

AMİTRİPTİLİN VE İMİPRAMİN TOKSİSİTESİ OLUŞTURULAN FARELERDE AKTİF KÖMÜRÜN ETKİSİ *

Ayşe GELAL, Yeşim TUNÇOK, Mehmet ATEŞ, Ceren GÖNEN,
Nergis MURAT, Filiz ARKAN, Hülya GÜVEN

D.E.Ü.Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada, amitriptilin ve imipramin zehirlenmesi oluşturulan fare modelinde aktif kömürün etkisi araştırılmak istenmiştir. Erkek farelere orogastrik tüp aracılığı ile amitriptilin veya imipramin verildikten sonra 1 dakika içinde bir gruba aktif kömür diğer gruba da steril su verildi. Fareler konvülsiyon ve mortalite açısından 24 saat süre ile gözlemlendi. Sonuç olarak, aktif kömürün amitriptilin veya imipramin verilen farelerde mortalite oranını ve ayrıca amitriptiline bağlı olarak meydana gelen konvülsiyonları anlamlı olarak azalttığı gözlemlendi. Ancak imipramine bağlı olarak gelişen konvülsiyonları önlemedi.

Anahtar sözcükler: Amitriptilin, imipramin, zehirlenme, fare, aktif kömür

SUMMARY

The aim of this study was to investigate the effects of activated charcoal on amitriptyline or imipramine toxicity in a mouse model. Male mice received imipramine or amitriptyline by orogastric tube. Within one minute of drugs administration, animals received either activated charcoal or sterile water by orogastric tube. Mice were observed for seizures and mortality for 24 hours. Activated charcoal was effective in preventing mortality in both groups while it is more effective in preventing seizures in mice receiving amitriptyline than in mice receiving imipramine.

Key words: Amitriptyline, imipramine, toxicity, mice, activated charcoal

Diğer ülkelerde olduğu gibi, ülkemizde de trisiklik antidepresan (TSA) ilaçlar ile olan zehirlenmeler oldukça sık görülmektedir (1). Avrupa'da yapılan çalışmalarda, amitriptilin, imipramin, nortriptilin ve desipramin gibi TSA ilaçlar ile olan zehirlenmelerin mianserin ve trazodon gibi non-trisiklik antidepresan ilaçlar ile olan zehirlenmelerden çok daha fazla olduğunu göstermektedir (2). TSA ile olan zehirlenmelerin tedavisinde aktif kömür (AK) bir adsorban olarak önerilmektedir. İn vitro çalışmalarda AK'nin amitriptilin ve imipramini bağladığı gösterilmiştir (4,5,6). Ancak yapılan bir in vivo çalışmada, 180 mg/kg IV imipramin verilen sağlıklı gönüllülerde tekrarlanan dozda

uygulanan AK, imipramin eliminasyonunu artırmamıştır (7). Yine akut TSA zehirlenmesi ile gelen ve AK uygulanan hastaların değerlendirildiği çalışmalara göre AK, TSA'ların oluşturduğu santral sinir sistemi depresyonunun iyileşmesi ve ilacın plazma yarılanma ömrünün kısalması gibi iyileştirici değişiklik yapmamıştır (8,9). TSA zehirlenmelerinde, bugün uygulanan tedavi zaman zaman yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, TSA zehirlenmelerinin tedavisinde kullanılmak üzere ilaca spesifik, yüksek afiniteli poliklonal Fab fragmanlarının antidot olarak geliştirilmesi için çalışılmaktadır (10,11).

Bu çalışmada, amitriptilin ve imipramin zehirlenmesi oluşturulan fare modelinde AK'nin

* Bu çalışma Türk Farmakoloji Derneği XIII. Ulusal Kongresi, 5-8 Kasım 1996, Antalya, Poster olarak sunulmuştur.

konvülsiyon ve mortalite üzerine olan etkisi araştırılmak istenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada 80 erkek fare (Swiss albino, 25.4 ±3.0 g) kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce 12 saat aç bırakılan farelere 130 mg/kg amitriptilin HCl (Sigma ®, USA) veya 300 mg/kg imipramin HCl (Sigma ®, USA) verildi. Verilen bu dozlar yaptığımız ön çalışmalarda saptadığımız farelerin yaklaşık %75'inin 24 saat içinde öldüren dozlardır. Amitriptilin, imipramin ve AK (Actidose-Aqua®, 1500 m²/g yüzey alanı) 15 ml/kg steril su ile sulandırıldı ve gavaj sondası aracılığı ile farelere uygulandı. Kullanılan AK dozu zehirlenmelerde önerilen doz olan 1 g/kg'dır.

Çalışma grupları:

Grup I (n=20) : Amitriptilin+steril su

Grup II (n=20) : Amitriptilin+aktif kömür

Grup III (n=20) : İmipramin+steril su

Grup IV (n=20) : İmipramin+aktif kömür

Steril su veya AK, farelere TSA uygulandıktan sonra 1 dakika içinde verildi. Fareler toksisite bulguları ve mortalite yönünden 24 saat gözlemlendi.

Konvülsiyon görülme zamanları ortalama±SH olarak belirtildi ve gruplar arasındaki karşılaştırma Student *t* test ile yapıldı. Her bir gruptaki farelerden konvülsiyon geçirenlerin ve ölenlerin sayıları χ^2 veya Fisher χ^2 kesin test kullanılarak karşılaştırıldı. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda farelerin yaklaşık olarak %75'inin ölümüne neden olan 130 mg/kg amitriptilin ve 300 mg/kg imipramin kullanıldı.

Amitriptilin ile birlikte steril su uygulanan farelerde konvülsiyon ilk 9.8±0.7 dk'da ortaya çıktı ve AK uygulanması bu süreyi anlamlı olarak değiştirmede (10.9±1.4; $p>0.05$). İmipramin ile birlikte steril su uygulanan farelerde ise konvülsiyon ilk 5.6±0.4 dk'da görüldü ve bu süre de diğer grupta olduğu gibi AK uygulanması ile anlamlı olarak değişmedi (5.7±0.3; $p>0.05$; Tablo 1).

Konvülsiyon görülme oranı amitriptilin ile birlikte steril su uygulanan farelerde %77.5 iken amitriptilin ve aktif kömür verilen grupta bu oran %19.4 olarak saptandı ($p=0.0000009$).

Tablo 1. Amitriptilin ve imipramin zehirlenmesi oluşturulan farelerde aktif kömürün konvülsiyon üzerine etkisi.

Grup	Konvülsiyon (%)	P	Konvülsiyon görülme zamanı (dakika)
Amitriptilin+steril su	77.5		9.8±0.7 (4 - 26 dk)
Amitriptilin+aktif kömür	19.4*	.0000009	10.9±1.4 (7 - 20 dk)
İmipramin+steril su	78		5.6±0.4 (2 - 13 dk)
İmipramin+aktif kömür	77.6	.89	5.7±0.3 (1 - 12 dk)

* $p<0.05$ amitriptilin + aktif kömür grubunun amitriptilin + steril su grubu ile karşılaştırılması (Yates düzeltmesi ile)

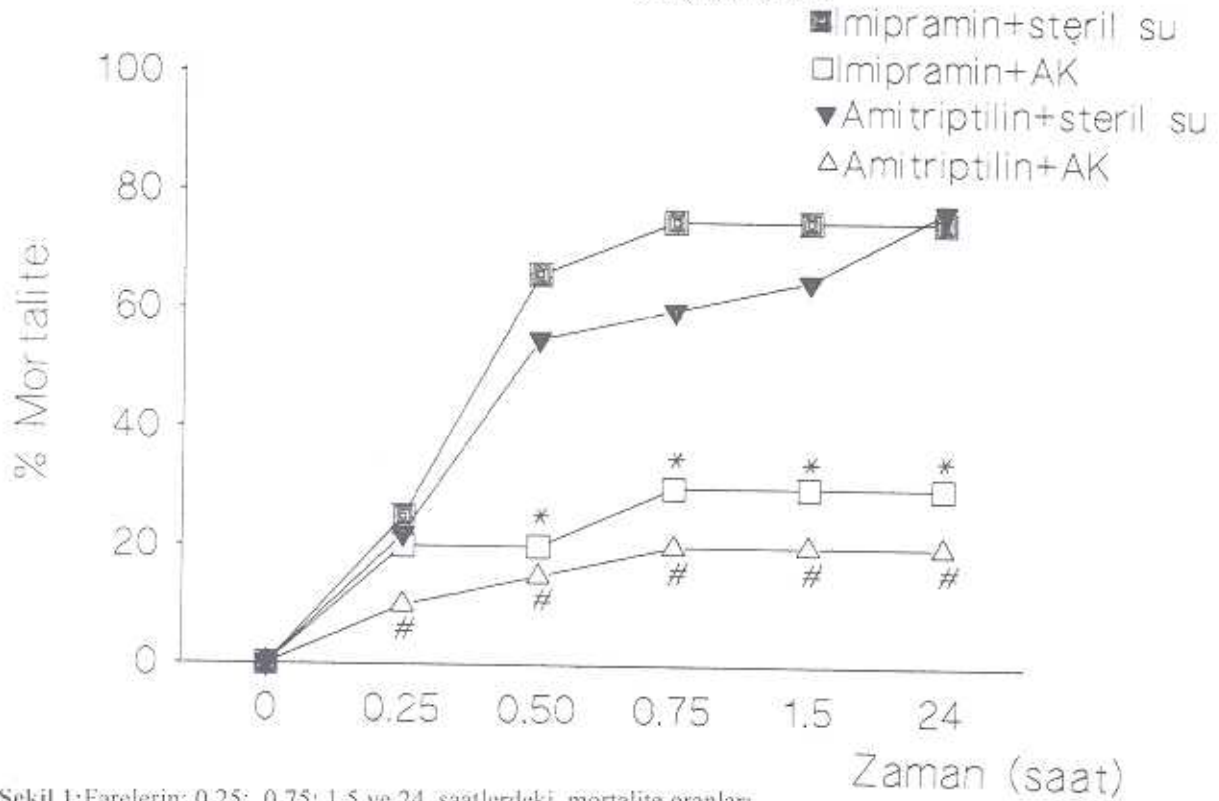
İmipramin ile birlikte steril su uygulanan farelerde ise konvülsiyon görülme oranı %78 iken imipramin ve aktif kömür uygulanan grupta bu oran anlamlı olarak değişmedi (%77.5; p=0.89; Tablo 1).

Farelerin mortalite oranları 0.25; 0.5; 0.75; 1.5 ve 24. saatlerde kümülatif olarak değerlendirildi. AK, amitriptilin uygulanan farelerde tüm zamanlarda mortalite oranlarını anlamlı olarak azaltırken, imipramin uygulanan grupta ancak 0.25 saatten sonraki zamanlarda mortalite oranlarını anlamlı olarak azalttı (Şekil 1).

TARTIŞMA

TSA'lar ile akut bir zehirlenmede, ortaya çıkan etkiler alınan ilaç miktarı, barsaktan emilen ilaç miktarı, ilacın dokulara redistribüsyon kinetiği, ilacın metabolizma ve eliminasyon kinetiği ile

ilişkilidir (6). Akut zehirlenmelerin tedavisinde AK'nin yararı, ilacın emilimini engellemektir (9) Ağız yolu ile uygulanan terapötik dozlardaki amitriptilin 4 saat içinde serum pik düzeyine ulaştığı, imipraminin ise uygulamadan 10 dakika sonra dolaşımda tesbit edildiği ve pik düzeyine yaklaşık 1 saatte ulaştığı bildirilmiştir (12). Bu da imipraminin gastrointestinal sistemden emiliminin daha hızlı olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda; imipramin uygulanan farelerde konvülsiyonun amitriptilin uygulanan farelere göre daha kısa sürede ortaya çıkması; AK'nin, amitriptilin uygulanan farelerde gözlenen konvülsiyon oranını anlamlı olarak azaltırken, imipramin uygulanan farelerde konvülsiyon oranını değiştirmemesi de imipraminin gastrointestinal sistemden hızlı emilim özelliği ile açıklanabilir.



Şekil 1: Farelerin; 0.25; 0.75; 1.5 ve 24. saatlerdeki mortalite oranları
[# p<0.05 amitriptilin +AK grubunun amitriptilin+steril su; * p<0.05 imipramin +AK grubunun imipramin -steril su grubu ile karşılaştırılması (Fisher χ^2 kesin test)]

Yine çalışmamızda, amitriptilin ve imipramin uygulanan farelerde görülen mortalite oranı AK ile anlamlı olarak azalmıştır. Ancak, imipramin uygulanan farelerde AK ile görülen mortalite oranındaki anlamlı azalma 0.25 saatten sonra meydana gelmiştir. Bu da yine imipraminin hızlı emilimi ile açıklanabilir.

İn vitro testler ile imipraminin AK tarafından iyi adsorbe edildiği göstermişse de (7,13), tekrarlanan dozda AK verilerek yapılan in vivo çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar bunu imipraminin enterohepatik siklusa katılımının az ve dolayısıyla safra aracılığı ile atılımının düşük olmasına bağlamaktadırlar (7,14).

TSA zehirlenmelerinde AK'nin toksik semptomlar ve plazma amitriptilin konsantrasyonunda değişiklik oluşturmadığını ileri süren bazı çalışmalar vardır (8). Ancak bu çalışmada zehirlenen hastalara uygulanan AK'nin zehirlenmeden ne kadar süre sonra uygulandığının bildirilmediği ve hastalara uygulanan AK dozunun da normalde verilen dozlardan daha düşük olduğu görülmektedir (10-20 g). Bu

nedenle koşulları standardize edilerek yapılan bir çalışma ile sonuçların karşılaştırılması gerekirdi.

İn vitro çalışmalar adsorbe edilen TSA miktarının uygulanan AK dozuna bağlı olduğunu göstermektedir (5). 4 g TSA'nın 100 g AK ile bağlanabileceği bildirilmiştir (12). Ancak bu kadar fazla miktardaki AK'ün de konstipasyon, uygulama zorluğu, kitle oluşumu gibi dezavantajları vardır.

Sonuç olarak, amitriptilin ve imipramin uygulanan farelerde, ilaçların farmakokinetik özelliklerindeki farklılık nedeniyle amitriptiline bağlı olarak ortaya çıkan konvülziyon ve mortalite oranı AK tarafından azalırken; imipraminin neden olduğu konvülziyon görülme oranının değişmediği, mortalite oranının ise AK tarafından azaldığı saptandı. Bu durum imipramin emiliminin daha hızlı olduğunu ve TSA zehirlenmelerinde AK'ün tedavide etkin rol oynadığını göstermektedir.

Teşekkür: Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (proje no= 0909.94.02.07).

KAYNAKLAR

1. Tunçok Y, Güven H, Gelal A, Apaydın S, Gidener S, Fowler J. Poisoning reported to the DPIC in Izmir, Turkey 1994. Tox Letters 1995; Suppl 1: 80.
2. Antidepressant drugs and the risk of suicide. WHO Drug Inform 1995; 7:18-20.
3. Oppenheim RC, Stewart NF. Adsorption of tricyclic antidepressants by activated charcoal. I. Adsorption in low pH conditions. Aust J Pharm Sci 1975; NS4, 79.
4. Boehm JJ, Oppenheim RC. An in vitro study of the adsorption of various drugs by activated charcoal. Aust J Pharm Sci 1977; 6: 107-111.
5. Kärkkäinen S, Neuvonen PJ. Pharmacokinetics of amitriptyline influenced by oral charcoal and urine pH. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1986; 24: 326.
6. Goldberg MJ, Park GD, Spector R, et al. Lack of effect of oral activated charcoal on imipramine

- clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:350.
7. Crome P, Adams R, Ali C, Dallos V, Dawling S. Activated charcoal in tricyclic antidepressant poisoning: pilot controlled clinical trial. *Human Toxicol* 1983; 2:205-209.
 8. Hultén BÅ, Adams R, Askenasi R, Dallos V, Dawling S, Heath A, Volans G. Activated charcoal in tricyclic antidepressant poisoning. *Human Toxicol* 1988; 7: 307-310.
 9. Keyler DE, Brunn DJ, Pentel PB. Monoclonal antibody effects on imipramine distribution in rats. *Vet Human Toxicol* 1989; 31: 364.
 10. Dart RC, Sidki A, Sullivan JB, Egen NB, Garcia RA. Ovine desipramine antibody fragments reverse desipramine cardiovascular toxicity in the rat. *Ann Emerg Med* 1996;27:309-315.
 11. Hultén BÅ, Adams R, Askenasi R, Dallos V, Dawling S, Volans G, Heath A. Predicting severity of tricyclic antidepressant overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992; 30:161-170.
 12. Rumack BH(ed): *Poisindex* (R). Denver, Micromedex (1974-1995).
 13. Callahan M. Tricyclic antidepressant overdose. *JACEP* 1979; 8:10. 413-421.