

**LES CORBES EFECTE/TEMPS I LLUR IMPORTÀNCIA
EN LA RECERCA FARMACODINÀMICA**

Comunicació presentada el dia 15 de desembre de 1966 per

ANTONI ESTEVE

Membre de l'Institut d'Estudis Catalans

i

JOSEP LAPORTE

Professor adjunt de Farmacologia a la Facultat de Medicina
de Barcelona

Els progressos de la Farmacologia, tan evidents en el terreny pràctic de la Terapèutica medicamentosa, són possibles en part gràcies a la sistematització teòrica dels seus principis generals i a l'aplicació d'aquests principis a l'estudi dels nous medicaments. Són extraordinàriament nombrosos els exemples que podríem posar per tal de demostrar aquests fets elementals. Avui, però, ens volem limitar a remarcar la importància d'un fet tan simple com és de prendre en consideració el factor temps en estudiar els efectes d'una determinada substància.

Un dels principis generals de la farmacodinàmia, introduït ja per DARIES l'any 1776, ens diu que molt sovint hi ha una relació quantitativa entre

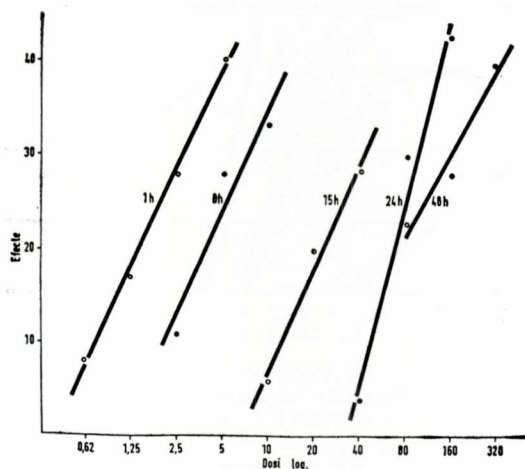


FIG. 1. — Corbes dosi/efecte del 141-E sobre el TSM del conill, obtingudes a temps diferents. Hom pot apreciar com els efectes són cada vegada més petits —desplaçament de les corbes cap a la dreta— a mesura que la segona determinació del TSM és feta més tard

la dosi administrada d'una determinada substància i la magnitud dels efectes observats a l'organisme. La forma i d'altres característiques de les corbes que, d'una manera gràfica, expressen aquestes relacions, ens permeten d'orientar-nos sobre la natura de l'acció del producte. Ara: tanta impor-

tància té també moltes vegades l'estudi dels efectes produïts per una dosi constant d'un medicament a temps diferents. Aquesta relació efecte/temps —potser menys coneguda— ens permet molt sovint de fer-nos una idea del mecanisme d'acció del producte investigat, ja que és evident que quan la màxima intensitat de l'efecte coincideix amb el moment en què els nivells de la droga són més elevats, hom pot admetre una acció directa, mentre que quan els efectes màxims es presenten amb un cert retard en relació amb els nivells orgànics cal admetre un tipus d'acció indirecta.

Un bon exemple d'això que acabem d'assenyalar, el trobem en les relacions dosi/efecte/temps que hem trobat amb el producte p-dihidroxibenzè sulfonat de dietilamina, ciclonamina o 141-E⁴. Fa un quant temps tinguérem ocasió d'ocupar-nos en aquesta mateixa tribuna² d'aquesta substància que, com és sabut, té la propietat d'escurçar el temps de sagnia mitjà del conill. Recordem només, breument, que fem la determinació d'aquesta

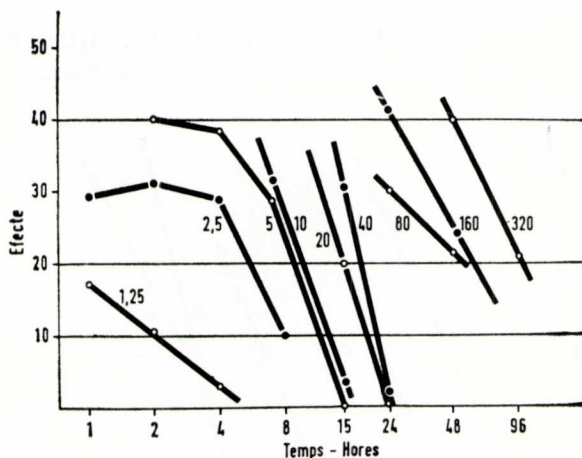


FIG 2. — Corbes temps/efecte de diverses dosis de 141-E. Les tres línies horitzontals indiquen, respectivament, de dalt a baix, l'efecte màxim obtenible (40 per 100), l'efecte mitjà (20 per 100, és a dir, la dosi eficaç 50 per 100 o de 50), i el nivell a partir del qual els efectes poden ésser considerats com a significatius (10 per 100)

constant pel mètode de Roskam lleugerament modificat³ i que tots els resultats representen la mitjana de sis determinacions efectuades en altres tants conills. A la figura 1 podem veure com al cap d'una hora d'haver administrat, per via intravenosa, dosis diferents de 141-E hom observa efectes —és a dir, disminucions del TSM— proporcionals a la quantitat de producte injectat. Recordem també que hi ha un efecte maximal situat entorn d'un 40 per cent de descens del TSM inicial. Ara: quan la segona

determinació és portada a terme a temps més allunyats del moment de l'administració del 141-E, els efectes observats són cada vegada més petits, tal com hom pot comprovar a la mateixa figura. Però aquests resultats poden ésser representats d'una altra manera: a la figura 2 representem també a les ordenades l'efecte, però a les abscisses hi posem el temps en lloc de les dosis. Així podem veure com les corbes representatives de cada una de les dosis assajades tarden cada vegada més a baixar, a mesura que aquelles són més grans. A partir d'aquesta mateixa figura hom pot determinar, per cada dosi, el temps eficaç 50 per cent, és a dir, el temps durant el qual el descens del TSM és com a mínim del 20 per cent (meitat de l'efecte màxim possible o ET 50). A la taula I hem representat aquests paràmetres.

| DOSI mg/kg | ET 50 hores |
|---------------|----------------|
| 2,5 | 5,24 |
| 5,- | 8,30 |
| 10,- | 9,40 |
| 20,- | 15,- |
| 40,- | 18,- |
| 80,- | 52,- |
| 160,- | 60,- |
| 320,- | 98,- |

TAULA I. — Temps durant el qual diferents dosis de 141-E exerceixen un efecte que com a mínim és igual a la meitat del màxim possible

L'anàlisi de la intensitat dels efectes per cada dosi és també molt interessant quan prenem en consideració el període de temps immediatament posterior a l'administració del 141-E. A la figura 3 hom pot comprovar que, malgrat que la via d'administració és la intravenosa, els efectes màxims no són immediats, sinó que tarden una o dues hores a presentar-se. Sembla, doncs, que no hi hagi un paral·lelisme entre nivells del producte en sang i intensitat dels efectes, suposició confirmada pels treballs de MARRIGNAN⁵. En efecte, aquest investigador de Montpeller ha fet una sèrie de determinacions de 141-E a la sang del conill valent-se d'un producte marcat amb un carboni radioactiu —tècnica delicada però imprescindible en aquest cas, ja que hom no coneix procediments més senzills per a fer aquestes determinacions del 141-E en líquids biològics. Els resultats obtin-

guts per MARIGNAN demostren que, tal com succeeix amb molts d'altres medicaments, el 141-E, després de la seva administració per via intravenosa, desapareix de la sang de forma exponencial. A la figura 4 hom pot veure una representació gràfica d'un dels resultats de MARIGNAN sobreposada a la corba indicadora de la intensitat dels efectes, durant el mateix període de temps, per una dosi igual de 141-E (5 mg/kg): quan els efectes del pro-

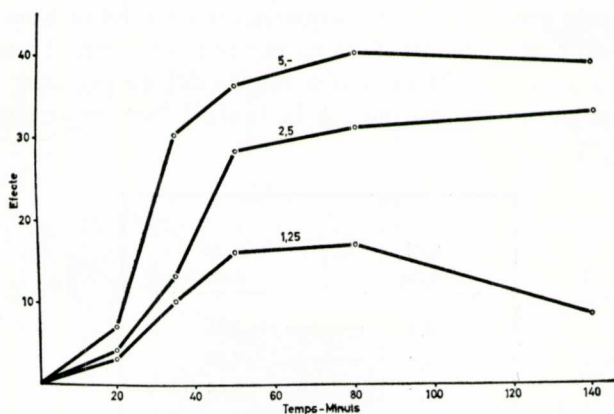


FIG. 3. — Corbes temps/efecte de tres dosis diferents de 141-E durant el període immediatament posterior a llur administració. Malgrat que aquesta ha estat feta per via intravenosa, l'efecte màxim no és immediat

ducte comencen d'ésser evidents, els nivells de 141-E en sang baixen de manera molt marcada, i quan els efectes arriben al màxim, a la sang hi resta poc més d'un 10 per cent de la quantitat de 141-E que hi havia inicialment.

De totes aquestes experiències hom pot treure'n unes conclusions evidents: 1) el 141-E tarda un cert temps a produir els seus efectes màxims, i quan aquests apareixen, la quantitat que en resta a la sang és molt reduïda; 2) quan les dosis administrades de 141-E són molt elevades, els efectes sobre el TSM són molt persistents i hom pot acceptar que són encara molt notables quan —al cap de dos o tres dies de l'administració del producte— a l'organisme ja no hi ha pràcticament 141-E. Tot això ens fa pensar que els efectes del 141-E no són exercits d'una manera directa, sinó que són la conseqüència d'una acció sobre un factor o element que normalment intervé en el mecanisme de l'hemostàsia. Des d'un punt de vista farmacodinàmic, l'acció del 141-E podria ésser també interpretada, de manera alternativa, admetent que a l'interior de l'organisme és transformat en un metabolit actiu. Però no tenim cap prova a favor d'aquesta

interpretació; al contrari, els resultats de MARIGNAN parlen en contra d'aquesta possibilitat. Per tant, creiem molt possible que ens trobem davant un cas semblant, en certa manera, al de la reserpina, substància els efectes de la qual són en gran part deguts, com hom sap molt bé, a la seva acció bioquímica consistent en una deplecció dels dipòsits orgànics d'amines biògenes. BRODIE¹ ha batejat aquest tipus d'acció farmacològica amb el nom de *hit and run*, és a dir, «pega i fuig». El 141-E, doncs, segons aquesta interpretació, actuaria sobre un determinat factor, segurament alliberant-lo a partir de les plaquetes, i els seus efectes serien la conseqüència d'aquesta alliberació. Això ens explicaria tant la lentitud en l'aparició de l'efecte

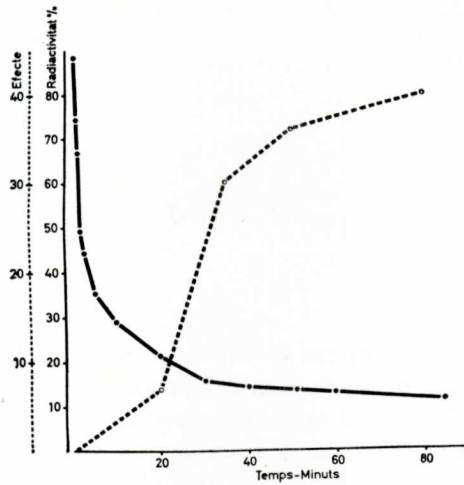


FIG. 4. — Comparació entre nivells de 141-E en sang de conill i eficàcia d'una dosi idèntica, per via intravenosa, en el mateix animal. No hi ha un paral·lelisme entre els dos valors

màxim com la persistència d'aquests efectes molt temps després de la desaparició del producte de l'interior de l'organisme.

Altres tipus d'experiències ens han de confirmar o negar aquesta hipòtesi. Però allò que volíem fer ressaltar en aquesta ocasió és com la simple observació dels efectes d'un producte a temps diferents —és a dir, l'establiment d'unes corbes efecte/temps— ens pot orientar sobre la manera d'actuar d'un determinat producte.

BIBLIOGRAFIA

1. BRODIE, B. B. — *Distribution and fate of drugs therapeutic implication a Absorption and distribution of drugs*. Editat per T. B. Bins (E. & S. Livingstone Ltd., Edimburgh and London, 1964).
2. ESTEVE, A.; LAPORTE, J. — *Interaccions entre dextrà i ciclonamina*. «Treballs de la Societat Catalana de Biologia», 20: 109-119, 1966.
3. LAPORTE, J. — *Au sujet de l'essai pharmacologique des hémostatiques*. «Chemotherapie», 3: 62-80, 1961.
4. LAPORTE, J. — *Dicynone et temps de saignement moyen du lapin*. Colloque international sur actions et effets de la dicynone (141-E). Barcelona, octubre 1966 (en premsa).
5. MARIGNAN, R. — *Étude de l'épuration sanguine et de l'élimination urinaire de la dicynone marquée*. «Colloque international sur actions et effets de la dicynone (141-E)» Barcelona, octubre 1966 (en premsa).

DISCUSSIÓ

Dr. G. LLOVERAS

El metge moltes vegades cau en la temptació fàcil de sobrevalorar una mica tot el que passa a la sang. Al capdavant, la major part dels drames fisiològics, fisiopatològics i terapèutics succeeixen a l'interior de la cèl·lula, però pel fet que el metabolisme tissular és una cosa difícilment assequible i, en canvi, l'anàlisi de la sang és cosa que el metge té més a mà, peca en fer unes muntanyes d'esquemes patogènics o terapèutics basats en el que succeeix a la sang quan, en realitat, això pot ésser causa d'error. Posaré dos exemples concrets. Un d'ells, el problema de la glucèmia. Ha estat sobrevalorada quant a dada incontrovertible que ens pugui donar idea del veritable estat biològic del diabètic, perquè una mateixa glucèmia no representa el mateix segons el tipus de malalt, ja que moltes vegades la hiperglucèmia representa un esforç de l'organisme per salvar un metabolisme energètic que està en dèficit i, en canvi, altres vegades és ja l'expressió directa, patògena, d'un mecanisme de contraregulació pertorbat. Si pensem en el que passa dins la cèl·lula i no en el que passa a la sang, no ens estranyarem que de vegades clínicament un malalt pugui estar amb símptomes hipoglucèmics quan la sang no ens mostra cap hipoglucèmia.

Un altre exemple. Ara que és moda parlar de *feed-back* com a mecanisme de regulació, és fàcil de dir: les hormones hipofisàries són estimulades o frenades segons el nivell en sang de l'hormona subjacent. Avui en dia

s'ha vist que el gran mecanisme de regulació no és el que passa a la sang, sinó el que passa a la perifèria metabòlica, car no està regulada per la tiroxinèmia, sinó pel que s'esdevé a l'hipotàlem en la degradació de la tiroxina. Això té una valor extraordinària perquè diu al metge: el que passa a la sang és fàcil de veure, però de cap manera no pot donar una idea clara del que succeeix en aquell organisme. I quant a terapèutica, segons el que ha estat dit en aquesta comunicació, molt sovint quan ens donen el nivell en sang d'un medicament com a base claríssima del moment màxim de concentració, no és suficient per a saber la seva possible utilitat pràctica.

Dr. LAPORTE

En terapèutica ens trobem veritablement amb molts casos com els que el doctor LLOVERAS diu. S'ha parlat molt de l'interès dels nivells en sang dels antibiòtics per el tractament de les malalties infeccioses. En aquest cas pesa, evidentment, la quantitat de l'antibiòtic present per tal que actui favorablement. D'altres vegades, però, el que té importància no és pas la quantitat en sang, sinó la que hi ha present en el teixit infectat; és a dir: si trobem que la penicil·lina és poc activa en un àntrax és perquè no hi arriba malgrat haver-hi un bon nivell a la sang. Quan la infecció està localitzada al pulmó, potser és més important la quantitat d'antibiòtic present en el teixit pulmonar o en l'espüt. Podríem fer moltes consideracions sobre aquest punt, però em sembla que ja és suficient.