

INFLEUNȚA CLORPROMAZINEI ASUPRA REACȚIEI SCHULTZ-DALE

A. Cojocaru, Olga Pálffy, Olga Turi

În cercetări anterioare, privind efectul clorpromazinei asupra șocului anafilactic la cobai (5), am arătat că sub influența tratamentului cronic cu Plegomazin manifestările clinice ale șocului anafilactic letal se atenuează evident. Dispar — la doze moderate — pareza membrelor posterioare, pilo-erectia, dispneea paroxistică, pierderea de urină și fecale, simptome constant prezente la animalele șocate. Letalitatea se reduce semnificativ la cobaii tratați cronic cu clorpromazină.

Se știe că, manifestările clinice din șocul anafilactic la cobai sînt consecința eliberării histaminei din celule, principalul mediator chimic în anafilaxia sistemică la această specie. Clorpromazina inhibînd centrul nervoși din formația reticulată (9), atenuarea tabloului clinic caracteristic șocului anafilactic la animalele tratate s-ar putea explica parțial prin acest mecanism. Se pune însă problema în ce măsură există și o participare directă a clorpromazinei în modificarea reactivității fibrei musculare netede, a cărei contracție stimulată de histamină constituie un moment esențial în patogenia șocului anafilactic. În acest scop, am studiat în lucrarea de față influența clorpromazinei asupra reacției Schultz-Dale.

Material și metodă

Cercetările au fost efectuate *in vitro*, pe corn uterin de cobăiță virgină, recoltat de la femelele sensibilizate cu ser de cal, prealabil tratate cu sintofolină, administrată în 2 doze de 300 μ g, respectiv 200 μ g/animal la interval de 24 ore, cu 4—5 zile înainte de sacrificare. Eficacitatea tratamentului cu estrogeni a fost controlată pe frotiul vaginal colorat după tehnica descrisă de Papanicolaou (11).

S-a întrebuițat soluția Tyrode la 37° C oxigenată, baia de organ avînd capacitatea de 10 ml. Pentru testare s-au utilizat histamina și acetilcolina în concentrații de 10⁻⁶ g %. Pentru înscriere s-a folosit kimograful electric Jacquet, cu viteză constantă de derulare a hîrtiei milimetrice (10).

Experiențele au fost efectuate pe 35 de cobăițe, distribuite în 7 loturi de cîte 5 animale fiecare.

Lotul I cuprinde femele sensibilizate cu ser de cal, 2 \times 0,1 ml s. c., tratate cu clorpromazină 0,1 mg/100 g, administrată zilnic timp de 3 săptămîni. După acest interval, animalele au fost sacrificate și s-a efectuat reacția Schultz-Dale.

Lotul II a fost tratat la fel ca lotul I, cu diferența că doza de clorpromazină a fost de 1 mg/100 g.

Loturile III și IV au fost alcătuite din animale nesensibilizate, tratate cu clorpromazină în același mod ca loturile I, respectiv II.

Lotul V a fost sensibilizat cu ser de cal, 2 \times 0,1 ml s. c. După 3 săptămîni de la sensibilizare, animalele sînt sacrificate și cornul uterin prelevat este introdus în baia de organ izolat. Se adaugă apoi clorpromazina în cantitate de 10 μ g, respectiv 100 μ g și se declanșează reacția Schultz-Dale.

Lotul VI n-a fost sensibilizat, nici tratat *in vivo* cu clorpromazină. Cornul uterin prelevat după sacrificare a fost testat la histamină și acetilcolină, tratat *in vitro* cu clorpromazină și testat din nou la aceiași mediatori chimici.

Lotul VII a fost sensibilizat cu ser de cal, 2 \times 0,1 ml s. c. După 3 săptămîni, animalele se sacrifică și pe cornul uterin izolat se efectuează reacția Schultz-Dale.

Rezultate

Din datele noastre rezultă că amplitudinea contracției, la stimularea antigenică a cornului uterin sensibilizat, se reduce la animalele tratate cronic cu clorpromazină, comparativ cu lotul de control, proporțional cu doza, de la 27,6 mm la 15,0 mm (54,3%), respectiv 9,4 mm (34,1%) — valori medii. Reacția la histamină diminuează de la 50,4 mm la 36,2 mm (71,8%), respectiv 39,0 mm (77,3%), iar răspunsul la acetilcolină scade de la 38,2 mm la 29,8 mm (78%), respectiv 27 mm (70,7%) în funcție de doza de clorpromazină utilizată.

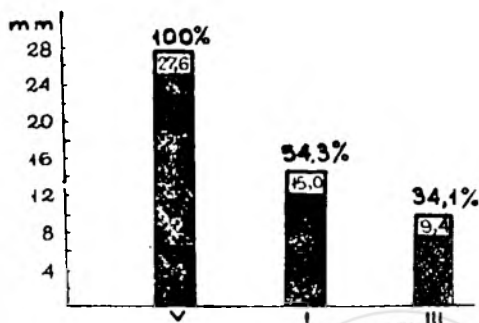


Fig. nr 1: Efectul clorpromazinei asupra amplitudinei contracției cornului uterin sensibilizat, declanșată prin stimulare antigenică. Pe ordonată: amplitudinea contracției în mm; pe abscisă: lotul experimental

Clorpromazina în contact direct cu fibra musculară netedă reduce răspunsul cornului nesensibilizat la excitația acetilcolinică de la 38,2 mm la 22,6 mm (59,2%), respectiv la 10 mm (26,2%). De asemenea inhibă răspunsul cornului nesensibilizat la excitația histaminică, amplitudinea contracției musculare scăzând de la 50,4 mm la 30,6 mm (60,7%), respectiv la 17,2 mm (34,1%) în funcție de doza utilizată.

Discuții

Datele obținute pe cornul uterin izolat confirmă rezultatele noastre anterioare, care au demonstrat pe cobai atenuarea evidentă a manifestărilor clinice ale șocului anafilactic letal și supraviețuirea animalelor de experiență.

În experiențele de anafilaxie sistemică citate (5) este dificil de stabilit in vivo partea de contribuție a organului efector, întrucât lipsa de răspuns a fibrei musculare netede la tratamentul cronic cu clorpromazină poate fi consecința inhibiției centrilor organovegetativi superiori din formația reticulată. Un atare efect inhibitor a fost descris de Benetato și colab. (4), care au demonstrat reducerea sub influența clorpromazinei a capacității funcționale a sistemului fagocitar mobil.

Courvoisier și colab. (6), cercetind efectele farmacodinamice ale clorpromazinei, au demonstrat pe lingă proprietățile sale ganglioplegioe și adrenolitice intensă sa acțiune depressoare nervos-centrală, iar Das (7) a remarcat că modificările de comportament și cele electroencefalografice produse de clorpromazină sînt asemănătoare cu cele observate la maimuțe, cu întreruperea cronică a căilor mediale ascendente din formația reticulată interesată în starea de veghe.

Din cercetările noastre rezultă că și nivelul funcțional al organului efector periferic este mult scăzut, amplitudinea contracției cornului uterin sensibilizat la stimularea antigenică reprezentînd doar 34,1% din valoarea echivalentă a lotului martor.

Se știe din lucrările lui Bartosch (3), precum și ale lui Schmutzler, Giertz și Hahn (12), că histamina reprezintă principalul mediator chimic în reacția anafilactică la cobai. Deși clorpromazina nu are după cum se știe efecte antihistaminice marcante, totuși reactivitatea la histamină a fibrei musculare netede este diminuată, prin tratamentul cronic cu clorpromazină al animalelor sensibilizate (71,8%).

A. COJOCARU ȘI COLAB.: INFLUENȚA CLORPROPOMAZINEI ASUPRA
REAȚIEI SCHULTZ-DALE

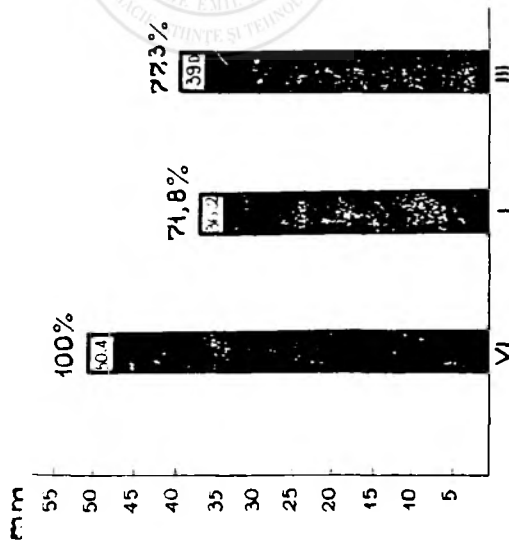


Fig. nr. 2: Amplitudinea contracției cornului uterin la excitația histaminică. Pe ordonată: amplitudinea contracției în mm; pe abscisă: lotul experimental

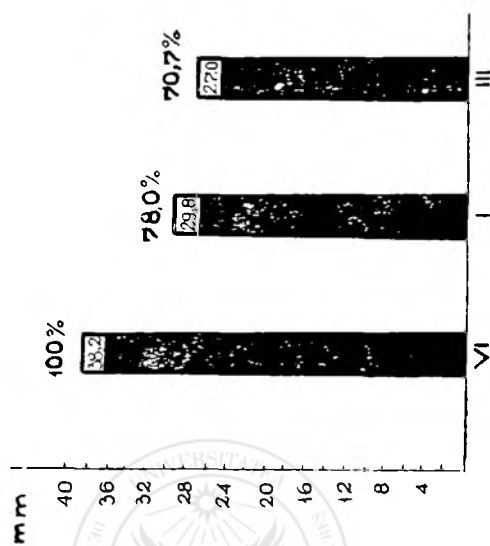


Fig. nr. 3: Amplitudinea contracției cornului uterin la excitația acetilcolinică. Pe ordonată: amplitudinea contracției în mm; pe abscisă: lotul experimental

A. COJOCARU SI COLAB : INFLUENȚA CLORPROMAZINEI ASUPRA
REAȚIEI SCHULTZ-DALE

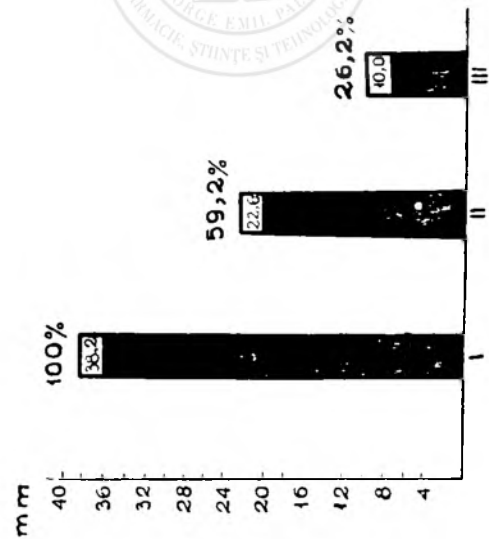


Fig. nr. 4: Influența clorpromazinei asupra reacției la acetilcolină a cornului uterin nesensibilizat. Pe ordonată: amplitudinea contracției în mm; pe abscisă: lotul experimental

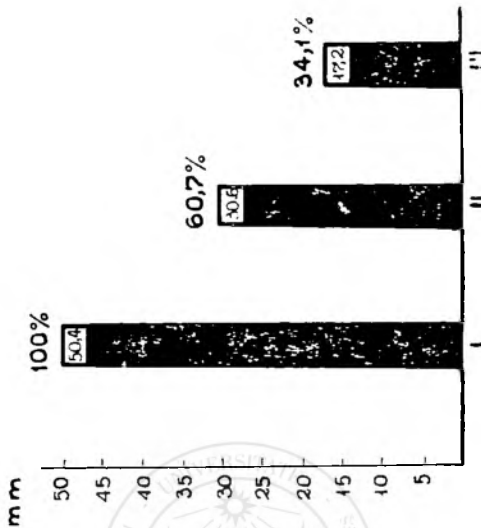


Fig. nr. 5: Influența clorpromazinei asupra reacției la histamina a cornului uterin nesensibilizat. Pe ordonată: amplitudinea contracției în mm; pe abscisă: lotul experimental

Acetilcolina a fost implicată ca mediator chimic al reacției anafilactice de Ado (1) și Doerr (8), rolul ei comparativ cu histamina fiind redus. Reactivitatea la acetilcolină a cornului uterin izolat este de asemenea diminuată, prin tratamentul cronic cu clorpromazină al animalelor sensibilizate (70,7 %).

Din experiențele noastre mai rezultă că scăderea reactivității la histamină și acetilcolină are loc, sub influența clorpromazinei, independent de reacția Schultz-Dale, așa după cum reiese din compararea datelor obținute pe loturile de animale nesensibilizate. E puțin probabil în consecință, ca mecanismul de acțiune al clorpromazinei în anafilaxia activă locală să rezide în blocarea reacției antigen-anticorp. Pare mult mai plauzabilă presupunerea că, deși reacția Schultz-Dale are loc prin formarea complexelor antigen-anticorp în celulele țesutului sensibilizat, efectele ei boilogice sînt diminuate datorită nivelului funcțional redus al fibrei musculare netede, generat de clorpromazină. Mecanismul intim al acestei acțiuni s-ar putea datoră scăderii conținutului în ATP al musculaturii netede. Un atare efect al clorpromazinei a fost demonstrat de Antee (2) pe eritrocitele de iepure. Szent-Györgyi și Bird constată reducerea metabolismului bazal la șoareci sub acțiunea clorpromazinei (13), iar Berger, Stecker și Wallsch (citată de 11) aduc dovezi care pledează pentru tulburarea coordonării reacțiilor chimice în procesul de fosforilare oxidativă sub acțiunea clorpromazinei. E puțin probabil ca în concordanță cu cercetările lui Szent-Györgyi asupra bioenergetice, nucleul fenotiazinic al clorpromazinei să acționeze asupra energiei excitației electronice (E), în timp ce lanțul lateral al moleculei de fenotiazină să determine afinitatea biologică specifică a substanței.

Concluzii

Din cercetările făcute pentru studiul acțiunii antianafilactice a clorpromazinei, prin tehnica anafilaxiei active locale, rezultă următoarele:

1. Tratamentul cronic cu clorpromazină diminuează în reacția Schultz-Dale contractia cornului uterin sensibilizat, declanșată de stimularea antigenică.

2. Amplitudinea contractiei histaminice a cornului uterin, provenit de la animalele sensibilizate și tratate cronic cu clorpromazină se reduce.

3. Răspunsul la acetilcolină, al cornului uterin sensibilizat prelevat de la animalele tratate, diminuează la valori comparabile cu cele obținute în aceleași condiții prin excitația histaminică.

4. Clorpromazina in vitro, reduce reacția la acetilcolină și histamină a cornului uterin nesensibilizat, efectul inhibitor fiind mai exprimat pentru acetilcolină.

Sosit la redacție: 5 iulie 1972.

Bibliografie

1. ADO A., MASSINO I., UNDRITZER M.: Bull. Acad. Sci., (1955), 2, 89; 2. ANTEE L.: Ann. Med. Exp. Fenn. (1966), 44, 459; 3. BARTOSCH R., FELDBERG W., NAGEL E.: Pflügers Arch. ges. Physiol. (1932), 230, 129; 4. BENETATO GR., VITBSKI V., NEUMAN E., BUDAI R.: Bul. Șt. Acad. R.P.R., Secția Șt. Med. 1956, 8, 327; 5. COJOCARU A., GYERGYAY F., GYÖNGYÖSI M., LÁSZLÓ M., PÁLFFY O., POP A.: VII International Congress of Allergology, Florence, 1970, p. 21;
6. COURVOISIER S., FOURNEL J., DUCROT L., KOLSKY M., KOETSCHET P.: Arch. int. Pharmacodyn. (1953), 92, 305; 7. DAS N. N., DASGUPTA S. R., WERNER G.: Bull. Calcutta School Trop. Med. (1965), 1, 5; 8. DOERR R.: Immunitätsforschung, Springer Verlag, Berlin, 1951; 9. GOODMAN L. S., GILMAN A.: Bazele farmacologice ale terapeuticii. Ed. Med. București, 1960; 10. KOVÁCS A.: A kísérleti orvostudomány vizsgáló módszerei. Akad. Kiadó, Budapest, 1954, vol. 1, 657; 11. PAPANICOLAU G. N.: J. of Lab. Clin. Med. (1941), 26, 1200; 12. SCHMUTZLER W., GIERTZ H., HAHN F.: Int. Arch. Allergy. (1963), 22, 69; 13. SZENT-GYÖRGYI A.: Bioenergetica. Ed. științifică, București, 1962.