

STUDII EXPERIMENTALE

INFLUENȚA MEDICAMENTULUI NOOTROP PIRACETAM ASUPRA NOCICEPȚIEI ȘI ASUPRA EFECTULUI UNOR ANALGEZICE

Gh.Feszt, Romanța Lupșa, Irén Bőjte, Anca Alexandrescu

Disciplina de farmacologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Cercetările care formează subiectul lucrării de față au avut ca punct de plecare faptul că o serie de medicamente central-excitante (de exemplu amfetamina, cafeina, antidepresivele) exercită un efect analgetic în anumite tipuri de durere, sau influențează sinergic acțiunea analgezicelor propriuzise (Costa și Toma, 1982; Wall și Melzack, 1989; Feszt și Lupșa, 1987; Sandu, 1991; Stroescu, 1988). Nootropele, având printre principalii reprezentanți piracetamul, constituie o grupare relativ nouă de medicamente activatoare ale S.N.C., care au dobândit deja o importanță practică în medicațiile psihotrope și terapia intensivă (Giurgea, 1986; Stegink, 1972; Petkov, 1985; Estler, 1990). Implicațiile nootropelor în nocicepție și analgezie sunt încă practic neelucidate. În acest context, în literatura de specialitate accesibilă am găsit doar două lucrări cu referiri la piracetam și interacțiunile sale cu opioide (Krylova și colab., 1988; Cicenkov și colab., 1990). Având în vedere interesul atât teoretic cât și practic al problemei, am cercetat pe animale, în experiment acut, influența substanței nootrope piracetam asupra nocicepției, precum și asupra efectului antinociceptiv a două medicamente analgezice: unul opioid - morfina, altul neopioid - noramidopirina (Algocalmin).

Material și metodă

Ca metodă analgezimetrică am folosit testul plăcii încălzite (Knoll, 1962; Jacob, 1966), efectuat pe șoareci albișori masculi, repartizați pe loturi de câte 20-40 animale. S-a determinat timpul de reacție de fond la stimulul algogen termic, precum și modificările acestui timp sub acțiunea medicațiilor studiate, la 30 și 60 de minute după administrare. Substanțele cercetate ca și tratamentul

placebo, au fost administrate parenteral într-un volum de 0,1 ml/10 g corp: piracetam (Nootropyl) 400 și 800 mg/kgc, noramidopirină (Algocalmin) 100 și 150 mg/kgc, morfină clorhidrică 7,5 mg/kgc. Efectul asocierilor de substanțe active a fost testat pe aceleași animale la care s-a determinat și efectul substanțelor respective în asociere cu placebo, intercalându-se un interval de câte o săptămână între determinările succesive. Evaluarea statistică a rezultatelor s-a făcut cu testul *t Student*. Efectul antinociceptiv procentual s-a calculat cu formula $EA\% = 100 (TRM - TRI) / (75 - TRI)$, prelungirea timpului de reacție la 75 sec. fiind deci considerată ca analgezie completă (100%).

Rezultate

Rezultatele sunt prezentate în tabelul nr.1, care redă modificările timpului de reacție respectiv efectul antinociceptiv procentual (EA).

Tabelul nr. 1

Efectul antinociceptiv al asocierii piracetamului cu noramidopirină (Algocalmin) și morfină

Lot	Substanțe și doze administrate	N	Efect antinociceptiv la 30 min.	Semnificație p
1.	Ser fiziologic	40	10,3%	
2.	Piracetam 400 mg/kgc	20	22,2%	$=0,05$ (a)
3.	Piracetam 800 mg/kgc	20	22,1%	N.S.
4.	Algocalmin 100 mg/kgc	40	28,6%	$<0,01$ (a)
5.	Algocalmin 150 mg/kgc	40	29,6%	$<0,001$ (a)
6.	Piracetam 400 mg/kgc Algocalmin 100 mg/kgc	30	14,5%	$<0,05$ (b)
7.	Piracetam 400 mg/kgc Algocalmin 150 mg/kgc	30	19,9%	N.S.
8.	Piracetam 800 mg/kgc Algocalmin 100 mg/kgc	30	24,0%	N.S.
9.	Piracetam 800 mg/kgc Algocalmin 150 mg/kgc	30	24,0%	N.S.
10.	Morfină 7,5 mg/kgc	40	36,6%	$<0,001$ (a)
11.	Piracetam 400 mg/kgc Morfină 7,5 mg/kgc	40	22,6%	$<0,05$ (c)
12.	Piracetam 800 mg/kgc Morfină 7,5 mg/kgc	40	31,5%	N.S.
Legendă: a = p față de lotul 1. b = p față de lotul 4. c = p față de lotul 10.				

Piracetamul în doză de 400 mg/kgc i.p. a prelungit timpul de reacție în măsură nesemnificativă sau la limita semnificației statistice, manifestând o activitate antinociceptivă incertă sau statistic nesemnificativă (10,4% la 30 min., respectiv 37,4% la 60 min.). La doza de 800 mg/kgc i.p. efectul nu s-a intensificat, dimpotrivă a prezentat oarecare scădere, mai ales la 60 min. după administrare.

Morfina (7,5 mg/kgc s.c.) a prelungit semnificativ timpul de reacție, realizând un efect antinociceptiv de 36,6% la 30 min. respectiv 23,9% la 60 min. Acest efect, în urma asocierii cu piracetam în doză de 400 mg/kgc a scăzut la valori de 22,6% respectiv 17,5%, scăderea fiind statistic semnificativă ($p < 0,05$). Injectat în doză de 800 mg/kgc piracetamul nu a modificat în măsură semnificativă efectul morfinei, acesta cifrându-se la valori de 31,5% respectiv 22,1%.

Algocalminul în doză de 100 mg/kgc s.c. a avut un efect antinociceptiv semnificativ, de 28,6% la 30 min. și 22,4% la 60 min. Piracetamul în doză de 400 mg/kgc a antagonizat aproape complet efectul noramidopirinei ($p < 0,01$), modificarea timpului de reacție practic nedeosebindu-se de efectul placebo (14,5% respectiv 10,2%). Asociind la Algocalmin 800 mg/kgc de piracetam, am observat o scădere doar nesemnificativă a efectului antinociceptiv. Administrând Algocalmin în doză de 150mg/kgc s.c., efectul produs nu a fost modificat în măsură semnificativă de piracetam la nici una din dozele folosite.

Discuții

Piracetamul și celelalte ~~medicamente~~ nootrope au fost foarte puțin cercetate în relație cu durerea și analgezia. În literatura medicală accesibilă am găsit numai două lucrări referitoare la acest subiect. *Krylova* și colab. (1988), *Cicenkov* și colab. (1990) au constatat că piracetamul în doză de 250-1000 mg/kgc în testul D'Amour-Smith la șoareci și șobolani nu produce efect antinociceptiv. Tot acești autori relatează că piracetamul antagonizează acțiunea emetică a leu-enkefalinei și morfinei, de asemenea efectul cataleptogen al beta-endorfinei și morfinei, scade bradicardia și rărirea respirației cauzate de morfină, precum și diminuează efectul analgetic al morfinei, fentanylului și pentazocinei.

În experiențele de față, efectuate cu un test analgezimetric mai sensibil, piracetamul a prezentat o tendință de prelungire a timpului de reacție la stimulul nociceptiv, aceasta neatingând însă limita de semnificație decât la doza de 400 mg/kgc și la 30 min. după injectare. Această acțiune, chiar dacă depășește efectul placebo, este inferioară față de efectul analgezicelor propriu-zise și nu prezintă o creștere cu mărirea dozei, dimpotrivă devine cu totul nesemnificativă la doza de 800 mg/kgc.

Rezultatul cel mai izbitor al experiențelor noastre constă în faptul că spre deosebire de o serie de medicamente central-excitante, menționate în introducere, piracetamul nu a intensificat analgezia ci dimpotrivă a diminuat acțiunea antinociceptivă a analgezicelor studiate. În ce privește constatările noastre referitoare la morfină, ele concordă în linii mari cu observațiile autorilor ruși mai sus citați. Lucrarea de față aduce însă precizarea că efectul antagonist al piracetamului față de antinociceptia morfinică este dependent de doză, apărând la doza de 400 mg/kgc și fiind nesemnificativ la doza de 800 mg/kgc.

Referitor la o eventuală interacțiune între piracetam și noramidopirină nu am găsit date bibliografice. În acest context, experiențele de față au pus în evidență reducerea marcată a efectului noramidopirinei prin asocierea cu piracetam. Această interacțiune a fost de asemenea dependentă de doza de piracetam, manifestându-se numai în cazul combinării Algocalminului în doză de 100 mg/kgc cu piracetam 400 mg/kgc. Totodată, experiența a pus în evidență faptul că rezultatul interacțiunii depinde și de doza medicamentului analgetic. Astfel, mărinđ doza noramidopirinei la 150 mg/kgc, influența piracetamului a devenit nesemnificativă în cazul ambelor doze utilizate.

Sub aspect farmacologic, în legătură cu interacțiunile constatate se pune în primul rând problema mecanismului de producere a acestora. În principiu, interacțiunile medicamentoase pot fi de natură farmacodinamică și farmacocinetică (Dobrescu, 1971). Întrucât am constatat diminuarea efectului analgeticilor de ambele tipuri - opioid și neopoid - în condițiile unui experiment acut și numai în cazul dozei mai mici de piracetam, nu ni se pare verosimilă survenirea unui mecanism farmacocinetic care să ducă la creșterea eliminării sau inactivării analgezicelor, nici producerea unei interacțiuni farmacodinamice specifice la nivel receptorial.

Luând în considerare mecanismul de acțiune al agentului nootrop și al analgezicelor, ni se pare mult plauzibilă producerea unei interacțiuni la nivelul proceselor de neurotransmisie centrală, procese care sunt influențate atât de analgezice cât și de nootrope. La acest nivel piracetamul poate acționa prin creșterea eficienței transmisiei colinergice, dopaminergice și noradrenergice, precum și prin ameliorarea metabolismului energetic neuronal (Giurgea, 1986; Lefèvre, 1986; Schorderet, 1992; Estler, 1990). O astfel de intervenție poate constitui o modalitate de interferare cu acțiunea analgezicelor care la rândul lor inhibă transmisia impulsurilor nociceptive la diferite etaje ale sistemelor neuronale din nevrax (Akil și Lewis, 1987; Jaffe și Martin, 1990; Estler, 1990; Stroescu, 1988).

În schimb, o interacțiune farmacocinetică poate fi invocată la interpretarea faptului că antagonizarea acțiunii analgeticilor nu se mai observă la doze mari de piracetam. Acest fenomen s-ar putea explica prin aceea că în acest caz substanța nootropă, în concentrații mai mari în organism produce deplasarea substanțelor analgetice din situsurile de legare

nespecifice din țesuturi, care ajung astfel în concentrații sporite la locul lor de acțiune. Printr-un astfel de mecanism farmacocinetic poate fi interpretată diminuarea influenței antagonice a piracetamului la creșterea dozei.

Sub aspect practic, rezultatele experiențelor de față pot fi transpuse în medicina clinică numai cu multă circumspecție, având în vedere deosebirea între "durerea patologică" și durerile provocate experimental. Totuși, având în vedere importanța terapeutică majoră a analgezicelor și a nootropelor, ni se pare justificată efectuarea unor cercetări clinice cu privire la eventualele dezavantaje ale asocierii lor în cadrul medicației sindroamelor algice.

Bibliografie

1. *Akil H., Lewis J.W.* (eds.): Neurotransmitters and pain control. Karger, Basei, 1987, 1-64;
2. *Cicentov O.N., et al.*: Influence of piracetam on effects of narcotic analgesics. Farmakol. i. toksikol. 1990, 53, 22-24;
3. *Costa D., Toma T.*: Psihofarmacologia în practica medicală. Editura Militară, București, 1982;
4. *Dobrescu D.*: Asocierea medicamentelor. Incompatibilități farmacodinamice. Editura Medicală, București, 1971;
5. *Estler C.J.* (ed.): Lehrbuch der allgemeinen und systematischen Pharmakologie. 2 Aufl. Schattauer, Stuttgart, 1990;
6. *Feszt Gh., Lupșa Romoșca*: Cercetări experimentale privind acțiunea antinociceptivă a unor substanțe și asocieri neuropsihofarmacologice. Bul. Acad. Șt. Med., 1987, 1-2, 44-45;
7. *Giurgea C.*: Le concept nootrope et l'originalité pharmacologique du Piracetam. Essentialia, 1986, 25, 1-16;
8. *Jacob J.*: Evaluation of narcotic analgesics. In: Methods in drug evaluation (P. Mantegazza, F. Piccinini, eds.), North-Holland, Amsterdam, 1966;
9. *Jaffe J.H., Martin W.R.*: Opioid analgesics and antagonists. In: Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed., Pergamon Press, New York, 1990;
10. *Knoll J.*: A fájdalomcsillapító hatás vizsgálataknak módszerei. In: A kísérleti orvostudomány vizsgáló módszerei (Kovács A. szerk.), vol. VI, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1962, 210-224;
11. *Krylova I.N., et al.*: Influence of Piracetam on effect of narcotic analgesics and opioid peptides. Farmakol. i. Toxikol. 1988, 51, 42-45;
12. *Kuhar M.J., Pasternak W.G.* (eds.): Analgesics; neurochemical, behavioral and clinical perspectives. Raven Press, New York, 1984;
13. *Lefèvre P.*: Le piracetam: mode d'action. Essentialia, 1986, 25, 17-25;
14. *Petkov V.*: On the mechanism of action of the nootropic drug meclophenoxate. In: Neuopharmacology '85 (K. Kelemen et al., eds.), Akadémiai Kiadó, Budapest, 1985, 183-189;

15. *Sandu L.*: Cum tratăm durerea. Editura Medicală București, 1991;
16. *Schorderet M.*(red.): Pharmacologie. 2-ème édition, Frison-Roche, Paris, 1992;
17. *Simionovici M., Cârstea Al., Vlădescu C.*: Cercetarea farmacologică și prospectarea medicamentelor. Editura Medicală, București, 1983;
18. *Stegink A.J.*: The clinical use of piracetam, a new nootropic drug. *Arzneim.Forsch.* 1972, 22, 975-977;
19. *Stroescu V.*: Bazele farmacologice ale practicii medicale. Editura Medicală București, 1988;
20. *Wall P.D., Melzack R.* (eds.): Textbook of pain. 2-nd ed. Churchill Livingstone. Edinburgh, 1989.

INFLUENCE OF A NOOTROPIC DRUG (PIRACETAM) ON NOCICEPTION AND ON THE EFFECT OF SOME ANALGESICS

Gh.Feszt, Romanta Lupsa, Irén Bőjte, Anca Alexandrescu

In experiments performed on white mice with the hot plate test 400 mg/kg Piracetam i.p. exerted a very weak (non-significant) antinociceptive action, while it markedly diminished the effect of morphine (7.5 mg/kg s.c.) and almost completely antagonized the effect of 100 mg/kg metamizole. At a 800 mg/kg dose level the antinociceptive action of Piracetam did not intensify, and the drug did not reduce the effect of morphine and only slightly reduced that of metamizole. Administering metamizole in higher dose (150 mg/kg s.c.), its antinociceptive action was not modified in a significant degree by Piracetam. The possible mechanisms of these interactions are discussed.

Sosit la redacție: 2 noiembrie 1993
