

EFECTUL PIRACETAMULUI ASUPRA MODIFICĂRILOR CEREBRALE ȘI CARDIACE INDUSE DE HIPOXIA PRIN APNEE TRANZITORIE

VI. Șandor, O. Coza, S.H. Mureșan, Anca Dana Buzoianu*

REZUMAT

Efectul antihipoxic potențial al piracetamului a fost evaluat pe un model reproductibil de hipoxie hipoxică la cobai.

Prin instituirea unei perioade de apnee tranzitorie, se produc modificări patologice cerebrale și cardiace, vizibile pe EEG și ECG.

Piracetamul, în doză de 0,25 mmoli/kg, facilitează refacerea neuronală posthipoxică. Doza superioară, de 4 mmoli/kg, întârzie declanșarea modificărilor patologice pe EEG și accelerează, ca și doza inferioară, reluarea activității electrice cerebrale.

La ambele doze, piracetamul nu are efect protector pe cord în condiții de hipoxie hipoxică.

Cuvinte cheie: nootrop, piracetam, hipoxie hipoxică, aritmii cardiace.

ABSTRACT

Piracetam effects on cerebral and cardiac modifications induced by transitory apnea hypoxia

The potential antihypoxic effect of piracetam has been evaluated on a reproducible model of hypoxic hypoxia in guinea pigs.

Installing a transient period of apnea, visible cerebral and cardiac pathological changes occur on EEG and ECG.

Piracetam in a 0,25 mmoles/kg unique dose facilitated the posthypoxic neuronal recovery. The superior 4 mmoles/kg dose, delays the onset of the pathological modifications on the EEG and it accelerates, as well as the inferior dose, the reinitiation of the electric cerebral activity.

Piracetam, in both doses, failed to protect the myocardium against hypoxic hypoxia.

Key words: nootropic drugs - piracetam - hypoxic hypoxia - cardiac arrhythmias.

Piracetamul crește rezistența la hipoxie și reduce amploarea consecințelor acesteia pe țesutul nervos (2, 7, 8, 11, 13).

A acțiunea medicamentului asupra tulburărilor hipoxice cerebrale și cardiace a fost evaluată într-un model experimental reproductibil și operativ (5, 14). Acesta se realizează pe animale în anestezie generală, curarizate și ventilate artificial, prin declanșarea unor episoade de apnee tranzitorie.

Material și metodă

Experiențele s-au efectuat pe cobai albiși, de sex masculin, cu greutatea cuprinsă între 245 și 400 g. Regimul de lumină-întuneric a fost cel natural, alimentația obișnuită, însă hrana a fost retrasă cu 12 ore anterior experimentării. S-a lucrat în două variante experimentale.

Prin randomizare, animalele au fost împărțite în 2 loturi egale și introduse individual în experiment în succesiune alternativă pentru cele 2 loturi. Experiențele au fost realizate în prima parte a zilei, în două zile consecutiv.

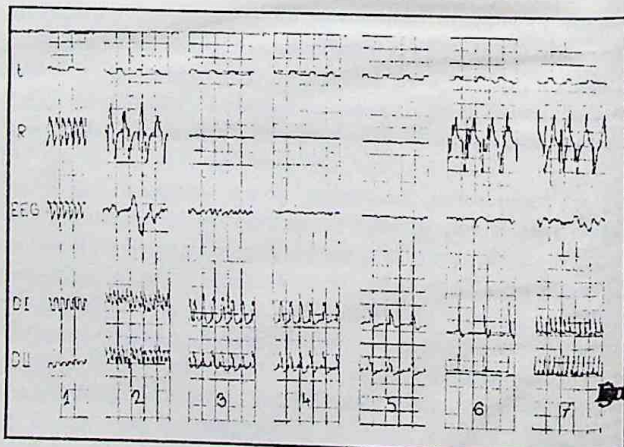
S-a lucrat în anestezie generală cu uretan etilic, 1,5 g/kg i.p. Au fost canulate vena jugulară externă și traheea. Pe un electroencefalograf polifuncțional 4 EEG-3, s-au înregistrat mișcările respiratorii, ECG (D I și D II) și EEG (fronto-parietal). După cuplarea la un aparat de respirație artificială Zimmerman, s-a administrat pancuroniu i.v., 500 μ/kg și s-a testat eficiența curarizării (apnee la oprirea respirației artificiale).

Prima perioadă de apnee s-a declanșat la 30 de minute după anestezia generală, prin oprirea respirației artificiale timp de 210 sec. La 5 minute după reluarea respirației artificiale, după normalizarea traseelor ECG și EEG, animalele din cele 2 loturi

au fost injectate i.v. cu ser fiziologic 1,0 ml/kg (lot I), respectiv cu piracetam 0,25 mmoli/kg/ml (35,54 mg/kg/ml) (lot II).

Cea de-a doua perioadă de apnee, cu caracteristici identice precedentei, s-a instituit după 20 de minute de la acest tratament.

A fost notat (în secunde) timpul de apariție a principalelor modificări patologice pe ECG și EEG, în apnee și respectiv timpul de normalizare a traseelor electrice având ca repere momentele de oprire, respectiv de reluare a respirației artificiale (figura 1).



1 - Cobai ♂ 400g; Înreg. 4 EEG-3; t = 1s; v = 7,5 mm/s; Etalon 100 μV; R - respirație; 1. Etalonare; 2. Inițial; 3. Bradicardie (79%); 4. Silențiu EEG (82%); 5. Bloc A - V (84%); 6. Reaparitia EEG (40%); 7. Normalizarea ritmului cardiac (45%).

*Conf. dr. Vlaicu Șandor, Dr. Ovidiu Coza, Dr. Sorin H. Mureșan, Asist. univ. dr. Anca Dana Buzoianu, Catedra de Farmacologie și Toxicologie, U.M.F. „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Valorile frecvenței cardiace și ale timpului de apariție a modificărilor relevante pe ECG și EEG au fost analizate statistic prin testul „t” Student, la pragul de semnificație $p < 0,05$.

Medicamente utilizate:

1. Piracetam (pulvis) (Sicomed S.A. București)
2. Pancuroniu (bromură) (Pavulon^R - Organon)
3. Uretan etilic (Carlo Erba - Milano)

II. În varianta a II-a experimentală, protocolul a fost similar. Diferențele au constat în producerea unei singure perioade apneice și administrarea unei doze unice de piracetam de 4 mmoli/kg/4 ml (568,86 mg/kg/4 ml).

Rezultate

După oprirea respirației artificiale la animalele curarizate, asfixia consecutivă determină modificări patologice pe cord și creier, obiectivate pe ECG și EEG. Succesiv se observă bradicardie, bradiaritmie, iar blocul atrioventricular (A-V) survine în cvasitotalitatea cazurilor. Prin alterarea progresivă a activității electrice cerebrale traseul EEG diminuează în amplitudine și devine izoelectric. Toate aceste perturbări ECG și EEG sunt reversibile prin reluarea respirației artificiale, normalizându-se în cel mult 5 minute de la această reluare (figura 1)

Calitativ, modificările ECG și EEG sunt similare la toate loturile experimentale.

I. În prima variantă experimentală, cele două loturi, martor și respectiv lotul tratat cu piracetam 0,25 mmoli/kg, sunt omogene luând în considerare greutatea corporală și

frecvența cardiacă inițială (tabel I). Acest ultim parametru nu este modificat de piracetam pe tot parcursul experimentului (tabel I).

Parametrii ECG în prima perioadă de apnee sunt apropiați la cele două loturi, cu excepția timpului de apariție a blocului A - V. Acești parametri nu sunt influențați de piracetam în cea de-a doua perioadă de apnee (tabel II).

Pe EEG, instalarea silențiului electric se produce, la intervale de timp similare la cele două loturi, în cele două perioade apneice. În schimb, după revențările, activitatea electrică pe EEG se restabilește semnificativ mai repede la lotul II (cu piracetam) atât în prima perioadă de apnee (control) cât și în a doua (după tratament) (tabel III).

II. Și în varianta a II-a cele două loturi de cobai sunt omogene, cu greutatea corporale apropiate. Frecvența cardiacă inițială nu diferă semnificativ între cele două loturi.

După doza de 4 mmoli/kg piracetam, frecvența cardiacă scade moderat dar semnificativ, la 20 de minute, dar se atenuază după 5 minute de la revențările (tabel IV).

Compararea timpului de apariție a aritmiilor cardiace la cele două loturi arată instalarea mai lentă a bradicardiei, dar mai rapidă a blocului A - V, la lotul tratat cu piracetam. În aceste condiții, chiar statistic semnificative, aceste efecte ale piracetamului sunt inconsistente (tabel V).

La doza de 4 mmoli/kg, piracetamul prelungește semnificativ momentul instalării silențiului electric și restabilește mai rapid activitatea electrică pe EEG (tabel VI).

Tabel I.

Varianta I. Frecvența cardiacă

Perioada	x+ e.s. (bătăi/minut)			
	Hipoxie I		Hipoxie II	
	Anterior apneei	După revențările (5 min.)	Anterior apneei	După revențările (5 min.)
Martor (n = 6)	277,0 ± 16,823	254,3 ± 14,534	251,6 ± 21,346	233,3 ± 18,016
Piracetam 0,25 mmoli/kg (n = 6)	285,6 ± 8,345	274,16 ± 7,002	267,16 ± 12,698	249,6 ± 10,249
p	>0,6	>0,2	>0,5	>0,4

Tabel II.

Varianta I. Modificări EEG posthipoxice

Perioada	x+ e.s. (bătăi/minut)					
	Hipoxie I			Hipoxie II		
	Bradycardie	Bloc A-V	Ritm sinusal	Bradycardie	Bloc A-V	Ritm sinusal
Martor (n = 6)	81,6 ± 6,927	96,6 ± 3,293	14,16 ± 3,629	82,5 ± 10,194	89,6 ± 9,807	21,83 ± 6,483
Piracetam 0,25 mmoli/kg (n = 6)	68,16 ± 6,279	79,16 ± 6,199	11,0 ± 2,033	68,16 ± 5,114	75,16 ± 5,612	17,0 ± 1,366
p	>0,1	>0,05	>0,4	>0,2	>0,2	>0,4

Varianta I. Modificări EEG posthipoxice

Tabel III.

Perioada	x+ e.s. (bătăi/minut)			
	Hipoxie I		Hipoxie II	
	Dispariție	Reluare	Dispariție	Reluare
Martor (n = 6)	74,0 ± 6,006	24,83 ± 5,231	72,6 ± 7,881	33,0 ± 6,234
Piracetam 0,25 mmoli/kg (n = 6)	61,83 ± 4,214	12,5 ± 1,31	66,5 ± 2,473	14,833 ± 2,151
p	>0,1	>0,05	>0,4	>0,05

Tabel IV.

Varianta II. Frecvența cardiacă

Perioada	x+ e.s. (bătăi/minut)		
	Inițial	Anterior apneei	Reventilare la 5 min.
Martor (n = 8)	274,375 ± 3,424	271,625 ± 0,217	245,187 ± 2,313
Piracetam 4 mmoli/kg (n = 8)	276,18 ± 0,826	259,312 ± 1,428	246,25 ± 0,835
p	>0,5	<0,05	>0,5

Tabel V.

Varianta II. Modificări ECG posthipoxice

Perioada	x+ e.s. (bătăi/minut)		
	Bradycardie	Bradiaritmie	Bloc A-V
Martor (n = 8)	106,25 ± 0,835	114,5 ± 3,541	123,5 ± 1,269
Piracetam 4 mmoli/kg (n = 8)	109,75 ± 0,635	115,0 ± 0,534	119,625 ± 1,152
p	<0,05	>0,5	<0,05

Tabel VI.

Varianta II. Modificări EEG posthipoxice

Perioada	x+ e.s. (bătăi/minut)			
	Reducere Voltaj	Dispariție traseu EEG	Reparație traseu EEG	Normalizare EEG
Martor (n = 8)	54,375 ± 3,257	77,875 ± 0,15	37,625 ± 3,157	62,0 ± 4,009
Piracetam 4 mmoli/kg (n = 8)	76,875 ± 4,526	110,63 ± 2,355	18,625 ± 0,35	39,875 ± 0,417
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Interpretarea și discutarea rezultatelor

În administrare acută, în doză unică de 0,25 mmoli/kg, piracetamul nu are efecte notabile pe frecvența cardiacă. La doza superioară de 4 mmoli/kg, apare tranzitoriul bradicardie moderată (tabel I și IV).

La ambele doze utilizate, piracetamul nu influențează aritmiile cardiace hipoxice. (tabel II și V).

Ineficiența medicamentului la nivel cardiac în condiții de hipoxie nu este surprinzătoare. Piracetamul acționează totuși primar pe sistemul nervos central, preferențial pe telencefal cu profilul particular de tip nootrop (6).

În alte modele, patologia experimentală cardiacă este influențată variabil; unele efecte favorabile se observă la doze mari, administrate cronic. Astfel, la șobolani cu infarct miocardic produs prin ligatura arterei coronare stângi, piracetamul, administrat repetat, în doză de 400 mg/kg/zi, nu modifică contractilitatea miocardului în repaus, dar ameliorează funcția cardiacă la efort și crește numărul de supraviețuitori (15).

În ceea ce privește efectele pe țesutul nervos, piracetamul, la doze inferioare, de 0,25 mmoli/kg, nu modifică parametrii EEG alterați în apnee, dar facilitează normalizarea traseului electric după reventilare. Din păcate, acest fenomen apare și în prima perioadă de apnee (tabel III).

La doza superioară de 4 mmoli/kg, acțiunea protectoare este relevată de semnificația statistică a valorilor tuturor parametrilor EEG, la compararea între loturi (tabel VI). Dar în această variantă a fost inclusă o singură perioadă hipoxică. Având în vedere aceste observații, neuroprotecția oferită de piracetam la cele două doze, apare moderată. Totodată se pune problema reproductibilității efectului observat. Eficacitatea limitată a piracetamului s-ar putea explica prin particularitățile modelului experimental, care realizează o hipoxie brutală, asfictică, cu hipercapnie, iar piracetamul se administrează cu numai 20 de minute anterior declanșării hipoxiei.

De fapt, eficacitatea antihipoxică a piracetamului în condiții experimentale, se observă după doze mari și repetate. Acțiunea neuroprotectoare a fost evidențiată în diverse modele hipoxice (6, 7, 8, 11) în electroșoc (2), intoxicații cu barbiturice (12, 13), cu alcool etilic, neuroleptice (13), hexaclorofen (1) precum și în ischemiile cerebrale localizate (4).

Pe țesutul nervos, piracetamul crește coeficienții de extracție a oxigenului și glucozei din sânge, facilitează utilizarea aerobă a glucozei, restabilește funcționalitatea mediatiei chimice neuronale (2, 13, 16). Ameliorează traseele EEG, cu preponderanța undelor α , în condiții fiziologice și patologice (9). Sub acțiunea piracetamului transferului informațional transcalosal crește în intensitate (6).

Experimental, piracetamul s-a dovedit ineficace ca radioprotector (10). De asemenea nu influențează efectele amnezicte ale orhietomiei (3).

Este evident faptul că piracetamul nu are o eficiență „totală” ca antihipoxic. Cu toate acestea, administrat în doze mari, cronic, medicamentul și-a dovedit eficacitatea atât experimental cât și în afecțiuni cerebrale organice și funcționale.

CONCLUZII

1. Inducerea unei perioade de apnee tranzitorie (210 sec.) produce la cobai modificări patologice reversibile pe sistemul nervos central și pe cord, evaluate prin înregistrarea EEG și ECG.

2. Piracetamul a fost administrat i.v. acut, în doză unică. În prima variantă experimentală doza a fost de 0,25 mmoli/kg, iar în cea de-a doua variantă, de 4 mmoli/kg.

3. La doza inferioară, piracetamul facilitează reluarea activității electrice cerebrale posthipoxice. La doză superioară, efectul neuroprotector, deși moderat, se exercită atât în perioada de apnee, cât și după reluarea respirației artificiale.

4. La ambele doze, piracetamul este lipsit de eficacitate față de modificările patologice cardiace produse prin hipoxie.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDREAS, K.: Efficacy of cerebroprotective substance in the management of functional disorders induced by the cytotoxic brain oedema - producing substance hexachlorophene. *Naunyn - Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1993, 347, 79 - 83.

2. BHATTACHARYA, S.K., UPADHYAY, S.N., JAISWAL, A.K.: Effect of piracetam on electroshock induced amnesia and decrease in brain acetylcholine in rats. *Indian J. Exp. Biol.* 1993, 31, 822 - 824.

3. BUROV, YU. V., TEREKHINA, A.I., KADYSHEVA, L.V., VORONIN, A.E., GRITSINA, G.I., KIRILINA, V.P.: Eksperimentalnoe izuchenie antiamnesticheskoi aktivnosti piracetama u orkhidektomirovannykh krys. *Biull. Eksp. Biol. Med.* 1992, 113, 290 - 291.

4. CHLEIDE, E., MERCIER, M.: Effets du piracetam sur l'ischémie cérébrale focale chez le rat: étude comportementale et anatomo-histologique. *Study Report, UCB*, 1994

5. CUPARENCO, B., HASSAN, K.Y., ȘANDOR, VI., BIANCA, P., MARMO, E.: Effects of propranolol on hypoxic hypoxia in anesthetized guinea pigs. *Curr. Ther. Res.* 1989, 45, 316 - 323.

6. GIURGEA, G.: Vers une pharmacologie de l'activité intégrative du cerveau. Tentative du concept nootrope en psychopharmacologie. *Actualités Pharmacologiques* 1972, 25-ème série. 115 - 156

7. GIURGEA, C., MOURAVIEFF - LESSUISSE, F., LEEMANS, R.: Corrélation électro-pharmacologiques au cours de l'anoxie oxyprive chez le lapin en respiration libre ou artificielle. *Revue neurol. de Paris* 1970, 122, 484 - 486.

8. GIURGEA, C., LEFEVRE, D., LESCRENIER, C., DAVID-REMACLE, M.: Pharmacological protection against hypoxia induced amnesia in rats. *Psychopharmacologia.* 1971, 20, 160 - 168

9. KRAPIVIN, S.V., SOPYEV, SH.A.: Vliianie preparatov s nootropnoi aktivnostiu pri ikh dlitelinom primenenii na bioelektricheskuiu aktivnosti mozga krys. *Eksp. Klin. Farmakol.* 1993, 56, (1) 6 - 9.

10. KULINSKII, V.I., KLIMOVA, A.D.: Issledovanie radiozashchitnogo efekta GAMK - trpnnykh veshchestv,

gamma - hidroksibutirata i piracetama. *Radio - biologiia*. 1993, 33 (1), 133 - 136

11. LENEGRE, A., CHERMAT, R., AVRUL, I., STERU, L., PORSOLT, R.D.: Specificity of piracetam's anti-amnesic activity in three models of amnesia in the mouse. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1988, 29, 625 - 629.

12. MOYERSONS, F., GIURGEA, C.: Protective effect of piracetam in experimental barbiturate intoxication: EEG behavioural studies. *Arch. int. Pharmacodyn. Théx.* 1974, 210, 38 - 48

13. RAPIN, J.-R.: Les nootropes: propriétés pharmacologiques du piracetam et indication

thérapeutiques. *La Lettre du Pharmacologue*. 1992, 6, 108 - 111.

14. SANDOR, VI., CUPARENCO, B., TUPPUTI, M., MARMO, R.M., VACCA, C., MATERA, S., STELLA, L., LAMPA, E.: The influence of propranolol on hypoxic hypoxia in anesthetized rats. *Curr. Ther. Res.* 1991, 50, 618 - 624

15. TSORIN, I.B., KAZANOVA, G.V., CHICHKANOV, G.G.: Dlitelinoe primeneniie antigipoksantov prin infarkte miokarda u krys. *Eksp. Klin. Farmakol.* 1993, 56, (3), 25 - 27

16. WÜSTMANN, C.H., FISCHER, H.D., SCHMIDT, J.: The effect of piracetam on post-hypoxic dopamine release inhibition. *Acta Biol. Med. Germ.* 1982, 41, 792 - 732.