

STRESZCZENIE

Badania przedkliniczne i kliniczne sugerują, że atypowe leki przeciwpsychotyczne, dodane do nieskutecznej terapii selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny mogą zwiększać ich efektywność. Podobnie, nowe leki przeciwdepresyjne (LPD), mogą skutecznie zwiększać przeciwpsychotyczne działanie atypowych leków przeciwpsychotycznych i wpływać na łagodzenie negatywnych objawów schizofrenii. Celem pracy jest lepsze zrozumienie mechanizmów działania łącznego podania atypowego leku przeciwpsychotycznego risperidonu z nowymi LPD o różnym profilu farmakologicznym: mirtazapiny, fluoksetyny i escitalopramu. Badania przeprowadzono stosując technikę mikrodializy mózgu u swobodnie poruszających się zwierząt. Oprócz badań biochemicznych przeprowadzono testy behawioralne. Efekty łącznego podania leków oceniano pod kątem potencjalnie wzmocnionych właściwości przeciwdepresyjnych i przeciwlękowych, a także łagodzenia objawów negatywnych schizofrenii. Wykazano, że fluoksetyna (10 mg/kg) i mirtazapina (10 i 20 mg/kg) powodowały nasilenie działania risperidonu (1 mg/kg) na wzrost uwalniania zewnątrzkomórkowej dopaminy (DA), serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA) w korze czołowej szczura. Natomiast escitalopram (5 i 10 mg/kg) nasilał działanie risperidonu (0.2 i 1 mg/kg) na uwalnianie zewnątrzkomórkowej DA i 5-HT w korze czołowej i jądrze półleżącym przegrody szczura. W teście interakcji socjalnych reprezentujących negatywne objawy schizofrenii, łączne podanie risperidonu (0.01 mg/kg) i mirtazapiny (2.5 i 5 mg/kg) lub escitalopramu (5 mg/kg) odwracało deficyty w badanych parametrach (liczba epizodów i czas interakcji) spowodowane podaniem MK-801, silniej niż te leki podane oddzielnie. Co więcej, risperidon (0.05 i 0.1 mg/kg) nasilał działanie przeciwdepresyjne escitalopramu (1 mg/kg) w teście wymuszonego pływania. W teście podwieszonego labiryntu krzyżowego risperidon (0.1 mg/kg) podawany łącznie z escitalopramem (5 mg/kg) lub mirtazapiną (1 i 2.5 mg/kg) wywoływał efekt przeciwlękowy, który był silniejszy od efektu, gdy te leki podawano oddzielnie. Badania biochemiczne wykazały, że łączne podanie risperidonu z lekami przeciwdepresyjnymi o różnym profilu farmakologicznym efektywniej zwiększało poziom zewnątrzkomórkowej DA, 5-HT i NA w badanych strukturach niż te leki podane oddzielnie. Podobnie, w badaniach behawioralnych LPD podane łącznie z risperidonem wykazywały silniejszy efekt przeciwdepresyjny, przeciwlękowy i łatwiej znosiły deficyty w interakcjach socjalnych.

Dane te sugerują, że jednoczesne leczenie LPD oraz risperidonem może być klinicznie korzystne w leczeniu depresji lekoopornej i schizofrenii.

ABSTRACT

Preclinical and clinical data suggest that administration of atypical antipsychotic drugs used jointly with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) may increase their efficacy in antidepressant effect. Similarly, novel antidepressant drugs (AD) as adjunct to antipsychotic drugs are more effective in decreasing negative symptoms of schizophrenia. The aim of this study was to investigate the mechanism of co-treatment with risperidone, an atypical antipsychotic drug, and several novel AD such as fluoxetine, mirtazapine and escitalopram. Experiments were performed using in vivo microdialysis in freely moving rats and various behavioral tests. Antidepressant and anxiolytic effect was investigated with the use of forced swimming test (FST) and elevated plus maze test (EPMT), respectively, while social interaction test (SIT) mimicked the negative symptoms of schizophrenia in animals. It was found that fluoxetine (10 mg/kg) and mirtazapine (10 and 20 mg/kg) potentiated risperidone (1 mg/kg) effect on dopamine (DA), serotonin (5-HT) and noradrenaline (NA) release in the rat frontal cortex. Escitalopram (5 and 10 mg/kg) enhanced risperidone (0.2 and 1 mg/kg) action on DA and 5-HT release in the rat frontal cortex and the nucleus accumbens. Co-treatment of risperidone (0.01 mg/kg) and mirtazapine (2.5 and 5 mg/kg) or escitalopram (5 mg/kg) reversed MK-801-induced deficit in social interaction tests more potently than when these drugs were given separately. Moreover, risperidone (0.05 and 0.1 mg/kg) increased antidepressive effect of escitalopram (1 mg/kg) in FST. Joint administration of risperidone (0.1 mg/kg) and escitalopram (5 mg/kg) or mirtazapine (1 and 2.5 mg/kg) produced an anxiolytic effect in EPMT more efficient than a single treatment with these drugs. Biochemical and behavioral data showed that a combination of antipsychotic and antidepressant drugs brings beneficial effects on neurotransmitter release and in their antidepressant, anxiolytic and antipsychotic action.