

STUDIUL ACȚIUNII ANESTEZICE LOCALE AL UNOR EXTRACTE DE HELLEBORUS

Gh. Feszt, I. Kun, Romanța I. Lupșa

Extractul injectabil din *Helleborus* sp. (Boicil forte[®]), introdus în terapie de V. Boici, s-a remarcat în clinică prin proprietăți antialgice într-o serie de cazuri, fiind administrat sub formă de infiltrații în anumite afecțiuni reumatice ale aparatului locomotor (4). Pornind de la aceste date, la Centrul de chimie din Timișoara, Kerek și colab. au preparat extracte purificate de *Helleborus* cu un conținut standardizat de principii active. Am cercetat în experiențe pe animale activitatea anestezică locală a acestor extracte (BF 01a, BF 13, BF 03).

Material și metodă

1. *Anestezia plexului lombo-sacral* am studiat-o cu metoda lui Büllbring și Wajda (1) modificată, pe 306 broaște spinalizate și eviscerate. S-a urmărit efectul soluțiilor introduse în cavitatea abdominală, asupra reflexului de retragere aabei, declanșat din 2 în 2 min. cu o sol. HCl de concentrație crescândă (0,05—0,1—0,2 N). Datorită variației reactivității animalelor, în fiecare experiență am avut și un lot martor tratat cu sol. Ringer. În sezonul cald animalele au fost ținute la temperatura de 4 °C timp de câteva zile înaintea experiențelor. La evaluarea rezultatelor s-a ținut cont atât de timpul de dispariție a reflexului cât și de incidența răspunsurilor negative în loturi. Semnificația statistică a diferențelor am verificat-o cu testul U al lui Mann-Whitney (5). Ca substanță de referință s-a folosit lidocaina (Xilina[®]).

2. *Anestezia prin infiltrație intradermică* am cercetat-o pe 48 cobai (8 loturi), tot comparativ cu xilina, adaptînd metoda descrisă de Burn (2). La 24 ore după depilarea spatelui, soluțiile de cercetat se injectează i.c. în cantitate de cîte 0,25 ml, în două zone (subscapular și lombar) pe o parte a coloanei vertebrale. Algosensibilitatea se controlează periodic, urmărindu-se numărul de înțepături de ac necesare pentru declanșarea dermoconstracției reflexe. Neapariția reflexului cutanat la 6 înțepături se consideră ca anestezie completă, acordîndu-se scorul maxim de 12. Scourile se obțin prin însumarea numărului de înțepături aplicate în zona celor două papule, scorul 2 denotînd lipsa efectului anestezic. Determinările s-au făcut din 5 în 5, apoi din 15 în 15 și din 30 în 30 de min.. la fiecare calculîndu-se media aritmetică a scorurilor pe lot.

3. *Anestezia de suprafață conjunctivo-corneană* s-a studiat pe 25 iepuri cu metoda Régnier și Valette (3, 6), modificată de noi. După instilarea soluției în sacul conjunctival, la intervalele indicate se atinge cornea cu un fir de păr. Suportarea a 100 de atingeri într-un minut fără clipe este considerată ca anestezie completă. Calculînd media pe lot și pe anumite intervale de timp a numărului de atingeri, necesare pentru de-

Tabelul nr. 1
Anestezia plexurală la broască

Nr. lotului	Tratament		Nr. animalelor din lot	Incidența dispariției reflexului	Timpul de dispariție a reflexului (min.)		Semnificația p
	Soluții	Concentrația finală			Media ± ES	Valori extreme	
SERIA A							
II 1	Ringer		8	3 8	26,0 ± 2,0	24 ... 30	
II/2	BF 01a dil. 1 3	5 × 10 ⁻⁴	8	6 3	20,0 ± 2,2	12 ... 28	0,05 > p > 0,02
I 1	idem 1 5	2 × 10 ⁻⁴	6	6/6	18,8 ± 1,9	10 ... 23	< 0,01
I 2	idem 1 10	1,5 × 10 ⁻⁴	8	8 8	19,2 ± 2,0	15 ... 26	< 0,01
I 3	Xilina 0,2 %	2 × 10 ⁻³	8	8 8	10,5 ± 0,8	8 ... 15	< 0,01
III 4	idem 0,1 %	1 × 10 ⁻³	5	5 5	10,4 ± 1,9	6 ... 16	0,05 > p > 0,02
II/3	idem 0,05%	5 × 10 ⁻⁴	4	4 4	26,2 ± 2,7	20 ... 30	NS
SERIA B							
V 1	Ringer		9	9	> 30		
V 2	BF 13 dil. 1 3	5 × 10 ⁻⁴	12	7 12	23,1 ± 3,3	4 ... 30	0,05 > p > 0,02
V/3	idem 1 15	1 × 10 ⁻⁴	0	5 9	28,8 ± 3,6	14 ... 30	NS
V/4	BF 03 dil. 1 200	1 × 10 ⁻³	12	2 12	22,0	16; 28	NS
SERIA C							
VI 1	Ringer		6	2 6	> 40	35; 40	
VI/2	BF 13 dil. 1 3	5 × 10 ⁻⁴	6	6 6	25,0 ± 3,2	12 ... 32	< 0,01
VI/3	idem 1 15	1 × 10 ⁻⁴	9	8 9	27,5 ± 1,9	18 ... 36	< 0,01
VI 4	BF 03 dil. 1 200	1 × 10 ⁻³	12	10 12	31,9 ± 10,2	26 ... 38	< 0,01
VI/5	Xilina 0,05 %	5 × 10 ⁻⁴	6	3 6	31,3	30 ... 32	NS

clanșarea reflexului de clipire, se obțin scoruri care exprimă intensitatea și durata efectului anestezic. Acțiunea extractelor s-a comparat cu xilina.

Rezultate

1. *Anestezia plexulară la broască*: din principalele rezultate, redate în tabelul nr. 1, reiese că extractele de Helleborus, care conțin principii active în concentrație de 5×10^{-4} în toate seriile experimentale au avut un efect anestezic semnificativ. Diluțiile finale de $1,5-3 \times 10^{-4}$, testate într-o singură experiență s-au dovedit de asemenea active, în timp ce diluțiile mai mari au fost active numai în unele cazuri, în altele erau inactice. Potența extractelor a fost considerabilă, întrucât xilina, un anestezic foarte activ în concentrație de $1-2 \times 10^{-3}$, în diluție de 5×10^{-4} nu a mai avut efect anestezic apreciabil.

2. Rezultatele referitoare la *anestezia intradermică* sînt trecute pe fig. nr. 1. Soluția BF 13 nediluată a produs o insensibilitate locală irever-

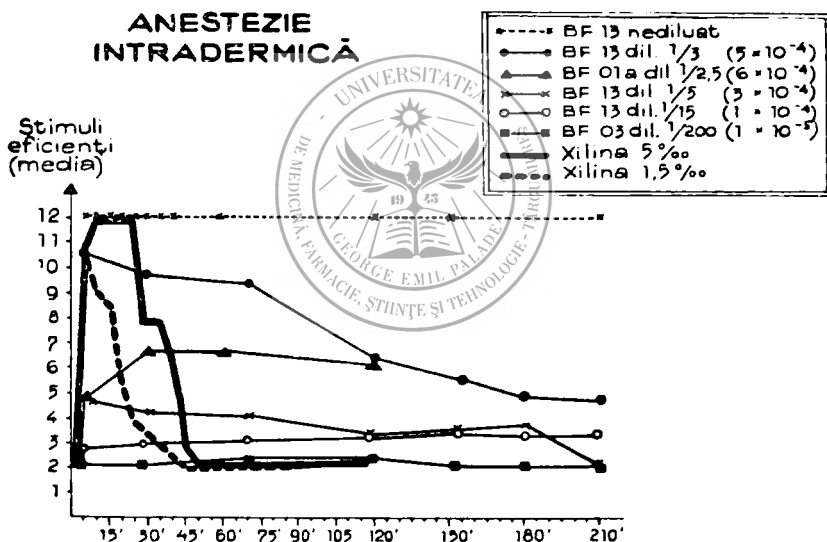


Fig. nr. 1

sibilă, urmată de leziuni tisulare ulceroase — crustoase. Aceeași soluție, diluată în proporție de 1:3 (cu concentrația de 5×10^{-4}) a avut efect anestezic reversibil, ducând la anestezie completă la 6 din 10 animale, cu o durată ce depășea 4 ore. În concentrație de 3×10^{-4} acțiunea a fost mai slabă, respectiv a fost abia schițată după concentrația de 1×10^{-4} . Soluția BF 01a în concentrație de 6×10^{-4} a produs anestezie parțială la toate animalele, dar mai slabă decât sol. BF 13.

Xilina în concentrație de $1,5 \times 10^{-3}$ a produs o anestezie de intensitate asemănătoare cu efectul soluției BF 13 diluată la 5×10^{-4} , durata fiind însă de numai 40 de minute. În concentrație de 5×10^{-3} xilina a avut efect anestezic complet de 50—60 de minute.

3. *Anestezia de suprafață a corneei*: după cum rezultă din fig. nr. 2, extractele au efect anestezic, care se dezvoltă treptat în 15—20 de

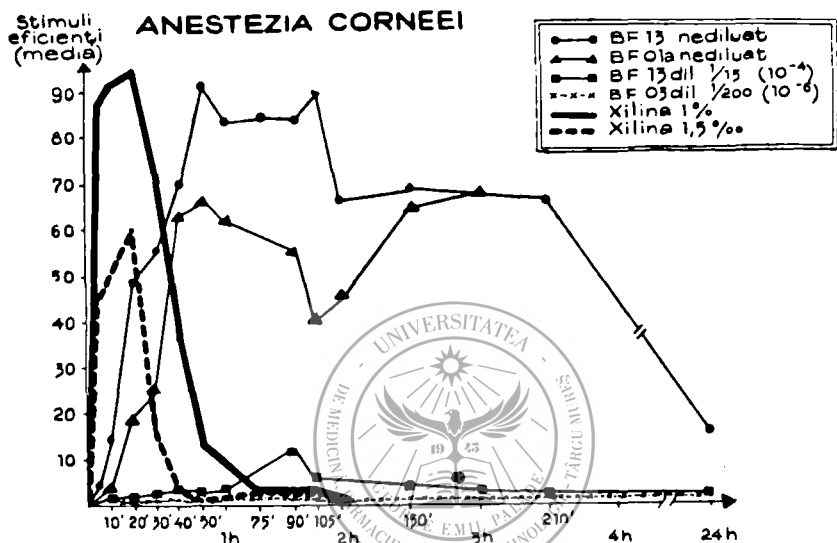


Fig. nr. 2

min., ajunge la maximum în 40—60 de min. și dispăre în 24 de ore. Soluția BF 13 a realizat o anestezie aproape completă, în perioada intensității maxime a efectului, asemănătoare xilinei 1%. Intensitatea efectului soluției BF 01a seamănă cu xilina 0,15%. Efectul xilinei se produce însă rapid, în 5 minute, și durează 40—75 de min., în funcție de concentrație.

Discuții și concluzii

În cele trei teste am pus în evidență activitatea anestezică locală a extractelor purificate de Helleborus ceretate. Acestea au o potență apreciabilă, depășind uneori xilina, fiind active în concentrații de $1,5—5 \times 10^{-4}$ în anestezia de conducere, de $3—5 \times 10^{-4}$ în anestezia prin infiltrație și de $1,5 \times 10^{-3}$ în anestezia de suprafață. Spre deosebire de xilină, efectul extractelor se instalează mai lent, dar este mult mai durabil, deși anestezia realizată uneori este numai parțială. Soluția extractivă nediluată de concentrație $1,5 \times 10^{-3}$ provoacă fenomene de iritație conjunctivală și leziuni tisulare necrobiotice crustoase în derm. Datorită acestor deosebiri, presu-

punem că mecanismul de acțiune a extractelor diferă probabil de cea a xilinei. Apreciem că efectul lor anestezic se datorește unei acțiuni membranare care ar trebui să fie cercetată în continuare cu metodele farmacologiei celulare.

Bibliografie

1. *Burn J. H.*: Practical Pharmacology. Blackwell. Oxford. 1952; 2. *Burn J. H., Finney D. J., Goodwin L. G.*: Biological standardization. Oxford Univ. Press, London, 1950; 3. *Knoll J.*: in „A kísérleti orvostudomány vizsgáló módszerei“ (Ed. Kovách A.) vol. VI. p. 23—56. Akadémiai Kiadó. Budapest, 1962; 4. *Mateciuc D., Mita N.*: Boicil forte, medicament original românesc. București, 1977; 5. *Smart J. W.*: Elements of medical statistics. Thomas Publ., Springfield, 1965; 6. *Valette G.*: Précis de pharmacodynamie. Masson, Paris, 1964.

Gh. Feszt, I. Kun, Romanța I. Lupșa

STUDY ON THE LOCAL ANAESTHETIC ACTION OF SOME HELLEBORUS EXTRACTS

The purified extracts of *Helleborus* sp. (Boicil Forte), having a standard content of active principles, exerted local anaesthetic action in the following final concentrations of active substances: $1.5-5 \times 10^{-4}$ in plexular anaesthesia of eviscerated frog (by the method of Bülbring and Wajda), $2-5 \times 10^{-4}$ in anaesthesia by intradermic infiltration in guinea pigs (Burn's method) and 1.5×10^{-3} in surface anaesthesia of rabbit cornea (Régnier and Valette's method). Thus, the extracts had an appreciable potency in comparison with lidocaine; their effect was more durable, although the anaesthesia was sometimes only partial. The undiluted extract solution (concentration 1.5×10^{-3}) provoked phenomena of conjunctival irritation and tissular lesions in the skin. It is supposed that the inner mechanism of the local anaesthetic action of the extracts is different from that of lidocaine.

Sosit la redacție: 4 noiembrie 1980