

SUSPENDAREA EFECTULUI ASUPRA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV AL UNOR MEDICAMENTE PRIN LARGACTIL

Décsi Z., Lőrincz E. A., Hadnagy Cs.

Dintre derivații grupului fenotiazinic, clorpromazina, (chloro- 3) dimethylamino-3 propyl (10 phenotiazin-hydrocloridă) este unul dintre preparatele cu acțiunea cea mai polyvalentă în farmacologia modernă. După *Courvoisier* și *colaboratorii* (1), și după *Laborit* (5), *Delay* (2), *Pocidalo* și *Tardieu* (8) clorpromazina (Largactil „Specia”) acționează asupra centrilor vegetativi diencefalici, inhibând acțiunea spontană a substanței reticulare și diminuând sensibilitatea ei față de excitațiile aferente sensitive și nociceptive. Ca mecanism intim al acțiunii ei periferice se consideră antagonismul față de substanțele mediatoare.

Pentru elucidarea mecanismului de acțiune periferică, farmacologia experimentală dispune de o metodă veche, aceea a înregistrării acțiunii preparatelor medicamentoase asupra motilității intestinale izolate. Rezultatele obținute arată nu numai existența sau inexistența acțiunii spasmolitice, ci furnizează și date prețioase referitoare la mecanismul intim de acțiune a medicamentelor.

Conform datelor bibliografice, care ne stau la dispoziție, mecanismul de acțiune a Largactilului, prin această metodă a fost examinat de un număr mic de cercetători. Nu se știe decât atât, că largactilul diminuează tonicitatea și motilitatea spontană a porțiunii de intestin izolat (*Lamarche* și *Arnould*) (6), inhibă acțiunea acetilcolinei, a clorurei de bariu și a adrenalinei asupra intestinului (*Largactil, Specia, Paris*).

Scopul experiențelor noastre actuale a fost examinarea mai amănunțită a acestei probleme.

Experiențele noastre au fost efectuate pe intestin izolat de iepure. Porțiuni intestinale de 1,5—2,5 cm. au fost suspendate în baloane Mag-

nus de 50 ml., conținând soluție Tyrode oxigenată și încălzită la 37° C; mișcărilor au fost înregistrate pe kimograf. În vederea evaluării rezultatelor, acțiunea fiecărui medicament a fost examinată pe cite 4—5 bucați de intestin.

În prima parte a lucrărilor am examinat acțiunea largactilului asupra motilității intestinale. Am constatat, că o cantitate de 60 gamma largactil (care corespunde unei concentrații de 120 gamma % în balonul Magnus de 50 ml) este ineficace, iar într-o concentrație de 240 gamma % diminuează tonicitatea intestinului izolat și oprește motilitatea lui spontană. Această acțiune este reversibilă, căci dacă spălăm porțiunea de intestin cu soluție Tyrode, el își recapătă tonusul și mișcările peristaltice revin la normal. (Fig. 1).

În continuare am examinat modul, în care largactilul în concentrație de 240 gamma % influențează acțiunea unor medicamente simpatico- și parasimpaticomimetice asupra motilității intestinului izolat. (În întreaga prezentare vom vorbi totdeauna de o cantitate de 120 gamma largactil, care corespunde unei soluții de 240 gamma %).

În experiențele noastre, dintre substanțele simpaticomimetice acțiunea anti adrenergică și dintre substanțele parasimpaticomimetice acțiunea anti acetilcolinică a largactilului a corespuns datelor găsite în literatură.

Deoarece în literatură n-am găsit date privitoare la acțiunea largactilului asupra intestinului izolat tratat în prealabil cu substanțe vagolitice și simpaticolitice, în partea următoare a experiențelor noastre am examinat acțiunea inhibată a largactilului asupra mișcărilor intestinului izolat, pe preparate tratate cu medicamente vagolitice, respectiv simpaticolitice. Dintre substanțele vagolitice, atropina acționează în așa fel, încît neutralizează efectul acetilcolinei produs la nivelul terminațiilor parasimpatice asupra celulelor efectoare. Ergotamina acționând după un mecanism similar suspendă acțiunea adrenergică. În cursul experiențelor noastre am constatat, că acțiunea largactilului asupra intestinelor nu poate fi influențată nici de o cantitate de 30 gamma atropină, nici de 35 gamma ergotamină (Redergam), deci largactilul are efect și în cazurile cînd acțiunea acestor substanțe mediatoare asupra celulelor efectoare este suspendată. (Fig. 2—3).

Pilocarpina mărește tonusul și motilitatea intestinului izolat de iepure prin excitarea terminațiilor nervoase parasimpatice. Acest efect al unei cantități de 30 gamma pilocarpină este complet neutralizat de administrarea ulterioară a unei cantități de 120 gamma de largactil. Dacă administrăm preventiv largactilul, atunci nici cantitățile de 30—60—150—200 gamma pilocarpina nu pot produce vreun efect. (Fig. 4).

Fizostigmina, care acționează prin neutralizarea colinesterazei, mărește într-o măsură mare mișcările peristaltice și tonicitatea intestinului izolat în soluții de 20—40 gamma. Largactilul administrat ulterior, după producerea acestui efect oprește peristaltismul și relaxează tonusul intestinal. După administrarea prealabilă a unei cantități de 120 gamma largactil, 40 gamma de fizostigmină nu produce nici un efect intestinal. (Fig. 5).



Fig. nr. 1.

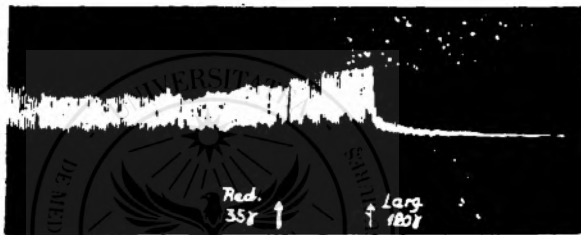


Fig. nr. 3.

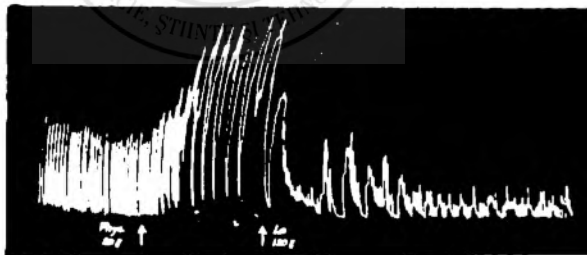


Fig. nr. 5.



Fig nr. 2.

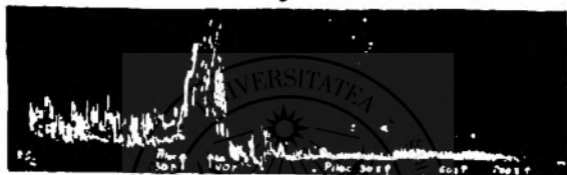


Fig. nr. 4.

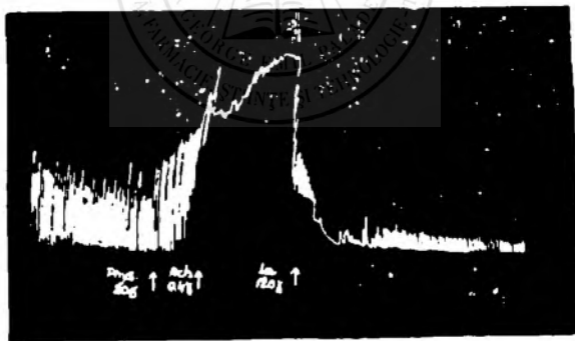


Fig. nr. 6.

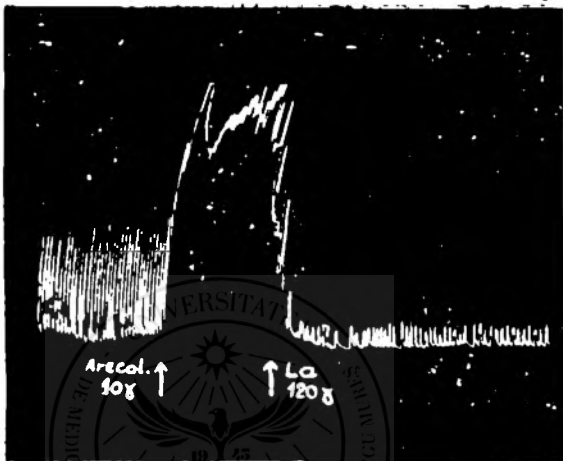


Fig. nr. 7.



Fig. nr. 9.

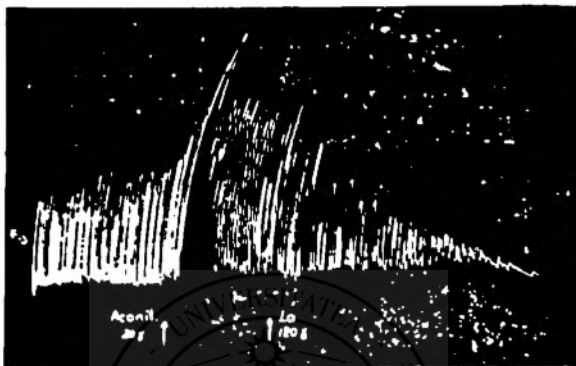


Fig. nr. 8.



Fig. nr. 10,

Este cunoscut că fizostigmina, neutralizînd colinesteraza care dis-
truge acetilcolina și acționînd în mod sinergic cu ea, stabilizează și
mărește acțiunea acetilcolinei. O cantitate de 120 gamma largactil sus-
pendă complet efectul unit al unei cantități de 20 gamma fizostigmină
și 0,4 gamma acetilcolină. (Fig. 6).

Arecolina, cu acțiune parasimpatomimetică, într-o soluție de 20—
40 gamma %, mărește foarte pronunțat tonusul intestinului izolat. Acest
efect este complet neutralizat de o cantitate de 120 gamma largactil;
administrînd în prealabil această substanță acțiunea arecolinei nici nu
apare. (Fig. 7).

Aconitina, excitînd terminațiile nervoase sensitive, produce o creș-
tere a tonicității și a mișcărilor peristaltice. Largactilul neutralizează
efectul unei soluții de 40 gamma % aconitină iar dacă largactilul este
administrat înaintea aconitinei, atunci efectul ei nu se produce de loc,
chiar și cantități mai mari (20—50 gamma) rămîn fără efect. (Fig. 8).

Punctul de atac al bariului în acțiunea lui asupra mișcărilor intes-
tinului izolat, este încă discutat. După *Feldberg* (4) spasmul intestinal
provocat de clorura de bariu se produce prin excitarea ganglionilor ve-
getativi. După *Evans* (3) bariul provoacă spasmul și pe un preparat de
mușchiu neted, lipsit de ganglioni.

În cursul cercetărilor noastre am găsit că o cantitate de 120 gamma
largactil suspendă spasmul intestinal provocat de o cantitate de
5 mg (sol. 10 mg %) de clorură de bariu. Dacă administrăm largactilul
înaintea clorurii de bariu, atunci nu se produce spasmul. (Fig. 9).

În acele experiențe, în care am administrat înaintea clorurii de
bariu nicotină despre care se știe că excită, iar apoi inhibă sinapsele
nervilor vegetativi și în felul acesta diminuează tonusul și mișcărilor peris-
taltice ale intestinului izolat de iepure, am observat că după 1—3 mg.
de nicotină, 5 mg. clorură de bariu de asemenea pot să provoace spasm.
Administrînd după aceasta 120 gamma largactil creșterea tonusului
încetează și spasmul dispare. (Fig. 10).

Acceptînd teoria lui *Evans*, referitoare la mecanismul de acțiune a
clorurii de bariu, din experiențele noastre putem trage concluzia că lar-
gactilul își exercită acțiunea nu numai prin terminațiile nervoase, ci
acționează și asupra mușchiului neted.

Din cercetările de mai sus reiese că largactilul este o substanță
puternic spasmolitică, care inhibă atît acțiunea substanțelor simpatico-
cît și a celor parasimpatomimetice.

Concluzii :

Autorii au studiat efectul largactilului asupra intestinului izolat de
iepure. Pe baza cercetărilor făcute au constatat :

1. 120 gamma largactil (sol. 240 gamma %) inhibă motilitatea
intestinală și diminuează tonusul ei. Acest efect este reversibil.

2. Acțiunea largactilului nu este influențată prin adăugare preala-
bilă de atropină (30 gamma-sol. 60 gamma %), nici prin ergotamină
(Redergam) (35 gamma-sol. 70 gamma %).

3. Largactilul neutralizează acțiunea unei cantități de 30 gamma
(=60 gamma % sol.) pilocarpină asupra intestinului și dacă adminis-

trăm în prealabil largactilul, atunci pilocarpina adăugată ulterior ramine fără efect chiar și în cazul unor cantități mai mari (200 gamma).

4. 120 gamma largactil neutralizează acțiunea fizostigminei (20 gamma) combinată cu acetilcolină (0,4 gamma). După administrarea largactilului și soluția de 80 gamma % fizostigmina este fără efect.

5. Largactilul suspendă acțiunea excitantă a unei soluții de arecolină (20—40 gamma %) și a unei soluții de aconitină (40 gamma) asupra tonusului intestinal. După administrarea prealabilă a largactilului, nici arecolina, nici aconitina nu-și pot exercita efectul lor, nici chiar în doze mai mari.

6. Largactilul suspendă acțiunea producătoare de spasme intestinale a unei cantități de 5 mg. clorură de bariu. După o administrare prealabilă de nicotină clorura de bariu are efect, dar după o administrare prealabilă de largactil clorura de bariu nu mai produce spasm intestinal.

Bibliografie :

1. Courvoisier și colab. Arch. int. pharmacodyn. 92, 305, 1953. 2. Delay J. și colab : Ann. med. psych. 110. II, 112, 1952. — 110, II, 267, 1952. — 110, II, 398, 1952. (O. H. 38, 1039, 1955). 3. Evans D. H. L. și colab : J. of. physiol. 119, 376, 1953. (Id. Issekutz B., Gyógyszertan, 117, 1954.) 4. Felberg W.: J. of. Physiol. 113, 483, 1951. (Id. Issekutz B., Gyógyszertan, 117, 1954). 5. Laborit H și Hanguernard P.: Presse med 59, 1329, 1951. — 60, 206, 1952 6. Lamarche M. și Arnould P.: C. R. Soc. Biol. 148, 565, 1954. 7. Largactil (4560 R P.): Specia, Paris. 8. Pocardato J. J. și Tardieu C.: C. R. Soc. Biol. 148, (5—6, 452, 1954. (Exc. II, 6, 2969, 1955)

ПРЕКРАЩЕНИЕ ЛАРГАКТИЛОМ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВ, ДЕЙСТВУЮЩИХ НА ВЕГЕТАТИВНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

З. Дежи, Э. А. Лёриичи, Ч. Хаднадь

Авторы исследовали действие Ларгактила на изолированную кишку кролика и установили, что 240 гамма 0% раствор Ларгактила парализует подвижность кишки и уменьшает её тонус.

Ларгактил прекращает действие ацетилколлина, адреналина, пилокарпина, физостигмина, ареколины, аконитина, а также совместное действие ацетилколлина и физостигмина на кишку. После предварительного применения Ларгактила, вышеуказанные вещества никакого влияния не оказывают.

На действие Ларгактила не оказывает влияния ни атропин, ни эрготамин (Редергам).

Хлористый барий (действующий, как нам известно и после введения никотина) при применении Ларгактила не вызывает колики.

INHIBITION DE L'EFFET DE QUELQUES MÉDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTEME NERVEUX VÉGÉTATIF AU MOYEN DU LARGACTIL

Dézi Z., Lőrincz E. A., Hadnagy Cs.

Les auteurs étudient l'action du largactil sur l'intestin isolé de lapin. Une solution de 240 gammas % inhibe la motilité intestinale et diminue le tonus. Le largactil annule l'action de l'adrénaline, de l'acétyl-choline, de la pilocarpine, de la physostigmine, de l'arécoline, de l'aconitine ainsi que l'action simultanée de la physostigmine et de l'acétyl-choline. En administrant préalablement du largactil, l'effet de ces substances se trouve annulé. L'action du largactil ne subit pas l'influence de l'atropine et de l'ergotamine (Redergam). Le chlorure de baryum (qui exerce son action même après la nicotine) ne produit plus de spasme intestinal à condition d'avoir préalablement administrée du largactil.