

Disciplina de farmacologie (cond.: conf. Gh. Feszt, doctor în medicină)  
a I.M.F. din Tg.-Mureș

## **INFLUENȚA IMIPRAMINEI (ANTIDEPRIN) ASUPRA EFECTULUI UNOR AMINE SIMPATOMETICE ÎN BRONHOSPASMUL EXPERIMENTAL**

Gh. Feszt, I. Kása, B. Pálffy

În tratamentul stărilor bronhospastice și al astmului bronșic în special, se folosesc diferite substanțe farmacologice, dintre care deosebit de importante sînt simpatomimeticele, mai ales adrenalina și isopropilnoradrenalina (isoprenalina). În ultimul timp s-au făcut încercări terapeutice promițătoare cu imipramină, un psihofarmacol antidepresiv care, datorită acțiunilor asupra

sistemului neuro-vegetativ, este aplicat în terapie și în afara psihiatriei. *Telmányi* (24) a observat îmbunătățirea funcției respiratorii prin imipramină la bolnavi astmatici și în bronșita spastică. *Beumer* (2) a confirmat la om, acțiunea antagonistă a substanței în accesul dispneic provocat de histamină.

În literatură există numeroase date referitor la interacțiunile imipraminei cu simpatomimeticele (9, 10, 14, 18, 19, 20, 21, 22, 23), interacțiuni studiate experimental la nivelul tensiunii arteriale și al vaselor sanguine, al splinei, membranei nictitante, pe musculatura netedă a unor organe izolate. Aceste cercetări au pus în evidență că, imipramina în funcție de doză și de mecanismul de acțiune al substanței cu care este asociată, poate să producă atât creșterea cât și diminuarea efectelor simpatomimetice. Este caracteristică îndeosebi potențarea efectelor noradrenalinei, acțiune considerată ca o proprietate farmacologică fundamentală a imipraminei.

Referitor la interacțiunea imipraminei cu simpatomimeticele la nivelul căilor respiratorii *in vivo*, nu am găsit date în literatură. Urmărirea acestei probleme ni s-a părut interesantă nu numai sub aspect pur farmacodinamic, ci și sub aspect practic, având perspectiva de a contribui la sporirea eficacității medicației antiastmatice. Din aceste motive ne-am propus să studiem experimental influența imipraminei asupra efectelor a 3 catecolamine (adrenalină, noradrenalină, isoprenalină) în bronhospasmul histaminic și colinergic al cobaiului.

#### Material și metodă

Experiențele au fost efectuate pe 165 cobai, de ambele sexe, cu greutatea corporală între 200—400 g. având în vedere că animalele mai mari prezintă o reactivitate scăzută. Bronhospasmul l-am declanșat administrând sub formă de aerosol histamină clorhidrică (soluție de 0,5% în ser fiziologic), respectiv carbaminoilcolină clorhidrică (carbachol, în concentrație de 0,1—0,4%). Am folosit aparatura descrisă de *Issakutz* (17) și modificată de noi, pulverizând soluțiile medicamentoase la presiunea constantă de 400 mmHg. Am cronometrat timpul de latență a accesului dispneic, exprimând efectul bronhodilatator al substanțelor cercetate prin prelungirea acestei perioade. În fiecare experiență am stabilit mai întâi timpul de reacție normal, după 60 minute am administrat premedicația (imipramina la animalele tratate, ser fiziologic la cele martore), urmată după 30 minute de injectarea substanței simpatomimetice, iar după încă 15 minute animalele au fost expuse din nou aerosolului spasmogen. Am calculat media aritmetică a valorilor individuale, eroarea standard a mediilor, iar semnificația diferențelor constatate l-am evaluat cu testul *t* al lui Student.

Am folosit următoarele preparate medicamentoase: Antideprin fiole conținând clorhidrat de imipramină, Adrenalină fiole, Noradrinal fiole (bitartrat de noradrenalină), Novodrin soluție conținând isoprenalină sulfurică. Numărul animalelor din loturile experimentale (*n*) și dozele substanțelor administrate (pe cale intraperitoneală) sint consemnate în tabelele care cuprind rezultatele obținute.

#### Rezultate

Din tabelul 1 reiese că imipramina singură are o acțiune antagonistă apreciabilă, proporțională cu doza, față de bronhospasmul histaminic și influențează sinergic efectul catecolaminelor. Adrenalină și isoprenalină singure exercită în doze mici (0,2 resp. 0,3 mg la kg) un efect paradoxal de scurtare a timpului de reacție, noradrenalină neavând efect protector nici în doză mai mare (0,5 mg) decât în urma asocierii cu imipramina. Interacțiunea imipraminei cu noradrenalină are un caracter supraaditiv, potențializator; combinarea adrenalinei cu imipramina produce un efect aproximativ egal cu suma algebrică a celor două componente; în cazul isoprenalinei interacțiunea este aditivă la doze mari și supra-

Tabelul nr. 1.

Efectul catecolaminelor combinate cu imipramina asupra timpului de latență a bronhospasmului histaminic

Lot	n	Tratamentul		Timpul de latență, sec.		Diferența		P
		Subst. bronhodilatatoare	Premedicația	Înainte de tratament	După tratament	sec.	%	
1.	9	NaCl isoton.	NaCl isoton.	107.7±15.9	87.7±12.7	-24.4	- 15.8	P<0,01
2.	11	Imipramină 7.5 mg/kg	NaCl isoton.	70.9± 6.5	112.2±12.3	41.3	+ 63.1	P<0,01
3.	5	Idem 12.5mg/kg	Idem	125.0± 8.3	412.0±88.6	287.0	+218.2	P<0,05
4.	7	Adrenalină 0.2 mg/kg	NaCl isoton.	74.2±12.1	48.5± 6.3	-25.7	- 29.5	P<0,05
5.	7	Idem	Imipramină 7.5 mg/kg	62.1± 4.0	78.5± 9.7	16.4	+ 24.8	P<0,05
6.	12	Adrenalină 0.3 mg/kg	NaCl isoton.	67.5± 7.3	120.4±16.8	52.1	+ 91.1	P<0,02
7.	19	Idem	Imipramină 7.5 mg/kg	62.5± 4.1	155.7±16.4	90,5	+149.8	P<0,001
8.	6	Noradrenalină 0.5 mg/kg	NaCl isoton.	106.1±18,9	87.5±19.0	-18,8	- 19.9	P<0,2*
9.	6	Idem	Imipramină 7.5 mg/kg	146.3±23,2	273.6±32,9	127.3	+106.2	P<0,02
10.	6	Isoprenalină 0.3 mg/kg	NaCl isoton.	138.0±14,3	101.6±16,8	-36.3	- 28.3	P<0,001
11.	5	Idem	Imipramină 7.5 mg/kg	144,4±31,8	236.0±29,0	91.5	+ 80.0	P<0,05
12.	5	Isoprenalină 0.5 mg/kg	NaCl isoton.	85.8±11.6	172.2±35.8	87.6	+102.9	P<0,05
13.	6	Idem	Imipramină 7,5 mg/kg	76.6±16,8	195.5±31.1	118.8	+168.4	P<0,01

\* ne semnificativ

aditivă la doze mici de catecolamină. La martori timpul de reacție se scurtează la a doua expunere la histamină.

În bronhospasmul carbaminoilcolinic (tabelul 2) efectul imipraminei este mai slab, ne semnificativ în urma dozei folosite de noi. Totuși, sinergismul între imipramină și catecolamine se observă și în această serie de experiențe: în cazul adrenalinei interacțiunea este supraaditivă, în cazul isoprenalinei combinația de-

Tabelul nr. 2.

Efectul catecolaminelor și al imipraminei asupra timpului de latență a bronhospasmului carbaminoilcolinic

Lot	n	Tratamentul		Timpul de latență, sec.		Diferența		P
		Subst. bronhodilatatoare	Premedi-cația	Înainte de tratament	După tratament	sec.	%	
1.	6	Imipramină 12,5 mg/kg	NaCl isoton.	56,5±10,0	64,3±11,5	7,8	+16,0	P<0,4*
2.	11	Adrenalină 0,3 mg/kg	NaCl isoton.	44,4± 3,0	52,3± 2,4	7,9	+22,4	P<0,1*
3.	9	Adrenalină 6,2 mg/kg	NaCl isoton.	132,3±23,7	111,1±12,6	-21,2	- 3,2	P<0,4*
4.	12	Idem	Imipramină 12,5 mg/kg	164,1±40,6	208,5±38,6	+42,6	+ 50,8	P<0,01
5.	6	Noradrenalină 0,5 mg/kg	NaCl isoton.	148,5±17,4	92,1± 9,2	-56,3	-37,9	P<0,01
6.	6	Idem	Imipramină 12,5 mg/kg	167,2±16,7	162,6±26,9	- 3,8	- 0,5	P<0,5*
7.	6	Isoprenalină 0,3 mg/kg	NaCl isoton.	98,5±12,7	132,5±19,9	34,0	+35,8	P<0,1*
8.	6	Idem	Imipramină 12,5 mg/kg	65,5± 3,0	102,3±11,7	38,5	+61,9	P<0,05

\* nesemnificativ

pășește cu puțin suma efectelor parțiale. Noradrenalina n-are acțiune protectoare nici singură, nici în asociere cu imipramină.

### Discuții

Acțiunea antihistaminică apreciabilă și anticolinergică, mai slabă, a imipraminei a fost descrisă de *Domenjoz, Theobald* s. a. (6, 22). Problema interacțiunii catecolaminelor cu imipramina la nivelul căilor respiratorii a fost abordată de *Foster* (9) în experiențe *in vitro*, urmărind pe trahea izolată de cobai potențarea acțiunii noradrenalinei și a isoprenalinei prin desmetilimipramină, produsul de transformare a imipraminei în organism. Față de aceste cercetări, rezultatele experiențelor noastre pe lângă faptul că au confirmat efectul bronholitic și antihistaminic al imipraminei (2, 6, 22, 24), au pus în evidență și faptul că substanța antidepressivă influențează în mod sinergic acțiunea catecolaminelor în bronhospasmul histaminic și carbaminoilcolinic al cobaiului. În ambele serii de experiențe tratamentele combinate au produs efecte bronhodilatatoare statistic semnificative, chiar și în acele cazuri în care una sau ambele dintre componente au avut în sine o acțiune nesemnificativă sau paradoxală.

Este cunoscut din literatură că imipramina și metabolitul ei demetilat, pe diferite organe cu inervație simpatică, potențează efectele noradrenalinei.

influențează în mai mică măsură cele ale adrenalinei și inhibă acțiunile simpatomimeticele indirecte de tipul tiraminei (11, 14, 18, 19, 20, 21, 23). Datele referitoare la isoprenalină sînt contradictorii. După unii autori imipramina ar accentua efectul ei hipotensiv (19.) după alții ea nu ar modifica efectele cardio-vasculare ale acestei catecolamine (14). Foster a semnalat că pe trahea izolată de cobai desmetilimipramina potențează intens relaxarea produsă de noradrenalină și în mai mică măsură cea dată de isoprenalină (9). După concepția astăzi în general acceptată mecanismul acțiunii adenosensibilizante a imipraminei are la bază inhibarea captării noradrenalinei în stocurile tisulare, o interferență cu principalul mecanism de inactivare a mediatorilor adrenergici (1, 13, 14, 15). Isoprenalina se deosebește și sub acest aspect de noradrenalină, nefiind fixată de țesuturi ca aminele naturale (12, 14).

În experiențele de față imipramina a influențat, de asemenea, în măsură inegală acțiunea celor 3 catecolamine. În cazul asocierii imipraminei cu noradrenalină a avut loc un sinergism de tip potențializator. În legătură cu adrenalina s-a constatat însumarea efectelor parțiale în bronhospasmul histaminic și acțiunea supraaditivă a combinației în experiența cu carbaminoilcolină. Asocierea imipraminei cu isoprenalină a prilejuit o interacțiune mai mult aditivă, o creștere supraaditivă a efectului observîndu-se cu ocazia administrării unei doze mici de catecolamină.

În ceea ce privește activitatea antispastică proprie a catecolaminelor utilizate, am constatat că noradrenalina a fost considerabil mai slabă decît celelalte două. Aceasta concordă cu datele din literatură, atestînd că noradrenalina are o acțiune slabă asupra receptorilor adrenergici de tip beta (3, 14, 16), răspunzători pentru efectul bronhodilatator al simpatomimeticele. Or, în trahea de cobai se găsesc adrenoreceptori exclusiv de tip beta (8).

Catecolaminele administrate în doze mici au determinat răspunsuri paradoxale, scurtarea timpului de reacție. Această observație poate fi explicată prin acțiunea amfomimetică a farmaconilor neuro-vegetativi, datorită fenomenului de contrareglare descris de *Danielopolu* (5) sub termenul de antagonism interstimulant. *Foggie* (7) a remarcat mai de mult, accentuarea acțiunii bronhospastice a histaminei după doze mici de adrenalină, iar *Went* și colab. (11, 25) au demonstrat că adrenalina poate elibera histamină în organism. La scurtarea timpului de reacție în experiențele noastre a mai contribuit un factor și anume creșterea sensibilității animalelor la histamină cu ocazia expunerii lor repetate. Acest fenomen observat încă de *Castillo* și colab. (4) subliniază semnificația rezultatelor noastre pozitive privind efectul antispastic mărit al catecolaminelor în urma asocierii lor cu imipramina.

Din punct de vedere practic, rezultatele experiențelor relatate, indică oportunitatea combinării imipraminei cu simpatomimeticele în cadrul medicației antiastmatice, puținându-ne aștepta astfel la sporirea eficacității farmacoterapiei. Investigațiile noastre clinice în această direcție sînt în curs de efectuare.

Sosit la redacție: 5 august 1968.

#### Bibliografie

1. AXELROD J., WHITBY G., HERTTING G.: Science (1961), 133, 383; 2. REUMER A. M.: Arzneimittel Forsch. (1966), 16, 1352; 3. BRICK J., HUTCHINSON K. J., RODDIE J. C.: Br. J. Pharmac. Chemoth. (1966), 28, 324; (1967), 30, 561; 4. CASTILLO J., DE BEER E., JAROS S.: J. Pharmacol. exp. Ther. (1949), 96, 389; 5. DANIELOPOLU D.: Le système nerveux de la vie végétative. 1944, Masson, Paris; 6. DOMENJOZ R., THEOBALD W.: Arch. int. Pharmacodyn. (1959), 120, 459; 7. FOGGIE P.: Quart. J. exp. Physiol. (1937), 26, 225. Ref.: Berichte Physiol. 100, 513; 8. FOSTER R. W.: J. Pharm. Pharmacol. (1966), 18, 1; 9. FOSTER R. W.: Br. J. Pharmac. Chemoth. (1967), 31, 466; 10. HAEFELY W., HÜRLIMANN A.,

THOENEN H.: *Helvet. Physiol. Acta* (1964) 22, 15; 11. *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Ergw. vol. XVIII, part. 1 Springer, Berlin, 1966; 12. HERTTING G.: *Biochem. Pharmacol* (1964), 13, 1119; 13. HERTTING G., AXEL-ROD J., WHITBY G.: *J. Pharmacol. exp. Ther* (1961), 134, 146; 14. HOLTZ P., PALM D.: *Ergebn. Physiol.* (1966), 58, 1; 15. IVERSEN L. L.: *J. Pharm. Pharmacol.* (1965), 17, 62; 16. KARIM S.H.M.: *Br. J. Pharmac. Chemoth.* (1964), 23, 592; 17. KOVÁCH A.: *A kísérleti orvostudomány vizsgáló módszerei* 1957, vol. III. Akadémiai Kiadó Budapest; 18. OSBORNE M.: *Arch. int. Pharmacodyn.* (1962), 138, 492; 19. SABELLI H. C., SINAY J.: *Arzneimittel Forsch.* (1960), 10, 935; 20. SCHAEPPI U.: *Helv. Physiol. Acta* (1960), 18, 545; 21. SIGG E. B., SOFFER L., GYERMEK L.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* (1963), 142, 13; 22. THEOBALD W. și colab.: *Arch. int. Pharmacodyn.* (1964), 148, 560; 23. THOENEN H., HUERLIMANN A., HAEFELY W.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* (1964), 144, 405; 24. TELMÁNYI J.: *M. Belorv. Arch.* (1967), supl. 1; 25. WENT I.: in *Problemi fiziologhii centralnoi nervnoi sistemî* 1957. Izd Akademii Nauk. M. L. p. 120.