

ULOGA HALOGENA U MOLEKULI NEKIH
NEUROLEPTIKA KOJI PRODUŽUJU ŽIVOT
MIŠEVA OTROVANIH
BOTULINUS TOKSINOM »A«

K. VALJEVAC i P. STERN

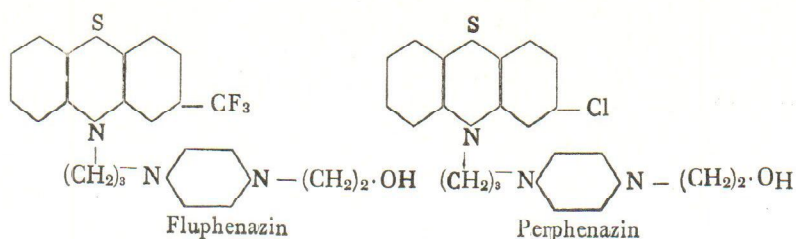
Institut za farmakologiju Medicinskog fakulteta, Sarajevo

(Prilježeno 5. III 1970)

Neki neuroleptici koji izazivaju jake ekstrapiramidalne simptome, a imaju u molekuli fluor ili klor, signifikantno produžuju život miševa otrovanih botulinus toksinom »A« (BT) (1, 2). To su bili, u prvom redu, derivati fenotiazina, ali i butirofenona. Tako se npr. pokazalo da flufenazin (Fluphenazin-(Fl) koji ispunjava gornje uvjete djeluje na spomenutu intoksikaciju, a trifluopromazin koji, doduše, ima fluor u molekuli, ali ne izaziva ekstrapiramidalne simptome, ne utječe na BT intoksikaciju. Ili, primjerice, perazin nema fluor, ali ima isti postranični lanac kao i trifluperazin, izaziva ekstrapiramidalne simptome, ali ne utječe na intoksikaciju sa BT. To isto vrijedi i za haloperidol – kemijski potpuno drugačiji spoj nego što su to fenotiazini. Ovaj spoj izaziva jake ekstrapiramidalne simptome, ima fluor u molekuli i djeluje na BT intoksikaciju, dok haloperidol bez fluora (Compound R-1532), iako izaziva ekstrapiramidalne simptome, ne djeluje na trovanje sa BT (2).

Nedavno smo prikazali da supstancije koje uzrokuju jake ekstrapiramidalne simptome, a imaju u molekuli fluor, signifikantno produžuju život miševa otrovanih botulinus toksinom »A« (BT) (1, 2). To su bili, u prvom redu, derivati fenotiazina, ali i butirofenona. Tako se npr. pokazalo da flufenazin (Fluphenazin-(Fl) koji ispunjava gornje uvjete djeluje na spomenutu intoksikaciju, a trifluopromazin koji, doduše, ima fluor u molekuli, ali ne izaziva ekstrapiramidalne simptome, ne utječe na BT intoksikaciju. Ili, primjerice, perazin nema fluor, ali ima isti postranični lanac kao i trifluperazin, izaziva ekstrapiramidalne simptome, ali ne utječe na intoksikaciju sa BT. To isto vrijedi i za haloperidol – kemijski potpuno drugačiji spoj nego što su to fenotiazini. Ovaj spoj izaziva jake ekstrapiramidalne simptome, ima fluor u molekuli i djeluje na BT intoksikaciju, dok haloperidol bez fluora (Compound R-1532), iako izaziva ekstrapiramidalne simptome, ne djeluje na trovanje sa BT (2).

U ovom nas je radu interesiralo da li je za efekt na BT intoksikaciju bitno da u molekuli bude baš fluor ili može biti i koji drugi halogen. Iz tih smo razloga u pokusima upotrijebili perfenazin (Perphenazin) koji se od Fl razlikuje samo time što u molekuli umjesto fluora ima klor (3).



METODA RADA

U eksperimentima smo upotrebljavali bijele miševe oba spola, težine 20–25 grama.

Uzeli smo dvije grupe po devet miševa. Jedna grupa dobivala je botulinus toksin supkutano u dozi koja izaziva smrt miševa za 48 ± 6 sati; ova grupa služila je kao kontrola. Druga grupa dobivala je 15 minuta prije botulinus toksina perfenazin intraperitonealno u dozama od 5 i 10 mg/kg otopljen u destiliranoj vodi. Botulinus toksin smo davali jednokratno, a perfenazin svaki dan sve dok miševi nisu uginuli. Bilježili smo dane i sate uginuća svakog pojedinog miša iz pokusne i kontrolne grupe i izračunali prosječnu dužinu života miševa nakon aplikacije botulinus toksina.

REZULTATI I DISKUSIJA

Tablica 1

Supstancija	Broj živ.	Doza mg/kg i. p.	Kontrola		Pokus		Razina vjerojatnosti (p)
			(Botulinus toksin)		(Botulinus toksin i supstancija)		
			x	$\sigma\bar{x}$	x	$\sigma\bar{x}$	
Fluphenazin	10	10	45,6	1,1	78,2	1,5	<0,01
Perphenazin	10	10	48,0	5,0	76,8	5,9	<0,01
Perphenazin	10	5	45,6	2,4	60,0	4,0	<0,05

x = srednja aritmetička vrijednost preživjelosti izražena u satima
 $\sigma\bar{x}$ = standardna greška aritmetičke vrijednosti

Kako se vidi iz tablice perfenazin u dozi od 10 mg/kg očigledno produžuje život miševa otrovanih botulinus toksinom. Prosječna dužina života kontrolnih miševa nakon aplikacije botulinus toksina bila je 48 sati, dok je prosječna dužina života miševa koji su dobivali perfenazin iznosila 76,8 sati. U dozi od 5 mg/kg perfenazin je pokazao nešto slabiji, no ipak posve uočljiv pozitivan efekt. Prosječna dužina života bila je u kontrolnoj grupi 45,6 sati, a u pokusnoj 60,0 sati.

Iz ovih se rezultata može zaključiti da je za zaštitu od intoksikacije botulinus toksinom bitno da supstancija izaziva jake ekstrapiramidalne simptome, ali da uz to mora imati u molekuli u poziciji 3 jedan halogen. Nije, dakle, bitno da ima baš fluor. Mi, doduše, nismo ispitali derivate koji bi imali u molekuli jod ili brom i nismo u literaturi mogli naći da li postoje takvi spojevi. Vjerojatno bi i oni pozitivno djelovali na BT intoksikaciju.

Treba još naglasiti da je u perfenazinu klor vezan direktno na fenotiazinski prsten, dok je u molekuli flufenazina fluor vezan preko jedne metilne skupine, ali opet u istoj poziciji.

Literatura

1. Stern, P., Boras, J.: Proc. of the European Society for the Study of Drug Toxicity, 9 (1967), 189.
2. Boras, J., Stern, P.: Jug. Physiol. et Pharmacol. Acta, 3 (1967), 225.
3. Heinrich, K., Richert, J. D.: Ner Nervenarzt, 31 (1960), 128.

Summary

THE ROLE OF HALOGENES IN THE MOLECULE OF CERTAIN NEUROLEPTICS THAT PROLONG THE SURVIVAL OF MICE POISONED BY BOTULINUS TOXIN »A«

It has been found that some neuroleptic drugs, which produce strong extrapyramidal symptoms and contain in their molecules either fluorine or chlorine, prolong significantly the life of mice previously intoxicated with botulinum toxin. It is concluded that for their antibotulinum action it is irrelevant whether they contain fluorine or chlorine, but any halogen seems to be sufficient.

*Institute of Pharmacology,
Medical Faculty, Sarajevo*

Received for publication March 5, 1970.