

PROBLEME DE FARMACIE

Disciplina de biochimie — chimie sanitară (cond.: prof. dr. V. Bota, doctor în chimie) și Disciplina de farmacodinamic (cond. conf. dr. Elisabeta Răcz-Kotilla, doctor farmacist) ale I.M.F. din Tîrgu-Mureș

CERCETĂRI EXPERIMENTALE PRIVIND ACTIVITATEA ALDOLAZEI SUB INFLUENȚA FENILBUTAZONEI ȘI ALINDORULUI. EFECTELE ADMINISTRĂRII DE Fe^{2+} ȘI Mg^{2+} LA COBAI

Alexandrina Oșan, V. Bota, Iulia Kovács. I. Máthé,
Sara Adám

Folosirea fenilbutazonei în scop antireumatic produce o serie de efecte secundare nedorite. Toxicitatea fenilbutazonei se manifestă în special la nivelul măduvei osoase hematogene, tub digestiv, ficat, rinichi, metabolismul apei și al electroliților și alte structuri (7, 8).

Prin asocierea fenilbutazonei cu aminofenazonă în produsul alindor se realizează o potențare a efectului analgezic și antiinflamator, o solubilizare mai bună a fenilbutazonei și diminuarea reacțiilor adverse. Fenilbutazona și aminofenazona sînt substanțe care produc inducție enzimatică și autoinducție (1, 4, 10, 11), stimulează în același timp activitatea enzimelor de metabolizare a hormonilor steroizi, determinînd accelerarea metabolismului și modificarea acțiunii fiziologice a acestor hormoni (4).

Deoarece tratamentul de lungă durată cu fenilbutazonă sau alindor poate avea efect anemiant și să producă o serie de efecte secundare nedorite (5, 9), cercetările noastre au urmărit, la cobai, pe lângă efectul hematoformator al siropului Ferobot, și unele modificări enzimactice care apar după acest tratament, precum și influența administrării concomitente de Fe^{2+} , respectiv Fe^{2+} și Mg^{2+} . În prezenta lucrare s-au urmărit modificările aldolazei serice și hepatice, după administrare de fenilbutazonă și alindor, respectiv asocierea lor cu Fe^{2+} sau Fe^{2+} și Mg^{2+} . Siropul anti-anemic Ferobot, conține gluconat feros asociat cu acid ascorbic și a fost preparat în cadrul laboratorului de microproducție.

Material și metodă

Cercetările s-au efectuat pe 7 loturi de cîte 8 cobai, cu o greutate medie de 630 g.

Lotul I a servit drept martor pentru stabilirea valorilor normale ale parametrilor studiați.

Lotul II a fost tratat zilnic cu fenilbutazonă (3 mg/kilocorp).

Lotul III a fost tratat ca și precedentul, primind în plus zilnic un sirop cu Fe^{2+} (7 mg/kilocorp).

Lotul IV a fost tratat zilnic cu Fe^{2+} (14 mg/kilocorp) și Mg^{2+} (6 mg/kilocorp).

Lotului V i s-a administrat zilnic alindor (fenilbutazonă 7 mg/kilocorp și aminofenazonă 3 mg/kilocorp).

Lotul VI a fost tratat cu alindor (fenilbutazonă 7 mg/kilocorp și aminofenazonă 3 mg/kilocorp) și Fe^{2+} (14 mg/kilocorp).

Lotul VII a fost tratat ca și precedentul primind în paralel și Mg^{2+} (6 mg/kilocorp).

Tratamentul animalelor s-a efectuat zilnic timp de 4 săptămâni. Fenilbutazona a fost administrată per os sub forma unei suspensii într-un sirop de zaharoză, iar Fe^{2+} și Mg^{2+} în siropul Ferobot. După această perioadă animalele au fost sacrificate, din serul și omogenatul de ficat s-a determinat activitatea aldolazei cu 2,4-dinitrofenilhidrazină (2).

Rezultate și discuții

Rezultatele experimentale obținute pentru activitatea aldolazei serice și hepatice, calculate statistic (testul „t”) sînt cuprinse în tabelele nr. 1 și 2.

Tabelul nr. 1

Lotul	Aldolaza serică mU/ml	Dif. % față de martor	Aldolaza hepatică mU/ml	Dif. % față de martor
Lot I martor	28,00 ± 2,07	—	853,08 ± 106,42	—
Lot II	39,29 ± 6,03 p < 0,001	+ 40,32	1581,68 ± 63,84 p < 0,001	+ 85,40
Lot III	36,60 ± 6,92 p < 0,01	+ 30,70	1078,68 ± 186,63 p < 0,05	+ 26,38

Tabelul nr. 2

Lotul	Aldolaza serică mU/ml	Dif. % față de martor	Aldolaza hepatică mU/ml	Dif. % față de martor
Lot I martor	28,00 ± 2,07	—	853,08 ± 106,48	—
Lot IV	29,39 ± 4,01 p > 0,5	+ 4,96	993,60 ± 112,67 p > 0,1	+ 16,47
Lot V	36,01 ± 3,38 p < 0,001	+ 28,60	1726,70 ± 192,76 p < 0,001	+ 102,40
Lot VI	28,84 ± 1,30 p > 0,5	+ 3,00	1797,84 ± 380,47 p < 0,001	+ 110,74
Lot VII	27,79 ± 3,18 p > 0,5	- 0,75	1394,00 ± 318,33 p < 0,02	+ 63,40

Activitatea aldolazei serice și hepatice crește semnificativ după administrare de fenilbutazonă și fenilbutazonă asociată cu Fe^{2+} . Creșterea activității aldolazei hepatice în cazul administrării în paralel de Fe^{2+} este procentual mai mică (26%), dar semnificativă statistic.

După administrare de alindor s-au stabilit creșteri semnificative ale activității aldolazei serice, iar la loturile care în paralel au primit Fe^{2+} respectiv Fe^{2+} asociat cu Mg^{2+} activitatea s-a menținut apropiată de a lotului martor. Activitatea aldolazei hepatice a prezentat creșteri față de martor cu peste 100% chiar și în cazul administrării în paralel de Fe^{2+} , dar asocierea Fe^{2+} cu Mg^{2+} a determinat o creștere mai mică.

Tratamentul cu Fe^{2+} și Mg^{2+} nu a modificat activitatea aldolazei serice hepatice.

Trebuie subliniat că activitatea aldolazei hepatice crește mai accentuat la loturile de cobai tratate cu alindor comparativ cu cele tratate cu fenilbutazonă. În acest caz concentrația de fenilbutazonă administrată este dublă, iar asocierea cu aminofenazona ar putea potența această creștere.

Având în vedere că aldolaza este o enzimă care intervine în metabolismul glucozei și că în eritrocite glicoză reprezintă o cale de metabolizare importantă din punct de vedere energetic, se poate presupune că paralel cu scăderea cantității de hemoglobină la animalele tratate cu derivați pirazolonici, are loc o oxigenare mai scăzută a țesuturilor. Pentru a suplini nevoile energetice ale celulelor, are loc o degradare mai marcată a glucozei prin glicoliză și oxidare directă care necesită un consum mai mic de oxigen comparativ cu calea oxidativă. Aceasta ar avea ca urmare creșterea activității enzimelor implicate în căile de degradare amintite implicit a aldolazei și glucozo-6-P-dehidrogenazei la animalele tratate cu fenilbutazonă și alindor. Creșterea activității aldolazei a fost stabilită și în anemia feriprivă (3), iar tratamentul cu fenilbutazonă a determinat creșterea activității glucozo-6-P-dehidrogenazei (6).

Deoarece atât fenilbutazona cât și aminofenazona produc autoinducție (10, 11), ar fi posibilă și pe această cale activarea aldolazei serice și hepatice.

Concluzii

Tratamentul cu fenilbutazonă, respectiv, alindor a determinat creșterea activității aldolazei serice. Administrarea în paralel cu alindorul de Fe^{2+} , respectiv Fe^{2+} și Mg^{2+} , a menținut la valori normale activitatea enzimei.

Activitatea aldolazei hepatice a crescut, după tratamentul cu fenilbutazonă sau alindor, și în cazul asocierii tratamentului cu Fe^{2+} . Această creștere a fost influențată de asocierea Fe^{2+} cu Mg^{2+} .

Bibliografie

1. Bedeleanu D., Kory M.: Metabolismul medicamentelor. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976;
2. Bergmayer H. U.: Methoden der enzymatischen Analyse. Akademik Verlag, Berlin, 1970;
3. Bota V., Oșan A., Kovács I., Máthé I., Țambrea M.: Revista medicală (1981). 27. 1. 23;
4. Cotrău M.:

Toxicologie. Ed. Junimea, Iași, 1978; 5. *Joend D. F., Rondall H. G.*: Biochem. Pharm. (1962), 11, 373; 6. *Kovács I., Bota V., Máthé I., Oșan A., Tambrea M.*: Sesiunea de valorificare a cercetării științifice, Tîrgu-Mureș, 1983; 7. *Mogoș Gh.*: Intoxicații acute. Ed. Medicală, București, 1981; 8. *Panaitescu Gh., Popescu A.*: Efectele secundare ale medicamentelor. Ed. Medicală, București. 1970; 9. *Ponz F., Lluch M.*: Rev. espan. Fisiol. (1968), 24, 203; 10. *Ritschel W. A.*: Angewandte Biopharmazie. Ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBA, Stuttgart. 1973; 11. *Szoródy I.*: Pharmacology.

Alexandrina Oșan, V. Bota, Iulia Kovács, I. Máthé, Sára Adám

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS ON THE ALDOLASE ACTIVITY UNDER THE INFLUENCE OF PHENYLBUTAZONE AND ALINDOR EFFECTS OF Fe^{2+} AND Mg^{2+} IN GUINEA PIGS

The authors have followed up the influence of phenylbutazone and Alindor upon the toxic effects by simultaneous administration of Fe^{2+} and Fe^{2+} associated with Mg^{2+} . The serum and hepatic aldolase activities were determined in groups of guinea pigs, which received per os syrup of phenylbutazone (3 mg/kg body weight) and Alindor (7 mg/kg phenylbutazone, 3 mg/kg aminophenazone) daily for 4 weeks. Other groups of guinea pigs were treated just like the above mentioned, but a syrup of Fe^{2+} (14 mg/kg) and a syrup of Fe^{2+} (14 mg/kg) associated Mg^{2+} (6 mg/kg) were also given at the same time. The results were compared with a control group.

Due to the action of phenylbutazone, serum aldolase activity was increased by 40%, and when Fe^{2+} was simultaneously administered, the increase was smaller, but statistically significant. In liver homogenate the increase of aldolase activity also occurred (over 85%), statistically being significant, whereas it was smaller in the animals treated at the same time with Fe^{2+} as compared with the controls (26%).

The animals treated with Alindor showed an increase of serum aldolase activity (30%), and in the presence of Fe^{2+} and Fe^{2+} associated with Mg^{2+} aldolase activity was maintained at the same values as those of the control group. As for hepatic aldolase activity, over 100% increase was found even in the presence of Fe^{2+} . Fe^{2+} plus Mg^{2+} administration, however, produced a smaller increase, only 63%, in hepatic aldolase activity in comparison with the controls.

In conclusion, iron administration helped the increase of serum aldolase activity provoked by Alindor. The increase of hepatic aldolase activity produced by the action of Alindor was influenced by the association of iron with magnesium.