

PROBLEMELE MEDICULUI PRACTICIAN

Catedra de farmacologie a I.M.F. Tg.-Mureș. Cond. Feszt György lector.

FARMACOLOGIA LARGACTILULUI *)

Feszt György

Aplicarea în terapeutică a derivaților de fenotiazină a dobândit noi perspective atunci când elaborarea hibernării artificiale a îndreptat atenția spre clorpromazină (largactil), produsul cel mai multilateral din această grupă.

Din punct de vedere chimic largactilul (clorpromazină, megafen, aminazin, 4560 R. P.) este un dimetilamino-propil-clorofenotiazin. Însemnătatea lui excepțională se datorește faptului că deprimă capacitatea de reacție a sistemului nervos, inhibă reacțiile psiho-vegetative ale organismului la excitațiile nocive scăzând astfel efectul diferitelor noxe. Mecanismul acțiunii sale poate fi analizat precum urmează:

1. *La nivelul sistemului nervos periferic* largactilul exercită în primul rând un efect adreno- și simpatolitic. Inhibă și inversează hipertensiunea adrenalinică, protejează organismul față de efectul multiplelor doze mortale, dar nu scade efectul relaxant al adrenalinei asupra mușchilor netezi și nici hiperglicemia cauzată de adrenalină. Influențează într-o măsură mai mică efectul noradrenalinei.

Efectul sau parasimpatolitic este mai slab: scade puțin bradicardia și hipotensiunea produsă de acetilcolină, moderează acțiunea excitantă a acetilcolinei și a eserinei asupra motilității intestinale inhibă bronhospasmul carbocolinic. Acțiunea lui asupra fenomenelor secretorice este asemănătoare cu cea a atropinei.

Acțiunea inhibitorie a largactilului asupra reflexelor presorii vasculare și asupra efectului hipertensiv nicotinic, al acetilcolinei la animalul atropinizat, s-ar putea interpreta drept un mecanism sinaptolitic exercitat la nivelul ganglionilor vegetativi. S-a dovedit însă că preparatul nu poate fi considerat un ganglioplegic, deoarece în fibrele postganglionare ale nervului splanchnic persistă în urma excitării fibrelor preganglionare curenții de acțiune și după administrare de largactil. Largactilul inhibă contracția membranei clignotante a pisicii atât la excitarea fibrelor pre- cât și postganglionare ale simpaticului cervical.

Nu modifică transmisia excitației de la nervul motor la mușchiul striat, dar printr-un mecanism central scade tonusul muscular și crește efectul paralizant al substanțelor curarizante, fenomen ce nu se observă la o administrare locală.

Largactilul este un localanestetic eficace, care intensifică și prelungeste și efectul altor anestezice locale. Și acesta pare a fi un efect central, caracteristic analgezicelor morfinice.

* *Rezumatul conferinței programate la simpozionul „Largactil” al S.S.M. fil. Tg.-Mureș, secția farmaceutică.*

Largactilul este un antihistaminic slab. Exerciță și un efect spasmodic direct asupra mușchilor netezi, suprimă spasmul intestinal cauzat de clorura de bariu, dar nu înlătură vasoconstricția produsă de renină sau vasopresină. Largactilul scade permeabilitatea capilară.

2. Acționînd la nivelul sistemului nervos central largactilul are un efect sedativ, produce somnolență, dar cauzează narcoza doar în doze extreme. Depresiunea largactilică a sistemului nervos central poate fi întreruptă prin excitanți puternici, semănînd astfel cu somnul fiziologic. Spre deosebire de efectul barbituriceilor, largactilul marchează modificări în electroencefalogramă, corespunzătoare adormirii normale. Această imagine electroencefalografică dispăre la excitanți luminoși și acustici. Observațiile făcute pe maimuțe demonstrează că efectul largactilului precum și modificările electroencefalografice sînt în funcție de tipul și de starea funcțională a sistemului nervos. Se întîmplă să cauzeze în mod paradox și la om stări de excitație, cu toate că de obicei după o perioadă de somnolență se instalează un sindrom psihic, caracterizat prin lipsă de inițiativă și o pasivitate afectivă. Administrarea prelungită a largactilului duce la o reechilibrare a funcțiilor psihice.

Largactilul influențează în mod negativ apariția reflexelor condiționate: întîrzie, apoi stînge reacțiile motorice condiționate, scăzînd probabil intensitatea procesului de excitație.

Largactilul diminuează activitatea motorică a animalelor de experiență și suspendă starea de neliniște produsă de benzedrină. Pe baza unor observații clinice unii autori au atribuit largactilului și un efect antiepileptic, pare însă mai verosimil că nu scade ci dimpotrivă favorizează predispoziția la convulsii corticale. În schimb intensifică efectul anticonvulsivant al luminalului și al difenilhidantoiniei. În experiențele pe animale suprimă convulsilele nicotinic, dar este ineficace față de cele stricnince. Unii pretind că inhibă, alții că nu influențează efectul convulsivant al cardiazolului, coraminei și al camforului.

Largactilul nu are un efect analgezic propriu zis, dar intensifică și prelungeste acțiunea analgezicelor. Este un sedativ eficient al pruritului.

Proprietatea lui de a intensifica efectul substanțelor cu acțiune deprimentă centrală este foarte pronunțată față de narcotice și hipnotice; pentru obținerea efectului dorit este suficientă o doză mică a acestora, care cu siguranță nu poate avea acțiuni secundare toxice. În vederea asigurării unei potențieri optime largactilul trebuie administrat înaintea hipnoticului și într-o proporție dată.

Largactilul excelează și prin efectul său asupra centrilor vegetativi.

Este antagonistul cel mai eficient al emeticelor excitante ale centrului vomei, dar nu și al vomitiveilor reflectorice; este puțin eficient în chinetoze. S-a dovedit foarte eficient în tratamentul simptomatic al sughițului.

Intensifică activitatea centrilor respiratorii, iar în doze toxice îi paralizează.

Acționînd asupra centrilor circulatorii, largactilul injectat în spațiul cefalorahidian al animalului de experiență produce hipotensiune, inhibă reflexele vasculare și hipertensiunea provocată prin excitarea hipotalamului, fără ca să influențeze în aceste condiții hipertensiunea adrenalinică. Prin largactil se accentuează efectul hipotensiv al serpasilului.

Largactilul nu este numai un antipiretic eficient ci sub acțiunea sa într-un mediu cu temperatură destul de joasă scade într-o măsură considerabilă și temperatura normală. Într-un mediu cu o temperatură egală cu cea corporală predisune la o hipertermie pasivă. Pe lingă că scade sensibilitatea centrului termoregulator, în acțiunea hipertermizantă intervine și efectul său antiadrenergic prin care îngustează atât capacitatea termoproducției cit și a termoreglării fizice (vasodilatația periferică, scăderea tonusului muscular).

Largactilul nu paralizează termoreglarea, la temperaturi joase nu exclude nici dirndierea nici intensificarea reactivă a metabolismului energetic. Moderînd însă gradul și durata acestora înlesnește scăderea temperaturii corporale ceea ce duce, în sensul

legii lui van't Hoff, la scăderea metabolismului. Reacția calorigenă a organismului la refrigerare nu o inhibă decît asociat cu fenergan și dolantin. Astfel însă organismul homeoterm poate fi refrigerat ca și un poikiloterm.

Metabolismul energetic și prin aceasta termoproducția nu pare a fi scăzută direct de largactil, ci doar indirect prin scăderea temperaturii corporale. Această constatare este susținută de faptul că largactilul nu mai influențează consumul de oxigen al șobolanului refrigerat la 15°, și nu înlătură nici acțiunea periferic stimulatoră de metabolism a adrenalinei și a dinitrofenolului, pe cîtă vreme are un efect antagonist față de tiroxină și benzedrină excitanți ai centrilor diencefalici de metabolism. Constatarea că largactilul scade metabolismul gazos se datorește probabil efectului său sedativ și hipotermizant. Scăderea prin largactil a consumului tisular de oxigen în camera Warburg s-a observat numai în cazul unor concentrații neîntîlnite în organism. Scăderea paralelă in vitro și in vivo a consumului de oxigen se observă doar în cazul țesutului cerebral. Aceasta ar fi explicația faptului că deși nu favorizează rezistența animalelor de experiență față de anoxie prin depresiune atmosferică și nu previne leziunile renale de ischemie, totuși după constatările noastre, prelungeste și fără refrigerare viața șobolanilor cu ambele carotide ligaturate.

În ceea ce privește mecanismul efectelor centrale, mai sus schițate, ale largactilului nu s-a ajuns pînă în prezent la o concepție definitiv unitară. Pe baza cercetărilor clinice și de laborator se pare că principalul punct de atac al preparatului s-ar situa la nivelul formației reticulate mezo-diencefalice. Deprimînd funcțiunea activatoare a formației reticulate și scoțînd la iveală efectul aferenței inhibitorii, largactilul diminuează activitatea corticală și reacțiile vegetative care apar în urma excitanților sensoriali și nociceptivi.

Hiebel și colab. constată că largactilul deprimă activitatea bioelectrică spontană a scoarței cerebrale, scurtînd activizarea produsă de stimuli sensoriali, inhibă acțiunea stimulatoră a adrenalinei la nivelul formației reticulate. Lezarea porțiunii orale a mezencefalonului și a regiunii hipotalamice caudale atrage după sine un sindrom asemănător cu efectul largactilului. Pînă în prezent există doar ipoteze în legătura cu problema dacă largactilul inhibă activitatea formației reticulate, cu numeroase sinapse, ca un antagonist al mediatorilor chimici sau printr-o acțiune exercitată asupra metabolismului celulelor nervoase.

3. Pe lîngă efectele neurale ale largactilului unii acordă o deosebită importanță și acțiunii sale directe asupra țesuturilor. Decourt și colab. susțin acțiunea sa narcobiotică prin care ar deprimă orice funcție celulară. Oricît de însemnată ar fi însă această acțiune în modificarea metabolismului celular sau a hematopoeziei, este incontestabil faptul că în organismele superioare punctul principal de atac al preparatului îl constituie sistemul nervos.

4. Totalitatea acestor factori ai mecanismului de acțiune a largactilului cauzează modificările dorite sau nedorite din punct de vedere terapeutic ale funcțiunii diferitelor organe și ca un rezultat al acestora apare efectul protector al preparatului față de consecințele anumitor noxe.

Datorită largactilului se instalează o vasodilație coronariană și renală, scade rezistența periferică în aparatul circulator, se produce o tahicardie și o diminuare a debitului cardiac. Deprimînd reflexele vasculare predispune la un colaps ortostatic mai ales la hipertensivi. Aplicarea lui mai îndelungată duce la stabilizarea circulației sanguine într-o nouă stare de echilibru.

În ceea ce privește modificările hemogramei, largactilul produce o leucopenie datorită în parte vasodilației. Influențînd însă hematopoeza, poate produce chiar și o agranulocitoză. Scade într-o măsură mai mică leucocitoza provocată prin injectare de heteroproteine. Cu toate că experimental s-a găsit că largactilul încetinează coagularea sanguină, ca un efect secundar nedorit în terapeutică, poate predispune la tromboză.

În legătură cu efectul largactilului asupra diurezei literatura cuprinde date contradictorii.

Largactilul produce o ușoară hipoglicemie și scade activitatea fosfatazică a serului. Accelerează viteza de sedimentare a hematiilor, concomitent cu scăderea proteinei. *Laborit* presupune că largactilul inhibă metabolismul hidraților de carbon, favorizând utilizarea proteinelor și lipizilor.

Largactilul reduce secreția glandelor tractului gastro-intestinal. Ca o acțiune toxică mai serioasă poate declanșa un icter hepatocelular.

Din punct de vedere al efectului terapeutic unii acordă o mare importanță acțiunii largactilului asupra sistemului endocrin, ceea ce se exercită în primul rând asupra reglării nervoase a sistemului hormonal. Nu împiedică mobilizarea de adrenalină din suprarenale. Inhibă însă acțiunea stimuloare a tiroxinei asupra metabolismului, scade fixarea iodului radioactiv în țesutul tiroidian și moderează modificările reactive ale tiroidei sub acțiunea frigului. Cu toate că scade conținutul în acid ascorbic al suprarenalelor și numărul eozinofilelor circulante, se pare că largactilul moderează reacția sistemului hipofizo-suprarenal față de agenții nocivi. Frânează probabil prin dienecefal descărcarea de ACTH și nu modifică reactivitatea cortexului suprarenal față de acesta. Dacă unii autori contestă chiar și efectul largactilului asupra mobilizării de ACTH, prin refrigerarea organismului consecutivă medicației neurologice se poate ajunge la deconectarea atât a sistemului hipofizo-suprarenal cât și a celui hipofizotirodian. Largactilul nu influențează în mod direct funcțiunea gonadelor; printr-un mecanism central, poate perturba însă ciclul ovarian, producând iregularitatea ciclurilor oestrale la șobolani și uneori amenoree la om. Nu are influență asupra efectului insulinei, dar maschează simptomele comei hipoglicemice.

5. Efectul terapeutic al largactilului s-a cercetat în numeroase procese patologice experimentale. Protejează un procentaj însemnat al animalelor de experiență față de șocul hemoragic și traumatic. Scade într-o măsură considerabilă mortalitatea șoarecilor în urma injectării de endotoxină bacteriană, suprimând sindromul Reilly; dar noi l-am găsit ineficace față de toxina tetanică. Largactilul moderează leziunile vasculare provocate prin excitarea regiunii pedunculare a creierului, precum și acelea produse de uleiul croton injectat în urechea internă a ciinelui. La șobolanul cu pilorul ligaturat diminuează hipersecreția gastrică și producerea ulceratiilor. Prelungește viața șobolanilor refrigerați, dar nu înlătură leziunile pulmonare ale acestora.

Aceste date ne permit să concludem în sensul că largactilul poate avea un efect favorabil în primul rând asupra acelor leziuni care se datoresc unor excesive reacții neuro-vegetative declanșate de diferiți factori nocivi. Efectul său este contestabil, chiar inexistent în cazul anoxiilor, al tulburărilor de metabolism și al stărilor de sensibilizare specifică. Importanța acestui preparat în lupta contra fenomenelor anoxice constă în faptul că înlesnește instalarea hipotermiei artificiale, singurul procedeu eficient în cazurile asemănătoare.

Largactilul nu inhibă numai reacțiile patologice ale organismului ci frânează și unele reacții fiziologice de apărare, scăzând astfel rezistența organismului. Moderează fagocitoza și opsonizația, scade titrul complementului și capacitatea bactericidă a serului. În cazul infecției cu tripanosome a șoarecilor, largactilul și refrigerația cu toate că împiedică înmulțirea în sânge a paraziților, influențează în mod nefavorabil efectul chemoterapeutic al preparatelor arseno-benzenice.

Din cele expuse reiese cu înăpăcierea justei valori terapeutice a largactilului este necesară cunoașterea proprietăților sale farmacologice. În posesia acestor date nu vom supraaprecia posibilitățile ce ni le oferă și vom fi feriți de eșecurile eventuale.

(Bibliografia lucrării este accesibilă prin autor)

Primită la redacție: la 3 august 1956.