

EDEM PULMONAR PROVOCAT CU PENTAZOL

M. Mózes, G. Kalmár, M. Berszán, J. Sipos

Tabloul clinic al edemului pulmonar a fost descris inițial oară de *Maloet* în 1712, iar prima teorie referitoare la etiopatogenia lui a fost formulată de *Welch* în 1888. După părerea acestui autor, edemul pulmonar se dezvoltă atunci când activitatea ventricolului stîng devine insuficientă, iar aceea a ventricolului drept este păstrată. El a ligaturat atât

aorta, înaintea originii arterelor mari, cit și cele doua artere subclaviculare și carotide împiedicând astfel activitatea ventriculului stîng și a observat că apare o congestie pulmonară. Presupunerea sa este în concordanță cu observația practică, după care edemul pulmonar se dezvoltă în procesele cardiace, care îngreunează activitatea ventriculului stîng, ca de exemplu insuficiența aortică, hipertonia, scleroza sau tromboza coronarelor, stenoza orificiului venos stîng.

Mai tîrziu numărul metodelor de provocare a edemului a crescut neconținut, practicîndu-se stenoza auriculului stîng, scăderea diferenței de presiune arterio-venoasă, etc. S-a constatat și faptul că edemul poate fi provocat de diferite substanțe ca bunăoară clorura de amoniu, adrenalina, veratrina, zahărul administrat intratraheal, etc. stabilindu-se și posibilitățile de a împiedica dezvoltarea procesului.

Pe baza datelor obținute s-a încercat o clasificare etiologică a bolii. Astfel, se deosebesc edeme pulmonare avînd următoarele cauze: creșterea permeabilității capilarelor, tulburarea circulației limfatice și modificări survenite în circulația mică. *Rusznýák* (5) consideră că edemul pulmonar apare în următoarele cazuri: a) dacă permeabilitatea capilarelor crește, iar filtrația capilară se mărește; b) dacă tensiunea din capilare crește intensificîndu-se ca urmare și filtrația capilară; c) dacă în caz de hipoproteinemie crește filtrația capilară; d) dacă în alveole ajunge din exterior o substanță proteinică sau o substanță care devine proteinică tocmai în alveole; e) dacă circulația limfatică din plămîni devine insuficientă. Primele 4 cazuri provoacă edem numai dacă concomitent și circulația limfatică este insuficientă.

În experiențele noastre am încercat să elucidăm mecanismul prin care pentamethylentetrazolul (pentazol CIF) — această substanță cu efect atît de complex — produce edem pulmonar.

Metoda de lucru

Experiențele le-am efectuat pe șobolani albi de sex și greutatea diferite. Am provocat edem prin administrarea i. p. a 12 mg/100 g pentazol. Am determinat gradul edemului după metoda lui *Riechert* (4), stabilind indexul greutății plămînilui prin relația: greutatea plămînilui 100/greutatea corporală. După autor, indexul în caz normal este în jurul lui 1, iar dacă din cauza edemului greutatea plămînilui crește, cifra se mărește. Unii autori (2) consideră că această metodă nu este tocmai adecvată pentru determinarea sigură și precisă a edemului. Noi însă pe baza a numeroase experiențe de control am considerat-o potrivită pentru evaluarea efectului ce l-am urmărit.

Pentru a stabili mecanismul de dezvoltare a edemului, am administrat concomitent cu doza respectivă de pentazol, sau înainte, diferite medicamente a căror acțiune este cunoscută. După aceasta am disecat imediat animalele sucombate, iar pe celelalte le-am sacrificat după 30—40 min. După felul cum au fost tratate, animalele pot fi împărțite în 10 grupe:

1. 25 de animale nu au fost tratate și au fost sacrificate doar pentru stabilirea indicelui normal. Acesta a fost în medie de 1,14.

2. 14 animale au fost tratate cu 12 mg/100 g pentazol. Anterior am constatat prin încercări că aceasta este doza care provoacă edem în mod sigur dar nu cauzează moartea animalelor prea curînd. Indicele a fost de 1,47.

3. 12 animale au primit i. p. 0,1 g/100 g uretan, iar după 30 min doza respectivă de pentazol. Indicele: 0,97.

4. 26 de animale au primit medinal i. p. anterior injectării pentazolului. Dintre acestea 11 au primit doza de 5 mg/100 g, indicele fiind de 1,60, iar 15 o doză de 7,5 mg/100 g cu indicele de 1,16.

5. 38 de animale au primit câte 0,5 ml/100 g de novocaină 1%, 23 șobolani au obținut această doză la 2 min. după administrarea de pentazol și indicele a fost de 1,25, iar 15 animale la 2 min. înaintea pentazolului și indicele a fost de 1,26.

6. 14 animale au primit 2,5 mg/100 g largactil, iar după 30 min. pentazol. Indicele: 1,00.

7. 10 animale au fost tratate cu 5 mg/100 g fenergan, iar după 30 min. cu pentazol. Indicele: 1,02.

8. 10 șobolani au fost tratați în același timp cu 2,5 mg/100 g largactil și 3 mg/100 g fenergan, iar la 30 min. cu pentazol. Indicele: 0,96.

9. 17 animale au primit 2,5 mg/100 g largactil și au fost ținute la temperatura ambientă de 6°. După 40 de min. s-a măsurat temperatura rectală și s-a administrat pentazol. 6 animale au avut temperatura sub 30° și indicele 1,00. Celelalte animale au avut temperatura de 30—35° și indicele 0,84.

10. Animalele au servit pentru determinarea efectului hipotermiei provocate fără vreo substanță medicamentoasă. Ele au fost răcite după metoda lui *Giaja* (1): le-am închis într-un excicator și le-am pus la rece, pînă au început să doarmă. Atunci le-am scos, le-am măsurat temperatura și le-am injectat pentazol. 6 animale au avut temperatura sub 30° și indicele 1,08, iar 4 animale temperatura de 30—35° și indicele de 1,30.

Rezultatele sînt cuprinse în următorul tabel:

Tabelul Nr. 1.

Grupa	Nr. animalelor	Pentazol	Alte substanțe	Indice	Diferențe în %
1.	25	—	—	1,14	—
2.	14	12 mg/100 g	—	1,47	+28
3.	12	"	Uretan	0,97	-15
4.	11	"	Medinal 5 mg.	1,60	+40
	15	"	Medinal 7 mg.	1,16	+1
5.	23	"	Novocaină ulter	1,25	+9
	15	"	Novocaină anter	1,26	+9
6.	14	"	Largactil	1,00	-13
7.	10	"	Fenergan	1,02	-11
8.	10	"	Largactil+Fenergan	0,96	-16
9.	6	"	Larg.+hipoterm 25—30°	1,00	-13
	11	"	" 30—35°	0,84	-23
10.	6	"	Hipoterm 25—30°	1,08	-6
	4	"	" 30—35°	1,30	+14

Discutarea rezultatelor:

Administrat în doză de 12 mg/100 g, pentazolul provoacă edem pulmonar. După cum se știe, în doză mai mică are efect excitant, convulsiv, diminuînd metabolismul și temperatura animalelor. Prin excitarea centrilor nervoși provoacă convulsii și suprimă efectul narcoticelor. Excită centrul respirator și vasomotor, mărește tensiunea arterială, ameliorează iri-

gația inimii, suprimă staza abdominală, și mărește refluxul-venos. Mecanismul prin care provoacă convulsiile și trezirea, precum și diminuarea metabolismului sînt elucidate, dar referitor la patogenia edemului pulmonar știm numai atît că hipersimpaticotonia are un rol important.

Riechert (4) în experiențele cu cardiazol a putut suprima edemul prin administrare de ginerogen. După părerea sa, cardiazolul produce edem prin simpaticotonie, ca și adrenalina, deoarece în circulația mică se produc modificări favorabile formării transudației. Nu se știe însă care este rolul sistemului nervos, al sistemului circulator, al permeabilității capilare etc. Experiențele noastre atrag atenția asupra unora din ele.

Din experiențele noastre reiese că suprimarea activității corticale prin uretan — care nu are efect asupra circulației și respirației — împiedică manifestarea edemului. Același rezultat se obține și după administrarea unei doze narcotice de medinal, în schimb după doza sedativă a acestui medicament, edemul apare cu toată vigoarea. Ținînd seama de aceste date, pare probabil că în dezvoltarea edemului pulmonar are rol și efectul cortical al pentazolului.

În experiențele noastre novocaina a moderat, dar nu a suspendat dezvoltarea edemului. Novocaina acționează asupra sistemului nervos în mai multe puncte (receptori, sinapse, centri) și are efect spasmolitic direct asupra mușchilor. După injectare se observă o hipertonie, deci simpaticotonie, iar mai tîrziu apare o slabă scădere a tensiunii. Noi am presupus că pe baza efectelor sale asupra vaselor sanguine și asupra mușchilor, medicamentul ar fi capabil să inhibe dezvoltarea edemului. Rezultate contrare ne fac să credem că efectul complex asupra sistemului nervos-vegetativ nu lasă să se evidențieze efectul asupra vaselor sanguine.

Dintre efectele largactilului pe noi ne interesează scăderea tonusului sistemului nervos vegetativ — în special al simpaticului —, capacitatea de a inhiba efectul histaminei și activitatea formației reticulare. În experiențele noastre, largactilul a împiedicat dezvoltarea edemului. Același lucru l-am observat și în legătură cu fenerganul, care seamănă cu largactilul, dar este o substanță antihistaminică mult mai eficientă și inhibă mai puțin activitatea sistemului vegetativ. Presupunem că aceste medicamente împiedică dezvoltarea edemului prin faptul că inhibă activitatea histaminei. Pentru acest fapt pledează și experiențele (3) în care edemul provocat de clorura de amoniu este accentuat de fenergan și nu se dezvoltă după largactil. Acest edem este considerat de origine neuro-hemodinamică și dacă edemul provocat de adrenalină s-ar produce după același mecanism ar fi de așteptat ca și efectul largactilului și fenerganului să fie identic.

În experiențele cu largactil am constatat ca acest medicament produce efect indiferent de temperatura corporală a animalului. În schimb în experiențele efectuate după metoda lui Giaja, în care răcirea s-a produs fără intervenție medicamentoasă, am observat că temperatura de 30—35°, are un efect minim, în timp ce animalele răcite sub 30° sînt ferite de dezvoltarea edemului. Credem că fenomenul se explică prin modificarea circulației și permeabilității vaselor sanguine.

Rezumînd cele de mai sus, putem constata că pentazolul administrat în p. în doza de 12 mg/100 g produce edem pulmonar, la șobolani. Acest efect este suspendat sub acțiunea hipotermiei, largactilului, fenerganului, uretanului și a dozei narcotice de medinal. Novocaina este fără efect

indiferent de timpul in care se administrează, pe cînd medinalul in doză sedativă mărește posibilitatea dezvoltării edemului.

Sosit la redacție: 4 iulie 1958.

Bibliografie

1. J. GIAJA: J. de Physiol. 1 (19), 178, 1957; 2. GY. GOTTSEGEN, I. SZAM, M. CSORNAY: Magy. Belorv. Arch. 2, 49, 1951; 3. GY. GOTTSEGEN, I. SZAM, M. CSORNAY: Orvosi Hetilap 26, 713, 1957; 4. W. RIECHERT: Arch. f. exp. Path. und Pharm. 212, 3—4, 321, 1951; 5. I. RUSZNYÁK, M. FÖLDI, GY. SZABÓ: A nyugok keringés élet- és kórtana. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1955; 6. N. G. KAN: Nervnaja szisztéma i osztrij atjok Ijohkih. Medzig Leningrad. 1953.

ЛЕГОЧНЫЙ ОТЕК, ВЫЗВАННЫЙ ПЕНТАЗОЛОМ

М. Мозеш, Г. Калмар, М. Вержан, Ж. Шипош

Пентазол в дозе 12 мг/100 г веса вызывает легочный отек. Этот эффект устраняется применением гипотермии, ларгактила, фенергана, уретана и наркотической дозы мединала. Новокаин не дает никакого результата независимо от времени применения, в то время как мединал в успокаивающей дозе увеличивает возможность развития отека.

OEDEME PULMONAIRE PROVOQUE PAR LE PENTAZOL

M. Mózes, G. Kalmár, M. Berszán et J. Sipos

Le Pentazol à la dose de 12 mg/100 gr. i.p. produit de l'œdème pulmonaire. Cet effet est suspendu sous l'action de l'hypothermie, du largactyl, du phénergane, de l'uréthane et de la dose narcotique du médinal. La novocaïne n'a pas d'effet, quelque soit le moment de son administration, cependant que le médinal, à dose sédative, augmente la possibilité de développement de l'œdème.

Institutul de botanică farmaceutică (cond.: Gabor Racz, candida. in științe farmaceutice) și Institutul de microbiologie (cond.: prof. Laszlo Boér) din Tg. Mureș