

## CERCETARI FARMACODINAMICE ASUPRA IMPRAMINEI ASOCIATE CU EXCITANȚI CENTRALI

Iudita Józsa, Elisabeta Rácz-Kotilla, Elisabeta Lukács

Imipramina (antideprinul) este un antidepresiv triciclic cu spectru larg de acțiune (4, 6). Indicația majoră o constituie depresiile endogene inhibitate, precum și alte sindroame depresive din cadrul unor maladii psihice și somatice (9). Poate să cauzeze frecvente reacții adverse ca: hipertensiune arterială, tahicardie, tremurături, tulburări de acomodare, insomnie și mai rar somnolență (2, 8). În doze mai mari se administrează cu prudență din cauza iminenței unor reacții paradoxale severe (3, 8).

Meclofenoxatul are proprietăți psihotone, normalizând printr-un mecanism neuroregulator metabolismul oxigenului și al glucozei de la nivelul celulelor nervoase. Este lipsit de toxicitate (6, 9).

Cafeina este un excitant cortical, analeptic respirator și cardiovascular. În doze mari provoacă o excitație centrală acută, hipertonia musculaturii striate, tremurături, nerezolvabilitate accentuată, palpitații și extrasistole (6, 9).

### Material și metodă

Am studiat efectul acestor medicamente asupra motilității spontane a șoarecilor după metoda lui C. Fousson (5). Am folosit șoareci albi masculi, repartizați câte 10 pe lot, iar substanțele au fost administrate pe cale subcutanată.

Din datele cuprinse în tabelul nr. 1 reiese că administrând antideprinul la șoareci, efectul maxim apare după 15 minute. În doze mari (150 mg/kg corp) efectul stimulant este trecător, iar cel paradoxal inhibant apare după 1 oră, este foarte accentuat chiar și după 3 ore. Administrând în doză de 100 mg/kg corp, efectul stimulant este de durată scurtă, motilitatea animalelor scăzând la valori normale după 60 de minute. Cel mai bun efect stimulant a fost înregistrat în cazul dozei de 75 mg/kg corp. Efectul se instalează rapid (după 15 minute o creștere cu 73%), de durată mai lungă, iar după 3 ore motilitatea spontană scade în medie numai cu 14%.

Meclofenoxatul influențează motilitatea spontană a animalelor în funcție de dozele administrate. În doze mari (100—150 mg/kg corp) are numai efecte deprimante, scăzând motilitatea spontană sub nivelele inițiale. La doze mai mici (75—50 mg/kg corp), motilitatea spontană crește după 30—60 de minute cu 3—23% și scade sub valori normale după 2—3 ore. Efectul stimulant cel mai bun și de durată lungă a fost înregistrat administrând 75 mg/kg corp.

Cafeina prezintă o acțiune stimulantă asupra șoarecilor, care este condiționată de dozele administrate (tabelul nr. 3). Efectul optim a fost înregistrat în cazul dozei de 40 mg/kg corp. Motilitatea spontană crește

Tabelul nr. 1

Influența motilității spontane a șoarecilor  
în urma administrării antideprinului

Dozele adm. mg/kg corp	Motilitatea în procente după 15—180 de minute de la tratament					
	15'	30'	45'	60'	120'	180'
150	125	110	103	85	74	75
100	128	132	110	104	84	78
75	173	153	140	110	98	86
50	125	108	101	98	86	84

Tabelul nr. 2

Influența motilității spontane a șoarecilor  
în urma administrării meclofenoxatului

Dozele adm. mg/kg corp	Motilitatea în procente după 15—180 de minute de la tratament					
	15'	30'	45'	60'	120'	180'
150	80	66	56	70	80	85
125	75	79	76	80	89	80
100	81	71	75	76	76	81
75	103	113	123	113	105	89
50	100	110	110	105	90	98

Tabelul nr. 3

Influența motilității spontane a șoarecilor  
în urma administrării cafeinei

Dozele adm. mg/kg corp	Motilitatea în procente după 15—180 de minute de la tratament					
	15'	30'	45'	60'	120'	180'
20	119	121	120	124	102	88
40	156	135	121	119	110	94
60	168	127	132	122	112	101

brusc după 5 minute de la administrare subcutanată, este de durată, cauzând o hipermotilitate timp de 2 ore. Cafeina în doză de 60 mg/kg corp prezintă deja simptome toxice, provocând la animale de experiență convulsii, ceea ce îngreunează evaluarea rezultatelor.

Asocierea antideprinului cu cafeina dă naștere la efecte stimulante foarte bune și de o durată lungă, de peste 2 ore. Nici după 3 ore nu apare reacția paradoxală blocantă a imipraminei. Asocierea meclofenoxatului cu cafeina de asemenea este binevenită, în acest caz este caracteristică o stimulare mediocră, dar de o durată lungă, efectul blocant al meclofenoxatului fiind complet anihilat de cafeina.

Asocierea antideprinului cu meclofenoxatul și cafeina este mult condiționată de dozele administrate. Antideprinul și meclofenoxatul în doze

Tabelul nr. 4

Interacțiuni medicamentoase privind substanțe stimulante.  
Influențarea motilității spontane la șoareci

Subst. adm. în mg/kg corp	Motilitatea în procente după 15—80 de minute de la tratament					
	15'	30'	45'	60'	120'	180'
Antideprin 75	201	215	220	193	135	98
+ cafeină 40						
Meclofenoxat 50	129	115	118	120	120	112
+ cafeină 40						
Meclofenoxat 75	130	127	120	115	118	103
+ cafeină 40						

Tabelul nr. 5

Influența motilității spontane a șoarecilor în urma administrării antideprinului  
în asociere cu meclofenoxat și cafeină

Lotul	Tratament	Motilitatea spontană în procente după 15—180 de minute de la tratament					
		15'	30'	45'	60'	120'	180'
1.	A+M+C	146	149	169	92	77	65
2.	A+M. după 90' + C	104	124	81	86	140	98
3.	A+M. după 45' + C	100	125	120	162	175	130

Legenda: A = Antideprin în doză de 50 mg/kg corp.  
M = Meclofenoxat în doză de 50 mg/kg corp.  
C = Cafeina în doză de 40 mg/kg corp.

de 50—50 mg/kg corp și cafeina de 40 mg/kg corp, crește mult activitatea spontană a animalelor, însă dozele sînt prea mari, unele animale prezentînd secuse musculare, tremurături, chiar și convulsii. Administrînd cafeina după 90 de minute de la începutul tratamentului cu antideprin + meclofenoxat, în aceeași doză, am constatat o stimulare trecătoare și o scădere a motilității sub valori normale după o oră de la tratament. Cafeina stimulează motilitatea trecător, după 3 ore motilitatea animalelor revine la normal. Dacă tratamentul cu cafeină are loc după 45 de minute de la începerea administrării antideprinului + meclofenoxat, putem constata o stimulare treptat crescîndă, ajungînd la valori maxime după 2 ore de la începerea tratamentului și păstrînd o hiperomotilitate (+ 30%) și după 3 ore. Această ultimă asociere este optimă, anihilînd complet efectul blocant paradoxal al antideprinului.

## Concluzii

Am studiat efectul stimulant al antideprinului asupra motilității animalelor de experiență. Administrat s.c. la șoareci albi, masculi în doze de 100, respectiv 150 mg/kg corp după o stimulare trecătoare, se constată un efect deprimant accentuat. În doza de 75 mg/kg corp motilitatea inițială a crescut cu 73 %, după 90 de minute mișcările animalelor au scăzut semnificativ sub valorile normale, după 3 ore cu 14 %.

Meclofenoxatul administrat în doze mari (100—150 mg/kg corp), prezintă efecte blocante, în doze mai mici (50 mg/kg corp) efect slab stimulant, trecător. Cafeina prezintă un efect stimulant mijlociu, motilitatea animalelor crește în funcție de doză cu 22—56 %. După 3 ore animalele revin la normal, fără semne de deprimare.

Prin asocierea imipraminei cu meclofenoxatul și cafeina, am putut prelungi efectul stimulant, respectiv am anihilat complet reacția blocantă paradoxală a imipraminei.

## Bibliografie

1. Coman N.: Studia Univ. Babeș-Bolyai, Biologia, Cluj-Napoca (1978), 1, 75; 2. Comes L., Safta L., Hotico Tr.: Produse farmaceutice (1976). 51; 3. Dobrescu și colab.: Asocierea medicamentelor. Incompatibilități farmacodinamice, Ed. medicală, București, 1971, 90; 4. Duchene J. Malluraz: Vie Médicale (1966), 7; 5. Fausson C.: Thèse doctorat en Pharmacie, Univ. de Clermont Fernand, 1972; 6. Grecu Gh., Csiky Cs.: Produse farmaceutice (1973), 28; 7. Kielholz P.: La dépression masquée, Ed. H. Huber, Berne—Stuttgart—Vienne, 1973; 8. Panatescu, Popescu Gh.: Patologia medicamentoasă curentă, Ed. medicală, București, 1974; 9. \*\*\* Produse farmaceutice folosite în practica medicală, Ed. medicală, 1976, 189, 267, 460.

Iudita Józsa, Elisabeta Răcz-Kotilla, Elisabeta Lukács

## PHARMACODYNAMIC RESEARCHES ON IMIPRAMINE ASSOCIATED WITH CENTRAL EXCITANTS

We have studied the stimulating effect of Imipramine on the motility of experimental animals. Male white mice were given subcutaneous doses of 100 and 150 mg/kg body weight after temporary stimulation, and it was found that the depressant effect was marked. In doses of 75 mg/kg body weight the initial motility was increased by 73 %, after 90 minutes, the movements of the animals were significantly decreased below the normal values, after 3 hours by 14 %. Meclofenoxat given in large doses (100—150 mg/kg body weight) exhibits blocking effects, and in smaller doses (50 mg/kg body weight) the effect is weak, stimulating and passing. Caffeine shows a mean stimulating effect, the motility of the animals increases on the dose with 22—56 %. After 3 hours the animals become normal without any signs of depressions. By associating Imipramine with Meclofenoxate and caffeine, we were able to prolong the stimulating effect, and we also annihilated completely the paradoxal blocking reaction of Imipramine.

Sosit la redacție: 5 august 1980.