

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**CATEDRA DE FARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE ȘI PSIHOFARMACOLOGIE  
CLINICĂ**

# ABORDĂRI CLINICE MODERNE ÎN INTOXICAȚIA CU COMPUȘI ORGANOFOSFORICI

Conducător de doctorat  
PROFESOR UNIVERSITAR DR. RADU ALEXANDRU MACOVEI

Student- doctorand:  
DUMITRAȘCU MONICA

ANUL 2019

**REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT**  
**ABORDĂRI CLINICE MODERNE ÎN INTOXICAȚIA**  
**CU COMPUȘI ORGANOFOSFORICI**

**CUPRINS TEZĂ**

<b>I. PARTE GENERALĂ</b>	
1.CONSIDERAȚII GENERALE.....	8
2.TOXICODINAMIA COMPUȘILOR ORGANOFOSFORICI.....	14
Sistemul colinergic.....	15
Mediatori chimici.....	21
3.TOXIDROMUL COLINERGIC.....	24
Efectele muscarinice.....	24
Efectele nicotinic.....	25
Efectele asupra S.N.C.....	25
4.COMPUȘI ORGANOFOSFORICI.....	26
Ierbicide, fungicide, acaricide, insecticide, nematocide organofosforice.....	26
Substanțe toxice de luptă.....	39
<b>II. STUDIU CLINIC</b>	
5. INTRODUCERE .....	48
6. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI.....	48
7. METODOLOGIA GENERALĂ.....	48
7.1 CRITERII DE INCLUDERE ȘI EXCLUDERE ÎN/DIN STUDIU .....	49
7.2. MACHETA GENERALĂ DE ÎNREGISTRARE A DATELOR .....	49
7.3. LOTURI DE PACIENTI.....	50
7.4. NORME DE ETICĂ.....	50
7.5. MODALITĂȚI DE ANALIZĂ STATISTICĂ .....	50
8 . REZULTATE.....	50
8.1 DATE DEMOGRAFICE.....	52
Sexul.....	52

Vîrstă.....	53
Mediul de proveniență .....	56
În funcție de gradul de școlarizare.....	58
<b>8.2. DATE ANAMNESTICE.....</b>	<b>60</b>
Modul de contact .....	60
Patologie psihiatrică .....	61
Calea de pătrundere .....	64
<b>8.3. VALOAREA PSEUDOCOLINESTERAZEI.....</b>	<b>67</b>
<b>8.4. SIMPTOMATOLOGIE .....</b>	<b>71</b>
Hipersecreția lacrimală .....	71
Hipersecreția salivară .....	73
Hipersecreția bronșică .....	76
Incontinență urinară.....	79
Diareea.....	82
Emeza .....	85
Bronhospasm .....	88
Încărcare traheo-bronșică .....	91
Bradycardie.....	94
Hipotensiunea .....	97
Mioza.....	100
Edem pulmonar acut.....	103
Oboseală musculară.....	106
Slăbiciune musculară.....	109
Fasciculații musculare .....	112
Tremurături.....	115
Pareze temporare .....	118
Paloarea tegumentară.....	121
Tahicardie .....	124
Hipertensiune arterială.....	127
Anxietate.....	130
Stare confuzională .....	133
Cefalee .....	136
Convulsii.....	139
<b>PSS – POISONING SEVERITY SCORE .....</b>	<b>142</b>

8.5. DECES.....	147
9. TRATAMENTUL INTOXICAȘIEI ACUTE CU COMPUȘI ORGANOFOSFORICI.....	149
10. DISCUȘII.....	155
11. CONCLUZII.....	162
BIBLIOGRAFIE.....	164
ANEXE	
ANEXA 1: parte de generalități.....	171
LISTA TABELELOR .....	171
LISTA FIGURILOR.....	194
ANEXA 2: parte specială.....	195
LISTA TABELELOR.....	195
LISTA FIGURILOR.....	198

## **REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT**

Lucrarea de față prezintă o evaluare a progreselor realizate în tratarea pacienților intoxicați cu compuși organofosforici în decursul a zece ani de experiență, în Clinica de Toxicologie a Spitalului Clinic de Urgență București. Am analizat două loturi de pacienți, primul cuprins între anii 1995-1997 și cel de-al doilea cuprins între anii 2014- 2016.

Lucrarea cuprinde o parte de generalități, care amintește evoluția, în decursul timpului, a acestor substanțe, dezvoltate inițial ca insecticide, ulterior devenind un domeniu al armelor chimice. Este trecută în revistă toxicodinamia și toxidromul colinergic, în finalul prezentării generale fiind amintite unele dintre cele mai cunoscute substanțe ale acestei categorii de compuși.

Partea a doua a lucrării se concentrează pe studiul clinic al celor două loturi de pacienți, analiza simptomelor, a tratamentului, a beneficiilor aduse de dezvoltarea tehnicilor suportive a funcțiilor vitale în decursul celor zece ani.

### **SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI**

Scopul studiului care stă la baza elaborării acestei lucrări este evaluarea modificărilor în ceea ce privește pacienții intoxicați cu organofosforice în decurs de 10 ani.

Obiectivele propuse de noi au constat în furnizarea răspunsurilor la următoarele întrebări:

1. Există modificări semnificative în ceea ce privește datele demografice ale pacienților ?
2. Există modificări în modul de manifestare al pacienților?
3. Poate fi evaluată rapid, prin cumulul manifestărilor clinice, gravitatea intoxicației?

## METODOLOGIA GENERALĂ

Studiul a fost retrospectiv, observațional, descriptiv, nerandomizat, unicentric și s-a desfășurat în cadrul Spitalului Clinic de Urgență București și a vizat perioadele: 1 Ianuarie 1995 – 31 Decembrie 1997, respectiv 1 Ianuarie 2014 – 31 Decembrie 2016 .

Lucrarea s-a bazat pe datele anamnestice, clinice și paraclinice identificate în foile de observație ale pacienților în cadrul secției Anestezie și Terapie Intensivă II – Toxicologie, din cadrul Spitalului Clinic de Urgență București.

S-au respectat toate cerințele și prevederile legale din legislația din Uniunea Europeană în ceea ce privește confidențialitatea, etica și deontologia profesională.

Compușii organofosforici, sânt compuși organici care conțin fosfor. Aceștia sânt utilizați în principal în combaterea dăunătorilor, ca alternativă la hidrocarburile clorate, care persistă mult timp în mediul înconjurător, dar și ca substanțe toxice de luptă. Acestea sânt cele mai toxice substanțe create vreodată de om [1].

*Compușii organofosforici* (COF) au fost sintetizați în sec XIX de Jean Louis Lassaigne (1800 – 1859) prin reacția dintre alcool și acidul fosforic. Imediat au fost cunoscute și efectele toxice ale acestor substanțe cu toxicitate sistemică.

La mamifere și la insecte, efectul major al acestor agenți constă în inhibarea acetilcolinesterazei prin fosforilarea site-ului esterazic. Semnele și simptomele, care caracterizează intoxicația acută, se datorează inhibării acetilcolinesterazei și acumulării de acetilcolină. Unii dintre agenți, posedă o activitate colinergică directă. Aceste efecte și tratamentul lor sânt descrise și în cartea „*Corelații toxicocinetice și toxicodinamice în intoxicația acută cu compuși organofosforici*” de Mihail Tudosie, Radu Macovei și Mihai Ionică [2].

Xenobioticele care inhibă acetilcolinesteraza sânt numite și agenți anticolinesterazici (anti-ChE), care provoacă acumularea ACh la situsurile receptorului colinergic. Astfel acestea sânt capabile să producă efecte echivalente cu stimularea excesivă a receptorilor colinergici ai sistemului nervos central și periferic. Având în vedere distribuția neuronilor colinergici, nu este surprinzător faptul că agenții anti-ChE pot fi utilizați fie ca agenți toxici sub formă de insecticide agricole, fie ca substanțe toxice de luptă ( STL -"gaze neuroparalitice"). Cu toate acestea, mai mulți membri ai acestei clase de compuși sânt utilizați pe scară largă ca agenți terapeutici. Alții au fost aprobați sau sânt în studiu clinic pentru tratamentul bolii Alzheimer.

## CRITERII DE INCLUDERE ȘI EXCLUDERE ÎN/DIN STUDIU

Selecția pacienților în vederea realizării loturilor de studiu, s-a bazat o serie de criterii prezentate în tabelul nr. I.

CRITERII DE INCLUDERE	CRITERII DE EXCLUDERE
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Pacienții admiși ATI II în perioada 1995-1996 respectiv 2014-2016 cu diagnosticul de intoxicație cu compuși organofosforici</li><li>▪ Prezența în foile de observație a tuturor informațiilor anamnestice, clinice și paraclinice necesare</li><li>▪ Urmărirea pacienților până la externare/deces.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Pacienții la care diagnosticul la externarea nu a fost intoxicație cu compuși organofosforici</li><li>▪ Lipsa unora dintre informațiile necesare din foile de observație</li></ul>

**Tabelul nr. 1 – Criterii de includere și excludere în/din studiu**

## MACHETA GENERALĂ DE ÎNREGISTRARE A DATELOR

În cadrul studiului nostru, loturile studiate au fost realizate pe baza datelor anamnestice, clinice și paraclinice, cuprinse în foile de observație. Selecția pacienților incluși în studiu s-a realizat pe baza criteriilor de includere și excludere.

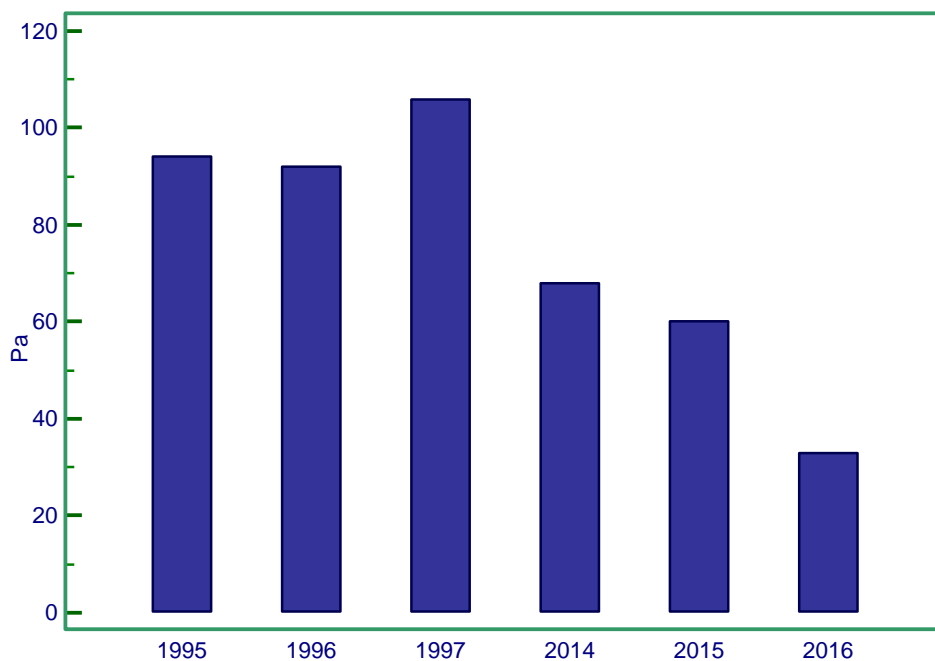
Pentru a standardiza informațiile necesare studiului, am realizat un formular electronic de înregistrare a datelor care conține toți parametrii necesari studiului.

În vederea respectării tuturor normelor etice și de confidențialitate actuale, baza de date realizată a fost de tip complet secretizată.

## REZULTATE

În urma analizării tuturor pacienților admiși pentru intoxicație acută cu compuși organofosforici, din perspectiva criteriilor de includere și excludere, în Spitalul Clinic de Urgență București, în intervalele 1995-1997 și 2014-2016, am identificat un număr de 453 de pacienți care au format în cadrul cercetării noastre întreg lotul de studiu.

Distribuția pe ani a cazurilor incluse în studiu, arată o descreștere moderată a numărului de pacienți admiși cu diagnosticul de intoxicație cu compuși organo-fosforici. Astfel, perioada 1995-1997 au fost identificați 292, cu un maxim de 106 în anul 1997, pentru ca în perioada 2014-2016 să fie identificați 161 de pacienți, cu un maxim în anul 2014 cu 68 de cazuri (Figura nr. 1 și Tabelul nr. II)



**Figura nr.1 – Distribuți absolută a cazurilor în funcție de anul admisiei**

1995	94	20.8%
1996	92	20.3%
1997	106	23.4%
2014	68	15.0%
2015	60	13.2%
2016	33	7.3%
Total	453	100.0%

**Tabelul nr. II – Distribuțiabsolută și procentuală cazurilor în funcție de anul admisiei**



## **TOXIDROMUL COLINERGIC**

Hiperstimularea receptorilor colinergici determină toxidromul colinergic caracterizat prin efecte muscarinice, efecte nicotinic și efecte la nivelul SNC.

### **Efectele muscarinice**

Efectele muscarinice sânt date de stimularea receptorilor colinergici de pe membrana postsinaptică a celulelor efectoare inervate de parasimpatic și a sinapselor neuroefectoare simpatice din glandele sudoripare. Efectele muscarinici se manifestă după doze mici de COF și sânt antagonizate de atropină.

Efecetele muscarinice sânt date de efecte cardiovasculare, stimularea secreției glandelor exocrine și a contracției musculaturii netede și relaxarea sfincterelor.

a) Efectele cardiovasculare se manifestă prin:

- vasodilatație cu scăderea TA, dată de eliberarea de către endoteliul vascular a oxidului nitric NO;
- bradicardie, dată de deprimarea nodului sinusal;
- tulburări de ritm și de conducere, date de deprimarea nodului A-V și a fasciculului Hiss;
- scăderea forței de contracție a atriilor ca efect inotrop negativ [27].

b) Stimularea secreției glandelor exocrine se manifestă prin:

- bronhoree (edem pulmonar);
- hiperamilazemie;
- hiperlacrimație;
- rinoree;
- hipersalivație;
- hipersecreție gastrică acidă;
- diaforeză (inervație simpatică) [27].

c) Stimularea contracției musculaturii netede și relaxarea sfincterelor:

- tuse, dispnee, cianoză, wheezing (bronhospasm);
- mioză, tulburări de vedere, durere oculară dată de o contractură a mușchiului ciliar al irisului;

- greață, vărsături, crampe abdominale, diaree, datorată stimulării musculaturii netede tenesme vezicale, incontinență urinară, datorată contracturii vezicii urinare, relaxarea sfincterului [27].

### **Efecte nicotinic**

a) Consecutive stimulării receptorilor nicotinici de la nivelul plăcii terminale motorii:

- crampe, fasciculații și fibrilații musculare;
- convulsii tonico-clonice;
- contractură generalizată;
- slăbiciune musculară;
- paralizia musculaturii respiratorii [27].

b) Consecutive stimulării receptorilor nicotinici din ganglionii vegetativi simpatici și a medulosuprarenalei cu eliberarea de noradrenalină:

- hipersudorație;
- hiperglicemie, cetoacidoză;
- hipertensiune;
- midriază;
- tahicardie, tahidisritmii;
- retenție urinară;
- leucocitoză [27].

### **Efecte asupra SNC**

Sunt datorate stimulării ambelor tipuri de receptori (muscarinici și nicotinici) de la nivelul SNC prin mecanisme mai puțin clare la ora actuală. Frecvent manifestările de excitație corticală alternează cu cele de inhibiție corticală. Simptomatologia constă în:

- anxietate;
- confuzie;
- amețeală;
- fatigabilitate;
- insomnie, coșmaruri;
- depresie;

- halucinații;
- cefalee;
- tulburări de memorie;
- labilitate emoțională;
- tremor cu incoordonare motorie;
- agitație;
- comă cu abolirea reflexelor;
- convulsii, depresie circulatorie și respiratorie prin mecanism central

În practică, cel mai adesea predomină simptomatologia determinată de hiperstimularea colinergică mediată de parasimpatic.

Rapiditatea apariției primelor semene și simptome și severitatea acestora depinde de structura **chimică** a xenobioticului implicat, de calea de expunere, dar mai ales de doză [27].

## **TRATAMENTUL INTOXICAȚIILOR CU COMPUȘI ORGANOFOSFORICI**

Tratamentul în cazul intoxicației cu compuși organofosforici este complex, vizează atât medicii urgențiști, care sânt primii care iau contact cu acești pacienți, cât și medicii de terapie intensivă, care trebuie să recunoască gravitatea cazurilor, să aplice corect și rapid tratamentul specific. Rezultatele depind de gradul de expunere, intervalul scurs de la expunere până la prezentarea la medic și rapiditatea intervenției terapeutice. Deși, între cele doua loturi de pacienți, a existat un interval de 10 ani, s-a observat din datele statistice că rata de deces nu a scăzut semnificativ în lotul 2014-2016 față de lotul 1994-1996. În acești 10 ani tehnicile de terapie intensivă, tehnicile de suport a funcțiilor vitale au progresat foarte mult. Ventilatoare mai performante, medicație antibiotică de generație nouă, suporturi circulatorii complexe, suporturi de epurare și substituție renală și hepatică, toate au fost dezvoltate în interesul pacienților. Menținerea unei rate constante de deces în aceste intoxicații se datorează pe de o parte gravității acestor pacienți și pe de alta parte timpului scurs de la prezentarea pacienților la medic și până la instituirea tratamentului adecvat.

În principal, atitudinea terapeutică trebuie să urmeze simultan mai multe căi:

1. Decontaminare
2. Asigurarea permeabilității căilor respiratorii

3. Administrarea de antidoturi specifice.
4. Terapie adjuvantă și de prevenire a complicațiilor.

1. Decontaminarea este apanajul medicilor de la Departamentul de Primiri Urgențe.

Constă în lavajul tegumentelor în cazul în care intoxicația s-a realizat pe cale tegumentară. Spălarea tegumentelor se face abundent cu apă. În cazul ingestiei de substanță toxică, se practică lavaj gastric, administrare de cărbune activ, administrare de purgative osmotice.

2. Asigurarea permeabilității căilor respiratorii este de cele mai deseori responsabilitatea medicului urgentist, care ia contact primul cu pacientul. Presupune aspirarea secrețiilor, administrarea de oxigen suplimentar, pentru îmbunătățirea presiunii parțiale de oxigen, în cazuri de intoxicație severă - suport ventilator invaziv, cu intubație oro-traheală. Această primă măsură poate fi decisivă în evoluția pacientului. Au fost un număr de 5 cazuri între cele incluse în studiu în anii 2014-2016, când pacienții au fost transferați dintr-un alt spital, unde nu s-a pus diagnosticul corect, probabil din lipsa datelor anamnestice ca și din lipsa metodelor de diagnostic paraclinic, fără a fi asigurată ventilația corectă a pacientului, cu hipoxie severă. Într-unul din cazuri, s-a produs stop cardio-respirator în Camera de Resuscitare de la Spitalul Clinic de Urgență. Chiar dacă s-au executat manevrele de resuscitare corect și rapid, prognosticul a fost nefavorabil, pacientul rămânând cu leziuni anoxice cerebrale severe, în final decedând.

3. Administrarea de antidoturi are în vedere administrarea de atropină asociată administrare de plasmă proaspătă congelată, asociată sau nu cu administrare de oxime. Administrarea de atropină 1 mg, cu răspuns terapeutic în 10 minute reprezintă și test de diagnostic pentru intoxicația cu COF. Acționează prin antagonism competitiv la nivelul receptorilor muscarinici centrali și periferici. Nu corectează efectele nicotinic. Se administrează până la apariția semnelor de atropinizare și se continuă cel puțin 48 de ore.

Administrarea de plasmă proaspătă congelată asigură un suport suplimentar de colinesterază, se administrează 2-4 unitați pe zi, cu controlul de laborator a pseudocolinesterazei.

Administrarea de oxime- reactivatori de colinesterază are ca scop restabilirea funcționalității jonctunii neuro-musculare, în principal a funcției mușchilor respiratori.

4. Terapie adjuvantă și de prevenire a complicațiilor

Pacienții cu intoxicații severe și medii necesită terapie adjuvantă, de susținere a celorlalte funcții ale organismului, de corectare a deficitelor electrolitice, hidrice, volemice, de prevenire a

complicațiilor care se pot asocia unei ventilații invazive prelungite,, lipsei de alimentare naturală, deficite proteice consecutive, apariția leziunilor de decubit.

Pacienții intubați necesită sedare cu benzodiazepine și opioide. Benzodiazepinele se utilizează și în cazul combaterii convulsiilor și de asemenea și pentru prevenirea neuropatiei tardive, caracteristică intoxicațiilor cu COF.

Ventilația mecanică prelungită se asociază cu pneumonie, uneori fiind prezentă pneumonia de aspirație încă de la început. Se asociază întotdeauna antibioterapie cu spectru larg și se recoltează secreții traheale repetat pentru decelarea germenilor cauzatori. Antibioterapia se ajustează conform antibiogramelor ulterior.

Nu trebuie neglijată consilierea psihiatrică, majoritatea cazurilor de intoxicații la noi în țară fiind tentative de suicid, acești pacienți având antecedente psihiatrice.

Cazurile de intoxicație severe cu compuși organofosforici, ca și multe din cazurile de intoxicații considerate medii, au fost extrem de complexe din punct de vedere terapeutic. Este foarte important ca tratamentul să fie continuat cât timp este nevoie, să nu fie întrerupt, mai ales cel specific- administrarea de antidoturi. În doua cazuri, în lotul de pacienți 2014-2016, tratamentul s-a ajustat mult prea devreme, pacienții având evoluție în agravare, au fost transferați către Spitalul Clinic de Urgență, unde s-a reluat practic de la zero tratamentul, cu protezare respiratorie, administrare de atropină și plasmă, suport vasopresor, antibiotice conform antibiogramelor.

Într-unul din cazuri evoluția a fost agravată de șocul septic cu punct de plecare respirator, reintubarea fiind intempestivă, acest caz soldându-se cu deces.

## CONCLUZII

Cazurile toxicologice reprezintă o patologie specială, care, este adevărat că, de multe ori sânt ușor tratabile, prin îndepărtarea toxicului, tratament de reechilibrare volemică și electrolitică, supraveghere și monitorizare. Există, însă situații în care o intoxicație poate fi atât de severă, cu insufiențe severe de organ, instalate extrem de rapid, cu evoluție gravă, care reprezintă urgențe majore de terapie intensivă. Compușii organofosforici reprezintă asemenea urgențe, fie că sânt intoxicații voluntare, accidentale sau expuneri la gaze de luptă, în conflicte armate.

Am încercat să atragem un semnal de alarmă, că aceste cazuri merită o atenție specială din partea medicilor, că în nici un caz nu sânt rare, că un tratament instituit precoce poate duce spre o recuperare completă a acestor pacienți. Din aceste motive, trebuie insistat ca medicii tineri, rezidenți din specialități de medicină de urgență, terapie intensivă, medicină internă, să fie instruiți în această patologie, în cursul formării lor ca medici. Un minim efort să înțeleagă mecanismele de acțiune, simptomele specifice și tratamentul în prima etapă, poate fi salvator în practica medicală ulterioară. De asemenea, dezvoltarea și înființarea a noi centre de Toxicologie, dispersate și în teritoriu, nu numai în București, ar avea beneficii majore, reducând cheltuielile financiare, care decurg din întârzierea în începerea tratamentului și transportul acestor pacienți către spitale din București.

Concluzia că aplicarea corectă a măsurilor terapeutice este necesară, încă de la locul accidentului, strâns legată de recunoașterea cazului, pe baza anamnezei și a simptomelor, a fost evidentă în studiul cazurilor incluse în cele două loturi.

Nu în ultimul rând, vreau să amintesc că, secția de Toxicologie Clinică a Spitalului Clinic de Urgență a avut parte de o colaborare extrem de valoroasă cu Centrul de Cercetări Toxicologice al Armatei, cu un laborator extrem de performant, care în ultimul an a avut investiții importante în dotarea cu analizoare performante. Chiar dacă studiul s-a încheiat în 2016, sperăm ca în viitor să putem îmbunătăți performanțele clinicii, având la dispoziție un astfel de laborator.

## Bibliografie

- 1 Lewis R.A. Lewis' Dictionary of Toxicology. CRC Lewis, 1998.
- 2 Tudosie M., Macovei R., Ionică M. Intoxicația acută cu compuși organofosforici. Corelații toxicocinetice și toxicodinamice. Editura universitară "Carol Davila" București, 2014.
- 27 Voicu V.A. ș.a., 2006; Macovei R., ș.a., 2006.
- 28 Hardman J.G., Limbird L.E., Gilman P.B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001: 1133.
- 29 Doull J., Klassen C.D., Amdur M.D. Casarett and Doull's Toxicology. 3rd Ed., New York: Macmillan Co., Inc., 1986: 528.
- 30 Hardman J.G., Limbird L.E., Gilman P.B., Goodman A.G. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10 ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001: 183-184.
- 31 \*\*\*. NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards #0681. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 2016a.
- 32 Gungordu A., Uckun M. Comparative assessment of in vitro and in vivo toxicity of azinphos methyl and its commercial formulation. Environ Toxicol, 2014.
- 33 \*\*\*. EPA's Azinphos-methyl Page, 15 April 2015.
- 34 Scott A. Europe Rejects Appeal for Use of Azinphos-methyl Pesticide, Chemical Week. August 4, 2008.
- 41 \*\*\*. U.S. Public Health Service. Hazardous Substance Data Bank. Washington, DC, 1995: 5-9.
- 42 \*\*\*. EPA. Drinking water regulations and health advisories. Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency. Washington D.C. 1995.
- 43 Hutson D., Akintonwa D., Hathway D. The Metabolism of 2-Chloro-1-(2',4'-dichlorophenyl)vinylDiethyl Phosphate (Chlorfenvinphos) in the Dog and Rat. Biochem. J. 1967. 133: 102.
- 44 Hunter C.G., Robinson J., Bedford C.T. Exposure to chlorfenvinphos by determination of a urinary metabolite. J Occup Med, 1972. 14(2):119-122
- 45 Szczepaniak S, Sienkiewicz E. Aminoacid elimination in rat urine following acute intoxication with chlorfenvinphos. Bromatol Chem Toksykol, 1980. 13(1):31-36.
- 46 Hutson D.H., Wright AS. The effect of hepatic microsomal [monooxygenase](#) induction on the metabolism and toxicity of the organophosphorus insecticide chlorfenvinphos. Chem Biol Interact, 1980. 31(1): 93-101.
- 47 \*\*\*. U.S. Department of Health and Human Services. Toxicological Profile for Chlorfenvinphos. 1997.
- 93 \*\*\*. commission decision of 21 June 2007 concerning the non-inclusion of certain active substances in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing these substances
- 100 \*\*\*. EPA/OPP. Organophosphorus Cumulative Risk Assessment - 2006.

101 \*\*\*. Brief Description of Chemical Weapons. Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons. Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons, 2014

118 Anual update in intensive care and emergency medicin-2015



## LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. "Are there changes in organophosphorus poisoning trends over a 10 years period?"  
Romanian Journal of Clinical Research – vol 2, no. 1/ january- june/ 2019  
The University Emergency Hospital of Bucharest
2. "Pesticides poisoning – case report"  
Proceeding of the Romanian Academy – Chemistry, Life, Sciences and Geosciences  
- Vol 18/ no. 2 mai- august/ 2016
3. "Intoxication with diazinon"  
Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology – vol xx/ no. 4/ octombrie-  
decembrie /2015