

INTERACCIÓ TOLBUTAMIDA-PROPRANOLOL

Comunicació presentada el dia 18 de juny de 1970 pel doctor

SERGI ERILL

Profesor agregat al Departament de Farmacologia de la Universitat Autònoma
de Barcelona. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau

INTRODUCCIÓ

El problema de les interaccions medicamentoses gaudeix avui dia d'una ben merescuda popularitat. Hi ha nombrosos experiments i fets clínics que demostren clarament que un fàrmac pot modificar els efectes d'un altre, augmentant-los o disminuint-los. La utilització simultània de diversos medicaments pot donar lloc, doncs, a resultats sorprenents i, a vegades, lamentables.

Preocupats per aquests aspectes de la terapèutica, ens cridà l'atenció el fet que els malalts diabètics estan particularment exposats a una polifarmàcia, car a la possible terapèutica farmacològica de llur malaltia de base s'hi afegeix moltes vegades la que requereix el tractament d'alguna de les complicacions. En aquest ordre d'idees, creguérem que l'estudi de l'efecte del propranolol —un fàrmac de reconeguda importància en la terapèutica cardiovascular— sobre l'acció hipoglicèmica de la tolbutamida podia tenir interès pràctic. D'altra banda, hi havia també motivacions de caire teòric: hom sap avui que l'adrenalina actua, mitjançant un mecanisme α -adrenèrgic, com un inhibidor de la secreció d'insulina, i a través d'un mecanisme β -adrenèrgic, com un estimulador d'aquesta secreció^{3, 4}. Com que l'acció hipoglicèmica de la tolbutamida sembla fonamentalment deguda a un estímul de la secreció d'insulina, hi havia la possibilitat que aquest fàrmac actués mitjançant un mecanisme β -adrenèrgic. En aquest cas, la seva acció hipoglicèmica seria bloquejada pel propranolol.

MATERIAL I MÈTODES

Hom treballà amb conills albins de Nova Zelanda. Abans de començar els experiments pròpiament dits calgué determinar quina era la dosi de propranolol capaç d'induir un bloqueig β complet en el conill. Com a paràmetre per a estudiar aquest aspecte fou escollida la taquicàrdia induïda pel β -estimulant isoproterenol. Aquest fàrmac, a dosi de 3 $\mu\text{g/kg}$ per via intravenosa, provoca en el conill normal una marcada taquicàrdia,

fàcilment evidenciable en el registre electrocardiogràfic. En una sèrie preliminar d'experiments hom va poder trobar que una dosi de 5 mg/kg de propranolol, administrada per via subcutània a intervals d'una hora, inhibia totalment la resposta taquicarditzant a l'isoproterenol en el conill.

En l'estudi pròpiament dit hom utilitzà tres grups, de set conills cada un. El pes mitjà dels animals era de 2,8 kg i tots foren sotmesos a un dejuni de 16 hores, abans de l'experiment. Les condicions experimentals foren les següents:

Grup 1. — Injecció de tolbutamida per via intravenosa.

Grup 2. — Tractament amb propranolol i injecció de tolbutamida per via intravenosa.

Grup 3. — Tractament amb propranolol i injecció de sèrum fisiològic per via intravenosa.

Abans de la injecció de tolbutamida (100 mg/kg), o de sèrum fisiològic, i al cap de 30, 60, 120 i 240 minuts, hom obtingué mostres de sang per punció de l'artèria principal de l'orella.

La taxa de glucosa sanguínia fou mesurada amb un autoanalitzador Technicon, mitjançant la tècnica del reactiu de ferrocianur.

La segona part de l'estudi, de la qual aquest treball és només una comunicació preliminar, fou destinada a la investigació del metabolisme de la tolbutamida en el conill. En un grup de vuit conills (de 2,6 kg de pes mitjà) hom determinà la vida mitjana plàsmica de la tolbutamida després de la injecció intravenosa de 75 mg del fàrmac (en forma de solució aquosa de la seva sal sòdica). Els nivells plàsmics de tolbutamida, al cap d'1, 4 i 6 hores de la injecció, foren mesurats per fotolorimetria, seguint el mètode de Springler (extracció amb acetat d'amil i lectura fotolorimètrica després de tractament amb 2, 4, dinitrofluorobenzè). La vida mitjana plàsmica fou calculada pel mètode dels quadrats mínims, amb l'ajut d'una Olivetti Programma 101.

RESULTATS

Els valors de la glicèmia en els diversos casos es mostren a la taula I. Tal com es pot apreciar, el descens de la glicèmia produït per l'administració intravenosa de tolbutamida és el mateix en els animals tractats amb propranolol que en els animals control. D'altra banda, l'administració de propranolol sol no exerceix cap efecte significatiu sobre els valors de la glicèmia. Pel que respecta a la vida mitjana plàsmica de la

TAULA I

Valors de glucosa sanguínia, en mg %, en el conill, al cap de 30, 60, 120 i 240 minuts de la injecció de 100 mg/kg de tolbutamida per via intravenosa

	Abans	30 min.	Al cap de		
			60 min.	120 min.	240 min.
Grup 1 (tolb. sola)	85 ± 5	76 ± 6	64 ± 5	57 ± 3	53 ± 4
Grup 2 (tolb. + prop.)	92 ± 3	82 ± 5	64 ± 6	58 ± 6	59 ± 5
Grup 3 (prop. + s. fisiol.)	93 ± 2	92 ± 4	92 ± 4	92 ± 3	90 ± 3
valors ± error estàndard					

tolbutamida, els valors obtinguts es mostren a la taula II. Tal com hom pot verificar, les variacions entre els animals són notables.

DISCUSSIÓ

Els nostres resultats respecte als valors de la glicèmia en el conill, després de la injecció intravenosa de tolbutamida, es mostren d'acord amb les dades obtingudes per altres autors en aquesta espècie animal. El fet que el tractament amb propranolol no modifiqui la corba de glicèmia postolbutamida sembla indicar que l'acció hipoglucemiant d'aquesta no s'exerceix a través de mecanismes adrenèrgics. Tanmateix, ha aparegut recentment un treball¹ en què s'indica que el pre-tractament amb propranolol és capaç d'inhibir en un 50 % l'alliberament d'insulina induïda per la tolbutamida, en el ratolí. El fet que aquests resultats siguin trobats en una altra espècie animal, precisament en la qual la resposta a la tolbutamida és una mica particular, no invalida els nostres resultats, però sí que indica la necessitat d'uns estudis més complexos sobre aquests aspectes.

Finalment, bé que hem mostrat que el tractament previ amb propranolol no modifica la resposta hipoglucemiant immediata a la tolbutamida, almenys en el conill, hi cap sempre la possibilitat d'una interferència amb mecanismes de regulació que, amb tota probabilitat, exerceixen un

TAULA II

Vida mitjana plàsmica de la tolbutamida en el conill. Mètode de Spingler i càlculs segons la tècnica dels quadrats mínims

Animal núm.	Vida mitjana (en hores i fraccions decimals)
1	5,6
2	4,8
3	8,0
4	5,1
5	7,4
6	5,3
7	6,8
8	5,7
Mitjana $\pm$ error estàndard	$6,1 \pm 0,4$ hores

paper important en el retorn de les xifres de glicèmia als valors normals després de la injecció de tolbutamida. La utilització del propranolol en malalts diabètics exigeix, doncs, si més no, vigilància i prudència.

BIBLIOGRAFIA

1. BRESSLER, R., VARGAS, M. i BRENDAL, K. — *Studies on the role of adenylcyclase in insulin secretion*. «Arch. Internal Med.», 123: 248-251 (1969).
2. MIRSKY, A. i GITELSON, S. — *Comparison of the hypoglycemic action of tolbutamide in the fowl and other species*. «Endocrinology», 61: 148-152 (1957).
3. PORTE, D., Jr. — *A receptor mechanism for the inhibition of insulin release by epinephrine in man*. «J. Clin. Invest.», 46: 86-94 (1967).
4. PORTE, D., Jr. — *Beta adrenergic stimulation of insulin release in man*. «Diabetes», 16: 150-155 (1967).