

METODĂ EXPERIMENTALĂ PENTRU EVALUAREA ACȚIUNII MEDICAMENTELOR UTILIZATE ÎN ULCERUL GASTRIC

Elisabeta Răcz-Kotilla

Se cunoaște un număr mare de metode experimentale, bazate pe diferite principii, utilizate în vederea provocării ulcerului gastric. Etiologia ulcerului experimental se deosebește întotdeauna, mai mult sau mai puțin, de boala ulceroasă a omului (10). Aceste metode sînt totuși indispensabile în vederea estimării acțiunii medicamentelor utilizate pentru prevenirea sau tratamentul ulcerului gastric.

Ulcerul gastric poate fi provocat la diferite specii de animale experimentale, pe de o parte prin intervenții chirurgicale, pe de altă parte datorită acțiunii locale sau generale a unor substanțe chimice (8).

Procedeul chirurgical al lui *Mann* și *Williamson* (9) prin care se exclude formarea bilei și a sucului pancreatic, duce la apariția ulcerațiilor. *Shay* și colab. (12) au putut declanșa în scurt timp, prin ligatura pilorului formarea ulcerațiilor la șobolani. Dezavantajul acestor intervenții chirurgicale este mortalitatea ridicată a animalelor datorită factorilor: flămînzire și caracterului hemoragic acut al ulcerelor sau șocului postoperator. În consecință aceste procedee sînt azi mai rar utilizate.

Ulcerul gastric poate să se formeze la oricine pe bază de stress. Pornind de la acest considerent, *Bonfiels* și colab. (1) sînt de părere că ulcerul experimental provocat prin stress este cel mai apropiat de ulcerul din patologia umană. Metoda experimentală este însă destul de greoaie, iar rezultatele sînt mult influențate de vîrsta și sensibilitatea individuală a animalelor, de temperatura laboratorului, de factorii meteorologici și mai cu seamă de activitatea spontană a animalelor (2).

Din aceste motive se utilizează mai frecvent metoda de provocare a ulcerului prin administrare de substanțe chimice sau medicamentoase. Unul din procedeele cele mai cunoscute este provocarea ulcerului histaminic. *Code*

(5) a reușit să obțină ulcere la cobai, ciine, pisică, porc, în proporție de 50—60% a animalelor, utilizând concomitent antihistaminice. Cauza ulcerelor gastrice și intestinale poate să fie și combustia masivă a pielii, de asemenea o consecință a eliberării de histamină. La cobai doza ulcerigenă a histaminei este de 20—30 mg/kg corp (3).

Churchill și *van Waggoner* (4) descriu pentru prima oară ulcerul provocat de atofan nu numai în efect local, ci și în urma acțiunii generale. Au obținut rezultate bune la ciini. Administrarea de cafeină, acetilcolină, adrenalină, extract de hipofiză posterioară, poate să ducă de asemenea la apariția ulcerelor. Fenilbutazona, în doze corespunzătoare, provoacă ulcer gastric atit la om, cit și la animale de experiență (8). *Halpern* și colab (6) precum și *Martindale* (11) au observat apariția ulcerelor la șobolani în urma administrării acestui medicament timp de 8—10 zile în doze zilnice de 100 mg/kg/corp, prezentind o asemănare histologică cu tabloul cunoscut din patologia umană (8).

Cahen și colab. (2, 3) descriu pentru prima oară ulcerul experimental după administrare de reserpină. La șobolani doza unică de 5 mg/kg corp a avut drept consecință formarea de ulcerații și de perforații în decurs de 24 ore.

În sfârșit menționăm că în urma infectării perorale sau parenterale a unor animale de experiență cu anumiți microbi patogeni (streptococi, *Escherichia coli*) pot să apară de asemenea hemoragii, eroziuni, sau chiar ulcerații la nivelul stomacului (8).

Una din deosebirile esențiale dintre maladia ulceroasă a omului și ulcerul experimental rezidă în caracterul acut al ultimului, pe când boala ulceroasă a omului se manifestă, după cum se știe, ca un proces cronic, cu periodicitate și recidive.

În literatura de specialitate s-au descris puține procedee care asigură apariția ulcerelor experimentale cronice. *Ivy* (7) introduce la ciini acid clorhidric prin fistulă și cortizon parenteral, îngreunând astfel vindecarea ulcerului hemoragic. Animalele sale au supraviețuit timp de 3—4 săptămâni.

Scopul cercetărilor noastre a fost un studiu comparativ, critic, al unor metode cunoscute în literatură și elaborarea unei metode care să permită evaluarea acțiunii medicamentelor utilizate în tratamentul ulcerului gastric.

Partea experimentală

Ca animale de experiență am utilizat șobolani albi și cobai. În scopul provocării ulcerului gastric am ales medicamente la care ulcerul gastric și doudenal figurează între contraindicații: histamina, fenilbutazona, reserpină. Animalele au fost tratate cu diferite doze, la diferite intervale și sacrificate în zile consecutive prin administrare intracardiacă de cloroform. Stomacul a fost imobilizat, secționat la esofag și la pilor, spălat și umplut cu ser fiziologic și examinat în lumină translucidă. Pe urmă am secționat stomacul de-a lungul curbării mari și l-am fixat pe fond negru sau pe sticlă de ceas și l-am examinat cu lupă. Formarea ulcerațiilor a fost evaluată pe baza următoarei gradații:

- 0: tablou anatomic normal (fig. nr 1)
- 0.5: hemoragii punctiforme, eroziuni distanțate
- 1: ulcerații punctiforme
- 2: ulcerații punctiforme în număr mare
- 3: 2—3 ulcerații mai mari, cu lungimea de 2—3 mm, mai profunde, hemoragii mai pronunțate
- 4: ulcerații profunde în număr mai mare, cu lungime de 3—8 mm
- 5: pe lângă ulcerații profunde, în număr mare, a apărut și ulcerul perforat (fig. nr. 2).

1. Ulcer histaminic obținut la cobai

Rezultatele obținute prin administrare de 6—20 mg/kg corp histamină (i.p.) și resp. utilizare concomitentă de substanță antihistaminică (prometazină hidroclorică), sînt cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1.

Doza zilnică a substanțelor administrate (calculate pe kg. corp)	Gradația ulcerățiilor (Conf. punctajului din text) — procentul animalelor —							Animale sucombate %
	0	0.5	1	2	3	4	5	
histamină 6 mg	10	20	20	0	10	0	0	40
histamină 12 mg prometazină 7.5 mg	10	40	20	10	0	0	10	10
histamină 20 mg prometazină 7.5 mg	20	30	20	10	10	0	0	10

Conform datelor inserate în tabelul nr. 1, în condițiile noastre experimentale, histamina nu corespunde scopului urmărit, din următoarele motive: a) în pofida administrării concomitente a substanței antihistaminice, au apărut fenomene de intoxicație, resp. un procent însemnat al animalelor a sucombat; b) la 20—30% a animalelor ulcerățiile nu au apărut, probabil din cauza rezistenței față de histamină.

2. Ulcer provocat cu fenilbutazonă la cobai și șobolani

Efectul ulcerigen al fenilbutazonei, în doza de 20 mg/kg corp, (i. m.) reiese din tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2.

Doza zilnică de fenilbutazonă (calculată pe kg corp) administrată timp de 10 zile	Gradația ulcerățiilor (conf. punctajului din text) — procentul animalelor —							Animale sucombate %
	0	0.5	1	2	3	4	5	
cobai. 20 mg	10	20	20	10	10	0	10	20
șobolani. 20 mg	0	20	30	40	0	10	0	0

Conform datelor din tabelul nr. 2 la cobai ulcerății pronunțate s-au obținut la 60% a animalelor, unele au sucombat (20%). Cobaiul corespunde mai puțin scopului urmărit decît șobolanul, dat fiindcă gradațiile sînt mai greu de deosebit. Administrarea prin gavaj a medicamentelor antiulceroase este de asemenea mai greoaie. Considerăm că șobolanul este animalul de experiență mai corespunzător, obținînd în cazul fenilbutazonei ulcerății evidente în 80% a cazurilor.



Fig .nr. 1.: Aspectul anatomic normal al peretelui gastric de șobolan secționat de-a lungul curburii mari.



Fig. nr. 2.: Ulcerul perforat al peretelui gastric de șobolan secționat de-a lungul curburii mari.

3. Ulcerul reserpinic la șobolani

a) Am utilizat doze de 2,5—5 mg/kg corp reserpină pe cale bucală. Animalele au tolerat bine gavajul zilnic. Rezultatele obținute sînt consemnate în tabelul nr. 3.

Tabelul nr. 3.

Doza zilnică de reserpină (calculată pe kg corp) și durata tratamentului	Gradația ulceratiilor (conf. punctajului din text) — procentul animalelor —						
	0	0.5	1	2	3	4	5
5 mg doză zilnică timp de 5 zile	0	20	20	20	30	10	0
2.5 mg doză zilnică timp de 5 zile	20	30	30	20	0	0	0
2.5 mg doză zilnică timp de 10 zile	0	20	20	30	20	10	0

Din datele cuprinse în tabelul nr. 3 se poate conchide că prin administrare, timp de 5—10 zile, a reserpinei, pe cale bucală, ulceratiile apar la 80% a animalelor. Menționăm că datorită acțiunii hipotermizante a medicamentului trebuie să se asigure o temperatură constantă pe toată durata experienței (în cazul nostru 20—22° C).

b) În scop comparativ am încercat și utilizarea parenterală a dozei unice de reserpină, conform indicației din literatură (3). În acest scop am putut utiliza numai animalele cu greutatea de 220—250 g, cele mici au sucombat într-un procent însemnat. Rezultatele pot fi urmărite în tabelul nr. 4.

Tabelul nr. 4.

Administrarea parenterală a reserpinei în doza unică de 5 mg/kg corp — ziua sacrificării —	Gradația ulceratiilor (conf. punctajului din text) — procentul animalelor —						
	0	0.5	1	2	3	4	5
1	0	0	0	10	30	40	20
3	0	10	0	20	30	30	10
5	10	10	0	20	20	30	10
8	0	30	20	0	30	20	0

Conform situației înregistrate în tabelul nr. 4 administrarea unei singure doze de reserpină nu este cea mai corespunzătoare, dat fiind că regenerarea spontană poate să atingă 20—30%.

c) Am urmărit efectul ulcerigen al reserpinei administrate parenteral o singură dată sau de repetate ori, în funcție de doză, la animale în vîrsta de aproximativ 6—8 luni, cu o greutate corporală de 160—180 g. Rezultatele sînt redte în tabelul nr. 5.

Tabelul nr. 5.

Doza zilnică de reserpină administrată parenteral (i.m.) (calculată pe kg corp)	Numărul tratamen- telor	Gradația ulcerățiilor (conf. punctajului din text) — procentul animalelor —							Animale sucumbate %
		0	0,5	1	2	3	4	5	
5 mg	1	0	0	0	10	30	20	10	30
4 mg	1	0	0	0	10	20	30	20	20
2.5 mg	3	0	10	20	20	20	30	0	0
2.5 mg	5	0	10	10	30	20	20	10	0
1.25 mg	5	0	0	10	20	60	10	0	0
1.25 mg	10	0	10	10	10	50	20	0	0
0.5 mg	5	0	30	30	20	10	10	0	0
2.5 mg	1								
1.25 mg	4	0	0	10	0	60	20	10	0

Concluzii

Pe baza experiențelor noastre comparative preconizăm următoarea metodă de provocare a ulcerului gastric experimental:

La șobolani (cu vârsta de 6—8 luni, resp. greutatea de 160—180 g), în condiții de temperatură constantă (20—22° C) se administrează parenteral (intramuscular) reserpină în doza de 2.5 mg/kg corp în prima zi, pe urmă în patru zile consecutive cite 1.25 mg/kg corp. Ulcerațiile apar la 90—100% a animalelor. Medicamentele antiulceroase, a căror acțiune se cercetează, se administrează cu 1—2 zile înainte de tratamentul cu reserpină și se repetă zilnic aplicarea lor prin sondă gastrică, cu 3 ore înaintea tratamentului reserpinic. Animalele sînt sacrificate în a șasea zi calculată de la prima administrare de reserpină. Rezultatele se exprimă procentual. În acest scop se utilizează gradația descrisă în această lucrare.

Sosit la redacție: 18 martie 1968.

Bibliografie

1. BONFILS S. R., HARDOUIN I. P. și colab.: Bul. Mém. Soc. Méd. Hôpit. Paris (1955). 114; 2. CAHEN R., CLEMENT J. F.: Ann. Pharm. Fr. (1962). 20. 693; 3. CAHEN R., PESSONIER A.: Ann. Pharm. Fr. (1963). 21. 215; 4. CODE C. F.: Surg. Gynec. Obst. (1942). 75. 170; 5. CHURCHILL T. P., VAN WAGONNER F. H.: Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. (1931). 28. 281; 6. HALPERN B. N., MARTIN I.: C. R. Soc. Biol. (1946). 140. 830; 7. IVY A. C. citat după Magyar I.: Magyar Belorv. Arch. (1960). 6. 186; 8. KOVÁCH A.: A kísérletes orvostudomány vizsgáló módszerei. vol. III. cap IV Budapest, 1957. 438; 9. MANN F. C., WILLIAMSON C. S.: Ann. Surg. (1923). 74. 409; 10. MANTA I., BEDELEANU D.: Fiziol. norm. pat. (1961). 341; 11. MARTINDALE K., SOMERS G. F., WILSON C. W. M.: Journ. Pharmac. Pharmacol. (1960). 12. 153; 12. SHAY H., SUN D. C. H., GRUENSTEIN M.: Gastroenterology (1954). 26. 906.