

Zakład Farmakodynamiki. Wydział Farmaceutyczny. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: doc. dr med. Zdzisław Kleinrok

Zdzisław KLEINROK, Romuald LANGWIŃSKI,
Helena OZIMEK

**Wpływ niektórych leków psychotropowych na działanie morfiny,
dolantyny i aminofenazonu u białych myszy**

Влияние некоторых психотропных средств на действие морфия,
долантина и аминифеназона у белых мышей

The Influence of some Psychotropic Drugs on the Action of Morphine,
Dolantine and Aminophenazone in White Mice

Wzajemne oddziaływanie dwu lub więcej jednocześnie podanych leków stanowi ważne zagadnienie współczesnej farmakoterapii nie tylko z punktu widzenia teoretycznego, ale i praktycznego — ze względu na coraz szerzej stosowaną polipragmazję. Dotyczy to również wpływu wielu leków na przeciwbólowe działanie morfiny i innych analgetyków. To współdziałanie może być skierowane przeciwie (działanie antagonistyczne) lub zgodnie (działanie synergistyczne). W tym ostatnim przypadku dla osiągnięcia tego samego efektu leczniczego wystarczą znacznie mniejsze dawki środka przeciwbólowego, co może również powodować wyraźne zmniejszenie toksycznego działania analgetyku. Ponadto na podstawie antagonizmu lub synergizmu leku przeciwbólowego ze środkami wywierającymi określony wpływ na procesy biochemiczne w ośrodkowym układzie nerwowym można wnioskować o mechanizmie przeciwbólowego działania analgetyków (30).

Wprowadzenie do terapii leków wpływających na poziom amin katecholowych i 5-hydroksytryptaminy w mózgu zwróciło uwagę wielu badaczy na udział tych neurohormonów w procesie analgezji. Z licznych prac doświadczalnych wynika, że rezerpina i tetrabenazyne wywierają antagonistyczne działanie w stosunku do leków przeciwbólowych (6). Działanie to, zdaniem wielu autorów jest związane z obniżeniem poziomu amin katecholowych (31, 34), lub 5-hydroksytryptaminy (25) w ośrodkowym układzie nerwowym zwierząt doświadczalnych, chociaż w przeciwieństwie do tego Garcia i Rocha e Silva (9) stwierdzili, że rezerpina potęguje przeciwbólowe działanie morfiny.

Z drugiej strony wiadomo, że inhibitory oksydazy monoaminowej (MAO), które podwyższają poziom amin katecholowych i indolowych w ośrodkowym układzie nerwowym wywierają również pewne działanie przeciwbólowe (14). Szczególnie

dużo rozbieżności lub nawet sprzecznych danych z piśmiennictwa występuje przy ocenie wzajemnego oddziaływania inhibitorów MAO i leków przeciwbólowych. Chodera (5) nie stwierdził istotnego potęgowania przeciwbólowego działania morfiny przez marsilid i katron u szczurów. Natomiast Defalque (8) wykazał synergiczne działanie morfiny i marsilidu u królików. W doświadczeniach na myszach Jonnela i Mattila (18) stwierdzili przeciwbólowe działanie fenelzyny, która ponadto potęgowała analgetyczne działanie dolantyny, a osłabiała — morfiny. Badania te świadczą, że mimo niewątpliwego działania przeciwbólowego inhibitorów MAO, co znalazło nawet zastosowanie w klinice, nie jest pewne, czy mechanizm tego działania jest związany ze zmianą poziomu amin biogennych w ośrodkowym układzie nerwowym. Stwierdzone w różnych pracowniach i przez różnych autorów rozbieżności mogą zależeć od rodzaju użytego inhibitora, gatunku zwierząt doświadczalnych, drogi podania leków, a także od czasu upływającego od chwili podania badanych środków do rozpoczęcia właściwego doświadczenia.

Mimo tego, że w doświadczeniach na zwierzętach wykazano synergistyczne działanie inhibitorów MAO i leków przeciwbólowych, łączne ich stosowanie u ludzi nie jest wskazane. Stwierdzono bowiem, że inhibitory MAO zwiększają toksyczność niektórych analgetyków (20). Opisano nawet zejścia śmiertelne po podaniu dolantyny i dekstromoramidu pacjentom pozostającym pod wpływem inhibitorów MAO (1). Zdaniem Londona i Milne'a (22) w przypadkach tych dochodzi do spowodowanego inhibitorami MAO zwolnienia metabolizmu dolantyny.

Celem naszej pracy było zbadanie wpływu nialamidu i imipraminy na toksyczność ostrą morfiny, określenie wpływu różnych dawek nialamidu na przeciwbólowe działanie morfiny, dolantyny i aminofenazonu, a także przebadanie wzajemnego oddziaływania nialamidu i dwuetylodwutiokarbaminianu sodowego (DDC), związku blokującego aktywność beta-hydroksylazy dopaminowej.

METODYKA

Do doświadczeń użyto białych myszy obu płci, o ciężarze ciała wahającym się w granicach 15—30 g. Przez cały czas doświadczenia zwierzęta były karmione standardową dietą laboratoryjną. Toksyczność ostrą oznaczano wg metody Litchfielda i Wilcoxona (21).

Wpływ nialamidu i imipraminy na toksyczność ostrą morfiny badano podając je dootrzewnowo (nialamid w dawce 100 mg/kg, imipraminę — 50 mg/kg), a następnie w przypadku nialamidu 18 godz. później, a imipraminy 3 godz. później, podawano podskórnie w różnych dawkach morfinę i oznaczano u tych zwierząt LD_{50} dla morfiny. Poza tym oznaczano toksyczność morfiny, którą podawano jednorazowo w dawce stanowiącej LD_{50} zwierzętom otrzymującym przez 7 dni różne dawki nialamidu (20 mg/kg i 100 mg/kg) lub imipraminy (10 mg/kg i 50 mg/kg) w porównaniu ze zwierzętami otrzymującymi iniekcje takiej samej objętości fizjologicznego roztworu chlorku sodowego. Jako kryterium działania przyjęto odsetek zwierząt padłych w poszczególnych grupach doświadczalnych.

Badania własności przeciwbólowych przeprowadzono posługując się metodą „gorącej płytki” wg Woolfe'a i McDonalda (33) w modyfikacji Jeskego i współprac. (17). Po umieszczeniu myszy na gorącej płytce o temperaturze $55 \pm 0,5^{\circ}C$ mierzono za pomocą stopera czas pojawienia się reakcji na ból (lizanie przednich łap, ew. wyskok zwierzęcia z naczynka pomiarowego). Czas przebywania myszy na gorącej płytce ograniczono do 60 sek., gdyż jego przedłużenie groziło oparzeniem łap. Do badań każdej substancji i każdej dawki użyto grup myszy po 10 zwierząt.

Jedynie grupa kontrolna liczyła 60 myszy. Przy badaniu wrażliwości na ból zwierząt grupy kontrolnej stwierdzono w kolejnych ekspozycjach opóźnienie wystąpienia pierwszej reakcji na ból. Z tego względu wyniki uzyskane po zastosowaniu badanych substancji porównywano z odpowiednimi wynikami grupy kontrolnej, a nie z wartościami wyjściowymi. Rejestrację czasu wystąpienia pierwszej reakcji na ból dokonywano w grupach kontrolnych i otrzymujących nialamid 1 godz. przed podaniem oraz 0,5; 1,5; 3,0; 6,0; 9,0; 12,0 i 24,0 godz. po podaniu badanego związku lub placebo. Natomiast u zwierząt otrzymujących wstrzyknięcia morfiny, dolantyny i aminofenazonu pomiary dokonywano 1,0 godz. przed oraz 0,5 i 1,5 godz. po podaniu wymienionych leków.

W celu dokładniejszego określenia zależności między poziomem amin katecholowych a działaniem stosowanych leków przeciwbólowych u części myszy poddanych działaniu nialamidu zastosowano dodatkowo DDC — związek powodujący wyraźne obniżenie poziomu noradrenaliny, a wzrost poziomu dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym. Doświadczenie przeprowadzono na 80 myszach podzielonych na 8 grup. Zwierzęta wszystkich grup otrzymały iniekcje nialamidu w dawce 100 mg/kg. Myszy grupy pierwszej stanowiły grupę kontrolną, tzn. poza nialamidem otrzymywały jedynie iniekcje placebo. Natomiast myszom grupy drugiej zastosowano DDC, trzeciej — morfinę, czwartej — DDC i morfinę, piątej — dolantynę, szóstej DDC i dolantynę, siódmej — aminofenazon, a ósmej — DDC i aminofenazon. Wstrzyknięcia nialamidu dokonywano 6 godzin przed pomiarem, zaś morfiny (1,25 mg/kg), dolantyny (10 mg/kg) i aminofenazonu (50 mg/kg) — pół godziny przed pomiarem. DDC stosowano w dawce 200 mg/kg dwukrotnie 6,5 oraz 2 godz. przed pomiarem.

WYNIKI

1. Wpływ nialamidu i imipraminy na toksyczność ostrą morfiny

Zmiany toksyczności ostrej morfiny wyrażonej za pomocą LD_{50} po jednorazowym podaniu nialamidu lub imipraminy przedstawiono w tab. 1. Jak wynika z tabeli nialamid powoduje zmniejszenie ostrej toksyczności o 26%, zaś imipramina jej wzrost o 20%.

Tab. 1. Wpływ nialamidu i imipraminy na toksyczność ostrą morfiny u białych myszy
Influence of nialamide and imipramine on the acute toxicity of morphine in white mice

Stosowany lek	Dawka w mg/kg i.p.	LD_{50} dla morfiny s.c. w mg/kg
P l a c e b o		285 261—310
Nialamid (18 godz. wcześniej)	100,0	360 (326—399)
Imipramina (3 godz. wcześniej)	50,0	230 (203—257)

Wpływ 7-dniowego podawania różnych dawek nialamidu lub imipraminy na śmiertelność białych myszy po zastosowaniu morfiny w dawce LD_{50} zestawiono w tab. 2. Jak wynika z tabeli, zarówno nialamid, jak i imipramina zwiększa wyraźnie i w sposób statystycznie istotny toksyczność morfiny.

Tab. 2. Wpływ 7-dniowego stosowania nialamidu i imipraminy na śmiertelność białych myszy po zastosowaniu morfiny, w dawce równej LD_{50}
Influence of a 7-day treatment of nialamide and imipramine on the mortality of white mice after application of morphine in dose LD_{50}

Stosowany lek	Dawka w mg/kg i.p.	Czas stosowania	Liczba padłych myszy z ogólnej liczby użytych po podaniu morfiny (285 mg/kg s.c.)	Ilość padłych myszy w %	P
Placebo	—	7 dni	9/17	52,9	—
Nialamid	20,0	„	20/20	100,0	< 0,001
Ntalamid	100,0	„	24/25	96,6	< 0,001
Imipramina	10,0	„	16/18	88,9	< 0,01
Imipramina	50,0	„	22/23	95,6	< 0,001

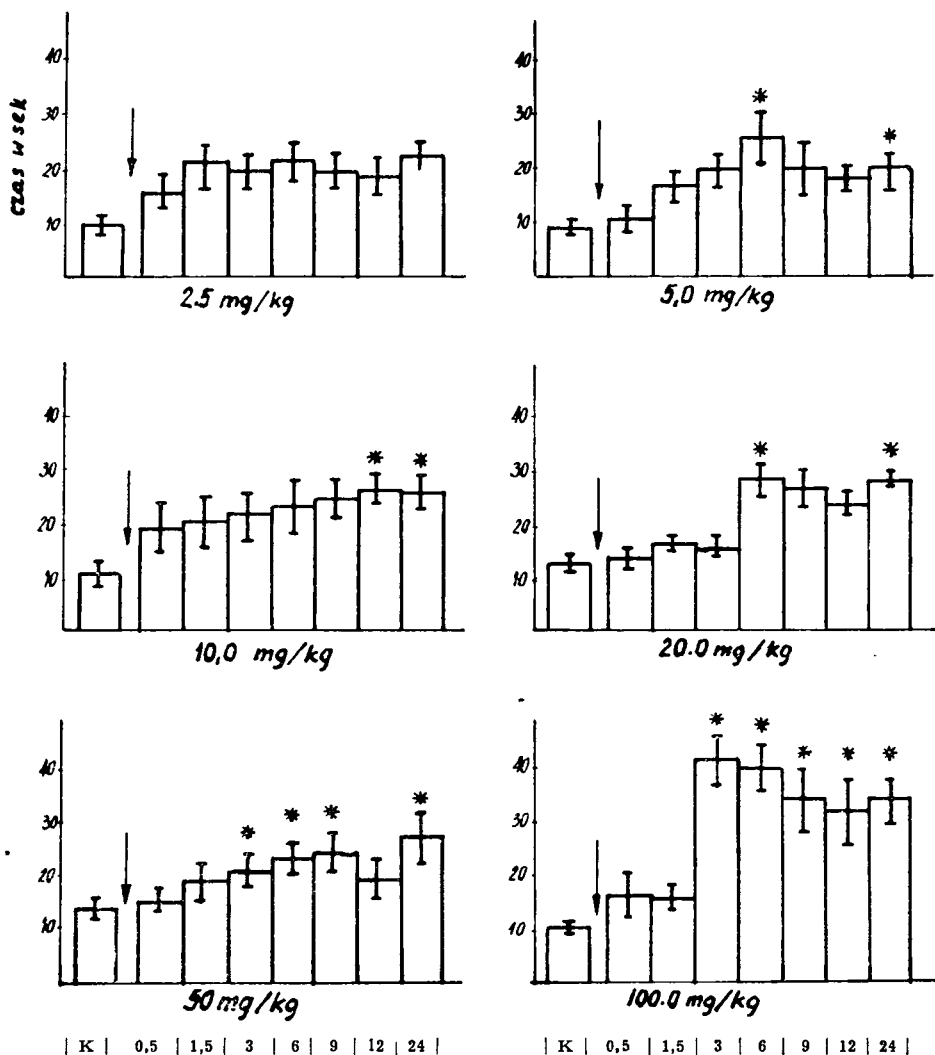
2. Wpływ nialamidu na wrażliwość myszy na termiczny bodziec bólowy

Dootrzewnowe wprowadzenie nialamidu we wzrastających dawkach od 2,5 do 100 mg/kg powoduje wyraźne zmniejszenie wrażliwości na termiczny bodziec bólowy u białych myszy, proporcjonalne do zastosowanej dawki. Statystycznie istotne różnice wrażliwości potwierdzono po zastosowaniu nialamidu w dawce 10,0 mg/kg, przy czym działanie to wystąpiło 12 i 24 godz. po podaniu leku. Wstrzyknięcie nialamidu w dawce 20,0 mg/kg powoduje statystycznie istotne zmniejszenie wrażliwości myszy na termiczny bodziec bólowy już w 6 godz. po podaniu, a dawki jeszcze wyższe (50,0 i 100,0 mg/kg) dają ten sam efekt począwszy od 3 godz. (ryc. 1).

3. Wpływ morfiny, dolantyny i aminofenazonu na wrażliwość myszy na termiczny bodziec bólowy

a) morfina

Morfina zastosowana w dawkach od 0,625—20,0 mg/kg powoduje u białych myszy wyraźne zmniejszenie wrażliwości na termiczny bodziec bólowy, przy czym statystycznie istotne różnice stwierdzono począwszy od dawki 2,5 mg/kg. Dawki wyższe (5,0; 10,0 i 20,0 mg/kg) wywierały proporcjonalnie silniejsze działanie przeciwbólowe, co szczegółowo obrazuje ryc. 2.

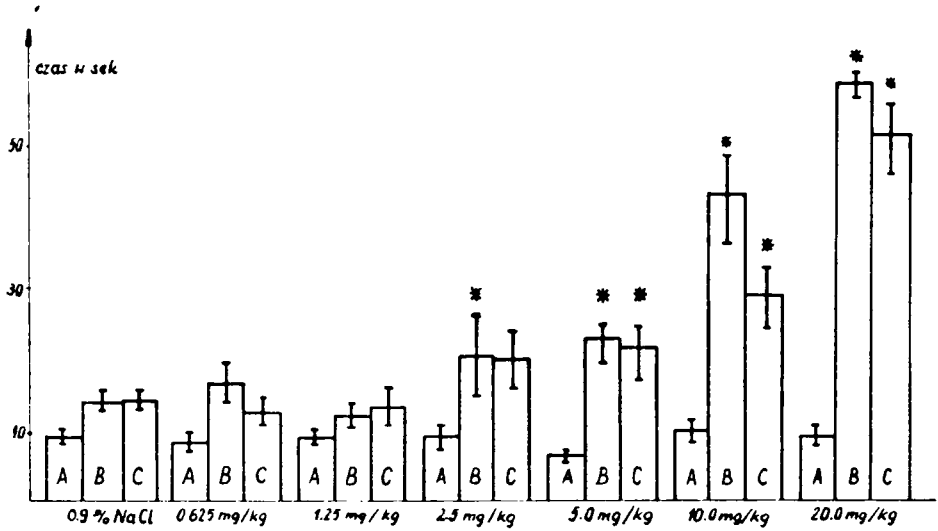


Ryc. 1. Wpływ różnych dawek nialamidu na wystąpienie reakcji bólowej u białych myszy; objaśnienia: I — odchylenie standardowe, ↓ — podanie nialamidu, $x_p < 0,05$ K — kontrola; cyfry pod kolumnami oznaczają czas w godzinach po podaniu nialamidu

Influence of different doses of nialamide on the occurrence of pain reaction in white mice; explanations: I — standard deviation, ↓ — application of nialamide, $x_p < 0,05$, K — control; the numbers below columns denote time in hrs., after application of nialamide

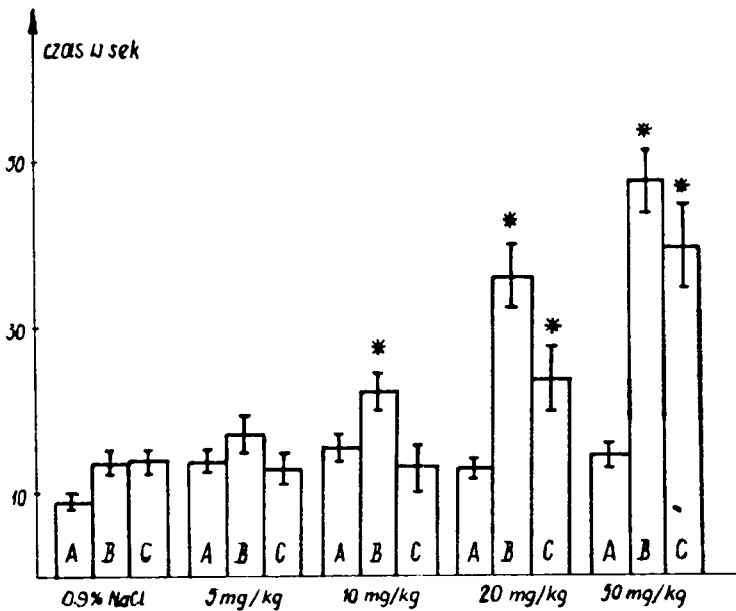
b) dolantyna

Statystycznie istotne zmniejszenie wrażliwości myszy na termiczny bodziec bólowy stwierdzono po zastosowaniu dolantyny w dawce



Ryc. 2. Wpływ różnych dawek morfiny na wystąpienie reakcji bólowej u białych myszy; objaśnienia: I — odchylenie standardowe, $x p < 0,05$, A — 60 min. przed podaniem, B — 30 min. po podaniu, C — 90 min. po podaniu

Influence of different doses of morphine on the occurrence of pain reaction in white mice; explanations: I — standard deviation, $x p < 0,05$, A — 60 min before application, B — 30 min after application, C — 90 min after application



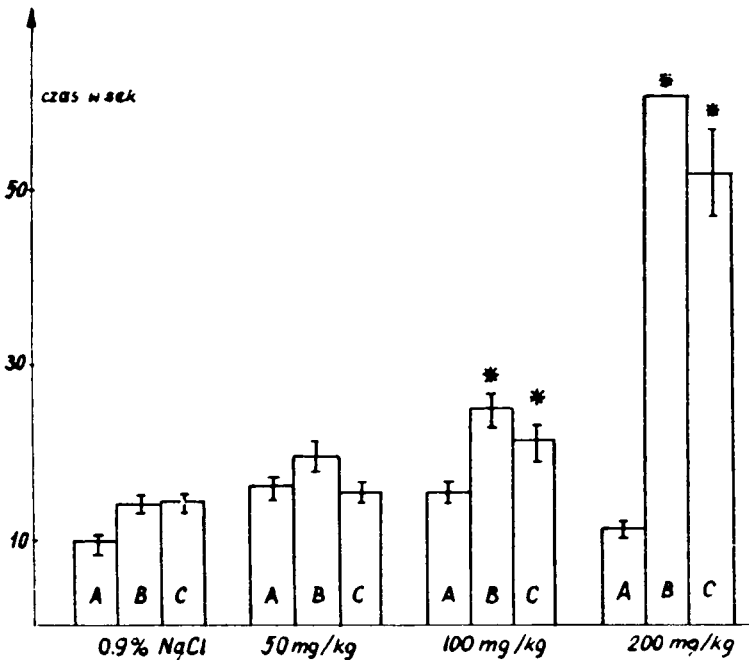
Ryc. 3. Wpływ różnych dawek dolantyny na wystąpienie reakcji bólowej u białych myszy; objaśnienia jak na ryc. 2

Influence of different doses of dolantine on the occurrence of pain reaction in white mice; explanations: as fig. 2

10,0 mg/kg. Działanie to wystąpiło jedynie 0,5 godz. po podaniu leku. Wyższe dawki dolantyny (20,0 i 50,0 mg/kg) powodują dłuższe utrzymujące się ponad 1,5 godz. działanie (ryc. 3).

c) aminofenazon

Aminofenazon zastosowany w dawkach 50,0; 100,0 i 200,0 mg/kg powoduje u białych myszy wyraźne zmniejszenie wrażliwości na termiczny bodziec bólowy, przy czym różnice w porównaniu z grupą kontrolną są dla dawek 100,0 i 200,0 mg/kg statystycznie istotne (ryc. 4).



Ryc. 4. Wpływ różnych dawek aminofenazonu na wystąpienie reakcji bólowej u białych myszy; objaśnienia jak na ryc. 2

Influence of different doses of aminophenazone on the occurrence of pain reaction in white mice; explanations as in fig. 2

4. Wpływ nialamidu na przeciwbólowe działanie morfiny, dolantyny i aminofenazonu

a) morfina

Nialamid zastosowany w dawce 20,0 mg/kg 1,5 godz. przed pomiarem potęguje przeciwbólowe działanie progowej dawki dolantyny (10,0 mg/kg) podanej 0,5 godz. przed pomiarem. Wyższe dawki nialamidu (20,0; 50,0

i 100,0 mg/kg) wywierają podobne, proporcjonalnie silniejsze działanie. Działanie to występowało również przy podaniu nialamidu 6 i 7 godz. przed pomiarem (tab. 3).

Tab. 3. Wpływ nialamidu na przeciwbólowe działanie progowych dawek morfiny u białych myszy

Influence of nialamide on the analgetic action of threshold doses of morphine in white mice

Liczba myszy w grupie	S t o s o w a n o		Średni czas wystąpienia reakcji bólowej mierzonej w sek. po zastosowaniu nialamidu			
	Nialamid w mg/kg i.p.	Morfina w mg/kg s.c.	1,5 h*	2,5 h**	6,0 h*	7,0 h** wcześniej
10	0	1,25	11,9	13,3	11,9	13,3
10	20,0	1,25	17,5+	14,5	25,1+	19,9+
10	50,0	1,25	17,2+	15,0	30,3+	18,8
10	100,0	1,25	25,0+	21,3+	42,4+	24,5+

* — 0,5 godz. wcześniej podano morfinę

** — 1,5 godz. wcześniej podano morfinę

+ — wynik statystycznie znamienne

b) dolantyna

Nialamid zastosowany w dawce 10,0 mg/kg, 6 godz. przed pomiarem potęguje przeciwbólowe działanie progowej dawki dolantyny (10,0 mg/kg) podanej 0,5 godz. przed pomiarem. Wyższe dawki nialamidu (20,0; 50,0 i 100 mg/kg) wywierają podobne, proporcjonalnie silniejsze działanie również przy pomiarach wykonywanych 1,5 godz. po jego podaniu. Natomiast dolantyna zastosowana w tej samej dawce 1,5 godz. przed pomiarem wykazuje synergistyczne działanie z nialamidem przy podaniu jego w dawce 50,0 mg/kg 7 godz. przed pomiarem, lub w dawce 100,0 mg/kg 2,5 i 7,0 godzin przed pomiarem (tab. 4).

c) aminofenazon

Nialamid zastosowany 1,5 godz. przed pomiarem w dawkach od 10,0 do 100,0 mg/kg potęguje przeciwbólowe działanie aminofenazonu podanego 0,5 godz. przed pomiarem. Działanie to utrzymuje się 6 godzin po zastosowaniu nialamidu w dawce 100,0 mg/kg. Natomiast podanie aminofenazonu w tej samej dawce 1,5 godz. przed pomiarem wykazuje synergistyczne działanie z nialamidem zastosowanym 2,5 godz. przed pomiarem w dawce 20,0, 50,0 i 100,0 mg/kg, a nie wykazuje tego działania po 7 godz. od chwili podania nialamidu (tab. 5).

Tab. 4. Wpływ nialamidu na przeciwbólowe działanie progowych dawek dolantyny u białych myszy
Influence of nialamide on the analgetic action of threshold doses of dolantine in white mice

Liczba myszy w grupie	S t o s o w a n o		Średni czas wystąpienia reakcji bólowej mierzonej w sek. po zastosowaniu nialamidu			
	Nialamid w mg/kg i.p.	Dolantyna w mg/kg s.c.	1,5 h*	2,5 h**	6,0 h*	7,0 h** wcześniej
10	0	10,0	22,3	13,4	22,3	13,4
10	10,0	10,0	19,2	13,2	31,2+	13,0
10	20,0	10,0	34,5+	17,2	30,7+	18,7
10	50,0	10,0	46,9+	28,3	55,5+	49,9+
10	100,0	10,0	54,6+	43,3+	60,0+	59,6+

* — 0,5 godz. wcześniej podano dolantynę

** — 1,5 godz. wcześniej podano dolantynę

+ — wynik statystycznie istotny

Tab. 5. Wpływ nialamidu na przeciwbólowe działanie progowych dawek aminofenazonu u białych myszy
Influence of nialamide on the analgetic action of threshold doses of aminophenazone in white mice

Liczba myszy w grupie	S t o s o w a n o		Średni czas wystąpienia reakcji bólowej mierzonej w sek. po zastosowaniu nialamidu			
	Nialamid w mg/kg i.p.	Aminofenazon w mg/kg s.c.	1,5 h*	2,5 h**	6,0 h*	7,0 h** wcześniej
10	0	50,0	19,3	15,1	19,3	15,1
10	10,0	50,0	27,5+	13,9	18,7	13,1
10	20,0	50,0	27,9+	19,5+	19,0	18,2
10	50,0	50,0	35,9+	22,6+	23,0	18,4
10	100,0	50,0	36,5+	29,2+	38,0+	20,9

* — 0,5 godz. wcześniej podano aminofenazon

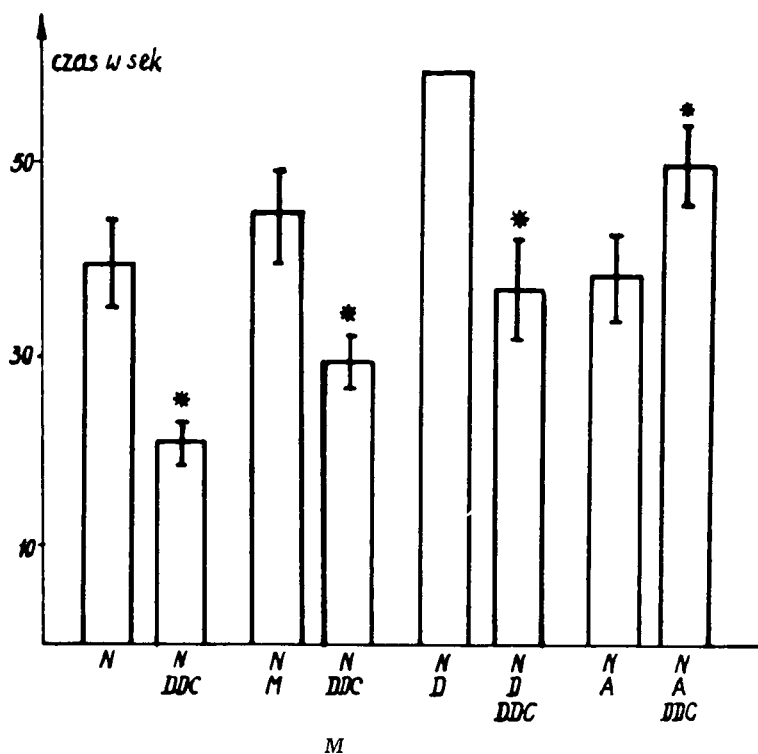
** — 1,5 godz. wcześniej podano aminofenazon

+ — wynik statystycznie istotny

5. Wpływ DDC na przeciwbólowe działanie nialamidu, oraz łączne działanie nialamidu i morfiny, dolantyny lub aminofenazonu

DDC zastosowany 2-krotnie 6,5 i 2 godz. przed pomiarem w dawce 200,0 mg/kg zmniejsza w sposób statystycznie istotny przeciwbólowe dzia-

łanie nialamidu podanego w dawce 100,0 mg/kg 6 godzin przed pomiarem. Podobne antagonistyczne działanie wywiera DDC w stosunku do synergistycznego przeciwbólowego działania nialamidu i progowych dawek morfiny lub dolantyny, zmniejszając ich przeciwbólowy efekt odpowiednio o 30 i 38%. W przeciwieństwie do tego DDC zwiększa wyraźnie (o 30%) przeciwbólowe działanie nialamidu podanego łącznie z aminofenazonem, a stwierdzona różnica jest statystycznie istotna (ryc. 5).



Ryc. 5. Wpływ dwuetylodwutiokarbaminianu sodowego (DDC) na przeciwbólowe działanie nialamidu (N) oraz łączne działanie nialamidu, morfiny (M), dolantyny (D), i aminofenazonu (A) u białych myszy; objaśnienia, jak na ryc. 2

Influence of sodium diaethyl-dithio-carbamate (DDC) on the analgetic action of nialamide (N) and nialamide administered with morphine (M), dolantine (D) or aminophenazone (A) in white mice; explanations as in fig. 2

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Inhibitory MAO wywierają hamujące działanie nie tylko na ten enzym, ale i na szereg innych enzymów, takich jak oksydaza dwuaminiowa, dehydrogenaza alkoholowa itd. (20). Ponieważ inaktywacja i wydalanie różnych leków odbywa się przy czynnym udziale wielu układów

enzymatycznych (2), zastosowanie równocześnie inhibitory MAO mogą wpływać na te procesy, prowadząc do zmiany toksyczności leków. Potwierdzeniem tego jest wyraźny wpływ inhibitorów MAO na zwiększenie toksyczności imipraminy (15), amitriptyliny (16), amin katecholowych lub ich biologicznych prekursorów (28), a także wielu innych leków (12, 20). Również równoczesne stosowanie inhibitorów MAO oraz spożywanie pokarmów zawierających większe ilości amin działających pośrednio sympatykomimetycznie prowadzi do powstania szeregu toksycznych reakcji w organizmie żywym (19, 23).

W naszej pracy stwierdzono, że jednorazowe podanie nialamidu w dawce 100,0 mg/kg zmniejsza, a imipraminy (50,0 mg/kg) zwiększa toksyczne działanie morfiny. To działanie nialamidu można wyjaśnić tym, że wywiera on pobudzające działanie na ośrodkowy układ nerwowy, a więc działa antagonistycznie w stosunku do depresyjnego wpływu morfiny. Natomiast imipramina nasila toksyczne działanie morfiny, co wydaje się być związane z jej depresyjnym działaniem na ośrodkowy układ nerwowy przy zastosowaniu jej w dużych dawkach. Imipramina bowiem odznacza się złożonym farmakologicznym działaniem. Jej pobudzające działanie na ośrodkowy układ nerwowy opisano w wielu pracach klinicznych (10) oraz doświadczalnych (26, 29). Z drugiej strony w szeregu prac stwierdzono jej depresyjny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy zwierząt doświadczalnych (7, 29). Stwierdzony w naszej pracy wzrost toksyczności morfiny u zwierząt poddanych działaniu imipraminy, można tłumaczyć jej depresyjnym działaniem, które występuje przy zastosowaniu większych dawek imipraminy. Niezależnie od tego działanie imipraminy jest uzależnione od stanu ośrodkowego układu nerwowego. Potwierdzeniem tego mogą być badania Chiosa i współprac. (4), którzy stwierdzili również depresyjne działanie imipraminy u myszy otrzymujących równocześnie morfinę, lub u których wytworzono zespół abstynencji morfinowej.

Stosowanie nialamidu lub imipraminy w czasie kolejnych 7 dni, a następnie jednorazowe podanie morfiny w dawce stanowiącej LD_{50} powoduje wyraźne, statystycznie istotne zwiększenie toksyczności morfiny. Najprawdopodobniej dłuższe stosowanie wymienionych leków powoduje zmniejszenie aktywności układów enzymatycznych odpowiedzialnych za rozkład i wydalanie morfiny, co prowadzi do zwiększenia jej toksyczności. Podobne wyniki uzyskali inni badacze stosując różne analgetyki i inhibitory MAO (1).

Przeciwbólowe działanie morfiny, dolantyny i aminofenazonu, po ich podskórnym podaniu występowało już po 0,5 godzinie, a po 1,5 godz. ustępowało lub ulegało wyraźnemu zmniejszeniu, w uzależnieniu od wielkości zastosowanej dawki. Natomiast przeciwbólowe działanie nialamidu uży-

skiwano najwcześniej 3 godz. po jego podaniu, przy czym działanie to utrzymywało się ponad 24 godziny. To późne działanie nialamidu jest najprawdopodobniej związane z zahamowaniem aktywności MAO, w wyniku czego dochodzi do nagromadzenia w ośrodkowym układzie nerwowym dopaminy, noradrenaliny i 5-hydroksytryptaminy (11). Fakt ten może sugerować, że mechanizm przeciwbólowego działania nialamidu związany jest z jego wpływem na poziom amin biogennych w ośrodkowym układzie nerwowym. Potwierdzeniem tego mogą być badania Brodiego (2) i Pletschera (27), którzy stwierdzili, że inhibitory MAO wywierają działanie nieodwracalne, co jest przyczyną ich długotrwałego działania. Należy jednak podkreślić, że na podstawie przeprowadzonych badań nie można jednak wykluczyć, że opóźnione działanie nialamidu związane jest z działaniem jego aktywnego metabolitu, bądź też jego wolnym wchłanianiem. Niektórzy autorzy bowiem, twierdzą, że przeciwbólowe działanie inhibitorów MAO nie jest związane z zahamowaniem tego enzymu (14).

Wpływ nialamidu na przeciwbólowe działanie morfiny, dolantyny i aminofenazonu badano w 1,5 i 6 godz. po jego zastosowaniu. Ten układ doświadczenia wybrano celem wykazania współdziałania badanych leków zarówno w momencie maksymalnego działania nialamidu, jak i w momencie, kiedy on praktycznie jeszcze nie działa. Przeprowadzone badania wykazały, że nialamid wstrzyknięty 6 godz., przed pomiarem wyraźnie potęguje działanie wymienionych wyżej analgetyków, zastosowanych w podprogowych dawkach. I w tym przypadku również mechanizm tego działania można tłumaczyć utrudnionym rozpadem lub wydalaniem analgetyków, w wyniku zablokowania MAO, a także i innych enzymów, biorących pośredni lub bezpośredni udział w inaktywacji leków przeciwbólowych.

DDC, związek hamujący swoiście aktywność beta-hydroksylazy dopaminowej powoduje wyraźne obniżenie poziomu noradrenaliny, a wzrost poziomu dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym (3, 13). DDC zapobiega również wywołanej nialamidem zwykle poziomu noradrenaliny oraz podwyższa i tak już zwiększoną zawartość dopaminy (3) w poszczególnych częściach mózgu szczura. DDC zastosowany w dawkach 100,0 i 200,0 mg/kg powoduje nieduże, nieistotne podwyższenie progu bólowego, dopiero zastosowany w dawce 500,0 mg/kg wywiera istotne działanie przeciwbólowe (24). Antagonistyczne, w stosunku do przeciwbólowego działania nialamidu, działanie DDC, można by tłumaczyć jego wpływem na poziom noradrenaliny w ośrodkowym układzie nerwowym. Na podstawie tego można przypuszczać, że przeciwbólowe działanie nialamidu, oraz potęgowanie przez nialamid przeciwbólowego działania morfiny i dolantyny jest związane raczej ze zmianą zawartości noradrenaliny,

a nie 5-hydroksytryptaminy w ośrodkowym układzie nerwowym. Jednakże badania Tenena (32) wykazują, że przeciwbólowe działanie morfiny jest związane z poziomem 5-hydroksytryptaminy w ośrodkowym układzie nerwowym. Te sprzeczności wynikają stąd, że w poszczególnych pracach oznaczone są tylko pojedyncze ważne biologicznie aminy i że nie jest brany pod uwagę ich wzajemny ilościowy stosunek, którego najmniejsze zmiany prowadzą do różnego rodzaju zaburzeń czynnościowych ośrodkowego układu nerwowego. Natomiast niestwierdzenie antagonicznego działania DDC w stosunku do potęgującego wpływu nialamidu na analgezję wywołaną aminofenazonem nasuwa przypuszczenie, o różnym mechanizmie działania narkotycznych i nienarkotycznych leków przeciwbólowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Boudin G., Lauras A.: *Thérapie*, 20, 1241—1248, 1965.
2. Brodie B.: Difficultés de transposer à l'homme les résultats expérimentaux obtenus sur l'animal. *Actualités Pharmacologiques*, 17 série, Paris, 1964.
3. Carlsson A., Fuxe K., Hökfelt T.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 19, 481—483 1967.
4. Chiosa L., Dumitrescu S., Banaru A.: *Int. J. Neuropharmacol.*, 7, 161—164, 1968.
5. Chodera A.: Badania nad wpływem morfiny i środków zastępczych na poziom noradrenaliny w pniu mózgu w zestawieniu z ich działaniem farmakologicznym. P.T.N., Poznań, 1965.
6. Contreras E., Tamago L.: *Arch. int. pharmacodyn.*, 160, 312—320, 1966.
7. Crepax P., Fadige E., Volta A.: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 37, 378—381, 1961.
8. Defalque R. J.: *Anesthesia a. Analgesia*, 44, 190—193, 1965.
9. Garcia L. J., Rocha e Silva M.: *J. Pharm. Pharmacolm*, 13, 734—742, 1961.
10. Gesenway G., Cohen K. D.: *Can. J. Psychiatr.*, 116, 1027—1028, 1960.
11. Glowinski J., Baldessarini R. J.: *Pharmacol. Rev.*, 18, 1201—1238, 1966.
12. Goldberg L. I.: *J. A. M. A.*, 190, 452—456, 1964.
13. Goldstein M.: *Pharmacol. Rev.*, 18, 77—82, 1966.
14. Gordonoff T.: *Med. exp.*, 7, 201—204, 1962.
15. Himwich M. A.: *Recent Advances in Biol. Psychiat.*, 4, 257, 1952.
16. Jarecki H. G.: *Amer. J. Psychiat.*, 120, 189, 1963.
17. Jeske J., Langwiński R., Przegaliński E.: *Acta Pol. Pharm.* 21, 193—202, 1964.
18. Jounela A. J., Mattila M. J.: *Ann. Med. exp. Fenn.*, 46, 66—71, 1968.
19. Langwiński R.: *Psychiat. Pol.*, 1, 337—342, 1967.
20. Lévy J., Michel-Ber E.: Commentaires sur l'interprétation pharmacologiques des effets cliniques spécifiques et secondaires des inhibiteurs de la monoamineoxydase. *Actualités Pharmacologiques*, 81 série, Paris, 1965.
21. Lichtfield J. T., Wilcoxon F.: *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 96, 99—113. 1949.

22. London D. R., Milne M. D.: *Brit. Med. J.*, 2, 1752, 1962.
23. Maj J., Langwiński R.: *Dissert. Pharm. Pharmacol.*, 19, 141—150, 1967.
24. Maj J., Langwiński R.: *Dissert. Pharm. Pharmacol.* w druku.
25. Medaković M., Banić B.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 16, 198—206, 1964.
26. Penaloza-Rojas J. H., Bach-J-Rita G., Rubio-Chevannier H. F., Hernandez-Peon R.: *Exp. Neurol.*, 4, 205—213, 1961.
27. Pletscher A.: *Pharmacol. Rev.*, 18, 121—129, 1966.
28. Rand M. J., Trinker F. R.: *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, 33, 287—303, 1968.
29. Rubio-Chevannier H. F., Bach-J-Rita G., Pénaloza-Rojas J. H., Hernandez-Peon R.: *Exp. Neurol.*, 4, 214—220, 1961.
30. Stevens de G.: *Analgetics*, Academic Press, New York—London, 1965.
31. Tagaki H., Takashima T., Kimura K.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, 149, 484—492, 1964.
32. Tenen S. S.: *Psychopharmacologia*, 12, 278—285, 1968.
33. Woolfe G., Mac Donald A. D.: *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 80, 300—307, 1944.
34. Verri R. A., Graeff F. G., Corrado A. P.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 19, 264—265, 1967.

Otrzymano 16 XII 1968.

РЕЗЮМЕ

Исследовано влияние ниаламида и имипрамина на острую токсичность морфия, обозначенную при помощи LD_{50} , а также влияние 7-суточного применения растущих доз ниаламида (20 и 100 мг/кг) или имипрамина (10 и 50 мг/кг) на смертность мышей после применения морфия в дозе равной LD_{50} . Кроме этого, методом „горячей пластинки” (hot plate) определена чувствительность белых мышей к тепловому раздражителю перед и после введения доз ниаламида, морфия, долантина и аминофеназона. Определено через равные промежутки времени также влияние ниаламида и ниаламида, введенного вместе с натрием диэтилдитиокарбамината, на болеутоляющее действие покровных доз морфия, долантина и аминофеназона.

В результате исследований обнаружили, что однократное применение ниаламида уменьшает, а однократное применение имипрамина увеличивает острую токсичность морфия у белых мышей. Вместо этого семисуточное применение исследуемых средств отчетливо повышает смертность мышей, получивших морфий в дозе LD_{50} . Ниаламид обладает болеутоляющим действием, появляющимся через 3 часа после его применения, и продолжается свыше 24 часов, а также усиливает болеутоляющее действие морфия, долантина и аминофеназона. Натрий диэтилдитиокарбамината обладает антагонистическим действием по отношению к болеутоляющему действию ниаламида, а так-

же ниаламида, введенного вместе с морфием или долантином, но усиливает болеутоляющее действие применяемых вместе ниаламида и аминифеназона.

S U M M A R Y

The influence of nialamide and imipramine on the acute toxicity of morphine, measured by estimation of LD_{50} , and the influence of a seven-day treatment with increasing doses of nialamide (20 and 100 mg/kg) or imipramine (10 and 50 mg/kg) on the lethality of white mice, after application of LD_{50} of morphine, were studied. Using hot plate, the sensitivity of white mice to thermal pain stimulus, before and after application of several doses of nialamide, morphine, dolantine and aminophenazone, at different times, was examined. The effect of nialamide, alone and that of nialamide with sodium diethyldithiocarbamate, on the analgetic action of the threshold doses of morphine, dolantine and aminophenazone in white mice were estimated.

The results showed that single application of nialamide decreases, and, that of imipramine increases, the acute toxicity of morphine in white mice. When the mice were pretreated with these substances for a seven-day period, their mortality significantly increased following application of morphine in LD_{50} . The analgetic effect of nialamide was observed between 3 to 24 hrs. after its application. Nialamide potentiated the analgetic effect of morphine, dolantine and aminophenazone. Sodium diethyldithiocarbamate antagonized the analgetic effect of nialamide alone or when applied concomitantly with morphine or dolantine. Sodium diethyldithiocarbamate potentiated the analgetic effect of nialamide when applied concomitantly with aminophenazone.

