

STUDII FARMACOLOGICE PRIVIND INTERACȚIUNILE ETORICOXIBULUI, RESPECTIV TRAMADOLULUI CU ENALAPRILUL

ADRIANA IONIȚOIU¹, O. POPESCU²

¹Spitalul Clinic Județean de Urgență Tg. Mureș, ²Spitalul Clinic de Oftalmologie Tg. Mureș

Cuvinte cheie: Etoricoxib, Tramadol, Enalapril, interacțiuni, studii farmacologice

Rezumat: Scopul studiului a fost verificarea influenței efectului antinociceptiv prin asocierea unor analgezice opioide respectiv non-opioide cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei. De asemenea am testat efectul analgezic al fiecărui preparat folosit și am comparat rezultatele obținute. **Material și metodă:** am folosit 5 loturi de câte 10 șoareci rasa Swiss și aparatul Tail Flick Unit, standardizat pentru evaluarea activității analgezice în experimentele pe animale. Cele 5 loturi au fost tratate după cum urmează: Lotul I: Tramadol (1 mg/kgc/șoarece) ip; Lotul II: Etoricoxib (2 mg/kgc/șoarece) po; Lotul III: Enalapril (0,5 mg/kgc/șoarece) po; Lotul IV: Tramadol (1 mg/kgc/șoarece) ip și Enalapril (0,5 mg/kgc/șoarece) po; Lotul V: Etoricoxib (2 mg/kgc/șoarece) po și Enalapril (0,5 mg/kgc/șoarece) po. Ulterior, fiecare animal din loturile enumerate mai sus au fost expuse stimulului algic la 0, 15, 30, 60 și 90 de minute de la administrarea tratamentului. **Rezultate:** Șoarecii din fiecare din cele 5 loturi au avut punctul analgezic maxim la 30 minute de la administrarea fiecăruia din regimurile de tratament administrate. Între cele 5 loturi, la același timp (T 30') animalele din lotul I au avut sensibilitatea cea mai scăzută la stimulul algic ($p < 0.0001$), urmate fiind de animalele din lotul II, III, respectiv lotul V. **Concluzii:** Regimul de tratament cu Tramadol a avut cel mai eficient efect analgezic pentru toate măsurătorile efectuate, deși pentru măsurătorile de la T 60 și T 90, efectul său analgezic a fost egalat de Etoricoxib. Am observat o diminuare a efectului analgezic atunci când am asociat Tramadolul respectiv Etoricoxibul cu Enalapril. Între cele două asocieri, mai eficientă a fost cea în care am administrat împreună Tramadol cu Enalapril la toate măsurătorile efectuate ($p < 0,05$), deși și lotul tratat cu Enalapril a avut un ușor efect analgezic pentru măsurătorile făcute la 15', 30', 60' și 90' comparativ cu timpul T0 ($p < 0,05$).

Keywords: Etoricoxib, Tramadol, Enalapril, interactions, pharmacological studies

Abstract: The purpose of this study was to verify the influence of antinociceptiv effect by associating an opioid drug respectively a NSAID with an angiotensin converting enzyme inhibitor. We also tested the analgesic effect of each drug used and we compared the results. **Material and method:** We used 5 groups of 10 mice Swiss breed and device Tail Flick Unit, standardized assessment to analgesics activities in animal experiments. The 5 groups were treated as follows: Group I: Tramadol; Group II: Etoricoxib; Group III: Enalapril; Group IV: Tramadol and Enalapril; Group V: Etoricoxib and Enalapril. Subsequently each animal from the lots above were exposed to pain stimulus 0, 15, 30, 60 and 90 minutes after treatment. **Results:** The mice from each lots had the maximum analgesic point at 30 minutes after the treatment administration. Among the 5 groups at the same time (T 30) animals in group I had the lowest sensitivity to pain stimulus ($p < 0.0001$) followed by the animals in group II, III respectively group V. **Conclusions:** Among all the treatments done, the most effective was for the group treated with tramadol, although the measurements done at T 60 and T 90, its analgesic effect was matched by Etoricoxib. We observed a decrease in analgesic effect when we associated tramadol respectively Etoricoxib with Enalapril. Between the two was the more effective combinations that I used along with Enalapril Tramadol to all measurements ($p < 0.05$), although the group treated with enalapril had a mild analgesic effect measurements made at 15', 30', 60' and 90' compared with the time T0 ($p < 0.05$).

SCOPUL STUDIULUI

Scopul studiului a fost verificarea influenței efectului antinociceptiv prin asocierea unor analgezice opioide, respectiv non-opioide cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei. În literatura medicală am găsit frecvent asocierea dintre Etoricoxib și Enalapril sau alte medicamente antihipertensive în studii efectuate pe pacienți cu boli reumatologice care aveau asociată bolii de bază hipertensiunea

arterială. Aceste studii au demonstrat că asocierea aceasta va produce o creștere a tensiunii arteriale.

MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Am folosit 5 loturi de câte 10 șoareci rasa Swiss, masculi cu greutate de 20 (+/- 1) grame și aparatul Tail Flick Unit, standardizat pentru evaluarea activității analgezice în experimentele pe animale.

¹Autor Corespondent: Adriana Ionițoiu, Str. 22 Decembrie 1989, nr.12/10, Tg. Mureș, România; e-mail: adriana_ionitoiu@yahoo.com; tel +40-0745612149

Articol intrat în redacție în 15.06.2011 și acceptat spre publicare în 24.10.2011
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Decembrie 2011; 2(4)51-53

ASPECTE CLINICE

Cele 5 loturi au fost tratate după cum urmează:

- Lotul I: Tramadol (1 mg/kgc/șoarece)-ip
- Lotul II: Etoricoxib (2 mg/kgc/șoarece)-po
- Lotul III: Enalapril
- Lotul IV: Tramadol (1 mg/kgc/șoarece)-ip și Enalapril
- Lotul V: Etoricoxib (2 mg/kgc/șoarece)-po și Enalapril

Ulterior, fiecare animal din loturile enumerate mai sus au fost expuse stimulului algic la 0, 15, 30, 60 și 90 de minute de la administrarea tratamentului.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Am urmărit variația punctului analgezic în funcție de timpul trecut de la administrarea terapiei pentru fiecare lot în parte. Astfel toate loturile au avut un punct analgezic maxim la 30 de minute de la administrarea tratamentului, iar pentru ceilalți timpi voi prezenta efectul antinociceptiv obținut pentru fiecare lot în parte.

Lotul I: șoarecii tratați cu Tramadol au avut un efect analgezic demonstrat statistic pentru valorile obținute la 15, 30, 60 și 90 de minute de la tratament, comparativ cu timpul obținut imediat după administrarea medicației. Cel mai semnificativ efect analgezic s-a obținut la 30 de minute de la administrarea medicației, efect care a scăzut la 60 de minute, diminuându-se și mai mult la 90 de minute.

Lotul II: șoarecii tratați cu Etoricoxib au prezentat punctul maxim al efectului analgezic la timpul T 30, efect care s-a menținut și la timpul T 60 ($p < 0,05$ nu există diferență statistică între cele două măsurători de la timpii T 30 și T 60). Efectul antinociceptiv s-a produs la toate măsurătorile efectuate comparativ cu timpul T 0, de la administrarea medicamentului. Între măsurătorile analgezimetrice de la timpii T 15 și T 90 nu a apărut o diferență statistică. Deci, efectul antinociceptiv a scăzut la 90 de minute de la administrarea tratamentului.

Lotul III: animalele tratate cu Enalapril au prezentat un ușor efect analgezic comparativ cu lotul martor, reprezentat de măsurătoarea efectuată imediat după administrarea tratamentului. Efectul antinociceptiv s-a păstrat constant pentru fiecare măsurătoare efectuată la timpii T0, T15, T30 și T90, neînregistrându-se diferențe statistice între acestea.

Lotul IV: șoarecii tratați cu asocierea medicamentoasă dintre Tramadol și Enalapril au prezentat aceleași caracteristici cu lotul I, tratat doar cu Tramadol. Voi arăta în următoarele rânduri faptul că deși s-au obținut valori asemănătoare, între cele 2 loturi există diferențe statistice în favoarea monoterapiei cu Tramadol.

Lotul V: animalele tratate cu Etoricoxib și Enalapril au prezentat cel mai scăzut efect analgezic dintre toate loturile studiate. Diferența semnificativă statistic există în comparație cu măsurătoarea efectuată la timpul T0, doar pentru măsurătorile făcute la timpii T15, T30 și T60.

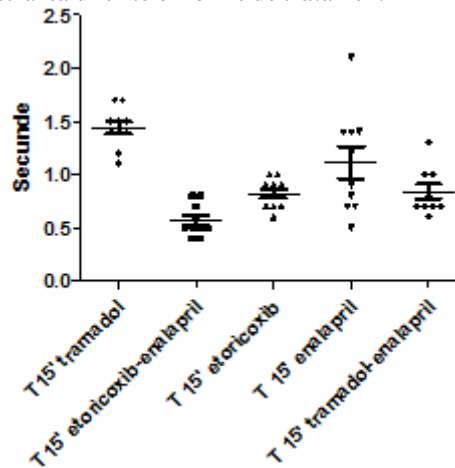
Pentru a analiza statistic corect și pentru a compara loturile studiate, am calculat diferența în secunde dintre timpii măsurați la momentele T15, T30, T60 respectiv T90 și momentul T0 (care reprezintă pentru fiecare animal propriul martor) al administrării tratamentului. Astfel, am obținut creșterea reală a rezistenței la stimulul nociceptiv.

La 15 minute de la administrarea tratamentului, efectul analgezic s-a instalat mai eficient la lotul de animale tratat cu Tramadol. Între acest lot și celelalte studiate există diferența statistică ($p < 0,05$) cu excepția lotului tratat cu Enalapril. Acest efect pe care le au cele 2 substanțe nu se potenează prin asociere, ci dimpotrivă se observă o diminuare a efectului analgezic. Observația este evidențiată și de calculul statistic.

Între loturile tratate cu Etoricoxib, Enalapril și Tramadol cu Enalapril nu există diferență statistică ($p > 0,05$).

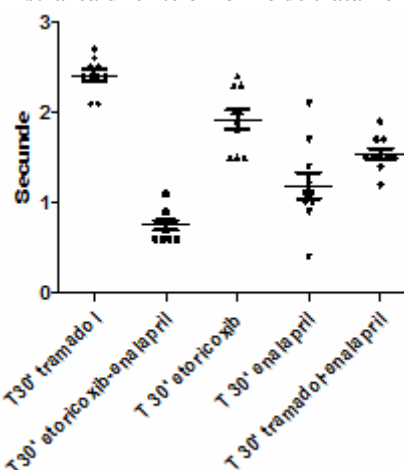
Din nou, asocierea Etoricoxibului cu Enalapril a scăzut potența analgezică a acestor preparate, efectul antinociceptiv minim evidențindu-se la această asociere (Fig. nr. 1).

Figura nr. 1. Variația efectului analgezic după 15 minute de la administrarea diferitelor forme de tratament



La 30 de minute după administrarea medicației tot lotul tratat cu Tramadol a rezistat cel mai lung timp de la expunerea la stimulul algic. Șoarecii premedicați cu Etoricoxib au avut un prag al durerii mai ridicat decât la 15 minute. Nu a existat diferență statistică între aceștia din urmă și șoarecii tratați cu asociere dintre Tramadol și Enalapril ($p > 0,005$). Lotul de animale tratate cu Enalapril au avut un punct nociceptiv mai apropiat de debutul stimulului algic, față de loturile expuse mai sus. Din nou, loturile tratate cu asocieri medicamentoase au prezentat o analgezie mai scăzută comparativ cu analgezicele administrate în monoterapie. Se observă din nou că Tramadolul are un efect analgezic mai bun (Fig. nr. 2).

Figura nr. 2. Variația efectului analgezic după 30 de minute de la administrarea diferitelor forme de tratament

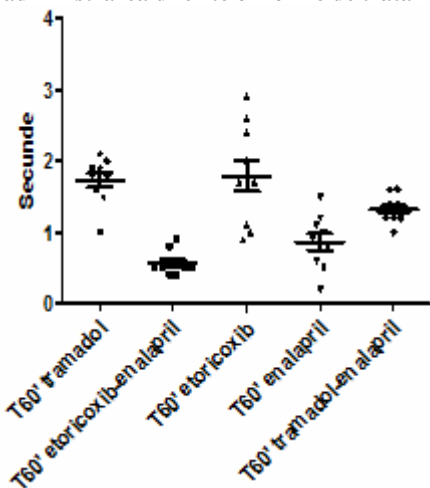


La 60 de minute după administrarea medicației, loturile tratate cu Tramadol și Etoricoxib au rezistat cel mai lung timp de la expunerea la stimulul algic. Totuși, trebuie subliniat faptul că animalele tratate cu Tramadol au prezentat un efect antinociceptiv mai scăzut față de măsurătoarea efectuată la timpul T 30. În schimb, lotul tratat cu Etoricoxib și-a menținut efectul analgezic constant cu măsurătoarea efectuată la timpul T 60 ($p > 0,05$). Spre deosebire de primii timpi, respectiv momentul T 90 în care am efectuat măsurătorile, când asocierea dintre Tramadol și Enalapril erau statistic inferioare din punct de vedere al efectului analgezic cu lotul tratat numai cu Tramadol,

ASPECTE CLINICE

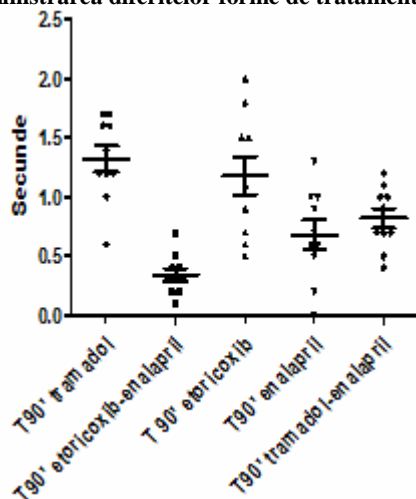
la momentul măsurătorii efectuate la momentul T 60 nu au existat diferențe statistice între cele 2 loturi. Pe de altă parte, între asocierea Etoricoxib și Enalapril, comparativ cu lotul tratat doar cu Enalapril s-a menținut un efect antinociceptiv mai bun pentru lotul tratat monoterapic. Loturile cu cel mai scăzut efect analgezic au fost reprezentate de loturile tratate cu Enalapril respectiv, asocierea dintre Enalapril și Etoricoxib, între care nu a existat diferență din punct de vedere statistic ($p < 0,05$) efectul antinociceptiv (Fig. nr. 3).

Figura nr. 3. Variația efectului analgezic după 60 de minute de la administrarea diferitelor forme de tratament



La 90 de minute după administrarea medicației, s-au menținut aceleași valori algebrice pe care le-am prezentat pentru momentul T90, cu excepția menționată mai sus legată de diferențele analgezice dintre Tramadol și lotul tratat cu Tramadol în asociere cu Enalapril. Trebuie subliniat că la timpul T90 al măsurătorii, lotul tratat cu asocierea medicamentelor Enalapril și Etoricoxib a fost singurul la care nu a apărut o diferență statistică cu propriul martor T90 în ceea ce privește efectul antinociceptiv (Fig. nr. 4).

Figura nr. 4. Variația efectului analgezic după 90 de minute de la administrarea diferitelor forme de tratament



CONCLUZII

Regimul de tratament cu Tramadol a avut cel mai eficient efect analgezic pentru toate măsurătorile efectuate, deși pentru măsurătorile de la T60 și T90, efectul său analgezic a fost egalat de Etoricoxib. Am observat o diminuare a efectului

analgezic atunci când am asociat Tramadolul, respectiv Etoricoxibul cu Enalapril. Între cele două asocieri mai eficientă a fost cea în care am administrat împreună Tramadol cu Enalapril la toate măsurătorile efectuate ($p < 0,05$), deși și lotul tratat cu Enalapril a avut un ușor efect analgezic pentru măsurătorile făcute la 15', 30', 60' și 90' comparativ cu timpul T0 ($p < 0,05$).

BIBLIOGRAFIE

1. Simmons D.L., Botting R.M., Hla T., Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition, *Pharmacol. Rev.* 56 (2004) 387–437;
2. Nussmeier N.A., Whelton A.A., Brown M.T., Langford R.M., Hoft A, Parlow J.L., Boyce S.W., Verburg K.M., Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery, *N. Engl. J. Med.* 352 (2005) 1081–1091;
3. McAdam B.F., Catella-Lawson F, Mardini I.A., Kapoor S., Lawson J.A., FitzGerald G.A., Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96 (1999) 272–277;
4. Van Doornum S., McColl G., Wicks I.P., Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 46 (2002) 862–873;
5. Belton O., Byrne D., Kearney D., Leahy A., Fitzgerald D.J., Cyclooxygenase-1 and -2-dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis, *Circulation* 102 (2000) 840–845;
6. Dogne J.M., Supuran C.T., Pratico D., Adverse cardiovascular effects of the coxibs, *J. Med. Chem.* 48 (2005) 2251–2257;
7. Martina S.D., Vesta K.S., Ripley T.L., Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor, *Ann. Pharmacother.* 39 (2005) 854–862;
8. Morel J, Berenbaum F, Signal transduction pathways: new targets for treating rheumatoid arthritis, *Joint Bone Spine* 71 (2004) 503–510;
9. Raffa R.B., Fridriechs E., Reimann W., et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of cation of tramadol, an atypical opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 260: 275–85.