

STUDII EXPERIMENTALE

INTERACȚIUNEA METOCLOPRAMIDEI CU UNELE ANALGEZICE

Gh.Feszt, Romanța Lupșa, Irén Bőjte, Anikó Graef

Disciplina de farmacologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

În cadrul medicației antialgice, analgezicele propriu-zise se asociază deseori cu alte medicamente în vederea potențării efectului terapeutic respectiv pentru atenuarea unor efecte secundare nedorite (Wall și Melzack, 1989, Embey-Isztin, 1990, Sandu 1991). Sub acest aspect, metoclopramida este indicată în scopul de a contracara greața și vomă provocate de opioide la o parte importantă a bolnavilor, mai ales la canceroși, la care citostaticele pot declanșa și ele vărsături (W.H.O. 1986, Telekes 1991).

Metoclopramida, un medicament antiemetic și stimulator al motilității gastrointestinale, are apreciable proprietăți antidopaminergice centrale și periferice. Ea poate acționa sinergic cu neuroleptice de exemplu în producerea unor tulburări motorii extrapiramidale; iar neurolepticele dotate cu o marcantă activitate antidopaminergică, printre alte efecte, potențează acțiunea analgezicelor. Se cunoaște că dintre analgezice opioidele exercită o influență modulatorie asupra neurotransmisiei monoaminergice inclusiv asupra celei dopaminergice (Pert 1987, Celsea și Kuschinsky 1974, Garcia-Sevilla și colab. 1978).

Pornind de la aceste considerente ni s-a părut interesant de a studia experimental interacțiunile metoclopramidei cu unele analgezice, urmărind comparativ influența asupra efectului antinociceptiv al morfinei și al noramidopirinei (Algocalmin). De asemenea am cercetat interacțiunea cu morfină la nivelul motilității gastrointestinale, nivel la care opioidele au o acțiune inhibitoare marcată. Având în vedere interesul practic al problemei, am studiat influența metoclopramidei și asupra toxicității morfinei, determinând în experiment acut DL_{50} .

Material și metode

1. Efectul antinociceptiv al substanțelor studiate s-a cercetat pe 350 șoareci albi, masculi, de 20-35 g greutate corporală, repartizați în loturi de câte 20-40 animale. S-a utilizat testul plăcii încălzite (Woolfe și MacDonald

1944, Knoll 1962, Simionovici și colab. 1983) practicat într-o variantă adoptată la disciplina noastră (Feszti și colab. 1988). S-a determinat prelungirea timpului de reacție la un stimul nociceptiv caloric reprezentat de așezarea animalului pe o suprafață cu temperatura de 53°C (lingerea laei), repetându-se testarea la 30 și 60 de minute după administrarea medicațiilor studiate. La exprimarea procentuală a efectului antinociceptiv am considerat după Kramer și colab. (1989) ca analgezie completă de 100% prelungirea timpului de reacție la 75 de secunde. Evaluarea statistică a rezultatelor s-a efectuat cu testul *t* Student.

Substanțele cercetate au fost injectate subcutanat, toate într-un volum de 0,1 ml/10 gcorp, în următoarele doze: metoclopramidă (Metoclopramid fiole, Terapia) 10 mg/kgcorp, morfină clorhidrică (dizolvată în ser fiziologic) 5-10-20 mg/kgc, noramidopirină (Algocalmin fiole, U.M.B.) 100 mg/kgc, iar ca placebo s-a administrat ser fiziologic 10 ml/kgc (tabelele nr.1 și nr. 2).

2. Influențarea tranzitului gastrointestinal s-a studiat pe 97 șoareci cu metoda lui Shah, Dikshit și Mansuri (1987): la 20 de minute după un gavaj cu o suspensie de cărbune medicinal 5% stabilizată (0,5 ml/animal), se sacrifică animalele, se ligaturează pilorul și se măsoară lungimea porțiunii intestinale parcursă de conținutul colorat. Rezultatul se exprimă procentual raportând porțiunea tranzitată la distanța între pilor și cec (lungimea totală a intestinului subțire). Animalele ținute la post timp de 24 ore au primit placebo, respectiv tratament medicamentos cu 15 minute înaintea gavajului administrându-li-se subcutanat: metoclopramidă în doză de 10 și 15 mg/kgc, morfină clorhidrică 5 și 10 mg/kgc, precum și metoclopramidă + morfină (tabelul nr. 4). Evaluarea statistică a rezultatelor s-a făcut cu testul *t* Student.

3. DL₅₀ a morfinei în asociere cu placebo precum și cu metoclopramidă 10 mg/kgc, s-a determinat la șoareci, prin administrare s.c. cu metoda aritmetică a lui Behrens-Kärber, consemnându-se mortalitatea la 6 ore după administrare (Gyermek 1957).

Rezultate

1. Rezultatele experiențelor de analgezimetrie sunt trecute în tabelele nr 1-3. Valorile normale ale timpului de reacție variază între 15,0±0,3 și 17,4±0,3 sec, iar efectul placebo duce la oarecare prelungire a timpului de reacție, mimând un efect antinociceptiv de 11,1% la 30 de min. și 16,3% la 60 de min. după administrare. Metoclopramidă în doză de 10 mg/kgc a prelungit cam în aceeași măsură timpul de reacție, neavând efect antinociceptiv în comparație cu placebo.

1.1. *Morfina*, la toate cele 3 doze, a prelungit semnificativ timpul de reacție la 30 de min., în măsură dependentă de doză, realizând efect

Tabelul nr. 1

Influența metoclopramidei asupra efectului antinociceptiv al morfinei

Grupa	Tratament	N	Timp de reacție (sec.)			Diferența (sec.)		Semnificația diferențelor la 30 min.(P) 60 min.(P)	
			Inițial	După tratament 30 min.	60 min.	după 30 min.	după 60 min.		
1.	Ser fiziologic 10 ml/kgc	30	15,4±0,3	22,3±0,8	25,5±0,8	6,6±0,5	9,7±0,7		
2.	Metoclopramida 10 mg/kgc	30	15,0±0,3	20,3±0,5	25,4±0,8	5,3±0,5	10,3±0,8 Semnificația față de gr.1	NS	NS
3.	Morfina 5 mg/kgc	40	16,9±0,2	24,5±0,3	22,1±0,3	8,1±0,5	5,2±0,3 Semnificația față de gr.1	0,05	NS
4.	Morfina 10 mg/kgc	80	15,7±0,1	32,4±0,6	29,9±0,6	17,7±0,6	13,9±0,6 Semnificația față de gr.1	0,001	0,001
5.	Morfina 20 mg/kgc	20	14,6±0,2	59,8±1,5	54,1±1,5	45,0±1,3	39,5±1,6 Semnificația față de gr.1	0,001	0,001
6.	Metoclopramida 10 mg/kgc +Morfina 5 mg/kgc	30	17,4±0,3	32,2±0,8	34,0±1,1	14,7±0,8	16,5±1,0 Semnificația față de gr.3	0,001	0,001
7.	Metoclopramida 10 mg/kgc +Morfina 10 mg/kgc	50	16,5±0,2	37,8±0,8	39,0±0,8	21,2±0,8	17,7±0,7 Semnificația față de gr.4	0,001	0,001
8.	Metoclopramida 10 mg/kgc +Morfina 20 mg/kgc	30	15,9±0,6	63,3±1,0	54,0±1,3	47,4±0,1	36,3±1,4 Semnificația față de gr.5	NS	NS

Tabelul nr. 2

Influența metoclopramidei asupra efectului antinociceptiv al noramidopirinei (Algocalmin)

Grupa	Tratament	N	Timp de reacție (sec.)			Diferența (sec.)		Semnificația	
			Inițial	După tratament		după 30 min.	după 60 min.	diferențelor la 30 min.(P)	60 min.(P)
1.	Ser fiziologic 10 ml/kgc	30	15,4±0,3	22,3±0,8	25,5±0,8	6,6±0,5	9,7±0,7		
2.	Metoclopramida 10 mg/kgc	30	15,0±0,3	20,3±0,5	25,4±0,8	5,3±0,5	10,3±0,8	NS	NS
3.	Algocalmin 100mg/kgc	40	16,3±0,7	29,1±2,3	30,9±2,2	12,8±2,1	14,7±2,0	0,01	0,05
4.	Metoclopramida 10 mg/kgc +Algocalmin 100 mg/kgc	40	17,0±0,8	33,3±2,5	31,6±2,6	16,3±2,5	14,6±2,7	NS	NS

antinociceptiv de 13,9-29,4-74,5%. La 60 de min. după administrare numai dozele de 10 și 20 mg/kgc și-au menținut efectul care manifestă o scădere la 23,4, respectiv 65,4%.

Tabelul nr. 3.

Efectul antinociceptiv procentual după administrarea de placebo, metoclopramidă, morfină, noramidopirină (Algocalmin) și a asocierii acestora

Lot	N	Tratament	Efect antinociceptiv (%) după	
			30 min.	60 min.
I.	30	Ser fiziologic 10 ml/kgc	11,1	16,3
II.	30	Metoclopramida 10 mg/kgc	8,8	17,2
III.	40	Morfina 5 mg/kgc	13,9	8,9
IV.	80	Idem 10 mg/kgc	29,4	23,4
V.	20	Idem 20 mg/kgc	74,5	65,4
VI.	30	Metoclopramida 10 mg/kgc +Morfina 5 mg/kgc	25,5	28,6
VII.	50	Metoclopramida 10 mg/kgc + Morfina 10 mg/kgc	36,2	30,3
VIII.	30	Metoclopramida 10 mg/kgc +Morfina 20 mg/kgc	80,2	61,4
IX.	40	Algocalmin 100 mg/kgc	21,8	24,9
X.	40	Metoclopramida 10 mg/kgc +Algocalmin 100 mg/kgc	28,1	25,2

Efectul antinociceptiv al morfinei în doză de 5 mg/kgc a fost potențat și prelungit în urma asocierii cu metoclopramidă, prelungirea timpului de reacție devenind foarte semnificativă și la 60 de min. ($p<0,001$); efectul combinației se cifrează la 25,5 respectiv 28,6% deci la o valoare supraaditivă. De asemenea metoclopramida a intensificat semnificativ efectul morfinei în doză de 10 mg/kgc ($p<0,001$) combinația realizând o antinocicepție de 36,2 respectiv 30,3%. În schimb, efectul antinociceptiv al dozei de 20 mg/kgc de morfină a fost practic neinfluențat de asocierea cu metoclopramidă, prezentând oarecare creștere doar la 30 de minute (80,2%), dar nesemnificativ statistic.

1.2. *Algocalminul* în doza utilizată a prelungit semnificativ timpul de reacție ($p<0,05$) dând un efect antinociceptiv de 21,8 respectiv 24,9%. Acest efect s-a intensificat puțin, modificându-se nesemnificativ la valori de 28,1 și 25,2% în urma asocierii cu metoclopramidă.

2. *Tranzitul gastrointestinal* a fost stimulat de metoclopramidă în funcție de doză, atingând cifra de $65,6\pm 3,8\%$ după doza de 15 mg/kgc față de valoarea normală de $44,5\pm 8,4\%$.

Morfina a diminuat semnificativ tranzitul: la $20,6 \pm 3,7\%$ după doza de 5 mg/kgc ($< 0,05$) și la $19,0 \pm 3,6\%$ ($< 0,01$) după doza de 10 mg/kgc (tabelul nr. 4).

Tabelul nr. 4

Interacțiunea metoclopramidei și a morfinei asupra tranzitului gastrointestinal

Lot	N	Tratament	Lungimea relativă a porțiunii intestinale colorate (%) ($\bar{x} \pm ES$)
I.	10	Ser fiziologic 10 mg/kgc	$44,5 \pm 8,4$
II.	4	Metoclopramidă 10 mg/kgc	$43,1 \pm 12,4$
III.	5	Idem 15 mg/kgc	$65,6 \pm 3,8$
IV.	10	Morfină 5 mg/kgc	$20,6 \pm 3,7$
V.	23	Idem 10 mg/kgc	$19,0 \pm 3,6$
VI.	9	Metoclopramida 10 mg/kgc + Morfină 5 mg/kgc	$27,5 \pm 5,2$
VII.	9	Metoclopramidă 15 mg/kgc + Morfină 5 mg/kgc	$29,5 \pm 6,0$
VIII.	10	Metoclopramida 10 mg/kgc + Morfină 10 mg/kgc	$10,4 \pm 2,7$
IX.	9	Metoclopramidă 15 mg/kgc + Morfină 10 mg/kgc	$24,6 \pm 3,7$

Metoclopramida în doza de 15 mg/kgc a diminuat efectul inhibitor al ambelor doze de morfină, în doză de 10 mg/kgc a redus doar efectul dozei mici de morfină (5 mg/kgc). Aceste modificări însă nu au fost statistice semnificative în raport cu acțiunea morfinei.

3. DL_{50} a morfinei pe cale s.c. s-a cifrat la valoarea de 435,7 mg/kgc, prezentând o ușoară scădere în urma asocierii metoclopramidei (364,3 mg/kgc) în proporție de 16,3% (tabelul nr. 5).

Tabelul nr. 5

Influența metoclopramidei asupra toxicității morfinei (DL_{50})

Lot	Tratament	DL_{50} a morfinei (mg/kgc)
I.	Morfină, în asociere cu ser fiziologic 10 ml/kgc	435,7
II.	Morfină, în asociere cu metoclopramidă 10 mg/kgc	364,3

Discuții și concluzii

Din relatarea experiențelor reiese clar caracterul potențializator al influenței metoclopramidei asupra efectului antinociceptiv al morfinei în doză de 5 mg/kgc ca și intensificarea semnificativă a efectului dozei de 10

mg/kgc. în timp ce metoclopramida în aceeași doză practic nu a influențat efectul Algocalminului. În schimb, inhibarea tranzitului gastrointestinal prin morfină a fost atenuată de metoclopramid.

În producerea fenomenelor observate pot fi implicate interacțiuni de natură farmacodinamică și farmacocinetică (*Dobrescu* 1971, *Knoll* 1957, *Pop* și colab. 1977) în funcție de proprietățile medicamentelor asociate. În acest context remarcăm că principalele efecte (antiemetic, prokinetic, gastrointestinal, hiperprolactinemic, antihipotensiv etc.) ale metoclopramidei se produc prin mecanisme antidopaminergice, blocându-se receptorii dopaminici centrali și periferici, și prin acțiune colinergică datorită creșterii eliberării de acetilcolină și sensibilizării celulelor efectoare față de această substanță (*Schulze-Delrieu* 1981, *Albibi* și *McCallum* 1983, *Stanciu* 1985, *DiPalma* 1990, *Kuchel* și colab. 1980, *Tischendorf* 1986, *Varró* 1982). Ambele proprietăți ale substanței - antidopaminergică și colinergică - ar putea fi implicate în producerea sinergismului cu analgezicele opioide.

Astfel, interacțiunea cea mai semnificativă constatată - intensificarea efectului antinociceptiv al dozelor mici de morfină prin asocierea cu metoclopramidă - s-ar putea datora unei interacțiuni farmacodinamice la nivelul neurotransmisiei centrale dopaminergice și colinergice. În acest sens pledează datele cu privire la intervenția opioidelor în turnoverul dopaminei cerebrale (*Celsen* și *Kuschinsky* 1974, *Garcia-Sevilla* și colab. 1978, *Pert* 1987), precum și acțiunea antinociceptivă a substanțelor colinergice (*Pert* 1987). Un alt argument indirect în favoarea acestei interpretări ne furnizează experiențele cu Algocalmin: efectul antinociceptiv al acestui medicament, neimplicat în neurotransmisia dopaminergică și colinergică centrală, nu a fost intensificat prin metoclopramidă.

Întrucât intensificarea efectului antinociceptiv prin metoclopramidă s-a constatat în cazul asocierii cu dozele mici de morfină, nu se poate ignora nici posibilitatea unei interacțiuni farmacocinetice care ar duce la modificarea distribuției morfinei în organism în favoarea nevraxului, prin deplasarea ei de către metoclopramidă de la nivelul unor locuri de fixare din țesuturile periferice. O interacțiune de acest gen a fost pusă în evidență între neostigmină și morfină de *Knoll* și colab. (1953).

Un alt argument în favoarea interacțiunii centrale între metoclopramidă și morfină în privința antinocicepției îl reprezintă constatarea că un efect periferic de tip opioid - întârzierea tranzitului gastrointestinal - nu a fost intensificat ci dimpotrivă a fost moderat de metoclopramidă. Acest antagonism are un caracter funcțional, metoclopramida și morfina exercitând efecte opuse la nivelul motilității gastrointestinale prin mecanisme de acțiune deosebite.

Accentuarea prin metoclopramidă a efectului antinociceptiv al dozelor mici de morfină ni se pare un fenomen terapeutic util, putând permite creșterea eficienței terapeutice cu un risc toxic mai scăzut. În acest sens este

remarcabilă proporția diferită în care s-a modificat eficacitatea respectiv toxicitatea morfinei în urma asocierii. DL_{50} ca expresie a toxicității acute a morfinei a manifestat o accentuare cu 16,3% în prezența metoclopramidei. În timp ce intensificarea efectului antinociceptiv al dozelor mici de morfină s-a cifrat între 83,4-221,3% la doza de 5 mg/kgc respectiv între 23,1 și 29,5% la doza de 10 mg/kgc. Astfel, accentuarea toxicității a fost de o proporție mult mai mică decât intensificarea efectului antinociceptiv. Totodată, interacțiunea antagonistă asupra motilității gastrointestinale completează favorabil din punct de vedere practic sinergismul constatat la nivel central.

În *concluzie*, asocierea opioidelor cu metoclopramidă se pare a fi utilă în anesteziologie nu numai în scopul de a contracara efectul emetizant, ci și pentru a valorifica interacțiunile puse în evidență în experiențele de față.

Bibliografie

1. Albibi R., McCallum R.W.: Metoclopramide: pharmacology and clinical application. Ann. Intern. Med. 1983, 98, 86-95;
2. Celsen B., Kuschinsky K.: Effects of morphine on kinetics of ^{14}C -dopamine in rat striatal slices. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1974, 284, 159-165;
3. Dobrescu D.: Asocierea medicamentelor. Editura Medicală București, 1971;
4. Feszt Gh., Kun I., Lupșa R.I., Főrika M.: Îndrumător de lucrări practice de farmacologie. I.M.F. Târgu-Mureș 1988;
5. Garcia-Sevilla I.A., Aithee L., Magnusson T., Carlsson A.: Opiate-receptor mediated changes in monoamine synthesis in rat brain. J. Pharm. Pharmacol. 1978, 30, 613-621;
6. Gyermek L.: Toxicitási vizsgálatok. In: A kísérleti orvostudomány vizsgálo módszerei. Akadémiai Kiadó. Budapest, 1957, vol. III, 854-938;
7. Knoll J., Komlós E., Tardos L.: Über die Rolle der Eiweissbindung in Synergismus der Analgetica und Parasympatho-mimetica. Acta Physiol. Hung. 1953, 4, 131-139;
8. Emhcy-Isztin D.: Malignus betegségeket kísérő és egyéb eredetű súlyos, tartós fájdalomak csillapítása. Gyógyszereink, 1990, 40, 225-232;
9. Knoll J.: A fájdalomcsillapító hatás vizsgálatának módszerei. In: A kísérleti orvostudomány vizsgálo módszerei (ed. Kovács A.), Akad. Kiadó. Budapest. 1962. vol. VI, 210-244;
10. Kuchel O. et al.: Treatment of severe orthostatic hypotension by metoclopramide. Ann. Intern. Med. 1980, 93, 841-843;
11. Pert A.: Cholinergic and catecholaminergic modulation of nociceptive reactions. Interactions with opiates. In: Neurotransmitters and pain control (H. Akil, J.W. Lewis, eds). Karger. Basel, 1987, 1-63;

12. *Pop S. et al.*: Receptorii farmacologici. Editura Dacia, Cluj, 1977;
13. *Shah M.H., Dikshit R.K., Mansuri S.M.*: The calcium channel antagonist, verapamil, potentiates the inhibitory action of morphine on intestinal and biliary motility. *J. Pharm. Pharmacol.* 1987, 39, 1037-1039;
14. *Sandru L.*: Cum tratăm durerea. Editura Medicală București, 1991;
15. *Schulze-Delrieu K.*: Metoclopramide. *New Engl. J. Med.* 1981, 305, 28-33;
16. *Simionovici M., Cîrstea Al., Vlădescu C.*: Cercetarea farmacologică și prospectarea medicamentelor. Editura Medicală București, 1983;
17. *Stanciu C.*: Metoclopramida. *Produse farmaceutice* 1985, 59-60;
18. *Stroescu V.*: Bazele farmacologice ale practicii medicale. Editura Medicală București, 1988;
19. *Telekes A.*: A daganatos betegék fájdalomcsillapítása. OMIKK, Budapest, 1991;
20. *Tischendorf D.*: Die Wirkung von Metoclopramid (Ceruleal) auf die Laktation. *Medicamentum*, 1986, 79, 16;
21. *Varró V.*: Comment sert nous le Cerucal (métoclopramide) en médecine interne? *Medicamentum*, 1986, 79, 20-21;
22. *Wall P.D., Melzack R.* (eds): Textbook of pain. 2nd edition, Churchill Livingstone. Edinburgh-London, 1989;
23. *W.H.O.*: Cancer pain relief. Geneva, 1986.

INTERACTION OF METOCHLORPRAMIDE WITH SOME ANALGESICS

Gh.Feszt, Romanța Lupșa, Irén Bőjte, Anikó Graef

By carrying out experimental studies on mice, the authors have pointed out that metochlorpramide associated with analgesic drugs may be effective not only to counteract the emetic effect of opioids, but also to intensify the antialgic effect of the small doses of morphine, as well as to diminish the slowing-down of gastrointestinal passage caused by opioids. The pharmacodynamic mechanisms of these interactions are discussed.

Sosii la redactie: 21 septembrie 1992