

*Prikazi bolesnika/
Case reports*

MEHANIZMI TOKSIČNOSTI BARBITURATA -
PRIKAZ SLUČAJA TROVANJA FENOBARBI-
TONOM

MECHANISM OF BARBITURATES TOXICITY
- ACUTE POISONING WITH
PHENOBARBITON: CASE REPORT

Correspondence to:

Marko Antunović

Centar za kontrolu trovanja,
Vojnomedicinska akademija, Beograd
Crnotravska 17, Beograd
Tel. 00 381 65 24 30700
E-mail: antunovic.marko87@gmail.com

Marko Antunović, Snežana Đorđević, Vesna Kilibarda,
Tanja Stevović, Jasmina Jović-Stošić, Slavica Vučinić

Centar za kontrolu trovanja, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Ključne reči

barbiturati, mehanizmi toksičnosti, feno-
barbiton, akutno trovanje-

Key words

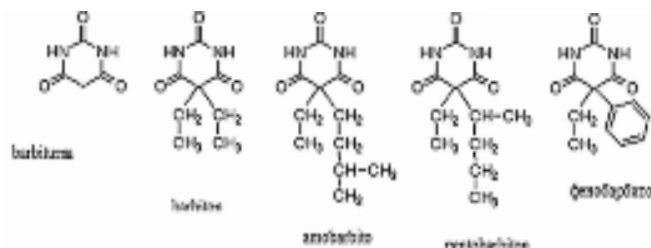
barbiturates, mechanisms of toxicity,
phenobarbiton, acute poisoning-

Sažetak

Sve do sedamdesetih godina prošlog veka barbiturati su bili najčešće zloupotrebjavani lekovi i kao takvi bili su vodeći uzrok smrti kod akutnog trovanja lekovima. Danas, iako mnogo ređe, barbiturati se još uvek zloupotrebjavaju i pojavljuju se kao uzročnici teških akutnih trovanja. Prema podacima Nacionalnog Centra za kontrolu trovanja VMA iz 2013. godine, trovanja barbituratima čine 10% od ukupnog broja trovanja lekovima iz grupe antiepileptika. Kao glavni mehanizam delovanja barbiturata navodi se potenciranje inhibitornog dejstva GABA-e. Poznavanje mehanizama toksičnosti veoma je značajno u toksikologiji jer daje osnovna objašnjenja o delovanju otrova kroz strukturne i fiziološke promene koje taj otrov izaziva u organizmu. Svi barbiturati se metabolišu putem mikro-zomalnog enzimskog sistema jetre CYP P450. Oni su snažni induktori ovog enzima, naročito CYP3A4 izoenzima. Kao posledica se javljaju brojne interakcije, što često dovodi do ispoljavanja toksičnosti drugih lekova koji su primenjeni u terapijskim dozama, što posebno treba imati u vidu kod polimedikamentoznih trovanja. Kada se govori o toksičnosti na određene sisteme organa barbiturati, u zavisnosti od stepena trovanja, dominantne efekte ispoljavaju na tri sistema organa: centralni, respiratorni i kardiovaskularni. U ovom radu biće prikazan slučaj akutnog samotrovanja sa visokotoksičnim koncentracijama fenobarbitona u krvi.

UVOD

Adolf fon Bajer je 1864. godine sintetisao barbiturnu kiselinu, kondenzacijom malonske kiseline i uree. Sama barbiturna kiselina nema dejstvo na centralni nervni sistem, verovatno zato što nije dovoljno lipofilna da bi prošla hemato-encefalnu barijeru. Uvođenjem ugljovodoničnih grupa povećava se lipofilnost i dobijaju se željena farmakološka svojstva. Tokom 20. veka, modifikacijom strukture barbiturne kiseline dobijeno je 2500 jedinjenja od kojih je oko 50 uvedeno u kliničku praksu (slika 1). (1)



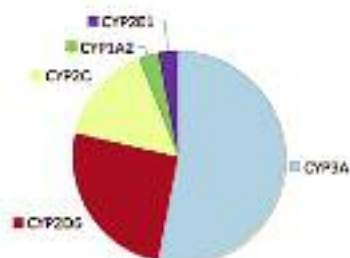
Slika 1. Barbiturna kiselina i derivati

Sve do sedamdesetih godina 20. veka barbiturati su su bili često korišćeni lekovi sa širokim indikacijskim područjem. Kao takvi bili su i često zloupotrebjavani pa su bili najčešći uzrok trovanja lekovima.(2) Studija Abramsa i saradnika iz 2011. godine pokazuje da su barbiturati najčešće korišćeni u pokušajima samoubistva kod gerijatrijske populacije u Njujorku(3). Prema podacima Nacionalnog Centra za kontrolu trovanja VMA iz 2013. godine, trovanja barbituratima čine 10% od ukupnog broja trovanja lekovima iz grupe antiepileptika.(4)

Mehanizmi toksičnosti

Poznavanje mehanizama toksičnosti je veoma značajno u toksikologiji jer daje osnovna objašnjenja o delovanju otrova kroz strukturne i fiziološke promene koje taj otrov izaziva u organizmu. Praktično, ova objašnjenja olakšavaju tumačenje toksičnosti sa ciljem da se primeni odgovarajuća profilaksa i terapija. Toksičnost se može razmatrati na nivou celog organizma, na nivou specifičnih ciljnih organa, ćelija kao i na molekulskom nivou.

Značajnu ulogu u sagledavanju mehanizama toksičnosti ima i dobro poznavanje toksikokinetike (put unosa tj. primene leka, stepen apsorpcije, distribucije u različite organe, metaboličke promene i ekskrecija). Kada je metabolizam ksenobiotika u pitanju, centralnu ulogu u organizmu ima citohrom P450 superfamilija enzima (slika 2). Dejstvo na ove enzime može biti induktivno i inhibitoryno što će dovesti do pojačanog ili usporenog metabolizma. (5)



Slika 2. citohrom P450 (CYP P450) superfamilija enzima

Klasifikacija barbiturata

Dužina trajanja farmakološkog dejstva barbiturata zavisi od njihovih farmakokinetičkih osobina. U skladu sa tim barbiturati su klasifikovani u četiri grupe:

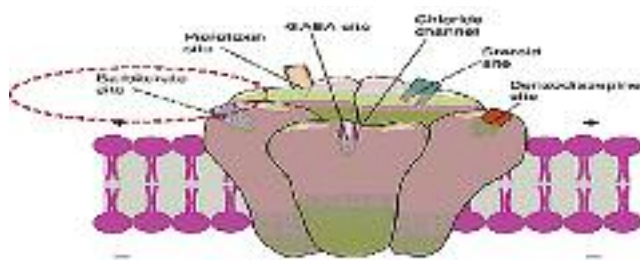
Dugodelujući (vreme trajanja efekta 6-12 sati)	fenobarbiton	Kratko delujući (vreme trajanja efekta do 3 sata)	pentobarbiton
	mefobarbiton		sekobarbiton
Srednje delujući (vreme trajanja efekta 3-6 sati)	amobarbiton	Ultrakratkodelujući (vreme trajanja efekta 15-20 minuta)	tipenton
	butobarbiton		

U odnosu na dugodelujuće, kratkodelujuće barbiturati su liposolubilniji, brže prolaze hematoencefalnu barijeru pa i njihovo dejstvo nastupa brže i kraće traje. Takođe, kratkodelujući predstavnici se u većoj meri vezuju za proteine plazme i imaju veću pKa vrednost. Dugodelujući barbiturati (npr. fenobarbiton) se sporije akumuliraju u tkivima, pa im poluvreme eliminacije iznosi preko 40 sati. (6)

Mehanizam dejstva barbiturata

Gama-amino buterna kiselina (GABA) je glavni inhibitoryni transmitter u mozgu kao i mnogim procesima u centralnom nervnom sistemu. GABA deluje na dve vrste receptora: GABA_A (ligand zavisne) i GABA_B (receptore vezane za G protein).

GABA_A receptori, medijatori su brze postsinaptičke inhibicije, pri čemu je kanal selektivno propustljiv za jone hlora (Cl⁻). Kako je ekvilibrijumski membranski potencijal za Cl⁻ obično negativan u odnosu na mirovni potencijal ćelije, povećanje propustljivosti za Cl⁻ hiperpolarise ćeliju i na taj način smanjuje ekscitabilnost. Na slici 3. prikazana je struktura GABA_A receptora sa veznim mestima za različite supstance.



Slika 3. Struktura GABA_A receptora

Kao glavni mehanizam delovanja barbiturata navodi se potenciranje inhibitorynog dejstva GABA-e tako što se vezuju za GABA_A receptore u CNS, čime produžavaju vreme otvorenosti hloridnih kanala. U većim dozama barbiturati svoje inhibitoryno dejstvo ostvaruju direktno, bez posredstva GABA-e. Svoj efekat, ali u manjoj meri, barbiturati ostvaruju i blokadom glutamatnih i AMPA receptora. (7)

Mehanizmi toksičnosti barbiturata

Svi barbiturati se dobro apsorbuju nakon oralne primene, međutim put primene zavisi od njihove kinetike. Zbog visokog volumena distribucije (Vd) i brze raspodele u tkiva kratkodelujući barbiturati (tiopenton i pentobarbiton) se primenjuju isključivo intravenskim putem. Sa druge strane dugodelujući, manje liposolubilni barbiturati, su najpogodniji za per os primenu. (8)

Svi barbiturati se metabolišu putem mikrozomalnog enzimskog sistema jetre CYP P450. Većina predstavnika se metaboliše do neaktivnih metabolita i izlučuje putem bubrega. Ono što je važno napomenuti kod metabolizma barbiturata jeste da se ova grupa lekova ponaša kao snažan induktor enzima jetre (naročito CYP3A4 izoenzima). Kao posledica se javljaju brojne interakcije, što vrlo često dovodi do ispoljavanja toksičnosti drugih lekova koji su primenjeni u terapijskim dozama.

Dobro opisan primer jeste interakcija fenobarbitona i kokaina. Kokain se u hepatocitima konvertuje u niz reaktivnih metabolita koji su nosioci njegove hepatotoksičnosti. Ispitivanja na ćelijskim kulturama hepatocita ukazuju da indukcija CYP P450 dejstvom fenobarbitona može da pojača hepatotoksičnost kokaina i do 1000 puta. (5) Kada se govori o toksičnosti na određene sisteme organa barbiturati, u zavisnosti od stepena trovanja, dominantne efekte ispoljavaju na tri sistema organa: centralni, respiratorni i kardiovaskularni. (9)

CNS efekti

Barbiturati uglavnom deluju u CNS-u, iako indirektno mogu uticati na druge organske sisteme. Direktni efekti uključuju sedaciju i hipnozu u nižim dozama. Depresivni efekat se opisuje kao dejstvo etanola na CNS.

Lipofilni barbiturati, kao što je tiopenton, uzrokuju brzu anesteziju zbog osobine da brzo prodiru u tkivo mozga.

Visoke doze barbiturata, koje se primenjuju kod nekih pacijenata, uzrokuju akumulaciju propilen glikola. Propilen glikol se koristi kao nosač kod lekova koji se primenjuju parenteralnim putem. Akumulacija propilen glikola može pogoršati već postojeće komplikacije usled primene visokih doza barbiturata (hipotenzija i respiratorna depresija). Para-

doksalno, propilen glikol može uzrokovati napade, koji su upravo indikacija za ovakve visoke doze barbiturata.

Pulmonalni efekti

Centralnim dejstvom, barbiturati uzrokuju depresiju medularnog respiratornog centra i sledstveno respiratornu depresiju. Pacijenti sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća su podložni ovim efektima čak i u terapijskim dozama. Smrtnost kod trovanja barbituratima upravo je najčešća usled depresije respiratornog centra i razvitka pneumonije. (7,9)

Kardiovaskularni efekti

Kardiovaskularna depresija se može pojaviti kao posledica depresije medularnog vazomotornog centra. Usled primene visokih doza barbiturata, dolazi do periferne vazodilatacije što uzrokuje nakupljanje krvi u venskom sistemu. Smanjenjem dostupnosti kalcijuma miofibrilama kontraktilnost srca i vaskularni tonus mogu biti kompromitovani, što može biti uzrok kardiovaskularnog kolapsa.

Kombinacija smanjenog vaskularnog otpora pomoću periferne dilatacije i negativnih jonotropnih svojstava barbiturata vodi razvoju hipotenzije. O ovome se posebno mora voditi računa kod pacijenata sa već postojećim kardiovaskularnim problemima. (9)

Tolerancija i zavisnost

Kao što je već navedeno, barbiturati se ponašaju kao snažni induktori CYP 450 enzima jetre. Kako se i sami metabolišu hepatičnim putem, barbiturati sebi ubrzavaju eliminaciju iz organizma. Ova pojava uzrokuje umerenu toleranciju kod pacijenata već u prvih nekoliko dana terapije.

Nasuprot toleranciji, zavisnost od barbiturata se ispoljava kroz nekoliko nedelja i meseci od početka terapije. Doprinos enzimske indukcije ovom fenomenu je minimalna. Pokazano je da, nakon dugotrajne ekspozicije pacova fenobarbitonu, dolazi do smanjenja stope vezivanja GABA-e za receptore. Predpostavlja se da je glavni mehanizam zavisnosti neuroadaptacija, koja se objašnjava kao prilagođavanje mozga na prisustvo barbiturata. (10)

Klinička slika trovanja

Simptomi i znakovi toksičnosti se pojavljuju već nakon pola sata od ingestije, dok je taj period mnogo kraći kada su u pitanju barbiturati primenjeni intravenskim putem (minuti). U zavisnosti od težine trovanja, javljaju se toksični efekti na nivu CNS-a: od ataksije, dizartrije, nistagmusa i konfuznosti do poremećaja svesti i duboke kome sa gubitkom tetivnih refleksa. Zenice su u početku sužene, ali se proširuju sa produbljivanjem kome. Može doći do poremećaja respiratornog sistema tipa Čejn-Stoksovog disanja koji se završava apnejom. Puls je slab i ubrzan, javlja se hipotenzija, cijanoza i na kraju šok. Edem mozga ili pluća su čest uzrok smrti. Promene na koži buloznog tipa javljaju se kod

komatoznih bolesnika, kao posledica epidermolize. Može doći do rabdomiolize, hipotermije, a acidoza je prateći znak. (2,11)

Terapija trovanja

Ne postoji specifični antidot kod trovanja barbituratima. Najvažnija terapijska mera jeste obezbediti adekvatnu ventilaciju i korigovati acidobazni status infuzijama bikarbonata. Primena ponavljanih doza aktivnog uglja podrazumeva prevenciju dalje apsorpcije leka. Forsiranjem alkalne diureze eliminacija barbiturata se povećava za oko 10 puta.

Hemodijaliza i hemoperfuzija su preporučene mere kod pacijenata sa značajno visokim koncentracijama barbiturata (na pr. koncentracija fenobarbitona preko 100 mg/L) i kod pacijenata kod kojih nije moguće primeniti ponavljane doze aktivnog uglja. (2,8,12)

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja stara 36 godina je primljena u Kliniku za urgentnu i kliničku toksikologiju VMA zbog sumnje na akutno samotrovanje lekovima iz grupe barbiturata. Na prijemu je bila blago hipotenzivna, tahikardična, stanja svesti nivoa kome (bez reakcije na bolne draži), eupnoična, intubirana. Od laboratorijskih analiza prisutna je bila leukocitoza, porast aktivnosti transaminaza i umerena rabdomioliza. Toksikološko hemijskom analizom u krvi je dokazan fenobarbiton u koncentraciji od 133,8 mg/L, a u urinu fenobarbiton 276,98 mg/L. Zbog konstatovane visoko toksične koncentracije fenobarbitona u krvi indikovane su mere ekstrakorporalne detoksikacije - hemodijaliza sa hemoperfuzijom, štp je ponovljeno i narednog dana. Pacijentkinja je postepeno normalizovala vitalne funkcije. Došlo je do poboljšanja stanja svesti, te je posle tri dana odvojena od veštačke ventilacije, a potom i ekstubirana. Dve nedelje od prijema stanje je stabilizovano, koncentracije leka su bile u terapijskom opsegu te je pacijentkinja otpuštena sa klinike.

ZAKLJUČAK

Iako su u većini slučajeva zamenjeni daleko sigurnijim grupama lekova, barbiturati se i dalje koriste u kliničkoj praksi. Takođe, barbiturati su još uvek značajni uzročnici medikamentoznih trovanja. Generalno, poznavanje mehanizama dejstva i toksičnosti lekova pomaže u razumevanju njihovih toksičnih efekata kao i odabir adekvatne terapije otrovanog. Toksični efekti kod trovanja barbituratima su dozno zavisni. U ovom radu prikazan je slučaj pacijentkinje sa visoko toksičnim koncentracijama barbiturata i opisani su karakteristični znaci trovanja. Specifični antidot kod trovanja barbituratima ne postoji. Ukoliko se pravovremeno primene adekvatne terapijske mere, i ako nije došlo do ispoljavanja drugih komplikacija kod pacijenata, očekuje se povoljan klinički ishod otrovanog.

Abstract

Up until the 70s of the 20th century, barbiturates were commonly abused drugs and as such were the leading cause of death in acute poisoning by drugs. Today, though much less frequently, barbiturates are still misused and cause sporadic cases of severe acute poisoning. According to the National Poison Control Center report from 2013, barbiturate poisoning accounted for 10% of total drug intoxications from the group of antiepileptics. The primary mechanism of action of barbiturates is potentiation of the inhibitory effects of GABA. Knowing the mechanism of toxicity is very important in toxicology because it gives a basic understanding about how poisons induce structural and physiological changes in the body. All barbiturates are metabolized by the microsomal enzyme system CYP P450. This group of drugs acts as a potent inducer of hepatic enzymes, particularly CYP3A4 isoenzymes. As a result there are numerous interactions, which often leads to the manifestation of the toxicity of other drugs administered in therapeutic doses, and should especially be considered in polydrug poisoning. Barbiturates, depending on the severity of poisoning, exert dominant effects on three organ systems: central nervous, respiratory and cardiovascular system. This paper presents a case of acute self-poisoning with highly toxic concentration of phenobarbital in the blood.

LITERATURA

1. Löscher W, Rogawski MA. How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates, *Epilepsia*, 2012 53(8):13-14
2. Joksović D, Šegrt Z, Vučinić S. Akutna trovanja hemijskim materijama; Beograd: Centar za kontrolu trovanja VMA; 2006. p. 37
3. Harrison P. Barbiturates Still Drugs of Choice in Geriatric Suicide. *Medscape Medical News*. March 11, 2010
4. Godišnjak Nacionalnog Centra za kontrolu trovanja, VMA, 2013.
5. Bulat Z. Mehanizmi toksičnosti, Ciljni organi toksičnosti, *Opšta toksikologija*, 2013

6. New Delhi : Jaypee Brothers Medical Publishers, *Modern medical toxicology*, 2013

7. Rang, Dale, Ritter, Moore, *Farmakologija*, peto izdanje, Beograd: IP NAUKA, 2005

8. Frank Daly, Mark Little, Mike Cadogan, *Toxicology Handbook*, 2nd edition, Chatswood, 2011

9. <http://emedicine.medscape.com/article/813155-overview>

10. Osman Konuray, *Development of Barbiturate Tolerance and Dependence: A Systems Modeling Approach (dissertation)*, Istanbul: Istanbul Technical University, 2005

11. Barile F. *Clinical toxicology: principles and mechanisms*, Taylor & Francis e-Library, 2005. p. 109-113

12. Babak M, Leikin J.B, Murray P and Corbridge C.T, *Adult Toxicology in Critical Care: Part II: Specific Poisonings*, 2003