

Oficiul farmaceutic din Tîrgu-Mureş (director: A. Kacsó farmacist principal)
Farmacia nr. 1.

UTILIZAREA FARMACO-TERAPEUTICĂ A CASTANULUI SĂLBATIC (AESCULUS HIPPOCASTANUM)

2. Acţiunea farmacologică a principiilor active

• T. Horváth

Teoria cea veche, conform căreia acţiunea terapeutică a castanului sălbatic se datoreşte exclusiv saponinelor, ipoteză care a constituit subiectul controverselor timp de 20 ani, azi este tot mai mult părăsită. Pe baza lucrărilor apărute în ultimii ani, putem afirma cu certitudine, că efectul farmacologic al preparatelor de

castan, se datorește acțiunii complexe a principiilor active. Pentru o mai ușoară prezentare vom discuta acțiunea farmacodinamică a castanului sălbatic potrivit grupării principiilor active, de care ne-am ocupat într-o lucrare anterioară (28).

Flavonozidele

Azi dispunem de o literatură foarte vastă tratând atât despre importanța cit și despre acțiunea fiziologică și farmacologică a flavonozidelor. În cadrul lucrării de față vom expune acțiunea farmacodinamică a flavonozidelor din castan, bazându-ne în primul rând pe publicațiile lui *Jeney* și *Uri* (2), *Böhm* (3) precum și ale lui *Flück* (4).

Consultând literatura de specialitate, putem constata în general, că autorii din Europa publică lucrări privind mai ales acțiunea flavonozidelor asupra cordului, iar lucrările publicate în S.U.A. se ocupă cu acțiunea flavonozidelor asupra capilarelor. *Böhm* (3) a rezumat într-un tabel acțiunile fiziologice ale flavonozidelor enumerând peste 40 de efecte. Din acest larg spectru de acțiune, cu multe aspecte terapeutice, cea mai importantă și mai ușor de pus în evidență este proprietatea de mărire a rezistenței capilare (R. C.) și efectul de diminuare a permeabilității membranei animale.

În legătură cu mecanismul de acțiune privind scăderea permeabilității capilare, există mai multe ipoteze. Una dintre cele mai recente este cea preconizată de *Beiler* și *Martin* (cit. 1.) după care principiul activ acționează prin substratul sistemului enzimatic al acidului hialuronic-hialuronidaza. Acest acid, un derivat de hidrat de carbon polimerizat și viscos, se poate considera ca o substanță intercelulară „ciment“ a cărei viscozitate se reduce simțitor în cursul descompunerii fermentative. Substanțele cu acțiune similară vitaminei P inhibă fermentarea și împiedică dizolvarea substanței intercelulare „ciment“, fapt care este urmat de o creștere a rezistenței capilarelor.

Auster (5) a descris pe baza metodei lui *Muschawek* (6), un procedeu pentru cercetarea acțiunii flavonozidelor asupra capilarelor. Principiul acestui procedeu este următorul: pe pielea abdomenului depilat al șobolanilor se determină — după o schemă definită — aspirația minimă care produce hemoragii mici în jumătatea cîmpurilor de cercetat. După administrarea soluției de cercetat în regiunile din imediata apropiere a acestor cîmpuri, cel puțin 30% din valorile de aspirație (prag de valoare) trebuie să fie mai mari decît cele obținute inițial. Media valorilor obținute se compară numeric cu rezultatele unei soluții de rutozid.

Mai mulți autori (cit. 4, 7) au constatat, pe baza experiențelor făcute pe iepuri și șobolani, că flavonozidele au o acțiune protectoare față de degerături. După părerea lor acest efect se explică de asemenea prin acțiunea asupra capilarelor.

Flavonozidele nu formează singura grupă de principii active naturale care posedă o activitate similară vitaminei P. Glicozidele antocianidice care din punct de vedere al structurii chimice seamănă foarte mult cu flavonele, posedă de asemenea această proprietate. Datorită acțiunii lor similare trebuie să amintim în acest loc și catechinele și oxicumarinele.

Catechina

Lavolay și colab. (8) au constatat că, catechinele — și dintre ele în mod special d-epicatechina — crește considerabil rezistența capilară. Această creștere este de 500 ori superioară celei obținute prin „citrină“ exprimată într-o valoare stabilită de *Szent-Györgyi* (9).

Pe baza cercetărilor lui *Paris* (10) d-catechina izolată din tegumentul seminței ca și alte catechotanine, precum și leuco-antocianina izolată din semințe, respectiv identificată în pericarp de *Rácz* și *Füzi* (11) posedă o acțiune de creștere a rezistenței capilare.

Epicatechinele — după cum reiese din publicațiile lui *Küchle* și *Wegener* (12) — au o acțiune inhibantă, deși uneori mai redusă, asupra formării edemelor. *Moss* și colab. (13) au demonstrat și acțiunea antihistaminică a d-catechinei. *Martin* și colab. (14) au observat că d-catechina, pe de o parte inhibă acțiunea antibacte-

iană a diferitelor antibiotice și sulfonamide, dar pe de altă parte mărește efectul streptomycinei în tuberculoza șoarecilor. Herrman (15) explică acțiunile contrare ale catechinelor prin variația chimică și compoziția instabilă a produselor.

Oxicumarinele

Farmacologia oxicumarinelor găsite în castanele sălbatice este mai puțin cunoscută. Fiedler (16) susține că preparatele de castane întrebuințate în clinică nu conțin cumarine. Orla-Jensen (17) a constatat că bacteriile acidului lactic și streptococii pot hidroliza aesculina și substratul ei. Autorul a folosit această observație în scop de diferențiere. Goodwin și Kavanagh (18) au constatat că scopoletina dezvoltă o acțiune de inhibiție asupra dezvoltării plantei de ovăz proporțională cu concentrația. Este de remarcat și faptul observat de Javillier și Lavollay (19) că și derivații cumarinici posedă o acțiune de creștere a rezistenței capilare. Este cunoscut că numiți derivați cumarinici au acțiune asupra a patru factori, din cei 10 având un rol în coagularea singelui. Aesculina absoarbe razele ultraviolete ale soarelui într-un grad considerabil, din care cauză se utilizează în unguente sau emulsii în concentrație de 4%.

Saponinele

Este un fapt unanim acceptat că saponinele castanului sălbatic au acțiune hemolitică (1) atât în extracte cât și sub formă de aescină pură. Doza mortală i.v. a aescinei pentru șoareci este după Kofler de 0.9 mg/g, iar după Roberg (20) de 0.006 mg/g. Mathies (21) menționează însă în legătură cu aceasta că moartea animalului nu este provocată de hemoliză, intrucît combinația stabilă formată de saponină-colesterol, împiedică apariția acesteia.

Vogel și Marek (22) au examinat pe șobolani acțiunea farmacologică a saponinelor între ele și a saponinei din castanul sălbatic, aescina. În intoxicațiile cu toate categoriile de saponine, se constată la autopsie o hemoliză intravazală. De asemenea, se consideră că saponinele au și o acțiune toxică de inhibare a centrilor vitali din bulbul rahidian putând duce la decesul animalelor de experiență.

Autorii au mai constatat că saponinele castanului sălbatic se fixează complet de protidele plasmiei și complexul astfel format nu mai dispune de proprietate hemolitică. Această chelare este de natură chimică, deci nu poate fi vorba de o absorbție fizică. În lipsa protidelor, din plasmă, aescina poate să se fixeze și de colesterol în proporție molară 1:1. Chelatul aescin-colesterol este cu mult mai puțin stabil, decât în cazul fixării digitoninei de colesterol.

Autorii mai sus menționați au demonstrat acțiunea antiexudativă a aescinei în anumite edeme. Sint foarte interesante și datele publicate de Lorenz și Marek (23) în legătură cu conexiunea între acțiunea hemolitică și acțiunea anti-edematoasă a aescinei sodice. A patruzecoa parte a DL₅₀-lui, care în cazul șobolanilor reprezintă o cantitate de 18.6 mg/g (i. v.) a arătat un efect anti-edematos deosebit. După părerea autorilor citați acțiunea hemolitică a aescinei în această doză nu se mai manifestă. Procedând la cercetări comparative cu alte saponine autorii nu au constatat efecte similare. Din acțiunea saponinelor din castana sălbatică asupra diferitelor edeme, s-au dedus că acestea au și o acțiune antiflogistică. După cercetările lui Preziosi și Măncă (24) aescina are la șobolani și o acțiune excitantă asupra scoarței suprarenale, manifestată prin eliberarea de glucocorticoizi fapt pentru care se poate remarca și o acțiune anti-edematoasă. Această acțiune excitantă a fost demonstrată prin extirparea hipofizei. Un tratament repetat cu aescină a produs un efect timolitic care s-a instalat și la animale fără glandă suprarenală (extirpată). Experiențe multiple au demonstrat că formarea de steroid normal (natural) al glandei suprarenale are un rol important în potențarea efectului anti-edematos al aescinei.

S-ar putea presupune că acțiunea stimulantă a aescinei asupra corticulei glandei suprarenale se datorește procesului de transformare a saponinelor în organism realizându-se o combinație ea însăși cu acțiune antiflogistică. Această prefacere se petrece fie în glanda suprarenală (concomitent cu formarea de glucocorti-

coid complet). fie într-un alt loc definit care stă sub coordonarea corticosuprarenalei.

La șobolani cu hipofiză extirpată s-a observat în caz de administrare de aescina o acțiune diuretică și natriuretică. Eliminarea urinei crește și în doze terapeutice. Nu modifică eliminarea potasiului.

Garczal și *Molnar* (25) au executat cercetări comparative cu aescină, aescigenină și rutină în legătură cu acțiunea acestora de influențare a permeabilității capilare în piele. Autorii au cronometrat durata în care soluția de albastru de tripan inoculată la șobolani produce o colorație la animale în prealabil tratate cu aescină, aescigenină și respectiv cu rutină și au confruntat rezultatele cu date obținute la animalele de control. Cea mai pronunțată acțiune de scădere asupra permeabilității capilare a fost găsită în cazul aescinei după care urmează rutină, iar în cazul aescigeninei acesta a fost fără importanță.

S-a pus în evidență acțiunea de mărire a rezistenței capilare atât la saponine cit și la alte componente (flavone, catechine, oximarine).

Acțiunea venotonizantă a preparatelor de castan — după cum am relevat în partea introductivă — nu este rezultatul unui component, ci al unui grup de principii active.

Punctul de vedere conform căruia conținutul în saponine al extractelor de castan este responsabil pentru eventuale simptome gastrointestinale, așteaptă o confirmare. Mulți autori au publicat (26) despre acțiunea de accelerare a resorbției produsă de saponinele castanului.

Despre acțiunea *aminopurinelor*, *Kiesling* (27) — sintetizându-și lucrările — face cunoscut că ele măresc viteza de circulație sanguină, dar mai cu seamă favorizează irigația sanguină (fluxul sanguin) a arterelor coronariene și ale rinichilor.

Preparatele de castan, datorită acțiunii complexe a componentelor active, sînt foarte indicate atât în tratamentul sindromului varicos, cit și în profilaxia trombozelor venoase profunde sau superficiale. Din acest motiv ele cîștigă în țara noastră o tot mai largă aplicare în profilaxia și terapia maladiilor venoase.

Sosit la redacție: 18 martie 1968.

Bibliografie

1. AUSTER-SCHÄFER: (*Aesculus hippocastanum* L.) „Arzneipflanzen“. VEB George Thieme, Leipzig, 1966; 2. JENEY E., URI J.: *Die Pharmazie* (1954), 9, 33; 3. BÖHM K.: *Arzneimittel Forsch.* (1959), 9, 539, 6, 47, 778; (1960), 10, 54, 139, 188, 468, 547; 4. FLÜCK H.: *Schweiz. Apoth. Ztg.* (1958) 96, 733, 753, 801; 5. AUSTER F.: *Die Pharmazie* (1956), 11, 726; 6. MUSCHAWEK R.: *Arch. expr. Path. u. Pharmacol* (1950), 209, 279; 7. PREZIOSI P., MANCA P.: *Arzneimittel-Forschung*, (1965), 15, 413; 8. LAVOLLAY J., PARROT J. L., SEVESTER J.: *C. V. Acad. Sci.* (1943), 217, 540, cit. 1; 9. ARMENTANOL, BENTSÁTH A., BÉRET, RUSZNYÁK SZ., SZENT-GYÖRGYI A.: *Dtsch. med. Wschr.* (1936), 62, 1325, cit. 1; 10. PARIS R.: *Ann. pharmaceut. franc.* (1951), 9, 124; 11. RÁCZ G., FÜZI I.: *Acta Pharm. Hung.* (1959), 29, 64; 12. KÜCHLE H. J., WEGENER H.: *Zsch. expr. Med.* (1951), 118, 136; 13. MOSS J. N., BEILER J. M., MARTING J.: *Science* (1950), 112, 16; 14. MARTIN G. J., CARLEY J., MOSS J. N.: *Exper. Med* (1949), 7, 391; cit. 1; 15. HERRMANN K.: *Naturwiss.* (1956), 43, 158; 16. FIEDLER U.: *Arzneimittel Forsch.* (1954), 4, 213; 17. ORLA-JENSEN H. O.: *Acta path. microbiol. scand.* (1934), 11, 312; cit. 1; 18. GOODWIN R. H., KAVANAGH F.: *Bull. Torrey Bot. Club* (1944), 76, 255; cit. 1; 19. JAVILLIER-LAVOLLAY: *Helv. chim. acta* (Am.), (1937), 117, 45 cit. 1; 20. ROBERG I.: *Archiv de Pharmazie* (1937), 275, 328, cit. 1; 21. MATHIES H.: *Planta Med.* (1954), 2, 129, 143; 22. VOGEL G., MAREK L.: *Arzneimittel Forsch.* (1962), 12, 815; 23. LORENZ O., MAREK L.: *Arzneimittel Forsch.* (1960), 10, 4; 24. PREZIOSI P., MANCA P.: *Arzneimittel Forsch.* (1965), 15, 404; 25. GARCZAL, MOLNÁR J.: *Acta Pharm. Hung.* (1964), 34, 79; 26. HINDEMITH H.: *Arch. exper. Path. Pharmacolog.* (1943), 201, 397; 27. KIESLING F. X.: *Med. Klinik.* (1959), 48, 1170; 28. HORVÁTH T.: *Revista Medicală* (1968), 14, 1, 73.