

ASPECTE HEMODINAMICE ÎN CADRUL ȘOCULUI HEMORAGIC EXPERIMENTAL PE FONDAL DE ETANOLISM LA RESUSCITAREA PRIN INHIBITORUL NOS DIFETUR (RAVITEN) ȘI DEXTRAN 70

Anatolie Vișnevschi, Vasile Lutan, Stela Todiraș

Catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Hemodynamic aspects in experimental hemorrhagic shock with alcoholemia in response to resuscitation with NOS-inhibitor Difetur (Raviten) and Dextran 70

Acute alcohol intoxication interferes with response reactions of the body to blood loss and negatively influences the vascular tone and arterial blood pressure. Alcohol and its metabolites deteriorate the basic functions of the central nervous system, including control over the level of arterial pressure and adequate organ perfusion. Concomitant administering of Dextran and Difetur in hemorrhagic shock with alcoholemia results in a rapid and durable stabilizing of MAP and heart rate frequency, improving hemodynamic homeostasis.

Rezumat

Intoxicația acută cu alcool interferează reacțiile de răspuns ale organismului la pierderile de sânge și influențează negativ tonusul vascular și nivelul presiunii arteriale. Alcoolul și metaboliții acestuia deteriorează funcțiile de bază ale sistemului nervos central, inclusiv controlul nivelului presiunii arteriale și perfuzia adecvată a organelor. Administrarea concomitentă a soluțiilor Dextran și Difetur, în resuscitarea șocului hemoragic pe fondal de alcoolemie, induce o restabilire rapidă și de durată a PAM și a frecvenței contracțiilor cardiace, ameliorând homeostazia hemodinamică.

Actualitate

Aproximativ 25% din leziunile traumatice însoțite de șoc hemoragic se dezvoltă pe fondal de intoxicație acută cu etanol. Impactul intoxicației acute cu alcool asupra organismului în cadrul traumatismelor de diferită origine este studiat insuficient, persoanele cu alcoolemie fiind predispuse unor leziuni mult mai severe. Datele din literatură relevă că intoxicația acută cu alcool interferează reacțiile de răspuns ale organismului la pierderile de sânge și influențează negativ tonusul vascular și nivelul presiunii arteriale [1,2,4,5]. Alcoolul și metaboliții acestuia deteriorează funcțiile de bază ale sistemului nervos central, inclusiv controlul nivelului presiunii arteriale și perfuzia adecvată a organelor. Elaborarea și adoptarea unor tactici de exigență terapeutică patogenetică în tratamentul șocului hemoragic asociat cu etanolism acut, devine actuală și oportună, datorită faptului ca în procesul de resuscitare, etanolul poate interfera negativ farmacodinamica preparatelor medicamentoase.

Gravitatea șocului hemoragic la persoanele intoxicate cu etanol este mai înaltă decât la persoanele fără alcoolemie, rata mortalității fiind mai mare în populația pacienților intoxicați cu etanol. Cu toate acestea, actualmente sunt insuficient cunoscute mecanismele prin care alcoolul interferează reacțiile organismului și farmacodinamica preparatelor farmacologice utilizate în procesul de resuscitare în cadrul șocului hemoragic. Multitudinea verigilor patogenetice implicate în declanșarea și extinderea leziunilor celulare în cadrul șocului hemoragic cu alcoolemie și în perioada de reperfuzie impune fortificarea arsenalului remediilor utilizate în resuscitarea șocului hemoragic cu etanolism acut.

Scopul acestui studiu a constat în elucidarea modificărilor hemodinamice în șocul hemoragic experimental pe fondal de alcoolemie și testarea eficienței resuscitării prin administrarea combinației Dextran- Difetur

Materiale și metode

Pentru realizarea experimentelor au fost utilizați 60 șobolani albi. Animalele au avut condiții standarde de întreținere: temperatura mediului constantă (21-22°C), umiditatea aerului stabilă, regimul întuneric-lumină (12:12 ore), plasate solitar în cușcă.

În conformitate cu obiectivele studiului animalele de laborator au fost divizate în următoarele loturi:

- **Lotul I** (n=10)- lotul martor.
- **Lotul II** (n=10)- animalele supuse șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu alcool.
- **Lotul III** (n=10)- animalele supuse șocului hemoragic timp de 120 minute și resuscitate prin terapia de infuzie cu Dextran 70.
- **Lotul IV** (n=10) - animalele supuse șocului hemoragic timp de 120 minute și resuscitate prin terapia de infuzie cu inhibitorul nitic oxid sintazei.
- **Lotul V** (n=10) - animalele supuse șocului hemoragic timp de 120 minute și resuscitate prin terapia de infuzie cu inhibitorul nitic oxid sintazei + Dextran 70.
- **Lotul VI** (n=10)- animalele supuse șocului hemoragic timp de 120 minute și resuscitate prin infuzie cu Na Cl .

Șobolanii au fost aneșteziați (administrare i/p) cu soluție de cloral hidrat 4% (350mg/kg). Prin abord inghinal pe dreapta au fost detectate artera și vena femurală, care au fost separate și legaturate distal. Cateterele folosite pentru canulare au fost confecționate din tub de polietilena PE 20 inserat în PE 50 (Sigma) și heparinizate (10 IU/ml). După ce au fost introduse în arteră și venă, capătul distal al cateterelor, prin tunel subcutanat a fost exteriorizat în aria interscapulară .

Șocul hemoragic (ȘH) a fost reprodus prin efuzia a 30% din volumul total de sânge din vena femurală. Volumul total de sânge a fost calculat conform formulei:

$$VTS = 0,06 \times MC + 0,77$$

VTS- volumul total de sânge ; MC- masa corporală.

Intoxicația acută cu alcool a fost modelată prin administrarea intraperitoneală a etanolului de 20% în doză de 3g/kg cu 60 minute până la hemoragie (nivelul alcoolemiei 170 +/- 50 mg/dL).

Evaluarea presiunii arteriale medii și a frecvenței contracțiilor cardiace a fost efectuată cu ajutorul sistemului computerizat TSE (Technical & Scientific Equipment, Bad Homburg, Germany), programul de lucru BM.

Difetur (Raviten) și Dextran 70 s-a administrat intravenos în doză de 20 mg și 15 ml -kg masa corporală.

Rezultate și discuții

Evaluarea presiunii arteriale medii la resuscitarea șobolanilor cu șoc hemoragic și intoxicați cu etanol, la minutul 5 după administrarea combinației Difetur și Dextran 70 (fig.1) a apreciat o creștere semnificativă cu 67% (p<0,05) a nivelului presiunii arteriale medii comparativ cu nivelul PAM la animalele resuscitate cu sol. NaCl 0,9%, și o creștere cu 47% (p<0,05) în raport cu valoarea presiunii arteriale medii la animalele resuscitate cu Dextran 70. La această perioadă de timp, PAM la animalele cu ȘH resuscitate prin Dextran 70 și Difetur nu a prezentat modificări semnificative comparativ cu nivelul PAM la animalele resuscitate cu Difetur dar numai o tendință nesemnificativă spre creștere.

La 90 minute după resuscitare, lotul de animale resuscitate prin combinația soluției coloidale și a inhibitorului iNOS a prezentat un nivel crescut cu 26% (p<0,05) a presiunii arteriale medii comparativ cu lotul resuscitat cu NaCl 0,9% și o creștere de 27% (p<0,05) în raport cu nivelul PAM la animalele resuscitate cu Dextran. În raport cu nivelul PAM la

animalele resuscitate cu Difetur, combinația Dextran- Difetur a demonstrat numai o creștere nesemnificativă cu 3%.

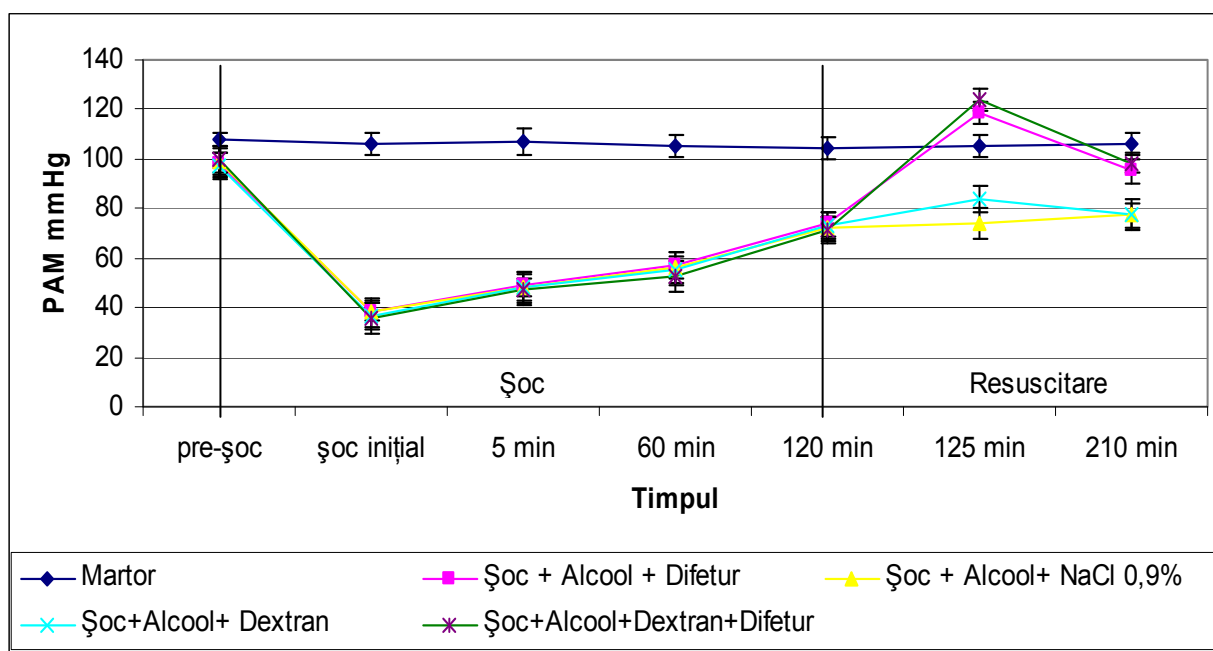


Figura 1. Dinamica presiunii arteriale medii în șocul hemoragic cu alcoolemie resuscitat prin combinația Difetur și Dextran.

La 5 minute după administrarea combinației sol. Difetur și Dextran 70 șobolanilor cu șoc hemoragic și alcoolemie frecvența contracțiilor cardiace a constituit $349 \pm 7,6$ bătăi pe minut versus $541 \pm 25,8$ frecvența contracțiilor cardiace la șobolanii resuscitați cu sol. NaCl 0,9%, ceea ce prezintă o micșorare veridică cu 36% ($p < 0,05$) (fig.2). Aceeași tendință a fost observată și la sfârșitul perioadei de resuscitare (90 min), când FCC a constituit $393 \pm 10,9$ bătăi pe minut comparativ cu $533 \pm 19,9$ bătăi pe minut, ceea ce indică o micșorare veridică cu 27% ($p < 0,05$). La minutul 5 după administrarea sol. Dextran și Difetur frecvența contracțiilor cardiace la șobolani a apreciat numai o tendință nesemnificativă de creștere în raport cu FCC la animalele din lotul cu șoc hemoragic cu alcoolemie și resuscitate cu Difetur și o scădere semnificativă cu 39% ($p < 0,05$) comparativ cu lotul animalelor resuscitate cu Dextran 70. Perioada de 90 minute după resuscitare prin combinația Dextran -Difetur a consemnat o micșorare veridică cu 15% ($p < 0,05$) a frecvenței contracțiilor cardiace atât comparativ cu frecvența contracțiilor cardiace din lotul animalelor resuscitate cu Difetur cât și cu 33% ($p < 0,05$) în raport cu FCC din lotul animalelor resuscitate cu Dextran. Modificările frecvenței contracțiilor cardiace sunt în concordanță cu nivelul presiunii arteriale medii la animalele cu șoc hemoragic și alcoolemie resuscitate prin administrarea combinației soluțiilor Dextran și Difetur.

Ca regulă generală, pentru refacerea volemiei în cadrul șocului hemoragic alegerea lichidelor va ține seamă de natura lichidelor pierdute. Există controverse privitoare la administrarea cristaloizilor sau coloizilor pentru refacerea volumului circulant. În prezent se apreciază că trebuie utilizate ambele soluții: la început soluții coloidale, pentru creșterea volemiei, asociate de perfuzarea de soluții cristaloide pentru refacerea volumului interstițial și al apei celulare: soluțiile cristaloide în raport de 3:1 față de cantitatea estimată a sângelui pierdut, iar soluțiile coloide în raport de 1:1 [6].

Necesarul de lichide, ritmul administrării și eficacitatea acestora se stabilește în raport cu răspunsul hemodinamic, apreciat prin măsurarea frecvenței a nivelului presiunii arteriale, a frecvenței contracțiilor cardiace și a diurezei. Cu toate că inițial, animalele cu șoc hemoragic și alcoolemie prezentau un nivel redus al presiunii arteriale, combinația Dextran- Difetur administrată a crescut nivelul presiunii arteriale medii comparativ cu nivelul PAM apreciat în loturile de

animale cu șoc și etanolism acut resuscitate cu soluție NaCl 0,9%, soluție Dextran 70 și resuscitate cu Difetur. Restabilirea valorilor normale ale parametrilor amintiți indică normalizarea sindromului hemodinamic și succesul deșocării la persoanele cu șoc hemoragic și șoc hemoragic cu alcoolemie.

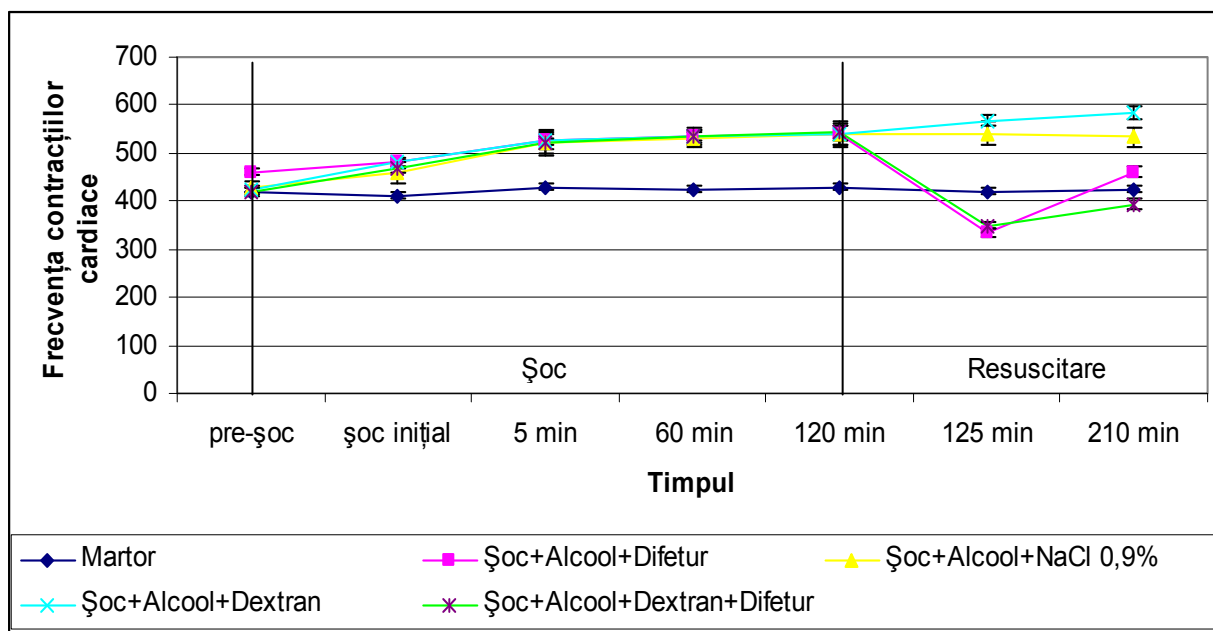


Figura 2. Modificarea frecvenței contracțiilor cardiace în șocul hemoragic cu alcoolemie resuscitat prin combinația Difetur și Dextran 70.

Concluzie

Administrarea concomitentă a soluțiilor Dextran și Difetur, în reuscitarea șocului hemoragic pe fondal de alcoolemie, induce o restabilire rapidă și de durată a PAM și a frecvenței contracțiilor cardiace, ameliorând homeostazia hemodinamică.

Bibliografie

- Vișnevschi A., S. Vișnevschi, S. Todiraș. Etanolul amplifică hipotensiunea arterială indusă de șocul hemoragic la șobolani. În: *Arta Medica*. 2009, nr.3(36 supp) p.74.
- Vișnevschi Anatolie, Stela Todiraș, Vasile Lutan. Modificarea nivelului presiunii arteriale în cadrul șocului hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu etanol. În: *Analele științifice ale USMF „N.Testemițanu”*. Ediția a X-a. 2009, vol. I, p. 141-145.
- Collins JL, Vodovotz Y, Hierholzer C, Villavicencio RT, Liu S, Alber S: Characterization of the expression of inducible nitric oxide synthase in rat and human liver during hemorrhagic shock. În: *Shock*. 2003, vol.19, nr.2, p.117- 122.
- John J. Haddad. Alcoholism and neuro-immune-endocrine interactions: physiochemical aspects. În: *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2004, vol. 39, p. 714–722.
- Melanie D. Birda, Mashkooor A. Choudhry, Patricia E. Molina, Elizabeth J. Kovacs. Alcohol and trauma: a summary of the Satellite Symposium at the 30th Annual Meeting of the Shock Society. În: *Alcohol*, 2009, vol. 43, p. 247- 252.
- Revell M, Greaves I, Porter K: Endpoints for fluid resuscitation in hemorrhagic shock. În: *J Trauma*. 2003, vol. 54, p.S63-S67.