

INFLUENȚA UNOR ANTAGONIȘTI DE CALCIU ASUPRA EFECTULUI ANTINOCICEPTIV AL UNOR OPIOIDE

Gh. Fesz, Romanța Lupșa, Enikő Ráduty

Disciplina de farmacologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

Antagoniștii de calciu sau - cu un termen mai precis - blocanții canalelor calciului (BCC) se utilizează de aproape două decenii pe scară tot mai largă în afecțiuni cardiovasculare ca medicamente antianginoase, antiaritmice, hipotensive, vasodilatatoare periferice (Bruckner 1985, Cuparencu 1985, Fesz 1986, Stroescu 1988). Ulterior, utilizarea lor a început să se extindă și la alte domenii ale terapiei în neurologie, endocrinologie, gastroenterologie etc. (Godfraind și colab. 1987, Marion și Williams 1990).

Cu 6-8 ani în urmă au apărut primele date experimentale care semnalau acțiunea antinociceptivă a unor BCC și influența lor sinergică-potențializatoare asupra analgeziei produse de anumite opioide (Benedek și Szikszay 1984, Hoffmeister și Tettenborn 1986, Del Pozo și colab. 1987). Rezultatele erau în concordanță cu acele cercetări anterioare care au pus în evidență rolul depleției cerebrale a ionilor Ca^{++} în mecanismul producerii analgeziei de opioide (Kakunaga și colab. 1966, Way 1980).

Acste cercetări ne-au determinat la urmărirea problemei interacțiunii BCC cu analgezice. Problema merită tot interesul, cu atât mai mult cu cât studiile ulterioare au arătat că interacțiunea BCC cu opioidele este diferențiată, neinfluențând de exemplu deprimarea respirației și efectele lor cardiovasculare (Szikszay și colab. 1986 a, 1986 b; Horváth și colab. 1990, Carta și colab. 1990).

Pornind de la aceste considerente am studiat influența a doi BCC avînd structură chimică diferită și mecanism de acțiune intim deosebit: verapamilul (Isoptin) și nifedipina, asupra efectului analgezic a două opioide: compusul sintetic petidină (Mialgin) și morfina - prototip al opiaceelor. De notat că deși petidina este un medicament de mare importanță practică, în literatura de specialitate consultată nu am găsit date referitoare la interacțiunea sa cu BCC.

Material și metodă

Experiențele au fost efectuate pe 264 șoareci albi, masculi, de 20-35 gr greutate corporală, repartizați în loturi de câte 20-80 animale. Efectul antinociceptiv al substanțelor cercetate a fost urmărit cu testul plăcii încălzite (Woolfe și MacDonald 1944, Knoll 1962, Simionovici și colab. 1983) practicat într-o variantă adoptată la disciplina noastră. S-a determinat prelungirea timpului de reacție la un stimul nociceptiv caloric reprezentat de așezarea animalului pe o suprafață cu temperatura de 53° C, testată înainte respectiv la 30 și 60 minute după administrarea medicațiilor studiate. La exprimarea procentuală a efectului antinociceptiv am considerat ca analgezie completă (100%) o prelungire a timpului de reacție la 75 secunde. Evaluarea statistică a semnificației rezultatelor s-a efectuat cu testul *t* Student.

Substanțele cercetate au fost injectate toate într-un volum de 0,1 ml/10 g-corp în următoarele doze: verapamil (Isoptin fiole) 5 și 10 mg/kgc pe cale s.c., nifedipină (dizolvată în sol. etanol 18%v/v) 1 și 2 mg/kgc pe cale intraperitoneală, petidina (Mialgin fiole) 10 și 20 mg/kgc injectată s.c., morfina clorhidrică (dizolvată în ser fiziologic) 5-7, 5-10 mg/kgc administrată s.c. Loturile martor au primit după caz ser fiziologic s.c., respectiv solvent pentru nifedipină i.p. Medicațiile testate au fost injectate concomitent, antagonistul de calciu sau placebo (solvent) fiind urmat de substanța analgezică.

Rezultate

Isoptinul în doză de 10 mg/kgc a produs prelungirea semnificativ mai mare a timpului de reacție decît placebo, manifestînd un efect antinociceptiv slab (13,9%), dar statistic semnificativ însă numai la 30 minute după injectare. *Nifedipina* în doza administrată, ca și solventul acesteia, nu a influențat semnificativ timpul de reacție (tab. nr. 1,2).

Tabelul nr. 1

Efectul antinociceptiv procentual al asocierii nifedipină + morfina

Gr.	Substanțe și doze administrate	N	Efect antinociceptiv	
			La 30	La 60
III/1	Ser fiziologic 10 mg/kgc	40	3,2%	5,5%
III/2	Solvent pentru nifedipină 10 mg/kgc	30	4,1%	3,3%
III/3	Nifedipină 1mg/kgc	20	3,3%	5,5%
III/4	Morfina 10 mg/kgc	50	36,7%	22,9%
III/5	Solvent pentru nifedipină + morfina 10 mg/kgc	80	39,10%	26,2%
III/6	Nifedipină 1mg/kgc + morfina 10mg/kgc	20	62,8% [*]	167,1% ^{xxx}
III/7	Nifedipină 2 mg/kgc + morfina 10mg/kgc	60	54,5% ^{xx}	41,7% [*]

NB. * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

Tabelul nr. 2

Efectul antinociceptiv procentual al asocierilor verapamil (Isoptin) + petidină (Mialgin) și verapamil (Isoptin) + morfină

Gr.	Substanțe și doze administrate	N	Efect antinociceptiv	
			La 30'	La 60'
1.	Ser fiziologic 10 mg/kgc	40	9,3%	11,4%
2.	Isoptin 10 mg/kgc	10	13,9%	13,1%
I/3	Mialgin 10 mg/kgc	50	20,4%	15,8%
I/4	Isoptin 5 mg/kgc + Mialgin 10mg/kgc	40	27,0%	11,3%
I/5	Isoptin 10mg/kgc + Mialgin 10mg/kgc	30	50,8% ^{xxx}	26,6%
I/6	Mialgin 20 mg/kgc	40	51,8%	15,2%
I/7	Isoptin 5 mg/kgc + Mialgin 20mg/kgc	26	51,8% ^x	20,1%
I/8	Isoptin 10mg/kgc + Mialgin 20mg/kgc	28	60,9% ^{xx}	35,1% ^x
II/3	Morfină 5 mg/kgc	20	22,1%	20,6%
II/4	Isoptin 10 mg/kgc + morfină 5mg/kgc	20	33,7%	26,3%
II/5	Morfină 7,5 mg/kgc	20	43,6%	27,1%
II/6	Isoptin 10mg/kgc + morfină 7,5mg/kgc	20	56,1%	54,7% ^{xxx}
II/7	Morfină 10 mg/kgc	20	53,7%	36,4%
II/8	Isoptin 10mg/kgc + morfină 10mg/kgc	20	59,0%	50,7%

NB. x: $p < 0,05$; xx: $p < 0,01$; xxx: $p < 0,001$

Efectul antinociceptiv al morfinei, de intensitate dependentă de doză, a fost intensificat și prelungit în urma asocierii cu Isoptin în doză de 10 mg/kgc. Intensificarea efectului a fost mai accentuată la 60 de min. decît la 30 de min. după injectare, manifestîndu-se deci mai ales în faza cînd efectul morfinei prezenta deja o scădere marcată. La această determinare asocierea Isoptinului cu morfină în doză de 7,5 mg/kgc a manifestat un sinergism de tip potențializator (54,7% efect antinociceptiv) (tab. nr. 2).

Nifedipina lipsită de acțiune antinociceptivă proprie a potențat efectul morfinei în doză de 10 mg/kgc atît la 30 cit și la 60 de minute după injectare, deși măsura potențării nu a fost paralelă cu mărirea dozelor de nifedipină. Solventul n-a modificat acțiunea morfinei (tab. nr.1).

Mialginul în doză de 10 și 20 mg/kgc a exercitat un efect antinociceptiv semnificativ, dependent de doză, dar mai slab decît efectul morfinei, manifestînd o scădere apreciabilă la 60 de minute după injectare. Isoptinul a influențat efectul Mialginului în măsură diferită în funcție de doză: în doză de 5 mg/kgc verapamilul a intensificat acțiunea petidinei numai în doză de 20 mg/kgc, pe cînd în doză de 10 mg/kgc a potențat deopotrivă efectul dozelor de 10 și 20 mg/kgc de Mialgin. Măsura intensificării efectului petidinei sub influența Mialginului a fost considerabil mai mare – mai ales la 30 de minute – decît în cazul morfinei (tab. nr.2).

Discuții

Experiențele de față vizează de fapt două probleme: pe de o parte acțiunea antinociceptivă proprie a BCC, pe de altă parte influența lor asupra efectului analgezic al opioidelor cercetate.

În ce privește acțiunea antinociceptivă – analgezică a BCC datele bibliografice sînt în parte contradictorii (*Benedek și Szikszay 1984, Del Pozo și colab. 1987, Carta și colab. 1990*). Divergențele de păreri pot fi explicate în bună parte prin deosebirile diferitelor teste analgezimetrice folosite de autori. Rezultatele noastre concordă cu datele lui *Hoffmeister și Teuenborn (1986)* care denotă lipsa efectului antinociceptiv propriu unui derivat dihidropiridinic – nimodipina.

Sub aspectul interacțiunii cu BCC, analgezicele opioide cel mai frecvent studiate pînă acum au fost morfina, fentanylul și derivații de benzomorfan. Rezultatele cercetărilor de față referitoare la interacțiunea morfinei cu verapamilul și nifedipina confirmă în linii mari datele din literatura de specialitate. Totodată observațiile noastre aduc completarea că efectul sinergic optim se obține dacă există o anumită proporție între dozele substanțelor anticalcice și opioide. Astfel, accentuarea maximă a efectului antinociceptiv am constatat-o asociind verapamilul în doză de 10 mg/kgc cu doza de 7,5 mg/kgc de morfină, respectiv combinind 1 mg/kgc de nifedipină cu 10 mg/kgc de morfină.

În experiențele efectuate cu petidina (*Mialgin*) am constatat că aceasta – cum era și de așteptat – a exercitat un efect antinociceptiv mai slab decît morfina. Acest efect a fost potențat de verapamil, intensificîndu-se chiar în măsură mai mare decît efectul analgezic al morfinei asociate cu aceeași doză de verapamil. Punerea în evidență a potențării acțiunii analgezice a petidinei (*Mialgin*) prin verapamil – sub aspect teoretic – pledează pentru concluzia că diminuarea influxului de Ca^{++} are un rol relevant și în acțiunea antinociceptivă a acestui opioid fenilpiperidinic, la fel cum a fost demonstrat în cazul altor opioide ca morfina și fentanylul.

Constatarea noastră interesantă că în urma asocierii cu verapamil efectul antinociceptiv al petidinei a crescut mult mai accentuat decît cel al morfinei poate fi interpretată în lumina datelor noi referitoare la mecanismul intim de acțiune al acestor opioizi. În comparație cu morfina, petidina și metabolismii săi acționează mai mult asupra receptorilor opioizi de tip κ decît pe cei de tip μ prin care morfina își produce efectul analgetic în primul rînd (*Jaffe și Martin 1985*). Ori, așa cum reiese din datele experimentale recente, activarea receptorilor κ modulează direct (prin o proteină G_i) influxul ionic prin canalele de Ca^{++} , în timp ce receptorii μ (prin proteină G corespunzătoare) în primul rînd măresc efluxul de ioni K^+ hiperpolarizant și scad activitatea adenilatciclazei, influențînd numai în mod indirect permeabilitatea canalelor de calciu (*Schwarz și Katki 1990, Carta și colab. 1990, Millan 1990*).

Sub aspect practic, sinergismul dintre agenții BCC și analgezicele opioide este semnificativ pentru terapeutică. În acest context prezintă interes deosebit observațiile că unele efecte – în primul rând cel analgetic – ale opioidelor sînt potențate prin BCC, în timp ce altele nu sînt influențate (de exemplu cele cardiovasculare) sau sînt chiar diminuate (de exemplu hiperمولilitatea) (Szikszay și colab. 1986a, 1986b, Martin și colab. 1990). Astfel, în urma asocierii cu BCC s-ar putea aștepta la atenuarea unor efecte secundare nedorite ale analgezicelor opioide. Astfel de asocieri – după părerea noastră – vor putea fi valorificate terapeutic mai ales în dureri însoțite de fenomene spasuce, putîndu-se conta atît pe accentuarea analgeziei cit și pe atenuarea acțiunii spasmogene a analgezicelor de tip morfinic.

Bibliografie

1. *Benedek G., Szikszay M.*: Potentiation of thermoregulatory and analgesia effects of morphine by calcium antagonists. *Pharmacol. Res. Commun.* 1984, *16*, 1009-1017;
2. *Bruckner I.*: Medicația blocantă a canalului calciului în bolile cardiovasculare. *Viața med.* 1985, *32*, 465-469;
3. *Carta F. et al.*: Effect of nifedipine on morphine-induced analgesia. *Anesth. Analg.* 1990, *70*, 493-498;
4. *Cavicchini E. et al.*: Dihydropyridinosensitive calcium channels in opioid-induced thermic and behavioral effects. *Acta Physiol. Hung.* 1990, *75*, Suppl. 55-56;
5. *Dollery C.T.*: Clinical pharmacology of calcium antagonists. *Am. J. Hypertens.* 1991, *4*, 88-95;
6. *Del Pozo E., Caro G., Baeyens J. M.*: Analgesic effects of several calcium channel blockers in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1987, *137*, 155-160;
7. *Feszti G.*: Aspecte farmacologice fundamentale ale antagoniștilor de calciu: mecanisme de acțiune și efecte cardiovasculare. *Rev. med.* 1986, *32*, 5-12;
8. *Godfraind T., Miller H., Wibo M.*: Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacol. Rev.* 1987, *38*, 321-416;
9. *Hoffmeister F., Tettenborn D.*: Calcium agonists and antagonists of the dihydropyridine type: antinociceptive effects, interference with opiate-mu-receptor agonists and neuropharmacological actions in rodents. *Psychopharmacology*, 1986, *90*, 299-307;
10. *Horváth Gy., Benedek Gy., Szikszay M.*: Enhancement of fentanyl analgesia by clonidine plus verapamil in rats. *Anesth. Analg.* 1990, *70*, 284-288;
11. *Kakunaga T., Kaneto H., Hano K.*: Pharmacologic studies on analgesics. VII Significance of the calcium ion in morphine analgesia. *J. Ph. exp. Thera.* 1966, *153*, 134-145;
12. *Knoll J.*: A fájdalomcsillapító hatás vizsgálatának módszerei. In: *A kísérleti orvostudomány vizsgáló módszerei.* (Szerk. Kovács A.), Akadémiai Kiadó, Budapest, 1962, vol. VI, 210-324;

13. *Mariotti J. F., Williams R.H.*: Calcium antagonism: mechanism of action and novel indications. *Pharmaceutic. J.* 1990, *244*, 6574;

14. *Martin M.I., Lizasoain I., Leza J.C.*: Calcium channel blockers: effect on morphine-induced hypermotility. *Psychopharmacology*, 1990, *101*, 267-270;

15. *Schwarz S., Katki A. G.*: Effects of calcium-channel blockers (CCB) on mu and delta opioid receptors in rat brain membranes. *Progr. Clin. Biol. Res.* 1990, *328*, 109-112;

16. *Simionovici M., Carstea Al., Vlădescu C.*: Cercetarea farmacologică și prospectarea medicamentelor. Ed. Medicală, București, 1983;

17. *Stroescu V.*: Blocantele canalelor calciului (farmacologie și terapeutică) În: Actualități în medicina internă (red.: St. Suteanu) Ed. Medicală, București, 1988, 242-260;

18. *Szikszay M., Snyder R.F., London E.D.*: Interactions between verapamil and morphine on physiological parameters in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986, *238*, 192-197;

19. *Szikszay M., Snyder R.F., London E.D.*: Effects of diltiazem on morphine induced respiratory decline. *J. Pharm. Pharmacol.* 1986, *38*, 625-627;

20. *Way E.*: Calcium interactions in opiate analgesia, tolerance and physical dependence. In: *Opiate receptors and the neurochemical correlates of pain* (ed. S. Fürst), Pergamon-Akadémiai Kiadó, Oxford-Budapest, 1980, 153-163.

INFLUENCE OF CERTAIN CALCIUM ANTAGONISTS ON THE ANTINOCICEPTIVE EFFECT OF SOME OPIATES

G. Fezz, Romaniaa Lapea, Erőkö Róduy

The authors have investigated comparatively the interactions of two calcium antagonists with analgesics petidine /meperidine/and morphine, making use of hot plate test on mice.

Verapamil /Isoptin/ had a weak antinociceptive effect and intensified supra-additively the action of morphine. Nifedipine, not having an antinociceptive action of its own, also potentiated morphinic analgesia. The antinociceptive effect of petidine was potentiated by verapamil even to a greater extent, depending upon the dose. Thus, verapamil doses of 5mg/kg/body weight s.c. intensified the antinociceptive action of petidine given in doses of 20 mg/kg/body weight s.c., while a 10 mg/kg dose potentiated the effect of 10 and 20 mg/kg doses of petidine.

The present results show that the reduction of Ca^{++} influx has a relevant role also in the antinociceptive action of petidine, as it was demonstrated in the case of morphine. The synergism between the blockings of calcium influx and opiates can be made use of therapeutically especially in spastic pain, as it is possible to rely on both the augmentation of analgesia and on the attenuation of the spasmogenic action of opiates.