

CONTRIBUȚII LA STUDIUL ACȚIUNII COLAGOGHE A UNOR SUBSTANȚE VEGETALE

(*Cichorium intybus* și *Capsicum annum*)

dr. Gh. Feszt, dr. Agnes Kelemen

Cercetările farmacologice efectuate în ultimul deceniu au dus la introducerea în medicația colagogă a unui număr considerabil de noi substanțe de sinteză. Cu toate că acestea au îmbogățit incontestabil arsenalul terapeutic, nu și-a pierdut importanța nici acum studiul produselor vegetale cu efect asupra fluxului biliar. O serie de droguri și extracte, folosite empiric în stări icterice și în diferite afecțiuni hepatobiliare, pot să devină medicamente utile în combaterea fenomenelor de stază biliară.

În laboratorul nostru am cercetat în anii din urmă activitatea colagogă a mai multor substanțe vegetale (*Kelemen* și colab., 10). În lucrarea de față prezentăm rezultatele unor investigații asupra efectelor secretobiliare a două plante cu răspundere largă în flora țării noastre — *Cichorium intybus* (cicoarea) și *Capsicum annum* (ardeiul iute).

Cicoarea, sub aspect farmacoterapeutic, este un drog dotat cu proprietăți colagoge valoroase (*Coiciu* și *Rácz* 3, *Gessner* 8, *Constantinescu* și *Constantinescu* 4), dar încă insuficient studiate pe cale experimentală. Ardeiul, conținând capsaicină, o substanță iritantă-rubefiantă și cu gust iute-arzător, stimulează energic secreția sucurilor digestive. Calitatea sa de excitant al secreției gastrice a fost confirmată experimental; *Csontos* și *Csedő* (5) au propus folosirea extractului alcoolic de ardei la examenul funcțional al secreției de acid clorhidric. În schimb, cu privire la acțiunea ardeiului asupra eliminării de bilă, există numai date sporadice în literatură și chiar acelea sînt contradictorii. Într-o amplă lucrare de sinteză, publicată de *Molnár* (11), sînt citate în această privință doar rezultatele negative ale lui *Feng*, obținute la ciine, precum și observațiile lui *Berkessy*, care a constatat prin radiografie la om contracția vezicii biliare după administrarea intraduodenală de suc de ardei.

Material și metodă

Am efectuat experiențe acute pe iepuri și cobai. Animalele, ținute în prealabil la post timp de 12 ore, au fost narcotizate cu uretan etilic, în doză de 1—1,3 g/kg, injectat hipodermic. În cursul experienței am avut grijă de încălzirea animalelor, ținînd cont de influența negativă a scăderii temperaturii corpului asupra secreției bilare (13, 15). Bila scursă s-a recoltat printr-o canulă de polietilen fixată în ductul coledoc. După determinarea valorii de fond a debitului timp de 60 minute, am urmărit în general, timp de 3 ore efectul produs de substanțele cercetate. La evaluarea efectului am procedat în felul următor: am calculat la fiecare animal debitul mediu pe oră al secreției provocate medicamentos, iar diferența acestuia față de secreția de fond am exprimat-o în procente. Am calculat de asemenea eroarea standard a valorilor medii obținute pe loturi. În afară de cantitatea bilei am urmărit și reziduul uscat — exprimat în g/g% — determinînd în unele experiențe și viscozitatea bilei. Soluțiile cercetate au fost administrate prin sondă gastrică, intraduodenal, sau pe cale intravenoasă, în funcție de scopul urmărit.

Rezultate

În experiențele efectuate cu infuzia de cicoare am înregistrat un efect secretobiliar net la ambele specii de animale. Infuzia de 5 % preparată după F.R. VIII din rădăcina de cicoare, administrată intraduodenal în cantitate de 10 ml/kg corp la iepuri și 5 ml/kg corp la cobai, a mărit debitul cu 89 % la iepuri și 22 % la cobai. Părțile aeriene ale plantei — herba — au avut un efect mai slab (29,5 % la iepuri). În ceea ce privește compoziția bilei secretate, am obținut un efect de fluidificare și diluare a bilei, ce s-a tradus prin scăderea viscozității și prin diminuarea rezidului uscat (tabelul nr. 1 și 2).

Tabelul nr. 1
Modificarea debitului biliar prin infuzie de cicoare

Animale	n	Tratament	Secr. de fond ml/oră	Secreția după tratament			Diferența %
				1 oră	2 ore	3 ore	
Iepuri	11	Rad. Cichorii inf. 5 %	1,89±0,2	3,19±0,7	3,57±0,4	3,52±0,3	89,2
	16	Herb. Cichorii inf. 5 %	1,93±0,1	1,44±0,1	3,59±0,2	2,44±0,2	29,5
	13	Apă de robinet 10 ml/kg	1,65±0,03	1,53±0,1	1,70±0,1	2,09±0,2	1,7
Cobai	10	Rad. Cichorii inf. 5 %	2,77±0,4	3,47±0,2	3,44±0,3	2,73±0,1	21,5
	5	Apă de robinet 5 ml/kg	2,1±0,2	2,1±0,2	—	—	±0

Tabelul nr. 2
Modificarea rezidului uscat al bilei prin infuzie de cicoare

Animale	n	Tratament	Rezidul uscat ‰			
			Secr. de fond	Secreția provocată		
				1 oră	2 ore	3 ore
Cobai	10	Rad. Cichorii inf. 5%	1,7	1,26	1,18	1,1

Dintre produsele obținute din ardei am studiat pe cobai și iepuri, pe de o parte un extract alcoolic de ardei (Extr. Capsici, preparat de conf. dr. farm. C. Csédő) cu conținutul în capsaicină dozat; pe de altă parte am folosit soluție alcoolică de capsaicină pură Merck, de concentrație identică. Animalele martore au primit alcool etilic în diluție corespunzătoare cu solventul acestor preparate.

În experiențele efectuate pe cobai am constatat că extractul alcoolic de ardei, administrat prin sondă gastrică în cantitatea corespunzătoare unei doze de capsaicină de 0,1 mg/kg a mărit semnificativ fluxul biliar și anume cu 118 %. Soluția de capsaicină administrată pe aceeași cale, în doză identică, a avut de asemenea un efect secretobiliar net (82,1 %). Alcoolul etilic de 5,7 % a determinat și el o creștere a debitului, acest efect a fost însă mai slab, doar de 48,6 %. Extractul de ardei diluat, în cantitate corespunzând la 0,001

mg/kg corp de capsaicină, a crescut debitul bilei cu 54,6 %. solventul în această diluție fiind inactiv (tabelul nr. 3).

Tabelul nr. 3
Modificarea debitului biliar prin extracte de ardei

Animale	n	Tratament	Secr. de fond ml oră	Secreția după tratament			Diferența %
				1 oră	2 ore	3 ore	
Cobai	6	Extr. Capsici 0,1 mg/kg	1,36±0,2	2,25±0,3	3,2±0,6	2,6±0,3	118,8
	6	Sol. Capsaicini 0,1 mg/kg	1,7±0,1	2,8±0,3	3,2±0,4	3,0±0,02	82,1
	6	Alcool etilic 5,7% 1 ml/kg	1,6±0,1	2,5±0,4	2,7±0,5	2,3±0,4	48,6
	6	Extr. Capsici 0,001 mg/kg	2,4±0,2	3,8±0,4	3,03±1,1	3,1±0,4	54,6
	6	Alcool etilic 0,57% 10 ml/kg	2,65±0,4	2,8±0,4	2,03±0,4	2,6±0,5	-10,1
Iepuri	3	Sol. Capsaicini 1 mg/kg i.v.	2,9±0,5	5,4±0,9	7,4±1,1	3,1±0,5	108,2
	7	Extr. Capsici 0,01 mg/kg i.v.	2,35±0,6	4,25±0,9	5,45±1,0	4,87±0,6	23,6
	6	Ser fiziol. 2,5 ml/kg i.v.	4,4±1,2	4,4±0,6	4,2±0,9	4,5±1,0	-1,5

La iepuri, capsaicina și extractul de ardei, administrați intraduodenal sau prin sondă gastrică, nu au avut un efect colagog constant, obținându-se rezultate pozitive doar la 11 animale din 22. După administrare pe cale intravenoasă, în doze corespunzătoare cu 0,001 respectiv 1 mg/kg capsaicină, extractul de ardei a provocat o creștere netă a debitului (tabelul nr. 3). Determinarea reziduiului uscat a pus în evidență o oarecare diluare a bilei în cursul secreției provocate de preparatele de ardei (tabelul nr. 4).

Discuții și concluzii

Rezultatele obținute cu infuzia de cicoare ne permit unele concluzii cu privire la mecanismul de acțiune al drogului. Faptul că s-a produs diluarea bilei, precum și observația că efectul secretobiliar îl constatam și la șobolani (10), animal lipsit de vezică biliară, denotă că extractul apos de cicoare exercită un efect direct asupra funcției biligenetice a ficatului, având o acțiune hidrocoleretică. Această concluzie este în concordanță cu datele lui Niculescu și colab. (12), care au observat de asemenea un efect excitosecretor și de fluidificare a bilei pe ciine cu fistulă biliară.

Prin rezultatele de mai sus ținem să relevăm calitățile de agent hidrocoleretic ale preparatelor din rădăcină de cicoare. Dorim să subliniem acest fapt, deoarece considerăm că în prezent calitățile farmacodinamice ale acestui produs vegetal autohton nu sînt pe deplin valorificate în farmacoterapie, de industria noastră de medicamente (14). Propunem includerea rădăcinii de

Tabelul nr. 4

Modificarea reziduiului uscat al bilei prin extracte de ardei

Animale	n	Tratament	Reziduuil uscat % ₀			
			Secr. de fond	Secreția provocată		
				1 oră	2 ore	3 ore
Cobai	6	Extr. Capsici 0,1 mg/kg	1,35	1,2	1,2	1,1
	6	Sol. Capsaicini 0,1 mg/kg	1,41	1,3	1,2	1,16
	6	Alcool etilic 5,7% 1 ml/kg	1,55	1,4	1,4	1,3
	6	Extr. Capsici 0,001 mg/kg	1,51	1,5	1,36	1,28
	6	Alcool etilic 0,57% 10 ml/kg	1,53	1,41	1,4	1,3
Iepuri	3	Sol. Capsaicini 1 mg/kg i.v.	3,3	2,3	1,3	1,2
	7	Extr. Capsici 0,01 mg/kg i.v.	2,8	2,0	1,6	1,4
	6	Ser fiziol. 2,5 ml/kg i.v.	1,8	1,8	1,68	1,7

cicoare în formula mai multor ceaiuri medicinale comercializate de Centrocoop.

Referitor la capsaicină și extractul alcoolic de ardei am constatat, în opoziție cu datele lui *Feng* (7), stimularea apreciabilă a fluxului biliar, confirmând observațiile clinice mai vechi ale lui *Elfer* (cit. 1). Efectul excito-secretor al dozelor de ardei folosite de noi se deosebește incontestabil de efectul alcoolului, colagog mai slab în concentrație de 5,7 % și inactiv în diluție mai mare.

În legătură cu mecanismul acțiunii colagoge a preparatelor de ardei menționăm că nu este verosimil să fie vorba numai de un efect colecistokinetic, ca cel descris de *Berkessy* (1), deoarece noi am constatat diluarea bilei. Rezultatele pozitive, după administrarea intravenoasă a substanțelor cercetate, denotă un mecanism de acțiune direct care, foarte probabil, se adaugă la acțiunea reflexă declanșată dinspre mucoasa tubului digestiv. Se poate presupune că la efectul colagog al substanțelor active din ardei, contribuie în mod secundar și efectul lor stimulant asupra secreției gastrice.

În legătură cu metodele experimentale preconizate în studiul acțiunii medicamentelor colagoge și coleretice, pe baza experienței proprii accentuăm avantajele utilizării animalelor mici de laborator. Astfel, fiind mai ușoară efectuarea unui număr mai mare de experiențe, necesare pentru evitarea erorilor cauzate de reacțiile individuale deosebite ale materialului biologic (2, 9, 15). Relevăm mai ales avantajele utilizării cobaiului, acesta fiind o specie la care secreția biliară are un debit deosebit de constant.

Sosit la redacție: 14 ianuarie 1972.

Bibliografie

1. BERKESY L.: Orv. Hetil. (1940), 84, 283; Röntgenpraxis (1940), 12, 286;
 2. BÖHM K.: Arzneim. Forsch. (1959), 9, 376; 3. COICIU E., RÁCZ G.: Plante medicinale și aromatice. Ed. Acad. R.S.R., București, 1970; 4. CONSTANTINESCU D. G., CONSTANTINESCU C.: Formular fitoterapeutic, Ed. M.S.P.S., București, 1958;
 5. CSONTOS Á., CSEDŐ K.: Viața Medicală, (1970), 17, 9, 399; 6. ELFER A.: (cit. 1); 7. FENG T. P.: Proc. Soc. Exp. Biol. (1929), 26, 273; 8. GESSNER O.: Die Gift und Arzneipflanzen von Mitteleuropa. Univ. Verlag. Heidelberg, 1953; 9. GOINA T. și colab.: Clujul Medical (1961), 368; 10. KELEMEN A., VOFKORI J., FESZT G.: Farmacia (1963), 11, 483; 11. MOLNÁR J.: Arzneim. Forsch. (1965), 15, 718; 12. NICULESCU G. și colab.: Farmacia (1954), 2, 46; 13. PESSON M. și colab.: Arch. int. Pharmacodyn. (1959), 119, 443; 14. Produse Farmaceutice Românești, Ed. II, Ed. Med., București, 1970; 15. TURNER R. A.: Screening Methods in Pharmacology, Academic Press., New York—London, 1965.
-