

# PROPRIETĂȚILE ADSORBANTE ALE ENTEROSORBANTULUI MEDICAS E

Elena Bodrug

Catedra Farmacologie și farmacie clinică, USMF "Nicolae Testemițanu"

## Summary

### *Adsorbed properties of enterosorbent Medicas E*

In experiments on rats were studied the efficiency of carbon activated Medicas E in acute poisoning with amitriptyline, propranolol, isoniazid and digoxin. The adsorbent Medicas E prevents the development of seizures and death in rats with acute amitriptyline intoxication. Medicas E, compared with medicinal coal, showed more marked beneficial effects in poisoning with propranolol, isoniazid and digoxin, manifested by significantly increasing of the latent period of convulsions and death, and by reduction of animal lethality in 40-90% cases.

## Rezumat

În experimente pe șobolani a fost studiată eficacitatea cărbunelui activ Medicas E în intoxicația acută cu amitriptilina, propranolol, isoniazidă și digoxină. Adsorbantul Medicas E a preîntâmpinat dezvoltarea convulsiilor și decesul șobolanilor în intoxicația acută cu amitriptilina. Medicas E, în comparație cu cărbunele medicinal, a manifestat efecte benefice mai marcate în intoxicația cu propranolol, isoniazidă și digoxină, manifestate prin creșterea semnificativă a perioadei latente a convulsiilor și a decesului, precum și prin reducerea cu 40-90% a letalității animalelor.

## Actualitatea

Intoxicațiile acute cu medicamente au o incidență înaltă în structura patologiei toxicologiei clinice, constituind 10-15% din stările comatoase, iar 1-3% au sfârșit letal [2]. Tratamentul intoxicațiilor medicamentoase acute necesită o abordare complexă la diferite etape ale asistenței medicale. Enterosorbția, în acest aspect, este o metodă de perspectivă în vederea profilaxiei și tratamentului intoxicațiilor acute.

Pentru determinarea proprietăților specifice ale cărbunelui nou Medicas E în condiții experimentale, s-au modelat intoxicații medicamentoase cu amitriptilina, propranolol, isoniazidă și digoxină. Eficacitatea comparativă a adsorbantului dat s-a studiat în comparație cu a cărbunelui medicinal, prin determinarea sindromului convulsiv și a letalității animalelor.

De multe ori, antidepresivele, utilizate în diferite scopuri, sunt cauza intoxicațiilor acute (22,4%). Enterosorbantii, în primul rând cărbunele medicinal, și-au demonstrat efectul pozitiv în intoxicațiile cu diferite antidepresive [5, 10, 9]. Efectul pozitiv al enterosorbției s-a depistat și în intoxicațiile cu fluoxetină [12], exprimându-se prin micșorarea concentrației maxime ( $C_{max}$ ) și ariei de sub curba concentrației, în funcție de timp (ASC), cu 98% și 96% respectiv la utilizarea adsorbantului în primele 2 ore după supradozare. Însă, eficacitatea enterosorbantului era mai redusă, dacă se administra la un interval de 2-4 ore. Adsorbția fluoxetinei avea loc atât în stomac (pH – 1,2), cât și în intestin (pH – 7,2).

## Obiectivele

S-a propus realizarea unui studiu pentru determinarea eficacității cărbunelui activ Medicas E în intoxicația acută cu amitriptilina, propranolol, isoniazidă și digoxină.

## Material și metode

Experiențele au fost efectuate pe 120 șobolani albi, de ambele sexe, cu masa corporală între 180-220 g, care se aflau în aceleași condiții de întreținere și de alimentare, conform regulilor sanitaro-igienice de vivariu. S-a studiat influența enterosorbanților asupra letalității și a sindromului convulsiv la animalele intoxicate cu anumite medicamente. Ca substanță de cercetare s-a folosit Medicas E, iar pentru comparație – cărbunele medicinal. Hrana a fost suspendată cu 12 ore înainte de administrarea preparatelor. Enterosorbantii se introduceau

animalelor intragastral, prin sondă, în doză de 700 mg/kg. Peste 15 minute, intern sau parenteral, se administrau medicamentele în doze letale [1]. În calitate de exotoxine s-au folosit: soluție de amitriptilină (120 mg/kg), pulbere de propranolol (2000 mg/kg), soluție de isoniazidă (1706 mg/kg) și soluție de digoxină 5 (mg/kg). Pe parcursul a 48 ore s-a urmărit starea și comportamentul animalelor. Rezultatele obținute au fost comparate cu cele din lotul-martor, cărora li s-au administrat exotoxine în doze letale fără utilizarea preventivă a adsorbanților.

### Rezultate și discuții

Intoxicația acută cu amitriptilină s-a modelat prin administrarea intraperitoneală a antidepresivului în doza de 120 mg/kg. Enterosorbanții CM și Medicas E s-au utilizat cu 15 minute înainte de toxic. S-au monitorizat perioada latentă a convulsiilor și a decesului și supraviețuirea animalelor. La șobolanii supuși acțiunii dozelor toxice de amitriptilină s-au dezvoltat convulsii cu o latență de  $11,0 \pm 1,63$  minute (tab. 1).

Administrarea intraperitoneală a amitriptilinei în doza de 120 mg/kg a provocat decesul a 100% șobolani cu o latență de  $324,0 \pm 5,33$  minute. În cazul utilizării interne a CM și adsorbantului Medicas E în doze de 700 mg/kg cu 15 minute înainte de injectarea amitriptilinei intraperitoneal nu s-au constatat convulsii și nici decesul animalelor (tab. 1). Un șir de studii au demonstrat eficacitatea enterosorbției în intoxicațiile cu antidepresive [5, 9, 2, 3].

Administrarea adsorbanților (polisorb MP, polifepan, cărbunele medicinal, enterosgel, enterodez, SUMS-1) în doze de 1000 mg/kg în priză unică în intoxicațiile acute cu amitriptilină a contribuit la reducerea toxicității antidepresivului cu un coeficient de protecție de la 1,2 la 4,6 [2]. În acest aspect, studiile clinice au demonstrat prioritatea includerii enterosorbantului (polisorb MP) la etapele prespitalicească și spitalicească, relevată prin diminuarea gravității intoxicației, reducerea duratei tratamentului în staționar, a numărului de pneumonii toxice și cardiomiopatii.

Tabelul 1. Influența adsorbanților asupra perioadei latente a convulsiilor și a letalității provocate de amitriptilină

Nr. lot.	Condițiile experienței	Numărul șobolanilor, n	Perioada latentă a convulsiilor, $M \pm m$ (min.)	L e t a l i t a t e a		
				Numărul, n	%	Perioada latentă, $M \pm m$ (min.)
.1.	Amitriptilină 120 mg/kg (lotul-martor)	10	$11,0 \pm 1,63$	10	100	$324 \pm 5,33$
2.	Amitriptilină 120 mg/kg + CM 700 mg/kg	10		-	-	-
3.	Amitriptilină 120 mg/kg + Medicas E 700 mg/kg	10		-	-	-

În cazul intoxicațiilor acute cu medicamente, inclusiv cu amitriptilină, se dezvoltă sindromul endotoxemiei, manifestat prin creșterea nivelului metaboliților intermediari și finali, ce exercită o acțiune toxică suplimentară asupra organelor interne și a întregului organism [3]. Dintre acestea fac parte substanțele cu masă moleculară mică și medie (MMMM), care, în normă, participă la metabolism; în țesuturile și lichidele biologice ele apar în concentrații mari doar în situațiile patologice. În cazul intoxicațiilor acute cu amitriptilină (2,5; 12,5 și 62,5 mg/kg), administrată intraperitoneal, se constată o creștere dozodependentă a conținutului MMMM în eritrocite, iar în plasmă majorarea era veridică doar la doza toxică maximă [3]. Astfel, eritrocitele, capabile să adsorbă și să elibereze de pe membrană MMMM, pot influența evoluția endotoxemiei. Totodată, s-a remarcat că în cazul intoxicației acute cu amitriptilină timp de o oră după pătrunderea preparatului se dezvoltă faza latentă a intoxicației acute, ce poate fi folosită pentru acordarea asistenței medicale [3].

E necesar de reținut unele particularități farmacocinetice ale amitriptilinei: lipofilitatea înaltă; volumul mare de distribuție; cuplarea intensă cu proteinele plasmatic; metabolizarea la

primul pasaj hepatic, cu formarea metaboliților activi; eliminarea (circa 30%) prin bilă. Analiza rezultatelor obținute ne permite să conchidem că CM și adsorbantul Medicas E, prin accelerarea eliminării (adsorbția preparatului eliminat prin bilă și/sau difuzat din patul vascular după gradientul concentrației) și diminuarea endotoxemiei induse de preparat, ameliorează evoluția intoxicațiilor induse de antidepressive. Latența de circa 5 ore a decesului animalelor în lotul-martor ne confirmă faptul că în cazul intoxicației cu amitriptilină există o fază latentă ce permite a obține o eficiență mai înaltă la utilizarea metodelor de detoxicare, inclusiv a enterosorbției.

Utilizarea pe larg a  $\beta$ -adrenoblocantelor, efectele adverse în cazul folosirii incorecte, situațiile de stres, ce conduc la intenții suicidale, precum și alți factori sunt cauzele intoxicațiilor acute cu blocantele beta-adrenergice, care se manifestă în primul rând prin cardiotoxicitate [4].

Tabelul 2. Influența adsorbanților asupra perioadei latente a convulsiilor și a letalității provocate de propranolol

Nr. lot.	Condițiile experienței	Numărul șobolanilor, n	Perioada latentă a convulsiilor, $M \pm m$ (min.)	L e t a l i t a t e a		
				Numărul, n	%	Perioada latentă, $M \pm m$ (min.)
1.	Propranolol 2000 mg/kg (lotul-martor)	10	$6,8 \pm 0,84$	10	100	$25,9 \pm 4,21$
2.	Propranolol 2000 mg/kg + CM 700 mg/kg	10	$7,25 \pm 0,56$	8	80	$39,0 \pm 2,08^*$
3.	Propranolol 2000 mg/kg + Medicas E 700 mg/kg	10	$15,2 \pm 0,75^*$	6	60	$42,5 \pm 4,69^*$

Notă: \* - modificări statistic veridice comparativ cu lotul-martor ( $p < 0,05$ ).

Studiile experimentale ne-au demonstrat că propranololul, administrat intern în doza de 2000 mg/kg, provoca convulsii deja peste 6-8 minute și moartea animalelor cu o latență de  $25,9 \pm 4,21$  minute (tab. 2). Utilizarea enterală a CM în doza de 700 mg/kg cu 15 minute înainte a toxicului nu a influențat semnificativ perioada latentă a convulsiilor, dar a contribuit la diminuarea letalității, produsă de beta-adrenoblocant (tab. 2). În acest caz, s-a majorat esențial și latența decesului în comparație cu lotul-martor. Adsorbantul Medicas E a manifestat o eficacitate mai mare decât CM, relevată prin dublarea perioadei latente a convulsiilor, scăderea numărului deceselor șobolanilor până la 60% și creșterea latenței lor până la  $42,5 \pm 4,69$  minute. Date similare privind eficacitatea enterosorbantilor în supradozarea  $\beta$ -adrenoblocantelor a obținut și Wax P.M. și coaut. [13].

Rezultatele experiențelor relevă că influența negativă asupra respirației și cardiotoxicitatea propranololului sunt cauzele decesului rapid al animalelor. Deși  $\beta$ -adrenoblocantul neselectiv are unele proprietăți farmacocinetice similare cu ale amitriptilinei (lipofilitate, volum mare de distribuție, cuplarea intensă cu proteinele plasmatică, metabolizarea la primul pasaj hepatic, cu formarea metaboliților activi), el are o importanță mai mică în evoluția intoxicațiilor acute, deoarece acțiunea cardiotoxică se poate dezvolta până la realizarea modificărilor farmacocinetice. Posibil că și efectele CM și ale adsorbantului Medicas E sunt mai puțin benefice decât ale amitriptilinei. E bine cunoscut faptul că majoritatea preparatelor antituberculoase se caracterizează prin-tr-o toxicitate înaltă (hepto-, oto- și nefrotoxicitate). Administrarea intraperitoneală a isoniazidei în doza de 1706 mg/kg s-a soldat cu instalarea, în circa 12-15 minute, a convulsiilor și decesul a 100% șobolani, în timp de 70-85 minute (tab. 3). Utilizarea prealabilă, cu 15 minute înainte de preparatul antituberculos, a CM a contribuit la supraviețuirea a 40% din animale și la creșterea semnificativă a perioadei latente a decesului, dar fără a influența perioada latentă a convulsiilor (tab. 3). În condiții similare, adsorbantul Medicas E a redus și mai semnificativ toxicitatea isoniazidei, relevată prin supraviețuirea a 70% din

șobolani și majorarea perioadei latente a convulsiilor de circa 4 ori și a morții animalelor - de 3 ori (tab. 3).

Tabelul 3. Influența adsorbantilor asupra perioadei latente a convulsiilor și a letalității provocate de isoniazidă

Nr. lot.	Condițiile experienței	Numărul șobolanilor, n	Perioada latentă a convulsiilor, $M \pm m$ (min.)	L e t a l i t a t e a		
				Numărul, n	%	Perioada latentă, $M \pm m$ (min.)
1.	Isoniazidă 1706 mg/kg (lotul-martor)	10	13,2 ± 1,0	10	100	76,7 ± 7,2
2.	Isoniazidă 1706 mg/kg + CM 700 mg/kg	10	15,2 ± 1,5	6	60	120,3 ± 16,2*
3.	Isoniazidă 1706 mg/kg + Medicas E 700 mg/kg	10	56,0 ± 17,0	3	30	229,7 ± 14, 7*

Notă: \* - modificări statistic veridice comparativ cu lotul-martor ( $p < 0,05$ ).

Vișnevețki M.K și coaut. [2] au constatat reducerea toxicității isoniazidei la utilizarea enterosorbantilor polisorb MP, polifepan, CM, enterosgel, enterodez, SUMS-1.

Tabelul 4. Influența adsorbantilor asupra letalității provocate de digoxină

Nr. lot.	Condițiile experienței	Numărul șobolanilor, n	Perioada latentă a convulsiilor, $M \pm m$ (min.)	L e t a l i t a t e a		
				Numărul, n	%	Perioada latentă, $M \pm m$ (min.)
1.	Digoxină 5 mg/kg (lotul-martor)	10	-	9	90	379,8 ± 9,25
2.	Digoxină 5 mg/kg + CM 700 mg/kg	10	-	2	20	469,0 ± 19,0*
3.	Digoxină 5 mg/kg + Medicas E 700 mg/kg	10	-	1	10	478,0 ± 0*

Notă: \* - modificări statistic veridice comparativ cu lotul-martor ( $p < 0,05$ ).

Glicozidele cardiace reprezintă o grupă de medicamente cu toxicitate înaltă și diapazon terapeutic mic. Administrarea dozelor toxice de digoxină (5 mg/kg) s-a soldat cu decesul a 90% din șobolani, care a survenit aproximativ peste 6 ore, fără a fi precedat de sindromul convulsiv (tab. 4). Introducerea intragastrală a CM în doza de 700 mg/kg cu 15 minute înainte de toxic a redus semnificativ letalitatea și a crescut perioada latentă a decesului (tab. 4). În condiții similare, adsorbantul Medicas E a contribuit la supraviețuirea a 90% din animale și la creșterea cu circa 100 minute a latenței decesului.

Eficacitatea enterosorbantilor în tratamentul intoxicațiilor cu digoxină a fost relatată de Chyka P.A. și coaut. [6], Ibanez C. și coaut. [265], Fee W.N. [7], Montoya-Cabrera M.A. și coaut. [11]. Studiile experimentale au constatat o micșorare a concentrației digoxinei după 36 ore de la injectarea intravenoasă și utilizarea repetată a adsorbantului la 2, 4, 6, 12, 18, 24 și 30 ore [6]. Date similare s-au înregistrat și în caz de intoxicație acută la copiii, când cărbunii activați, cu o suprafață de 950 m<sup>2</sup>/g, în doze repetate, reduceau concentrația toxicului cu 78,6% [11]. Utilizarea enterosorbantilor s-a dovedit eficace și în caz de intoxicație cronică cu digoxină [8]. În această situație s-a constatat micșorarea  $T_{0,5}$  de la 68 la 36 ore, iar eliminarea a crescut cu 78%.

## Concluzii

1. Adsorbantul Medicas E a preîntâmpinat dezvoltarea convulsiilor și decesul șobolanilor

în intoxicația acută cu amitriptilină.

2. Medicas E, în comparație cu cărbunele medicinal, a avut efecte benefice mai marcate în intoxicația cu propranolol, isoniazidă și digoxină, manifestate prin creșterea semnificativă a perioadei latente a convulsiilor și a decesului, precum și prin reducerea cu 40-90% a letalității animalelor.

### **Bibliografie**

1. Dănilă G. H., Cotrău M., Nechifor M. Ghid de date toxicologice. București, Editura Medicală, 1984, 238 p.
2. Вишневецкий М.К., Терехин Г.А., Елизаров Д.П. Влияние энтеросорбционной терапии на эффективность комплексного лечения больных с острыми отравлениями медикаментами. В: Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий: Тезисы Российской научной конференции 25-26 сентября 2008 г., г. Екатеринбург / научный редактор Сенцов В.Г. – Екатеринбург: Изд. ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 2008, с.131-132.
3. Чекмарев Г.В., Долгих В.Т. Формирование синдрома эндотоксемии при остром отравлении различными дозами amitriptilina. В: Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий: Тезисы Российской научной конференции 25-26 сентября 2008 г., г. Екатеринбург / научный редактор Сенцов В.Г. – Екатеринбург: Изд. ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 2008, с.63-65.
4. Яцинюк Б.Б., Долгих В.Т., Сенцов В.Г. Экспериментальные исследования изолированного сердца после острого отравления обзиданом (сократимость и метаболизм). В: Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий: Тезисы Российской научной конференции 25-26 сентября 2008 г., г. Екатеринбург / научный редактор Сенцов В.Г. – Екатеринбург: Изд. ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 2008, с.65-71.
5. Bosse G.M. et al. Comparison of three methods of gut decontamination in tricyclic antidepressant overdose. In: J. Emerg. Med., 1995, Vol. 13, p. 203-209.
6. Chyka P.A. et al. Correlation of drug pharmacokinetics and effectiveness of multiple-dose activated charcoal therapy. In: Annals of Emergency Medicine, 1995, Vol. 25: 3, p. 356-362.
7. Fee W.N. Activated charcoal safe and effective for digoxin toxicity. In: Am. J. Med., 2004, Mar., Vol. 15; N 116 (6), p. 430.
8. Ibanez C. et al. Activated charcoal increases digoxin elimination in patients. In: International Journal of Cardiology, 1995, Vol. 48: 1, p. 27-30.
9. Jain V., Swartz C.M. Charcoal enhancement of treatment for tricyclic-induced mania. In: Pharmacopsychiatry, 2002, Sep.; Vol 35, N 5, p. 197-199.
10. Lapatto-Reiniluoto O., Kivisto K.T.; Neuvonen P.J. Gastric decontamination performed 5 min after the ingestion of temazepam, verapamil, and maclobemide: Charcoal is superior to lavage. In: Br. J. Clin. Pharmacol., 2000, Vol. 49, p. 274-278.
11. Montoya-Cabrera M.A. et al. El tratamiento de las intoxicaciones agudas causadas por carbamazepina, digoxina y acido acetilsalicilico, mediante la administracion de dosis repetidas de carbon activado. In: Gaceta Medica de Mexico, 1995, Vol. 131: 3, p. 349-354.
12. Tsitoura A., Atta-Politou J., Koupparis M.A. In vitro adsorption study of fluoxetine onto activated charcoal at gastric and intestinal pH using high performance liquid chromatography with fluorescence detector. In: Journal of Toxicology-Clinical Toxicology, 1997, Vol. 35: 3, p. 269-276.
13. Wax P.M. et al. Beta-blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. In: Clin. Toxicol. (Phila), 2005, Vol. 43, N 3, p. 131-146.