

8. Казакова ЛМ. Железодефицитная анемия у беременных. *Мед. Помощь*. 1993;1:15-7.
9. Казюкова ТВ, Самсыгина ГА, Калашникова ГВ, и др. Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии. *Клинич. фармакол. и терапия*. 2000;2:88-91.
10. Касабулатов НМ. Железодефицитная анемия беременных. *Российский медицинский журнал*. 2003;11(1):18-20
11. Лебедев ВА, Пашков ВМ. Принципы терапии железодефицитной анемии у беременных. *Трудный пациент*. 2010;8(8):20-24.
12. Макаров ИО. Анемия и беременность. *SonoAce-International*. 2007.
13. Митерев ЮГ, Валова ГМ, Замчий АА. Профилактика и лечение железодефицитной анемии беременных. *Анемия и анемические синдромы*. 1991;99-101.
14. Румянцев АГ, Морщакова ЕФ, Павлов АД. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. М.: 2003;447.
15. Шехтман ММ. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.1999;8-15.
16. Шехтман ММ, Горенбаум ВС, Романовская АР. Особенности гемодинамики при анемии у беременных. *Акуш. и гин.* 1985;1:46-8.
17. Breymann C, Major A, Richter C, et al. Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anemia: a pilot study. *J Perinat Med*. 1995;23:89-98.

## Influența profeturului asupra regimului de oxigenare a organismului

### I. Corețchi

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology  
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
27, N. Testemițanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37369097202. E-mail yanosh.k@mail.ru

Manuscript received January 07, 2012; revised April 02, 2012

### The action of the Profetur on the body oxygen regimen

Profetur or isopropylphosphite-S-isopropylisothiurea, administered at a dose of 20 mg/kg in rats, reduces the consumption of oxygen by the body under normal circumstances and during hexamethonium-induced hypotension. The substance also removes the increase in oxygen consumption by the body, observed after administration of ganglion blocking agent. After a single intravenous injection of 5 mg/kg in cats, isothiurea derivative causes prolonged elevation of blood pressure in normal conditions and on the background hexamethonium-induced hypotension. It also increases the arteriovenous difference in blood oxygen saturation and oxygen consumption index, more pronounced in the combined use of profetur and hexamethonium.

**Key words:** Profetur, oxygen consumption index, antihypotensive.

### Влияние профетура на кислородный режим организма

Профетур или изопропилфосфит-S-изопропилизотиомочевина, при внутрибрюшинном введении крысам в дозе 20 мг/кг, снижает потребление кислорода организмом как в обычных условиях, так и на фоне применения гексаметония. Вещество также устраняет повышение потребления кислорода организмом, наблюдаемое после введения ганглиоблокатора. При однократном внутривенном введении кошкам в дозе 5 мг/кг, производное изотиомочевины вызывает длительное повышение артериального давления в обычных условиях и на фоне гексаметониевой артериальной гипотензии. Также повышается артерио-венозная разница в насыщении крови кислородом и коэффициент утилизации кислорода на участке аорта-задняя полая вена, более выражено при сочетанном применении профетура и гексаметония.

**Ключевые слова:** профетур, потребление кислорода, антигипотензивный.

### Introducere

Hipotensiunile arteriale acute se dezvoltă în urma diferitor maladii, stări patologice, intervenții chirurgicale, anestezie și intoxicații [1]. Unele substanțe medicamentoase, prin erori de tratament, în urma administrării criminale sau cu scop de suicid, la fel pot fi cauză a hipotensiunilor medicamentoase acute, ce necesită o abordare deosebită, ajustată la particularitățile acțiunii substanței (ganglioblocante, adrenoblocante, deprimante ale sistemului nervos central, inhibitoare ale enzimei de conversie etc.) [2]. Aceste substanțe pot afecta activitatea normală a organismului în diferite moduri – modificarea funcțiilor celulare și/sau a organelor, cât și dereglarea proceselor de captare și transport a substanțelor, inclusiv a oxigenului. Pe de altă parte, medicamentele antihipotensive (adrenomimeticele – fenilefrină, norepinefrină, efedrină; peptidele vasoactive – angiotensinamidă etc.), utilizate în tratamentul acestor hipotensiuni, se caracterizează prin particularități și dezavantaje proprii (durată scurtă de acțiune, necesitatea administrării în perfuzie sau repetate, dezvoltarea dereglărilor metabolice, aci-

do-bazice și electrolitice etc.) [2, 3], iar în unele cazuri nu sunt eficiente (de exemplu utilizarea remediilor medicamentoase cu acțiune  $\alpha$ -adrenoblocante – fentolamină, clorpromazină etc.) [3].

Derivații izotioureici (izoturon, difetur, raviten) reprezintă un grup nou de remedii hipertensive și antihipotensive [4] lipsite de aceste dezavantaje – posedă durată lungă de acțiune după administrare unimomentană, nu produc dereglări metabolice, majorează presiunea arterială pe fundal de blocare a  $\alpha$ -adrenoreceptorilor etc [5]. Anterior a fost cercetată utilizarea derivatului izotioureic izoturon în blocada ganglionară fără tensiune, cu cercetarea influenței substanței asupra efectelor hexametonului [5], în care s-a stabilit că izoturonul înlătură acțiunea stimulantă a ganglioblocantului asupra respirației tisulare, diminuează consumul oxigenului de către organism, majorează diferența artero-venoasă și indicele de utilizare a oxigenului, toate pe fundalul restabilirii și stabilizării valorilor presiunii arteriale.

Profeturul sau izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu, reprezintă un derivat nou alchilzotioureic cu acțiune vasoconstrictoare,

care, în cercetările anterioare, a demonstrat acțiune antihipertensivă exprimată. Considerând această acțiune a derivatului alchilzotio-ureic, cât și labilitatea exprimată a reacțiilor schimbului gazos și posibilitatea determinării cantitative a indicelui lui (ceea ce face posibilă utilizarea sa în cercetarea acțiunii diferitor substanțe asupra regimului de oxigenare a organismului), acest studiu are ca scop determinarea acțiunii profeturului asupra altor efecte ale hexametonului, în particular consumului oxigenului de către organism și oxigenării sângelui arterial și venos.

### Material și metode

Cercetarea acțiunii profeturului (izopropilfosfit-S-izopropilzotiuoniu) asupra consumului oxigenului de către organism a fost efectuată cu utilizarea aparatului lui S. V. Miropolskii [5], care permite cercetarea unimomentană sau în dinamică a acestui parametru la animalele mici de laborator (șoareci, șobolani, cobai etc.). Studiul s-a efectuat pe 40 de șobolani divizați în 4 loturi, la care li s-au administrat intraperitoneal: lotul I (control) – 3 ml sol. fiziologică NaCl; lotul II – sol profetur 20 mg/kg; lotul III – sol. hexametoniu 20 mg/kg; lotul IV – sol. profetur 20 mg/kg în combinație cu sol. hexametoniu 20 mg/kg. Determinarea consumului de oxigen s-a efectuat până și la diferite intervale de timp după administrarea substanțelor.

Acțiunea profeturului, hexametonului și asocierii lor asupra oxigenării sângelui arterial și venos a fost studiată la 21 pisici cu masa corporală 1,5-3 kg, anesteziate prin administrarea intraperitoneală a sol. uretan în doza de 1-1,2 g/kg, în condiții de respirație cu aer atmosferic. Animalele au fost repartizate în trei loturi (câte 7 în fiecare). Primul lot a servit la determinarea modificării concentrației oxihemoglobinei sângelui arterial și venos sub influența hexametonului, care a fost administrat intravenos în doza de 10 mg/kg. La animalele din lotul II s-a studiat acțiunea profeturului, administrat în doză de 5 mg/kg, administrat la fel intravenos. Acțiunea asocierii preparatelor (în aceleași doze) asupra concentrației oxihemoglobinei sângelui arterial și venos a fost cercetată la animalele din lotul III. Oxihemoglobina a fost determinată prin metoda oxihemometriei – metodă fotometrică de determinare a saturării sângelui cu oxigen, bazată pe particularitățile spectrale ale oxihemoglobinei [5].

Probele sângelui (în volum de 0,5 ml) arterial și venos au fost colectate din aortă și, respectiv, vena cavă posterioară. În toate experiențele au fost supuse determinării probele sanguine colectate până și la diferite intervale de timp după administrarea substanțelor cercetate.

În baza datelor obținute s-a calculat diferența artero-venoasă a oxigenului și coeficientul de utilizare a oxigenului pe porțiunea aorta – vena cavă posterioară:

$$kO_2 = \frac{HbO_2A - HbO_2V}{HbO_2A}, \text{ unde:}$$

kO<sub>2</sub> – coeficientul de utilizare a oxigenului;  
HbO<sub>2</sub>A – gradul de oxigenare a sângelui arterial;  
HbO<sub>2</sub>V – gradul de oxigenare a sângelui venos.

Datele obținute au fost prelucrate statistic conform metodei parametrice de cercetare, cu aprecierea veridicității prin intermedul criteriului t-Student [6].

### Rezultate obținute

În urma experiențelor efectuate, s-a determinat, că hexametoniu exercită acțiune bifazică asupra consumului de oxigen al organismului – inițial îl mărește (min 10-20), ulterior îl micșorează (fig. 1).

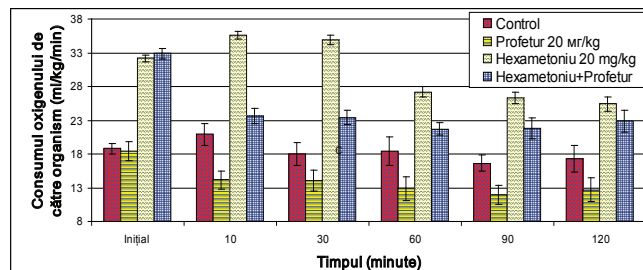


Fig. 1. Acțiunea profeturului, hexametonului și asocierii lor asupra consumului oxigenului de către organism.

Profeturul determină micșorarea consumului oxigenului (fig. 1). Utilizarea combinată a ambelor substanțe a dus la excluderea primei faze de majorarea a consumului de oxigen de către hexametoniu și a diminuat ulterior și mai mult acest indice (fig. 1).

Nivelul inițial al oxihemoglobinei sângelui arterial la animalele din primul lot a constituit 89%, cu variații în experiențe concrete în limite de la 83 la 95% (fig. 2). Gradul inițial de oxigenare a sângelui venos a fost de 65%.

Administrarea intravenoasă a hexametonului a fost însoțită de micșorarea presiunii arteriale cu 41% și majorarea oxigenării sângelui arterial cu 3%, atingând nivelul maxim de 93% la a 30-a minută după administrarea preparatului (fig. 2). După o oră de la administrare, nivelul oxihemoglobinei sângelui aortal s-a micșorat cu 3% comparativ cu valoarea maximală, înregistrată la 30 min., dar fără a atinge valorile inițiale (fig. 2). După administrarea hexametonului s-a determinat și diminuarea semnificativă a cantității oxihemoglobinei sângelui venos, nivelul minim fiind atins după 30-60 minute. Diferența artero-venoasă a oxigenului s-a majorat cu 11% imediat după administrarea ganglioblocantului ca urmare a majorării conținutului oxihemoglobinei sângelui arterial, cât și micșorării celui venos, nivelul maxim fiind atins la a 30-a minută (154% față de valoarea inițială). Coeficientul de utilizare a oxigenului la fel s-a majorat cu 50%, atingând valoarea maximă la 30 minute.

Administrarea intravenoasă a profeturului în doza de 5 mg/kg a fost însoțită de majorarea pronunțată și îndelungată (45-60 min) a presiunii arteriale (fig. 2). Oxigenarea inițială arterială și venoasă în aceste experiențe a constituit 92% și, respectiv, 63%.

După administrarea profeturului, cantitatea oxihemoglobinei sângelui arterial s-a micșorat cu 4%, dar deja la a 15-a minută după administrare, a atins valoarea inițială. Concomitent s-a determinat micșorarea semnificativă a valorilor oxihemoglobinei sângelui venos, valoarea minimă fiind atinsă la a 60-a minută (-24%). Corespunzător s-a modificat și diferența artero-venoasă a oxigenului – dacă la a 2-a minută ea era 4%, la a 60-a minută a atins 16%. Coeficientul de utilizare a oxigenului s-a majorat de la 0,32 (valoare inițială) la 0,48 la a 60-a minută. Datele obținute la cercetarea influenței asocierii profeturului cu hexametoniu asupra oxigenării arteriale și venoase sunt prezentate în fig. 2. Administrarea intravenoasă a hexametonului în doza de 10 mg/kg a produs micșorarea rapidă a presiunii arteriale cu 44% și mărirea moderată

a frecvenței mișcărilor respiratorii. Concomitent s-au determinat modificările caracteristice ale nivelului oxihemoglobinei – creșterea celei arteriale cu 1% și diminuarea celei venoase cu 7%.

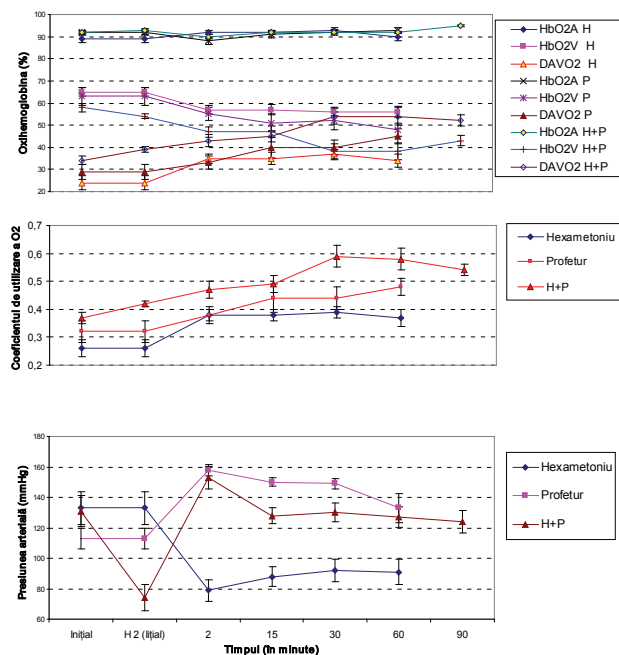


Fig. 2. Influența hexametonului în doza de 10 mg/kg (n = 7), profeturalului în doza de 5 mg/kg (n = 7), și asocierii lor (n = 7) asupra valorilor presiunii arteriale și oxigenării sângelui aortei și venei cave posterioare:

HbO2A – gradul de oxigenare a sângelui arterial,  
HbO2V – gradul de oxigenare a sângelui venos,  
DAV – diferența artero-venoasă a oxigenului,  
H – hexametoniu, P – profetural.

Diferența artero-venoasă și coeficientul de utilizare a oxigenului nu au suferit modificări semnificative. Administrarea profeturalului în doza de 5 mg/kg pe fundalul acțiunii hexametonului s-a soldat cu restabilirea nivelului presiunii arteriale și o micșorare moderată a frecvenței mișcărilor respiratorii, majorată după administrarea primei substanțe. Nivelul oxihemoglobinei sângelui arterial s-a redus cu 3%, dar mai puțin comparativ cu diminuarea înregistrată la utilizarea izolată a profeturalului. În câteva minute, nivelul oxihemoglobinei sângelui arterial a atins valoarea inițială, iar la a 60-a minută s-a mărit semnificativ (cu 2%). Saturarea cu oxigen a sângelui venos s-a micșorat la a 2-a minută până la 81% din valoarea inițială. Diminuarea produsă a fost mai mică decât cea indusă de administrarea separată a profeturalului – 87% din valoarea inițială. Treptat, diminuarea oxigenării sângelui venos a progresat, atingând 2/3 din valoarea inițială la a 30-a minută. Se remarcă, că administrarea izolată a profeturalului s-a soldat cu diminuarea maximă a oxihemoglobinei sângelui venos la a 60-a minută (fig. 2).

### Discuții

Majorarea inițială a consumului de oxigen sub acțiunea ganglioblocantului, poate fi explicată prin dezvoltarea dispneei ca reacție compensatoare la hipotensiunea provocată de el [5]. Profeturalul a preîntâmpinat hipotensiunea arterială și astfel a exclus stimularea reflexă a respirației.

Gradul înalt de oxigenare a sângelui arterial pe parcursul desfășurării experiențelor de cercetare a acțiunii hexametonului asupra oxigenării sanguine denotă sporirea oxigenării ei în pulmoni, probabil ca urmare a creșterii amplitudinii și frecvenței mișcărilor respiratorii. Un rol important probabil îl au și modificările circulației pulmonare ce se dezvoltă în urma administrării ganglioblocantului: micșorarea tonusului vaselor pulmonare, presiunii arteriale pulmonare și vitezei circulației sângelui în circulația pulmonară [3]. Diminuarea cantității oxihemoglobinei sângelui venos, ca urmare a administrării hexametonului, indică majorarea consumului oxigenului pe unitate de volum sanguin [5]. Hexametonul produce hipoxie de tip hipocirculator datorită micșorării rezistenței vasculare periferice, debitului cardiac, presiunii arteriale, și a vitezei liniare de circulație [5].

Profeturalul determină diminuarea consumului oxigenului de către organism, cu mărirea moderată a diferenței artero-venoase și indicelui de utilizare a oxigenului, ceea ce poate fi explicat prin abilitatea derivaților izotioareici de a diminua respirația tisulară a organelor vitale importante ca urmare a modificărilor în activitatea aparatului cardio-vascular și respirator, cât și a metabolismului [5, 7].

Modificarea diferenței artero-venoase a oxigenului și coeficientului de utilizare a oxigenului sub acțiunea profeturalului pe fundalul blocadei ganglionare a fost mai mare decât cele înregistrate la utilizarea separată a profeturalului. Dar, comparativ cu administrarea separată a hexametonului, valorile acelorași indici au fost mai mici la 2-15 min, ceea ce poate fi explicat atât prin modificările indicilor hemodinamici – creșterea rezistenței vasculare periferice, minut-volumului circulator, debitului cardiac, cât și prin majorarea mai puțin pronunțată a respirației tisulare (comparativ cu utilizarea izolată a hexametonului) [5].

### Concluzii

1. Profeturalul micșorează consumul oxigenului de către organism.
2. Hexametonul exercită acțiune bifazică asupra consumului oxigenului de către organism.
3. Profeturalul înlătură faza de creștere a consumului oxigenului indusă de ganglioblocant.
4. Profeturalul crește diferența artero-venoasă și coeficientul de utilizare a oxigenului pe porțiunea aortă – venă cavă posterioară, mai pronunțat în asociere cu hexametonul.

### Bibliografie

1. Гельфанд БР, Салтанов АИ. Интенсивная терапия. Национальное руководство. Том 1. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Tintinalli Judith E, Stapczynski J, Stephan, David M. Cline, et al. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. New York: McGraw-Hill Medical, 2010.
3. Brunton Laurence, Chabner Bruce, Knollman Bjorn. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition, 2011.
4. Stratu Ecaterina, Victor Ghicavii, Mihai Todiraș. Acțiunea Ravitenului asupra tonusului inelelor de aortă pe fundal de blocare a canalelor ionice în perfuzat. Materiale ale Conferinței anuale a USMF. Vol. 1. Probleme medico-biologice și fundamentale. 2009;272.
5. Мухин ЕА, Гикавый ВИ, Парий БИ. Гипертензивные средства. Кишинёв: ШТИИИИ, 1983.
6. Stanton Glantz. Primer of Biostatistics: Sixth Edition, 2005.
7. Бакуля М, Лысый Л. Фармакология амидиновых соединений. Кишинёв: ШТИИИИ, 1972;23-26.