

Opažanje

UDK 615.214.24.099

## PRIMJENA HEMODIJALIZE U LIJEČENJU OTROVANJA FENOBARBITONOM I FENITAINOM

Z. Duraković i F. Plavšić

*Klinika za unutrašnje bolesti s poliklinikom Rebro Medicinskog fakulteta  
Sveučilišta u Zagrebu i Zavod za kliničko-laboratorijsku dijagnostiku,  
Klinički bolnički centar u Zagrebu*

(Primljeno 19. III 1985)

Prikazan je tijekom bolesti 48-godišnjeg bolesnika, alkoholičara, koji je imao epilepsiju i koji je u suicidalnoj namjeri uzeo nepoznatu količinu fenobarbitona i fenitoina. Primljen je u stanju duboke kome, arefleksije, sa pneumonijom obostrano bazalno, respiratornom insuficijencijom. Imao je koncentraciju fenobarbitona u serumu 810 mg/L, što je mnogo viša koncentracija nego se u literaturi opisuje, a imao je koncentraciju fenitoina također u toksičnom području: 68 mg/L, s nistagmusom i produženim Q-T-intervalom u elektrokardiogramu. Primijenjen je postupak ekstrakorporalne hemodijalize u trajanju od 6 sati, uz protok krvi u aparatu 150 ml/min i površinu aparata od 1,4 m<sup>2</sup>. Nakon završetka postupka bolesnik je prostorno i vremenski orijentiran. Prosječna vrijednost koncentracije fenobarbitona na kraju hemodijalize iznosi 109 mg/L. Bolesnik je sedmog dana bolesti premešten u psihijatrijsku ustanovu.

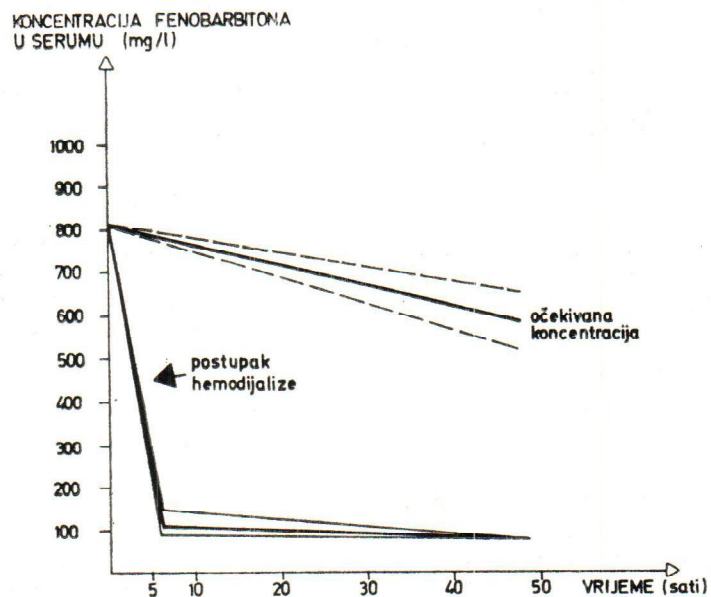
Koma uzrokovana barbituratima nerijetko je terapijski problem. Nedavno smo se susreli s bolesnikom koji je uzeo visoku dozu antiepileptika. S obzirom na komatozno stanje u progresiji, respiratornu insuficijenciju i vrlo visoku koncentraciju lijeka u serumu, smatramo opravdanim iznijeti svoja opažanja.

### PRIKAZ BOLESNIKA

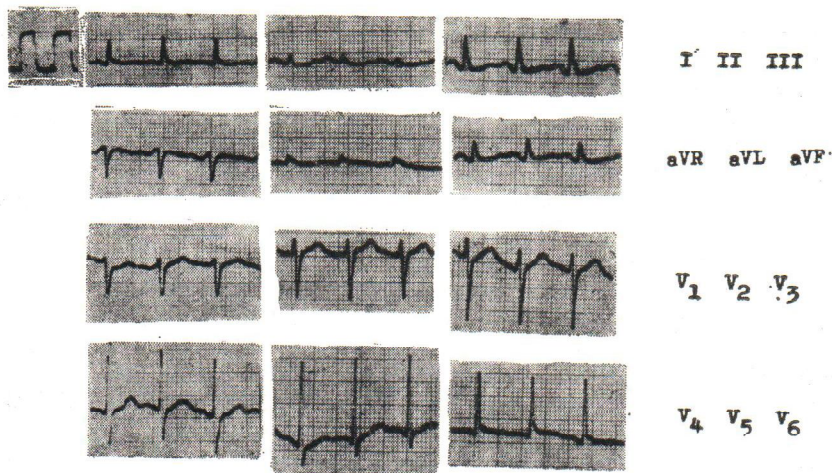
Bolesnik S. P., 48 g., noćni čuvar (m. br. 1040/81) primljen je u Zavod za hitnu internu medicinu Klinike, u stanju kome. Iz heteroanamneze se saznalo da je u više navrata liječen u psihijatrijskim ustanovama zbog kroničnog alkoholizma. Zadnjih nekoliko godina zbog simptomatske epilepsije uzimao je od lijekova fenobarbiton i fenitoin. Posljednjih nekoliko tjedana pio je svakodnevno veće količine alkoholnih pića. Večer prije prijema nađen je kod kuće poremećene svijesti, s praznom

bočicom Hydanphena kraj sebe. Nakon toga je pao i udario glavom i za nekoliko sati postao je nekontaktibilan. U Kliniku je dovezen drugog jutra u 05 sati. U statusu: bio je febrilan 37,9 °C, bez svijesti, tahipnoičan: 35/min, nije reagirao na grube podražaje, kočio je šiju. Zjenice su tromo reagirale na svjetlo, lijeva je bila nešto šira od desne. Jezik je bio suh s donje strane. Nad plućima obostrano bio je oslabljen šum disanja, uz zvučne hropce obostrano bazalno. Na srcu akcija je bila ritmična, ubrzana, tonovi jasni, a RR je iznosio 16/11 kPa, uz c/p 120/min. Stijenka trbuha bila je mekana, ispod razine prsnog koša, jetra je bila palpabilna za 5 cm. Na udovima imao je bulu lijevo medijalno u predjelu skočnog zgloba. Refleksi se nisu mogli izazvati; odignuta sva četiri uda, padala su na podlogu.

U laboratorijskim nalazima: imao je L  $16,7 \times 10^9/L$ , od toga nesegmentiranih 10%, u kontroli: L 17,0; 12,5 i  $3,8 \times 10^9/L$ . Guk 9,2 te 6,3 mmol/L. AST/ALT 64/41 do 46/49 U/L. Svi su ostali laboratorijski nalazi bili u granici normale. Rendgenska slika pluća pri dolasku: pneumonični infiltrati obostrano bazalno. Acidobazni status pri dolasku: kompenzirana metabolička acidoza, uz normalne vrijednosti  $pO_2$  i  $pCO_2$ , u kontroli: nalaz uredan. Koncentracija fenobarbitona u serumu pri dolasku 810 mg/L, fenitoina 68 mg/L, nakon 2 dana koncentracija fenobarbitona bila je 82 mg/L (fenitoin nije određen) što je prikazano na slici 1. Kranio-



Sl. 1. Koncentracija fenobarbitona u serumu tijekom hemodijalize



S.P., 48.g., 28.3.1981.

Sl. 2. EKG pri dolasku: Intermedijarna električna os, sinusna tahikardija frekvencije 140/min, lateralno aplaniрани T-val.  
*K* u serumu: 5,5 mmol/L.  
 Korigirani Q-T-interval = 0,464 s (normala za muškarce: 0,386–0,422 s), izračunat prema formuli:

$$\text{korigirani Q-T-interval} = \frac{\text{izračunati Q-T-interval (s)}}{\sqrt{\text{R-R-interval (s)}}}$$

gram: nije pokazivao znakove frakture. EEG pri dolasku bio je difuzno disritmički promijenjen, no bez znakova lateralizacije. Fundus oba oka upućivao je na početne aterosklerotične promjene, bez zastoje papile vidnog živca. ACT mozga pri dolasku: nalaz je upućivao na atrofične promjene korteksa, bez drugih promjena. EKG pri dolasku prikazan je na slici 2. U koagulogramu nađena je trombocitopenija od  $80 \times 10^9/L$ , uz nešto kraću fibrinolizu od 2 sata i 30 minuta, ostalo je bilo u granici normale.

S obzirom na duboku komu s arefleksijom, početnu respiratornu insuficijenciju zbog obostrane pneumonije, odmah nakon dolaska izvađena je krv za određivanje barbiturata i fenitoina, dan je kisik nazalnim kateterom u količini od 6 L/min, uveden supklavijalni kateter za hidrataciju i izmjeren centralni venski tlak, veoma nizak:  $-6 \text{ cm H}_2\text{O}$ , što upućuje na tešku dehidrataciju. Nakon hidriranja 5%-tnom i 10%-tnom otopinom glukoze CVT je porastao na  $7 \text{ cm H}_2\text{O}$ . Istodobno je uveden uretralni kateter za mjerenje diureze (izvađen trećeg dana). Postupak

ekstrakorporalne hemodijalize pomoću kapilarnog dijalizatora površine 1,4 m<sup>2</sup>, uz protok krvi u aparatu od 150 ml/min proveden je tijekom 6 sati. Jedan sat nakon početka postupka bolesnik se počeo buditi, a 2,5 sata od početka govoriti. Nakon završetka postupka hemodijalize prostorno i vremenski je orijentiran, uz brze nistagmične pokrete pri svakom bulbomotoričkom pokretu. Na dan prijema postaje visoko febrilan: do 39,4 °C, od prijema dobiva ampicilin 4 g/dan i gentamicin 240 mg/dan. Diureza prvog dana iznosi 1 150 ml, ostalih dana između 1 000—2 000, pa i preko te količine. Četvrtog dana primijenjen je i kloksacilin zbog febriliteta od 38,5 °C, i šestog dana bolesnik postaje afebrilan. RR se kreće u granici normale, cP do 80/min. Fizikalni nalaz pneumonije šestog dana nestaje, kontrolni rendgenski nalaz pluća upućuje na post-pneumoničnu reziduu lijevo bazalno. Neurološki se nalaz popravlja, nistagmus nestaje, anizokorija nestaje: pri svijesti je, autopsihički i alopsihički je orijentiran, nema lateralizacije refleksa ni znakova intrakranijalnog hematoma, više ne koči šiju. Psihijatrijski nalaz drugog dana bolesti: simptomatska epilepsija, psihičke promjene odgovaraju kroničnom alkoholičaru. Psihijatar je konzultiran u više navrata, provedena je terapija diazepamom, a bolesnik je radi daljeg liječenja, u dobru somatskom stanju, sedmog dana bolesti premješten u psihijatrijsku ustanovu.

Toksikološka analiza seruma učinjena je tankoslojnom kromatografijom za kvalitativno određivanje (test probiranja) i enzimsko-immunokemijski (set reagensija EMIT — EMIT Phenobarbital Assay — Cat. No. 6DO19, EMIT Phenytoin Assay Cat. No. 6B019) za kvantitativno određivanje (1). Koncentracija fenobarbitona u serumu prije hemodijalize iznosila je 810 mg/L, dok je 48 sati nakon toga iznosila 82 mg/L. Biološka polueliminacija fenobarbitona iznosi 50—150 sati, prosječno oko 100 sati (1). Ostale koncentracije izračunane su ovako: učinjena je simulacija koncentracije na kraju hemodijalize na osnovi podataka o krajnjoj koncentraciji i literaturnih podataka o prosječnoj biološkoj polueliminaciji, prema izrazu:

$$\beta = 0,633/T_{1/2}$$

pri čemu  $\beta$  = koeficijent nagiba krivulje, T = vrijeme. Uz vrijednost biološke polueliminacije od 100 sati, dobije se  $\beta = 0,33 \text{ h}^{-1}$ . Za krajnje vrijednosti biološke polueliminacije od 50 i 150 sati dobiju se vrijednosti za  $\beta = 0,28$  odnosno 0,38.

Iz vrijednosti za  $\beta$  i krajnje koncentracije može se izračunati koncentracija na kraju dijalize prema formuli:

$$C(6) = C(48)/\text{EXP}(-\beta \times 42) \quad \text{ili:} \quad e^{-\beta \times \Delta T}$$

pri čemu EXP = baza prirodnog logaritma, 42 = 48—6 sati, T = razlika u vremenima, tj. 48—6.

Prosječna vrijednost za koncentraciju na kraju dijalize iznosi 109 mg/L, dok su gornja i donja vrijednost uz sporu eliminaciju 85 mg/L, a uz

brzu eliminaciju u stanju bez dijalize: 146,7 mg/L. Izračunavanje vremena polueliminacije hemodijalizom: učinjeno je na osnovi navedene formule i poznatih vrijednosti koncentracija na početku i na kraju hemodijalize. Prosječna vrijednost za vrijeme polueliminacije pri hemodijalizi iznosila je 2,07 sati, a granične vrijednosti odstupanja su 1,84 i 2,44 sata. Dakle, eliminacija je fenobarbitona uz primjenu hemodijalize približno 50 puta brža nego prirodnim putem bubrezima.

Na slici 1. prikazano je kako se vjerojatno zbivala eliminacija fenobarbitona pri hemodijalizi, a kako pri normalnom izlučivanju. Deblja crta označava prosječne farmakokinetičke parametre, uz gornju i donju liniju koje predstavljaju odstupanja od prosječne krivulje. Gornja linija prikazuje stanje bliže stvarnosti nego donja krivulja. Naime, kako je bolesnik bio alkoholičar, i još je uzimao fenobarbiton, najvjerojatnije se zbilja indukcija mikrosomskih oksidaza, što znači da je eliminacija fenobarbitona bila vjerojatno brža nego u normalnih osoba (indukcija sinteze citokroma P-450), što nastupa postupno, za približno 20 dana. Jednokratna doza fenobarbitona ne može značajnije utjecati na funkciju mikrosomskih oksidaza. Raspon izračunanih vremena biološke polueliminacije fenobarbitona jest 1,84 do 2,44 za vrijeme hemodijalize, što znači da je to praktički u granicama greške i da se za 6 sati dijalize uspjelo ukloniti gotovo 90% apsorbiranog fenobarbitona.

#### RASPRAVA

U otrovanju barbituratima i fenitoinom liječenje se provodi postupcima navedenim na tablici 1. Koncentracija fenobarbitona kao indikator za postupak hemodijalize iznosi 150 mg/L (4) pa se u navedenog bolesnika radilo o koncentraciji mnogo puta višoj. Molekulska težina fenobarbitona iznosi 232,2 vezan je na proteine plazme 15–30% (5, 6). Smrtna je doza 1–5 g (7), dobro je dijalizibilan, s dijalizacijom *in vivo* do 45 ml/min, uz površinu dijalizatora 1 m<sup>2</sup>, pa do 23 ml/min, uz površinu aparata od 1,3 m<sup>2</sup> (8). Od apsolutnih indikacija za primjenu postupka hemodijalize u otrovanju fenobarbitonom preporučuju se: 1) arefleksija, nedostatak osjeta boli; 2) paralitički ileus zbog intestinalne atonije; 3) teško otrovanje potencijalno letalnim dozama; 4) koma koja traje 48 sati ili duže; 5) tzv. nulta linija u EEG-u (9). Od relativnih indikacija za hemodijalizu navode se: 1) uzimanje potencijalno letalne doze od oko 7 g; 2) potencijalna serumska letalna koncentracija: iznad 150 mg/L; 3) prolongirana koma, pogoršanje kliničke slike praćeno respiratornom insuficijencijom, arefleksijom, hipotenzijom, šokom, cijanozom; 4) razvoj opasnih komplikacija kao što su porast temperature, piemija, bronhopneumonija, tromboflebitis, ili kombinacije toga; 5) osim barbiturata prisutnost drugih uzetih tvari, sinergističkog učinka, kao što su alkohol, sedativi; 6) porast koncentracije u serumu unatoč forsiranoj diurezi (9). Fenobarbiton se spontano izlučuje bubrezima 1 ml/min, uz forsiranu di-

Tablica 1.  
Koncentracija fenobarbitona i fenitoina u serumu i terapijski postupci u otrovanju (1-3)

Lijek	Koncentracija u serumu (mg/L)		Terapijski postupci pri otrovanju						
	15-40	> 100	FD	PD	HD	HP <sub>C</sub>	HP <sub>R</sub>	PS	
fenobarbiton	15-40	> 100	+	+	+++	+++	+++	+++	
fenitoin	10-20	> 40	++	+	++	++	?	++	

FD = forsirana diureza

PD = peritonealna dijaliza

HD = hemodijaliza

HP<sub>C</sub> = hemoperfuzija aktivnim ugljenom (»charcoal«)

HP<sub>R</sub> = hemoperfuzija jantarnom smolom (»resin«)

PS = plazmaseparacija

urezu: 3,5 ml/min, alkalinizaciju urina: 5 ml/min, osmotsku diurezu i alkalinizaciju urina: 8 ml/min, isto toliko primjenom furosemida (10). Navedena nesumnjiva prednost hemodijalize iskorištena je u prikazanog bolesnika, od apsolutnih indikacija za dijalizu bila je ispunjena točka 1 i 3, a od relativnih indikacija točke 2—5. S obzirom na potencijalne komplikacije hemoperfuzije jantarnom smolom i visoku djelotvornost hemodijalize odlučili smo se za potonju.

Opisane koncentracije fenobarbitona u serumu prije hemodijalize (2) u literaturi se kreću od 26,5—116—196—293—580 mg/L, a nakon hemodijalize istim redom u istih bolesnika: 15,8—65,0—36,0—182,0—3,0 mg/L. 20-godišnji bolesnik s koncentracijom fenobarbitona od 580 mg/L, bio je u stanju respiratornog aresta, arefleksiji, dijaliziran je 8 sati i prodisao je nakon dijalize, a otrovanje je preživio (7). Dakle je bio u stanju kao naš opisani bolesnik, dijaliza je trajala 2 sata duže, sporije se oporavljao. U našeg bolesnika zabilježena je mnogo viša koncentracija fenobarbitona negoli se u literaturi opisuje.

S obzirom na uzetu drugu komponentu fenitoin, također nepoznate količine, opisuje se da je vezan za proteine plazme 90—95%, poluživot mu je 13—24 sata, a letalna doza iznosi 5 g (2), no nije sa sigurnosti poznata. U opisanog bolesnika koncentracija tog lijeka u serumu bila je u području toksičnih koncentracija. U literaturi je opisan bolesnik koji je uzeo 12 g tog lijeka i preživio, a nije proveden postupak hemodijalize (11). Simptomi tog otrovanja su: kardijalni (u EKG-u u opisanog bolesnika u nas bio je produžen korigirani Q-T-interval), nistagmus, dvoslike, gubitak svijesti, arefleksija i drugo, pa je dio navedenih simptoma vjerojatno bio prisutan u navedenog bolesnika, uz znakove intoksikacije fenobarbitonom. Fenitoin jest dijalizibilan, no samo se oko 10% može izlučiti (molekulska težina iznosi 252,3) pa tu ni hemodijaliza ni hemoperfuzija nisu suviše dobre eliminacijske metode (3).

U navedenog bolesnika radilo se najvjerojatnije o sinergističkom učinku fenobarbitona (minimalna letalna koncentracija iznosi 50 mg/L) (12) i fenitoina što je rezultiralo teškom kliničkom slikom, a s obzirom na relativno brz oporavak primjenom ekstrakorporalne hemodijalize, tom se metodom treba koristiti kad postoji podatak o letalnoj (13) koncentraciji lijeka o kojem je riječ i o sinergističkom učinku.

#### Literatura

1. Gilman, A. G., Goodman, L., Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics, VI. izdanje, New York, 1980.
2. Seyffart, G.: Dialysis and hemoperfusion in poisoning, Fresenius, Bad Homburg, 1979, str. 1—10, poglavlje: Phenobarbital.
3. Seyffart, G.: Giftindex, III. izdanje, Bad Homburg. 1983.
4. Linton, A. L., Luke, R. G., Speirs, I., Kennedy, A. C.: Lancet, 1 (1964) 1008.
5. Khantzian, E. F., McKenna, G. J.: Ann. Int. Med., 90 (1979) 361.

6. Taves, D. R., Terry, R., Smith, F. A., Gardner, D. E.: Arch. Int. Med., 115 (1965) 167.
7. Berman, L. B., Leghers, H. J., Schreiner, G. E., Pallotta, A. J.: J. Am. Med. Assoc., 161 (1956) 820.
8. Kessel, M., Ibe, K., Neuhaus, G., Remmer, H., Weller, H.: Klin. Wschr., 40 (1962) 580.
9. Manth, J. M., Tempe, J. D., Jaeger, A., Kurtz, D., Lobstein, A., Mack, G.: Presse Med., 79 (1971) 1243.
10. Gaultier, M., Bismuth, C., Kanfer, A.: Rev. Prat. 19 (1969) 1359.
11. Blair, A. A. D., Hallpike, J. F.: Neurol. Neurosurg. Psychiat., 31 (1968) 520.
12. Clarke, E. G. C.: Isolation and identification of drugs, Pharm. Press, London, 1971., str. 486–487.
13. Milovanović, D., Rosić, N.: Arh. hig. rada toksikol., 28 (1977) 373.

#### Summary

#### POISONING WITH PHENOBARBITAL AND PHENYTOIN TREATED BY HAEMODIALYSIS

The paper deals with the course of illness in a 48-year-old man who attempted to commit suicide by taking an undefined amount of phenobarbital and phenytoin. He was admitted to hospital in a comatous state with pneumonia of both sides resulting in acute respiratory failure. He had a serum phenobarbital level of 810 mg/L, and a phenytoin level of 68 mg/L. After the treatment by haemodialysis for six hours, he regained consciousness, and serum phenobarbital concentration was 109 mg/L. On the seventh day after the beginning of illness he was transferred to a psychiatric institution.

*Department of Internal Medicine,  
Rebro University Hospital, Zagreb  
and Department for Clinical and  
Laboratory Diagnostics, Clinical Hospital  
Centre, Zagreb*

*Received for Publication  
March 19, 1985*