

Zakład Farmakologii. Instytut Patologii Klinicznej. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Zdzisław Kleinrok

Tomasz RECHBERGER, Lechosław, TURSKI,
Waldemar TURSKI, Elżbieta WÓJCIK

Wpływ atropiny na antyamfetaminowe działanie flufenazyny

Влияние атропина на противфенаминовое действие флюфеназина

The Influence of Atropine on the Antiamphetaminic Action of Fluphenazine

Długotrwałe stosowanie neuroleptyków, podstawowych leków antypsychotycznych, prowadzi do wystąpienia różnych działań ubocznych, z których w przypadku pochodnych fenotiazyny najważniejsze są objawy parkinsonoidalne (2, 11, 24—29). Niektórzy psychiatrzy przyjmują wystąpienie objawów parkinsonoidalnych jako dowód pełnego działania antypsychotycznego neuroleptyków (12, 13). W celu przeciwdziałania tym objawom próbowano stosować równocześnie z neuroleptykami leki przeciwparkinsonowe (6, 9, 14, 17, 19, 21). Do chwili obecnej nie udało się jednak definitywnie wyjaśnić, czy to łączone leczenie nie zmniejsza efektów antypsychotycznych neuroleptyków.

Niniejsza praca stanowi próbę wyjaśnienia tego zagadnienia w oparciu o ogólnie przyjęte stwierdzenie, że stereotypowe zachowanie się zwierząt, występujące po zastosowaniu związków swoiście pobudzających ośrodkowe struktury dopaminergiczne, jest doświadczalnym modelem psychozy. Posługując się tym modelem, a także metodą odruchów warunkowych, postanowiono zbadać wpływ atropiny, leku stosowanego od lat w leczeniu choroby Parkinsona, na antyamfetaminowe działanie flufenazyny w obu wymienionych testach.

METODYKA

Doświadczenie przeprowadzono na białych szczurach, obojga płci, szczepu Wistar (160—200 g). W pierwszej części doświadczenia zwierzęta podzielono na 17 grup, po 10 zwierząt w każdej. Stereotypię uzyskiwano poprzez podawanie i.p. DL-amfe-

taminy w dawce 10 mg/kg, a jej stopień określano w odstępach 30 min. w ciągu 6 godz., posługując się czterostopniową skalą opisaną przez Janssena i wsp. (15) oraz Del Rio i Fuentsa (8). Pół godziny po podaniu amfetaminy wstrzykiwano zwierzętom i.p. flufenazynę w dawce 0,05 mg/kg samą lub razem z siarczanem atropiny w dawkach: 0,5, 1, 5 i 10 mg/kg. Analogiczne doświadczenie wykonano stosując flufenazynę w dawce 0,2 mg/kg. Ponadto wykonano badanie wpływu wymienionych dawek samej atropiny na stereotypię amfetaminową.

W drugiej części doświadczenia, przeprowadzonej na 50 szczurach podzielonych na 8 grup, badano wpływ amfetaminy w dawce 0,5 mg/kg, flufenazyny w dawce 0,05 mg/kg i atropiny w dawce 1 mg/kg, podawanych oddzielnie lub razem, na powstawanie odruchów warunkowych i na wytworzone odruchy warunkowe, zgodnie z metodą opisaną przez Bättiga (3) oraz Bättiga i wsp. (4, 5). Wymienione substancje stosowano i.p. przez kolejnych 5 dni, 30 min. przed rozpoczęciem doświadczenia. Analogiczne badania wykonano stosując flufenazynę w dawce 0,2 mg/kg.

Niezależnie od tego, w celu określenia wpływu flufenazyny na wytworzone odruchy warunkowe u 6 spośród 12 szczurów z wytworzonym odruchem warunkowym stosowano ten neuroleptyk i.p. w dawce 0,05 mg/kg w 6, 7 i 8 dniu doświadczenia.

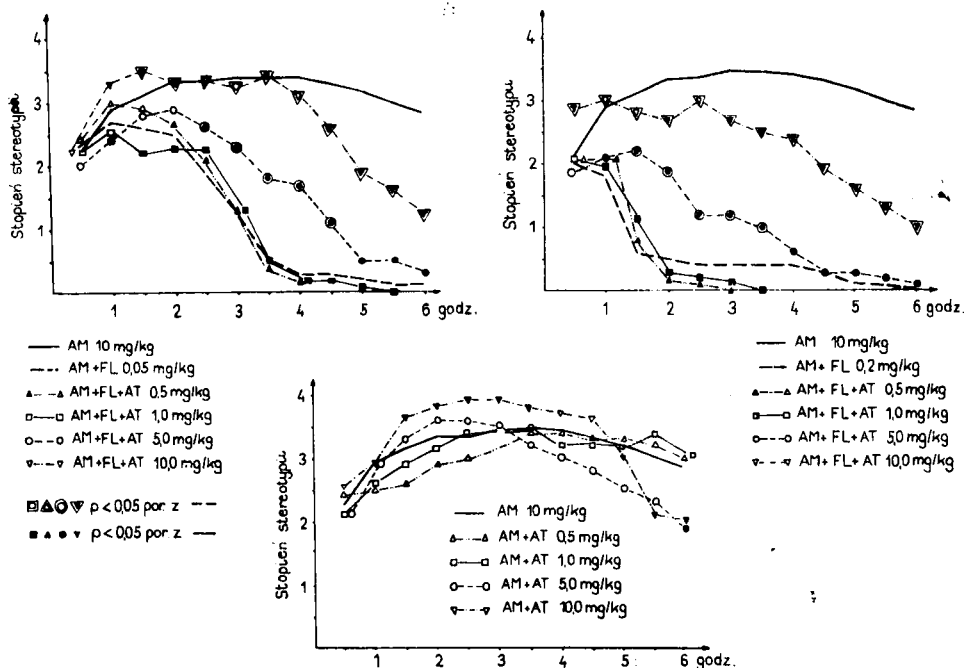
Ponadto określano wpływ flufenazyny na wytworzone odruchy warunkowe u zwierząt kontrolnych oraz poddanych uprzedniemu działaniu amfetaminy w dawce 0,5 mg/kg lub atropiny w dawce 1 mg/kg. Flufenazynę stosowano w 8, 9 i 10 dniu eksperymentu w dawce 0,2 mg/kg i.p.

Uzyskane wyniki zestawiono w postaci średnich i opracowano statystycznie posługując się testem *t* Studenta w modyfikacji Rydygiera (22), a w celu określenia współczynnika korelacji — metodą Fischera i Yatesa (10).

WYNIKI

Amfetamina (10 mg/kg) powoduje wyraźną stereotypię, utrzymującą się przez 6 godz. Flufenazyna w dawce 0,5 mg/kg istotnie skraca czas i stopień nasilenia stereotypii. Równoczesne stosowanie flufenazyny z różnymi dawkami atropiny powoduje proporcjonalnie do zastosowanej dawki zmniejszenie antystereotypowego działania flufenazyny. Podobne efekty występują po zastosowaniu flufenazyny w dawce 0,2 mg/kg. Natomiast sama atropina stosowana w dawkach 0,5, 1 i 5 mg/kg nie wpływa na stereotypię amfetaminową. Jedynie największa dawka atropiny (10 mg/kg) powoduje krótkotrwałe nasilenie stopnia stereotypii (ryc. 1).

Amfetamina przyspiesza wytwarzanie odruchów warunkowych. Flufenazyna i atropina nie wywierają istotnego wpływu na ten typ zachowania. Równoczesne podawanie amfetaminy i flufenazyny osłabia pozytywny wpływ amfetaminy na wytwarzanie odruchów. Atropina nieznacznie hamuje antyamfetaminowe działanie flufenazyny. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami otrzymującymi samą flufenazynę oraz flufenazynę z atropiną, jak też między grupami otrzymującymi samą amfetaminę oraz amfetaminę z atropiną (ryc. 2).



Ryc. 1. Wpływ atropiny na antystereotypowe działanie flufenazyny u szczurów
The influence of atropine on fluphenazine antistereotypic action in rats

Flufenazyna w dawce 0,05 mg/kg wywiera istotnie hamujący wpływ na wytworzone odruchy warunkowe (ryc. 3).

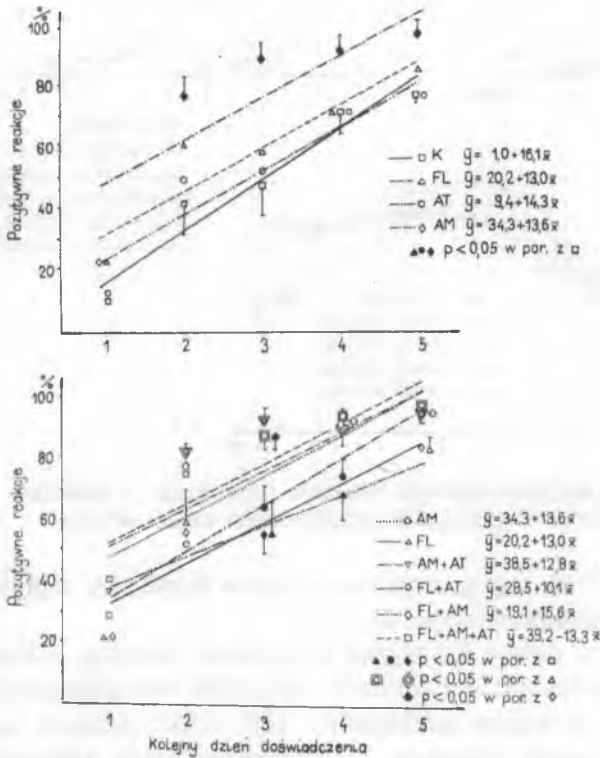
Natomiast flufenazyna w dawce 0,2 mg/kg nieznacznie hamuje, a amfetamina i atropina przyspieszają wytwarzanie odruchów warunkowych. Również flufenazyna hamuje wpływ amfetaminy, przy czym atropina nie osłabia jej antyamfetaminowego działania. Nie stwierdzono też istotnego wpływu atropiny na działanie samej flufenazyny (ryc. 4).

W dawce 0,2 mg/kg flufenazyna wywiera istotnie hamujące działanie na wytworzone odruchy warunkowe u szczurów otrzymujących przez 7 dni zarówno rozpuszczalnik, jak i amfetaminę lub atropinę (ryc. 5).

OMÓWIENIE WYNIKÓW I DISKUSJA

Z przeprowadzonych badań wynika, że atropina wyraźnie hamuje antyamfetaminowe działanie flufenazyny u szczurów, szczególnie w teście stereotypii. Podobne efekty uzyskali inni autorzy stosując atropinę (23) lub w jej miejsce inne leki przeciwparkinsonowe (16). Zatem leki przeciwparkinsonowe wywierają antagonistyczny w stosunku do neuroleptyków wpływ na nigrostriatalne i mezolimbiczne struktury dopaminergicz-

ne mózgu. Potwierdzeniem tego mogą być również badania Sayersa i wsp. (23), którzy wykazali, że atropina zmniejsza istotnie nie tylko kateptogenne działanie haloperidolu, ale również hamuje jego pobudzający wpływ na zawartość głównego metabolitu dopaminy — kwasu homowanilinowego w prążkowie szczura. Wskazuje to na antagonistyczne



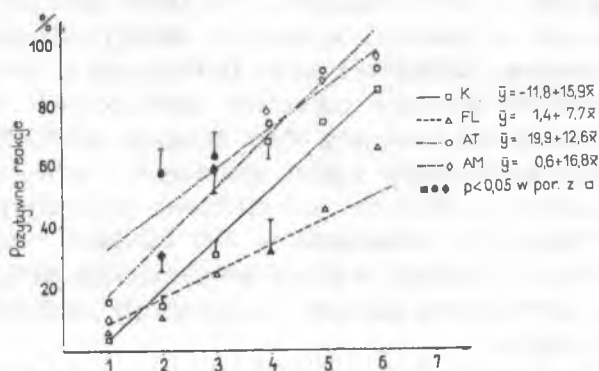
Ryc. 2. Wpływ amfetaminy 0,5 mg/kg, atropiny 1 mg/kg, flufenazyny 0,05 mg/kg na wytwarzanie odruchów warunkowych u szczurów

The influence of amphetamine 0,5 mg/kg, atropine 1 mg/kg, fluphenazine 0,05 mg/kg on the generation of conditional avoidance reflexes in rats

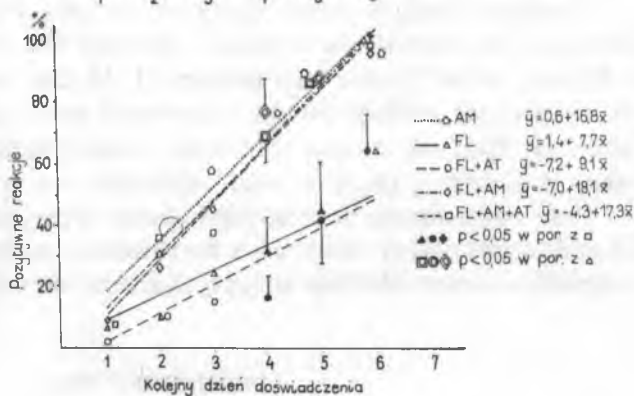


Ryc. 3. Wpływ flufenazyny na wytworzony odruch warunkowy

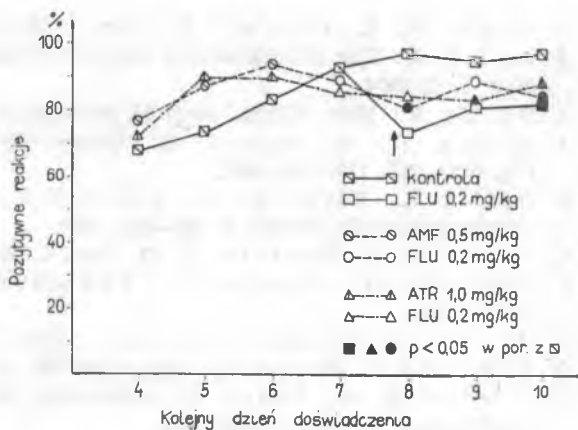
The influence of fluphenazine on previously learned conditional avoidance reflex in rats



Ryc. 4. Wpływ amfetaminy 0,5 mg/kg, atropiny 1 mg/kg, flufenazyny 0,2 mg/kg na wytwarzanie odruchów warunkowych u szczurów
The influence of amphetamine 0,5 mg/kg, atropine 1 mg/kg, fluphenazine 0,2 mg/kg on the generation of conditional avoidance reflexes in rats



Ryc. 5. Wpływ flufenazyny na wytworzone odruchy warunkowe u szczurów
The influence of fluphenazine on previously learned conditional avoidance reflexes in rats



działanie atropiny w stosunku do neuroleptyków nie tylko w testach behawioralnych, ale również w zmianach biochemicznych wywoływanych przez neuroleptyki w strukturach dopaminergicznego mózgu.

Omawiany antagonizm nieco słabiej występuje w przypadku odruchów warunkowych. Fakt ten można tłumaczyć tym, że zakończenia dopami-

nergiczne w korze mózgowej, od której głównie zależy warunkowe zachowanie się zwierząt, są znacznie słabiej reprezentowane aniżeli w ciele prążkowym. Jakkolwiek sama flufenazyna w dawce 0,2 mg/kg wyraźnie hamuje wytwarzanie odruchów warunkowych, to jednak atropina nie wpływa na ten hamujący efekt. Mniejsza dawka flufenazyny (0,05 mg/kg) hamuje pobudzający wpływ amfetaminy na wytwarzanie odruchów warunkowych, a efekt ten jest częściowo znoszony przez atropinę.

Flufenazyna stosowana w obu dawkach również wyraźnie hamuje wytworzone odruchy warunkowe niezależnie od tego, czy zwierzęta, u których wytworzono odruchy, otrzymywały amfetaminę, atropinę czy rozpuszczalnik.

Hamujący wpływ neuroleptyków na odruchy warunkowe po wielokrotnym ich stosowaniu wykazali również Danne skiold - Samsøe i Pedersen (7) oraz inni autorzy (1, 18, 20), którzy stwierdzili ponadto, że podczas wielodniowego stosowania neuroleptyków pojawia się tolerancja. Tym też można tłumaczyć słabiej zaznaczone efekty obserwowane w niniejszej pracy w teście odruchów warunkowych.

Przy równoczesnym stosowaniu neuroleptyków z lekami przeciwparkinsonowymi należy liczyć się z możliwością zmniejszenia przez leki przeciwparkinsonowe efektów antypsychotycznych neuroleptyków.

PIŚMIENNICTWO

1. Anden N. E., Corrodi H.: *Eur. J. Pharmacol.* **11**, 303—308, 1970.
2. Ayd F. J.: *The Phenothiazines and Structurally Related Drugs*, Raven Press, New York 1974.
3. Bättig K.: *Helv. Physiol. Acta* **15**, 251—278, 1957.
4. Bättig K., Granjean E.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol.* **231**, 119—132, 1957.
5. Bättig K., Kleinrok Z., Schumacker H., Grandjean E.: *Psychopharmacologia (Berlin)* **1**, 469—481, 1960.
6. Cahan R. B., Parrish D. D.: *Am. J. Psychiat.* **116**, 1022—1023, 1960.
7. Danne skiold - Samsøe P., Pedersen V.: *Psychopharmacology* **57**, 9—14, 1976.
8. Del Rio J., Fuentes J. A.: *Eur. J. Pharmacol.* **8**, 73—78, 1969.
9. Eckmann F.: *Therapie der Gegenwart* **102**, 349—356, 1963.
10. Fischer R. A., Yates F.: *Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen*, 6 Auflage, J. R. Geigy, Basel 1960.
11. Fleischkauer J.: *Arzneimittel — Forsch.* **26**, 1—2, 1976.
12. Forrest F. M.: *The Phenothiazines and Structurally Related Drugs*. Raven Press, New York 1974.
13. Haase H. J.: *Dtsch. Med. Wschr.* **88**, 505—514, 1963.
14. Heinrich K., Richert J.: *Nervenarzt* **31**, 128—133, 1960.
15. Janssen P. A. J., Niemegeers C. J. E., Schellkens K. H. L., Lenaerts F. M.: *Arzneimittel — Forsch.* **17**, 841—854, 1967.

16. Kleinrok Z., Ossowska G.: *Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D* **34**, 347—351, 1979.
17. Mandel W., Oliver W. A.: *Am. J. Psychiat.* **118**, 350—351, 1961.
18. Niemegeers C. J. E., Verbruggen F. J., Janssen P. A. J.: *Psychopharmacologia (Berlin)* **24**, 359—361, 1972.
19. Orlov P., Kasparian G., Di Mascio A., Cole J. O.: *Arch. Gen. Psychiat.* **25**, 410—412, 1971.
20. Plech A., Herman Z. S., Wierzbicki A.: *Acta Med. Pol.* **16**, 225—228, 1975.
21. Poldinger W.: *Praxis* **51**, 73—78, 1962.
22. Rydygier J.: *Pol. Tyg. Lek.* **25**, 739—747, 1947.
23. Sayers A. C., Burki H. R., Ruch W., Asper H.: *Psychopharmacologia (Berlin)* **51**, 15—22, 1976.
24. Schiele B. C., Gallant D., Simpson G., Gerdner E. A., Cole J., Crant G., Chase T., Ayd F., Levine J., Ochota L.: *Arch. Gen. Psychiat.* **28**, 463—467, 1973.
25. Villeneuve A., Boszormenyi Z.: *Lancet* **1**, 353—354, 1970.
26. Wachsmuth R.: *Med. Klin.* **56**, 396—398, 1961.
27. Wasik A.: *Neurol. Neurochir. Psychiat. Pol.* **15**, 917—920, 1965.
28. Wasik A., Guzowski K.: *Neurol. Neurochir. Psychiat. Pol.* **16**, 699—702, 1966.
29. Witkowska-Roszka J.: *Neurol. Neurochir. Psychiat. Pol.* **15**, 911—915, 1965.

Otrzymano 4 XII 1978.

РЕЗЮМЕ

В исследованиях проведенных на крысах Вистар доказано, что атропин (0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг, 5,0 мг/кг и 10,0 мг/кг) отчетливо тормозит противфенаминовое (10,0 мг/кг) действие флюфеназина (0,05 мг/кг и 0,2 мг/кг) в тесте стереотипии. Этот эффект зазначен слабее или вообще не выступает в случае оборонительных рефлексов.

Из проведенных исследований делается вывод, что при совместном применении невролептиков с противпаркинсоновыми средствами надо иметь в виду возможность уменьшения противпаркинсоновыми средствами антипсихотических эффектов невролептиков.

SUMMARY

In studies performed on Wistar rats it has been ascertained that atropine in doses of 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg administered i.p. definitely reduces the antiamphetamine (10 mg/kg i.p.) effect of fluphenazine (0.05 mg/kg, 0.2 mg/kg i.p.) in stereotypy test. This effect is weaker or there is a lack of it in case of an influence on the conditional avoidance reflex. From the performed studies it may be concluded that in the case of a simultaneous administration of neuroleptics and anti-parkinsonic drugs a possibility of reducing the antipsychotic effects of neuroleptics by anti-parkinsonic drugs should be taken into account.

