

Zakład Farmakodynamiki. Instytut Patologii Klinicznej. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: doc. dr hab. Romuald Langwiński

Sylvia FIDECKA, Romuald LANGWIŃSKI

Neuroleptyki o przedłużonym działaniu a analgezja

Невролептики с пролонгированным действием и аналгезия

The Long-acting Neuroleptics and Analgesia

Obecnie do lecznictwa wprowadza się leki o przedłużonym działaniu. Są one wygodne w stosowaniu, tak ambulatoryjnym, jak i klinicznym, a ponadto utrzymują przez dłuższy okres stały poziom aktywnej substancji we krwi. Po zastosowaniu leków antypsychotycznych o przedłużonym działaniu stwierdzono dużą poprawę u 75% pacjentów cierpiących na przewlekłą schizofrenię; efekt ten utrzymywał się średnio 2—3 tygodnie (13).

Neuroleptyki o przedłużonym działaniu uzyskano w wyniku estryfikacji kwasami tłuszczowymi „klasycznych” neuroleptyków. Badania farmakologiczne dotyczące tych połączeń prowadzono używając testu hamowania stereotypii amfetaminowej i wymiotów po apomorfynie oraz potęgowania działania nasennego i katalепtycznego (1, 7). Metody badań farmakologicznych neuroleptyków o przedłużonym działaniu odbiegają od badań leków o krótkim działaniu, w związku z tym nadal poszukuje się odpowiednich testów. Ponieważ neuroleptyki (głównie niektóre pochodne fenotiazyny) wykazują działanie przeciwbólowe u ludzi (10) i u zwierząt (14), a także posiadają działanie hipotermiczne, postanowiono zbadać, czy ich połączenia estrowe będą posiadały to działanie. Dotychczas nie zajmowano się przeciwbólowymi efektami neuroleptyków o przedłużonym działaniu. Dodatkowo prześledzono ich działanie antagonistyczne w stosunku do stereotypii amfetaminowej oraz zdolność do wywoływania katalепsj.

METODYKA

Poddano badaniom dwa neuroleptyki o przedłużonym działaniu: ester flufenazynowy kwasu kaprynowego (Moditen-Depo) i ester pipotiazynowy kwasu palmitynowego (19552 R.P.). Doświadczenia prowadzono na samcach białych szczurów szczerpu Wistar (140—180 g) i samcach białych myszy (18—22 g). Badane neuroleptyki podawano podskórną w roztworach olejowych. Długość doświadczenia zależna była od zastosowanej dawki, a badania prowadzono do chwili zaniku działania danej substancji. Co 24 ± 1 godz. przeprowadzano pomiary ciepłoty ciała zwię-

rząt oraz ich reaktywności na termiczny bodziec bólowy. W czasie prowadzenia badań część zwierząt (3×5 szczurów) poddawano działaniu siarczanu d-amfetaminy (8 mg/kg i.p.) i obserwowano wpływ badanych połączeń estrowych na stereotypię amfetaminową.

Wpływ neuroleptyków na reaktywność na termiczny bodziec bólowy przebadano przy użyciu „gorącej płytki”, wg nieznacznie zmodyfikowanej metody E d d y i L e i m b a c h a (4).

Wpływ neuroleptyków na ciepłotę ciała przebadano przy pomocy termometru termistorowego produkcji Zakładów Aparatury Naukowej Politechniki Poznańskiej. Doświadczenia przeprowadzono w pomieszczeniach o możliwie stałej temperaturze (ok. +19°C), na grupach po 10 zwierząt. Za ciepłotę wyjściową przyjmowano średnią otrzymaną z trzech pomiarów (co pół godz.) przed podaniem badanych związków lub rozpuszczalnika.

Wpływ badanych substancji na stereotypię amfetaminową określano na szczurach (po 5 zwierząt w grupie), które były 4, 11, 18, 25 i 32 dni pod ich wpływem. Siarczan d-amfetaminy podawano dootrzewnowo w dawce 8 mg/kg i oceniano zachowanie się każdego zwierzęcia wg 4-stopniowej skali. Stereotypię oceniano co pół godz. przez 2,5 godz. od chwili podania amfetaminy.

Wywoływanie katalepsji i ptozy przez Moditen-Depo oceniano na szczurach (po 5 zwierząt w grupie) przy użyciu 6 testów katalepsji (12), a ptozę wg skali 0—4 wprowadzonej przez R u b i n a i wsp. (11). Uzyskane wyniki liczbowe opracowano statystycznie przy użyciu testu *t* Studenta.

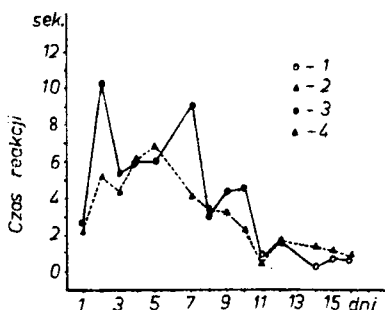
WYNIKI

Reaktywność zwierząt na termiczny bodziec bólowy

Zastosowanie Moditenu-Depo w dawce 10 mg/kg powodowało statystycznie istotne przedłużenie czasu reakcji na bodziec bólowy u szczurów w 2, 3, 4, 10 i 11 dniu badania, a u myszy od 2 do 11 dnia prowadzenia eksperymentu. Neuroleptyk 19552 R.P. podany w tej samej dawce nie wpływał na czas reakcji zwierząt na termiczny bodziec bólowy.

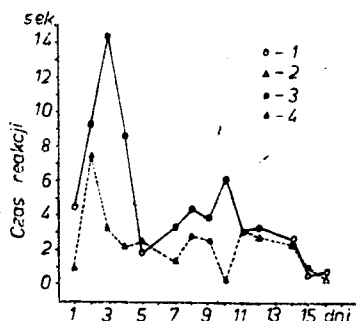
Oba badane połączenia podane w dawce 20 mg/kg przedłużały statystycznie istotnie czas reakcji szczurów na bodziec bólowy od 1 do 10 dnia badania (ryc. 1). Czas reakcji myszy poddanych działaniu Moditenu-Depo (20 mg/kg) uległ statystycznie istotnemu wydłużeniu od 2 do 12 dnia badania. Zastosowany neuroleptyk 19552 R.P. (20 mg/kg) statystycznie istotnie przedłużał ten czas u myszy od 2 do 5 i 8, 9, 11, 12, 14 dnia badania (ryc. 2).

Zastosowanie Moditenu-Depo w dawce 80 mg/kg powodowało statystycznie istotne przedłużenie czasu reakcji na bodziec bólowy od 1 do 9 i 12 dnia badania u szczurów, a przez cały czas prowadzenia doświadczenia (27 dni), z wyjątkiem 4, 18, 19 i 27 dnia u myszy. Podany 19552 R.P. (80 mg/kg) przedłużał ten czas od 2 do 7 dnia badania u szczurów, a przez cały czas prowadzenia eksperymentu (27 dni), z wyjątkiem 16, 19, 24 i 25 dnia u myszy.



Ryc. 1. Wpływ Moditenu-Depo i 19552 R.P. na reaktywność szczurów na termiczny bodziec bólowy; 1 — Moditen-Depo (20 mg/kg s.c.), 2 — 19552 R. P. (20 mg/kg s.c.), 3 i 4 — wyniki statystycznie istotne. Czas reakcji przedstawiono pod postacią różnic w porównaniu do grupy kontrolnej

The influence of Moditen and of 19552 R.P. on the response of the rats to thermal pain stimulus; 1 — Moditen-Depo (20 mg/kg s.c.), 2 — 19552 R.P. (20 mg/kg s.c.). Time of response means differences in comparison with that in control group, 3 and 4 — statistically significant differences of the results



Ryc. 2. Wpływ Moditenu-Depo i 19552 R.P. na reaktywność myszy na termiczny bodziec bólowy; oznaczenia patrz ryc. 1

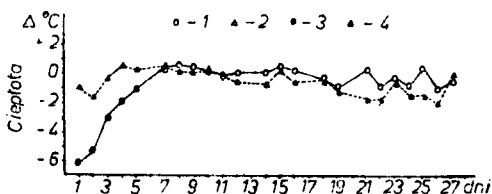
The influence of Moditen-Depo and of 19552 R.P. on the response of the mice to thermal stimulus; for explanation see Fig. 1

Ciepłota ciała zwierząt

Oba badane połączenia stosowane we wszystkich trzech użytych dawkach (10, 20 i 80 mg/kg) nie wpływały na ciepłotę ciała szczurów. Moditen-Depo podany w dawce 10 mg/kg oraz neuroleptyk 19552 R.P. w dawce 10 i 20 mg/kg nie zmieniały ciepłoty ciała myszy. Statystycznie istotne obniżenie ciepłoty ciała myszy stwierdzono po zastosowaniu Moditenu-

Ryc. 3. Wpływ Moditenu-Depo i 19552 R.P. na ciepłotę ciała myszy; 1 — Moditen-Depo (80 mg/kg s.c.), 2 — 19552 R.P. (80 mg/kg s.c.), 3 i 4 — wyniki statystycznie istotne

The influence of Moditen-Depo and of 19552 R.P. on body temperature in mice. 1 — Moditen-Depo (80 mg/kg s.c.), 2 — 19552 R.P. (80 mg/kg s.c.), 3 and 4 — statistically significant differences of the results

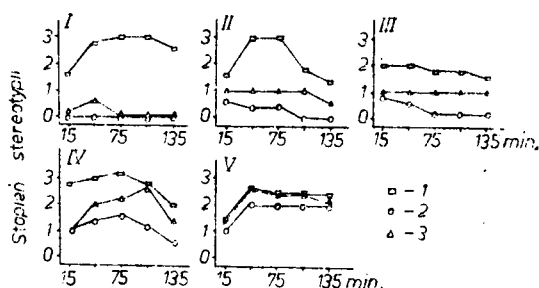


-Depo w dawce 20 mg/kg 1 i 2 dnia pomiarów, a w dawce 80 mg/kg 1, 2, 3, 4 i 5 dnia badania (ryc. 3). Neuroleptyk 19552 R.P. powodował statystycznie istotne obniżenie ciepłoty ciała myszy dopiero w dawce 80 mg/kg 2, 21 i 22 dnia prowadzenia badań.

Stereotypia wywołana podaniem amfetaminy

Wpływ badanych połączeń zastosowanych w dawce 20 mg/kg na stereotypię amfetaminową oceniano dwukrotnie: po 4 i 11 dniach od chwili ich podania. Oba badane połączenia antagonizowały tę stereotypię w większym stopniu po 4 niż po 11 dniach od podania neuroleptyków.

Wpływ Moditenu-Depo i 19552 R.P. podanych w dawce 80 mg/kg na stereotypię amfetaminową badano pięciokrotnie: po 4, 11, 18, 25 i 32 dniach od chwili ich podania (ryc. 4). Najsilniejsze działanie przeciwstereotypowe badanych połączeń stwierdzono po 4 dniach. Moditen-Depo wstrzyknięty w obu badanych dawkach wykazywał wyraźnie silniejsze działanie antystereotypowe w porównaniu do neuroleptyku 19552 R.P.



Ryc. 4. Wpływ Moditenu-Depo i 19552 R.P. na stereotypię amfetaminową (8 mg/kg i.p.) u szczurów; 1 — kontrola (olej rzepakowy + amfetamina), 2 — Moditen-Depo (80 mg/kg s.c.), 3 — 19552 R.P. (80 mg/kg s.c.). Neuroleptyki podawano w ciągu: I — 4 dni, II — 11 dni, III — 18 dni, IV — 25 dni, V — 32 dni

The influence of Moditen-Depo and of 19552 R.P. on amphetamine stereotypy (8 mg/kg i.p.) in the rats; 1 — control (rape oil + amphetamine), 2 — Moditen-Depo (80 mg/kg s.c.), 3 — 19552 R.P. (80 mg/kg s.c.). Administration of neuroleptics during: I — 4 days, II — 11 days, III — 18 days, IV — 25 days, V — 32 days

Katalepsja i ptoza

Podskórne zastosowanie Moditenu-Depo w dawce 160 mg/kg powodowało wystąpienie u szczurów objawów katalepsji i ptozy. Przez pierwsze 8 dni prowadzenia badań obserwowano katalepsję, utrzymującą się powyżej 50% w porównaniu do maksymalnie możliwej; przez następne 3 ty-

godnie powyżej 25%. Równolegle do katalepsji oceniano ptozę. Przez pierwsze 2 dni obserwacji ptoza utrzymywała się odpowiednio na poziomie 3 i 3,6 stopnia, w pozostałych 30 dniach uległa zmniejszeniu i wartość jej wahała się w granicach 1 stopnia.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Pierwsze badania laboratoryjne i kliniczne nad połączeniami estrowymi kwasów tłuszczowych z neuroleptykami rozpoczęto w początkach lat 60. W publikowanych pracach zajmowano się między innymi połączeniami estrowymi pochodnych fenotiazyny — flufenazyną (1, 2, 3, 9), pipotiazyny (7, 8) czy pochodną tioksantenu — flupentiksolem (5). Na podstawie doświadczeń prowadzonych z użyciem połączeń estrowych neuroleptyków znakowanych trytem można przyjąć, że aktywną postacią tych związków jest uwolniony w organizmie przez zhydrolizowanie wiązania estrowego „macierzysty” neuroleptyk (6, 7). Te same badania pozwalają stwierdzić, że prawdopodobnie długotrwałość efektów tych estrów jest spowodowana głównie powolnym uwalnianiem się ich z „dépôt” w miejscu wstrzyknięcia (1, 7).

Odnośnie do siły działania tych związków na ośrodkowy układ nerwowy (O.U.N.) stwierdzono wyraźne hamowanie stereotypii amfetaminowej u szczurów (1, 7) oraz hamowanie wymiotów wywołanych apomorfiną u psów (7) po zastosowaniu estrowych połączeń pipotiazyny. Znaczne przedłużenie reakcji w teście unikania, działanie ochronne przed deksamfetaminową toksycznością u myszy zgrupowanych uzyskano po podaniu enantanu flufenazyny. Natomiast po podaniu tego połączenia w testach na potęgowanie działania (sen, katalepsja) uzyskano jedynie przejściowy wpływ (1).

W niniejszej pracy badano wpływ estru pipotiazynowego kwasu palmitynowego i estru flufenazynowego kwasu kaprynowego na reaktywność zwierząt na bodziec bólowy, ciepłotę ciała, stereotypię amfetaminową oraz zdolność do wywoływania katalepsji. Moditen-Depo we wszystkich stosowanych dawkach (10, 20 i 80 mg/kg) wykazywał statystycznie istotne działanie przeciwbólne u zwierząt. Efekty te były proporcjonalnie silniejsze i dłuższe w miarę zwiększania dawki. Związek ten obniżał statystycznie istotnie ciepłotę ciała jedynie u myszy i to w wyższych dawkach (20 i 80 mg/kg). Neuroleptyk 19552 R.P. wykazywał działanie przeciwbólne w dawkach 20 i 80 mg/kg. Zastosowany w dawkach badanych (z wyjątkiem 80 mg/kg u myszy) nie wpływał na ciepłotę ciała zwierząt. W doświadczeniach tych obserwowano wyraźnie silniejsze działanie Moditenu-Depo w porównaniu do neuroleptyku 19552 R.P., co w całości zostało potwierdzone w badaniach hamowania stereotypii amfetaminowej.

Działanie przeciwstereotypowe obu połączeń ulegało proporcjonalnemu zmniejszaniu w miarę upływu dni prowadzenia eksperymentu, co świadczy o wyczerpaniu się „depozytu” w miejscu wstrzyknięcia. Dodatkowo stwierdzono zdolność Moditenu-Depo do wywoływania katalepsji i ptozy u szczurów.

Na podstawie wykonanych badań można stwierdzić:

1. Moditen-Depo wykazuje silniejsze działanie niż neuroleptyk 19552 R.P., myszy są bardziej wrażliwe na działanie tych połączeń.

2. Test badania wrażliwości na termiczny bodziec bólowy może być użyty do oceny siły i długości działania neuroleptyków o przedłużonym działaniu.

PIŚMIENNICTWO

1. Boissier J. R. i wsp.: *Med. Pharmacol. exp.* **14**, 435—442, 1966.
2. Burke J. C. i wsp.: *Fed. Proc.* **21**, 339, 1962.
3. Ebert A. G., Hess S. M.: *J. Pharmacol.* **148**, 412—421, 1965.
4. Eddy N., Leimbach D.: *J. Pharmacol.* **107**, 385—393, 1953.
5. Jorgensen A. i wsp.: *Acta Pharmacol. et toxicol.* **29**, 339—358, 1971.
6. Julou L.: *Actualités Pharmacologiques*, Paris 1972, 25 série, 23—59, 1972.
7. Julou L. i wsp.: *Thérapie* **28**, 491—499, 1973.
8. Julou L. i wsp.: *V Congrès Mondial de Psychiatrie (Mexico, 28/11—4/12/71)*. Abstracts, No 722, 359.
9. Laffan R. J. i wsp.: *Intern. J. Neuropsychiat.* **1**, 300—306, 1965.
10. Merskey H., Herster R. W.: *Postgraduate Medical Journal* **48**, 594—598, 1972.
11. Rubin B. i wsp.: *J. Pharmacol.* **120**, 125—136, 1957.
12. Simon P. i wsp.: *Thérapie* **24**, 985—995, 1969.
13. Simpson G. M. i wsp.: *Amer. J. Psychiatr.* **121**, 784—787, 1965.
14. Von Lorentz D.: *Arzneim.-Forsch.* **20**, 925—928, 1970.

Otrzymano 12 XII 1979.

РЕЗЮМЕ

Исследовалась активность двух невролептиков с пролонгированным действием — Модитен-Депо и 19552 Р.П. по тесту „hot plate” и по тесту гипотермии у крыс и мышей. Также исследовалась способность этих соединений к зажиманию амфетаминовой стереотипии и к вызыванию катаlepsии у крыс. Полученные результаты доказывают, что исследованные невролептики проявляют противоболевое действие и уменьшают амфетаминовую стереотипию, а также в небольшой степени уменьшают температуру тела животных. Кроме того установлено, что соединение Модитен-Депо действует сильнее и пролонгированно, а применяемый в соответственной дозе вызывает катаlepsию иптозу.

SUMMARY

The activity of two long-acting neuroleptics: Moditen-Depo and 19552 R.P. in the "hot plate" test and hypothermic test in mice and rats was studied. The ability of these compounds to inhibit amphetamine stereotypy and to produce catalepsy in the rats was also tested. These studies showed that both compounds had an analgesic activity and abolished amphetamine stereotypy but slightly decreased body temperature of the animals. It was found that the activity of Moditen-Depo was stronger and more prolonged than that of 19552 R.P. Moreover, Moditen-Depo given in appropriate high dose produced catalepsy and ptosis.

