

## Z W A R S Z T A T Ó W B A D A W C Z Y C H

Barbara Filipek, Jolanta Krupińska, Katarzyna Zębala, Ilona Szymańska,  
Tadeusz Librowski, Wojciech Piekoszewski

## INTERAKCJA ALKOHOLU ETYLOWEGO Z NEO-GILURYTMALÉM

Neo-Gilurytmal, jeden z nowszych leków przeciwaritmicznych hamujących szybki napływ  $\text{Na}^+$  do komórki, jest N-propylową pochodną ajmaliny (kwaśny winian N-propyloajmaliny). Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego (80-100%) i szybko przenika do krwiobiegu. Stężenie we krwi osiąga wartość leczniczą w ciągu 30 min., maksymalny poziom występuje po 1 godzinie i utrzymuje się do 4 godzin /1/. Neo-Gilurytmal jest lekiem o dużej skuteczności przeciwaritmicznej, szczególnie przydatnym w leczeniu przedwczesnych pobudzeń nadkomorowych i komorowych. Dobra tolerancja, stosunkowo małe działanie uboczne zadecydowało o dość szerokim zastosowaniu Neo-Gilurytmalu w zwalczaniu zaburzeń rytmu serca /2,8,9/.

Celem niniejszej pracy jest oznaczenie wpływu alkoholu etylowego na aktywność przeciwaritmiczną Neo-Gilurytmalu w modelu arytmii akonitynowej u szczurów. Wzrost spożycia etanolu uzasadnia celowość podjęcia badań nad wzajemnym oddziaływaniem etanolu z lekami przeciwaritmicznymi, szczególnie ostatnio wprowadzanymi do naszej terapii. Wybór tego modelu arytmii poprzedziły badania wstępne, które wykazały brak skuteczności przeciwaritmicznej Neo-Gilurytmalu w modelu arytmii adrenalinowej, barowej i wapniowej. Potwierdzono natomiast wyniki wcześniejszych badań farmakologicznych świadczących o dużej aktywności Neo-Gilurytmalu w zapobieganiu pojawianiu się przedwczesnych pobudzeń nadkomorowych i komorowych, wywołanych podaniem akonityny u zwierząt doświadczalnych /5,6/.

## MATERIAŁY I METODY

Związki: Aconitine (Merck), Etanol (Polmos), Neo-Gilurytmal (Hausmann, CH), Thiopental (Spofa).

Zwierzęta: Badania wykonano na szczurach, samcach, o masie ciała 180-250 g, podzielonych na odpowiednie grupy doświadczalne, liczące od 10 do 12 zwierząt.

Aparatura: Aktywność przeciwartymiczną oznaczono przy użyciu aparatu Multicard -30, w II odprowadzeniu kończynowym, przy przesuwie taśmy 50mm/sek. Arytmia akonitynowa wg Szekeresia /7/.

Arytmię wywołano u narkotyzowanych szczurów (thiopental, 75 mg/kg i.p.) przez dożylnie podanie akonityny w dawce 10  $\mu$ g/kg. Za kryterium działania przeciwartymicznego przyjęto całkowite lub częściowe zabezpieczenie przed wystąpieniem pobudzeń przedwczesnych oraz zmniejszenie śmiertelności zwierząt w porównaniu do grupy kontrolnej. 20% etanol /3 g/kg/ i Neo-Gilurytmal 10, 15-20 mg/kg/ podawano dożołądkowo na 30 minut przed akonityną. Oznaczono wpływ pojedynczego lub łącznego podania etanolu z Neo-Gilurytmalem na niemiarowość indukowaną akonityną. Uzależnienie etanolowe wg Majchrowicza /3/.

Zwierzętom podzielonym na dwie grupy doświadczalne podawano etanol w dawce 9 g/kg (w trzech dawkach podzielonych) przez 4 kolejne dni. W piątym dniu eksperymentu jednej grupie zwierząt dodatkowo podawano etanol w dawce 3 g/kg. Akonitynę wstrzykiwano dożylnie po 30 min. (w okresie upojenia) od podania etanolu lub po 14-18 godz. od podania ostatniej dawki etanolu (w okresie abstynencji). Neo-Gilurytmal w dawkach 10, 15 i 20 mg/kg podawano dożołądkowo jednorazowo w 5 dniu eksperymentu lub jeden raz dziennie przez 5 dni, pojedynczo lub łącznie z etanolem.

Oznaczenie stężenia etanolu w krwi.

Stężenie etanolu w krwi oznaczano metodą chromatografii gazowej (chromatograf N-504) opracowaną w Katedrze Toksykologii AM w Krakowie /4/.

## WYNIKI

Neo-Gilurytmal, podany w dawkach 10, 15 i 20 mg/kg (1/5-2/5  $LD_{50}$ ) p.o., na 30 min. przed akonityną, zapobiegał lub osłabiał objawy arytmii poakonitynowej odpowiednio o 20-40% ( $p < 0,01$ ), 30-40% ( $p < 0,002-0,01$ ) i 50-40% ( $p < 0,001-0,01$ ). W porównaniu do kontroli, otrzymującej 0,9% NaCl, zmniejszeniu ulegała również śmiertelność zwierząt o 20-30% (różnica statystycznie nieznamienne), /tabela 1/.

Etanol, podany w dawce 3g/kg, p.o., na 30 min. przed akonityną, w porównaniu do grupy kontrolnej, nie wpływał na powstawanie zaburzeń ani na śmiertelność /tabela 1/.

Neo-Gilurytmal w dawce 10 mg/kg p.o., podany jednorazowo łącznie z etanolem w dawce 3g/kg p.o., nie chronił zwierząt przed wystąpieniem zaburzeń, natomiast w porównaniu do analogicznej dawki samego Neo-Gilurytmalu, silniej ( $\alpha$  30%,  $p > 0,2$ ) zmniejszał zaburzenia poakonitynowe. Równocześnie obserwowano wzrost śmiertelności zwierząt o 35% ( $p < 0,02$ ), /tabela 1/. Neo-Gilurytmal,

podany w dawce 15 mg/kg, p.o., łącznie z etanolem w dawce j.w., słabiej (o 20%) chronił zwierzęta przed wystąpieniem niemiarowości poakonitynowej, nieco silniej (o 30%) zmniejszał objawy arytmii. Śmiertelność zwierząt, w porównaniu do śmiertelności zwierząt po podaniu tylko Neo-Gilurytmalu 15 mg/kg, wzrosła o 30% ( $p < 0.05$ ). Łączne podanie Neo-Gilurytmalu w dawce 20 mg/kg i etanolu w dawce 3 g/kg, p.o. doprowadzało w ciągu 30 minut obserwacji do śmierci około 40% zwierząt w grupie badanej. U pozostałych zwierząt, po podaniu arytmogenu, obserwowano podobny efekt przeciwarytmiczny jak po samym Neo-Gilurytmalu (tabela 1). Ze względu na dużą śmiertelność zwierząt po jednorazowym łącznym podaniu Neo-Gilurytmalu (20 mg/kg) i etanolu (3 g/kg) dawki tej nie użyto do dalszych badań.

Neo-Gilurytmal, podany dożołądkowo w dawce 10 i 15 mg/kg, raz dziennie przez 5 dni, zabezpieczał 36 ( $p < 0.01$ ) i 17% zwierząt przed wystąpieniem skurczy przedwczesnych, wywołanych akonityną oraz zmniejszał objawy arytmii u 18 i 50% ( $p < 0.001$ ) zwierząt. Śmiertelność zwierząt, w porównaniu do grupy kontrolnej, po niższej dawce Neo-Gilurytmalu (10 mg/kg) zmniejszała się o 70% ( $p < 0.001$ ) a w dawce wyższej (15 mg/kg) śmiertelność ulegała zmniejszeniu jedynie o 13% (tabela 2).

Etanol, podany w dawce 9 g/kg (w trzech dawkach podzielonych) przez 4 kolejne dni oraz w dawce 3g/kg w piątym dniu, jedynie nieznacznie zmniejszał objawy arytmii poakonitynowej (o 20%), nie wpływając istotnie na śmiertelność zwierząt (tabela 2).

Neo-Gilurytmal, podany w dawce 10 mg/kg, p.o., raz dziennie przez 5 dni łącznie z etanolem w warunkach w/w nie zabezpieczał zwierząt przed wystąpieniem niemiarowości, natomiast zmniejszał objawy arytmii u 82% zwierząt ( $p < 0.001$ ). Śmiertelność zwierząt wzrastała w porównaniu do zwierząt, otrzymujących sam Neo-Gilurytmal w analogicznych warunkach, o około 70% ( $p < 0.001$ ). Neo-Gilurytmal, podany w dawce 15 mg/kg, p.o., raz dziennie przez 5 dni, łącznie z etanolem 9 g/kg/dzień, nieco słabiej (o 8%) zapobiegał pojawianiu się skurczy przedwczesnych. Nieco silniej natomiast (o 25%) zmniejszało się ich natężenie. Śmiertelność zwierząt nie ulegała istotnym zmianom w obu porównywalnych grupach doświadczalnych (tabela 2).

Akonityna (10  $\mu$ g/kg), wstrzyknięta dożylnie w okresie abstynencji (14-18 godz. od podania ostatniej dawki etanolu), wywoływała u wszystkich zwierząt (100%) zaburzenia pracy serca, podobnie jak w grupie kontrolnej, otrzymującej 0,9% NaCl. Obserwowano jedynie zmniejszenie śmiertelności o 25% (tabela 3).

Neo-Gilurytmal, podany w dawkach 10 i 15 mg/kg, p.o., przez 5 kolejnych dni łącznie z etanolem w dawce 9 g/kg/dziennie przez 4 kolejne dni, w dawce

niższej nie zabezpieczał zwierząt przed wystąpieniem niemierności, a w dawce wyższej chronił około 20% zwierząt przed wystąpieniem niemierności. Śmiertelność zwierząt w pierwszym przypadku wzrastała o około 24% a w drugim zmniejszała się o około 17% (tabela 3).

Neo-Gilurytmał podany jednorazowo lub wielokrotnie (przez 5 dni) w dawkach 10 i 15 mg/kg nie wpływał istotnie na poziom etanolu w krwi (tabela 4). Z obserwacji zachowania zwierząt wydawało się natomiast, że zwierzęta, otrzymujące łącznie etanol z Neo-Gilurytmałem, wykazywały mniejsze objawy upojenia alkoholowego.

### PODSUMOWANIE

Celem niniejszej pracy było oznaczenie interakcji Neo-Gilurytmału z alkoholem etylowym w modelu arytmii akonitynowej u szczura. Neo-Gilurytmał, w użytych dawkach, chronił część zwierząt przed pojawieniem się niemierności wywołanych akonityną oraz u części zwierząt zmniejszał objawy arytmii, nie dopuszczając do pojawienia się komorowych skurczy przedwczesnych (bigemina, trigemina). Zabezpieczenie lub zmniejszenie objawów arytmii prowadziło do zmniejszenia śmiertelności zwierząt po akonitynie.

Po łącznym, równoczesnym, jednorazowym podaniu Neo-Gilurytmału i etanolu obserwowano zanikanie lub osłabienie właściwości przeciwarytmicznych Neo-Gilurytmału. Śmiertelność zwierząt po łącznym, pojedynczym podaniu Neo-Gilurytmału i etanolu istotnie wzrastała. Podobne wyniki obserwowano po łącznym wielokrotnym podaniu Neo-Gilurytmału z etanolem u zwierząt, uzależnionych od etanolu. Neo-Gilurytmał, podany w okresie abstynencji, wykazał również słabsze działanie zabezpieczające zwierzęta przed wystąpieniem niemierności.

Na podstawie otrzymanych wyników wydaje się, że łączne, pojedyncze lub wielokrotne, stosowanie Neo-Gilurytmału z etanolem zmniejsza istotnie skuteczność leczniczą Neo-Gilurytmału w modelu arytmii akonitynowej u szczura przy równoczesnym zwiększeniu śmiertelności zwierząt po akonitynie.

Należy liczyć się z możliwością słabszej skuteczności leczniczej Neo-Gilurytmału u ludzi nadużywających etanol, a nawet takie połączenie może stanowić niebezpieczeństwo dla życia pacjenta.

Tabela 1. Wpływ etanolu na działanie przeciwarrytmiczne Neo-Gilurytmału w modelu arytmii akonitynowej u szczura przy podaniu jednorazowym.

Arytmogen: akonityna - 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v.

Czas podania: 30 minut od podania dożołądkowo Neo-Gilurytmału i/lub etanolu

N = 10-12

	Dawka	Zabezpieczenie przed arytmia	Oslabienie arytmia ***	Śmiertelność
		procent	procent	procent
Kontrola		0	0	80
Etanol	3 g/kg	0	0	80
Neo-Gilurytmał	10 mg/kg	20	40*	55
Neo-Gilurytmał	15 mg/kg	30*	40*	60
Neo-Gilurytmał	20 mg/kg	50*	40*	50
+ Etanol + Neo-Gilurytmał	+ 3 g/kg + 10 mg/kg	0	70	90**
+ Etanol + Neo-Gilurytmał	+ 3 g/kg + 15 mg/kg	10	70	90**
+ Etanol + Neo-Gilurytmał	+ 3 g/kg + 20 mg/kg	40% zwierząt pada po łącznym podaniu etanolu i Neo-Gilurytmału		

\* różnica znamienna statystycznie w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej 0,9% NaCl

\*\* różnica znamienna statystycznie w porównaniu do grupy otrzymującej Neo-Gilurytmał

\*\*\* objawy arytmii w postaci bradykardii i/lub bloku przy braku skurczów przedwczesnych komorowych.

**Tabela 2.** Wpływ etanolu na działanie przeciwaritmiczne Neo-Gilurytmalu w modelu arytmii akonitynowej u szczura uzależnionego przy podaniu wielokrotnym

Arytmogen: akonityna - 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v.

Czas podania: Neo-Gilurytmal = 5 dni

etanol = 5 dni

N = 10-12

	Dawka	Zabezpieczenie przed arytmia procent	Ostabilenie arytmii *** procent	Śmiertelność procent
Kontrola		0	0	80
Etanol	9 g/kg	0	20	70
Neo-Gilurytmal	10 mg/kg	36,4*	18,2	9,1*
Neo-Gilurytmal	15 mg/kg	16,7	50*	66,7
+Etanol Neo-Gilurytmal	9 g/kg 10 mg/kg	0**	81,8**	81,8**
+Etanol Neo-Gilurytmal	9 g/kg 15 mg/kg	8,3	75	66,7

\* różnica znamiennej statystycznie w porównaniu do kontroli otrzymującej 0,9% NaCl

\*\* różnica znamiennej statystycznie w porównaniu do grupy otrzymującej Neo-Gilurytmal

\*\*\* objawy arytmii w postaci bradykardii i/lub bloku przy braku skurczów przedwczesnych komorowych.

**Tabela 3.** Wpływ etanolu na działanie przeciwaritmiczne Neo-Gilurytmalu w modelu arytmii akonitynowej u szczura uzależnionego w okresie abstynencji

Arytmogen: akonityna - 10  $\mu$ g/kg i.v.

Czas podania: 30 minut od podania Neo-Gilurytmalu i w 14-18 godzin od podania ostatniej dawki etanolu

Czas podawania: Neo-Gilurytmal = 5 dni  
etanol = 4 dni

N = 10-12

	Dawka	Zabezpieczenie przed arytmia	Oslabienie arytmii ***	Smiertelnośc
		procent	procent	procent
Kontrola		0	0	80
Etanol	9 g/kg	0	0	54,5
Neo-Gilurytmal	10 mg/kg	36,4 *	18,2 *	9,1 *
Neo-Gilurytmal	15 mg/kg	16,7	50 *	66,7
+ Etanol + Neo-Gilurytmal	+ 9 g/kg + 10 mg/kg	0 **	22,2	33,3
+ Etanol + Neo-Gilurytmal	+ 9 g/kg + 15 mg/kg	20	30	50

\* różnica znamienna statystycznie w porównaniu do kontroli otrzymującej 0,9% NaCl

\*\* różnica znamienna statystycznie w porównaniu do grupy otrzymującej Neo-Gilurytmal

\*\*\* objawy arytmii w postaci bradykardii i/lub bloku przy braku skurczów przedwczesnych komorowych.

Tabela 4. Wpływ Neo-Gilurytmalu na stężenie etanolu w krwi

	Dawka	Stężenie etanolu w krwi w czasie /‰/					
		0,5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
Etanol	3 g/kg	1,7±0,5	2,9±1,0	2,7±0,5	2,0±0,6	1,9±0,2	1,8±0,1
+ Etanol Neo-Gilurytmal	+ 3 g/kg 10 mg/kg	1,9±0,2	2,3±0,2	2,7±0,3	2,4±0,3	2,4±0,2	1,9±0,2
+ Etanol Neo-Gilurytmal	+ 3 g/kg 15 mg/kg	1,6±0,2	1,9±0,3	2,5±0,3	2,7±0,2	2,3±0,2	1,2±0,1
Etanol 13 x	3 g/kg	1,4±0,2	1,6±0,2	1,0±0,4	0,9±0,1	0,8±0,2	0,7±0,3
+ Etanol 13 x Neo-Gilurytmal	+ 3 g/kg 5x 10 mg/kg	1,5±0,3	1,7±0,3	1,3±0,4	0,9±0,2	0,6±0,2	0,5±0,2
+ Etanol 13 x Neo-Gilurytmal	+ 3 g/kg 5x 15 mg/kg	1,5±0,2	1,7±0,2	1,8±0,2	1,7±0,1	1,3±0,3	1,1±0,3



## SUMMARY

The effect ethyl alcohol on the antiarrhythmic action of Neo-Gilurytmal in the aconitine-induced arrhythmia model was studied in rats non-dependent and dependent on ethanol. After single or repeated joint administration of ethanol and Neo-Gilurytmal the antiarrhythmic effect of Neo-Gilurytmal was attenuated. At the same time, an increase in animal mortality was observed, particularly after Neo-Gilurytmal administration in the period of intoxication. No significant effect of Neo-Gilurytmal on ethanol blood concentration was found.

## PIŚMIENNICTWO

1. Anttila M., Tikkanen R., Nieminen L.: Pharmacokinetic studies of the antiarrhythmic drugs ajmaline and N-propylajmaline bitartrate in dogs. *Arzneim.-Forsch* 1978, 1/3, 397-399. 2. Bussmann W.D., Müller E., Hänel H.J., Kaltenbach M.: Orally administered prajmalium bitartrate in acute and chronic ventricular arrhythmias. *Amer.J.Cardiol.*, 1978, 3, 577-583. 3. Majchrowicz E.: Induction of physical dependence upon ethanol and the associated behavioral changes in rats. *Psychopharmacologia*, 1975, 43, 245-254. 4. Negrusz A., Brandys J., Piekoszewski W.: The influence of ethanol on distribution of amitryptiline and nortryptiline in rats. *Die Pharmazie* (in press). 5. Philipsborn G.V.: Zur Wirkung von N-propylajmalinium-hydrogentartrat (NPAB). Spartein-sulfat (Sparteine) und NPAB + Spartein auf das elektrokardiogramm und auf akonitinarhythmien von SIV-ratten. *Arzneim-Forsch.*, 1973, 12, 1729-1733. 6. Raschack M.: Wirkung von ajmalin und seinen therapeutisch verwendeten derivaten N-propylajmalin und dimonochloracetyljalin auf funktionelle refraktärzeit und kontraktionskraft am meerschweinchenvorhof sowie aconitin-arrhythmien an der ratte. *Arzneim-Forsch.*, 1975, 4, 639-641. 7. Szekeres L., Papp Gy.J.: Experimental Cardiac Arrhythmia. *Akademiai Kiado*, Budapest, 1973. 8. Tkaczewski W., Goch J.H., Ryniec A.: Zastosowanie prajmalium w leczeniu zaburzeń rytmu serca. *Pol.Tyg.Lek.*, 1981, 36, 1145-1147. 9. Trusz-Gluzka M., Giec L., Zajac T., Kocot A., Hübner D., Kośmider J.: Wpływ Neo-Gilurytmalu na czynność układu bodźco-twórczo-przewodzącego serca u człowieka. *Kard.Pol.*, 1982, 25, 703-709.