

STUDIUL ACŢIUNII CODEINEI ASUPRA ACTIVITĂŢII UNOR ENZIME SERICE MAI IMPORTANTE

Julia Viorica Kovács, dr. V. Bota, Viorica Moga, Sára Ádám

Codeina este o substanţă medicamentoasă frecvent folosită datorită acţiunii sale inhibitoare asupra centrului tusogen bulbar, cât şi datorită acţiunii sale analgezice. Deoarece este metabolizată în cea mai mare parte la nivelul ficatului codeina îl poate influenţa chiar şi în doze uzuale, terapeutice, asemănător altor droguri (1). Astfel, acţiunea codeinei se poate manifesta prin modificarea activităţii enzimelor hepatice, cât şi serice, datorită variaţiei gradului de eliberare a enzimelor din celulele hepatice în plasmă. Numeroase studii arată modul în care este influenţată activitatea enzimatică de către anumite medicamente (2, 3, 4, 5, 6). Leziunile uşoare hepatice, care stau la baza creşterii activităţii transaminazelor, sînt provocate de administrarea unor medicamente ca: pirazinamida, azaserina (9), salicilaţii (10). În unele cazuri s-a putut constata o ridicare a activităţii enzimelor serice şi după administrarea de opiaceea (11, 12, 13).

Deşi codeina este folosită frecvent, acţiunea ei asupra activităţii enzimice nu a fost încă studiată. În lucrarea de faţă ne-am propus să urmărim efectul codeinei administrate în doze mici, într-o perioadă mai lungă, asupra unor enzime serice mai importante: LDH, GOT, GPT, aldolaza, fosfataza alcalină, colinesteraza.

Material şi metodă

S-au efectuat experienţe pe 80 de şobolani albi Wistar, de greutate medie de 160 g, împărţiţi în două grupe, de câte 6 loturi. Grupei animalelor de experienţă li s-a administrat intraperitoneal zilnic o doză de 8 mg/kg corp de codeină, timp de o lună, iar grupei martor i s-a injectat ser fiziologic într-un volum egal cu volumul soluţiei de codeină administrată animalelor de experienţă. Cele 6 loturi de animale au fost sacrificate prin sîngerare, cu secţionarea venei jugulare, la 4, 24, 48 de ore, respectiv la 10, 20, 30 de zile după prima administrare de medicament. Din serul singelui recoltat s-au făcut determinările de activitate enzimatică.

Lactatdehidrogenaza a fost determinată după *Lindy și Konttinen* (14, 15, 16, 17.) glutamicooxalaceticotransaminaza și glutamicopiruvicotransaminaza după *Reitman și Fränkel* (18), colinesteraza după *Hestrin* (19), *Huerga, Yesinick și Popper* (20), aldolaza după *Tovarniĳki-Volniskaia* (21), iar fosfataza alcalină după *Bodanski* (22).

Rezultate și discuții

Rezultatele obținute pentru activitatea acestor enzime serice la animalele tratate și în paralel pentru cele netratate, precum și diferența activității dintre cele două grupe de animale sint trecute în tabelul nr. 1. Graficele nr. 1, 2, 3, 4, 5 și 6 prezintă variația diferenței de activitate a enzimelor cercetate în funcție de timp.

Figura nr. 1 arată variația activității LDH, care la 4 ore după administrare se ridică brusc, menținându-se la același nivel și după 24 de ore. Peste 48 de ore se observă o scădere pronunțată, urmată de o ușoară creștere după 10 zile și apoi de scăderea treptată spre valori normale.

Diferențele maxime de activitate la 4 și la 24 de ore reprezintă o dublare a activității față de valoarea determinată în cazul animalelor netratate, în timp ce diferența maximă observată după 10 zile de tratament este reprezentată de creșterea cu aproximativ 50 % față de valoarea normală.

Figura nr. 2 prezintă variația activității glutamicooxalaceticotransaminazei, care este maximă după 24 de ore, prezentând apoi imediat o tendință de scădere, iar normalizarea are loc după a 30-a zi de tratament. Diferența maximă se caracterizează prin creșterea cu 60 % a activității acestei enzime la animalele tratate, față de valorile măsurate pentru animalele netratate.

Variația activității GPT (fig. nr. 3) atinge valoarea maximă după 48 de ore de la prima administrare, urmată de scăderea treptată a activității spre normalizare.

Diferența maximă a activității GPT are loc prin creșterea cu aproximativ 90 % a valorii la animalele tratate, față de cele netratate.

Activitatea aldolazei (fig. nr. 4) variază de asemenea, prezentând două valori maxime la 4 ore și după 48 de ore de la prima administrare, urmată apoi de o scădere mai bruscă a activității până la a 10-a zi, după care scade în continuare spre valori normale. Ambele creșteri maxime corespund la aproximativ dublul valorii măsurate la animalele netratate.

Precum reiese din figura nr. 5, activitatea colinesterazei crește la valoare maximă după 4 ore de la prima administrare, prezentând în continuare o scădere, apoi un nou maxim la a 10-a zi de administrare, după care scade spre normalizare. Primul maxim poate fi caracterizat printr-o creștere cu aproximativ 70% a activității acestei enzime față de animalele martor, în timp ce al doilea maxim printr-o creștere cu aproximativ 6% peste nivelul activității normale.

Variația activității fosfatazei alcaline (fig. nr. 6) prezintă un maxim după 48 de ore, urmat de o scădere lentă în primele 10 zile, și de o scădere mai marcată până la a 30-a zi, tâzind spre normalizare. Maximul atins după 48 de ore corespunde creșterii activității acestei enzime peste dublul valorii observate la animalele netratate.

Prin analiza datelor tabelului nr. 1 se poate constata următoarea ordine de sensibilitate a enzimelor, studiate la codeina administrată în doze mici: fosfataza alc. > LDH > aldolaza > GPT > GOT > colinesteraza.

În afecțiunile ficatului are o deosebită importanță raportul GOT/GPT din ser. În condiții normale GOT seric uman are valori puțin mai mari în comparație cu GPT, încît raportul este supraunitar. Precum au arătat unii autori (23, 24, 25, 8, 9, 10) în cazul afecțiunilor ușoare hepatice administrarea anumitor medicamente produce creșterea transaminazelor serice, evi-

IULIA VIORICA KOVACS ȘI COLAB.: STUDIUL ACȚIUNII CODEINEI
ASUPRA ACTIVITĂȚII UNOR ENZIME SERICE MAI IMPORTANTE

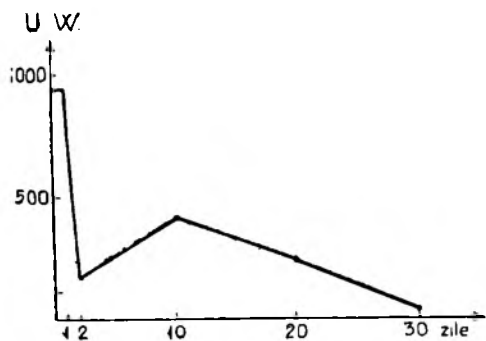


Fig. nr. 1

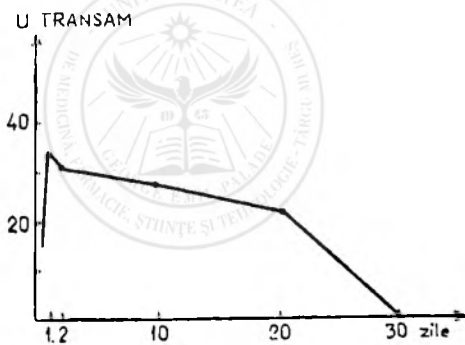


Fig. nr. 2

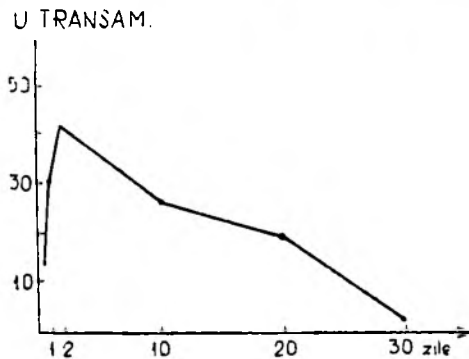


Fig. nr. 3

IULIA VIORICA KOVACS ŞI COLAB.: STUDIUL ACŢIUNII CODEINEI
ASUPRA ACTIVITĂŢII UNOR ENZIME SERICE MAI IMPORTANTE

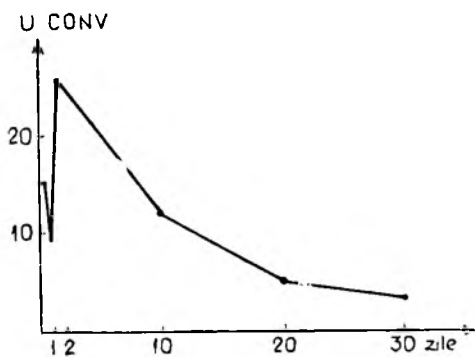


Fig. nr. 4

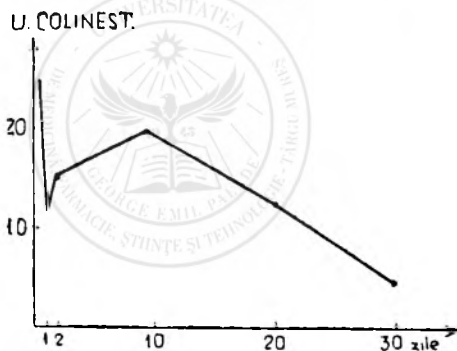


Fig. nr. 5

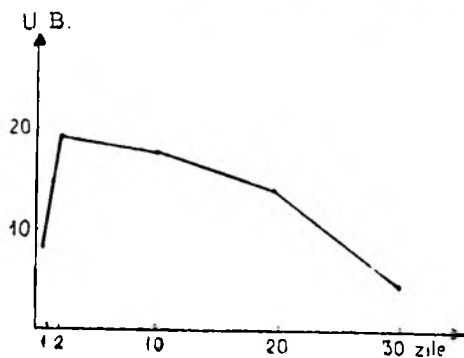


Fig. nr. 6

Tablea nr. 1

Variatia activității unor enzime serice mai importante sub acțiunea administrării codinei în doza de 8 mg/kg corp/24 ore în funcție de durata tratamentului

Enzima	La 4 ore după prima adm.		Diferența	La 24 ore după prima adm.		Diferența	La 48 ore după prima adm.		Diferența	La 10 zile după prima adm.		Diferența	La 20 zile după prima adm.		Diferența	La 30 zile după prima adm.		Diferența
	T.	NT.		T.	NT.		T.	NT.		T.	NT.		T.	NT.		T.	NT.	
LDH	1890	945	945	1890	945	945	2230	2060	170	1256,8	850	406,8	918,8	680	239,8	1606,5	1568	38,6
GOT	91,5	76	15,5	83,75	50,5	33,25	95	64	31	68	41	27	59	37,5	21,5	68	68	0
GPT	64,25	51	13,25	77	46,5	30,5	87	46	41	54	31	26,5	56	36	20	49,5	46,5	3,0
Aldolaza	34,13	18,7	15,43	40	30,33	9,67	61	35,25	25,75	50,5	38	12,5	81,5	76	5,5	65,8	62	3,8
Colin-esteraza	367,5	342,5	25	379	367	12	370	355	15	312,5	292,5	20	392,4	380	12,4	380	375	5
Fosfa-taza alcalină	28,6	20,4	8,2	31	18	13	34,6	15,45	19,15	33,4	15,4	18	40,1	26	14,1	50,4	45,55	4,85
GOT GPT	1,48	1,49		1,09	1,08		1,09	1,41		1,26	1,49		1,05	1,04		1,37	1,48	

T = tratat

NT = netratat

dențiată prin creșterea mai pronunțată a GPT decît a GOT, raportul lor rămînînd tot timpul supraunitar. În urma tratamentului cu codeină se poate constata că valorile activității acestor enzime nu depășesc mai mult decît de două ori valorile normale.

În cursul experiențelor noastre pe șobolani am constatat o creștere maximă mai mare a GPT, decît a GOT, raportul lor fiind de asemenea supraunitar în tot timpul tratamentului. Se observă o diferență în revenirea la normal a celor două transaminaze, întrucît GPT rămîne crescut timp mai îndelungat.

După cum se observă din constelația enzimatică privitoare la sensibilitatea enzimelor studiate, fosfataza alcalină prezintă creșterea cea mai marcată. Această constatare este în concordanță cu datele din literatură, care au arătat că într-o serie de intoxicații medicamentoase creșterea transaminazelor serice este în general mai redusă decît creșterea fosfatazelor alcaline.

Creșterea activității aldolazei la animalele tratate arată că administrarea de codeină influențează și metabolismul glucidic, mai ales în primele zile după începerea tratamentului.

Creșterea activității LDH, observată de noi, s-ar putea explica prin perturbarea metabolismului energetic sub acțiunea codeinei, ca urmare a unei ușoare stări de hipoxie celulară.

În cursul experiențelor noastre s-a pus în evidență o creștere nesemnificativă a activității colinesterazei, ceea ce ne permite să tragem concluzia că tratamentul cu codeină nu are o influență deosebită asupra activității acestei enzime.

După a 10-a zi de tratament se observă tendința de revenire la valorile normale ale activității tuturor enzimelor studiate, deși administrarea medicamentului se face în continuare. Acest fapt pare să fie dovada unei eventuale toleranțe față de codeină, ce se instalează la șobolanii tratați.

Sosit la redacție: 24 martie 1972

Bibliografie

1. MIHĂILESCU N., KÖPPICK F., KLEIN S., STRAINU VIORICA: *Viața Med.* (1968), 15, 10; 2. MOGOS GH.: *Viața Med.* (1965), 12, 18; 3. FODOR O., BARBARINO F., GRIGORAȘ D.: *Stud. și cercet. de bioch.* (1966), 9, 3, 325; 4. BENHAMON I. P., BERTHELOT P., FAUVERT R.: *Rev. Prat.* (1962), 12, 6, 583; 5. CEAUȘU E. M., TORJESCU V.: *Viața Med.* (1967), 4, 263; 6. NEUMANN M.: *Presse Méd.* (1970), 78, 44, 1938; 7. MORISSEY J. F., RUBIN R. C.: *Amer. Rev. resp. Dis.* (1959), 80, 855; 8. MASON J. H., WROBLEWSKI F.: *Arch. intern. Med.* (1957), 99, 245; 9. MANSO C., TARANTA A., NYDICK I.: *Proc. Soc. exp. Biol.* (1956), 93, 84; 10. DRIVSHOLM A. A., MADSEN S.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* (1961), 13, 442; 11. BERK J. E., HARRIS H., PRINGLE B.: *Gastroenterology* (1960), 39, 702; 12. FOULK W. T., FLEISCHER G. A.: *Proc. Mayo Clin.* (1957), 32, 405; 13. PETERSEN V. P.: *Acta Med. Scand.* (1959), 164, 131; 14. LINDY S., KONTTINEN A.: *Clin. Chim. Acta* (1966), 14, 615; 15. LINDY S., KONTTINEN A.: *Am. Journ. Cardiol.* (1967), 19, 563; 16. KONTTINEN A., LINDY S.: *Clin. Med. Scand.* (1967), 16, 377; 17. KONTTINEN A., LINDY S.: *Acta Med. Scand.* (1967), 181, 513; 18. REITMAN S., FRÄNKEL S.: *Am. J. Clin. Path.* (1957), 28, 56; 19. HESTRIN S.: *J. Biol. Chem.* (1949), 180, 249; 20. J. DE LA HUERGA, YESINICK CH., POPPER H.: *Amer. J. Clin. Pathol.* (1952), 22, 1126; 21. TOVARNICKI-VOLNISKAJA: *Bul. M.S.P.S.* (1959), 11, 8, 14; 22. BODANSKY M.: *J. Biol. Chem.* (1933), 101, 93; 23. WROBLEWSKI F. J. S. LA DUE: *Proc. Soc. exp. Biol.* (1955), 90, 210; 24. FAZAKAS A. G., RENGEI B.: *Canad. J. of Biochem.* (1960), 38, 899; 25. JANOTA I., WINCEY C. W., SANDIFORD M., SMITH M. J.: *Nature* (1960), 185, 935.