

ANNALES  
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA  
LUBLIN — POLONIA

VOL. XXXIV, 44

SECTIO D

1979

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

Zdzisław KLEINROK, Grażyna OSSOWSKA

**Wpływ trójhksyfenidylu na antyamfetaminowe działanie flufenazyny**

Влияние тригексифенидила на противфенаминовое действие флюфеназина

The Influence of Trihexyphenidyl on the Antiamphetaminic Action of Fluphenazine

Do najczęstszych powikłań leczenia środkami neuroleptycznymi należą zaburzenia pozapiramidowe (1, 5, 17, 18, 20, 21, 22). Wielu autorów uważa, że antypsychotyczne działanie neuroleptyków jest ściśle związane z pojawieniem się tych objawów, chociażby w ich najdyskretniejszej formie (6, 7). Aby złagodzić objawy pozapiramidowe, od dawna stosuje się w klinice leki przeciwparkinsonowe, między innymi trójhksyfenidyl (3, 4, 8, 11, 12, 13). Jednakże dotychczas nie udało się rozstrzygnąć, czy zmniejszenie objawów pozapiramidowych, wywołane lekami przeciwparkinsonowymi, nie zmniejsza równocześnie antypsychotycznego działania neuroleptyków.

**MATERIAŁ I METODY**

Doświadczenie przeprowadzono na szczurach Wistar obojga płci (160—200 g). Zwierzęta podzielono na grupy po 10 w każdej. Stereotypię wywoływano podawaniem D-amfetaminy w dawce 10 mg/kg i.p., 15 min. po iniekcji amfetaminy wstrzykiwano szczurom flufenazynę w dawce 0,05 mg/kg lub 0,2 mg/kg i.p. i określano stopień stereotypii przez 6 godz. co 30 min., wg 4-stopniowej skali Janssena (9).

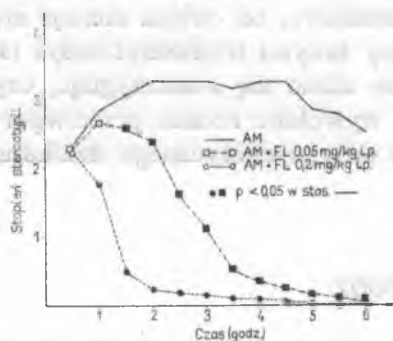
Ponadto u części zwierząt, które otrzymywały flufenazynę w dawce 0,05 mg/kg lub 0,2 mg/kg, stosowano jednocześnie trójhksyfenidyl w dawkach 0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg i 2 mg/kg i.p.

Niezależnie od tego zbadano wpływ trójhksyfenidylu zastosowanego w tych samych dawkach na wywołaną przez amfetaminę stereotypię.

Uzyskane wyniki zestawiono w postaci średnich na ryc. 1—4 i opracowano statystycznie posługując się testem *t* Studenta.

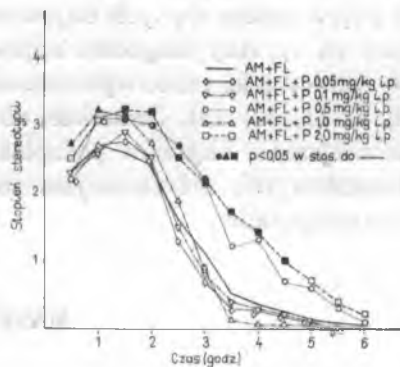
## WYNIKI

Amfetamina w dawce 10,0 mg/kg wywołuje stereotypię utrzymującą się przez cały czas doświadczenia, tj. 6 godz. Flufenazyna w dawce 0,05 mg/kg i 0,2 mg/kg powoduje proporcjonalnie do zastosowanej dawki zmniejszenie nasilenia oraz czasu trwania stereotypii (ryc. 1). Dodatkowe zastosowanie u zwierząt otrzymujących amfetaminę i flufenazyne (0,05 mg/kg) trójhksyfenidylu w dawce 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, a zwłaszcza 2 mg/kg powoduje wyraźne osłabienie antystereotypowego działania flufenazyny. Mniejsze dawki trójhksyfenidylu (0,05 mg/kg i 0,1 mg/kg) nie wywierają wpływu na omawiany efekt flufenazyny (ryc. 2). Antystereotypowy efekt większej dawki flufenazyny jest również hamowany przez trójhksyfenidyl, zastosowany w dawce 1 mg/kg, a zwłaszcza w dawce 2 mg/kg, przy czym okazało się, że mniejsze jego dawki (0,05 mg/kg i 0,1 mg/kg) nie wywierały działania. Trójhksyfenidyl w dawce 0,5 mg/kg słabo działa hamująco na efekt flufenazyny jedynie w 60 minucie doświadczenia (ryc. 3). Sam trójhksyfenidyl zastosowany w dawkach 0,5 mg/kg, 1 mg/kg i 2 mg/kg powoduje proporcjonalnie do zastosowanej dawki nasilenie stereotypii amfetaminowej (ryc. 4).



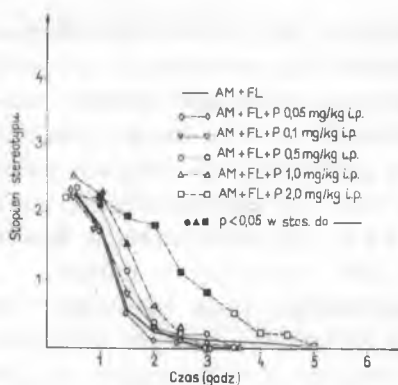
Ryc. 1. Wpływ flufenazyny (FL) na stereotypię wywołaną amfetaminą (AM 10 mg/kg i.p.) u szczurów

The effect of fluphenazine (FL) on the stereotyped behaviour induced by amphetamine (AM 10 mg/kg i.p.) in rats



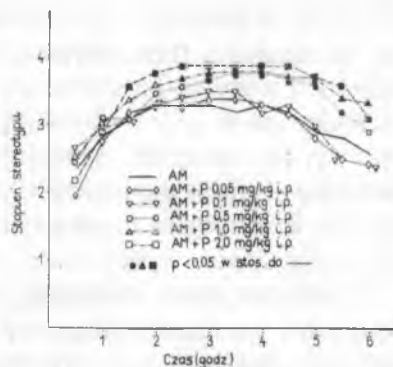
Ryc. 2. Wpływ trójhksyfenidylu (P) na stereotypię wywołaną amfetaminą (AM 10 mg/kg i.p.) u szczurów poddanych działaniu flufenazyny (FL 0,05 mg/kg i.p.)

The effect of trihexyphenidyl (P) on the stereotyped behaviour induced by amphetamine (AM 10 mg/kg i.p.) in rats treated with fluphenazine (FL 0,05 mg/kg i.p.)



Ryc. 3. Wpływ trójhksyfenidylu (P) na stereotypię wywołaną amfetaminą (AM 10 mg/kg i.p.) u szczurów poddanych działaniu flufenazyny (FL 0,2 mg/kg i.p.)

The effect of trihexyphenidyl (P) on the stereotyped behaviour induced by amphetamine (AM 10 mg/kg i.p.) in rats treated with fluphenazine (FL 0,2 mg/kg i.p.)



Ryc. 4. Wpływ trójhksyfenidylu (P) na stereotypię wywołaną amfetaminą (AM 10 mg/kg i.p.) u szczurów

The effect of trihexyphenidyl (P) on the stereotyped behaviour induced by amphetamine (AM 10 mg/kg i.p.) in rats

## OMÓWIENIE WYNIKÓW

Z przeprowadzonych badań wynika, że trójhksyfenidyl zmniejsza działanie antystereotypowe flufenazyny jak również nasila stereotypię amfetaminową. Przyjmując stereotypię jako doświadczalny model psychozy, można stwierdzić, że trójhksyfenidyl nasila efekty stereotypowe wywołane przez amfetaminę, co może sugerować jego działanie pogłębiające psychozę. Potwierdzeniem tego jest również osłabienie działania flufenazyny, a więc neuroleptyku stosowanego w terapii psychoz i osłabiającego w badaniach doświadczalnych na zwierzętach nasilenie stereotypii.

Uzyskane wyniki sugerują, że trójhksyfenidyl poza działaniem na układ pozapiramidowy wywiera również wpływ na mezolimbiczne struktury dopaminergiczne mózgu. Podobne efekty uzyskali inni autorzy, którzy stosowali atropinę, wywierającą również działanie przeciwparkinsonowe (14, 15). Sayers oraz Bürki (16) wykazali ponadto, że atropina zmniejsza pobudzający wpływ haloperidolu na obrót dopaminy w prążkowiu szczura.

W rozważaniach nad mechanizmem działania trójhksyfenidylu stosowanego łącznie z flufenazyną oraz amfetaminą należy również uwzględnić interakcję tych leków, w wyniku czego może dojść do zmiany siły

działania amfetaminy lub flufenazyny. Jednakże potwierdzeniem osłabiającego działania flufenazyny przez trójhkksyfenidyl na drodze bezpośredniego ich wpływu na struktury dopaminergiczne mogą być badania neurochemiczne B ü r k i i wsp. (2), którzy wykazali, że inny lek antyparkinsonowy, np. atropina, powoduje zniesienie pobudzającego wpływu haloperidolu na obrót dopaminy w prążkowiu. Jest to szczególnie istotne, gdyż zgodnie z wynikami uzyskanymi przez K e h r (10) amfetamina w dawce 10 mg/kg nasila wpływ haloperidolu na obrót dopaminy w mózgu.

Uzyskane dane wskazują, że trójhkksyfenidyl, poza niewątpliwym wpływem na dopaminergiczny układ nigrostriatalny, z czym związane jest jego działanie przeciwparkinsonowe, wywiera również wpływ na dopaminergiczny układ mezalimbiczny, co prowadzi do nasilenia działania stereotypowego amfetaminy i osłabienia antyamfetaminowego działania flufenazyny.

Podsumowując należy stwierdzić, że stosowanie trójhkksyfenidylu zmniejsza działanie flufenazyny w teście stereotypii u szczurów, co może sugerować podobny jego efekt w klinice. Z tego względu stosowanie, zwłaszcza przez dłuższy okres, trójhkksyfenidylu może prowadzić, niezależnie od zmniejszenia objawów parkinsonoidalnych, również do zmniejszenia efektu antypsychotycznego. Zatem poza początkowym okresem leczenia neuroleptykami, w którym często konieczne jest podanie leków przeciwparkinsonowych, w dalszej terapii z uwagi na możliwość osłabionego efektu antypsychotycznego stosowanie antyparkinsoników wydaje się przeciwwskazane.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Ay d F. J.: The Phenothiazines and Structurally Related Drugs. Eds.: I. S. Forrest, C. J. Carr, E. Usdin, Rawen Press, New York 1974, 301—309.
2. B ü r k i H. R., Sayers A. C., Ruch W., Asper H.: *Arzneimittel-Forsch.* 26, 1094—1096, 1976.
3. Cahan R. B., Parrish D. D.: *Am. J. Psychiat.* 116, 1022—1023, 1960.
4. Eckmann F.: *Therapie der Gegenwart* 102, 349—356, 1963.
5. Fleischkauer J.: *Arzneimittel-Forsch.* 26, 1183—1184, 1976.
6. Forrest F. M.: The Phenothiazines and Structurally Related Drugs. Eds.: I. S. Forrest, C. J. Carr, E. Usdin, Rawen Press, New York 1974, 255—268.
7. Haase H. J.: *Dtsch. med. Wschr.* 88, 505—514, 1963.
8. Heinrich K., Richert J.: *Der Nervenarzt* 31, 128—133, 1960.
9. Janssen P. A. J., Niemegeers C. J. E., Schellkens K. H. L., Leanerts F. M.: *Arzneimittel-Forsch.* 17, 841—854, 1967.
10. Kehr W.: *Arzneimittel-Forsch.* 26, 1086—1088, 1976.
11. Mandel W., Oliver W. A.: *Am. J. Psychiat.* 118, 350—351, 1961.
12. Orlov P., Kasparian G., Dimascio A.: *Arch. Gen. Psychiat.* 25, 410—412, 1971.

13. Poldinger W.: Praxis 51, 73—78, 1962.
14. Rechberger T., Turski L., Turski W., Wójcik E.: Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D 34, 339—345, 1979.
15. Sayers A. C., Bürki H. R., Ruch W., Asper H.: Psychopharmacologia (Berlin) 51, 15—22, 1976.
16. Sayers A. C., Bürki H. R.: Arzneimittel-Forsch. 26, 1092—1093, 1976.
17. Schiele B. C., Gallant D., Simpson G., Gerdner E. A., Cole J., Crant G., Chase T., Ayd F., Levin J., Ochota L.: Arch. Gen. Psychiat. 28, 463—467, 1973.
18. Waschmuth R.: Med. Klin. 56, 396—398, 1961.
19. Wasik A.: Neurol. Neurochir. Psych. Pol. 15, 917—920, 1965.
20. Wasik A., Guzowski K.: Neurol. Neurochir. Psych. Pol. 16, 699—702, 1966.
21. Witkowska-Roszk J.: Neurol. Neurochir. Psych. Pol. 15, 911—915, 1965.
22. Villeneuve A., Boszormenyi Z.: Lancet 1, 353—354, 1970.

Otrzymano 4 XII 1978.

# РЕЗЮМЕ

В исследованиях проведенных на крысах Вистар доказано, что тригексифенидил (0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг, 2,0 мг/кг в/б) усиливает стереотипию вызванную фенамином (10,0 мг/кг в/б) и тормозит противостереотипное действие флюфеназина (0,05 мг/кг, 0,2 мг/кг в/б).

# SUMMARY

In the investigations performed on Wistar rats it was found that trihexyphenidyl (0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2 mg/kg i.p.) potentiated the amphetamine (10 mg/kg i.p.) induced stereotypy and decreased antistereotypic action of fluphenazine (0.05 mg/kg, 0.2 mg/kg i.p.).

