

RADOVI
KNJIGA LVII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA
Knjiga 19.

Urednik
SEID HUKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine



SARAJEVO
1975.

ELVEDINA ZVIZDIĆ i SEID HUKOVIĆ*

**UTICAJ NEUROLEPTIKA I ANTIDEPRESIVA NA EFEKT
STIMULACIJE AUTONOMNIH NERAVA ŽELUCA I DUKTUS
DEFERENSA****

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 30. IX 1974. god.)

U V O D

Fenotijazini su stabilizatori membrana, pa na taj način štite bio-membrane stanica od vanjskih i unutrašnjih štetnih uticaja. Brojni su primjeri stabilizatorskih efekata fenotijazina, kao npr. smanjivanje hipotonične hemolize eritrocita (L a n g s l e t, 1970; S e e m a n et al., 1974). Posebno se spominje zaštitno djelovanje fenotijazina koje se sastoji u smanjivanju vulnerabilnosti membrana i sprečavanje izlaska intracelularnih molekula za vrijeme hipoksije srčanih stanica (L a n g s l e t, 1971). Kao stabilizatori membrana fenotijazini smanjuju ekscitabilitet, konduktivitet, ritam i jačinu kontrakcija srčanih atriya (H o l l a n d e r and C a i n, 1971; L a n d m a r k, 1971; 1972).

Fenotijazini i antidepresivi sprečavaju neurohemijsku transmisiju nerv-mišić, tako npr. amitriptilin blokira efekt stimulacije vagusa (S a w y e r and T u r n b u l l, 1973). Hlorpromazin inhibira vazokonstrikciju izazvanu stimulacijom simpatičkog nerva, pa čak mjesto vazokonstrukcije, stimulacija nerva uz istodobno davanje fenotijazina može izazvati vazodilataciju (F r i s k - H o l m b e r g et al., 1971).

Proizlazi da neuroleptici i antidepresivi, kao stabilizatori membrana, mogu imati jak uticaj na neuro-mišićnu transmisiju raznih nervno-mišićnih izoliranih preparata. Da se ispita stepen inhibicije neuro-mišićne transmisije, u ovom radu su uzeta dva izolirana organa sa pripadajućim nervima. Stimulisani su holinergični želučani nervi miša i

* Institut za farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta u Sarajevu.

** Izrada ovog rada je finansirana sredstvima Republičke zajednice za naučni rad SRBiH, Sarajevo.

adrenergični nervi duktus deferensa štakora i miša. Izazvane kontrakcije pomenutih organa su bile modificirane davanjem četiri fenotijazinska preparata i davanjem desmetilimipramina. Cilj rada je bio da se, upoređujući međusobne efekte raznih preparata na dva tipa neuro-mišićne transmisije, nađe paralela između neuroleptičkog i antidepresivnog efekta sa jedne strane, i perifernog efekta sa druge strane.

METODA

Organi su uzimani od štakora i miša, nakon što se životinja dekapitira i laparatomira. Duktus deferens kod štakora se ispreparira na taj način što se nervi sa nešto tkiva odvoje, podvežu, i kasnije uvlače u elektrodu (H u k o v i ć, 1961). Duktus deferens miša se ispreparira tako da se proksimalni-epididimalni dio polako provlači kroz elektrodu do distalnog dijela koji se zaglavi u elektrodi. Na taj način se stimuliraju adrenergični nervi miša koji se nalaze u peritoneumu oko distalnog dijela duktus deferensa.

Želudac miša se preparira sa gastričkim ograncima holinergičnog vagusnog nerva, i to na taj način što se ezofagus sa peritoneumom uvlači u elektrodu i stimuliraju ogranci vagusa koji idu paralelno sa jednjakom (H u k o v i ć, 1973). Bipolarna elektroda (Burn and Rand, 1960) je napravljena od dva platinska prstenčića. Električni stimulus se za želudac pušta svakih dvije minute u trajanju od 10 sekundi, a za duktus deferens svaku minutu u trajanju od 5 sekundi. Parametri električnog stimulusa su 10 Hz, 1 mS i jačina 2 mA za želudac, a 1 mA za duktus deferens.

Izazvane kontrakcije se registruju pomoću izometričkog transducera na mikromanometru (UGO BASILE). Organi su stavljeni u posudu za izolirane organe koja sadrži 20 ml Tyrodeove otopine, zagrijane na 32°C i gasirane sa karbogenom (95% O₂ i 5% CO₂). Posuda se ispire sa svježom otopinom, najmanje dva puta poslije aplikacije supstance. Supstance se ostavljaju u kontaktu sa organom 6 minuta. Za to vrijeme, u konstantnim intervalima se stimulira nerv i registruju kontrakcije. Visina kontrakcija se preračuna na procenat visine kontrolnih osam kontrakcija. Mjeri se visina kontrakcija prije aplikacije supstance, 3 i 6 minuta nakon aplikacije, te kontrakcije nakon ispiranja. Supstance upotrebene u ovom radu su: hlorpromazin, tioridazin, trifluperazin, flufenazin i desmetilimipramin. Supstance su injicirane tako da je finalna koncentracija 10⁻⁵ M ili 10⁻⁴ Mola.

REZULTATI

Efekti električne stimulacije pripadajućih nerava

Stimulacija sa konstantnim stimulusima u konstantnim intervalima izaziva ravnomjerne kontrakcije želuca ili duktus deferensa. Visina kontrakcije tokom vremena opada, ali je to opadanje manje od

10% između dvije sukcesivne kontrakcije. Kao visina kontrolnih vrijednosti se uzima $E_{\max}/2$; to je submaksimalna kontrakcija koja iznosi polovinu maksimalne visine kontrakcija, to je onda 100%.

Efekti fenotijazina i desmetilimipramina

a) efekti na želucu

Svi fenotijazini smanjuju efekt stimulacije ekstrinzičkih holinergičkih nerava želuca. Smanjenje je ovisno o dozi i vremenu djelovanja (tab. 1 i sl. 1). Smanjenje visine kontrakcije ostaje nakon višekratnog ispiranja posude i dulje od 1 sat.

Tabela 1.

PROSJEK PROCENTA SMANJENJA VISINE KONTRAKCIJA ŽELUCA POD UTICAJEM FENOTIJAZINA I DESMETILIMIPRAMINA U KONCENTRACIJI 10^{-5} M

	Vrijeme u minutama nakon aplikacije supstance				
	n	3	6	9	(3 min. nakon ispir.)
Hlorpromazin	18	86 $\pm$ 0,4	72 $\pm$ 6	40 $\pm$ 7	
Tioridazin	18	92 $\pm$ 3	87 $\pm$ 4	63 $\pm$ 7	
Trifluperazin	15	80 $\pm$ 8	75 $\pm$ 8	59 $\pm$ 9	
Flufenazin	14	97 $\pm$ 0,4	89 $\pm$ 4	66 $\pm$ 8	
Desmetilimipramin	15	78 $\pm$ 7	67 $\pm$ 8	33 $\pm$ 7	

n = broj eksperimenata; brojevi iza $\pm$ su standardne greške srednje vrijednosti.

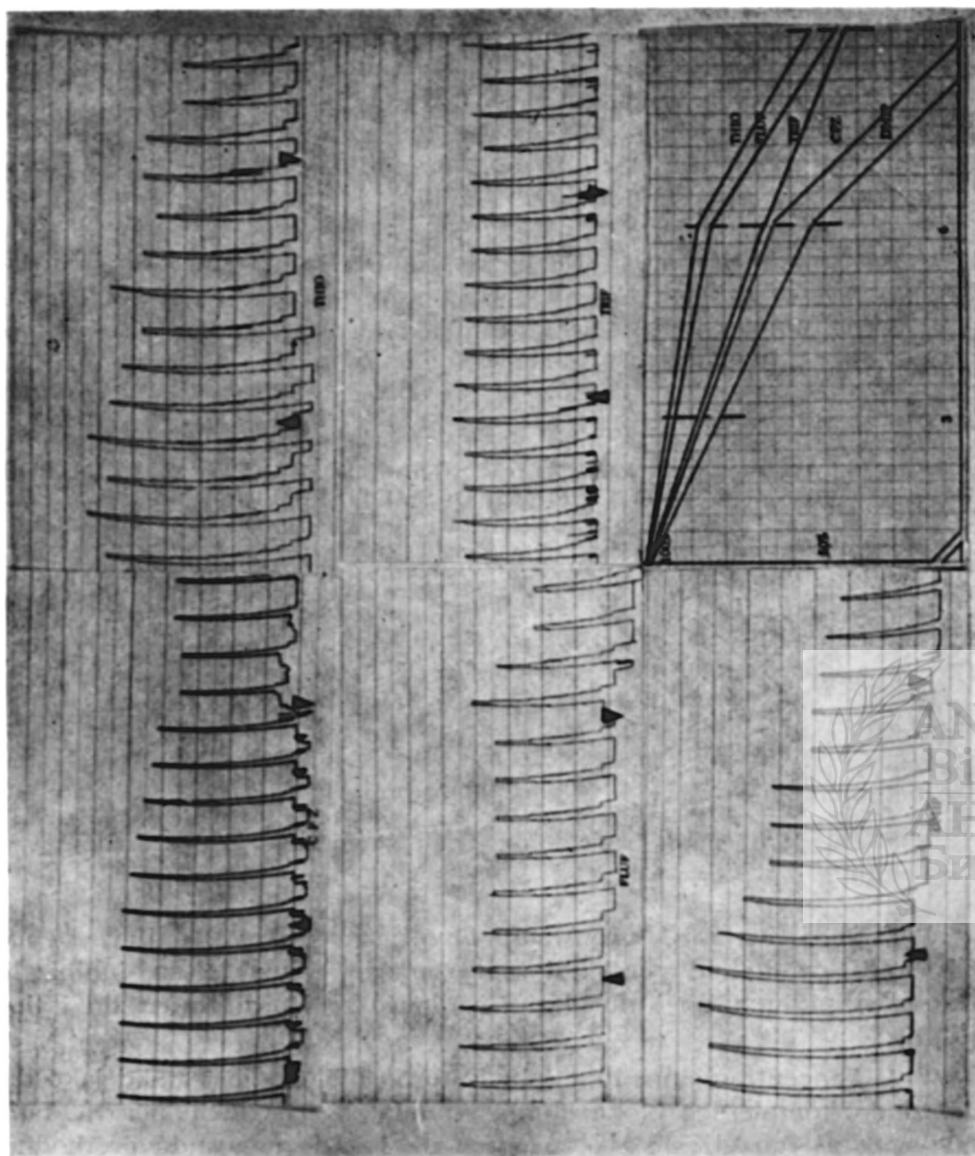
U istoj finalnoj koncentraciji fenotijazina (10^{-5} M) najjače su na želucu djelovali trifluperazin i hlorpromazin, a manje su inhibirali transmisiju flufenazin i tioridazin. Najlakše se ispiru flufenazin i tioridazin.

U koncentracijama 10^{-4} M inhibitorno djelovanje je tako jako da dolazi do kompletnog bloka efekta stimulacije gastričkih nerava. Isto tako, povrat funkcije je jako usporen ukoliko je u posudu prethodno injicirana jača koncentracija.

Desmetilimipramin je veoma snažno blokirao efekt stimulacije nerava na želucu u koncentraciji 10^{-5} M. Nakon ispiranja efekt stimulacije se znatno sporije vraća prema kontrolnim kontrakcijama nego kod fenotijazina. Proizlazi da desmetilimipramin mnogo snažnije djeluje na želudac s obzirom na koncentraciju i vrijeme.

b) efekti na duktus deferensu

Svi fenotijazini smanjuju efekt stimulacije adrenergičkih nerava na duktus deferensu štakora i miša. Neki od njih jače djeluju na tkivo uzeto od miša, a drugi na tkivo uzeto od štakora. (Tab. 2).



Slika 1.

Kontrakcije izoliranog želuca izazvane stimulacijom gastičkih nerava. Kod znaka je dodata supstanca 10^{-5} Mol, a kod drugog znaka posuda je isprana. CPZ je hlompromazin, THIO je tioridazin, TRIF je trifluperazin, FLUF je Flufenazin i DMIT je desmetilimipramin. Na grafikonu je prikazano procentualno smanjenje visina kontrakcije u toku 3, 6 i 9 min. nakon injekcije supstance.

Tabela 2.

PROSJEK PROCENTA SMANJENJA VISINE IZAZVANIH KONTRAKCIJA
DUKTUS DEFERENSA ŠTAKORA I MIŠA POD UTICAJEM FENOTIJAZINA
I DESMETILIMIPRAMINA U KONCENTRACIJI 10^{-4} Mola

Vrijeme u minutama nakon aplikacije supstance

	3 min		6 min		9 (3 min nakon ispir.)	
	štakor	miš	štakor	miš	štakor	miš
Hlorpromazin	29 ± 9	45 ± 11	4 ± 2	29 ± 19	16 ± 4	49 ± 8
Tioridazin	62 ± 15	83 ± 5	50 ± 16	66 ± 11	44 ± 14	83 ± 14
Trifluperazin	54 ± 10	36 ± 13	35 ± 11	31 ± 13	44 ± 11	27 ± 10
Flufenazin	52 ± 15	22 ± 12	29 ± 13	18 ± 11	23 ± 14	26 ± 7
Desmetilimipr.	16 ± 5	5 ± 3	7 ± 2	1 ± 1	11 ± 5	61 ± 5

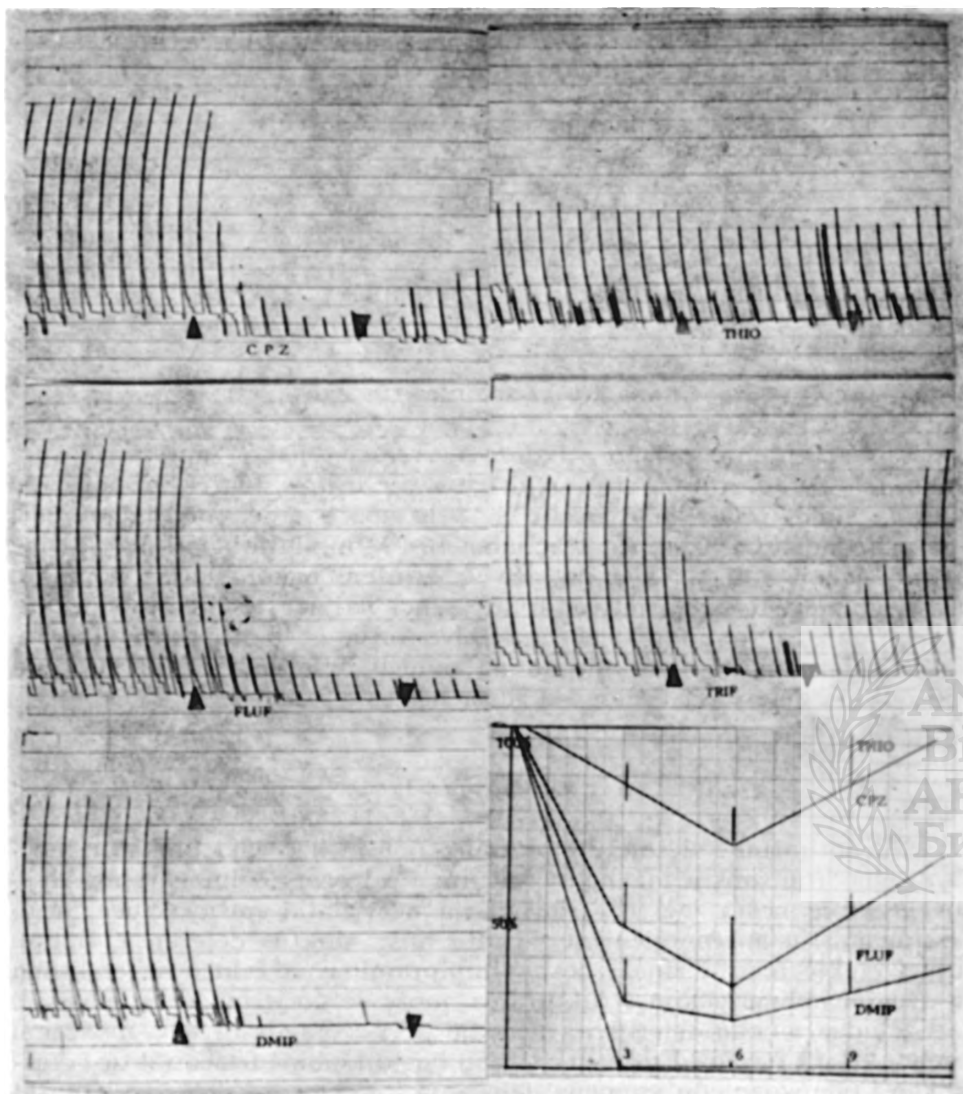
Brojevi iza $\pm$ su standardna greška srednje vrijednosti.

Smanjenje je ovisno od doze i vremena nakon aplikacije supstanci (sl. 2). Početni efekt se registruje već u dozi 10^{-5} M. Nakon ispiranja posude, visina kontrakcije se vrlo sporo vraća prema kontrolnim vrijednostima. U koncentracijama 10^{-4} M inhibirajući efekti se vide odmah nakon aplikacije, a najjače su izraženi nakon duljeg kontakta sa organima. Od svih ispitivanih supstanci najjače je djelovao desmetilimipramin, i to mnogo jače na tkivo miša nego na tkivo štakora. Nakon ispiranja desmetilimipramina mnogo brže se vraćaju kontrakcije duktus deferensa uzetog od miša nego od štakora.

DISKUSIJA

Fenotijazini i desmetilimipramin djeluju kao jaki blokatori neuro-mišićne transmisije na holinergičnim i adrenergičnim nervima. Njihov efekt je nešto jači na transmisiju nerv-glatki mišić želuca, nego na transmisiju adrenergični nerv-glatki mišić duktus deferensa. Upoređujući efekte fenotijazina i desmetilimipramina na želucu sa efektima na drugim holinergičkim strukturama, može se uočiti da je transmisija nerv-želudac mnogo osjetljivija nego je nerv-ezofagus ili nerv-mokraćni mjehur (H u k o v i ć i Z v i z d i ć, 1975). Postoji odnos između doze i efekta, kao i odnos između vremena delovanja i efekta. Veće doze od 10^{-5} M na želucu dovode do kompletnog bloka nervne stimulacije, a na duktus deferensu doze veće od 10^{-4} dovode do blokade stimulacije nerava. Nakon ispiranja efekt stimulacije se sporo vraća na kontrolne vrijednosti. Povrat funkcije je tim sporiji čim je doza veća, ili ako je duljina djelovanja bila veća.

Fenotijazini i desmetilimipramin mogu djelovati inhibitorno na neuro-mišićnu transmisiju na više načina: djelujući na membrane, izazivajući blokadu receptora, blokadu impulsa ili na neki drugi način (Seeman, et al., 1973). Postoje dva tipa teorija koje pokušavaju da objasne glavna trankvilizirajuća djelovanja antipsihotičkih lijekova, kao i njihova neželjena djelovanja koja su veoma učestala. Vrlo je vjerovatno da različiti mehanizmi doprinose širokom spektru djelovanja antipsihotičkih lijekova. Na preparatu želuca, fenotijazini i desmetilimipramin u malim koncentracijama dovode do bloka efekta stimulacije



Slika 2.

Kontraktije izoliranog duktus deferensa štakora izazvane stimulacijom adrenergičkih nerava. Kod znaka je dodata supstanca 10^{-4} Mol, a kod drugog znaka posuda je isprana. Sve ostale oznake su kao na slici 1.

nerava, kako se vidi na sl. 1. Ovaj efekt se može pripisati stabilizatornom djelovanju fenotijazina na postsinaptičke membrane i blokadi receptora holinergičnih transmitora. Na preparatu duktus deferensa koji se kontrahira pod uticajem adrenergičnih nerava, također se može uočiti da male koncentracije antipsihotičkih lijekova dovode do bloka nervno-mišićne transmisije. Uzrok ovome bloku treba tražiti u blokadi receptora adrenergične transmisije. Ovaj preparat bi, prema tome, mogao poslužiti kao model-sistem za ispitivanje blokade dopaminergičnih receptora u centralnom nervnom sistemu.

Promatrajući inhibirajuće efekte na neuro-mišićnu transmisiju oba tipa nerava, može se zaključiti da postoji paralelizam između njihovog djelovanja na periferiji i njihovih djelovanja u centralnom nervnom sistemu. Ovi efekti mogu ukazati i objasniti sporedne pojave koje se vide nakon davanja antipsihotičkih lijekova, i to i sa strane gastrointestinalnog i sa strane reproduktivnog sistema.

ZAKLJUČAK

Hlorpromazin, tioridazin, trifluperazin i flufenazin smanjuju efekt stimulacije vegetativnih nerava. Mnogo su osjetljiviji nervi želuca, nego adrenergični nervi duktus deferensa. Desmetilimipramin jače blokira efekte stimulacije nerava pomenuta dva organa nego fenotijazini. Blokada efekta nervne stimulacije je uvjetovana djelovanjem psihofarmaka na membranu i blokadu receptora. Na membrani izazivaju stabilizaciju. Inhibirajuće djelovanje fenotijazina i desmetilimipramina na neuro-mišićnu transmisiju nam ukazuje da sličan mehanizam može biti u centralnom nervnom sistemu, kao i u onim sistemima koji su odgovorni za sporedna delovanja psihofarmaka.

ZVIZDIĆ, E. and HUKOVIĆ, S.

THE ACTIONS OF NEUROLEPTICS AND DESMETHYLIMIPRAMINE ON THE EFFECT OF AUTONOMIC NERVE STIMULATION OF STOMACH AND VAS DEFERENS

SUMMARY

Chlorpromazine, Thioridazine, Trifluoperazine and Fluphenazine decrease the effect of vegetative nerve stimulation. Neurotransmission of stomach is more sensitive than adrenergic nerve effect of ductus deferens. Desmethylinipramine decrease the effect of nerve stimulation stronger than phenothiazines. The decrease of the effect of nerve stimulation is result of phenothiazines effect on membranes and on receptor.

LITERATURA

1. Burn, J. H. and Rand, M. J.: The relation of circulating noradrenaline to the effect of sympathetic stimulation. *J. Physiol. (Lond.)* **150**, 295—305, 1960.
2. Frisk-Holmberg, M., Lluch, S. and Rosell, S.: Chlorpromazine-induced histamine release and lipolysis in canine adipose tissue in situ. *European J. Pharmacol.* **15**, 350—354, 1971.
3. Hollander, P. B. and Cain, R. M.: Effects of thioridazine on transmembrane potential and contractile characteristics of guinea pig hearts. *European J. Pharmacol.* **16**, 129—135, 1971.
4. Huković, S.: Response of the isolated sympathetic nerve ductus deferens preparations of the guinea-pig. *Brit. J. Pharmacol.* **16**, 188—194, 1961.
5. Huković, S.: The response of the isolated stomach to electrical nerve stimulation and drugs. First Congress of the Hungarian Pharmacol. Soc. 29—35, 1973.
6. Huković, S. i Zvizdić, E.: Uticaj psihofarmaka na efekt neuromišićne transmisije izoliranih organa. U pripremi za štampu, (1975).
7. Landmark, K.: The action of promazine and thioridazine in isolated rat atria. *European J. Pharmacol.* **16**, 1—7, 1971.
8. Landmark, K.: The action of promazine and thioridazine in isolated rat atria. **17**, 113—122, 1972.
9. Langslet, A.: Membrane stabilization and cardiac effects of d, l-propranolol, d-propranolol and chlorpromazine, *European J. Pharmacol.* **13**, 6—14, 1970.
10. Langslet, A.: Effects of phenothiazines on the release of aspartate aminotransferase from hypothermic asystolic hearts subjected to hypoxia. *European J. Pharmacol.* **13**, 292—294, 1971.
11. Sawyer, P. R. and Turnbull, M. J.: Effect of tricyclic antidepressants on the cardiovascular responses of rat. *Brit. J. Pharmacol.* **49**, 142P—143P, 1973.
12. Seeman, P., Staiman, A., Lee, T. and Chau-Wong, M.: The membrane actions of tranquilizers in relation to neuroleptic-induced Parkinsonism and tardive dyskinesia. The Phenothiazines and structurally related drugs. s. 137—149, edited by I. S. Forrest, C. J. Corr, and E. Usdin. Raven Press, New York, 1974.