

## DATE REFERITOARE LA ACȚIUNEA METABOLICĂ ȘI TERMICĂ A CLORPROMAZINEI (LARGACTIL) \*)

*Feszt György, F. Mózes Magda, Sz. Erdei Piroška, Bérczi András*

Studiind farmacodinamia clorpromazinei (preparate largactil, megaphen, aminazin, etc.) *Courvoisier* și colaboratorii (6) au semnalat primii că sub efectul acesteia, temperatura corporală a șobolanilor în ambianță de +4° scade, în timp de 2,5 ore la 22,8 respectiv 26,8°, în timp ce a celor netratați coboară numai la 32°. Deci organismul homeoterm poate fi hipotermizat ușor în ambianță rece, devine oarecum predispus la poikilotermie. Însemnătatea practică a acestui efect este că aplicându-l poate produce ușor hipotermie, care prin diminuarea necesității de oxigen este procedeul cel mai eficace în lupta contra anoxemiei.

Deși efectul hipotermizant al clorpromazinei a fost examinat de numeroși autori (5, 6, 7, 12, 13, 11, 22), mecanismul acestuia nu este pe deplin clarificat. Scăderea temperaturii este consecința mai multor factori, dintre care amintim următorii: scăderea sensibilității centrului termoregulator față de excitanții reci, creșterea termolizei în urma vasodilatației periferice și diminuarea termogenezei în urma relaxării mușchilor striati precum și a diminuării schimburilor energetice (3). Scăderea metabolismului energetic sub acțiunea clorpromazinei este și azi o problemă discutată.

În opoziție cu concepția inițială, tot mai mulți autori se îndoiesc, dacă clorpromazina diminuează într-adevăr metabolismul bazal. Mulți contestă că temperatura corporală scade din cauza diminuării termogenezei și scăderea consumului de oxigen constatată sub acțiunea ei o socotesc în sensul legii lui van Hoff, drept consecința hipotermiei. După *Killian* și *Weese* (18) precum după *Gaja* (11) clorpromazina nu împiedică creșterea reactivă a consumului de oxigen din cursul refrigerării, atenuază numai gradul și durata creșterii metabolismului.

În schimb, largactil+phenegan+dolantin suspendă complet prin sinergism această reacțiune calorigenă sub efectul frigului. Efectul hipometabolizant al clorpromazinei pare dubios și prin acele observații în sensul cărora acest preparat nu ameliorează, ci chiar scade rezistența animalelor de experiență față de lipsa de oxigen (4, 26, 11/a).

Problema nu este complet lămurită. *Filk* și colaboratorii (9) au găsit că clorpromazina scade consumul de oxigen al șobolanilor timp de 14, sau chiar de 36 de ore, iar după datele publicate de *Milcu* și colaboratorii (23) în afară de aceasta, acest preparat inhibă și acțiunea hipermetabolizantă a tiroxinei. Mai mulți autori au arătat, că respirația tisulară — în primul rând a țesutului cerebral — este scăzută atât in vivo, cât și in vitro

---

\*) Comunicare ținută în cadrul ședinței din 23 mai 1956, a S. Șt. M. Filia: Tg. Mureș.

prin clorpromazina. În schimb în aparatul Warburg, consumul de oxigen al altor țesuturi nu-l inhibă decât într-o concentrație atât de mare că nu survine de obicei în organism (10). Decourt (8) atribuie clorpromazinei un efect denumit narcobiotic, în sensul că inhibă metabolismul și orice activitate celulară.

Pe baza acestor date am studiat efectul hipometabolizant și cel hipotermizant al preparatului largactil (Specia). Am efectuat următoarele experiențe, cu șobolani albi de 150—200 gr. :

1. Am examinat acțiunea a 25 mg/kg de largactil injectat s. c. asupra temperaturii rectale a șobolanilor, în ambianță de +10, +20, +28 și +38 grade, adică în mediu rece, la temperatura indiferentă și în mediu de temperatură egală cu cea corporală.

2. Am examinat acțiunea aceleiași doze de largactil asupra consumului de oxigen al șobolanilor în ambianță de 28°, în condițiunile determinării metabolismului bazal. Determinările le-am efectuat într-un aparat tip Belak-Ilyényi modificat în așa fel, încât am măsurat de fiecare dată valoarea de fond a consumului de oxigen timp de 1 oră (din 15 în 15 minute), iar după injectarea substanței, timp de 2—3 ore.

3. Am examinat interacțiunea a 25 mg/kg de largactil și 5 mg/kg de betafenilisopropilamină (benzedrina CIF) precum și

4. 25 mg/kg largactil și 40—50 mg/kg de pentametilentetrazol (pentazol CIF) asupra temperaturii corporale și asupra consumului de oxigen al șobolanilor în modul amintit la punctele 1—2.

Benzedrina și pentazolul influențează în mod caracteristic termoreglarea, și în literatură n-am găsit date suficiente privind interacțiunea lor cu largactil. Fără să insistăm asupra amănuntelor reamintim că benzedrina mărește consumul de oxigen excitând centrul metabolic și ridică temperatura corporală (16) prin mărirea termogenezei. Pentazolul scade temperatura corporală prin excitarea centrilor diencefalici de termoliză cu caracter parasimpatic, ce se poate inhiba cu narcotice subcorticale. (17, 25, 27).

#### *Rezultatele experiențelor :*

1. Din fig. 1 reiese că acțiunea acelorași doze de largactil asupra temperaturii corporale a șobolanilor se prezintă în funcție de temperatura mediului ambiant: la +10° scade puternic, la +20° mai puțin, dar chiar și la temperatura indiferentă diminuează cu mai mult de 2°. În ambianță cu temperatură identică cu cea corporală, se observă supraîncălzire; hipertermia animalelor tratate este mai pronunțată decât a celor netratate, ba chiar multe dintre ele mor. Curbele arată valorile medii ale grupelor de câte 5 animale, reacțiile lor fiind de același sens.

2. Doza de largactil administrată în timp de 2—3 ore nu influențează unitar consumul de oxigen al șobolanilor. Dintre cele 47 determinări făcute la 28 de animale, în 27 de cazuri am constatat diminuare, în 14 cazuri creștere și în 7 cazuri efect bifazic. Coloana L din fig. 2. arată mărirea medie a schimbării procentuale a consumului de oxigen exprimat în ml/oră/dm<sup>2</sup> (ora 1 = -5,15%, ora 2 = -14,4%).

3. Creșterea metabolismului cauzată de benzedrina (ora 1 = +29,00%, ora 2 = +57,8%) se micșorează considerabil în cazul administrării simultane de largactil (ora 1 = +14,7%, ora 2 = +24,7%).

Examinind temperatura corporala, se poate constata, că in mediu ambiant de 20° ea crește puțin sub acțiunea benzedrinei pe cînd la administrarea acesteia, simultan cu largactilul diminuează considerabil (fig. 3). In mediu ambiant de 28°, adică la temperatura indiferentă, benzedrina are efect hipotermizant, largactilul hipotermizant. Administrarea lor simultană dă naștere la o creștere de temperatură abia remarcabilă (fig. 3).

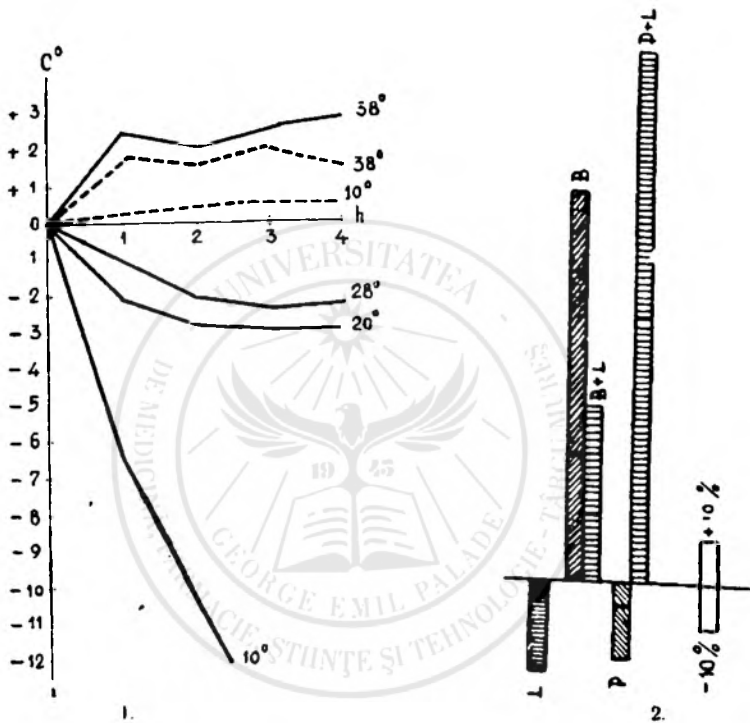


Fig. 1. Temperatura corporală a șobolanilor măsurată în ambianțe de diferite temperaturi — acțiunea a 25 mg./kg. de largactil — — — animale martore.

Fig. 2. Efectul largactilului și al benzedrinei asupra temperaturii corporale a șobolanilor în ambianță de diferite temperaturi — benzedrina — — — largactil + benzedrină.

L = largactil, B = benzedrina, P = pentazol; □ = gradația.

4. Pentazolul la 28° produce hipotermie, efect care este mărit și mai cu seamă prelungit de largactilul administrat simultan (fig. 4). Totodată se poate observa că mișcările și convulsiile animalelor cresc. Doza de pentazol ce produce convulsii este de 50—60 mg/kg. Sub acțiunea a 40—50 mg/kg de pentazol, consumul de oxigen scade în 8 cazuri dintre 14 determinări. Scăderea metabolismului este camuflată întrucîtva de excitația motorică survenită în același timp; în patru cazuri efectul este bifazic, iar

în două cazuri crește metabolismul. Valoarea medie a grupei este în ora 1 = -5,0%, în ora 2 = -15,0% (coloana P fig. 2). În cazul administrării simultane de largactil, dintre 13 experiențe am măsurat creșterea considerabilă a consumului de oxigen în 12 cazuri, iar într-un caz efectul a fost bifazic. Valoarea medie a grupei este în ora 1 = -64,2%, în ora 2 = 60,9% (coloana P+L din fig. 2). Deci, administrând împreună aceste două substanțe care de obicei scad metabolismul, efectul poate deveni opus.

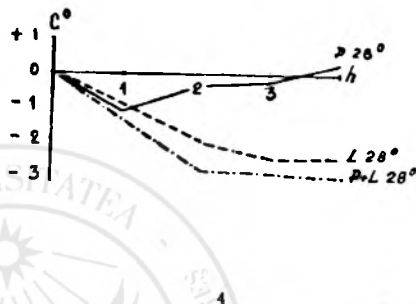
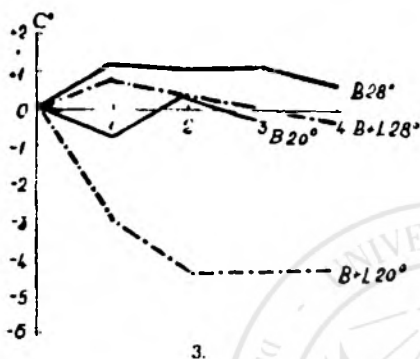


Fig. 3. Efectul largactilului și al pentazolului asupra temperaturii corporale a șobolanilor în ambianță de 28° - — pentazol, - - - - largactil, -.-.- pentazol+largactil.

Fig. 4. Efectul largactilului, benzedrinei și pentazolului asupra consumului de oxigen al șobolanilor. Coloanele prezintă media diferențelor procentuale ale consumului de oxigen raportată la valorile inițiale în ora 1. și 2. după tratare exprimată în ml. loră/dm<sup>2</sup>.

#### Analiza rezultatelor.

Recapitulind rezultatele noastre și datele literare, putem constata următoarele :

Din experiențele noastre reiese că efectul hipotermizant al largactilului depinde de temperatura mediului ambiant, fapt care contrazice constatarea lui *Comanala* (5) potrivit căreia gradul hipotermiei largactilice ar fi independent de temperatura ambianței. În schimb datele noastre completează observațiile lui *Halpern* și *Liakopoulos* (13) care au găsit că largactilul produce o hipotermie mai pronunțată la -10° decît la +20°. Faptul că intensitatea efectului hipotermizant al largactilului variază în funcție de temperatura ambiantă relevă rolul pe care-l are creșterea termolizei precum și scăderea reactivității centrului de termoreglare în mecanismul hipotermiei largactilice.

Observația noastră că largactilul favorizează hipertermia pasivă în ambianță de 38° denotă că el deprimă capacitățile de reacționare și contra încălzirii. Acest fapt contrazice constatarea lui *Decourt*, *Brunaud H.* și *Brunaud S.* (7), după care largactilul ar produce hipotermie la orice temperatură (chiar și la temperatură egală cu cea corporală) și pe baza căreia

ei au propus aplicarea lui terapeutică în hipertermiile pasive. Experiențele noastre confirmă părerea opusă a lui *Laborit* (20).

Faptul că largactilul scade temperatura corporală și în mediu cu temperatură indiferentă ar putea însemna o diminuare și a termogenezei. Într-adevăr am arătat că la o bună parte dintre animalele noastre de experiență acest preparat scade consumul de oxigen, deși efectul său inconștant asupra metabolismului energetic nu este deloc paralel cu acțiunea hipotermizantă netă. De aici rezultă că nu putem împărtăși părerea acelor care neagă categoric orice acțiune hipometabolizantă a largactilului. În mecanismul efectului hipotermizant însă, scăderii termogenezei nu i se poate atribui un rol hotărâtor.

În timp ce largactilul a moderat numai în mod nesigur metabolismul bazal, el inhibă puternic consumul de oxigen mărit prin acțiunea benzedrinei deși nu-l înlătură complet. La rindul ei acțiunea hipotermizantă a largactilului a fost contrabalansată prin mărirea termogenezei cu benzedrină și restringerea posibilităților de termoliză, ridicând temperatura ambiantei. Antagonismul acțiunii largactilului și a benzedrinei asupra temperaturii și asupra metabolismului energetic, constituie o nouă dovadă a antagonismului dintre acest derivat de fenotiazină și aminele simpatomimetice. Faptul că creșterea metabolismului și hipertermia cauzată de benzedrină pot fi inhibitate cu largactil, confirmă acele date în înțelesul cărora largactilul frânează funcțiunea regiunilor simpatică ale diencefalului. Fiind de acord cu acestea, *Hiebel* și colaboratorii (14) au arătat că largactilul suprimă efectul activant al adrenalinei asupra formațiunilor reticulare, deși după *Popovici* (25) el nu influențează acțiunea stimulantă periferică a adrenalinei asupra schimburilor gazoase.

Acțiunea hipotermizantă a pentazolului se poate inhiba prin deprimații centrali cu acțiune subcorticală. De aceea autorii (15, 17, 27) admit că acest farmakon își produce efectul prin excitarea sistemelor neuronale inhibitorii ale centrilor de termoliză parasimpatici. Largactilul diferă de celelalte narcotice, de exemplu de barbiturice, și prin faptul că el mărește efectul hipotermizant al pentazolului. Este interesant însă că interacțiunea lor mărește consumul de oxigen ce poate proveni din motricitatea crescută a animalelor.

În legătură cu aceasta, este interesant să comparăm modul cum influențează largactilul efectele motrice ale benzedrinei și ale pentazolului. Excitația motrică produsă de benzedrină este inhibată prin largactil, în schimb preparatul nu calmează convulsiunile animalelor tratate cu pentazol, ba chiar pare că le intensifică. Aceasta trebuie să fie consecința faptului că punctul de atac al efectului motric al benzedrinei și al pentazolului se situează în diferite structuri ale sistemului nervos central. În timp ce barbituricele inhibă funcțiunile ambelor teritorii, acțiunea largactilului asupra acestora nu este uniformă.

Aici nu putem insista mai pe larg asupra acelor date contradictorii care se referă la interacțiunea largactilului și a substanțelor convulsivante (2, 22). Amintim numai câteva date referitoare la observațiile noastre în ceea ce privește interacțiunea largactilului și a analepticilor. *Marquardt* și colaboratorii (21), studiind acțiunea comună a largactilului și a unor simpatomimetice și analeptice asupra circulației sanguine, au găsit că efectul

hipertensiv al acestora este inhibat prin largactil, ba chiar unele analeptice, de ex. picrotoxina produc o reacție paradoxală. Pentru explicarea acestui fapt putem aminti datele recente ale lui Krause (28) și Zipft (citat 28). După Krause, largactilul influențează puțin excitabilitatea centrilor parasimpatici ai creierului, dar inhibă excitabilitatea reflexă a acestora, pe cind activitatea teritoriilor simpatice este deprimată mai uniform. In același timp analepticele nu restabilesc excitabilitatea centrilor simpatici inhibați de largactil, dar în sensul datelor lui Zipft sint capabile să contrabalanseze efectul amintit al largactilului asupra centrilor parasimpatici. Aceste date coincid cu manifestările interacțiunii largactilului și ale pentazolului hipotermic, reacție convulsivă observată de noi. Din punct de vedere practic, putem deci concluda că administrarea analepticelor în cursul tratamentului cu largactil nu numai că este de prisos ci chiar periculoasă, deoarece în locul efectului terapeutic al lor vor apărea efecte secundare toxice.

### Concluzii.

1. În funcție de temperatura ambianta, largactilul poate produce nu numai hipotermie ci și hipertermie.

2. În acțiunea hipotermizantă a largactilului se manifestă influența sa asupra termoreglării, asupra termolizei, iar în mai mică măsură asupra termogenezei. Efectul hipometabolizant este inconstant, nu e proporțional cu cel hipotermizant.

3. Largactilul inhibă creșterea metabolismului, hipertermia și excitația motrică cauzată de benzedrină, iar benzedrina antagonizează hipotermia largactilică în mediu de 28°C.

4. Largactilul intensifică efectul hipotermic al pentazolului, dar interacțiunea lor produce mărirea consumului de oxigen. Acest fapt îl explicăm prin aceea că largactilul intensifică și excitația motrică cauzată de pentazol.

Datele noastre arată inconvenientele administrării simultane sau succesive de largactil și pentazol.

Sosită la redacție la 15 iunie 1957.

### Bibliografie:

1. Berti T., Balestrieri A.: Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 29, 632, 1953. 2. Balestrieri A.: Arch. int. Pharmacodyn. 100, 361, 1955. 3. Burn J. H. cit. de Mașkovski și Medvedco, Biull., exper. Biol. Med. 21, 50, 1956. 4. Cheymol J., Levassort Ch.: Bull. Soc. Chim Biol. 35, 831, 1953. 5. Comanala A.: Thérapie 9, 456, 1954. 6. Courvoisier S., Fournel J., Ducrot R., Kolšky M., Koetschet P.: Arch. int. Pharmacodyn. 92, 305, 1953. 7. Decourt Ph., Brunaud M., Brunaud S.: Cr. Soc. Biol. 147, 1605, 1953. 8. Decourt Ph.: Thérapie 8, 846, 1953. Arztl. Forsch. 9/1., 166, 1955. 9. Filk H., Ritter K., Stürmer E., Loeser A.: Klin. Wschr. 32, 265, 1954. 10. Finkelstein N., Spencer A., Ritgeway E. R.: Proc. Soc. exp Biol. Med. 87, 343, 1954. 11. Gajia J., Markovic-Gajia L.: C. r. Soc. Biol. 148, 842, 1954. 149, 2073, 1955. 11. a. Gajia J., Markovic-Gajia L.: Bull. Soc. Chim. Bio. 36, 1503, 1954. 12. Giraud-Costa E., Séferian, Farjallah A., Ades J.: Thérapie 9, 762, 1954. 13. Halper B. N., Liakopoulos: C. r. Soc. Biol. 148, 955, 1954. 14. Hiebel G., Bonvalle M., Dell P.: Sem. Hop. de Paris, 30, 2346, 1954. 15. Hahn F.: Arch. exp. Path. u. Pharm. 202, 165, 1943. 16. Issekutz B. sen. și Issekutz B. jun.: O.H. 1949/9. 17. Kolanits B.: M. Orv. Arch. 45, 1, 1944. 18. Killian H., Weese H.: Die Narkose. Thieme. Stuttgart. 1954. 19. Laborit H.: Réaction organique a l'agression et choc. 11 ed. Masson

1955. 20 *Laborit H.*: *Thérapie* 9, 302, 1954. 21. *Marquard P., Puopel H., Schumacher Hh.*: *K n Wshr.* 33, 211, 1955. 22. *Maskovski N. D., Liberman S. S., Poiejaeva A. J.*: *Farmakologia i Tox.* 18, 141, 1955. 23. *Milan St. M., Radian N., Negoescu I., Petrescu C., Cocu Fl., Stancu H.*: *Com. Acad. R.P.R. t. VI nr 1*, p. 161, 1956. 24. *Peruzzo L., Forri R. B.*: *Presse Méd.* 61, 1463, 1953. 25. *Popovic V.*: *C. r. Soc. Biol.* 148, 845, 1954. 26. *Rajsic R., Arnould P.*: *C. r. Soc. Biol.* 149, 137, 1954. 27. *Schnapf R.*: *Arch. f. exp. Path. u Pharm.* 127, 236, 1928. 28. *Krause D.*: *Azneim. Forsch.* 6, 374, 1956.

## ДАНЫЕ В СВЯЗИ С ОБМЕНОМ ВЕЩЕСТВ И ТЕРМИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ, ВЫЗЫВАЕМЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ ХЛОПРОМАЗИНА (ЛАРГАКТИЛА)

Г. Фест, Ф. Мозеш, С. Эрдей, А. Берци

1. В зависимости от температуры наружной среды ларгактил может вызывать не только гипотермию, но и гипертермию, что связано с тормозным действием на терморегуляцию.

2. Когда его действие проявляется в гипотермию, тогда он действует на терморегуляцию (теплоотдачу, продукцию тепла), не совсем доказано его действие на обмен веществ.

3. Ларгактил тормозит действие бензедрина, который вызывает повышение обмена веществ, гипертермию и увеличение движения; бензедрин при  $t^{\circ} 28^{\circ} C$  защищает себя от действия ларгактила.

4. Ларгактил усиливает действие пентазола, снижающего температуру, но вместе увеличивают потребление кислорода, и причина этого заключается в том, что ларгактил усиливает моторную раздражительность и спастическое состояние, вызванное пентазолом.

5. Наши данные указывают на ту опасность, которая может появиться при применении ларгактила с пентазолом.

## DONNÉES CONCERNANT L'ACTION MÉTABOLIQUE ET THERMIQUE DE LA CHLORPROMAZINE (LARGACTIL)

Feszt Gy., F. Mózes M., Sz. Erdei P., Bérczi A.

Les auteurs apportent de nouvelles contributions au problème de l'effet pharmacodynamique du largactil et constatent que la phénothiazine a, en fait, une action narcotique cellulaire, en diminuant, dans les doses plus importantes — non seulement la respiration du tissu nerveux, mais aussi la consommation d'autres tissus, par exemple du tissu hépatique.

On constate que, sous l'action du largactil, le coefficient de respiration s'élève au dessus du chiffre de 1,0.