

Jarosław MATLA, Romuald LANGWIŃSKI

**Wpływ diazepamu na niektóre efekty stosowania morfiny
u myszy i szczurów**

Эффект диазепама на некоторые действия морфина у крыс и мышей

The Effects of Diazepam on Some Actions of Morphine in Mice and Rats

Postęp w badaniach mechanizmu działania pochodnych benzodwazepiny daje możliwość dokładniejszego określenia współdziałania tych leków z analgetykami narkotycznymi. W ślad za odkryciem receptora opiatowego dokonano odkrycia i zdefiniowania receptora benzodwazepinowego. Od dawna postulowano, że przeciwlękowe działanie pochodnych benzodwazepiny polega na ułatwianiu ośrodkowej neurotransmisji kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Jednak stwierdzenie istnienia receptora benzodwazepinowego nie wyjaśniło *per se* mechanizmu tego działania na poziomie molekularnym. W oparciu o szereg danych, Costa i Guidotti (4) przedstawili ostatnio przekonującą hipotezę na temat tego mechanizmu. Opisany przez tych autorów model w znacznym stopniu odpowiada dotychczasowym danym o ośrodkowym wpływie benzodwazepin oraz interakcjach z innymi lekami — również z analgetykami narkotycznymi (12). Jednak, mimo że zagadnienie to ma duże znaczenie praktyczne, dotychczasowe wyniki prac farmakologicznych i klinicznych są nadal niewystarczające, a piśmiennictwo na ten temat zawiera niezbyt liczne i często sprzeczne dane.

Obok doniesień stwierdzających hamowanie hiperaktywności morfinowej u myszy przez związki z grupy benzodwazepiny istnieją prace mówiące o nasilaniu przez te leki działania morfiny u myszy, zarówno w teście ruchliwości, jak i w teście unikania. Oddzielnym zagadnieniem jest powszechne przekonanie o nasilaniu przez benzodwazepiny depresyjnego wpływu opiatów na ośrodkowy układ nerwowy. W badaniach klinicznych stwierdzono, że diazepam, hamując metabolizm metadonu przez mikrosomy wątroby, może nasilać efekty pobudzenia receptora opiatowego u ludzi (10). Jednak również wykazano, że benzodwazepiny nie wpływają na poziom opiatów w osoczu i tkance mózgowej myszy, a dokomorowe podanie morfiny nie zmienia interakcji obserwowanych po podaniu dootrzewnowym (16).

Zacytowane wyżej dane świadczą o braku jednoznacznego poglądu na mecha-

nizm wpływu pochodnych benzodwiazepiny na ośrodkowe działanie analgetyków narkotycznych. Dlatego też w niniejszej pracy podjęto próbę wyjaśnienia tego zagadnienia w oparciu o testy farmakologiczne u myszy i szczurów.

METODYKA

Doświadczenia przeprowadzono na białych myszach szczepu Swiss, samcach, o masie 19—25 g (po 8 zwierząt w grupie) oraz na białych szczurach szczepu Wistar, samcach, o masie 100—140 g (po 6 zwierząt w grupie). Użyto następujących substancji: morfina (chlorowodorek, „Polfa”), etorfina (chlorowodorek, „Reckitt and Colman, Ltd.”), bikukulina („Sigma”), pikrotoksyna („BDH, Ltd.”), diazepam („Polfa”), chlordiazepoksyd („Polfa”) i klonazepam („Polfa”). Morfinę, etorfinę, bikukulinę i pikrotoksynę podawano zwierzętom dootrzewnowo (i.p.) pod postacią roztworów wodnych. Roztwory bikukuliny i pikrotoksyny przygotowywano z dodatkiem 2 kropli 1 N HCl na każde 10 cm³ roztworu. Pochodne benzodwiazepiny podawano podskórnie (s.c.). Chlordiazepoksyd i klonazepam stosowano w rozpuszczalniku użytym do sporządzania ampulek diazepamu. Zwierzęta kontrolne otrzymywały 0,9% roztwór NaCl. Dawki wyrażano w mg/kg odpowiednich soli.

Oceny wpływu badanych związków na ruchliwość spontaniczną u myszy i u szczurów dokonano przez umieszczenie zwierząt na czas 30 min. w klatkach wyposażonych w urządzenie rejestrujące liczbę przecięć promieni świetlnych. Diazepam, bikukulinę i pikrotoksynę podawano 30 min. przed pomiarem. Morfinę podawano 15 min. przed pomiarem, a etorfinę 5 min. przed pomiarem.

Zbadano wpływ benzodwiazepin na toksyczność ostrą morfiny u myszy. Diazepam podawano w dawkach 1, 4 i 16 mg/kg, klonazepam w dawkach 1 i 4 mg/kg, a chlordiazepoksyd w dawkach 4 i 16 mg/kg. Benzodwiazepiny podawano myszom 30 min. przed zastosowaniem morfiny. Objawy toksyczności notowano po upływie 15 min., 0,5, 1, 3, 24 i 48 h od chwili podania morfiny. Grupy badane i kontrolne otrzymywały morfinę jednocześnie w tych samych dawkach. Toksyczność ostrą wyrażano jako LD₅₀ po 24 i 48 h; dawkę tę oznaczano według metody Litchfielda i Wilcoxa. Zwierzętom kontrolnym zamiast benzodwiazepin podawano rozpuszczalnik.

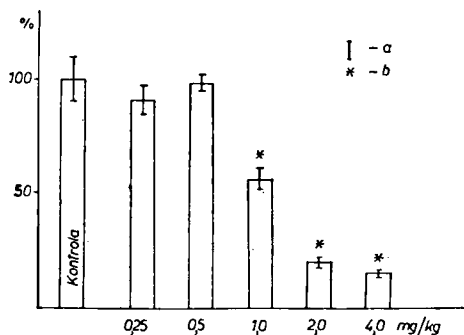
Zbadano również wpływ diazepamu na depresję oddychania wywołaną morfiną u szczurów. Zwierzęta usypiano uretanem etylowym w dawce 1,4 g/kg i.p. Oddychanie rejestrowano przy pomocy bębena Mareya połączonego z rurką tracheotomijną, wprowadzoną do tchawicy. Zapis oddychania rejestrowano na taśmie kimo grafu. Morfinę w dawce 20 mg/kg podawano w postaci roztworu w 0,9% NaCl (0,4 cm³) do żyły szyjnej. Tą samą drogą wprowadzano diazepam w dawce 2 mg/kg, 5 min. przed podaniem morfiny. Zwierzęta kontrolne zamiast diazepamu otrzymywały tę samą objętość (0,4 cm³) rozpuszczalnika. Depresję oddychania oceniano 15 min. po podaniu morfiny. Grupa badana i kontrolna w tym doświadczeniu liczyły po 5 szczurów.

Do opracowania statystycznego wykonanych doświadczeń zastosowano *t* test Studenta.

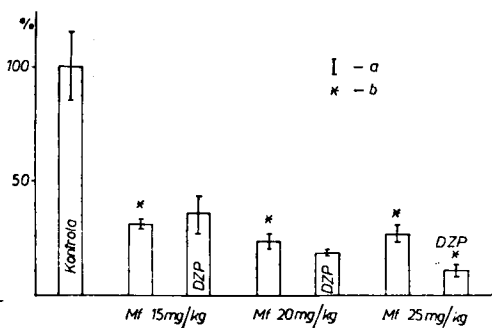
WYNIKI

Diazepam w dawkach 0,25 i 0,5 mg/kg nie wpływał na ruchliwość spontaniczną u szczurów, natomiast w dawkach 1, 2 i 4 mg/kg spowodował statystycznie istotne i zależne od dawki zahamowanie ruchliwości (ryc. 1).

Diazepam w dawce 0,5 mg/kg nasilał depresję ruchliwości wywołaną morfiną w dawce 25 mg/kg, natomiast pozostał bez wpływu na hipoktywność wywołaną morfiną w dawkach 15 mg/kg i 20 mg/kg (ryc. 2).



Ryc. 1. Wpływ diazepamu na ruchliwość spontaniczną u szczurów; a — średni błąd standardowy, b — $p < 0,05$. The effect of diazepam on spontaneous locomotor activity in rats; a — SEM, b — $p < 0,05$.

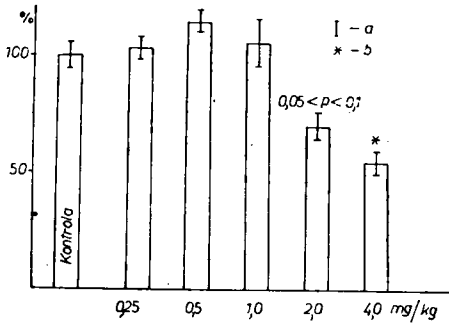


Ryc. 2. Wpływ diazepamu na działanie morfiny w teście ruchliwości spontanicznej u szczurów; Mf — morfina (i.p.), DZP — diazepam (0,5 mg/kg s.c.), a — średni błąd standardowy, b — $p < 0,05$. The effect of diazepam on morphine action in spontaneous locomotor activity test in rats; Mf — morphine (i.p.), DZP — diazepam (0,5 mg/kg s.c.), a — SEM, b — $p < 0,05$.

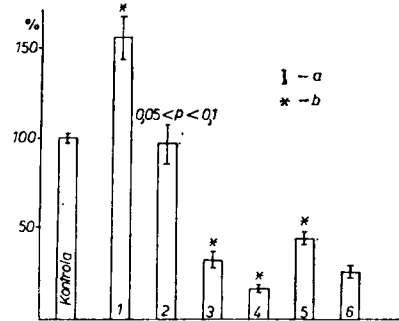
Diazepam zastosowany w dawkach 0,25, 0,5 i 1 mg/kg pozostawał bez wpływu na ruchliwość spontaniczną u myszy. Obniżenie ruchliwości wywołane dawką 2 mg/kg było na granicy istotności, a wywołane dawką 4 mg/kg — istotne statystycznie (ryc. 3).

Morfina zastosowana w dawce 80 mg/kg wywołała istotne podwyższenie ruchliwości spontanicznej u myszy. Hiperaktywność ta była hamowana w sposób zależny od dawki przez uprzednie podanie diazepamu w dawkach, które *per se* nie wpływały na ruchliwość (0,25, 0,5 i 1 mg/kg). Działanie diazepamu było częściowo, lecz statystycznie istotnie hamowane przez bikukulinę (1,5 mg/kg), natomiast wpływ pikrotoksyny (1,5 mg/kg) okazał się statystycznie nieistotny (ryc. 4).

Zahamowanie przez diazepam (1 mg/kg) hiperaktywności wywołanej etorfiną (25 μ g/kg) u myszy było statystycznie nieistotne.



Ryc. 3. Wpływ diazepamu na ruchliwość spontaniczną u myszy; a — średni błąd standardowy, b — $p < 0,05$
The effect of diazepam on spontaneous locomotor activity in mice; a — SEM, b — $p < 0,05$



Ryc. 4. Wpływ diazepamu na hiperaktywność ruchową wywołaną morfina u myszy; 1 — morfina, 2 — morfina+diazepam 0,25 mg/kg, 3 — morfina+diazepam 0,5 mg/kg, 4 — morfina+diazepam 1,0 mg/kg, 5 — morfina+diazepam 1,0 mg/kg+bikuculina 1,5 mg/kg, 6 — morfina+diazepam 1,0 mg/kg+pikrotoksyna 1,5 mg/kg, a — średni błąd standardowy, b — $p < 0,05$
The effect of diazepam on morphine (80 mg/kg) hyperactivity in mice; 1 — morphine, 2 — morphine+diazepam 0.25 mg/kg, 3 — morphine+diazepam 0.5 mg/kg, 4 — morphine+diazepam 1.0 mg/kg, 5 — morphine+diazepam 1.0 mg/kg+bicuculline 1.5 mg/kg, 6 — morphine+diazepam 1.0 mg/kg+picrotoxin 1.5 mg/kg, a — SEM, b — $p < 0,05$

Badane pochodne benzodwazepiny zmniejszyły toksyczność ostrą morfiny u myszy, co wyraża się podwyższeniem wartości LD_{50} w porównaniu do grupy zwierząt, którym nie podano benzodwazepin. Wyniki statystycznie istotne uzyskano po podaniu diazepam w dawkach 4 i 16 mg/kg, klonazepam w dawkach 1 i 4 mg/kg i chlordiazepoksydu w dawce 4 mg/kg. Zmniejszenie toksyczności ostrej morfiny przez diazepam w dawce 1 mg/kg nie było istotne statystycznie. Jedynie chlordiazepoksyd, podany w dawce 16 mg/kg, istotnie statystycznie nasilił toksyczność ostrą morfiny (tab. 1).

Łączne podanie diazepam (2 mg/kg) i morfiny (20 mg/kg) wywołało zmniejszenie częstotliwości oddychania — średnio o $18,8 \pm 3,8$ ruchów oddechowych/min. W grupie zwierząt kontrolnych, którym podano rozpuszczalnik i morfinę (20 mg/kg) liczba oddechów/min. zmniejszyła się średnio o $3,4 \pm 2,0$. Różnica była istotna statystycznie ($p < 0,01$). Po podaniu diazepam i morfiny zanotowano również zmniejszenie amplitudy

Tab. 1. Wpływ diazepamu, klonazepamu i chlorodiazepoksydu na toksyczność ostrą morfiny u myszy

The effect of diazepam, clonazepam and chlorodiazepoxide on acute toxicity of morphine in mice

Badana substancja	LD ₅₀ morfiny w mg/kg	Objawy toksyczności.
-	450 /425-477/ *	Wkrótce po podaniu morfiny wystąpił objaw Strauba, silne pobudzenie ruchowe i analgezja. Następnie pojawiły się zaburzenia prawidłowego chodzenia, a u niektórych zwierząt zniszczenie odruchu postawy i odruchu rogówkowego. Obserwowano zaburzenia oddychania, drżenia oraz drgawki. Po ok. 1 h nastąpiła śmierć. U zwierząt, które przeżyły, pojawiło się pobudzenie ruchowe, trwające ok. 3 h.
Diazepam 1 mg/kg	500 /459-545/	Po podaniu substancji u zwierząt wystąpiła analgezja, objaw Strauba i długotrwała sedacja. Zanotowano zmniejszenie napięcia mięśniowego i wrażliwości na dotyk. Wystąpiły zaburzenia prawidłowego chodzenia, a także odruchu postawy i oddychania. U niektórych zwierząt obserwowano drżenia, drgawki i zniszczenie odruchu rogówkowego. Większość zwierząt padła po ok. 1 h.
Diazepam 4 mg/kg	520 /481-562/ **	Po podaniu substancji u zwierząt pojawił się objaw Strauba, analgezja i długotrwała sedacja. Zaobserwowano zmniejszenie napięcia mięśniowego i wrażliwości na dotyk. Następnie pojawiły się zaburzenia odruchu postawy i odruchu rogówkowego, a także zaburzenia oddychania. Zwierzęta padły po 1-3 h od podania morfiny.
Diazepam 16 mg/kg	520 /481-562/ **	U zwierząt obserwowano długotrwałą sedację, zmniejszenie napięcia mięśniowego i wrażliwości na dotyk, analgezję i objaw Strauba. U większości zwierząt wystąpiło zaburzenie odruchu postawy i oddychania. Obserwowano także zniszczenie odruchu rogówkowego. Śmierć następowała po upływie 1-3 h.
-	425 /402-449/	Objawy jak wyżej
Klonazepam 1 mg/kg	490 /452-531/ **	Po podaniu substancji u myszy wystąpiła utrzymująca się kilka godzin sedacja, objaw Strauba, zmniejszenie napięcia mięśniowego i wrażliwości na dotyk oraz analgezja. Po ok. 15 min. u znacznej części zwierząt zanotowano zaburzenie odruchu postawy i zaburzenia oddychania. Śmierć następowała po 1-3 h.
Klonazepam 4 mg/kg	490 /460-522/ **	U zwierząt zaobserwowano sedację, zmniejszenie wrażliwości na dotyk i napięcia mięśniowego, objaw Strauba oraz analgezję. Wkrótce po podaniu morfiny pojawiły się zaburzenia prawidłowego chodzenia, odruchu postawy oraz zaburzenia oddychania. Zwierzęta padły po ok. 1-3 h.
Chlorodiazepoksyd 4 mg/kg	470 /454-487/ **	Po podaniu substancji u zwierząt wystąpił objaw Strauba, analgezja i krótkotrwałe pobudzenie. Następnie pojawiły się zaburzenia prawidłowego chodzenia i oddychania. Obserwowano również zaburzenia odruchu postawy, odruchu rogówkowego, a u części zwierząt - drżenia i drgawki.
Chlorodiazepoksyd 16 mg/kg	340 /309-374/ **	U myszy wystąpiła sedacja, objaw Strauba, analgezja, zmniejszenie wrażliwości na dotyk i napięcia mięśniowego. U znacznej części zwierząt zanotowano zaburzenia odruchu postawy i oddychania. Zwierzęta padły po upływie kilku godzin od podania morfiny.

* W nawiasach podano granice ufności przy $p < 0.05$.

** Wynik istotny statystycznie.

* Limits of confidence at $p < 0.05$ given in brackets.

** Statistically significant result.

oddychania średnio o $3,5 \pm 0,27$ mm (w grupie kontrolnej amplituda zmniejszyła się średnio o $3,1 \pm 0,51$ mm). Wpływ diazepam na amplitudę oddychania nie był istotny statystycznie.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Z przeprowadzonych doświadczeń wynika, że diazepam w dawkach nie wpływających na ruchliwość nasila hipoaktywność wywołaną morfiną (25 mg/kg) u szczurów, natomiast hamuje pobudzenie ruchowe wywołane morfiną (80 mg/kg) u myszy. Hiperaktywność morfinowa u myszy jest zjawiskiem złożonym; z pewnością uczestniczy w nim kilka układów neurotransmisyjnych, a przede wszystkim aminy katecholowe. Niektórzy autorzy wiążą to zjawisko głównie z pobudzeniem struktur dopaminowych (11). Jednak z prac przeprowadzonych w naszym Zakładzie wynika, że substancje blokujące receptor α_1 -adrenergiczny (fentolamina, fenoksybenzamina, aceperon) hamują hiperaktywność wywołaną morfiną i fentanylem, natomiast bez wpływu pozostaje blokada postsynaptycznych receptorów dopaminowych przez pimozyd, związek nie działający na receptory adrenergiczne. Ponadto zahamowanie biosyntezy noradrenaliny przez inhibitor β -hydroksylazy — dwuetylodwutiokarbaminian sodu (DDC) również zmniejsza tę hiperaktywność (5). Kushinsky i Hornykiewicz (11) stwierdzili, że opisany efekt DDC odwracany jest przez podanie bezpośredniego prekursora noradrenaliny — DL-treo-3,4-dwuhydroksyfenyloseryny (DOPS). Danych biochemicznych dostarczają Strömbom i Svensson (17), według których morfina w dawce podwyższającej ruchliwość zwiększa wykorzystanie noradrenaliny w mózgu myszy, pozostając bez wyraźnego wpływu na gospodarkę dopaminową.

W tej sytuacji uzasadnione wydaje się przypuszczenie, że benzodwiazepiny znoszą hiperaktywność wywołaną analgetykami narkotycznymi u myszy przez hamowanie neurotransmisji noradrenalinowej. Na korzyść tej hipotezy przemawiają wyniki Shannona i wsp. (16), według których diazepam i oksazepam nie wpływają na stymulację ruchliwości wywołaną amfetaminą. Dalszym potwierdzeniem są badania wpływu benzodwiazepin na układ katecholaminowy, poparte oznaczeniami biochemicznymi. Fuxe i wsp. (6) podają, że za depresyjne efekty tych leków odpowiada zmniejszenie obrotu noradrenaliny w korze mózgu, będące wynikiem nasilenia hamującego wpływu GABA na komórki noradrenergiczne w *locus coeruleus*. Podobnie Guidotti (8) i Haefely (9) w pracach przeglądowych dowodzą, że benzodwiazepiny hamują ruchliwość — przynajmniej częściowo — przez zmniejszenie ośrodkowej

neurotransmisji noradrenergicznej. Ponadto, według ostatnich badań Granta i wsp. (7), anksjolityczne działanie niskich dawek benzodwiazepin jest wynikiem tłumienia aktywności noradrenergicznej w *locus coeruleus*.

Częściowe odwracanie działania diazepamu przez bikukulinę i pikrotoksynę (substancje uszkadzające neurotransmisję GABA-ergiczną) w teście ruchliwości u myszy wskazywałoby, że zmiany w układzie katecholaminowym są wtórne wobec wpływu na układ GABA-ergiczny. Wniosek ten odpowiada wynikom Christensen i wsp. (3), według których agonista receptora GABA-ergicznego — muscimol, również hamuje hiperaktywność morfinową u myszy. Podobnie inne związki GABA-mimetyczne — γ -butyrolakton i kwas aminooctowy — zmniejszają pobudzenie morfinowe u myszy, ale jednocześnie tłumią hiperaktywność amfetaminową i apomorfinaową. Jest więc prawdopodobne, że w odwracaniu działania morfiny (widocznym jako hipoaktywność w porównaniu do kontroli), wywołanym głównie zmniejszeniem neurotransmisji noradrenalinowej, uczestniczy także nasilenie ich dopaminolitycznych właściwości. Mogłoby na to wskazywać również nasilenie hipoaktywności morfinowej u szczurów. Ponadto we wcześniejszych doświadczeniach wykazano nasilenie przez diazepam przeciwdopaminowego wpływu opiatów, objawiającego się katalepsią u szczurów i hamowaniem stereotypowego gryzienia, wywołanego metylfenidatem u myszy (14). Również A y h a n (1) stwierdza, że hiperaktywność morfinowa u myszy wynika ze stymulacji noradrenalinowej przy jednoczesnym zmniejszeniu neuroprzekątnictwa dopaminowego.

Interakcje pomiędzy analgetykami narkotycznymi a pochodnymi benzodwiazepiny w przeprowadzonych testach behawioralnych u myszy z pewnością nie są związane z nasileniem toksycznego działania na ośrodkowy układ nerwowy. Przeciwnie, badane pochodne (oprócz chlordiazepoksydu w dawce 16 mg/kg) w zastosowanych dawkach zmniejszają toksyczność morfiny. Obserwacje z niniejszych doświadczeń mogą wskazywać, że przyczyną śmierci myszy po letalnych dawkach morfiny jest wywoływanie przez nią drgawek. Przypuszczenie to potwierdzają dane z piśmiennictwa (13). Ponieważ benzodwiazepiny za pośrednictwem GABA działają przeciwdrgawkowo, a ich łączne podanie z morfiną zmniejszyło występowanie drgawek, to hamowanie przez te leki prokonwulsyjnego wpływu morfiny można uznać za przyczynę ochronnego działania. Ponadto istnieją dane, że drgawki występujące po podaniu dużych dawek związków o strukturze morfinopodobnej mogą odzwierciedlać funkcjonalną blokadę układu GABA-ergicznego (2).

Diazepam (2 mg/kg) jednak nasila wywołaną przez morfinę (20 mg/kg) depresję oddychania u szczurów, zmniejszając częstotliwość ruchów od-

dechowych. Wywoływanie depresji oddychania uważa się za specyficzne działanie opiatów, a hamujący wpływ na częstotliwość i amplitudę ruchów oddechowych u kota opisano również dla peptydów morfinomimetycznych. Mohrland i Craigmill (15) podają jednak, że letalne efekty morfiny u myszy nie polegają na depresji ośrodka oddechowego, ale są skutkiem wyczerpania i asfiksji spowodowanej tężcowym unieruchomieniem mięśni oddechowych. Autorzy zwracają również uwagę, że stres wywołany wzajemnym oddziaływaniem zwierząt ułatwia występowanie drgawek, a w ten sposób zwiększa śmiertelność. Nie można więc wykluczyć udziału przeciwstresowych właściwości benzodwuzepin w zmniejszaniu toksycznego wpływu morfiny.

PIŚMIENNICTWO

1. Ayhan I. H.: Morphine-induced Behaviour of Mice and Its Relation to Brain Catecholamines. [w:] Characteristics and Function of Opioids. Ed. Van Ree J. M., Terenius L., Elsevier — North Holland Biomedical Press, Amsterdam 1978.
2. Breuker E. i wsp.: Evidence for Naloxone and Opiates as GABA Antagonists, Brit. J. Pharmacol. **58**, 458P, 1976.
3. Christensen A. V. i wsp.: Muscimol Antagonizes Morphine Hypermotility without Potentiation of Analgesia. Eur. J. Pharmacol. **48**, 459, 1978.
4. Costa E., Guidotti A.: Molecular Mechanisms in the Receptor Action of Benzodiazepines. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. **19**, 531, 1979.
5. Fidecka S., Langwiński R.: Central Action of Narcotic Analgesics. Part III. The Role of Endogenous Noradrenaline in Hyperactivity Induced by Morphine or Fentanyl in Mice. Pol. J. Pharmacol. Pharm. **30**, 537, 1978.
6. Fuxe K. i wsp.: The Possible Involvement of GABA Mechanisms in the Action of Benzodiazepines on Central Catecholamine Neurons. [w:] Mechanisms of Action of Benzodiazepines. Ed. Costa E., Greengard P., Raven Press, New York 1975.
7. Grant S. i wsp.: Benzodiazepines Attenuate Single Unit Activity in the *locus coeruleus*. Life Sci. **27**, 2231, 1980.
8. Guidotti A.: Synaptic Mechanisms in the Action of Benzodiazepines. [w:] Psychopharmacology: A Generation of Progress. Ed. Lipton M. A. et al., Raven Press, New York 1978.
9. Haefely W. E.: Behavioral and Neuropharmacological Aspects of Drugs Used in Anxiety and Related States. [w:] Psychopharmacology: A Generation of Progress. Ed. Lipton M. A. et al., Raven Press, New York 1978.
10. Kreek M. J.: Effects of Drugs and Alcohol on Opiate Disposition and Action. [w:] Factors Affecting the Action of Narcotics. Ed. Adler M. L. et al., Raven Press, New York 1978.
11. Kuschinsky K., Hornykiewicz O.: Effects of Morphine on Striatal Dopamine Metabolism: Possible Mechanism of Its Opposite Effect on Locomotor Activity in Rats and Mice. Eur. J. Pharmacol. **26**, 41, 1974.
12. Langwiński R., Matla J.: Nowe poglądy dotyczące farmakologii benzodwuzepin. Farm. Pol. **38**, 65, 1982.

13. Mannino R. A., Wolf H. H.: Opiate Receptor Phenomenon: Proconvulsant Action of Morphine in the Mouse. *Life Sci.* **15**, 2089, 1974.
14. Matla J., Langwiński R.: The Effect of Benzodiazepines on the Central Action of Narcotic Analgesics. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **34**, 135, 1982.
15. Mohrland J. S., Craigmill A. L.: Possible Mechanism for the Enhanced Lethality of Morphine in Aggregated Mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **13**, 475, 1980.
16. Shannon H. E. i wsp.: Interaction Between Narcotic Analgesics and Benzodiazepine Derivatives on Behaviour in the Mouse. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **199**, 389, 1976.
17. Strömbom U., Svensson T. H.: Antagonism of Morphine-induced Central Stimulation in Mice by Small Doses of Catecholamine-receptor Agonists. *J. Neural Transm.* **42**, 169, 1978.

Otrzymano 15 VIII 1983.

РЕЗЮМЕ

Исследовалось влияние диазепаму на некоторые эффекты наркотических анальгетиков у крыс и мышей. Показано, что диазепам 1 мг/кг уменьшает двигательную гиперактивность вызванную морфином (80 мг/кг) у мышей. Это действие диазепаму было ингибировано ГАМК-антагонистическими веществами — бикучулином (1,5 мг/кг) и пикротоксином (1,5 мг/кг). Диазепам в дозе 0,5 мг/кг увеличивает респираторную депрессию вызванную морфином (20 мг/кг) у крыс. Производные бензодиазепина (кроме хлордиазепоксида 16 мг/кг) антагонизируют токсическое действие морфина в острых опытах у мышей. Этот эффект кажется связан с противосудорожными свойствами бензодиазепина. Ослабление морфиновой гиперактивности может быть связано с промежуточным уменьшением норадренергической невротрансмиссии.

SUMMARY

The aim of the present experiments was to investigate the effects of diazepam on some central actions of narcotic analgesics. Locomotor hyperactivity produced by morphine (80 mg/kg) in mice was inhibited by pretreatment with diazepam (1 mg/kg). The effect of the latter was suppressed by the substances impairing GABA-ergic neurotransmission: bicuculline (1.5 mg/kg) and picrotoxin (1.5 mg/kg). The effect of diazepam on etorphine (25 mg/kg) hyperactivity was statistically insignificant. Diazepam in 0.5 mg/kg dose potentiated morphine (25 mg/kg) hypoactivity, and in 2 mg/kg dose augmented respiratory depression produced by morphine (20 mg/kg) in rats. Benzodiazepine derivatives (except chlordiazepoxide, 16 mg/kg) antagonized acute toxicity of morphine in mice. This action seems to be related mainly to anticonvulsant properties of benzodiazepines. Their inhibition of morphine hyperactivity is connected probably with an indirect (via GABA-ergic system) reduction of noradrenergic neurotransmission.

