

Z WARSZTATÓW BADAWCZYCH

Elżbieta Czarnecka, Przedziśław Polakowski,
Anna Szadowska, Małgorzata Dzielska-Olczak

INTERAKCJA ALKOHOLU ETYLOWEGO Z AMITRYPTYLINĄ I IMIPRAMINĄ W BADANIACH DOŚWIADCZALNYCH

Przewlekłe stosowanie leków przeciwdepresyjnych stwarza możliwość ich interakcji z alkoholem etylowym u chorych, którzy wbrew zaleceniom lekarskim piją napoje alkoholowe w czasie kuracji antydepresantami. Stwierdzono, że 16 % kobiet i 8 % mężczyzn uzależnionych od alkoholu używa leki antydepresyjne (2). Wyniki dotychczasowych badań interakcji leków przeciwdepresyjnych z etanolem są kontrowersyjne i niewystarczające. W różnych pracach donoszono, że trójcykliczne leki antydepresyjne nasilają działanie etanolu (4, 6, 8, 10, 14, 15) zapobiegają mu (5, 11) lub też nie mają większego wpływu (7, 10, 13). Dlatego też podjęliśmy badania doświadczalne mające dostarczyć informacji na temat interakcji dwóch najczęściej stosowanych leków przeciwdepresyjnych, amitryptyliny i imipraminy, z etanolem w zakresie ośrodkowego układu nerwowego i układu krążenia. W ostrych zatruciach etanolem, a także trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi proponuje się stosowanie fizostygminy (1, 3). W związku z tym postanowiliśmy również ocenić działanie fizostygminy u zwierząt poddanych skojarzonemu działaniu amitryptyliny lub imipraminy i etanolu.

Material i metody

Określono wpływ imipraminy i amitryptyliny na ostrą toksyczność (LD50) i czas trwania snu etanolowego u myszy oraz wpływ skojarzonego podania amitryptyliny lub imipraminy z etanolem na ciepłotę ciała i koordynację ruchową myszy. Amitryptylinę i imipraminę wstrzykiwano dootrzewnowo w dawce 10 mg/kg jednorazowo lub 1 raz dziennie przez 21 dni. W doświadczeniach ostrych etanol wstrzykiwano dootrzewnowo 30 min. po środku przeciwdepresyjnym, a w doświadczeniach przewlekłych - 24 h po ostatnim wstrzyknięciu antydepresantu.

Ponadto zbadano wpływ 21-dniowego podawania amitryptyliny i imipraminy na nasenne i hipotermiczne działanie etanolu u szczurów. Tolerancję na etanol wywoływano zmodyfikowaną metodą Majchrowicza (9).

Oceniono też w doświadczeniach ostrych i przewlekłych na królikach wpływ skojarzonego podawania amitryptyliny i imipraminy z etanolem na czynność bioelektryczną mózgu. W doświadczeniach ostrych wszystkie związki wstrzykiwano dożylnie: etanol 0,8 g/kg, imipraminę 4,5 mg/kg, amitryptylinę 2,5 mg/kg. Leki przeciwdepresyjne podawano 30 min. przed etanolem. W doświadczeniach przewlekłych królikom podawano do picia 19 % roztwór etanolu w dawce 3,75 g/kg, a amitryptylinę (10 mg/kg) i imipraminę (20 mg/kg) wprowadzano dożołądkowo codziennie przez 6 tygodni.

Ocenę skutków interakcji alkoholu etylowego z amitryptyliną i imipraminą w zakresie wpływu na układ krążenia przeprowadzono na królikach w doświadczeniach ostrych i przewlekłych. 10 % roztwór etanolu wstrzykiwano dożylnie przy pomocy mikropompy dozującej w dawkach 0,5 g/kg/h lub 1 g/kg/h w ciągu dwóch godzin. Amitryptylinę wstrzykiwano dożylnie w dawce 0,99 mg/kg, a imipraminę w dawce 1,8 mg/kg. Dawki te stanowią 0,1 LD50 każdego z tych leków. W doświadczeniach ostrych lek przeciwdepresyjny wstrzykiwano jednorazowo równocześnie z rozpoczęciem wlewu etanolu. W doświadczeniach przewlekłych amitryptylinę lub imipraminę podawano 1 raz dziennie przez 21 dni, a wlew roztworu etanolu rozpoczynano po podaniu ostatniej dawki leku przeciwdepresyjnego.

Po upływie 60 min. od chwili wstrzyknięcia leku przeciwdepresyjnego lub rozpoczęcia wlewu etanolu wprowadzano królikom dożylnie

nie roztwór salicylanu fizostygminy w dawce 0,06 mg/kg. Dawka ta odpowiada leczniczym dawkom dla królika wynoszącym po podaniu dożylnym 0,02-0,2 mg/kg (16) i człowieka 0,04-0,06 mg/kg (1, 12).

Rejestrowano: ciśnienie tętnicze, oddech, ośrodkowe ciśnienie żyłne i elektrokardiogram.

Omówienie wyników

Amitryptylina wstrzyknięta jednorazowo lub wielokrotnie nasilała ostrą toksyczność etanolu. Wartość LD₅₀ etanolu u myszy otrzymujących amitryptylinę była statystycznie istotnie mniejsza niż u zwierząt kontrolnych, którym nie podano amitryptyliny. Imipramina nie zmieniała istotnie LD₅₀ etanolu.

Amitryptylina i imipramina podane jednorazowo nasilały wpływ etanolu na koordynację ruchową myszy. Oba środki przeciwdepresyjne podano zarówno jednorazowo jak i wielokrotnie pogłębiały hipotemię etanolową i przedłużały sen etanolowy u myszy.

Amitryptylina i imipramina po wielokrotnym podaniu zapobiegały rozwojowi tolerancji na hipotermiczne działanie etanolu. Imipramina nie zmieniała, a amitryptylina nasilała tolerancję na nasenne działanie etanolu.

Amitryptylina i imipramina wstrzyknięta jednorazowo nie zmieniały wpływu ostrego podania etanolu na zapis EEG u królików. Oba leki, wprowadzane wielokrotnie dożołądkowo królikom pojonym etanolem przez 6 tygodni, nasilały poetanolowe zmiany w zapisie EEG rejestrowanym z układu siatkowatego śródmózgowia. Powodowały także nasilenie zmian w zapisie EEG z tej struktury w okresie abstynencji u królików.

Etanol stosowany królikom w ciągłym wlewie dożylnym powodował obniżenie ciśnienia tętniczego i zwolnienie akcji serca. W dawce 1 g/kg/h etanol zmniejszał ujemne ciśnienie żyłne. W zapisie EKG stwierdzono spłaszczenie załamka T i pojawienie się ujemnych załamek T.

Amitryptylina i imipramina podane jednorazowo lub wielokrotnie powodowały upośledzenie przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i wewnątrzkomorowego. U niektórych królików otrzymujących amitryptylinę obserwowano zaburzenia rytmu serca. Zmiany te nasilały się pod wpływem etanolu, co było silniej wyrażone przy

skojarzonym podaniu amitryptyliny z etanolem niż imipraminy z etanolem.

Fizostygmina powodowała stopniowy wzrost ciśnienia tętniczego i obniżenie ośrodkowego ciśnienia żylnego u królików otrzymujących sam etanol oraz u zwierząt, którym podano etanol równocześnie z jednorazową dawką amitryptyliny lub imipraminy. Zwiększała natomiast upośledzenie przewodnictwa i nasilała zaburzenia rytmu serca występujące w interakcji etanolu z lekami przeciwdepresyjnymi. W grupie zwierząt, które otrzymały etanol, amitryptylinę (wielokrotnie) i fizostygmę, dwa króliki padły.

Wnioski

1. Amitryptylina i imipramina nasilają ośrodkowe działanie etanolu.
2. Etanol nasila upośledzenie przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i wewnątrzkomorowego wywołane amitryptyliną i imipraminą.
3. Skutki interakcji amitryptyliny z etanolem mogą być bardziej niebezpieczne niż imipraminy z etanolem. Amitryptylina w odróżnieniu od imipraminy, nasila ostrą toksyczność etanolu. Skojarzone stosowanie amitryptyliny z etanolem powoduje bardziej niekorzystne zmiany w układzie krążenia niż podawanie imipraminy z etanolem.
4. Fizostygmina korzystnie wpływa na ciśnienie tętnicze podwyższając je w czasie spadku wywołanego etanolem. Może jednak nasilać zaburzenia przewodnictwa i rytmu serca występujące w interakcji etanolu z amitryptyliną i imipraminą.

An experimental study of imipramine and amitryptiline interaction with ethyl alcohol

Summary

Imipramine and amitryptiline interaction with ethanol was examined in the CNS (on mice, rats and rabbits) as well as in the circulatory system (rabbits). The antidepressants under study were administered

once or repeatedly. Both imipramine and amitryptiline were found to enhance the effect of ethanol on the CNS. Interaction between amitryptiline and ethanol may be more dangerous. Since amitryptiline increases acute toxicity of ethanol, when administered jointly with the latter may result in most undesirable changes in the circulatory system. Physostigmine administration increases arterial blood pressure decreased by ethanol, however, it may intensify disorders of heart rhythm conduction occurring in the interaction of ethanol with amitryptiline and imipramine.

tłumaczyła Barbara Mroziak

Bibliografia:

- 1. Aquilonius S. M., Hedstrand V.: *The use of physostigmine as an antidote in tricyclic antidepressant intoxication.* Acta Anaesthesiol. Scand 1978, 22, 40-45.
- 2. Blankfield A.: *Female alcoholics.* Acta Psychiatr. Scand 1989, 79, 355-362.
- 3. Daunderer M.: *Physostigmin als Antidot bei einer Limbetrol-Valium Intoxikation.* Dtsch. Med. Wochenschr. 1978, 103, 1245-1246.
- 4. Halliwell G., Quinton R. M., Williams F. E.: *A comparison of imipramine, chlorpromazine and related drugs in various test involving autonomic functions and antagonism of reserpine.* Br. J. Pharmacol. chemother. 1964, 23, 330-350.
- 5. Hughes F. W., Forney R. B.: *Delayed audiofeedback (DAF) for induction of anxiety.* JAMA, 1963, 17, 556-558.
- 6. Landauer A. A., Milner G., Patman J.: *Alcohol and amitriptyline. Effects on skill related to driving behaviour.* Science 1969, 163, 1467-1468.
- 7. Landauer A. A., Milner G.: *Desipramine and imipramine alone and together with alcohol in relation to driving safety* Pharmakopsychiat. Neuro-Psychopharmacologie, 1971a, 4, 265-275.
- 8. Locket M. F., Milner G.: *Combining the antidepressant drugs.* Br. Med. J. 1965, 1921.
- 9. Majchrowicz E.: *Induction of physical dependence upon ethanol and the associated behavioral changes in rats.* Psychopharmacologia, 1975, 43, 245-254.
- 10. Milner G.: *The effect of antidepressants and "tranquillizers" on the response of mice to ethanol.* Br. J. Pharmacol. 1968, 34, 370-376.
- 11. Milner G., Landauer A. A.: *The effects of doxepin, alone and together with alcohol, in relation to driving safety.* Med. J. Aust. 1973, 1, 837-841.
- 12. Pach I., Miłka A., Macheta A.: *Porównanie skuteczności różnych modeli postępowania leczniczego w ostrym zatruciu alkoholem etylowym.* Stud. Mat. Monogr. IMP Łódź 1983, nr 2/15/, 78-87.
- 13. Patman J., Landauer A. A., Milner G.: *The combined effects of alcohol and amitriptyline on skills similar to motorcar driving.* Med. J. Aust. 1969, 2, 946-949.
- 14. Seppala T., Linnoila

M., Elonen E., Mattila M. J., Maki M.: *Effect of tricyclic antidepressants and alcohol on psychomotor skills related to driving*. Clin. Pharmacol. Ther. 1975, 17, 515-522. -15. Theobald W., Stenger E. G.: *Reciprocal potentiation between alcohol and psychotropic drugs*. Arzneimittel-Forsch. 1962, 12, 531-533. -16. Zapadnjuk I. P., Zapadnjuk V. I., Zacharija E. A.: *Laboratornye zivotnye, ich razvedenie, sodержanie i ispolzovanie v eksperimente*. Gos. Med. Izd. Kier. 1962, s. 349.