

Katedra i Zakład Farmakologii. Wydział Lekarski. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: doc. dr Zdzisław Kleinrok

Zdzisław BORZEŃKI, Zdzisław KLEINROK,
Wiesława MŁYNARCZYK-GÓRAL

Wpływ pochodnych butyrofenonu na poziom 5-hydroksytryptaminy w mózgu szczurów normalnych oraz poddanych działaniu nialamidu

Влияние дериватов бутирофенона на уровень 5-гидрокситриптамина в мозгу
нормальных и подвергнутых действию ниаламида крыс

The Influence of Butyrophenone Derivatives on the Level of 5-hydroxytryptamine
in the Normal Rat Brain and in the Rat Brain after Nialamide Pretreatment

Wprowadzenie do leczenia leków neuroleptycznych pozwoliło na skuteczne leczenie chorób psychicznych. Jednakże należy stwierdzić, że na temat mechanizmu ich działania wiemy żenująco mało. Ogólnie przyjmuje się, że ich działanie związane jest z zaburzeniem czynności mediatorów w ośrodkowym układzie nerwowym. Wśród neuroleptyków najsilniejsze działanie wywierają pochodne butyrofenonu oraz pochodne fenotiazyny. Ich działanie jest zasadniczo bardzo podobne, a różnice dotyczą przede wszystkim działań ubocznych (20). Stwierdzono jednak pewne różnice działania czołowych przedstawicieli tych grup na metabolizm aromatycznych monoamin, mianowicie chloropromazyna silniej niż haloperidol wpływa na poziom 5-hydroksytryptaminy (5-HT), zmniejszając w odróżnieniu od haloperidolu ilość wydalanego z moczem kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) (5). Również pochodne fenotiazynowe odznaczają się silniejszą niż pochodne butyrofenonu aktywnością antyadrenergiczną (6, 9, 10, 18). Obie grupy leków powodują podwyższenie poziomu metabolitów amin katecholowych w mózgu, podczas gdy poziom monoamin pozostaje niezmienny.

Równoczesne zastosowanie chloropromazyny lub haloperidolu z inhibitorami oksydazy monoaminowej powoduje znaczny wzrost poziomu normetanefryny i metoksytryptaminy w mózgu szczurów (15). Mechanizm tego działania jest prawdopodobnie związany z blokującym wpływem tych leków na receptory adrenergiczne, w wyniku czego, na zasadzie sprzężenia zwrotnego, dochodzi do zwiększonej syntezy amin katecholowych (12). Nyback i wsp. (14) stwierdzili zwiększoną akumulację dopaminy u myszy po podaniu chloropromazyny lub haloperidolu, przy czym ten ostatni przyspieszał również znikanie dopamin z mózgu.

Nie wiele natomiast jest prac poświęconych wpływowi neuroleptyków grupy fenotiazyny i butyrofenonu na poziom 5-hydroksytryptaminy w mózgu zwierząt

doświadczalnych. W związku z tym celem niniejszej pracy jest zbadanie wpływu haloperidolu, benperidolu i droperidolu na poziom 5-hydroksytryptaminy w mózgu szczurów normalnych oraz poddanych działaniu inhibitora oksydazy monoaminowej.

MATERIAŁ I METODYKA

Doświadczenia przeprowadzono na białych szczurach szczepu Wistar obojga płci o ciężarze ciała wahającym się w granicach 120—170 g. Zwierzęta podzielono na cztery grupy. Grupa kontrolna i grupa zwierząt, które otrzymały nialamid, liczyła po 24 szczury, zaś pozostałe grupy po 8 zwierząt dla każdego związku. Pochodne butyrofenonu tj. haloperidol, benperidol i droperidol (prod. Janssen Pharmaceutica, Beerse) stosowano dootrzewnowo w dawkach 2 mg/kg 1 godzinę przed zabiciem. Inhibitor MAO nialamid (nuredal-Vereinigte Heil und Nahrungsmittelwerke, Budapest), podawano dootrzewnowo w dawkach 100 mg/kg 18 godzin przed zabiciem. Zwierzęta grupy kontrolnej otrzymywały wstrzyknięcia takich samych objętości roztworu chlorku sodowego. Szczury zabijano przez dyslokację rdzenia kręgowego. Mózgi homogenizowano, a poziom 5-hydroksytryptaminy oznaczano w całym mózgu metodą Anden-Magnussona (3). Poziom kwasu 5-hydroksyindolooctowego w mózgu oznaczano metodą Scapagniniego (16), jedynie u zwierząt, które otrzymały iniekcje haloperidolu. Uzyskane wyniki zestawiono w postaci średnich i opracowane statystycznie posługując się t-testem Studenta.

WYNIKI

Badane pochodne butyrofenonu, tj. haloperidol, benperidol i droperidol stosowane w dawce 2 mg/kg i.p. nie wywierają wpływu na poziom 5-hydroksytryptaminy w mózgu. W przeciwieństwie do tego nialamid podany dootrzewnowo w dawce 100 mg/kg powoduje wyraźny statystycznie wysoce istotny wzrost poziomu tej aminy w mózgu (62%). Równoczesne podawanie obu stosowanych związków powoduje jeszcze większy około 2-krotny wzrost poziomu 5-hydroksytryptaminy, przy czym różnice między grupą otrzymującą wyłącznie nialamid oraz grupą otrzymującą nialamid i haloperidol lub benperidol są statystycznie istotne, a w przypadku droperidolu stwierdzona różnica mieści się na granicy statystycznej istotności. Szczegółowe dane liczbowe uwzględniające uzyskane wyniki zestawiono w tabeli. Haloperidol zastosowany w dawce 2 mg/kg nie zmieniał poziomu kwasu 5-hydroksyindolooctowego w mózgu.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Neuroleptyki z grupy fenotiazyn i butyrofenonów wywierają wpływ na przemianę katecholamin w ośrodkowym układzie nerwowym (17). Carlsson i wsp. (4) wykazali, że chloropromazyna i haloperidol powodują wzrost metabolitów katecholamin. Anden (1) oraz wsp. (2) stwierdzili, posługując się metodami histochemicznymi, istnienie specy-

ficznych neuronów 5-hydroksytryptaminowych odpowiedzialnych prawdopodobnie za akumulację 5-hydroksytryptaminy w mózgu. Anderson i wsp. (2) wykazali, że haloperidol zmienia poziom katecholamin w neuronach centralnych. Natomiast Maj i Żebrowska (13) wykazali, że kataleptyczne działanie haloperidolu u szczurów jest znoszone przez następowe zastosowanie DOPA.

Tab. 1. Wpływ haloperidolu, benperidolu i droperidolu na wyrażony w mikrogramach/gram świeżej tkanki poziom 5-HT w mózgu szczurów normalnych oraz poddanych działaniu nialamidu

The influence of haloperidol, benperidol and droperidol on 5-HT level in the normal rat brain and in the rat brain pretreated with nialamide, expressed in micrograms/gram of fresh tissue

Grupa	Liczba zwierząt w grupie	Stosowano i.p. w dawce		Poziom w mózgu w mikrogramach/gr świeżej tkance po:		
		nialamid 100mg/kg	pochodne butyrofenonu 2 mg/kg	haloperidolu $\bar{x} \pm F$	benperidolu $\bar{x} \pm F$	droperidolu $\bar{x} \pm F$
I	24	—	—	0,690±0,03	0,690 ± 0,03	0,690 ± 0,03
II	3×8	—	+	0,710±0,03	0,660 ± 0,03	0,720 ± 0,08
III	24	+	—	1,120±0,04	1,120 ± 0,04	1,120 ± 0,04
IV	3×8	+	+	1,260±0,04	1,390 ± 0,06	1,430 ± 0,15

p I/II	< 0,7	< 0,05	< 0,05
p I/III	< 0,001	< 0,001	< 0,001
p I/IV	< 0,001	< 0,001	< 0,01
p II/IV	< 0,001	< 0,001	< 0,01
p III/IV	< 0,05	< 0,01	< 0,1

Wyniki uzyskane w naszej pracy wykazują, że dootrzewnowe podanie pochodnych butyrofenonu nie wpływa na poziom 5-hydroksytryptaminy i kwasu 5-hydroksyindolooctowego, natomiast wyraźnie zwiększa poziom tej aminy w mózgu, podwyższony uprzednim podaniem nialamidu. Mechanizm tego działania można tłumaczyć bądź przez potęgujący wpływ butyrofenonów na hamujące działanie nialamidu na oksydazę monoaminową, bądź przez zwiększenie pod wpływem butyrofenonów biosyntezy 5-hydroksytryptaminy lub też przez hamujący wpływ butyrofenonów na uwalnianie 5-hydroksytryptaminy przez komórkę. Zatem zablokowanie oksydazy monoaminowej powoduje wyraźne różnice poziomu 5-HT w mózgu. Działanie to występuje nie tylko po dootrzewnowym podaniu pochodnych butyrofenonu, ale i po wprowadzeniu ich do ko-

mory bocznej mózgu (11). Zwraca tu uwagę stwierdzona również w naszej pracy różnica siły działania poszczególnych pochodnych butyrofenonu, z których najsilniejszym działaniem odznacza się haloperidol, słabszym benperidol, a najsłabszym droperidol. Badania Guldberga i wsp. (8) wykazują, że chloropromazyna, bardzo zbliżona pod względem farmakologicznych własności do butyrofenonów, powoduje wzrost poziomu kwasu 5-hydroksyindolooctowego w płynie mózgowo-rdzeniowym psów. Może to świadczyć o wzmożonej syntezie 5-HT pod wpływem chloropromazyny. Hamując bowiem rozpad 5-HT uzyskuje się zwykle obniżenie poziomu 5-HIAA, jednego z najważniejszych metabolitów 5-hydroksytryptaminy (19). Z drugiej strony równoczesne zastosowanie inhibitora oksydazy monoaminowej oraz leku wywierającego blokujący wpływ na receptor powoduje na zasadzie sprzężenia zwrotnego przyspieszenie biosyntezy mediatora oraz wzrost poziomu jego metabolitów. Ostatnio Falck i wsp. (7) stwierdzili, że kilkudniowe podawanie haloperidolu powoduje obniżenie poziomu mózgowych katecholamin, co autorzy ci tłumaczą aktywną blokadą błony komórkowej przez ten lek. Być może, że w naszym przypadku chodzi również o utrudniony rozpad gromadzącej się 5-hydroksytryptaminy.

PIŚMIENICTWO

1. Anden N-E.: *Ann. Med. Exp. Fenn.* **46**, 361, 1968.
2. Anden N-E., Dahlstrom A., Fuxe K., Hokfelt T.: *Acta Physiol. Scand.* **68**, 419, 1966.
3. Anden N-E., Magnusson T.: *Acta Physiol. Scand.* **69**, 87, 1967.
4. Carlsson A., Lindqvist M.: *Acta Pharmacol. (Kbh)* **20**, 140, 1963.
5. Cazullo C. L., Mangoni A.: *Neuro-Psycho-Pharmacology*, wyd. H. Brill. Exc. Med. Found. Amsterdam, str. 1024, 1967.
6. Dresse A., Mayer R.: *Biochem. Pharmacol.* **14**, 1129, 1965.
7. Falck B., Nordgren L., Rosengren E.: *Int. J. Neuropharm.* **8**, 631, 1969.
8. Guldberg H. C., Yates C. M.: *Brit. J. Pharmac. Chemother.* **33**, 457, 1968.
9. Himwich W., Glisson S.: *Int. J. Neuropharm.* **6**, 329, 1967.
10. Janssen P. A. J., Niemegeers C. J. E., Schellekens K. H. L., Lenaerts F. M.: *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 841, 1967.
11. Kleinrok Z., Borzęcki Z.: *Dissert. Pharm. Pharmacol.* w druku 1970.
12. Lavery R., Sharman D. F.: *Brit. J. Pharmacol.* **24**, 759, 1965.
13. Maj J., Zebrowska I.: *Dissert. Pharm. Pharmacol.* **17**, 5, 1966.
14. Nyback H., Borzęcki Z., Sedvall G.: *Eur. J. Pharmacol.* **4**, 395, 1968.
15. Roos B.: *Pharm. Pharmacol.* **17**, 820, 1965.
16. Scapagnini U., Vandenbroeck R., Schaepdryver A.: *Biochem. Pharmacol.* **18**, 938, 1969.
17. Sharman D. F.: *Brit. J. Pharmacol. Chemother.* **28**, 153, 1966.

18. Tadeschi D. H.: Neuro-Psycho-Pharmacology, wyd. H. Brill. Exc. Med. Found. Amsterdam str. 146, 1967.
19. Valzelli L., Garattini S.: Advances in Pharmacology vol. 68, Academic Press inc. N. Y. 1968.
20. Vetulani J.: Post. Hig. i Med. Dośw. 5, 23, 1969.

Otrzymano 15 VI 1970.

РЕЗЮМЕ

Дериваты бутирофенона (галоперидол, бенперидол и дроперидол), применяемые внутривенно в дозе 2 мг/кг, не влияют на уровень 5-гидрокситриптамина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в мозгу крыс. Ниаламид, применяемый также внутривенно в дозе 100 мг/кг, вызывает отчетливый и статистически высокий рост уровня этого амина. Большее повышение уровня 5-гидрокситриптамина наблюдается при одновременном применении ниаламида и дериватов бутирофенона. Проведенные исследования доказывают, что дериваты бутирофенона влияют на изменение уровня 5-гидрокситриптамина в мозгу крыс, подвергнутых действию ниаламида. Механизм этого действия можно объяснить инактивацией MAO бутирофенонами, сложным освобождением 5-гидрокситриптамина из клеток или повышенным синтезом 5-гидрокситриптамина после одновременного введения с ингибиторами MAO.

SUMMARY

Butyrophenone derivatives (haloperidol, benperidol and droperidol) administered intraperitoneally in the dose of 2 mg/kg do not influence the level of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindol-3-acetic acid in the rat brain. Contrary to that, nialamid also applied intraperitoneally in the dose of 100 mg/kg causes a marked and statistically significant increase in the level of this amine. A greater increase in the 5-hydroxytryptamine level can be seen with the parallel administration of nialamide and the butyrophenone derivatives. The experiments carried out indicate that the examined butyrophenone derivatives influence the level of 5-hydroxytryptamine in the rat brain after nialamide pretreatment. The mechanism of this action can be attributed to the inactivating influence of butyrophenone derivatives on MAO, to the setting back of 5-hydroxytryptamine depletion from the cell stores, or to the increased biosynthesis of 5-hydroxytryptamine after the simultaneous application with a MAO inhibitor.

Papier druk. sat. III kl. 80 g
Annales UMCS Lublin 1970
800 + 60 egz. A-7

Format 70 × 100
Lub. Zakł. Graf. Lublin, Unicka 4
Manuskrypt otrzymano 7.I.1971

Druku str. 5
Zam. 53. 7.I.71
Data ukończenia 20.X.1971
