

10. Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 2005; Nr.11(Suppl. 4), p. 17–31.
11. Goossens H. Susceptibility of multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: results from the European MYSTIC study group. *Clin Microbiol Infect* 2003, Nr. 9, p. 980-3
12. Сидоренко С.В., Резван С.П., Еремина Л.В. и др. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среди их возбудителей // Антибиотики и химиотерапия. 2005. Т. 50. № 2–3. с. 33–41.
13. Podschun R, Ullmann U (). "*Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors". *Clin Microbiol Rev* 1998, Nr.11 (4), p. 589–603.
14. Smith J M B, Chambers S T. *Klebsiella oxytoca* revealing decreased susceptibility to extended spectrum beta-lactams. *J Antimicrob Chemother.* 1995; Nr.36, p. 265–267.
15. Axel Kramer, Ingeborg Schwebke, Günter Kampf. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2006; Nr.6, p130.
16. Rozalski, A., Z. Sidorezyk, and K. Kotelko. Potential virulence factors of *Proteus bacilli*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1997. Nr.61, p.65-89.
17. Madigan MT, Martinko JM Brock Biology of microorganisms. — 11th. — Pearson, 2006.
18. Feng P, Weagant S, Grant, M Enumeration of *Escherichia coli* and the Coliform Bacteria. *Bacteriological Analytical Manual* (8th ed.). FDA/Center for Food Safety & Applied Nutrition (2002).

PARTICULARITAȚILE DE ACȚIUNE A BENZITURONULUI PE FONDAL DE BLOCARE ADRENERGICĂ

Tatiana Chiriac

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică, USMF “Nicolae Testemițanu”

Summary

The benzyturon showed a pronounced hypotensive effect on the fondale of β -adrenoblocking action – propranolol.

Rezumat

Benzituronul a demonstrat acțiune hipotensivă pronunțată pe fondal de acțiune a β -adrenoblocantului –propranolol.

Introducere

Una din preocupările majore ale medicinei moderne este punerea în valoare a unor noi substanțe medicamentoase antihipertensive, cu durată lungă de acțiune dar, și de a reduce frecvența administrărilor, ceea ce constituie un beneficiu pentru organismul uman. Numeroase studii au confirmat importanța tratamentului corect al hipertensiunii arteriale pentru reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare. Medicii au de ales acum între o gamă largă de antihipertensive cu numeroase dovezi privind eficacitatea lor, dar care, deseori provoacă reacții adverse, ceea ce limitează utilizarea largă a lor.

Noii derivați izotioureici-izoturon și alchilizotioureici-difetur (raviten) sunt cunoscuți ca vasoconstrictori efectivi în hipotensiunea arterială [1,2,7], iar substanța clorură-S-benzilizotiuroniu (benzituron), în urma screening-ului [1] și suplimentat ulterior [4] a 18 substanțe (fig.1) a demonstrat efect vasodilatator cu reducerea esențială a presiunii arteriale pentru timp îndelungat (4-5ore).

Acest fapt a și motivat studiul benzituronului care ar avea avantajul de a optimiza și extinde posibilitățile de reglare farmacoterapeutică a stărilor patologice însoțite de hipertensiune arterială [4]. Obținerea rezultatelor favorabile pentru benzituron ar fixa începutul elaborării preparatelor autohtone noi, cu proprietăți antihipertensive din grupa derivaților izotioureici.

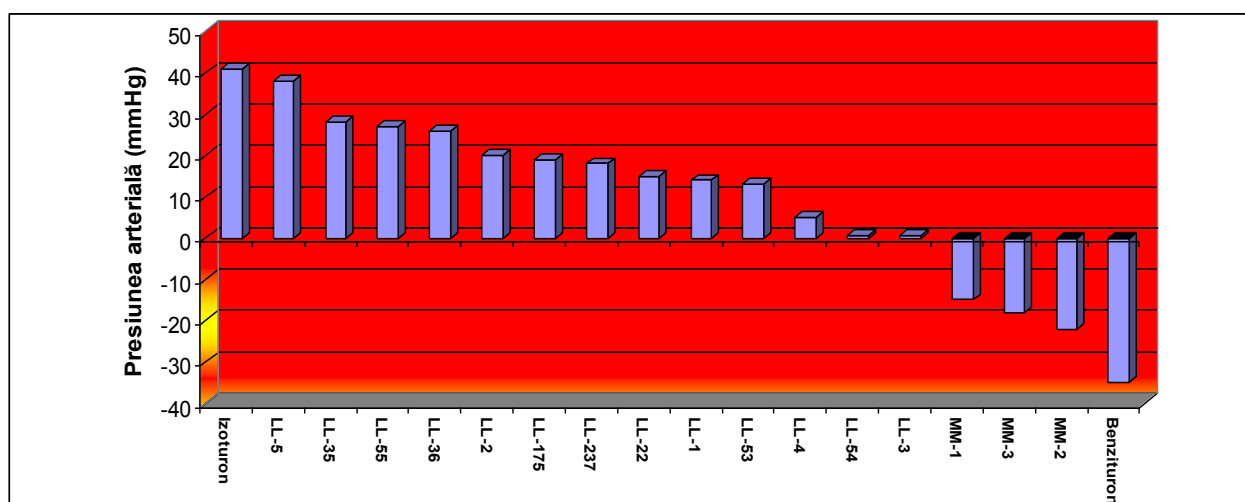


Fig.1 Repartizarea substanțelor chimice după eficacitate a screening-ului farmacologic

Benzituronul este o substanță originală ce diferă după mecanismul de acțiune și după alte proprietăți de preparatele antihipertensive cunoscute și utilizate în practica medicală [3].

Punerea în evidență a tuturor proprietăților farmacologice ar permite utilizarea acestei substanțe în practica medicală în calitate de preparat medicamentos antihipertensiv, folosit în anumite stări patologice de hipertensiune arterială acută și cronică. Studiile anterioare au demonstrat acțiune vasodilatatoare (hipotensivă) a benzituronului pe fondal de acțiune a fenilefrinei, efedrinei, angiotensinei II [4].

Scopul studiului este evaluarea influenței substanței benzituron asupra PA și FCC pe fondal de blocare a receptorilor adrenergici cu propranolol- β adrenoblocant neselectiv.

Materiale și metode. Experiențele au fost efectuate pe 14 pisici cu masa corporală 2-4 kg anesteziate cu soluție 30% uretan (500 mg/kg) și cloraloză (50 mg/kg), administrat intraperitoneal, ulterior cu monitorizarea PA, FCC la diferite intervale de timp.

Soluția de propranolol 0,2 mg/kg a fost administrată intravenos cu înregistrarea efectului în minutul 2 și 5, urmat din minutul 5 de administrarea intravenoasă a soluției de izoprenalină 0,005 mg/kg, apoi benzituron 2 mg/kg dizolvată în 1,5 ml ser fiziologic cu înregistrarea efectului la anumite intervale de timp.

Rezultatele. După injectarea β adrenoblocantului PA tinde spre micșorare a valorilor, în timp ce FCC se diminuează cu circa 36 bătăi/min ($P < 0,05$) după a 2-a și a 5-a min. de la administrare. Injectarea de izoprenalină în doză de 0,005 mg/kg a fost efectuată pentru a demonstra existența blocajului receptorilor β -adrenergici. În urma observării nici nivelul PA, nici FCC nu au fost influențate de izoprenalină (tab. 1). Injectarea intravenoasă ulterioară a benzituronului nu a determinat schimbări majore ale PA pe parcursul a 30 min (tab.1). În același interval de timp FCC tinde să crească începând cu minutul 15, atingând în minutul 30 de experiență valori crescute (tab.1). Din minutul 60 PA tinde să se micșoreze și devine marcată la a 2-a oră de înregistrare, când PA este în medie cu 45mmHg mai mică decât valorile inițiale.

De menționat este că, atunci când PA începe să se micșoreze, se intensifică și FCC (minutul 60). Absența efectului hipotensiv al benzituronului pe fondalul propranololului în primele 30 minute

față de acțiunea compusului izotioureic de sine stătător, poate fi cauzată de blocada β_2 -adrenoreceptorilor vasculari ce nu permite micșorarea rezistenței periferice generale [5]. Și numai peste o oră, când, probabil, se diminuează efectul beta-adrenoblocantului manifestat prin restabilirea FCC, benzituronul diminuează rezistența vasculară prin vasodilatația maximă la 2 ore. Nu este exclusă și acțiunea compusului asupra cordului, nedeterminate de influențarea β -receptorilor. S-a constatat că NO (oxidul nitric) acționează asupra miocardului cu diminuarea contractilității [6]. NO poate fi sintetizat de endoteliu coronarelor sau chiar cardiomiocite [6]. Reieșind din aceste aspecte putem presupune că benzituronul stimulează formarea de NO prin activarea NOS (nitricoxid sintetaza): posibil, că în acest caz, ca și nitrații organici care de asemenea generează NO, se va manifesta o vasodilatație și tahicardie. Deci putem conchide că efectul cronotrop negativ al β -adrenoblocantului este antagonizat de acumularea NO în concentrații suficiente ce se atinge peste 30-60 min când începe să se manifeste efectul hipotensiv.

Discuții. Studiile derivaților izotioureici [7] au permis să elucideze un șir de aspecte ale efectelor farmacodinamice și mecanismului de acțiune a lor. Analizele din ultimii ani [2, 3, 8] au demonstrat cu certitudine că derivații izotioureici sunt inhibitori ai nitricoxidsintetazei (NOS) cu diminuarea concentrației de NO, factor eliberat de endoteliul vascular ce exercită acțiune nemijlocită asupra musculaturii netede vasculare. Efectul benzituronului posibil se datorează stimulării NOS ce induce formarea de NO, care acționează la nivelul musculaturii netede vasculare, cu relaxarea acestora.

Concluzii

1. Benzituronul în doză de 2 mg/kg exercită efect hipotensiv și pe fondal de blocare a β -adrenoreceptorilor. Nemanifestarea efectului hipotensiv al benzituronului în primele 30 min ne relevă despre faptul că, acțiunea hipotensivă nu poate fi rezultatul scăderii debitului cardiac, datorat blocării β_1 -adrenoreceptorilor cordului.
2. Tahicardia indusă de benzituron are cea mai probabilă origine reflectorie, deoarece nu se realizează la administrarea acestuia pe fondalul β -adrenoblocantului.

Bibliografie

1. Darcu V.V. Optimizarea corecției dereglărilor hemodinamice și metabolice cu derivații izotioureici și tiazolidinici în stările patologice cu hipotensiune arterială acută, // Autoret. d.h.ș.m., Chișinău. 1998.
2. Ghicavii V., Stratu E., Toderaș. M. "Noi sugestii în efectul vasoconstrictor a derivaților izotioureici", VIII Congres al Societății Române de Științe Fiziologice, 5-7 mai 2000, Iași.
3. Ghicavii V., Stratu E., Toderaș. M. "Noi argumente referitoare la mecanismul de acțiune a derivaților izotioureici". Anale științifice ale USMF "N. Testemițanu, Vol. I. Probleme medicobiologice și farmaceutice, Ediția I. Chișinău 2000, 18-19 octombrie, p. 182-187.
4. Chiriac T., Ghicavii V., Efectul antihipertensiv al derivatului izotioureic HPT-49, Al VI Congres Național de Farmacologie, Terapeutică și Toxicologie Clinică, România, Cluj-Napoca, 8-11 iunie 2005, p. 78-84.
5. Frishman W. H., Alwarshetty M. β -adrenergic blockers in systemic hypertension. Pharmacologic considerations related to the current guidelines. Clin. Pharmacokinet., 2002;41 : 505-516.
6. Stratu E. Analiza comparativă a acțiunii musculotrope a derivaților izotioureici // Autoreferatul tezei de d.ș.m., Chișinău, 2001, 3-23.
7. Гикавий В.И. Влияния этирона и его комбинации с гексонием на кислородный режим организма. // Автореферат дисс. Канд. Мед.наук. Кишинев, 1971 с.23.
8. Stratu E., Ghicavii V., Cojocar V. Potențarea efectelor adrenergice și angiotensinergice de către izoturon la nivel de endoteliu vascular. Conferința anuală. Chișinău, 2002, p.271-276.