

DATE PRIVIND EFECTUL PREPARATULUI VENODINAMIC „CASTANIL“ PE ANIMALE DE EXPERIENȚĂ

dr. Ágnes Kelemen, dr. Gh. Feszt, T. Horváth

În cadrul cercetărilor farmacologice din ultimii ani se remarcă o preocupare crescîndă față de substanțele medicamentoase ce acționează asupra tulburărilor circulației venoase. Efectul mai multor preparate noi introduse în terapie (Vasokastan, Venostasin, Reparil, Essaven, Venyl etc.), se bazează pe substanțele active extrase din castane (*Aesculus hippocastanum* L.), pe lângă care aceste preparate mai conțin și alte substanțe vasoactive.

Un medicament complex, conținînd extract de castane este și cel elaborat de Farmacia nr. 1 din Tîrgu Mureş numit Castanil; compoziția acestuia este următoarea: extract de semințe de castan sălbatic 46 mg, Tra. Spartii scoparii 30 mg, Tra. Arnicae 10 mg, Tra. Leonuri 10 mg, Extr. Crataegi 20 mg, Tra. Hamamelidis 10 mg, Tra. Visci albi 20 mg, Teophylinum 2 mg, Vitamina C 50 mg, Vitamina P 11 mg, Vitamina PP 5 mg, Vitamina B₁ 10 mg în 10 ml de vin.

Urmărind studiul farmacologic al acestui preparat ne-am propus ca scop orientarea asupra toxicității, respectiv tolerabilității produsului, precum și cercetarea acțiunii lui pe două modele patologice: efectul asupra edemului experimental al labei de șobolan și asupra necrozei prin arsură a cozii de șoarece.

Material și metodă

Toxicitatea acută a preparatului administrat pe cale orală am studiat-o orientativ la șobolani, administrînd prin sondă 8 doze crescînde de la 1 la 8 ml/100 g corp unui grup format din 6—12 animale adulte, de ambele sexe.

DL₅₀ am determinat-o pe șoareci, administrînd preparatul intraperitoneal, deoarece din cauza tolerabilității bune, pe cale stomacală ar fi fost nevoie de volume prea mari de lichid. Determinarea s-a efectuat după metoda lui Behrens (6), pe 160 de șoareci cu o greutate de 20—25 g, injectînd Castanilul în doze crescînde în proporție geometrică de la 0,17 la 0,43 ml/10 g corp. Comparativ am determinat cu aceeași metodă DL₅₀ a soluției de alcool etilic 10%. Mortalitatea a fost controlată la 24 de ore după tratament.

Toxicitatea subacută s-a studiat pe 2 loturi de cîte 10 șobolani masculi adulți. Primul lot a primit zilnic, timp de 37 de zile, prin sondă 0,5 ml/100 g corp de Castanil, iar celălalt lot o cantitate egală de alcool etilic 10%. Din 4 în 4 zile s-a controlat greutatea corporală a animalelor și starea lor generală.

Edemul inflamator experimental l-am provocat la 12 șobolani cu o soluție de dextran 6%, respectiv la alte 12 animale cu o soluție de histamină biclorhidrică 0,1%, injectînd soluțiile în cantitate de 0,1 ml/100 g corp în regiunea metatarsiană a labei posterioare drepte. Jumătate din animalele ambelor loturi au primit cu 30 de minute înaintea intervenției de mai sus 0,5 ml/100 g corp Castanil pe cale intraperitoneală, iar animalele martore o cantitate egală de alcool etilic 10% pe aceeași cale. Am măsurat cu un micrometru grosimea labei înaintea experienței, precum și la 1 respectiv 2 ore după administrarea substanțelor edemațiante (5, 8).

Inflamația termică și necroza prin arsură a cozii de șoarece a fost provocată după metoda lui *Deininger* (2), imersionînd coada animalului în apă de 55°C pentru 10 secunde. Experiența am executat-o pe un lot de 20 de șoareci, din care 10 au primit de două ori pe zi pe cale hipodermică 0,5 ml/100 g corp Castanil, iar res-

tul aceeași cantitate de alcool etilic 15%. La începutul experienței a fost măsurată lungimea cozii animalelor, operațiune pe care am efectuat-o apoi din 5 în 5 zile. Opărirea s-a efectuat în prima zi de tratament, cu 30 de minute după administrarea dozei a doua de Castanil.

Rezultate

DL₅₀ a produsului Castanil pe cale intraperitoneală a fost la șoareci de 36,0 ml/kg corp; în cazul alcoolului etilic 10% această doză a fost de 74,0 ml/kg corp.

Tolerabilitatea pe cale stomacală a Castanilului a fost bună, însă numai după dozele de 60,0—80,0 ml/kg corp au sucombat 4, respectiv 5 animale din 10.

În experiența de toxicitate subcutată atât în lotul tratat cât și în cel martor a sucombat câte 1 șobolan. Așa cum reiese din fig. 1 greutatea corporală la începutul experienței a prezentat o scădere trecătoare la ambele loturi, ulterior însă animalele martore au crescut mai mult în greutate.

Edemul inflamator cauzat de dextran a fost atenuat prin Castanil cu aproximativ 50%, iar cel histaminic și mai mult, cu peste 60%. Datele numerice sînt cuprinse în tabelul 1 și fig. 2.

Tabelul nr. 1.

Influența administrării de Castanil asupra edemului experimental

Tratament	Grosimeaabei, mm		
	0 h	1 h	2 h
Dextran	Castanil 37,5	55,0 (48,6%)	59,1 (56,7%)
	Martor 35,8	70,8 (97,7%)	75,8 (111,7%)
Histamină	Castanil 38,3	44,9 (17,2%)	45,8 (19,5%)
	Martor 35,0	51,6 (47,4%)	50,0 (42,8%)

Necroza prin arsură a cozii de șoarece a fost influențată nefavorabil prin tratamentul cu Castanil. În primele zile, în gradul inflamației termice nu s-au prezentat deosebiri manifeste între cele două loturi. Începînd de la 72 de ore după opărire a apărut o gangrenă uscată care a progresat timp de 3 săptămîni, ducînd la o scurtare mai însemnată a cozii în lotul tratat cu Castanil. Valorile medii sînt trecute în tabelul 2.

AGNES KELEMEN ŞI COLAB.: DATE PRIVIND EFECTUL PREPARATULUI
VENODINAMIC „CASTANIL” PE ANIMALE DE EXPERIENŢĂ

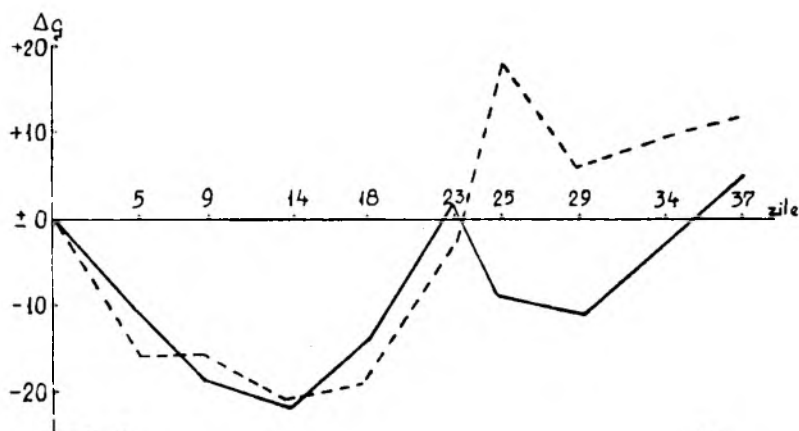


Fig. nr. 1: Curba greutății corporale în experiența de toxicitate subacută.
— lotul tratat cu Castanil; - - - lotul tratat cu alcool etilic 10%.

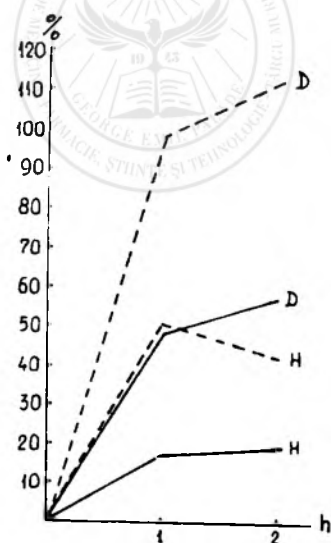


Fig. nr. 2: Modificările grosimii labei șobolanilor după injecția de dextran (D), respectiv histamină (H), la lotul tratat cu Castanil (—) și cel martor (- - -).
Fiecare linie redă valorile medii ale unui grup de cîte 6 animale.

Tabelul nr. 2

Evoluția necrozei prin arsură

Zile după opărire	Lungimea cozii în cm	
	Lotul tratat	Lotul martor
Valoarea inițială	8,9	9,1
5 zile	8,3	8,5
12 zile	6,3	8,0
23 zile	5,6	7,8
30 zile	5,8	7,8

Discuții

Experiențele de toxicitate au pus în evidență faptul că DL₅₀ a produsului cercetat este favorabilă în comparație cu cea a alcoolului etilic. Aceste date, precum și faptul că șobolanii au suportat cantități de 4—5 ml/100 g corp prin gava) fără o mortalitate mai însemnată, denotă tolerabilitatea apreciabilă a preparatului în experimentul acut. În experiență subacută de 37 de zile, Castanilul în doza utilizată n-a cauzat o mortalitate mai ridicată decât cea constatată la lotul martor. Totuși în această experiență, deși la început curba greutateii corporale prezintă o alură paralelă la ambele loturi, ulterior creșterea în greutate a animalelor gavate cu Castanil a rămas în urmă față de cea înregistrată la martori. În ceea ce privește starea generală a animalelor nu s-a observat însă nici o diferență.

Sub aspectul farmacodinamic remarcăm efectul antiinflamator al Castanilului. Această constatare este în concordanță cu datele din literatură privind preparatele similare (Vasokastan etc.), respectiv privind acțiunea extractelor de castane și a principalei substanțe active a acestora, escina (1, 4, 7, 9, 10). În comparație cu datele din bibliografie (9, 10) am înregistrat o acțiune antiexudativă chiar mai intensă decât efectul escinei singure, datorită probabil altor ingrediente ale preparatului ca Tra. de Arnica și Tra. Hamamelis etc. (3).

Rezultatele obținute în modelul experimental al inflamației și necrozei prin arsură denotă în schimb că leziunile celulare severe și tulburările profunde ale circulației arteriolare ce duc la gangrenă uscată nu sînt influențate favorabil de Castanil.

Mecanismul acțiunii antiinflamatoare a preparatelor de castane nu este încă pe deplin elucidat. Efectul antiexudativ se datorește nu numai mobilizării hormonilor cortico-steroidi antiinflamatori endogeni, ci la acest efect contribuie antagonizarea unor metaboliți proflogistici ca histamina, precum și probabil o acțiune directă asupra pereților vasculari (1, 4, 7, 10).

Cunoscînd efectul histamino-eliberator al dextranului la șobolani, se pune întrebarea dacă în experiențele noastre efectul antiinflamator al Castanilului poate fi atribuit unui efect antihistaminic specific sau unei acțiuni directe de diminuare a permeabilității capilare și de stimulare a fluxului lichidian interstițial? Abordînd această problemă am dorit să studiem influența Castanilului și asupra altor efecte histaminice. Forma actuală a preparatului, care este un vin medicamentos, nu ne-a permis să-i cercetăm activitatea antihistaminică pe musculatura netedă a unor organe izolate (de ex. ileon de cobai). În același scop am urmărit acțiunea asupra bronhospasmului histaminic.

În această experiență efectuată pe 18 șobolani, administrarea de Castanil a determinat doar o diferență nesemnificativă, în timpul de latență al accesului dispneic, față de martori. Acest rezultat ar putea însemna că preparatul

nu exercită un efect antihistaminic la nivelul musculaturii netede, dar experiența orientativă efectuată nu ne îndreptățește încă la o asemenea concluzie.

Pentru a clarifica această problemă sînt în curs de efectuare experiențe pe cobai. Aceste investigații, precum și influența Castanilului asupra unor parametri hemodinamici formează subiectul unei alte lucrări.

Sosit la redacție: 16 octombrie 1969.

Bibliografie

1. AICHINGER F., GISS G., VOGEL G.: *Arzneimittel Forsch.* (1964), 14, 8, 892;
2. DEININGER R.: *Arzneimittel Forsch.* (1926), 6/7, 39;
3. GESSNER O.: *Die Gift- und Arzneimittelpflanzen von Mitteleuropa*, Heidelberg, 1953;
4. HORVÁTH T.: *Rev. Med.* (1968), 14, 1, 74; *idem.* 14, 2, 206;
5. KELEMEN E.: *Permeability in acute experimental inflammatory oedema*, Akad. Kiadó, Budapest, 1960;
6. MUREȘAN V. SIMIONOVICI M.: *Standardizarea biologică a medicamentelor*, Ed. Med., București, 1955, 393;
7. PREZIOSI P., MANCA P.: *Arzneimittel Forsch.* (1965), 15, 4, 404;
8. TURNER R. A.: *Screening methods in pharmacology*, Acad. Press, New York, 1965, 155;
9. VOGEL G., MAREK M. L., STOECKERT I.: *Arzneimittel Forsch.* (1963), 13, 1, 59;
10. VOGEL G., MAREK M. L.: *Arzneimittel Forsch.* (1962), 12, 616.