

JERZY MAJ, LEOKADIA BARAN, ANDRZEJ RAWŁÓW, HELENA SOWIŃSKA

CENTRAL EFFECTS OF MIANSERIN AND DANITRACEN — NEW
ANTIDEPRESSANTS OF UNKNOWN MECHANISM OF ACTION

Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, 31-343 Kraków

Abstract

Mianserin (Tolvin) (MN) and danitracen (WA-335) display clinical antidepressant activities although they do not evoke in animals any effects characteristic of the classical antidepressants, and in particular, they do not antagonize reserpine-induced syndrome and do not inhibit MAO [1, 4, 5, 8]. Both drugs are not dopamine stimulants. On the periphery their antiserotonergic and antihistaminic properties were found (and the cholinolytic ones for WA-335).

In this paper some central effects, and especially the antiserotonergic actions of MN and Wa-335 are presented. Cyproheptadine known as a serotonin antagonist was studied for comparison. Both drugs given in low doses antagonized the behavioral syndrome induced by L-5-hydroxytryptophan in rats and mice. The stimulation of the hind limb flexor reflex of the spinal rat induced by serotonergic agents (L-5-hydroxytryptophan, L-tryptophan, LSD, fenfluramine) was also antagonized by MN. We described such an antagonistic effect for WA-335 and cyproheptadine earlier (6). According to Horita and Quock serotonergic agents induce hyperthermia in rabbits [2, 3, 7]. In the presented experiments it was found that MN, WA-335 and cyproheptadine prevented the fenfluramine-induced hyperthermia in rabbits.

Wa-335 and cyproheptadine (but not MN) display central cholinolytic activities in rats and mice, as can be assumed on the basis of the antagonism to oxotremorine-induced syndrome. The effective cholinolytic doses of WA-335 were about 10 times larger than the antiserotonergic ones.

The results indicate that MN and WA-335 display central antiserotonergic activities. A possibility is discussed that this mechanism is responsible for the clinical antidepressant effects of both drugs under study.

J. Maj, L. Baran, A. Rawlów, H. Sowińska

DZIAŁANIE OŚRODKOWE MIANSERYNY I DANITRACENU, NOWYCH ŚRODKÓW
ANTYDEPRESYJNYCH O NIEZNANYM MECHANIZMIE DZIAŁANIA

Streszczenie

Mianseryna (Tolvin, MN) i danitracen (WA-335) wykazują w klinice własności antydepresyjne, jakkolwiek w eksperymentach na zwierzętach nie dają efektów charakterystycznych dla klasycznych trójęklicznych leków antydepresyjnych, w szczególności nie wykazują antagonizmu do rezerpiny, nie hamują MAO [1, 4, 5, 8] ani nie są środkami dopaminergicznymi. Na obwodzie stwierdzono dla tych związków własności antyserotoninowe i antyhistaminowe, a ponadto dla WA-335 — cholinolityczne.

W pracy badano MN i WA-335 pod kątem ich ośrodkowego antyserotoninowego działania, porównując je z efektami cyproheptadyny (antagonisty serotoniny). Obydwa preparaty, zastosowane w niskich dawkach u myszy i szczurów, przeciwdziałają objawom występującym po podaniu L-5-hydroktryptofanu. MN zapobiega pobudzeniu odruchu fleksyjnego tylnej łapy szczura rdzeniowego, wywołanemu przez środki serotoninergiczne (L-5-hydroktryptofan, L-tryptofan, fenfluramina), podobnie jak WA-335 i cyproheptadyna [6]. Ponadto MN, WA-335 i cyproheptadyna zapobiegają wywołanej fenfluraminą hipertermii u królików. Hipertermia u tych zwierząt występuje po podaniu środków serotoninergicznych [2, 3, 7].

WA-335 i cyproheptadyna (ale nie MN) wykazują u myszy i szczurów ośrodkowe własności cholinolityczne, co stwierdzono na podstawie antagonizmu do oksotremoryny (cholinolityczne dawki WA-335 były ok. 10-krotnie wyższe od antyserotoninowych).

Wyniki wskazują, że MN i WA-335 posiadają własności antyserotoninowe. Dyskutowana jest możliwość, że mechanizm ten jest odpowiedzialny za obserwowane w klinice efekty antydepresyjne tych środków.

REFERENCES

1. Engelhardt G.: Arzneimittel-Forsch., 1975, 25, 1723.
2. Horita A., Dille J. M.: Science (Washington), 1954, 120, 1100.
3. Horita A., Hamilton A. E.: Proc. West Pharmacol. Soc., 1973, 15, 104.
4. Kähling J., Ziegler H., Balhause H.: Arzneimittel-Forsch., 1975, 25, 1737.
5. Maj J., Baran L., Sowińska H., Gancarczyk L.: Arch. Immunol. Ther. Exp., 1976, 24, 205.
6. Maj J., Palider W., Baran L.: J. Neural Transmission, 1976, 38, 131.
7. Quock R. M., Beal G. A., Chan E. L. F.: J. Pharm. Pharmacol., 1976, 28, 170.
8. Van Riesen H.: Arch. Int. Pharmacodyn. Thé., 1972, 198, 256.

Authors' address: 12, Smętna, 31-343 Kraków, Poland

THE E
CHOLIN

Nencki Ins

Cypro
cological
serotonin
that the
vestigate
and acti
(AChE)
hippocai
CH d
affect it
the ACh
ChAc w
16 and 1
the activ
pounds
The r
sizing ei
where n
but the