

CONTRIBUȚII LA STUDIUL EFECTULUI ANALGEZIC ȘI AL TOXICITĂȚII CLORHIDRATULUI DE CODEINĂ ASOCIAT CU CLORHIDRAT DE ETILMORFINĂ

Sára Adám, Rodica Țibrea, dr. Elisabeta Rácz Kotilla

Implicațiile rezultate din administrarea medicamentelor — ca urmare a numeroaselor și variatelor efecte secundare ale lor — au constituit, în special în perioada ultimelor decenii, o importantă preocupare atât pentru clinicieni, cât și pentru farmacologi.

Cunoașterea insuficientă a mecanismelor de acțiune, omiterea luării în considerație a efectelor secundare nocive, neglijarea toleranței individuale, utilizarea abuzivă și fără control a medicamentelor, toate acestea adeseori cauzează agravarea stării sănătății bolnavului.

Ponderea acestei probleme este reflectată în numeroase studii apărute în presa medicală (1, 2, 7, 8, 14).

În ultimii ani s-au făcut numeroase cercetări în vederea obținerii de preparate medicamentoase cu fenomene secundare reduse și toxicitate scăzută prin asocierea a diferite medicamente în doze mici, ceea ce duce la diminuarea incidenței efectelor toxice, fără scăderea intensității acțiunii sau acțiunilor principale ale medicamentului de bază (16).

În cercetările noastre ne-am oprit asupra a doi derivați ai morfinei: clorhidratul de codeină și clorhidratul de etilmorfină. Aceste substanțe figurează ca ingrediente în mai multe prescripții medicale, fie cu efect cardinal (analgezic, antitusive), fie cu efect de potențare.

Cercetările întreprinse de *Friebel* și *Kuhn* (4) dovedesc că la utilizarea codeinei fosforice se dezvoltă toleranța atât la efectul analgezic, cât și la cel antitusive. Această stare de adaptare caracteristică, manifestată printr-o reacție mai puțin intensă la administrarea unei cantități egale de substanță, creează necesitatea de a mări doza pentru a se obține același efect, favorizând astfel incidențele datorite efectelor toxice. Dar paralel se constată și o hipersensibilitate față de efectele excitante ale substanței (efect bronhoconstrictor, convulsii clonice etc.). Efectul bronhoconstrictor al codeinei a fost confirmat și prin cercetări efectuate *in vitro* (12).

Efectele excitante pot fi intensificate prin metilcodeină (ambele grupări hidroxilice ale morfinei sînt metilate), adeseori prezentă ca impuritate a codeinei obținute prin metilarea morfinei (11). Se știe că integritatea ambelor grupări hidroxilice este de importanță esențială pentru lipsa relativă a fenomenelor de excitație (15), totodată se reduce durata acțiunii analgezice și antitusive (5).

Avînd în vedere cele de mai sus — apelînd la unul din principalele efecte și anume la efectul analgezic — cercetările noastre au avut drept scop studiul dezvoltării toleranței, al fenomenelor secundare în comportamentul animalelor, precum și toxicitatea codeinei asociate cu dionină, în comparație cu substanțele administrate ca atare.

Material și metodă

La experiențele noastre am utilizat clorhidrat de codeină și clorhidrat de etilmorfină de calitate corespunzătoare prevederilor F.R. VIII. La prepararea soluțiilor de codeină și dionină am întrebuițat ca solvent apa distilată și nu serul

fiziologic, care prezintă un slab efect analgezic (10). Am efectuat experiențele pe șoareci albi masculi, cu o greutate corporală de $25 \text{ g} \pm 2 \text{ g}$, grupate pe loturi, fiecare cuprinzând cite 20 de animale, astfel alese încît să fie cît mai omogene din punctul de vedere al timpului de reacție reflexă. Am determinat efectul analgezic prin metoda Porszasz-Herr (13), care permite evaluarea cantitativă (%) a efectului analgezic. Principiul metodei este studiul reacției reflexe a animalelor la excitația dureroasă provocată prin stimul nociceptiv termic.

Rezultate și discuții

I. *Studiul efectului analgezic.* Urmărirea dezvoltării toleranței în experimentul cronic, pe loturi tratate neîntrerupt.

În această experiență am folosit 4 loturi de animale (A, B, C, D). Probele le-am administrat în soluții apoase (5 : 1000) proaspăt preparate s. c., în cantitate de 10 ml kg corp.

Avind în vedere că dezvoltarea toleranței se produce mai rapid cînd substanțele se administrează cu regularitate și în doze crescînde (4, 15), am căutat să excludem această posibilitate administrînd aceeași doză de substanță o dată pe săptămînă, aceasta pentru a evita cumulara substanțelor în organism și pentru a da timp metabolizării și eliminării.

Astfel lotul A a fost tratat cu 50 mg/kg dionină, lotul B cu codeină 50 mg/kg, iar lotul C cu 50 mg/kg dintr-un amestec în părți egale de dionină-codeină. Lotului D i s-a administrat apă distilată.

Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 1, de unde reiese că intensitatea efectului analgezic al amestecului de dionină-codeină este asemănătoare cu

Tabelul nr. 1

Timpul determinării	Modificarea efectului analgezic					
	Dionină		Codeină HCl		Dionină-Codeină HCl aa.	
	în %	în % față de val. iniț.	în %	în % față de val. iniț.	în %	în % față de val. iniț.
1. săpt.	98,5	100,0	79,8	100,0	78,2	100,0
2. săpt.	86,0	87,3	78,6	98,5	68,2	89,8
3. săpt.	83,3	84,6	68,9	86,3	58,0	74,2
4. săpt.	82,3	83,6	66,6	83,5	55,4	70,8
5. săpt.	77,0	78,2	54,5	68,3	57,7	73,8
6. săpt.	57,5	58,4	45,6	57,1	52,1	66,7
7. săpt.	50,8	51,6	39,8	49,9	48,2	61,7
8. săpt.	47,3	48,0	35,7	44,2	40,0	51,2
9. săpt.	43,5	44,2	17,4	21,8	34,2	43,7

cea a codeinei, dar este ceva mai redusă decît a dioninei la începutul experienței. De asemenea se poate constata că sensibilitatea animalelor față de dionină și codeină a scăzut considerabil începînd din săptămîna a cincea de tratament, iar în cazul amestecului de dionină-codeină la începutul experienței s-a observat o scădere mai pronunțată a sensibilității. Aceasta ulterior scade treptat și mult mai lent, decît în cazul primelor două probe.

Variația efectului analgezic reprezentată grafic în figura nr. 1 arată că efectul analgezic este în continuă scădere de la o săptămînă la alta (fig. nr. 1).

Scăderea efectului analgezic în timpul experimentului cronic, denotă mai ales dezvoltarea toleranței față de codeină. La sfîrșitul experienței (după 9

SARA ADAM ȘI COLAR.: CONTRIBUȚII LA STUDIUL EFECTULUI ANALGEZIC
ȘI AL TOXICITAȚII CLORHIDRATULUI DE CODEINĂ ASOCIAT
CU CLORHIDRAT DE ETILMORFINĂ

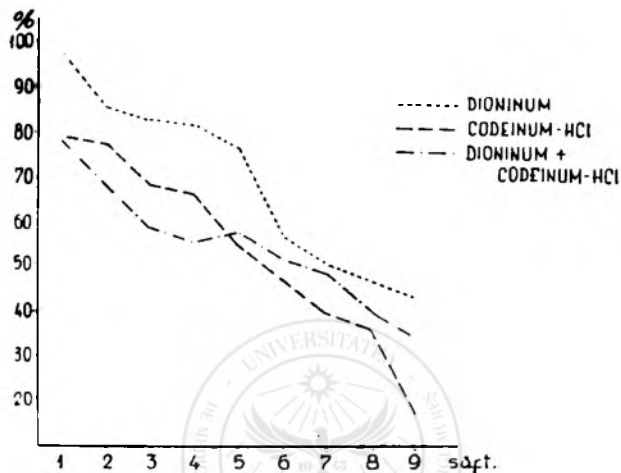


Fig. nr. 1: Variația procentuală a efectului analgezic

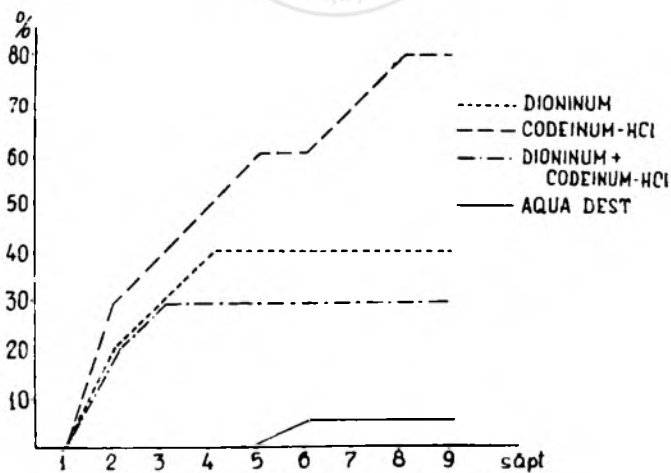


Fig. nr. 2: Variația procentuală a mortalității

săptămîni) toleranța cea mai mare s-a observat față de codeină, obținindu-se un efect analgezic de numai 21,8%, raportat la valoarea inițială 100%. În cazul dioninei efectul analgezic a fost de 44,2%, iar la amestecul de dionină-codeină de 43,8%, față de valorile inițiale (100%).

II. *Studiul toxicității.* În cursul celor 9 săptămîni, raportul de letalitate este semnificativ. Trebuie să menționăm că la această dată datorită sucomberii unui mare număr de animale din lotul B, am fost nevoiți să întrerupem cercetările. Pentru a obține o informare mai completă asupra modului de reacție a animalelor față de substanțele testate am recurs la determinarea gradului de toxicitate.

1. *În experimentul acut* s-a determinat DL_{50} (9) al derivaților cercetați în parte și în amestec. Valorile sînt redată în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

Nr. cr.	Substanțe	Valorile DL_{50} (i.p.) la șoareci	
		DL_{50} mg kg Metoda de calcul	
		Kärber a.	Behrens
1.	Dionină	147,5	149,0
2.	Codeină HCl	110,0	112,0
3.	Dionină-Codeină HCl aa.	144,5	147,0

După cum reiese din tabelul nr. 2 codeina este mai toxică decît dionina. Dozarea lor în amestec dă o toxicitate scăzută, apropiată cu cea a dioninei.

2. *În experimentul cronic* am urmărit timp de 9 săptămîni, pe loturi tratate neîntrerupt mortalitatea animalelor. Mortalitatea determinată de acești compuși este redată în tabelul nr. 3.

Tabelul nr. 3

Lotul	Substanțe administrate	Mortalitatea (%) în timpul determinării la:								
		1 săpt.	2 săpt.	3 săpt.	4 săpt.	5 săpt.	6 săpt.	7 săpt.	8 săpt.	9 săpt.
A.	Dionină	0	30	40	40	40	40	40	40	40
B.	Codeină HCl	0	20	30	50	60	60	70	80	80
C.	Dion.-Cod. HCl aa.	0	20	30	30	30	30	30	30	30
D.	Apă dist.	0	0	0	0	0	5	5	5	5

Variația procentuală a mortalității este prezentată grafic în figura nr. 2, din care reiese că la lotul tratat cu codeină procentul mortalității este cel mai mare, 80%. Prin administrarea codeinei în amestec cu dionină (în doză de 50%) se observă că mortalitatea atinge valoarea minimă de 30%, rezultat care este valoarea mortalității înregistrate la dionină administrată ca atare.

3. *Studiul fenomenelor secundare în comportamentul animalelor de experiență.*

S-a observat că organismul animal se poate adapta față de efectele deprimante ale analgezicelor (4), dar mărirea dozei este limitată prin faptul că organismul nu se poate obișnui cu unele efecte excitante ale codeinei (spasmogene, convulsivante). Astfel, prin mărirea dozei nu se produce o inhibiție progresivă, ci apare o stare de excitație pronunțată până la convulsii. De aceea am urmărit acțiunea substanțelor testate asupra activității motorii.

După administrarea probelor am studiat modul de comportare al animalelor din fiecare lot în parte, ținând cont de felul, durata și intensitatea fenomenelor de excitație.

După injectare, animalele au devenit neliniștite, apoi foarte agitate, manifestând hipermotilitate, cu mișcări circulare caracteristice morfinei (3), prezentând fenomenul lui Straub.

Aceste fenomene s-au instalat foarte repede (după 5 minute), fiind mereu mai accentuate și generalizându-se (cu o durată de 20—30 minute) la animalele tratate cu codeină. La lotul tratat cu dionină aceste manifestări apar mai târziu, fiind de o intensitate redusă și s-au generalizat un timp mai scurt (10—15 minute). În cazul lotului C, tratat cu amestec de dionină-codeină, aceste fenomene au apărut după același timp și cu aceeași intensitate ca în cazul lotului tratat cu dionină, dar nu s-au generalizat.

Din compararea datelor rezultă, că prin administrarea în amestec a celor două substanțe — doza ambilor compuși fiind redusă — efectele excitante sint diminuate sau nici nu apar.

Concluzii

În experimentul cronic cu șoareci albi, la loturi tratate neîntrerupt timp de 9 săptămâni, se constată: prin asocierea codeinei HCl cu dionină în părți egale (reducând dozele ambilor compuși la jumătate) toxicitatea codeinei scade sub aceea a dioninei. Acest fapt se reflectă și în comportamentul animalelor de experiență, dezvoltarea toleranței fiind întârziată, iar gradul de toxicitate (DL_{50}) fiind mai mic în comparație cu codeina administrată singură.

Administrarea acestor două substanțe, în doze mici și în amestec de 1 : 1 prezintă următoarele avantaje:

Toxicitate scăzută, câștigarea unei toleranțe întârziate, fără ca efectul terapeutic să fie diminuat.

Sosit la redacție: 28 decembrie 1971.

Bibliografie

1. BÍRÓ L.: Gyógyszereink (1965), 15, 2; 2. BRAUN P., FEKETE GY.: A modern gyógyszeres terápia veszélyei, Medicina Kiadó, Budapest, 1962; 3. FORST A. W.: Arch. exp. Path. Pharmacol. (1948), 189, 288; 4. FRIEBEL H., KUHN F.: Arch. exp. Path. Pharmacol. (1964), 246, 6, 527; 5. GHEORGHIU P., STROESCU V.: Elemente de farmacologie aplicată. Ed. Med. București, 1965; 6. LANGE P.: Die Pharmazie (1968), 23, 8; 7. MATZON G.: Gyógyszereink (1966), 16, 12, 529; 8. MOESCHLIN S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, 1965; 9. MUREȘAN V., SIMIONOVICI M.: Standardizarea biologică a medicamentelor, Ed. Med., București, 1955; 10. NIKLOVSKAIA I. S.: Farmakol. i Toxikol. (1959), 3, 280; 11. PFEIFER S.: Die Pharmazie (1963), 18, 409; 12. PHAM HUU CHANH: Arch. Int. Pharmacodyn. Belgique (1969), 181, 27; 13. PORZÁSZ I., HERR F.: Kísérletes Orvostudomány (1950), 2, 4; 14. SEREGELY GY.: Gyógyszereink (1966), 16, 433; 15. SOLLMANN T.: A Manual of Pharmacology and Its Applications to Therapeutics and Toxicology, W. Saunders, Philadelphia—London, Ed. VII, 1953; 16. DOBRESCU D. și colab.: Asocierea medicamentelor. Ed. Med., București, 1971.