

Disciplina de farmacologie a I.M.F. Tîrgu Mureş (cond.: conf. dr. Gh. Feszt, doctor în medicină) și Oficiul farmaceutic din Tîrgu Mureş (director: farm. pr. A. Kacsó)

STUDIUL UNOR EFECTE CARDIOVASCULARE ȘI ANTIHISTAMINICE ALE PREPARATULUI CASTANIL

dr. Agnes Kelemen, dr. Gh. Feszt, dr. Margareta Fórika, T. Horváth

Castanilul este un preparat medicamentos complex, elaborat de Farmacia nr. 1 din Tîrgu Mureş, recomandat în tratamentul tulburărilor circulației venoase și al edemelor locale.

Într-o lucrare anterioară (14) am publicat rezultatele noastre privind buna tolerabilitate a produsului, precum și efectul lui antagonist față de edemul inflamator la animalele de experiență. În continuarea acestor cercetări, ne-am propus să urmărim mai detaliat unele efecte farmacodinamice ale preparatului și anume influența lui asupra unor indici cardiovasculari, precum și acțiunea sa antagonistă față de histamină.

În experiențele de față am cercetat pe de o parte acțiunea preparatului Castanil asupra tensiunii arteriale și electrocardiograamei, respectiv influența asupra efectului unor alți farmaconi vasoactivi (adrenalină, noradrenalină.

carbacol, histamină, vasopresină). Mai de parte am studiat influența Castani-ului, administrat pe diferite căi, asupra accesului de bronhospasm histaminic, precum și asupra edemului local al labei de șobolan provocat de dextran.

Material și metodă

1. *Tensiunea arterială* am studiat-o pe 13 pisici narcotizate cu uretan etilic (1,2/kg corp intraperitoneal), înscrind tensiograma cu manometrul Ludwig racordat în artera carotidă. La fiecare animal am injectat substanțele în vena femorală la intervale de 10—20 de minute, înainte și după administrarea intraperitoneală a 2 ml/kg corp de Castanil. Substanțele au fost administrate în următoarele doze: noradrenalină bitartarică (Norartrinal^R) 20 microg/kg corp, clorhidrat de adrenalină (Adrenalina^R) 20 microg/kg corp, clorură de carbaminoilcolină (Vasoperif^R) 1,5—3,3 microg/kg corp, clorhidrat de histamină (Histamin^R) 1,5—3,3 microg/kg corp, hormon retrohipofizar (Presoxin^R) 1 U.I./kg corp. La evaluarea cantitativă a rezultatelor am luat în considerare excursiunile maxime ale tensiogramci după administrarea substanțelor, raportînd valorile măsurate în mmHg la tensiunea de fond.

2. *Experiențele electrocardiografice* au fost efectuate pe 10 iepuri cu o greutate corporală de 2000—2500 g. Electrocardiograma am înregistrat-o în derivațiile D₂ și V₄ cu un aparat Cardior. La 6 iepuri am urmărit efectul Castanilului administrat o dată în cantitate de 4 ml/kg corp prin sondă gastrică, respectiv efectul unui tratament de 5 zile efectuat cu aceleași doze administrate peroral de 2 ori pe zi. La alți 4 iepuri am cercetat efectul unei doze unitare de 2 ml/kg corp, injectată i.p., respectiv efectul unei cantități egale de alcool etilic 10 %.

La toate animalele de experiență am declanșat insuficiența coronariană după metoda lui Papp și Szekeres (15), administrînd i.v. 1 U.I./kg corp de extract total de retrohipofiză (Presoxin^R) și înregistrînd modificările ECG la 30 și 60 sec., 2, 4, 6, 8, 10 minute după injectarea substanței. Am urmărit apoi efectul Castanilului în posologia indicată mai sus, injectînd Presoxina după 30 de minute de la administrarea Castanilului.

3. *Modificările permeabilității capilarelor la nivelul pielii* le-am studiat pe 36 de șobolani prin metoda colorării cu albastru de tripan. La 24 de ore după depilarea regiunii lombare am administrat intraperitoneal 0,25 ml pe 100 gr corp din soluția de albastru de tripan 1 %. La 90 de minute după acest tratament animalelor li s-a administrat Castanil, respectiv alcool etilic 10 % grupelor martor, în dozele indicate în tabelul 2 pe cale orală sau intraperitoneală. După încă o oră și jumătate s-a injectat intradermic în regiunea depilată a fiecărui animal cîte 0,1 ml sol. de histamină 0,05 %. S-a determinat timpul necesar pînă la apariția colorației albastre la nivelul papulei produse de histamină, respectiv timpul scurs pînă la dezvoltarea intensității maxime a colorației.

4. *Edemul local* al labei l-am provocat la 30 de șobolani cu sol. dextran 6 %, injectînd soluția în cantitate de 0,1 ml, 100 g corp în regiunea metatarsiană a labei posterioare drepte. Cu 30 de minute înaintea intervenției de mai sus, animalele au fost tratate cu Castanil, respectiv alcool etilic 10 % în felul indicat în tabelul nr. 3. Am măsurat diametrul dorso-plantar al labei cu micrometru înaintea experienței, precum și la 1, 2 și 4 ore după administrarea substanței edemațiante (8, 9, 13).

5. *Influența Castanilului asupra efectului bronhospastic al histaminei* s-a cercetat pe 60 de cobai, cu o metodă descrisă într-o lucrare anterioară (6). Animalele așezate pe rînd într-un recipient etanș au fost expuse unui aerosol obținut prin pulverizarea soluției de histamină clorhidrică de 0,5 %, în ser fiziologic, măsurîndu-se timpul de latență al accesului dispneic. Apoi am determinat efectul Castanilului asupra timpului de latență, la diferite intervale de timp după administrarea pe cale orală sau intraperitoneală a produsului, în dozele indicate în tabelul nr. 4. La fiecare lot, prima doză de Castanil am administrat-o la 90 de minute după determinarea valorii de fond, controlînd timpul de reacție la 30 de minute

după tratament. În a doua și a treia zi de experiență animalele au primit din nou același tratament, iar timpul de reacție a fost determinat din nou în a treia zi cu 90 de minute înaintea administrării celei de a treia doză de Castanil și cu 30 de minute după aceasta.

Rezultate

1. Castanilul în sine n-a modificat tensiunea arterială în mod caracteristic: în 5 cazuri a avut un efect hipertensiv slab, în două a scăzut presiunea sanguină și în 4 cazuri a produs numai oscilații neînsemnate. Dozele corespunzătoare din solventul preparatului, alcool etilic 10 %, nu au produs de loc modificări. Influența Castanilului asupra efectului farmacoconilor testați este consemnată în tabelul nr. 1, care redă valorile medii pe lot.

Tabelul nr. 1

Influența Castanilului asupra efectului tensional al unor substanțe vasoactive

Substanțe	n	Variațiile tensiunii arteriale, mm Hg			Nr. cazurilor de modificare a răspunsului tensional după tratamentul cu Castanil		
		T A de fond	înainte de Castanil	după Castanil	intensificare	diminuare	neschimbat
Adrenalină	11	137,0	+66,0	+65,4	5/11	5/11	1/11
			-44,6	-38,0	2/11	4/11	5/11
Noradrenalină	10	140,8	+48,4	+59,2	5/10	2/10	3/10
Carbacol (Vasoperif ^R)	11	139,8	-56,8	-49,8	2/11	4/11	5/11
Histamină	10	130,6	-57,4	-44,0	1/10	6/10	3/10
Vasopresină (Presoxin ^R)	9	139,2	+35,0	+15,0	1/9	5/9	3/9
			-14,4	-16,2	2/9	2/9	5/9

Administrarea de Castanil, în majoritatea cazurilor a atenuat ușor efectul hipotensiv al histaminei, respectiv faza hipertensivă a răspunsului tensional bifazic, declanșată de vasopresină (Presoxin^R). Efectul presor al noradrenalinei s-a intensificat, în jumătatea cazurilor, după premedicația cu Castanil, premedicație care a diminuat într-un număr de cazuri reacția hipotensivă în urma hipertensiunii adrenalinice. Acțiunea hipotensivă a carbacolului n-a fost modificată semnificativ prin Castanil.

2. La ECG Castanilul în dozele și posologia utilizată n-a modificat în mod semnificativ frecvența inimii, nici amplitudinea undelor T, respectiv nivelul segmentului ST (fig. nr. 1).

Vasopresina a determinat o bradicardie însoțită de creșterea amplitudinii undelor T și elevația segmentului ST. Modificările ritmului cardiac și tulburările de repolarizare, cauzate de vasopresină, n-au fost modificate în măsură semnificativă prin premedicația cu Castanil. Doza mică a Castanilului a moderat doar ușor creșterea amplitudinii unde T în primele minute după injectarea vasopresinei (fig. nr. 1), această influență s-a constatat însă și în urma administrării de alcool.

AGNES KELEMEN ȘI COLAB.: STUDIUL UNOR EFECTE CARDIOVASCULARE
ȘI ANTIHISTAMINICE ALE PREPARATULUI CASTANIL.

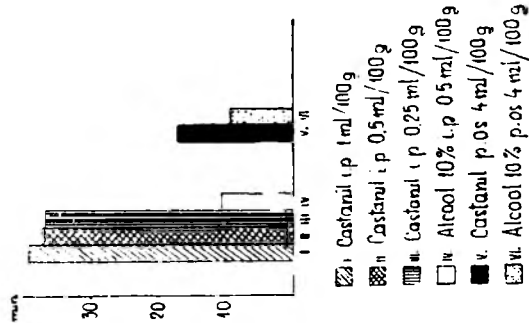


Fig. nr. 2: Influența Castanilului asupra perineabilității capilare. Media timpului de apariție a colorației albastre în minute

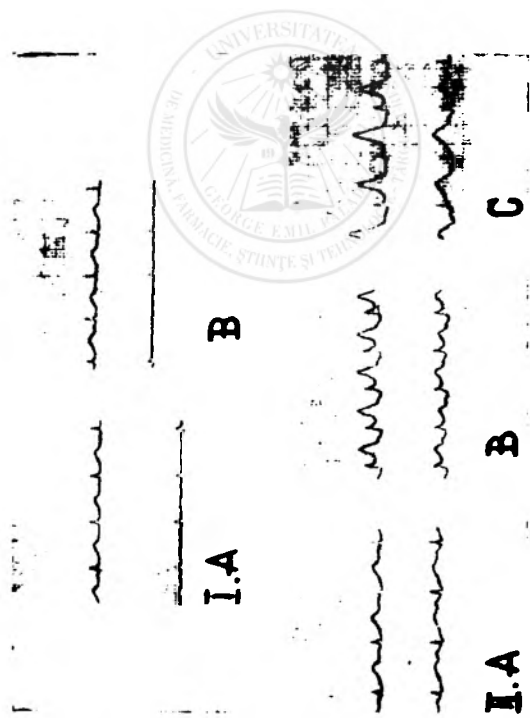


Fig. nr. 1: Influența Castanilului asupra ECG de iepure. I. A.: traseu normal, B: după Castanil, II. A: Traseu normal, B: efectul vasopresinici după Castanil, C: efectul vasopresiniei în sine (B și C ambele la 30 de sec după injectarea substanței coronar-constrictoare)

AGNES KELEMEN ȘI COLAB.: STUDIUL UNOR EFECȚE CARDIOVASCULARE
ȘI ANTIHISTAMINICE ALE PREPARATULUI CASTANIL.

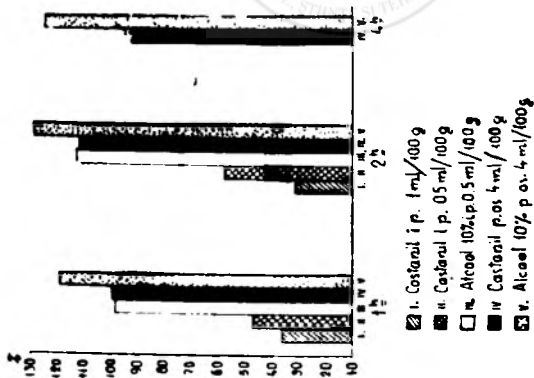


Fig. nr. 3: Influența Castanilului asupra edemului local dextranic. Creșterea procentuală a grosimii laabei de șobolan. Valorile medii a cîte 6 animale (lot. I—V)

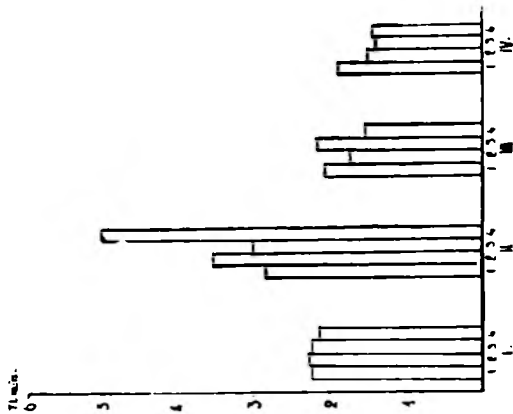


Fig. nr. 4: Valorile medii ale timpului de latență al bronhospasmului hîstaminic. I. ot I tratat cu alcool 10 % i. p. 0.4 ml 100 g corp. I. ot II tratat cu Castanil i. p. 0.4 ml 100 g corp. I. ot III tratat cu Castanil p. os 0.5 ml/100 g corp. I. ot IV tratat cu Castanil p. os 2 ml 100 g corp. În fiecare lot: coloana 1 = valoarea de fond, coloana 2 = valoarea după o doză unitară, la 30 de minute de la administrare, coloana 3 = valoarea de fond după 2 zile de tratament, coloana 4 = valoarea după a treia doză zilnică, la 30 de minute după tratament

3. După cum reiese din tabelul nr. 2 și fig. nr. 2, Castanilul a întârziat în mod semnificativ apariția colorației albastre la nivelul papulei histaminice, fiind considerabil mai eficientă după administrarea intraperitoneală, decât după cea orală. În doză de 1 ml/100 g corp injectată i.p. preparatul a împiedicat la toate animalele din lot difuziunea colorantului prin peretele capilarelor cutanate din sine în țesut.

Tabelul nr. 2

Influența Castanilului asupra permeabilității capilarelor cutanate pentru albastrul de tripan

Tratament			n	Media timpului de apariție a colorației în minute	Nr. animalelor cu colorație de intensitate maximă
Subst.	Doza la 100 g corp	Calea de adm.			
Castanil	1 ml	i. p.	6	38,0	0/6
	0,5 ml	i. p.	6	34,0	3/6
	0,25 ml	i. p.	6	33,5	3/6
	4 ml	p. os	6	17,0	6/6
Alcool 10 %	4 ml	p. os	6	9,0	6/6
	0,5 ml	i. p.	6	11,1	6/6

4. Datele cuprinse în tabelul nr. 3 și în fig. nr. 3 demonstrează că edemul local, provocat de dextran, a fost inhibat mai mult sau mai puțin puternic în funcție de doza și calea de administrare a Castanilului. Injectat i.p. în doză de 1 ml/100 g corp Castanilul a redus la aproximativ $\frac{1}{3}$, iar în doză de 0,5 ml/100 g corp la $\frac{1}{2}$ tumefacția labei față de lotul martor tratat cu alcool. Pe cale orală preparatul a avut un efect inhibitor mai slab, manifestat mai ales la 4 ore după administrare.

Tabelul nr. 3

Influența Castanilului asupra edemului local provocat de dextran

Tratament	n	Media diametrului dorso-plantar în mm			
		înainte de dextran	după dextran		
			1h	2h	4h
Castanil i.p. 1 ml/100 g	6	37,5	50,8 (35,4%)	49,1 (30,9%)	48,3 (28,8%)
Castanil i.p. 0,5 ml 100 g	6	37,5	55,0 (46,6%)	59,0 (57,6%)	— —
Alcool 10 % i.p. 0,5 ml. 100 g	6	35,8	70,8 (97,7%)	75,8 (111,7%)	— —
Castanil p. os 4 ml. 100 g	6	38,3	75,8 (97,9%)	80,8 (110,9%)	73,3 (91,3%)
Alcool 10 % p. os 0,5 ml 100 g	6	38,3	84,1 (119,6%)	87,5 (128,4%)	85,8 (124,0%)

5. Apariția accesului de bronhospasm histaminic a fost întârziată prin Castanil administrat pe cale intraperitoneală, efectul antagonist fiind mai puternic după a treia doză de medicament, decît după o doză unică. Castanilul administrat prin sondă gastrică, chiar în doze mai mari, nu a avut un efect asemănător. La lotul martor, se remarcă valoarea constantă a timpului de reacție. Valorile medii ale rezultatelor individuale sînt cuprinse în tabelul nr. 4 și în fig. nr. 4.

Tabelul nr. 4

Influența Castanilului asupra desfășurării bronhospasmului histaminic la cobai

Lot	Tratament	n	Timpul de latență al accesului bronhospastic în min.			
			înainte de tratament	După 30 de minute	a 3-a zi	după a 3-a doză
I	Alcool 10% i.p. 0,4 ml/100 g	10	2'14"	2'15"	2'14"	2'08"
II	Castanil i.p. 0,4 ml/100 g	10	2'51"	3'21"	3'02"	5'03"
III	Castanil p. os 0,5 ml/100 g	10	2'04"	1'43"	2'10"	1'32"
IV	Castanil p. os 2 ml/100 g	10	1'53"	1'30"	1'20"	1'23"

Discuții

Din rezultatele experiențelor relatate se vede că preparatul Castanil în posologia utilizată n-are un efect pronunțat asupra circulației sanguine sistemice, neinfluențînd în mod caracteristic tensiunea arterială, frecvența cardiacă și traseul ECG normal. În legătură cu interacțiunea cu alte substanțe vasoactive se remarcă o oarecare favorizare a acțiunii presore a catecolaminelor, precum și un efect antagonist față de hipotensiunea histaminică și hipertensiunea vasopresinică. Aceste rezultate sînt explicabile, pe de o parte, prin faptul că preparatul conține atît substanțe vasoconstrictoare (extr. de castane, tra. Hamamelidis, tra. Arnicae etc.), cît și vasodilatatoare (teofilină, vitamină PP, tra. Visci, tra. Crataegi etc.) Pe de altă parte interacțiunile constatate care denotă o activitate adreno-sensibilizantă, spasmolitică și antihistaminică, se datoresc unor ingrediente ca extractul de castane, sparteina, vitaminele C și P, alți flavonoizi etc. (1, 3, 9, 10, 12).

Atenuarea tranzitorie a tulburărilor de repolarizare pe ECG, provocate de vasopresină, nu poate fi atribuită principiilor active ale Castanilului, ci acțiunii coronarodilatatoare a alcoolului, vehicul al preparatului.

Spre deosebire de circulația sistemică, puțin influențată, alterația pereților capilari și schimbul lichidelor interstițiale au fost afectate în mod apreciabil prin Castanil. La acest nivel s-a observat efectul antiexudativ marcat, dependent de doza preparatului, față de edemul local provocat de dextran, substanță cu efect histamino-eliberator la șobolan. Un efect antagonist asemănător am constatat în cercetările anterioare și față de edemul local histaminic (14). În acest efect, pe lângă influențarea circulației sanguine locale și a fluxului lichidian interstițial, are un rol important și acțiunea directă a preparatului asupra permeabilității capilarelor. Această concluzie se desprinde din faptul că, preparatul a antagonizat în

măsură considerabilă extravasarea albastrului de tripan la nivelul capilarelor pielii în urma acțiunii locale a histaminei.

Castanilul a avut un efect antagonist față de acțiunea capilaro-permeabilizantă a histaminei și față de edemul local dextranic, atât în urma administrării pe cale parenterală cit și orală, deși după injectarea intraperitoneală el a produs un efect mult mai puternic decît pe cale perorală.

Influența Castanilului asupra acțiunii bronhoconstrictoare și hipotensive a histaminei a fost mai puțin pregnantă, decît efectul lui antagonist față de creșterea permeabilității capilarelor. Castanilul a întîrziat bronhospasmul histaminic doar în cazul administrării parenterale, pe cale orală nefiind activ nici în doze mari. De asemenea, efectul hipotensiv al histaminei nu a fost atenuat de Castanil în aceeași măsură cu efectul ei capilaro-permeabilizant.

Aceste constatări denotă că efectul antihistaminic al Castanilului la nivelul fibrelor musculare netede este mai slab decît efectul lui asupra permeabilității capilare. Deosebirea aceasta poate fi interpretată prin faptul că, acțiunea antiexudativă a Castanilului nu este numai consecința unui antagonism față de histamină, ci preparatul are și o acțiune directă asupra permeabilității capilarelor. În acest efect antiexudativ intervin diferite ingrediente ale preparatului. Diminuarea permeabilității se datorește atât saponinei escină, cit și flavonoizilor și vitaminelor pe care le conține medicamentul (1, 2, 3, 5, 7, 11, 12, 16, 18). Efectul acestor substanțe se completează reciproc, în mod sinergic.

Experiențele de față sugerează deci *concluzia* că, preparatul Castanil, pe lîngă o acțiune neînsemnată asupra circulației sistemice, are un efect net asupra peretilor capilari și asupra fluxului lichidian interstitial, în special în condițiile patologice de permeabilitate crescută și de edem. Această acțiune este de o importanță primordială în clinică în tartamentul tulburărilor de tip stagnant ale circulației venoase (5, 10, 16). Sub aspectul mecanismului de acțiune efectul antiexudativ al preparatului se datorește acțiunii sinergice a ingredientelor dotate cu activitate adreno-sensibilizantă, antihistaminică, spasmolitică și cu acțiune directă asupra permeabilității capilarelor.

Sosit la redacție: 10 februarie 1970.

Bibliografie

1. AMBROSE A. M., DE EDS F.: J. Pharmacol. exp. Ther. (1949), 97, 115, 243; 2. AICHINGER F., GISS G., VOGEL V.: Arzneimittel Forsch. (1964), 14/8, 892; 3. AUSTER F., SCHAFFER: Arzneipflanzen, Lieferung Nr. 24, Chemie, Pharmakologie und Klinik der Kastanie, Leipzig; 4. DOBRESCU D.: Lucrări practice de farmacodinamie, București, 1967; 5. DIMITRIU R., BUCUR G.: Dermato-Vener. (1968), 13/4, 289; 6. FESZT GH., KÁSA J., PÁLFFY B.: Rev. Med. (1968), 14, 4, 412; 7. GARCZA L., MOLNÁR J.: Acta Pharmaceut. Hung. (1963), 24, 79; 8. GÁSPÁR-NÉMETH K.: Acta Physiol. Hung. (1953), 4, 301; 9. GÁBOR M.: Die pharmakologische Beeinflussung der Kapillarresistenz und ihrer Regulationsmechanismen. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1960; 10. GESSNER O.: Die Gift- und Arzneimittelpflanzen von Mitteleuropa, Heidelberg, 1953; 11. HORVATH T.: Rev. Med. (1968), 14, 1, 75 și 14, 2, 206; 12. JENEY E., URY I.: Die Pharmazie (1954), 9, 33; 13. KELEMEN E.: Permeability in acute experimental inflammatory oedema. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1960; 14. KELEMEN ÁGNES, FESZT GH., HORVATH T.: Rev. Med. (1969), 15, 4, 443; 15. PAPP J., SZEKERES L.: Arch. int. Pharmacodyn. (1966), 160, 147; 16. SZÁSZ BORBÁLA, HORVATH T.: Rev. Med. (1968), 14, 4, 455; 17. VOGEL G., MAREK M. L.: Arzneimittel Forsch. (1962), 12, 815; 18. VOGEL G., MAREK M. L., STOECKERT I.: Arzneimittel Forsch. (1963), 13, 1, 59.