

# IMPLICAȚII ALE ANTIDEPRESIVELOR TRICICLICE ÎN MEDIATIA COLINERGICĂ

V. Cârlig\*, A. Tica\*, C. Georgescu\*

## REZUMAT

Capacitatea antidepressivelor triciclice de a diminua reactivitatea colinergică este general acceptată.

Rezultatele prezentei cercetări demonstrează că interacțiunea triciclice-sistem colinergic are o evoluție bifazică, concentrațiile mici ale antidepressivelor amplificând răspunsul la acetilcolină, în timp ce, numai concentrațiile mari se integrează în conceptul "efect anticolinergic".

Sugerăm că, pe plan molecular, antidepressivele triciclice își realizează efectele printr-un mecanism de tip "stabilizare de membrană", așa încât, concentrațiile mici amplifică răspunsul colinergic al preparatului prin creșterea complianței sale, efectul colinergic ulterior fiind consecința acțiunii relaxante determinate de concentrațiile mari ale antidepressivelor, cu instituirea reactivității colinerģice.

**Cuvinte cheie:** imipramină, reactivitate colinergică, corelație concentrație - efect, stabilizare membrană, complianță.

## ABSTRACT

### Implications of the tricyclic antidepressives into the cholinergic mediation

The capacity of tricyclic antidepressives to lower the cholinergic reactivity is generally accepted.

In the present work it is demonstrated that the interaction between tricyclic antidepressives-cholinergic system has a biphasic evolution: low concentrations enhance acetylcholinic response and only high concentrations fits with the concentrations fits with the concept of „anticholinergic effect”.

We suggest that the effects of tricyclic antidepressives at the molecular level may be the result of a „membrane stabilization” mechanism, so that the low concentrations amplify the cholinergic response of the preparation, due to the rise of his compliance, the subsequent cholinergic effect being the consequence of the relaxant action of the high concentrations, which diminish the cholinergic reactivity.

**Key words:** imipramine, cholinergic reactivity, concentration-effect correlation, membrane stabilization, compliance.

## Introducere

Deși structuri medicamentoase cu largă utilizare, atât în patologia de ordin psihiatric, cât și în alte domenii de patologie, antidepressivele triciclice prezintă încă suficiente lacune în privința proceselor moleculare ale mecanismelor de acțiune.

Se consideră că efectele terapeutice ale antidepressivelor triciclice sunt consecința capacității lor de a crește disponibilitatea de noradrenalină și 5-hidroxitriptamină la nivelul anumitor structuri din sistemul nervos central, prin deprimarea procesului de recaptare a acestor biomediatori.

Există date experimentale și observații clinice care demonstrează capacitatea antidepressivelor triciclice de a interfera mediația colinergică. Fără a fi necesare generării acțiunii antidepressive, astfel de interferențe explică apariția unor efecte adverse de ordin anticolinergic, înregistrate în cursul utilizării acestor structuri medicamentoase (uscăciunea gurii, gust metalic, constipație, ileus paralytic, retenție urinară, tulburări de acomodare vizuală).

În această lucrare, ne-am propus să analizăm unele aspecte privind mecanismele implicate în cadrul interacțiunii imipramină-acetilcolină.

## Material și metodă

Studiile au fost realizate utilizându-se ca model experimental "in vitro" un fragment de intestin de șobolan, suspendat în baia de organ, în soluție Tyrode, cu pH = 7,4,

menținută la temperatura de 37° C și aerată. Înregistrarea răspunsurilor contractile a fost obținută prin intermediul kimografului Fleisch, la o viteză de derulare a tamburului la 4 mm/s.

Într-un prim set de experiențe, s-a cercetat acțiunea directă a imipraminei asupra reactivității preparatului. Pentru aceasta, s-au administrat în baie concentrații succesiv crescătoare de imipramină, cuprinse între valorile  $4,4 \times 10^{10}$  M- $4,4 \times 10^4$ , înregistrându-se activitatea motorie spontană și răspunsul contractil corespunzător fiecărei concentrații.

Un al doilea set de experimente a avut drept scop studierea acțiunii imipraminei asupra reactivității colinerģice a intestinului izolat de șobolan. Pentru aceasta au fost înregistrate răspunsurile contractile ale preparatului la administrarea unor concentrații succesiv crescătoare de acetilcolină, cu valori cuprinse între  $10^8$ M-  $10^{-4}$ M și prezența unor concentrații diferite de imipramină.

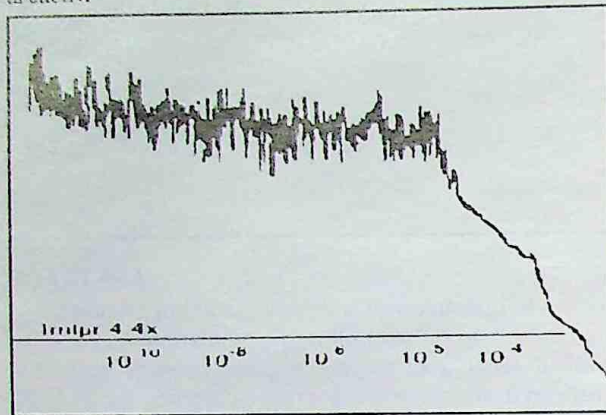
Rezultatele obținute au fost prelucrate grafic, pentru realizarea curbelor corelației concentrație-efect.

## Rezultate

Din cercetările vizând acțiunea directă asupra intestinului izolat, rezultă că, la concentrațiile cuprinse între  $4,4 \times 10^{10}$ M-  $4,4 \times 10^6$ M, imipramina realizează un discret efect relaxant, cu menținerea nemodificată a activității motorii spontane. Concentrația  $4,4 \times 10^5$ M determină relaxarea evidentă a preparatului, cu diminuarea marcată a activității motorii spontane, iar creșterea concentrației la

\*Conf. dr. V. Cârlig, Dr. A. Tica, Dr. C. Georgescu - Catedra de Farmacologie, Facultatea de Medicină Craiova

$4,4 \times 10^{-6} M$  este urmată de amplificarea relaxării, cu caracter areactiv.



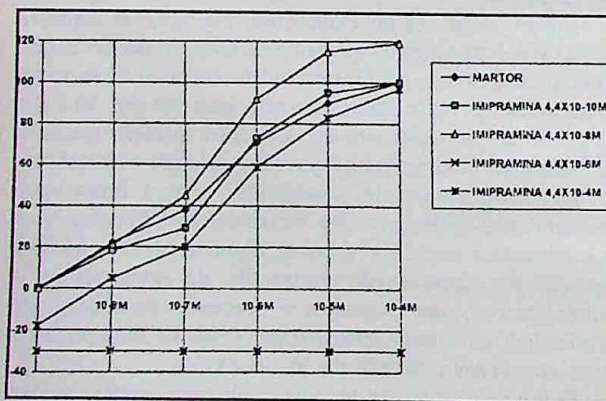
**Fig. 1 - Acțiunea directă a imipraminei asupra intestinului izolat de șobolan**

Din datele experimentelor care urmăresc acțiunea imipraminei asupra reactivității colinergice a intestinului de șobolan, rezultă că primele concentrații de imipramină ( $4,4 \times 10^{-10} M$ -  $4,4 \times 10^{-6} M$ ) nu modifică sensibilitatea preparatului la concentrația prag de acetilcolină și influențează nesemnificativ răspunsul la concentrația eficientă 50 ( $CE_{50}$ ), cât și răspunsul maximal.

Concentrația de imipramină de  $4,4 \times 10^{-6} M$  lasă în continuare neinfluențat răspunsul la concentrația prag de acetilcolină, crescând în schimb valoarea răspunsului la  $CE_{50}$  și, în special, cea a răspunsului maximal (119%).

Concentrația de imipramină de  $4,4 \times 10^{-6} M$  realizează un efect relaxant inițial, pe acest fond observându-se diminuarea evidentă a răspunsului prag la acetilcolină și, în mai mică măsură, a răspunsului maximal.

Administrarea concentrației de  $4,4 \times 10^{-6} M$  imipramină induce un efect relaxant marcat, cu abolirea reactivității colinergice.



**Fig. 2 - Acțiunea imipraminei asupra reactivității colinergice a intestinului izolat de șobolan**

## Discuții și concluzii

Se citează numeroase date experimentale și clinice care confirmă existența unor interferențe ale antidepressivelor triciclice cu mediația colinergică. În principiu, se consideră că antidepressivele triciclice acționează în manieră anticolinergică, prin blocarea receptorilor muscarinici.

Datele rezultate în urma cercetării acțiunii imipraminei

asupra reactivității colinergice a intestinului izolat de șobolan arată, însă, că răspunsul contractil obținut evoluează bifazic. Concentrațiile mici de imipramină ( $4,4 \times 10^{-10} M$ -  $4,4 \times 10^{-6} M$ ) nu modifică sensibilitatea preparatului și nu influențează efectul contractil, în timp ce răspunsul la  $CE_{50}$  și în special răspunsul maximal se amplifică. În consecință, aceste rezultate permit încadrarea interacțiunii imipramină-acetilcolină în categoria sinergismului superaditiv și nu în cea a antagonismului.

Creșterea succesivă a concentrațiilor de imipramină este urmată de scăderea sensibilității preparatului la acetilcolină, manifestată grafic prin deplasarea la dreapta a curbei corelației concentrație-efect, însoțită de scăderea răspunsului maximal, pentru ca, în final, să se instaleze o relaxare marcată, pe fondul căreia acetilcolina rămâne ineficientă. Toate aceste date definesc interacțiunea imipramină-acetilcolină ca fiind de tip antagonism necompetitiv.

Această manieră bifazică de reactivitate a fost menționată de C.M. Bradshaw și colab. cu privire la interacțiunea imipramină-noradrenalină și ulterior, de P. Bevan, relativ la interacțiunea imipramină-acetilcolină, vizând modul de răspuns al neuronilor corticali. Ei consideră că efectul dual este urmarea existenței a două mecanisme de acțiune, dependente de doză: un mecanism de potențare, care presupune cointeresarea unor receptori mai sensibili, și un mecanism de antagonizare, declanșat de receptori cu sensibilitate mai redusă. Conform acestui model, concentrațiile mici de antidepressive vor implica numai receptorii cu sensibilitate marcată și, implicit, vor amplifica răspunsul la biomediator, în timp ce concentrațiile mari vor activa numai receptorii cu sensibilitate redusă, consecință fiind diminuarea răspunsului.

A fost sugerată existența a două variante de receptori la nivelul neuronilor de moluște: unui excitatori și alții inhibitori (Kehoe, 1972). Extinzând ideea, Bevan și colab. susțin că concentrațiile mici de imipramină blochează receptorii inhibitori, rămânând operaționali numai cei excitatori. Aceștia din urmă sunt blocați de concentrațiile mari de imipramină.

În opinia noastră, aceste explicații pot fi numai parțial acceptate; dacă interacțiunea acetilcolină-imipramină s-ar desfășura exclusiv la nivelul receptorilor colinergici, relația ar trebui să fie similară cu cea dintre acetilcolină și atropină, adică de tip antagonism competitiv, însă, pe lângă efectul inițial de potențare a răspunsului colinergic la concentrațiile mici de imipramină, relația antagonică ulterioară este evident de tip antagonism necompetitiv.

Având în vedere aceste argumente, considerăm că, pe lângă o eventuală interacțiune la nivel de receptori, trebuie acceptat că imipramina acționează și printr-un alt mecanism. Sugerăm, în acest sens, că ea ar putea realiza un efect de tip „stabilizare de membrană”. În acest fel s-ar putea explica acțiunea relaxantă directă a imipraminei asupra musculaturii netede intestinale, efect care se intensifică paralel cu creșterea concentrației. Amplificarea răspunsului colinergic la dozele mici de imipramină ar putea fi considerată ca o consecință a creșterii complianței preparatului.

Intensificarea ulterioară a efectului relaxant, ca urmare a administrării unor concentrații superioare de imipramină, poate să explice scăderea reactivității colinergice și, în final, abolirea ei.

**BIBLIOGRAFIE**

1. ATKINSON J., LANDISKY H.: Br. J. Pharmacol, 45, 519 - 524, 1972
2. BENNET W.M.: Am. J. Kidney Dis., 3, 155, 1983
3. BEVAN P., BRADSHAW C.M.: Br. J. Pharmacol., 53, 29-36, 1975
4. BIEDERMAN J., JELLINEK M.S.: New Engl. J. Med., 310, 968, 1984
5. BRADSHAW C.M., ROBERTS M.T.H., SZABADI E.: Br. J. Pharmacol., 52, 349, 1974
6. BROWN J.T.: Ann. Intern. Med., 100, 558, 1984
7. CONOLLY S.J.: Am. J. Cardiol., 53, 516, 1984
8. ESSAM EL-FAKAHANY, RICHELSON E.: Br. J. Pharmacol. 78, 97, 1983
9. GIARDINI G.V., BIGGER J.T.: Am. J. Cardiol, 109, 992, 1985
10. GLASSMAN A.H.: J. Am. Med. Ass., 250, 197, 1983
11. H. HALL, SVEN O.: Eur. J. Pharmacol., 393, 1981
12. MOIR D.C.: Am. Heart J., 86, 6, 841, 1973
13. THASE M.E., PERELL J.M.: J. Am. Ass., 248, 429, 1982
14. VEITH R.C.: New Engl. J. Med., 306, 954, 1982