste cazuri. În marea majoritate a cazurilor grave moartea survine prin tulburări cardio-respiratorii. Nivelul maxim al concentrației plasmatică este atins la câteva ore de la ingestie.

Toxicitatea severă apare de la doze sanguine de peste 70mcg/ml (față de doza terapeutică de 14-40mcg/ml). Valoarea concentrațiilor plasmatică la care apar efectele adverse variază în funcție de dezvoltarea toleranței.

Deoarece nu există antidot specific, scopul terapiei rămâne accelerarea eliminării toxicului și susținerea funcțiilor vitale.

În ultimii ani cele mai frecvente intoxicații acute cu barbiturice în Secția de Toxicologie Clinică au fost cele cu amobarbital și cele cu fenobarbital. Ponderea intoxicațiilor acute cu barbiturice în cadrul Secției de Toxicologie Clinică în anul 2007 a

fost de 18.7%. Repartiția în funcție de sex, în cazul intoxicației acute cu barbiturice, este de 70.3% femei și respectiv 29.3% bărbați.

Foarte utilă în stabilirea oportunității instituirii unor măsuri mai agresive de accelerare a eliminării toxicului hemodializa, hemoperfuzia și plasmafereza este determinarea concentrațiilor urinare și serice ale fenobarbitalului corelate cu starea clinică a pacientului. Aceste măsuri se aplică în cazul pacienților care nu răspund la celelalte metode de tratament, cei cu insuficiență renală, tulburări hidro-electrolitice sau acido-bazice severe, edem pulmonar acut.

Pentru determinările în dinamică ale fenobarbitalului plasmatic și urinar s-au folosit două metode de analiză și anume metoda imunofluorescenței ((FPIA) și cromatografia de gaze cuplată cu spectrometria de masă, ca metodă analitică de confirmare. Prin utilizarea acestor metode se obțin informațiile despre medicamente/toxice și/sau metaboliții lor din probă.

Determinările plasmatică s-au efectuat pe un sistem AxSYM Abbott care utilizează ca metodă de determinare metoda FPIA, pe o curbă de calibrare standard (6 puncte). Punctele de calibrare sunt: 0.00, 5.00, 10.00, 20.00, 40.00, 80.00; s-au folosit 2 replicare pentru trasarea curbei standard. Volumul de probă utilizat a fost de 150 μl ser.

Identificarea urinară a fenobarbitalului s-a realizat prin gaz cromatografie - GC cuplată cu spectrometria de masă - MS.

Metoda cuplajului gaz-cromatografie - spectrometrie de masă, metodă aplicată în laboratorul nostru, se realizează utilizând un sistem computerizat GC/MS Varian SATURN 2000: gaz-cromatograf Varian model STAR 3800 CX spectrometru de masă Varian SATURN 5 cu detector cu trapă ionică - ITD. Probele de urină sunt analizate utilizând extracția cu solvenți organici. Amestecul este centrifugat 3min/5000 rot/min; extractul este adus la sec și reluat cu volume mici din aceeași solvenți; se injectează 0.4μl din reluat. Pentru controlul extracției a fost utilizat ca standard intern midazolamul (500μl dintr-o soluție apoasă 1:20), o benzodiazepină nehalucinogenă, al cărei timp de retenție este situat într-un domeniu diferit de cel al fenobarbitalului. S-au utilizat biblioteci de spectre Pflieger - Maurer - Weber (bibliotecă specializată pentru toxicologie), NIST 98 și Wiley 6.

Intoxicația acută cu fenobarbital se caracterizează printr-un debut gradual: deprimare respiratorie, a SNC și deprimare directă a contractilității cardiovasculare și a tonusului vascular

Un pacient în vârstă de 34 de ani cunoscut cu epilepsie și pareză sechelară postencefalitică de la 2 ani, în tratament cu fenobarbital este trimis de Spitalul Județean Dambovița la spitalul Bagdasar în comă GCS=3, cu suspiciunea de hematom subdural posttraumatic.

La Spitalul Bagdasar, în urma consultului neurochirurgical și a examenului CT cerebral se infirmă hematomul subdural și se ridică suspiciunea unei intoxicații medicamentoase care se confirmă prin examen toxicologic (din urină) și pacientul este transferat la Spitalul de Urgență Floreasca.

La internare în ATI II Toxicologie: stare generală extrem de gravă, GCS=3, pupile miotice areactive, tegumente și mucoase palide, extremități reci, intubat oro-traheal, raluri bronșice diseminate bilateral, PA=120/60mmHg, AV=68/min, abdomen suplu, diureză prezentă la sondajul vezical.

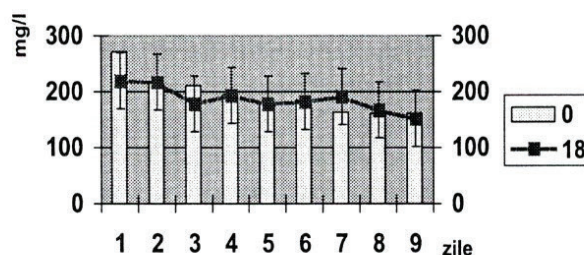
Examenul toxicologic relevă valori mari ale fenobarbitalului în sânge - la internare - 276,02μg/ml.

În cazul intoxicației cu fenobarbital (barbiturice) motilitatea gastrică este diminuată iar din această cauză decontaminarea se efectuează și la 8 ore postingestie; în acest caz nu a fost utilă administrarea de cărbune activat vegetal deoarece pacientul ingerase fenobarbital cu aproape 24 de ore anterior.

Atitudinea terapeutică a vizat în primul rând susținerea funcțiilor vitale (suport ventilator), reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică, tratamentul complicațiilor bronhopulmonare (antibioterapie țintită funcție de antibiogramă, nursing respirator), nutriție enterală și parenterală, accelerarea eliminării toxicului prin diureză alcalină (administrarea de bicarbonat de sodiu 1-2mEq/kgc pentru menținerea pH-ului urinar între 7,55 și 8 valoare la care crește fracțiunea ionizată a fenobarbitalului la nivel renal, împiedicând reabsorbția tubulară).

S-a monitorizat zilnic nivelul fenobarbitalului sanguin și s-a observat corelația între scăderea valorilor plasmatice ale fenobarbitalului și evoluția favorabilă a pacientului.

Concentrațiile plasmatice ale fenobarbitalului în cadrul cazului clinic prezentat au fost stabilite prin metoda FPIA și sunt prezentate în dinamică în graficul de mai jos. S-au înregistrat valori ridicate ale concentrației plasmatice de fenobarbital, mai ales în primele 9 zile de la internare (276.02μl/ml la internare, 152.3μl/ml după 9 zile), după acest interval de timp, acestea scăzând până aproape de zero până la sfârșitul perioadei.

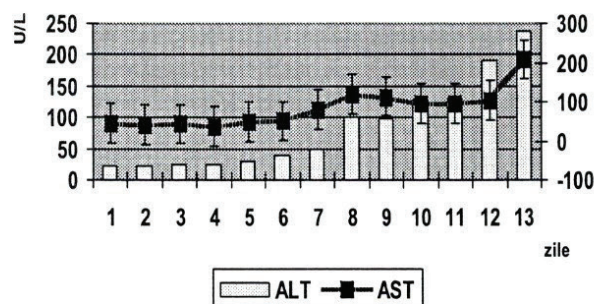


*Grafic 1. Variația concentrației de fenobarbital plasmatic la 12 ore (ora recoltării: ora 0:00 și ora 18:00), în primele 9 zile de la internare.

La 11 zile de la internare pacientul devine conștient, iar la 14 zile este extubat. De remarcat că deoarece pacientul era în tratament cronic cu fenobarbital ameliorarea netă a stării generale a apărut la valori mai crescute ale fenobarbitalului plasmatic decât 70μg/ml.

Pe parcursul internării s-au monitorizat strict valorile electroliților sanguini, echilibrul acido-bazic, valorile glicemiei, ureei, creatininei și enzimelor hepatice.

De remarcat creșterea enzimelor hepatice prin procesul de inducție enzimatică declanșat de fenobarbital.



Grafic 2 Variația valorii transaminazelor hepatice în primele 13 zile de la internare

Discuții

Avantajele metodei FPIA constau în: cantitatea mică de produse biologice necesară analizei (zeci de microlitri); timp scurt pentru obținerea rezultatelor (aproximativ 15 minute); aparatură cu un preț nu foarte ridicat; specializare rapidă a personalului de laborator. Ca metodă de confirmare este indicată metoda cuplajului gaz-cromatografie - spectrometrie de masă.

Intoxicația cu fenobarbital poate căpăta aspecte clinice de o gravitate extremă în funcție de doză ingerată, timpul scurs de la ingestie până în momentul internării și complicațiile consecutive deprimării respiratorii și a SNC și prin deprimare directă a contractilității cardiovasculare și a tonusului vascular.

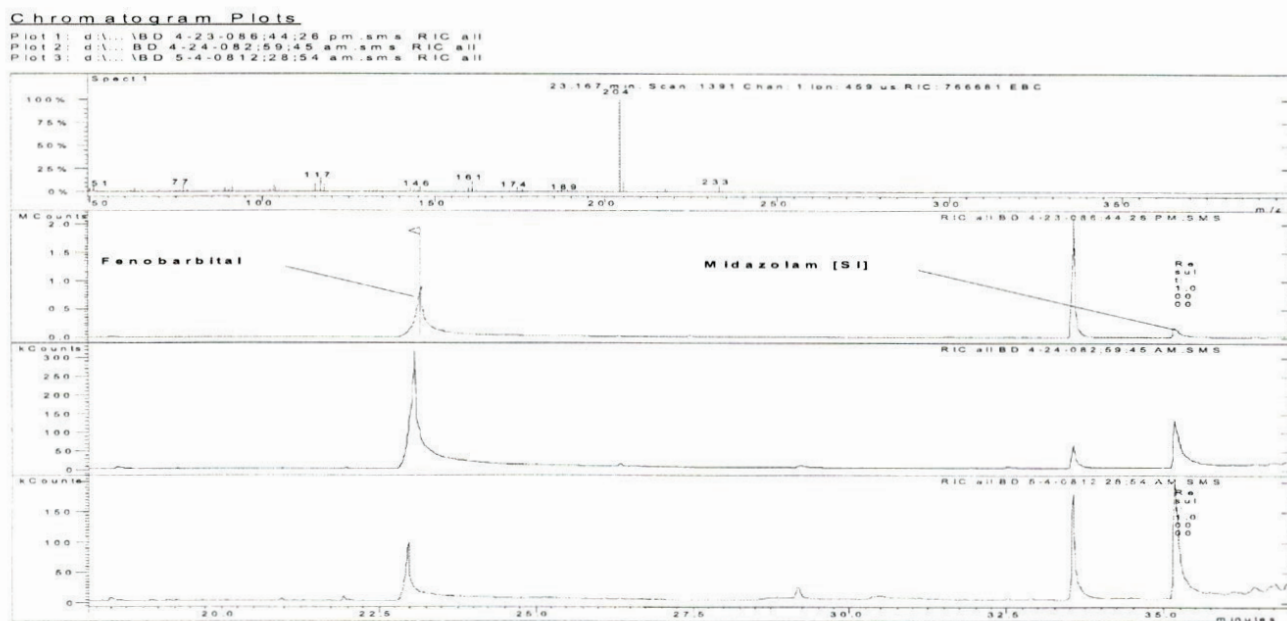


Figura 1 Picurile cromatografice aparținând fenobarbitalului și midazolamului (standard intern) cu punerea în evidență a liniilor spectrale principale ale fenobarbitalului (204 și 233) în cazul a trei eșantioane de urină recoltate la interval de 5 zile de la internare

Bibliografie

1. **Catlin D, Cowan D, Donike M, Fraisse D, Oftebro H, Rendic S** - Testing urine for drugs. *J.-Autom.-Chem.*, May-Jun 1992, 14 (3), 85-92
2. **Ellenhorn M, Barceloux D** - "Medical Toxicology", 1988
3. **Goodman LS, Gillman A** - "The pharmacological basis of the therapeutics"; Mac Millan Publ., 1992, New York
4. **Ionică M, Caragea G, Forje M, Macovei R** - Diagnosticul analitic al intoxicațiilor cu substanțe neuropsihotrope. Conferința națională de farmacologie, terapeutică și toxicologie clinică, 2002, Constanța
5. **Ionică M, Caragea G, Forje M, Macovei R, Dănescu I** - Identificarea substanțelor de abuz. Conferința de Farmacologie și Toxicologie Clinică - mai 2001, Iași
6. **Ionică M, Florea D, Crețu G, Ciornei L, Macovei R, Ardeleanu D, Sârbulescu C, Subțirică R** - Diagnosticul paraclinic al intoxicației polimedicaționale prin GC-MS. Congresul Național de Toxicologie Clinică, 13 - 15 noiembrie 1996, București
7. **Lillsunde P, Korte T** - Comprehensive drug screening in urine using solid-phase extraction and combined TLC and GC - MS identification. *J.-Anal.-Toxicol.*, Mar-Apr 1991, 15 (2), 71-81
8. **Macovei R, Ionică M, Caragea G, Dănescu I** - "Gas Chromatographic - Mass Spectrometric Method for Quantitative Determination of Methadone and Methadone Metabolite
9. **Macovei R, Caragea G, Tudose M, Marin D, Ionică M, Crețu G., Forje M** - Intoxicația acută cu cocaină. Determinarea cocainei și a metabolizilor acesteia. Prezentare de caz. A III-a Conferința Națională a Societății Române de Farmacologie, Terapeutică și Toxicologie Clinică, 24-27 mai 2001 Iași
10. **Smith NB** - Automated identification by computer of the mass spectra of drugs in urine or serum extracts. *J.-Anal.-Toxicol.*, Jan-Feb 1994, 18 (1), 16-21
11. **Voicu VA, Macovei R, Ardeleanu D, Mirescu R, Miclea L, Ionică M** - Utilizarea sistemului GC/MS pentru diagnosticul analitic toxicologic în Toxicologia Clinică. Zilele Medicale Prahovene (Asistenta bolnavului Critic), 5 - 7 noiembrie 1998, Sinaia
12. **Voicu VA, Macovei R, Ardeleanu D, Sârbulescu C, Crețu G, Ionică M** - Increasing performance of positive diagnosis in multiple drug overdoses. EAPCCT XVII International Congress 1997 Oslo
13. **WMA Niessen**, Current Practice of Gas Chromatography - Mass Spectrometry, Series Chromatographic Science, Vol. 86, Marcel Dekker, New York (2001)
14. **Wilson JE, Williams J, Walker G, Toseland PA, Smith BL, Richens A, Burnett D** - Performance of techniques used to detect drugs of abuse in urine: study based on external quality assessment. *Clin.-Chem. (Winston-Salem,-N.-C.)*, Mar 1991, 37 (3), 442-447