

## REFERATE GENERALE

Clinica psihiatrică a I.M.F. Tg. Mureș. Cond.: Conf. Csiky Kálmán

### LARGACTILUL ȘI HIBERNAREA

*Csiky Kálmán*

Derivații fenotiazinamnei au ajuns în centrul preocupărilor terapeutice o dată cu largactilul. Aplicarea cu succes a largactilului (L), sau a preparatului denumit 4560 R. P., cloro-3 (dimetilamino-3, propil)-10 fenotiazin clorhidrat, în terapeutică se leagă de numele chirurgului marinei franceze, *H. Laborit* (1951). Aminazina sovietică, Megaphenul și Propapheninul german, Largigonul suedez și în general toate preparatele denumite Clorpromazin au un efect similar.

*H. Laborit* a observat trei efecte terapeutice avantajoase, respectiv a elaborat trei procedee de aplicare a largactilului în chirurgie:

1. În pregătirea anesteziei, administrat cu o oră înainte asociat cu dolosal (Dolantin) s-a dovedit a fi foarte bun, oprește vărsăturile consecutive anesteziei. *B. Morel* după o asemenea pregătire în 68 de cazuri, nu a constatat vărsături la nici un bolnav.

2. Intensifică anestezia („anesthésie potentialisée”) deci accentuează efectul anestezicelor și narcoticelor administrate în doze mici, sau împreună un bun efect narcotic sau anestezic medicamentelor care abia posedă aceste calități. Înainte de introducerea largactilului s-a încercat a se ajunge la acest efect prin diferite combinații medicamentoase, precum și cu amestecul de procaină, phenergan și diparcol, denumit pentru prima oară „cocktail lytique” (*P. Huguénard*). De atunci elementul component cel mai însemnat al „mixturelor relaxante” a devenit Largactilul (*H. Laborit* și *P. Huguénard*). Aduce servicii însemnate în chirurgie în intervențiile de lungă durată, cu șocuri puternice și în amputațiile mari, sau în operațiile executate la bolnavi debilitați, în special la bătrâni.

3. „Hibernarea artificială” a fost elaborată tot de *H. Laborit*. Pe de o parte se cunoaște „hibernarea medicamentoasă”, sub care după *H. Laborit* se va înțelege un procedeu terapeutic preventiv al cărui scop este prevenirea șocului din timpul și de după intervenție și înlăturarea acelor tulburări grave care survin în urma maladiilor agresive, procese infecțioase și toxice, cum ar fi de pildă septicemiile, septico-piemiile sau tetanosul generalizat

expunînd organismul unui pericol de moarte, pe de altă parte „hibernarea artificială” propriu zisă, răcirea executată sub acțiunea largactilului, hipotermia. Hibernarea artificială întrunește de fapt răcirea prin metode fizice a bolnavului cu deconectarea sistemului său nervos vegetativ prin largactil, mai precis cu stabilizarea lui într-o anumită stare funcțională. Ipoteza care a dus la această descoperire consideră că menținerea constantelor fiziologice ale organismului (temperatura, tensiunea arterială etc.) la un nivel normal se datorește efectului de permanentă reglare a sistemului neurovegetativ și endocrin. Această funcție de reglare asigură, după *Cl. Bernard* „stabilitatea mediului intern” sau „homeostaza” denumire dată de *Cannon*. Sub influența unei agresiuni exterioare, în vederea menținerii homeostazei centrul reglatori neuro-vegetativi pornesc o serie întregă de reacții de apărare. Dacă această agresiune exterioară este moderată, va fi învinsă de reacțiile declanșate, dacă este însă prea puternică, sau organismul este slăbit, și reacțiile de apărare vor fi exagerat de puternice și vor extenua complet organismul, se vor instala grave tulburări neuro-umorale ducînd organismul într-o stare de șoc. Dacă cu ajutorul hipotermiei și a medicamentelor cu acțiune inhibitoare asupra centrilor neuro-vegetativi, fixăm organismul la un nivel de funcționare permanent scăzut — asemănător cu al animalelor ce hibernează — atunci îl facem de fapt insensibil față de agresiuni, respectiv îl apărăm de efectul nociv, extenuant al reacțiilor excesive de apărare, de autoagresiune. Este indiscutabil faptul că și senzația de rece constituie o agresiune, pentru animalele cu sînge cald și pentru om, la care organismul răspunde intensificîndu-și metabolismul bazal. Dacă „stabilizăm” însă în prealabil sistemul nervos neuro-vegetativ pe cale medicamentoasă — posibilitate oferită de largactil — atunci se poate presupune că răcirea treptată va scădea direct metabolismul tisular tot treptat. Această hibernare artificială nu corespunde de sigur întru totul cu hibernarea naturală a diferitelor animale (mormotă, etc.), dar i se aseamănă în tot cazul mai mult decît refrigerarea, respectiv hipotermia experimentată de *Temple, Day și Allen*. Urmînd raționamentul lui *H. Laborit* ne-am putut convinge de faptul că noțiunea de hibernare artificială și-a găsit în fond locul adecvat în terapeutică doar odată cu aplicarea largactilului. Utilizarea terapeutică a hipotermiei a devenit și ea posibilă doar cu ajutorul acestui produs farmaceutic. Hibernarea medicamentoasă produce o scădere de temperatură de numai 1—2° C, dacă este nevoie însă de o scădere mai intensă a metabolismului tisular, respectiv nevoia de oxigen a organismului trebuie să fie scăzută în mod simțitor — de pildă datorită gravelor tulburări circulatorii nevoia aceasta nu poate fi satisfăcută pe altă cale — într-un asemenea caz, hibernarea medicamentoasă, prin asigurarea homeostazei, face posibilă o răcire mai însemnată a organismului prin metode fizice. De exemplu, cu ajutorul unor băi reci, băi cu gheață, sau aparate răcitoare etc.

Ideia utilizării medicale a răcirii nu este nouă. În calea exploatării în practica medicală a efectului „conservator”, calmant și somnifer al regelui s-au pus în primul rînd frisoanele dureroase precum și reacțiile grave declanșate de această agresiune puternică. *Virchow* în 1858 a încercat pe sine însuși răcirea cu apă cu gheață. El a putut constata pe această cale că temperatura corpului poate fi scăzută doar cu 1—2° C, căci răcirea în continuare este împiedicată de frisoane insuportabile. În experiența sa personală clăn-

banitul dinților amenința și cu spargerea termometrului cu dinții. Temperatura corpului nu s-a putut controla altfel decât prin introducerea termometrului în gură. În 1940 *Smith, Fay și Talbot* au răcit bolnavi suferinzi de cancer și schizofrenie, fără rezultate terapeutice esențiale, dar din punct de vedere principal procedeul s-a dovedit a fi aplicabil. În declanșarea simptomelor secundare neplăcute — în primul rând a dirdiitului — s-a atribuit un rol oarecare, pe lângă adrenalina și alți hormoni, și substanțelor histaminice. Așa dar, în vederea suprimării efectului secundar neplăcut al răcirii antihistaminicele au ajuns în centrul preocupărilor. *Sigwald, de Bovet, de Durel* și colaboratorii pe lângă efectul specific al unui asemenea antihistaminic, a Phenerganului (3277 R. P.) au mai făcut și alte constatări, care au pus în vedere utilizarea lui clinică specială. Ei relatează, de pildă, despre efectul calmant și anestezic al acestui produs. În sfârșit prin preparatul 4560 R. P. s-a ajuns la un derivat de fenotiazină care pe lângă un puternic efect simpatolitic și un moderat efect parasimpatolitic, spasmolitic și calmant, are și capacitatea de a restabili echilibrul deranjat și prin așa numitul efect neuroplegic, face posibilă răcirea considerabilă — deci cu mai multe grade Celsius — a organismului, deoarece prin paralizarea specifică a sistemului nervos, agresiunea externă — de astă dată răcirea — nu declanșează exagerate reacții de apărare, care prin extenuarea organismului au împiedecat pînă acum răcirea mai însemnată a organismului și astfel aplicarea mai largă în terapeutică a hipotermiei. Aplicarea concomitentă a hibernării medicamentoase și a hipotermiei constituie deci hibernarea artificială propriu zisă. Cu ocazia răcirii în acest fel, proporțional cu scăderea temperaturii — la început mai încet, apoi tot mai pronunțat — scade nevoia de  $O_2$  a organismului, așa de exemplu la  $28^\circ C$  scade la jumătate iar la  $20^\circ C$  este doar 20% a celei inițiale. Faptul, că organismul răcit sub așa numita temperatură critică (ceea ce înseamnă deconectarea, excluderea termoreglării și transformarea organismului homeotermic într-unul poikilometric) ajunge într-o narcoză rece — pierde conștiința, încetează senzația de durere, nevoia de  $O_2$  scade într-o măsură foarte mare, respirația, pulsul își încetează ritmul, hemoragiile post-traumatice sînt minime — îndreptățește de decenii speranța, că răcirea va fi aplicabilă în terapeutică, în acele cazuri în care scopul urmărit este scăderea generală sau locală a proceselor vitale; sau fiind intervenția executată în unele părți ale organismului ar necesita suprimarea circulației locale pe un timp care întrece pe cel tolerat pînă acum fără consecințe. Rolul patogenetic însemnat al hipo- și anoxiei în numeroase tablouri clinice lărgeste și mai mult sfera de aplicabilitate a hibernării artificiale, căci chiar *Cl. Bernard* afirma că consecințele insuficienței aprovizionării cu  $O_2$  se pot învinge numai prin reducerea cerințelor de  $O_2$  ale organismului, deci prin scăderea temperaturii. Hibernarea artificială ne deschide deci largi perspective.

Considerăm că nu va fi lipsit de interes dacă vom ridica cîteva probleme aproape uitate care se pun în legătură cu hibernarea naturală. *R. Blanchard* și *M. Blantin* au constatat în 1907 că dacă se injectează o doză mortală de tripanosomă într-o mormotă care hibernează, după hibernare au s-a putut pune în evidență nici urma unei infecții. Mormota deci în timpul somnului ei de iarnă a scăpat de infecție. Observații asemănătoare au fost făcute și de *E. Brumpt* în 1908 și de *F. Jahnel* în 1936; *F. Jahnel*

a infectat o specie de animal — *mioxus glis* — care hibernează, cu *trepomena pallidum*, împiedicându-i somnul de iarnă. La sfârșitul experimentului a constatat, că organele acelor animale, al căror somn de iarnă a fost împiedicat, au rămas foarte infectante, pe cită vreme ale celor care și-au făcut somnul nestingherit nu au fost de loc infectante.

Efectul farmacodinamic al largactilului este sintetizat într-o altă lucrare.

Largactilul are un efect de apărare și într-o singură doză (5 mg/kg) în fenomenul lui *Reilly* și anume scade mortalitatea șoarecilor de 20 gr cărora li s-a administrat intraperitoneal endotoxină tifo-paratifică, de la 32,5% la 45%. Precum se știe *Reilly* atribuie moartea astfel instatată fenomenului denumit de el „syndrome d'irritation neuro-végétative provoquée”. Astăzi este cunoscut faptul că în experiențele pe animale a reușit provocarea modificărilor de organe observate în fenomenul lui *Reilly* (modificări vasculare grave, hemoragii în aparatul digestiv, apoi hemoragii ale suprarenalelor, tulburări circulatorii și moarte prin șoc care se instalează în câteva ore), dacă în ventricolul al treilea s-a introdus o cantitate de categoria unei game de toxină tifică, sau dacă regiunea pedunculară a fost excitată electric, sau dacă materia excitantă a fost injectată în mezencefal sau în bulb (*G. Tardieu, C. Tardieu și I. I. Pocidalo*) *Pediatrul Marquezi* a demonstrat că modificările de organe observate la copiii decedați în faza acută invazivă a infecțiilor grave corespund cu acelea care s-au putut provoca în experiențele pe animale prin metodele amintite. În timpul evoluției fenomenului lui *Reilly* există tot timpul o iritație simpatică, Largactilul inhibă simpaticul și prin aceasta previne dezvoltarea modificărilor.

*Witt* a administrat largactil unei specii de păianjeni (*Zilla-x-notata*) și a constatat că păianjenul încetează de a-și mai țese pînza. Durata intreruperii țesutului este proporțională cu cantitatea dozei. Atîta timp cît păianjenul își țese pînza, lucrează în mod normal, deci fără greșeli. Sub influența largactilului el își pierde deci imboldul la țesut și nu capacitatea de a-și țese pînza. *Witt* se referă și la experiențele efectuate cu scopolamină și alte medicamente cînd efectul medicamentului se repercută și asupra centrilor de proiecție sensoriali corticali și pe baza acestora ajunge la concluzia — ca și cei mai mulți cercetători în prezent — că principalul punct de atac al medicamentelor este în trunchiul cerebral. *Witt* și *Heimann* descriu și observațiile lor privind experiențele pe sine însuși. Ca efect al unei doze de 37,5 mg largactil administrat intramuscular au constatat următoarele: la început se simte o ușoară amețeală însoțită de puternice fenomene de excitație vegetativă (hiperemia feței, edemațierea mucoasei nazale și senzația de uscăciune a gurii și faringelui) precum și oboseală și somnolență. În faza următoare aceste două fenomene din urmă de asemenea și apatia progresivă capătă tot mai multă primordialitate. După doza amintită lipsa de imbold a ținut 23,5 ore. Administrarea cronică accentuează simptomele observate, schimbînd doar succesiunea lor în timp. Conform datelor obținute prin EEG aspectul traseului corespunde primului stadiu observat în momentul adormirii.

În ceea ce privește indicațiile largactilului, respectiv aplicarea lui terapeutică în cele de pînă acum am tratat-o destul de amplu din punct de vedere chirurgical. Am mai putea adăuga doar că la ultimul, adică la cel de

al XVI-lea Congres Internațional de Chirurgie din Copenhaga, chirurgul canadian *Bigelow* a fost premiat tocmai pentru intervențiile sale executate în hipotermie. *Bigelow* răcește cu siguranță organismul uman de la 37° C la 28° și prin aceasta nevoia de O<sub>2</sub> scade la jumătate. Astăzi se găsesc chirurghi care au atins cu succes și 20° C ; cînd nevoia de O<sub>2</sub> a celulelor este doar 20% a celei inițiale. Hipotermia se aplică în primul rînd în chirurgia cordului. Prin răcire, în chirurgia arterelor durata legăturii vaselor se poate prelungi în mod considerabil și se pot preveni leziunile hepatice și renale. Hipotermia are de asemenea o mare însemnătate și în operațiile pe creier : face posibilă comprimarea temporară a arterelor cerebrale, depășind cele 3 minute realizabile pe lîngă o temperatură normală. Hibernarea artificială elimină pericolul extirpării tumorilor mari și a acelora din vecinătatea ventriculelor prin diminuarea gravelor sindrome neuro-vegetative apărute în aceste cazuri. (*G. Lazorthes* și *L. Campan*). Se pot obține însemnate rezultate terapeutice cu largactil în diferitele sindrome dureroase (neuralgie trigeminală, cauzalgie). În ceea ce privește dozarea largactilului în chirurgie, dacă bolnavul este bine pregătit (de exemplu cu barbiturice, dolantin) este suficient un cocktail conținînd cca. 1 mg/kg largactil. Proporția dintre medicamentele folosite în mod curent în mixtura relaxantă este următoarea: Largactil ; Phenergan ; Dolantin = 1 : 1 : 2. Efectul acestui amestec exercitat asupra centrului termic și capacitatea de potențiere a narcoticelor este de 4—5 ori mai mare decît a largactilului din amestec (*Véghelyi* și colab. 1955). Largactilul are o indicație importantă în combaterea stării de șoc, în terapia hipertermiei operatorii, în terapia arsurilor și în aplicarea așa-numitei hipotensiuni controlate. În *ginecologie și obstetrică* se aplică cu succes, în afară de anesteziei, în primul rînd în eclampsii (*H. Laborit*), în vomitățile din timpul sarcinii (*H. Rouchy*) și în dismenoree (*R. Cleuet*). În cazul hiperemezelor se poate aplica următoarea schemă terapeutică (*Rouchy*) : în primele două zile 100 mg de largactil în perfuzii intravenoase (1 000 cc) din 24 în 24 ore, la care se va asocia zilnic de 2 ori 10 ctg de gartenal (luminal) administrat parenteral. În a 3-a zi doza de largactil va fi de 50 mg, iar gartenalul va putea fi dat per os. În timpul curei bolnavul va fi plasat într-o cameră liniștită semiobscură, i se va administra după 24 de ore de inaniție, alimente lichide (cite o ceașcă de ceai din două în două ore), iar după a 3-a zi se va lărgi alimentația în mod treptat. În eclampsie (*Rouchy* și *J. Creze*) : se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă 100 mg de largactil în soluție glucozată 250—500 cm<sup>3</sup> din 2 în 2 ore se mai dă 50 mg Phenergan parenteral, odată în 24 ore Gartenal parenteral precum și dintr-o soluție 10% sulfat de magneziu cite 10 cm<sup>3</sup> la fiecare oră, apoi din două în două ore.

Hibernarea medicamentoasă s-a dovedit excepțional de eficace nu numai în chirurgie ci de asemenea și în *pediatrie*. Largactilul oferă un ajutor indispensabil atît în tulburările cauzate de traumatismul intranatal al noilor născuți și imaturi cît și în hiperpirexiile, convulsiunile, tulburările circulației și respiratorii care survin la sugari și copii. În pediatrie largactilul administrat și singur poate da rezultatele dorite. Dacă tabloul clinic cuprinde și componente alergice se înțelege că largactilul va fi completat cu Phenergan. Dolantinul se recomandă datorită acțiunii sale complementare de inhibiție corticală în special în tablourile clinice dureroase, respectiv în toate

surescitațiile corticale precum și în cazurile de excitabilitate crescută a centrului respirator și al tusei. *Véghelyi* și colab. au fost nevoiți să administreze într-un sindrom Waterhouse-Fridrichsen, în primele 24 de ore 17 mg/kg de largactil și tot atîta Phenergan cu 34 mg/kg de dolantin pentru a putea menține în echilibru metabolismul și circulația bolnavului. După ei ar fi fost nevoie de cca. 70 mg/kg largactil dacă acesta ar fi fost administrat singur, deci mai mult decît dublul dozei toxice. Dacă echilibrul a fost restabilit, pentru menținerea lui pe mai de parte, în general este nevoie de un amestec ce conține cca. 0,3 mg/kg largactil administrat tot la 3—4 ore. Citeodată, chiar în cazuri grave ajunge 0,2 mg/kg din 6 în 6 ore, altădată în cazuri cu mult mai ușoare poate fi nevoie de 0,5—1 mg/kg administrat din oră în oră. În general administrarea largactilului este indicată atunci cînd există pericolul ca reacțiile provocate în organism ar putea să treacă de o anumită limită. E vorba de aceea limită peste care aceste reacțiuni în sine pot prejudicia organismul. În al doilea rînd largactilul este indicat în cazurile cînd este de temut că organismul nu e capabil să reacționeze, să se apere față de agresiunea exterioară. Aceștia din urmă li se asociază și eventualitatea cînd de exemplu în cazurile de grave tulburări circulatorii nu putem satisface nevoia de oxigen a organismului altfel decît prin scăderea temperaturii corpului, scăzînd totodată și nevoia de oxigen a organismului. În esență deci largactilul are indicații în toate bolile interne cît și de copii, etc. în care se observă fenomene asemănătoare. Astfel de exemplu dă rezultate excelente în toxicoza sugarului, în complicațiile encefalitice ale bolilor infecțioase, tot așa ca și la adulți în bolile infecțioase toxice. *Janbon* (1954) l-a introdus în tratamentul bolilor infecțioase asociate cu grave sindrome toxice sau cu complicații encefalitice.

Unul din tenerurile principale de aplicare a largactilului este psihiatria. *Hamon* și colab. l-au întrebuițat cu bune rezultate în excitația maniacală. *Chatagron* și *Chancit* l-au aplicat în general în stările de excitație psihică acută. *Sigwald* și *Bouttier* în neurozele mai grave. *Deschamps* l-a aplicat în somnoterapie, și în sfîrșit *Delay* și *Deniker* în diferite psihoze sub formă de tratament de durată intrat în practica curentă de atunci. Astăzi se poate spune deci că în acele secții de psihiatrie unde acest medicament este aplicat cu pricepere — bineînțeles dacă toate formele de administrare sînt accesibile — nu mai găsim psihotici agitați. Largactilul este foarte eficient în psihozele exogene deși în catoniile mortale esuează dacă e administrat singur (*Hiob*, 1954). În această formă nosologică largactilul ridică eficacitatea transfuziilor cotidiene introduse de noi. În manii coboară durata bolii la 30 de zile (*Böszörményi*, *Gimes* și *Orthmayer*, 1955). În schizofrenie s-a dovedit a fi eficient chiar și în cazurile cu o durată de 5 ani, deși părerile nu sînt absolut concordante în această privință. Pe baza celor cca. 30 de cazuri în majoritatea lor de schizofrenie tratate de noi cu succes în anul trecut, ne-am format părerea că, dacă largactilul va fi introdus în planul de tratament al bolnavului schizofrenic, tinînd seama de principiul etiopatogenetic și luînd astfel în considerare modul de acțiune al largactilului, acesta într-adevăr devine un medicament valoros al schizofreniei.

Primită la redacție la 7 mai 1956.