

MODIFICAREA UNOR EFECTE FARMACOLOGICE ALE PENTETRAZOLULUI DUPĂ IMIPRAMINĂ

dr. Gh. Feszt, dr. Agnes Kelemen, dr. Agneta Strömpel

Cercetările farmacologice referitoare la imipramină (Antideprin^R) au pus în evidență că acest psihofarmacon antidepresiv modifică în importantă măsură efectele unor substanțe medicamentoase cu acțiune asupra sistemului nervos central și organo-vegetativ. În legătură cu medicamentele central-active este cunoscut că, imipramina poate favoriza sau atenua efectul unor hipnotice și narcotice (*Domenjoz și Theobald, Lapin, Frommel și colab., Theobald și Stenger*), ea antagonizează sedarea prin reserpină (*Garattini și colab., Sulser și colab., Costa și colab.*) și accentuează în funcție de doză efectele amfetaminei asupra comportamentului și termoreglării (*Stein și Seifter, Carlton, Johnson, Morpurgo și Theobald, Jori și Garattini, Lapin*). Cercetările au relevat de asemenea modificarea efectului unor agenți convulsivanti, demonstrând creșterea pragului electroconvulsiilor și atenuarea componentului tonic al convulsiilor pentetrazolice după imipramină, în timp ce convulsiile stricninice n-au fost influențate (*Piette și colab., Domenjoz, Theobald*).

Nu s-a acordat încă suficientă atenție corelațiilor imipraminei cu pentetrazolul, studiindu-se mai ales influența asupra efectelor somatomotorii ale pentetrazolului. Or, atât din punct de vedere practic, cât și teoretic este interesant de a urmări interacțiunea celor două substanțe sub aspectul manifestărilor cardiovasculară și respiratorie, acestea fiind efectele terapeutice majore ale analepticelelor centrale. Am întreprins experiențe în vederea elucidării acestor corelații. Cu scopul de a aborda anumite aspecte ale mecanismului interacțiunilor, am efectuat și unele experiențe comparative cu clorpromazină și noradrenalină.

Material și metodă

Am cercetat efectele substanțelor indicate asupra tensiunii arteriale, respirației, temperaturii corpului și mortalității animalelor de experiență.

1. *Influența imipraminei asupra acțiunii hipertensive a pentetrazolului* am studiat-o pe 10 pisici narcotizate cu uretan etilic (1—1,2 g/kgc intraperitoneal), înscriind tensiograma cu manometrul Ludwig racordat în artera carotidă. La fiecare animal am înregistrat succesiv, cu intervale de 30 de minute, efectele tensionale ale pentetrazolului și noradrenalinei, iar după administrarea imipraminei am testat din nou cele două medicamente vasoactive. Toate substanțele au fost injectate în vena femorală, într-un volum de 0,5 ml/kgc, în următoarele doze: pentetrazolul (Pentetrazol^R) 10 mg/kgc, noradrenalina bitartrică (Norartrinal^R) 0,001—0,002 mg¹/kgc, imipramina clorhidrică (Antideprin^R) 1—2 mg/kgc.

Pe alte 8 pisici, am urmărit influența clorpromazinei (Plegomazin^R) asupra efectelor tensionale ale pentetrazolului și noradrenalinei, utilizând același model experimental ca și la lotul precedent. Clorpromazina (Plegomazin^R) a fost administrată în doze de 2 mg/kgc intravenos.

La evaluarea cantitativă a rezultatelor am luat în considerare media presiunii sistolice și diastolice, măsurată în momentul excursiunii maximă a tensiogramei. Am determinat diferența dintre modificările tensionale provocate de substanțele presoare înainte și după tratamentul cu medicamentele psihotrope. Am calculat media aritmetică a valorilor individuale și eroarea standard, iar semnificația diferențelor am apreciat-o cu testul „t” al lui Student.

2. *Interacțiunea imipraminei și a clorpromazinei cu pentetrazol asupra respirației* am studiat-o pe 10 pisici narcotizate cu 1,2g/kgc uretan etilic. Am urmărit nu-

mărul respirațiilor pe minut, înscrind pe kimogramă amplitudinea mișcărilor respiratorii și variațiile presiunii intratraheale. Pentetrazolul a fost administrat intravenos în doze de 10 mg/kgc, înainte și cu 30 de minute după injectarea imipraminei (în doză de 2 mg/kgc). Pe 5 pisici am urmărit același model experimental, înlocuind însă imipramina cu clorpromazină (Plegomazin^R) injectată tot în doze de 2mg/kgc intravenos.

Evaluarea cantitativă a rezultatelor s-a efectuat pe baza modificărilor frecvenței respiratorii. S-au calculat valorile medii, cu eroarea standard, semnificația diferențelor fiind verificată cu testul „t” (Student).

3. *Efectele termice ale substanțelor cercetate* le-am studiat pe 30 de șobolani albi-onoși, de 150-200 g greutate corporală, împărțiți în 3 loturi. S-a măsurat temperatura rectală la începutul experienței și apoi din 30 în 30 minute, timp de 3 ore după administrarea medicamentelor. Primul lot a fost injectat cu 50 mg/kgc pentetrazol, hipodermic, al doilea a primit imipramină în doză de 15 mg/kgc pe cale intraperitoneală, iar celui de al treilea lot i s-a administrat pentetrazolul cu 30 de minute după imipramină (în dozele mai sus indicate).

4. *Influența imipraminei asupra toxicității acute a pentetrazolului* am urmărit-o pe 260 de șoareci albi, de 15-25 g corp, de ambele sexe. Pentetrazolul s-a injectat intraperitoneal unor grupe de 20—30 animale în doze crescînde în relație aritmetică de la 40 la 80 mg/kgc. Grupele tratate cu imipramină au primit substanța în doză de 10 mg/kgc, intramuscular, cu 30 de minute înainte de pentetrazol. Grupele maiore au fost injectate în același timp cu o cantitate identică de ser fiziologic. Mortalitatea s-a exprimat prin procentul animalelor succumbate în fiecare grup.

Rezultate

1. După cum reiese din tabelul 1 și fig. 1 imipramina în doza folosită a produs o scădere ușoară a tensiunii arteriale. Pentetrazolul a avut o acțiune hipertensivă potrivită care a fost diminuată în mod semnificativ prin imipramină. Concomitent imipramina a intensificat efectul presor al noradrenalinei.

Clorpromazina care în sine a dus la o scădere marcată a presiunii sanguine a înlăturat efectul hipertensiv al pentetrazolului și a moderat ușor (în măsură nesemnificativă) hipertensiunea provocată de noradrenalină.

2. Atît imipramina cît și clorpromazina au determinat imediat după injectarea lor o deprimare ușoară și trecătoare a respirației, astfel că în momentul administrării pentetrazolului amplitudinea și frecvența mișcărilor respiratorii prezentau doar modificări neînsemnate față de valorile inițiale. După cum atestă datele cuprinse în tabelul 2 și fig. 2, pentetrazolul a stimulat frecvența respirației, efectul lui fiind însă mult diminuat după imipramină. Concomitent nu s-a mai constatat nici creșterea amplitudinii respirației. Clorpromazina a avut un efect antagonist asemănător.

3. Pentetrazolul în doza folosită a scăzut în mod semnificativ temperatura rectală a șobolanilor. Imipramina singură a avut un efect bifazic, mai mult hipertermizant, iar administrată înainte de pentetrazol a antagonizat acțiunea hipotermizantă a acestuia (v. fig. 3).

4. Din tabelul 3 reiese că procentul mortalității animalelor după dozele toxice de pentetrazol s-a accentuat ușor în urma premedicației cu imipramină.

Discuții

Rezultatele experiențelor relatate pun în evidență faptul că, imipramina modifică unele efecte analeptice ale pentetrazolului de o importanță practică majoră în terapie.

Stimulînd diferite segmente ale sistemului nervos central, pentetrazolul în doze relativ mici excită centrul vital, vasomotor și respirator, și bulbar. Dintre mecanismele vasomotorii, sistemul presor reacționează mai sensibil la medi-

GH FESZT ȘI COLAB.: MODIFICAREA UNOR EFECTE FARMACOLOGICE
ALE PENTETRAZOLULUI DUPĂ IMPRAMINĂ

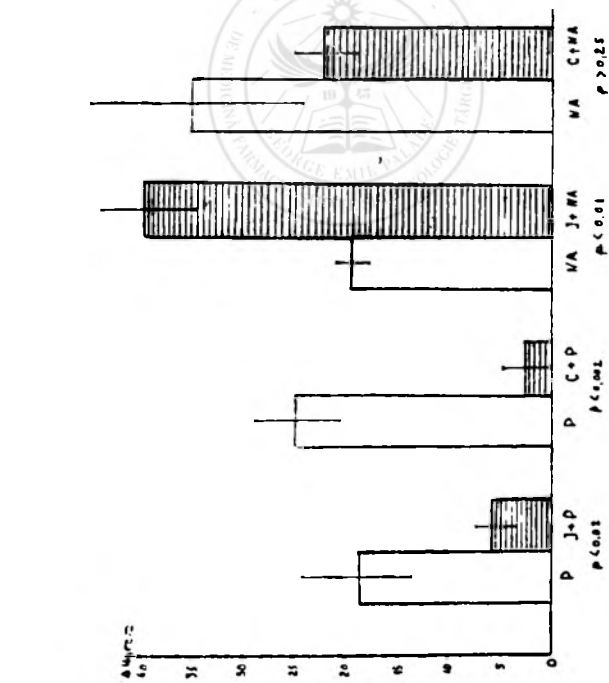


Fig. nr. 1: Modificarea efectului presor al pentetrazolului (P) și al noradrenalinei (NA) după administrarea de imipramină (I), respectiv clorpromazină (C)

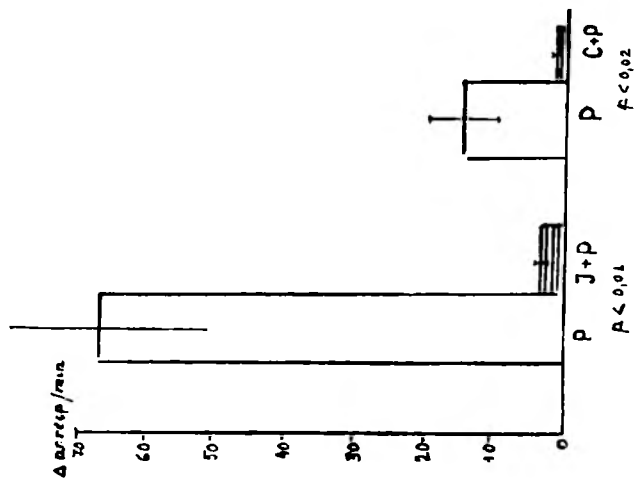


Fig. nr. 2: Acțiunea stimulantă a pentetrazolului (P) asupra frecvenței respirațiilor și modificarea acestui efect prin imipramină (I), respectiv clorpromazină (C)

GH. FESZT ȘI COLAB.: MODIFICAREA UNOR EFECTE FARMACOLOGICE
ALE PENTETRAZOLULUI DUPĂ IMIPRAMINĂ

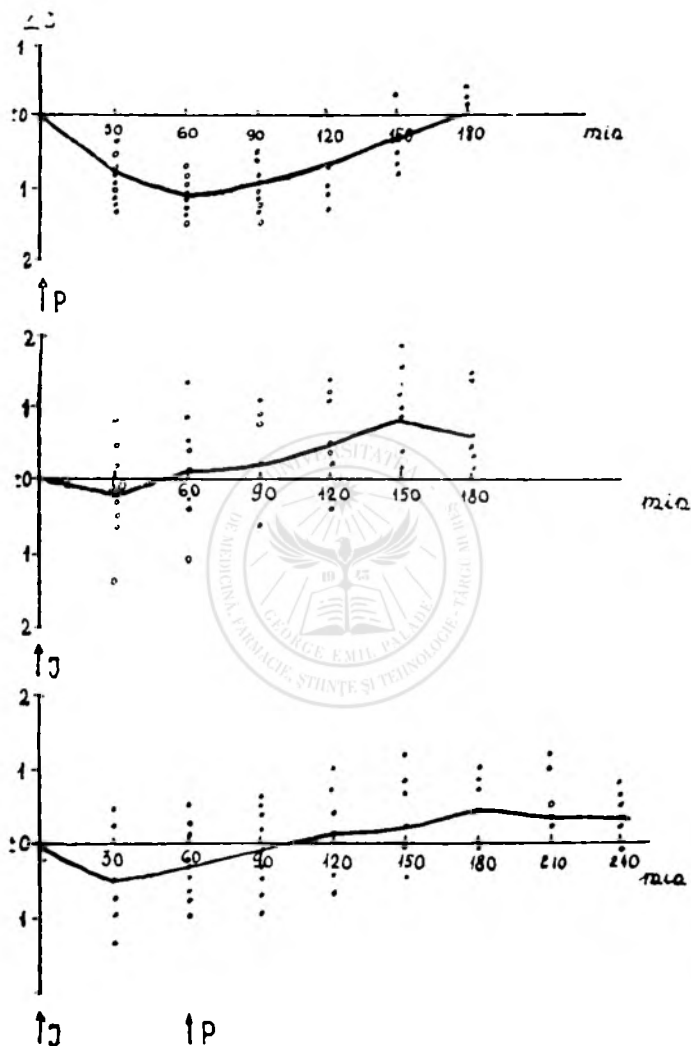


Fig. nr. 3: Scăderea temperaturii rectale a șobolanilor sub efectul pentetrazolului (sus); acțiunea termică a imipraminei (mijloc); atenuarea efectului hipotermic al pentetrazolului prin imipramină (jos). Curbele de temperatură medii și dispersia valorilor individuale

Tabelul nr. 1

n	Tratamentul		Tensiunea arterială în mm Hg				Diferența	
			TA de fond	TA după pentetrazol	Modificarea	mm Hg	P	
10	Pentet-razol	înainte de IM	123,6 ± 12,2	142,2 ± 9,2	+ 18,0 ± 5,5	-12,6 ± 3,7	P < 0,02	
		după IM	100,9 ± 9,1	106,8 ± 9,1	+ 6,0 ± 3,4			
	Norad-renalină	înainte de IM	141,8 ± 11,1	160,8 ± 11,1	+ 19,2 ± 3,1	+ 20,4 ± 7,0	P < 0,01	
		după IM	101,2 ± 9,2	140,8 ± 13,0	+ 39,6 ± 4,8			
8	Pentet-razol	înainte de CPZ	129,7 ± 8,3	154,0 ± 6,8	+ 24,2 ± 4,4	-21,7 ± 4,2	P < 0,25	
		după CPZ	75,5 ± 4,6	78,0 ± 2,9	+ 2,5 ± 2,5			
	Norad-renalină	înainte de CPZ	132,8 ± 7,5	167,1 ± 22,8	+ 34,3 ± 11,4	-12,3 ± 10,1	P < 0,002	
		după CPZ	80,8 ± 14,5	102,8 ± 7,3	+ 22,0 ± 2,9			

IM = imipramină
CPZ = clorpromazină

Tabelul nr. 2

n	Tratamentul		Numărul respirațiilor pe minut			Semnif. dif. -ei
			Inițial	După pentetr.	Modificarea (%)	
5	Pentetrazol	înainte de IM	45,2±14,0	112,0±23,1	66,8±16,5 (147%)	P<0,01
		după IM	44,8±13,9	48,0±15,0	3,2± 1,2 (7,3%)	
5	Pentetrazol	înainte de CPZ	32,8± 1,8	47,4± 7,0	14,6± 2,3 (44,5%)	P<0,02
		după CPZ	36,8± 2,6	38,4± 7,6	1,6± 0,9 (4,3%)	

IM = imipramină

CPZ = clorpromazină

Tabelul nr 3

Rata mortalității șoarecilor după pentetrazol

Dozele de pentetrazol mg. kg	Grupe martore		Grupe tratate cu imipramină	
	S/N	%	S/N	%
40	0/20	0	0/20	0
50	1/30	3,3	4/40	10
60	6/30	20	9/30	30
70	2/10	20	6/20	30
80	8/20	40	17/30	56,6

S/N = numărul animalelor sucombate pe efectivul grupelor

cament, fapt pentru care se ridică și tensiunea arterială normală, deși acest efect este moderat prin intervenția reflexelor depressoare (9,11).

În experiențele de față imipramina a diminuat efectul hipertensiv al pentetrazolului, cu toate că la aceleași animale ea a potențat efectul presor al noradrenalinei. Potențarea acțiunii mediatorului simpato-adrenergic, care este o proprietate farmacodinamică fundamentală a imipraminei (2, 12, 17, 29), în contextul experiențelor noastre are o semnificație importantă. Ea ne indică faptul că efectul antihipertensiv al substanței nu poate fi atribuit unei acțiuni periferice, la nivelul adenoreceptorilor vasculari, ci antagonismul imipraminei față de pentetrazol se datorește unei interacțiuni la nivelul anumitor structuri superioare, encefalice, implicate în reglarea vasomotricității. În favoarea acestei concluzii pledează rezultatele cercetărilor lui Schmitt și Schmitt (24), obținute cu ocazia stimulării pe cale reflexă sau prin excitare electrică directă a centrilor vasomotori, precum și datele altor autori (13, 12), care demonstrează că efectul hipotensiv propriu al imipraminei se produce printr-un mecanism central.

Imipramina înrudită chimic cu neurolepticele triciclice, exercită mai ales în doze mari unele efecte asemănătoare cu cele ale clorpromazinei (5, 10, 12, 17, 17a).

Marquardt și colab. (20) au descris acțiunea antagonistă a clorpromazinei față de activitatea presoare a unor analeptice uzuale. Ca atare, antagonizarea acțiunii hipertensive a pentetrazolului prin imipramină poate fi considerată ca un astfel de efect de tip neuroleptic Clorpromazina are, de altfel, o acțiune hipotensivă mai pronunțată decât imipramina. La aceasta contribuie faptul că, în mod obișnuit, ea nu potențează, ci dimpotrivă diminuează răspunsul presor la noradrenalină.

În legătură cu interacțiunea substanțelor cercetate asupra respirației am constatat fenomene asemănătoare. Ambii psihofarmaconi, fără să afecteze în mod persistent amplitudinea și frecvența normală a mișcărilor respiratorii, au micșorat și chiar împiedicat acțiunea stimuloare a analepticului asupra centrului respirator.

Acțiunea hipotermizantă a analepticelor centrale din grupa pentetrazol-picrotoxină, acțiune interesantă mai curînd pentru farmacologia experimentală (6), are la bază stimularea mecanismelor termolitice centrale (Schnepel, Hahn, Rosenthal și Wallach, Kolonits). Imipramina are o acțiune proprie slabă asupra termoreglării (1), ea modifică însă efectele termice ale altor farmaconi ca reserpina, amfetamina, catecolaminele (4, 8, 15, 21, 17, 29). Efectul antagonist al imipraminei față de hipotermia pentetrazolică, observat de noi în experiențele de față, denotă că substanța antidepressivă micșorează excitația mecanismelor termolitice legate de complexul centrilor vegetativi parasimpatici (trofotropi) situați în hipotalamusul anterior (Hess). Termoliza fiind un proces colinergic (7a, 9), această acțiune a imipraminei poate fi încadrată între efectele sale anticolinergice centrale, puse în evidență de Sulser și colab. (28), Loew și Taeschler (19) etc. pe baza altor manifestări funcționale (pupilare, secretorii etc.).

Influența imipraminei asupra toxicității pentetrazolului diferă de cele ce constatasem în legătură cu acțiunile acesteia asupra centrilor vasomotor, respirator și termic. Și anume, am înregistrat o ușoară creștere a mortalității șoarecilor după medicația combinată, față de lotul martor. Sub acest aspect imipramina se deosebește esențial de substanțele central-deprimante din grupa hipnotice-anticonvulsivante, care odată cu antagonizarea diferitelor efecte ale pentetrazolului îi micșorează și toxicitatea (11).

Această deosebire sugerează ideea că acțiunea antagonistă a imipraminei față de efectele pentetrazolice studiate are la bază un alt mecanism decât antagonismul de tipul barbituricelor. Luînd în considerare proprietățile farmacologice fundamentale ale imipraminei (2, 5, 12, 17, 29) presupunem că interacțiunea ei cu pentetrazolul se realizează în mod indirect, și anume prin modificarea cineticii și transportului monoaminelor cerebrale.

Concluzii

Experiențele de față arată că imipramina antagonizează acțiunea stimuloare a pentetrazolului asupra centrilor vitali și termici, fără să-i diminueze toxicitatea. Aceste rezultate indică pentru practica medicală faptul că, la bolnavii tratați cu imipramină nu se poate conta pe efectul analeptic dorit al pentetrazolului.

Sosit la redacție: 13 decembrie 1969.

Bibliografie

1. BINET P., DECAUD J: *Thérapie* (1962), 17, 1315; 2. CARLSSON A.: *Arch. exp. Pharmak. Path.* (1967), 257, 115; 3. CARLTON P. L.: *Psychopharmacologia* (1961), 2, 364; 4. COSTA E., GARATTINI S., VALZELLI L.: *Experientia* (1960), 16, 461; 5. DOMENJOZ R., THEOBALD W.: *Arch. int. Pharmacodyn.* (1959), 120, 450; 6. FESZT GH., MÓZES M., BÉRCZI A., ERDEI P.: în volumul „Simpozionul de hipotermie și neuroplegie. București 1958, Rapoarte și comunicări”, pag. 328, 269; 7. FROMMEL E., FLEURY C., SCHIDT-GINZKEY J.: *Schweiz. Med. Wschr.* (1960), 90, 830; 7a. FROMMEL E., VALETTE F.: *Arch. int. Pharmacodyn.* (1956), 104, 445; 8. GARATTINI S., GIACHETTI A., JORI A., PIERI L., VALZELLI L.: *J. Pharm.*

Pharmac. (1962), 14, 509; 9. HAHN F.: Pharmacol. Rew. (1960), 12, 447; 10. HALLIWELL G., QUINTON R. M., WILLIAMS F. E.: Br. J. Pharmac. (1964), 23, 339; 11. HAUSCHILD F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, 1961, VEB G Thieme, Leipzig; 12. HOLTZ P., WESTERMANN E.: Psychic energizers and anti-depressant drugs. Physiological Pharmacology, vol. II, pag. 231. Academic Press, N. Y. London, 1965; 13. JAJU B. P., SINHA I. N., SRIMAL R. C.: Jap. J. Pharmacol. (1967), 17, 1; 14. JOHNSON H. E.: J. Pharm. Pharmac. (1965), 17, 54; 15. JORI A., GARATTINI S.: J. Pharm. Pharmac. (1965), 17, 480; (1968), 20, 473; 16. KOLONITS B.: M. Orv. Arch. (1944), 45, 27; 17. LAPIN I. P.: Thérapie (1964), 19, 1107; 17a. LAPIN I. P.: Psychopharmacologia (1962), 3, 413; 18. LAPIN I. P.: Farmakol. I. Tox. (1963), 26, 564; 19. LOEW D., TAESCHLER M.: Helv. Physiol. Acta (1964), 22 C, 133; 20. MARQUARDT P., PUPPEL H., SCHUMACHER H.: Klin. Wschr. (1965), 33, 211; 21. MORPURGO C., THEOBALD W.: Med. Pharmacol. exp. (1965), 12, 226; 22. PIETTE Y., DELAUNOIS A. L., DE SCHAEPPDRYVER A. F., HEYMAN S. C.: Arch. int. Pharmacodyn. (1963), 144, 293; 23. ROSENTHAL F., WALLACH G.: Arch. exp. Path. Pharmac. (1936), 181, 219; 24. SCHMITT H., Mme SCHMITT H.: Arch. int. Pharmacodyn. (1967), 165, 276; 25. SCHNEPEL R.: Arch. exp. Path. Pharmac. (1928), 127, 236; 26. SIMIONOVICI M., WINTER D.: Stud. Cercet. Fiziol. (1964), 9, 319; 27. STEIN L., SEIFTER J.: Science (1961), 134, 286; 28. SULSER F., BICKEL M. H., BRODIE B. B.: J. Pharmacol. exp. Ther. (1964), 144, 321; 29. THEOBALD W., BÜCH O., KUNZ H. A., MORPURGO C., STENGER E. G., WILHELMI G.: Arch. int. Pharmacodyn. (1964), 148, 560; 30. THEOBALD W., STENGER E. G.: Arzneimittel-Forsch. (1962), 12, 531.