

# ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫМИ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

зав. кафедрой токсикологии  
проф. Сенцов В.Г.

# НЕМНОГО ИСТОРИИ

Барбитураты являются производными барбитуровой кислоты, получаемой при взаимодействии малоновой кислоты и мочевины.

Барбитуровая кислота сама по себе снотворным действием не обладает. Барбитуровая кислота была получена немецким химиком Адольфом фон Байером 4 декабря 1864 года, в праздник святой Барбары. Другие источники гласят, что Байер, был увлечен молодой девушкой по имени Барбара и новое соединение назвал в ее честь.

На основе барбитуровой кислоты стали синтезироваться другие снотворные средства. Так, в 1903 году германский химик Эмиль Фишер, несколько видоизменив структуру барбитуровой кислоты, получил соединение – барбитал. Фишер передал барбитал на биологические испытания фармакологу Мерингу.

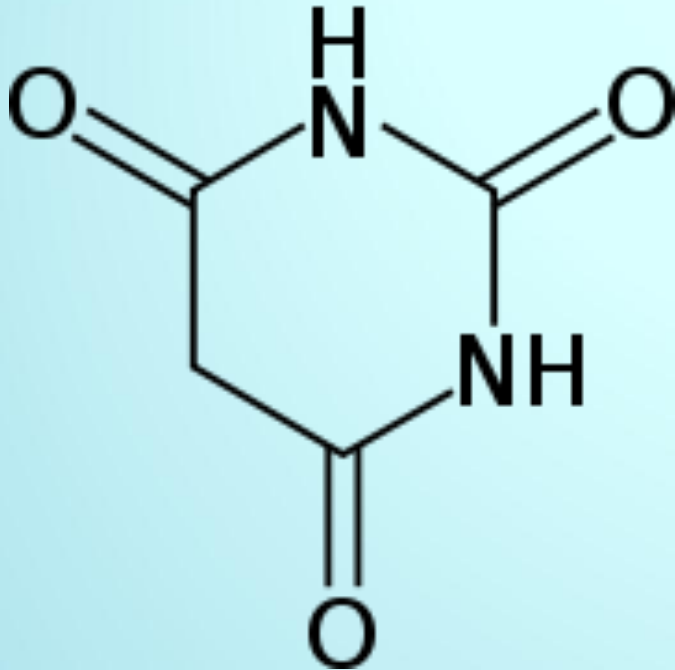
# НЕМНОГО ИСТОРИИ

Меринг введя это новое средство мышам, заметил, что мыши крепко уснули и, спокойно проспав несколько часов, бодро забегали по клетке. Убедившись, какое сильное снотворное оказалось у него в руках, Меринг, видимо, вспомнил шекспировскую Джульетту, которая выпила сонный напиток, приготовленный для нее мудрым монахом. Во всяком случае, после своего эксперимента Меринг послал Фишеру телеграмму, предлагая назвать новое вещество вероналом — в честь города Вероны, где происходило действие трагедии.

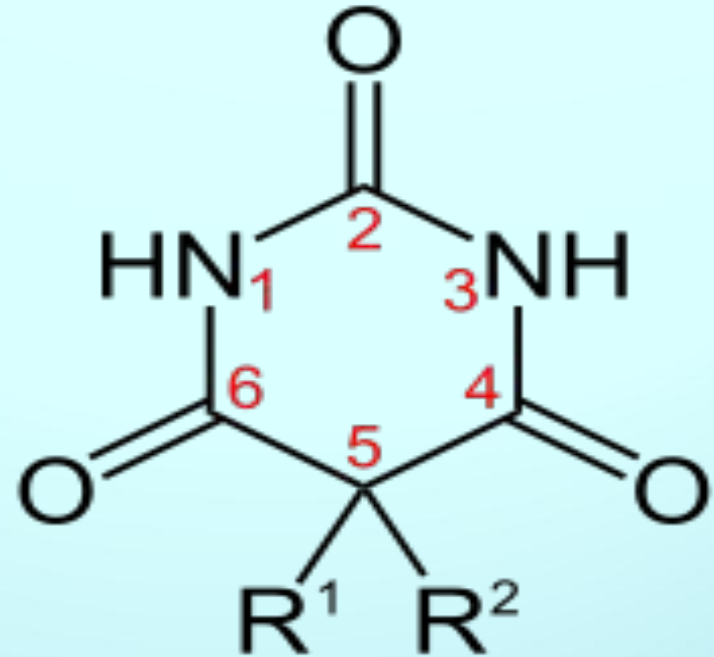
В 1903 году первый препарат барбитал получил запатентованное название Veronal.

В 1904 году тем же Фишером был синтезирован новый барбитурат. Под торговым названием Luminal препарат вышел на продажу в 1912 году.

# СТРУКТУРНАЯ ФОРМУЛА БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ И ПРОИЗВОДНЫХ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ



Барбитуровая кислота,  
структурная основа  
всех барбитуратов



Генетическая структура  
молекул барбитуратов, с  
указанием схемы нумерации  
атомов в кольце

# НЕМНОГО ИСТОРИИ

Использование барбитуратов в медицинской практике росло вплоть до середины 1960-х годов. Рост потребления барбитуратов был обусловлен возрастающим количеством пациентов, жаждущих победить стресс. В таких условиях любое седативное средство изначально имело на рынке коммерческий успех. Однако, с ростом популярности препарата, росло и число случаев негативных эффектов – в том числе и случаев наркотической зависимости. Эти последствия и привели к спаду применения барбитуратов в медицине.

Сегодня к классу барбитуратов причисляется свыше двух тысяч различных соединений. Однако, по мнению целого ряда авторов из многих синтезированных препаратов в медицинской практике чаще других применяются около 30, которое имеют 162 коммерческих названия. В последнее десятилетия все чаще производные барбитуровой кислоты заменяются более безопасными бензодиазепинами.

# МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ БАРБИТУРАТОВ НА КЛЕТКИ ЦНС

- Показано, что барбитураты взаимодействуют с аллостерическим участком ГАМКд-бензодиазепин-барбитуратного рецепторного комплекса и повышают аффинитет ГАМК к ГАМКд-рецепторам. Это приводит к более длительному открыванию в нейрональных мембранах каналов для ионов хлора и увеличению их поступления в клетку. При этом тормозный эффект ГАМК усиливается.
- Есть основания считать, что барбитураты, взаимодействуя с мембраной нейронов и изменяя ее физико-химические свойства, нарушают функцию и других ионных каналов (натриевых, калиевых, кальциевых).
- Обсуждается также значение антагонизма барбитуратов в отношении ряда возбуждающих медиаторов (глутамата и др.).

# Патогенез токсического действия

Барбитураты оказывают угнетающее влияние на ЦНС. При высокой концентрации они блокируют дыхательные ферменты мозга, способствуя гипоксии, которая вызывает накопление молочной и пировиноградной кислот, приводящих к гибели клеток мозга.

Метаболические нарушения вызывают кому, течение которой через несколько часов осложняется отеком мозга.

Барбитураты нарушают обмен веществ и понижают температуру тела.

Угнетая центры регуляции в гипоталамусе, стволе и продолговатом мозге, они вызывают нарушение дыхания вплоть до его остановки.

Токсические дозы барбитуратов снижают сократительную способность миокарда, вызывая синдром "малого выброса", понижают тонус гладкой мускулатуры сосудов.

# ТОКСИКОКИНЕТИКА

## БАРБИТУРАТОВ

- Барбитураты – белые или желтые кристаллические вещества малорастворимые в воде и хорошо растворимые в жирах; большую растворимость в жирах обладают натриевые соли барбитуратов.
- Все барбитураты при растворении образуют слабые кислоты, обратный логарифм концентрации диссоциации ( $pK_a$ ) которых составляют 7,2 - 8,0 (при физиологических условиях). Они легко всасываются в пищеварительном тракте (в желудке и тонком кишечнике) путем пассивной диффузии, причем этот процесс значительно ускоряется в присутствии алкоголя.



# ТОКСИКОКИНЕТИКА БАРБИТУРАТОВ

- Наибольшая концентрация в плазме достигается для барбитала через 4- 8 часов, фенобарбитала – через 12 - 18 часов. Однако ослабление перистальтики кишечника при глубоком коматозном состоянии может стать причиной задержки барбитуратов в желудке до нескольких суток.
- Барбитураты распределяются по всем тканям и биологическим жидкостям организма, однако концентрация их там может быть различной в зависимости от нескольких факторов: жирорастворимости, степени связи с белками, степени ионизации молекул, интенсивности кровотока и т.д.

# Перераспределение барбитуратов

Перераспределение препаратов в организме зависит от связи с белками, растворимостью в жирах, диссоциации. Диссоциация происходит при щелочных значениях рН.

Свободная фракция барбитуратов в основном и определяет физиологическую активность препарата.

Гипопротеинемия, нарушение кислотно – основного состояния в сторону ацидоза, гипотермия ведет к увеличению активной фракции барбитуратов, что усиливает их токсический эффект.

# Связь барбитуратов с белками

Связь барбитуратов с белками различна:

□ Амитал – натрия -55-60%;

□ Этаминал-натрия – 50-55%;

□ Фенобарбитал – 15%;

□ Барбитал – 5%.

# Биотрансформация барбитуратов

Ведущую роль в процессах биотрансформации играет энзиматическая инактивация препаратов микросомальными ферментами печени. Чаще всего происходит окисление (гидроксилирование радикалов при C5). В связи с этим при патологии печени, сопровождающейся снижением активности ее ферментных систем, длительность действия барбитуратов увеличивается.

Следует учитывать, что барбитураты (особенно фенобарбитал) вызывают индукцию микросомальных ферментов. Поэтому при повторном введении барбитуратов скорость их метаболизма возрастает. Очевидно, что последнее является одной из важных причин развития к ним привыкания.

# Выведения почками

**Барбитураты длительного действия в значительной степени выводятся почками в неизменном виде: фенобарбитал до 90-95%; барбитал до 65 - 85%.**

**Барбитураты средней продолжительности действия барбамил, этаминал-натрий преимущественно метаболизируются в печени и выводятся почками в следовых концентрациях (не более 10%)**

**В зависимости от продолжительности действия барбитураты можно условно разделить на три группы:**

**□длительного действия (8-12 ч) – фенобарбитал (люминал), барбитал(веронал), , барбитал-натрий (мединал);**

**□среднего действия (4-6 ч) - амитал – натрия (барбамил), этаминал-натрий (нембутал);**

**□короткого действия (1-2 ч) - гексенал, тиопентал-натрий.**

# **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ БАРБИТУРАТАМИ**

**1. Синдром психоневрологических  
расстройств**

**2. Синдром дыхательных расстройств**

**3. Нарушения функции сердечно-  
сосудистой системы**

**4. Трофические расстройства и нарушения  
функции почек**

# **Синдром психоневрологических расстройств**

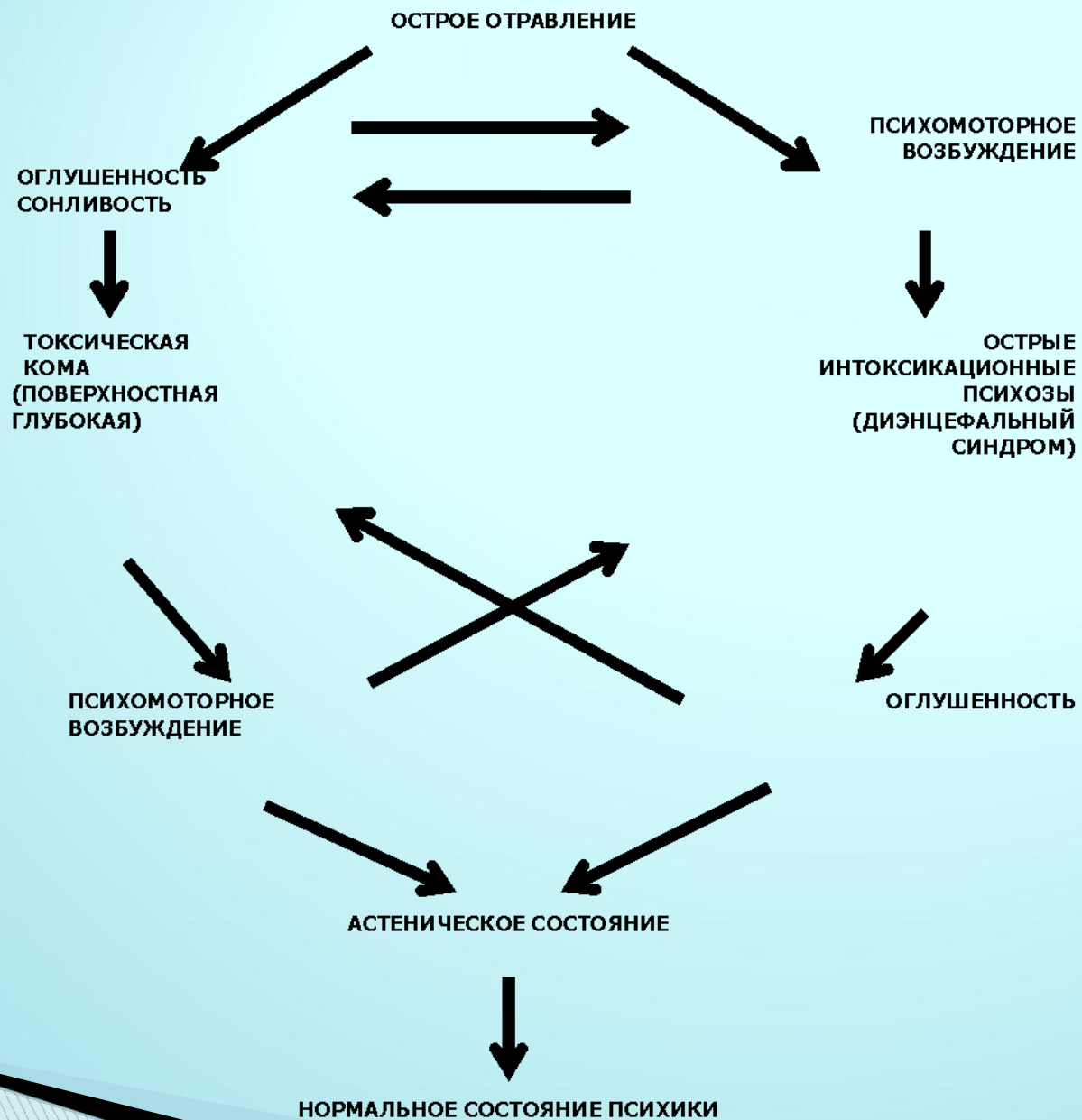
**В клинике психоневрологических расстройств при острых отравлениях на первый план обычно выступают нарушения психической активности (сознания). Они развиваются в определенной форме, последовательности и направленности.**

**Снижение или повышение психической активности зависят от вида и тяжести интоксикации. Они могут сменять друг друга при одном виде острой интоксикации в зависимости от ее периода.**

**Общая схема нарушения психической активности при отравлениях барбитуратами представлена на следующем слайде.**



**СХЕМА НАРУШЕНИЙ ПСИХИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ**



**Для психоневрологических расстройств вызванных угнетающим действием барбитуратов на ЦНС, характерна определенная стадийность.**

**В 1966 г Сухининым и Лужниковым Е.А. предложена классификация патологического процесса по степеням тяжести, которая и сегодня используются в России.**

**В основу классификации положено три момента:**

- 1. Степень угнетения сознания**
- 2. Степень угнетения рефлекторной деятельности**
- 3. Наличие или отсутствие осложнений.**

# Классификация коматозного состояния

**I Стадия -стадия «Засыпания».** Характеризуется сонливостью, апатией, снижением реакций на внешние раздражители, однако контакт с больным может быть установлен. Рефлекторная деятельность сохранена.

**II. Стадия - стадия «Поверхностной комы»**

**Поверхностной комы А.** Сознание отсутствует. Отмечается повышение или снижение сухожильных рефлексов, снижение реакции на боль, реакции зрачков на свет. Реакция на боль снижена или проявляется слабой двигательной реакцией, кратковременным расширением зрачков. Снижается кашлевой рефлекс.

# Классификация коматозного состояния

## II. Стадия - стадия «Поверхностной комы»

**Поверхностной комы Б.** Сознание отсутствует. Отмечается *повышение* или *снижение* сухожильных рефлексов, снижение реакции на боль, реакции зрачков на свет. Реакция на боль снижена или проявляется слабой двигательной реакцией, кратковременным расширением зрачков. Снижается кашлевой рефлекс.

Осложнения в виде развития аспирационно - обтурационных проявлений: бронхорея, аспирация рвотных масс, западение корня языка.

# Классификация коматозного

## состояния

**III. Стадия – стадия «Глубокой комы». Сознание отсутствует.**

**Глубокой комы А.** Сознание отсутствует. Рефлекторная деятельность угнетена или арефлексия.

Осложнений нет.

**Глубокой комы Б.** Сознание отсутствует. Рефлекторная деятельность угнетена или арефлексия.

Осложнений: аспирационно – обтурационный синдром, угнетение дыхательного центра. Нарушения кровообращения.

**IV. Стадия – стадия «Посткоматозная». Выход из коматозного состояния. Наблюдаются плаксивость, иногда умеренное психомоторное возбуждение, нарушение сна.**

# СИНДРОМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

**Нарушения внешнего дыхания являются наиболее частыми и грозными осложнениями коматозных состояний. Они отмечаются у 11% больных с данной патологией и требуют незамедлительного проведения дыхательной реанимации.**

**Аспирационно-обтурационная форма нарушений дыхания вызвана явлениями механической асфиксии вследствие бронхореи и гиперсаливации, западения языка, ларингобронхоспазма или аспирации при неправильном проведении промывания желудка в коматозном состоянии.**

# СИНДРОМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Центральная форма нарушений дыхания проявляется в виде центральной гиповентиляции при свободной или восстановленной проходимости дыхательных путей и вызывается прямым угнетающим действием токсической дозы барбитуратов и других снотворных средств на продолговатый мозг. Частота дыхания 12-14 в минуту, возможно развитие патологических ритмов дыхания, апноэ. Нарушения газового состава крови. Напряжение кислорода артериальной крови снижается до 40 мм. рт. ст.. Снижается сатурация гемоглобина

# СИНДРОМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Наиболее длительные и тяжелые расстройства дыхания отмечаются при одновременном сочетании обтурационных и центральных дыхательных нарушений. Обращает на себя внимание явное преобладание центральной и смешанной форм нарушений дыхания при глубоком коматозном состоянии и обтурационной формы — в стадии поверхностной комы, в основном за счет развития выраженной бронхореи.

После ликвидации указанных острых нарушений внешнего дыхания основной причиной дыхательной недостаточности у больных становятся воспалительные процессы в легких — пневмонии и трахеобронхиты, которые отмечаются в 6,3% случаев.



# СИНДРОМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

**Наиболее часто пневмония развивается в стадии глубокого коматозного состояния (у 41,5% больных).**

**Обычно наблюдается двусторонняя нижнедолевая пневмония, имеющая очаговый или сливной характер.**

# **Нарушения функции сердечно сосудистой системы**

**Основными клиническими симптомами нарушений функционального состояния сердечно-сосудистой системы при данной патологии служат явления тахикардии и гипотонии.**

**Последние сопровождаются приглушением тонов сердца, появлением функционального систолического шума и расширением левой границы относительной тупости сердца.**

# Нарушения функции сердечно сосудистой системы

У больных с глубокой стадией комы отмечаются нарушения центральной гемодинамики. Основной причиной нарушений гемодинамики является развитие относительной гиповолемии.

По отношению к контрольной группе показатели САД, МОС и УПС снижаются и составляют в среднем  $65,8 \pm 1,6$  мм рт. ст.,  $3,8 \pm 0,3$  л/мин и ОПСС  $900,0 \pm 56,7$  дин. см. с-5. Существенно снижались Доставка и потребления кислорода кровью.

# Изменения на ЭКГ

Наиболее типичными изменениями ЭКГ являются синусовая тахикардия, увеличение электрической систолы, изменения конечной части желудочного комплекса — снижение S-T ниже изолинии, негativaция зубца T. Указанные изменения, которые носят характер токсической дистрофии миокарда, наиболее часто отмечаются при глубоком коматозном состоянии, имеют динамический характер и полностью обратимы в случае выздоровления больного.

## **Трофические расстройства и нарушения функции почек**

**Заметное место в клинической симптоматике острых отравлений снотворными занимают трофические расстройства. У 6,3% больных они отмечаются в виде буллезного дерматита и некротического дерматомиозита, протекающего по типу быстроразвивающихся пролежней.**

**Несколько чаще развивается синдром позиционного давления с типичными участками поражения кожных покровов и мышечных масс.**

**СПС приводит к развитию токсической нефропатии и ОПН**

# ТОКСИКОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторная диагностика играет большую роль в диагностике отравлений барбитуратами. Так, поверхностная кома (II стадия отравления) наблюдается при содержании нембутала в крови примерно 10 мкг/мл, барбамила — около 3) мкг/мл, а фенобарбитала — более 50 мкг/мл. Концентрация барбитуратов в спинномозговой жидкости примерно со-ответствует их содержанию в крови. Концентрация барбитуратов в моче значительно выше, но не зависит от глубины коматозного состояния. Таким образом, количественное определение барбитуратов значительно облегчает дифференциальную диагностику отравлений при коме неясной этиологии.

# Лечение больных с отравлением барбитуратами

## Лечение на догоспитальном этапе

1. Промывание желудка (особенности)
2. Лечение аспирационно –обтурационного синдрома
  - а) Туалет полости рта, трахеи;
  - б) Ингаляция кислорода
3. Искусственная вентиляция легких

# Лечение больных с отравлением барбитуратами

## Лечение на стационарном этапе

### Форсированный диурез

### Этапы формируемого диуреза

1. Оценка функции сердечно-сосудистой функции почек.
2. Этап непосредственно водной нагрузки
3. Коррекция водно-электролитных нарушений

Особенности: форсированный осмотический диурез с помощью маннитола и ощелачиванием мочи (pH 8 -8,5)



# Хирургические методы детоксикации

Показания к проведению ГД и ГС.

1. Глубокое коматозное состояние с выраженными явлениями ОДН при стабильной гемодинамике в расчете на быстрое снижение препарата в крови

2. Сочетанный прием барбитуратов с другими снотворными и седативными средствами, даже при концентрации барбитуратов в крови ниже смертельного

3. Длительность коматозного состояния выше суток с признаками пневмонии, даже при поверхностной коме и концентрации в крови ниже смертельной

4. Недостаточная функция почек.

# Реанимационная и симптоматическая терапия

**1.Проведение ИВЛ**

**2.Лечение экзотоксического шока**

**3.Профилактика и лечение СПС**

**4.Профилактика и лечение пневмонии.**