

Tratamentul DZ tip 2 de regulă se începe cu monoterapia, iar în caz de control insuficient se suplimentează un alt antidiabetic oral sau insulina. Actualmente o atenție deosebită se acordă tratamentului combinat cu asocierea a două medicamente din clase diferite ce este argumentat în primul rând din punct de vedere patogenetic și în al doilea rând pentru reducerea reacțiilor adverse, datorită micșorării dozelor preparatelor. Astfel, se consideră recomandate următoarele asocieri de antidiabetice orale: sulfonilureice + biguanide; sulfonilureice + tiazolidindione; sulfonilureice + exenatid; sulfonilureice + biguanide + exenatid; biguanide + exenatid; biguanide + tiazolidindione; biguanide + meglitinide; meglitinide + tiazolidindione; acarboza + orice antidiabetic oral. Concomitent sunt contraindicate combinațiile dintre sulfonilureice+meglitinide și asocierea dintre oricare sulfonilureice (3,5,6).

Actualmente în afară de preparatele expuse mai sus sunt noi strategii în tratamentul DZ tip 2 printre care: terapia de substituție cu leptină și analogii ei; antagoniștii rezistinei; antagoniștii facturoului tumoral de necroză (TNF-alfa); antagoniștii glucagonului sau blocantele receptorilor lui; inhibitorii proteinfosfatazei 1b; antagoniștii neuropeptidei Y; inhibitorii glicozilării etc.(1,3,5)

Bibliografie

1. David M. și coaut., Managementul clinic al hiperglicemiei în diabetul zahart tip 2: un algoritm consensual pentru inițierea și ajustarea terapiei. *Diabetes Care*, 31:1-11, 2008
2. Jacques Philippe, MD; Denis Raccah, MD Лечение больших с сахарным диабетом II типа: насколько безопасны современные препараты?, 2009
3. Аметов А.С. и др. Роль комбинированной терапии в управлении сахарным диабетом 2 типаю Российский медицинский журнал, 2005, т.13, nr. 28.
4. Бирюкова Е.В. и др. Эффективная и гибкая фармакотерапия ожирения сегодня- залог успешной профилактики сахарного диабета 2 типа в будущем. *Сахарный диабет.* - 2007. - № 4. - С. 23
- 5.И.В. Гурьева. Общее руководство Международной Диабетической Федерации по сахарному диабету 2 типа (краткое изложение). *Сахарный диабет.* - 2007. - № 4. - С. 54
6. Мкртумян А. М. Патофизиологический подход в лечении сахарного диабета 2 типа, 2008
7. Викулова О.К, Шестакова М.В.. Миметик инкретинов эксенатид - новый препарат для лечения сахарного диабета типа 2 . *Новое в эндокринологии* 2006, т.8, nr.9

ACȚIUNEA HIPERTENSIVĂ ȘI ANTIHIPOTENSIVĂ A PROFETURULUI

**Ianoș Corețchi, Ina Poiană, Eugenia Foca, Irina Balan,
Anastasia Dogotari, Victor Ghicavii, Ecaterina Stratu**
Catedra „Farmacologie și farmacologie clinică”
USMF ”Nicolae Testemițanu”

Summary

The hypertensive and antihypotensive action of the profetur

Profetur exerts a marked hypertensive and antihypotensive action: the dose of 5 mg/kg it increases the arterial pressure with 39,9%, the dose of 10 mg/kg – with 59,6% comparatively with the initial level, but administred in the hypotension caused by ganglioplegics it increases the arterial pressure with 135,5%.

Rezumat

Profeturul exercită o acțiune hipertensivă și antihipotensivă pronunțată: în doza de 5 mg/kg a majorat presiunea arterială cu 39,9%, în doza de 10 mg/kg – cu 59,6% față de valorile inițiale,

iar administrat pe fondal de hipotensiune provocată de hexametoniu în doza de 10 mg/kg – cu 135,5% față de valoarea înregistrată după administrarea ganglioblocantului.

Actualitatea temei

Conform datelor literaturii (5, 6), derivații izotioureici reprezintă un grup nou de substanțe farmacologic active. Printre ele sunt preparate care posedă proprietăți hipertensive ca metiferonul, difeturul, izoturonul etc. Intensitatea și durata acțiunii hipertensive a acestor substanțe corelează cu doza preparatului administrată (1, 2, 4).

Multe afecțiuni și stări patologice sunt însoțite de hipotensiune arterială care necesită a fi corijată. În aceste situații ar fi bineveți derivații izotioureici cu acțiune vasotropă. De aceea a fost necesar de modelat hipotensiunea arterială pe fondal de blocare cu ganglioplegice (3, 5).

Obiectivele lucrării

La baza studiului efectuat au stat următoarele obiective:

1. determinarea acțiunii hipertensive a profeturului administrat intravenos la pisici în doze de 5 mg/kg și 10 mg/kg;
2. determinarea corelării după durata și intensitatea acțiunii hipertensive cu doza de administrat (5 mg/kg și 10 mg/kg);
3. aprecierea acțiunii antihipotensive a profeturului în doza de 10 mg/kg prin administrarea intravenoasă la pisici pe fondal de hipotensiune provocată de hexametoniu, administrat intravenos în doza de 10 mg/kg;

Materiale și metode de cercetare

Determinarea acțiunii hipertensive și antihipotensive a profeturului s-a efectuat experimental pe 31 pisici, cu masa corporală cuprinsă între 1,5 și 4 kg, care au fost repartizate în 3 loturi. La primul lot, în număr de 11 animale, s-a administrat intravenos profetur în doza de 5 mg/kg. La lotul al doilea, cu 10 animale, în doza de 10 mg/kg. Lotul 3, în număr de 10 animale, a servit pentru determinarea acțiunii antihipotensive a profeturului, administrat intravenos în doza de 10 mg/kg pe fondal de hipotensiune provocată prin administrarea intravenoasă a hexametonului în doza de 10 mg/kg.

Preparatele au fost administrate intravenos, în vena femurală, fiind dizolvate în prealabil în 2 ml soluție fiziologică

În toate experiențele anestezia s-a efectuat prin administrarea intraperitoneală a soluției de uretan de 30%, în doza de 1-1,2 g/kg.

Pe parcursul experiențelor s-a înregistrat presiunea arterială, frecvența contracțiilor cardiace și frecvența respirațiilor. În experiențele pentru determinarea acțiunii hipertensive a profeturului parametrii au fost înregistrați inițial, până la administrarea preparatului, la 2 și din 15 în 15 minute după administrare. Monitorizarea s-a efectuat până la revenirea valorilor presiunii arteriale la cele inițiale.

În experiențele pentru determinarea acțiunii antihipotensive a profeturului, parametrii au fost înregistrați inițial, la 2 minute după administrarea hexametonului, la 2 minute după administrarea profeturului și din 15 în 15 minute după administrarea profeturului. Monitorizarea s-a efectuat pe parcursul a 45 minute după administrarea profeturului în 6 experiențe și pe parcursul a 60 minute după administrarea profeturului în 4 experiențe.

Pentru determinarea presiunii arteriale s-a cateterizat artera carotidă stângă cu ajutorul unui cateter conectat la manometrul cu mercur.

Frecvența respirațiilor s-a înregistrat cu ajutorul capsulei Marey, după efectuarea traheostomiei.

Presiunea arterială și frecvența respirațiilor au fost înregistrate concomitent cu același electrochimograf, cu viteza de deplasare a hârtiei 2 mm/sec.

Frecvența contracțiilor cardiace s-a determinat prin înregistrare electrocardiografei cu ajutorul monitorului companiei "Bionet Co" model BM3 Vet Plus, SN 0210100061.

Datele obținute au fost prelucrate statistic conform metodei parametrice de cercetare, cu aprecierea veridicității prin intermediul determinării erorii reprezentative și a limitelor de încredere. În experiențele pentru determinarea acțiunii hipertensive a profeturului, valorile datelor obținute după administrarea preparatului au fost comparate cu valorile inițiale. În experiențele pentru determinarea acțiunii antihipotensive a profeturului, valorile obținute la administrarea hexametonului au fost comparate cu cele inițiale, iar cele obținute la administrarea profeturului – cu ale hexametonului.

Rezultate obținute

Valorile parametrilor înregistrați pentru determinarea acțiunii hipertensive a profeturului în doza de 5 mg/kg sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Modificarea presiunii arteriale, frecvenței contracțiilor cardiace și respirației după administrarea intravenoasă a profeturului în doza de 5 mg/kg (n=11)

	Parametri statistici	Inițial	După administrarea profeturului (în minute)					
			2	15	30	45	60	75
Presiunea arterială (mmHg)	M±m p	120±7,8	168±4,64 <0,001	158±4,31 <0,001	140 ±4,26 <0,001	130±3,87 <0,05	128±4,27 <0,05	123±2,9 <0,1
Frecvența contracțiilor cardiace/ minut	M±m p	179±11,3	171±10,1 <0,5	189±8,83 <0,5	199±14,92 <0,25	189±13,7 >0,5	207±16,53 <0,5	187±3,5 <0,1
Frecvența respirației/ minut	M±m p	61±9,32	54±3,18 <0,001	46±5,81 <0,05	51±6,46 <0,25	46,3±4,62 <0,05	55,4±5,21 <0,5	61,3±13 >0,5

Presiunea arterială inițială înregistrată la animalele din acest lot a constituit 120±7, 8 mm Hg. La a 2-a minută după administrarea intravenoasă a profeturului, ea s-a majorat până la 167,9±4,6 mm Hg, adică cu 39,9%, și s-a menținut la nivel înalt de la 30 până la 75 minute. Frecvența contracțiilor cardiace la a 2-a minută s- a micșorat cu 4,4% de la valoarea inițială, iar la înregistrările ulterioare s-a remarcat o creștere a ei de la 4,12% până la 15,57% față de aceeași valoare.

Tabelul 2 prezintă valorile parametrilor înregistrați în experiențele pentru determinarea acțiunii hipertensive a profeturului administrat în doza de 10 mg/kg intravenos la pisici (n=10).

Se evidențiază, că la a 2-a minută, valoarea presiunii arteriale s-a majorat până la 181±8 mm Hg, adică cu 59,61% față de valoarea inițială (113,4±7,05 mm Hg). Valoarea presiunii arteriale s-a menținut la nivel înalt de la 60 până la 135 minute. Frecvența contracțiilor cardiace la a 2-a minută a manifestat o scădere de 20,5% față de valoarea inițială. La înregistrările ulterioare s-a remarcat o creștere moderată față de cea inițială.

În tabelul 3 sunt prezentate rezultatele înregistrărilor din experiențele pentru determinarea acțiunii antihipotensive a profeturului.

Tabelul 2

Modificarea presiunii arteriale, frecvenței contracțiilor cardiace și respirației după administrarea intravenoasă a profeturului în doza de 10 mg/kg (n=10)

	Parametrii statistici	Inițial	După administrarea profeturului (în minute)					
			2	15	30	60	90	135
Presiunea arterială (mmHg)	M±m p	113± 7,05	181± 8,09 <0,001	172,9± 5,83 <0,001	166,7± 4,54 <0,001	140,8± 4,74 <0,001	146,6± 4,74 <0,01	124± 9 <0,5
Frecvența contracțiilor cardiace/ minut	M±m p	187,4±16,7	149±9,9 <0,01	197,1±17,2 <0,5	204,9±6,39 <0,05	194±14,54 <0,5	202,1±10,41 <0,5	259±18 <0,5
Frecvența respirației/ minut	M±m p	53,3±7,061	52±4,158 >0,5	48,4±4,603 <0,5	44,7±9,155 <0,5	49,5±6,208 >0,5	41,5±5,28 >0,5	37±7 >0,5

Tabelul 3

Modificarea presiunii arteriale, frecvenței contracțiilor cardiace și respirației după administrarea intravenoasă a profeturului în doza de 10 mg/kg pe fondalul blocadei ganglionilor vegetativi de către hexametoniu – 10 mg/kg (n=10)

	Parametrii statistici	Inițial	Hexametoniu (10 mg/kg) 2 min.	După administrarea profeturului (în minute)				
				2	15	30	45	60
Presiunea arterială (mmHg)	M±m p	112,2±7,6	43,9±6,2 <0,001	103,4±7,8 <0,001	99,2±5 <0,001	105±5,18 <0,001	101,7±5,9 <0,001	106±9,3 <0,01
Frecvența contracțiilor cardiace/ minut	M±m p	194,7±12,65	165,7±17,4 <0,25	167,5±7,8 >0,5	172,1±13,6 >0,5	172,8±15,5 >0,5	182,1±15,2 <0,5	185,5±26 >0,5
Frecvența respirației/ minut	M±m p	63,3±16,5	49,2±11,22 <0,25	44,4±6,34 <0,5	42,3±4 <0,25	44,2±5,9 <0,5	42,8±3,1 <0,1	44,2±7,68 >0,5

Valoarea inițială a presiunii arteriale în această serie de experiențe a fost de 112,2±7,6 mm Hg. La a 2-a minută după administrarea intravenoasă a hexametonului în doza de 10 mg/kg, ea s-a micșorat cu 60,9%, adică până la 43,9±6,2 mm Hg. La a 2-a minută după administrarea profeturului în doza de 10 mg/kg, presiunea arterială s-a majorat cu 135,5%, adică până la 103,4±7,8 mm Hg, față de valorile înregistrate după administrarea hexametonului. Înregistrările ulterioare au relatat o tendință de menținere a acestor valori pe întreg timpul desfășurării experiențelor.

Discuții

Reeșind din înregistrările efectuate în cadrul experiențelor, profeturul manifestă acțiune hipertensivă pronunțată. Derivații izotioureici majorează presiunea arterială atât pe contul

creșterii rezistenței vasculare periferice, cât și a debitului cardiac, date confirmate și în literatură (3, 4, 5).

Este evidentă și corelarea dintre doza preparatului administrată, intensitatea acțiunii hipertensive și durata efectului. Astfel, în doza de 10 mg/kg, profeturul crește presiunea arterială cu 19% mai mult decât în doza de 5 mg/kg. De asemenea este mai lungă și durata efectului hipertensiv al preparatului administrat în doza de 10 mg/kg – de la 60 până la 135 minute comparativ cu 30-75 minute pentru doza de 5 mg/kg. Cele expuse denotă posibilitatea corijării dozei preparatului conform nivelului dorit al presiunii arteriale.

Profeturul manifestă și o acțiune antihipotensivă evidentă, majorând presiunea arterială cu 135,5% pe fondalul hipotensiunii induse de administrarea hexametonului. Este remarcabil, că nivelul presiunii arteriale, atins la administrarea profeturului în hipotensiunea hexametonică, s-a menținut relativ constant.

Concluzii

Experiențele efectuate permit stabilirea următoarelor concluzii:

1. profeturul manifestă acțiune hipertensivă și antihipotensivă pronunțată;
2. intensitatea și durata acțiunii hipertensive se află în corelare directă cu doza administrată a preparatului;
3. nivelul maximal al presiunii arteriale se înregistrează la a 2-a minută după administrare, indiferent de doză;
4. presiunea arterială scade treptat, fără hipotensiuni secundare;
5. la administrarea pe fondal de hipotensiune provocată de hexametoniu, profeturul restabilește valoarea presiunii arteriale, menținând-o la un nivel relativ constant timp îndelungat.

Bibliografie

1. Darciuc V.V., Optimizarea corecției dereglărilor hemodinamice și metabolice cu derivații izotioureici și tiazolidinici în stările patologice cu hipertensiune arterială acută. // Autoref. tezei de doctor hab. șt. med, Chișinău, 1998.
2. Stratu E., Ghicavii V., Todiraș M. "Noi argumente referitoare la mecanismul de acțiune a derivaților izotioureici, // Probleme medico-biologice și fundamentale., vol.1., Conferința anuală a universității 2000, p.182.
3. Гикавый В.И. Влияния этирона и его комбинации с гексонием на системное кровообращение. // Автореферат дисс. канд. мед.наук. Кишинев 1971
4. Гикавый В.И. Фармакологическая коррекция расстройств кровообращения и кислородного баланса при острых артериальных гипотензиях. // Автореф. дис. докт. мед. наук.. Л.1987.
5. Мухин Е.А., В.И.Гикавый., Б.И.Парий «Гипертензивные средства». Кишинёв «Штиинца», 1983, p.89.
6. Парий Б.И. Сравнительная фармакологическая характеристика этирона, адrenomиметиков и их комбинаций // Автореф. кандидат. дис. Кишинев, 1973.