

(<http://www.cardiosite.ru/articles/Article.aspx?articleid=10046&rubricid=13>)

9. Лоу М.Р., Уальд Н.Дж., Радника А.Р. Количественный эффект статинов на содержание холестерина липопротеидов низкой плотности, риск развития ишемической болезни сердца и инсультов (систематический обзор и метаанализ) // РМЖ. – 2011. – № 12. – С. 783–789.
10. Задионченко В.С., Шахрай Н.Б., Шехян Г.Г. и др. Особенности фармакологических и клинических свойств розувастатина // РМЖ. – 2011. – № 12. – С. 772–778.

PROPRIETĂȚILE VASOCONSTRICTOARE ALE DERIVATULUI IZOTIOUREIC-IZOTURON PE FONDAL DE BLOCARE A RECEPTORILOR ADRENERGICI CU PRAZOSIN

Ecaterina Stratu, Victor Ghicavii, Ianoș Corețchi, Tatiana Chiriac
Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică

Summary

Vasoconstrictor properties of isothiurea derivative - Izotron on the background of adrenergic receptors blockage with prazosin

The research was based on the *in vitro* investigation of the vasoconstrictor action of isothiurea derivative - izoturon upon the aortic rings in the presence of selective adrenoblocker prazosin. It was found that the vasoconstrictor action of izoturon was not dependent on the adrenergic structures, vasoconstriction being achieved on the background of prazosin. It is important to note that vascular contraction was of long duration (several hours) and persisted as long as izoturon was present.

Rezumat

Studiul a avut la bază investigarea *in vitro* a acțiunii vasoconstrictoare a derivatului izotioureic-izoturon pe inele de aortă în prezența adrenoblocantului selectiv prazosin. S-a constatat, că acțiunea vasoconstrictoare a izoturonului na fost dependentă de structurile adrenergice, realizând vasoconstricție pe fondalul alfa-1 adrenoblocantului. Este important de notat, că contracția vasculară a fost de lungă durată (câteva ore) și a persistat cât timp a fost prezent izoturonul.

Este bine cunoscut faptul, că adrenomimeticele joacă un rol considerabil în realizarea efectelor vasoconstrictoare atât *in vivo*, cât și *in vitro*.

Utilizarea substanțelor vasoconstrictoare în stările patologice, însoțite de hipotensiune arterială acută, are ca scop mărirea presiunii de perfuzie și favorizarea distribuirii regionale a debitului cardiac prin majorarea tensiunea arterială medie peste pragul de autoreglare a țesuturilor (Holmes C.L., 2005, Ruffolo R.R. Jr., 1993, Hollenberg S.M., 2011) cât și sporirea presarcinii și consecutiv a debitului cardiac prin mobilizarea sângelui din vasele capacitante (vene), în care are loc depozitarea patologică (Shoemaker W.C., 1996; Holmes C.L., 2005).

Practica folosirii adrenomimeticele, peptidelor vasoactive și a altor remedii vasoconstrictoare în tratamentul și profilaxia hipotensiunilor arteriale acute ne denotă că aceste preparate nu întotdeauna pot restabili complect circulația sanguină și corija dereglările metabolice, manifestând în același timp un șir de reacții adverse: provoacă dereglări ale microcirculației, hipoxie și aritmii, măresc consumul de O₂ de către țesuturi, activează procesul de lipoliză, cresc producția de lactat, dereglează echilibrul acido-bazic, cu acidoză metabolică (Парий Б.И., 1973; Гикавый В.И., 1971; 1987; Kumar K.V. et al., 1993; Darcic V.V, 1998). Aceste substanțe au o durată scurtă de acțiune și necesită administrare repetată sau timp

îndelungat în perfuzii, manifestă un efect slab în condițiile acidozei metabolice, dereglărilor echilibrului gazos (Darciuc V.V, 1998; Сергеев П.В. и соавт., 1996).

În ultimii ani s-a valorificat că derivații izotioureici posedă acțiune antihipotensivă pronunțată și de lungă durată. Spre deosebire de adrenomimetice acești compuși exercită acțiune hipoglicemică, antiaritmică, reduc consumul de oxigen de către organism, micșorează temperatura corpului, măresc rezistența organismului față de acțiunea toxică a hiperbaroxiei, posedă efect hipertensiv pe fondalul administrării ganglioplegicelor, α -adrenoblocantelor etc.(8).

Scopul

Luând în considerație, că aceste efecte ale derivaților izotioureici au fost obținute anterior pe pisici anesteziate, am avut drept scop și deosebit interes de a efectua cercetări în studierea mecanismelor posibile de acțiune vasoconstrictoare prin intermediul interacțiunii preparatelor cu structurile biomembranei.

Material și metode

Cercetările au fost efectuate pe organe izolate, folosind ca model experimental inele din aortă de șobolan. Animalele (masculi de linia Wistar) cu greutatea 200g au fost decapitate și exanginate. După deschiderea cutiei toracice, aorta a fost prelevată și tăiată în inele cu lățimea de 2-3mm. Dezendotelizarea a fost efectuată prin răzăluire blândă cu hârtie de filtru umectată. Preparatele obținute au fost montate în baia de organ, care conținea 10ml ser Krebs-Henseleit la temperatura constantă (37°C) și barbotată cu carbogen. Activitatea mecanică a fost evidențiată cu traductor izometric și înregistrată pe incriptor (Linseis-L-650).

Pretensionarea a fost făcută la 2g, preparatul fiind echilibrat timp de 2 ore. Absența endoteliului funcțional a fost verificată farmacologic prin testul cu carbocol (10^{-5}M), administrat în platoul de contracție indus de fenilefrină (10^{-5}M).

Rezultate

Inițial a fost testată activitatea inelelor de aortă cu endoteliul intact la acțiunea fenilefrinei în prezența preparatelor cu acțiune adrenoblocantă.

În prima serie de experiențe s-a administrat prazosin - alfa-1 adrenolitic, deoarece fenilefrina se consideră alfa-1 adrenomimetic. După testarea reactivității depolarizante și apoi a contractilității inelelor la acțiunea fenilefrinei (10^{-5}M), băile au fost spalate, ceea ce a condus la restabilirea tonusului bazal. Cu 15 minute înainte de administrarea repetată a fenilefrinei (10^{-5}M) organele au fost pretratate cu prazosină (10^{-5}M). S-a constatat, că în prezența alfa-1 adrenoblocantului, fenilefrina nu a exercitat vasoconstricție, fapt ce ne demonstrează că alfa-1 adrenomimeticul nu-și manifestă efectele pe fondal de blocadă a receptorilor selectivi (fig. 1). Astfel s-a adevărit, că fenilefrina a acționat vasoconstrictor pe inelele izolate prin intermediul receptorilor alfa-1.

În scopul îndepărtării acțiunii preparatelor utilizate băile de organ au fost spălate de repetate ori. Peste 40 minute din nou s-a administrat fenilefrină (10^{-5}M). S-a observat că restabilirea activității vasoconstrictoare a inelelor izolate la utilizarea fenilefrinei s-a restabilit, iar valorile răspunsului au constituit $95,94 \pm 4,32\%$ comparativ cu vasoconstricția adrenergică primară sau $60,24 \pm 5,43\%$ din depolarizarea cu KCl (120 mM). Totodată, trebuie de menționat, că relaxarea produsă de carbocol (10^{-5}M) (utilizat în platoul de contracție a fenilefrinei) a constituit $36,76 \pm 3,66\%$ din efectul adrenergic, (fig. 1).

Rezultatele obținute demonstrează că efectele fenilefrinei au fost atenuate de prazosin, iar acțiunea ultimei a fost reversibilă la înlăturarea din mediu.

Ulterior s-a determinat influența prazosinului asupra contractilității pe fondal de fenilefrină. Inițial a fost înregistrată contractilitatea maximă a inelelor la utilizarea KCl (120mM). Apoi s-a administrat fenilefrină (10^{-5}M), iar în platoul de contracție atins de adrenomimetic s-a injectat prazosin (10^{-5}M). Înregistrările au arătat că alfa-1-adrenoliticul a relaxat totalmente inelele (cu 100%), tonusul lor atingând valorile bazale în decurs de 15-20 min.

Aceste date demonstrează, că prazosin nu numai că împiedică desfășurarea acțiunii fenilefrinei, dar și înlătură efectul adrenomimeticului deja inițiat. Relatăm, că după înlăturarea preparatelor din perfuzie, reactivitatea adrenergică și colinergică s-a restabilit.

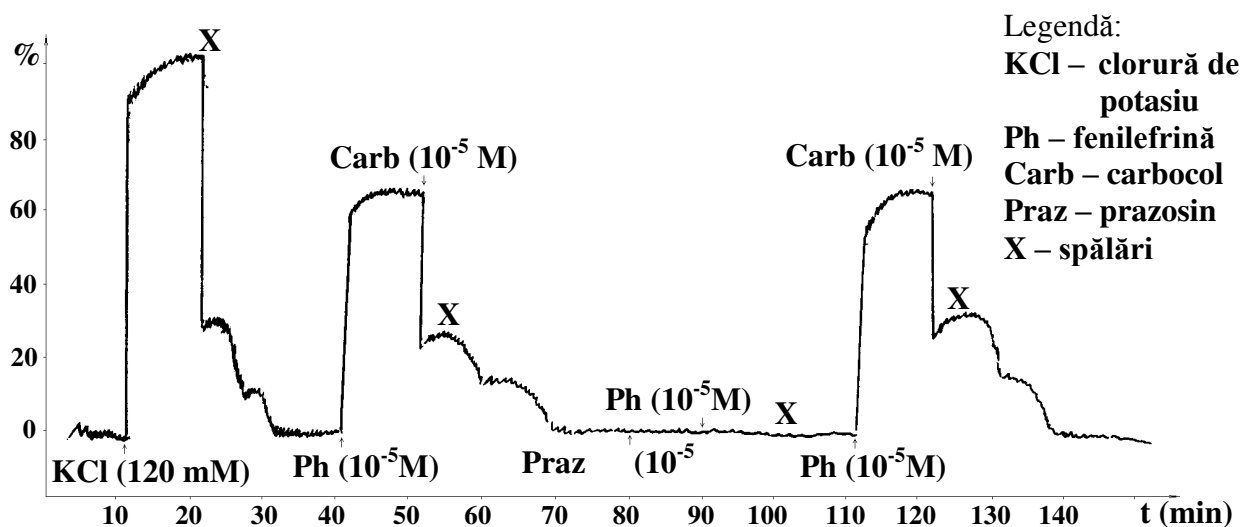


Fig. 1. Atenuarea efectelor adrenergice de către prazosin

Un interes deosebit prezintă utilizarea asociată a prazosinului și izoturonului în vederea studierii reactivității vasculare adrenergice la administrarea fenilefrinei.

Pentru început s-a testat contractibilitatea maximă a inelelor intacte de aortă de sobolan la acțiunea KCl (120mM). După spălări repetate, s-a aplicat fenilefrina (10^{-5} M). Valorile vasoconstricției realizate de preparat au constituit $63,44 \pm 5,19\%$ din răspunsul maxim produs de KCl. Ulterior după ce din mediul de perfuzie a fost exclus adrenomimeticul, inelele treptat și-au restabilit tonusul bazal. Apoi inelele au fost pretratate cu prazosin (10^{-5} M) și izoturon (10^{-4} M), respectiv cu 20 și 15 minute înaintea administrării repetate de fenilefrina (10^{-5} M).

S-a constatat, că simpatomimeticul utilizat în asemenea condiții experimentale, a realizat o vasoconstricție, care a constituit $36,51 \pm 2,19\%$ din răspunsul maxim cu KCl (120mM), sau $57,14 \pm 4,85\%$ comparativ cu efectul adrenergic, obținut la acțiunea preventivă a fenilefrinei (10^{-5} M), (fig.2).

Aceste rezultate ne sugerează ideia că izoturonul modifică reactivitatea inelelor la fenilefrină (alfa-1 adrenomimetic) chiar și în prezența prazosinului (alpha-1 adrenolitic). Este important de notat, că contractia vasculară a fost de lungă durată (câteva ore) și a persistat cât timp a fost prezent izoturonul.

Utilizarea concomitentă a izoturonului și prazosinului asupra contractiei adrenergice a mai fost studiată și în altă ordine de succesiune. Astfel, în platoul primei contractii induse de fenilefrină (10^{-5} M), s-a administrat alfa-1 adrenoliticul (10^{-5} M), care a relaxat vasele până la starea inițială. Pe asemenea fondal s-a administrat izoturonul (10^{-4} M), care a provocat o vasoconstricție la $52,34 \pm 5,47\%$ din contractia anterioară. În acest caz, efectul a fost stabil și de lungă durată, care a dispărut numai la îndepărtarea din mediu a remediei menționat (fig.3). Rezultatele căpătate ne-au permis să presupunem că, posibil receptorii adrenergici de tip alfa-2, situați în membrana celulară a musculaturii netede din aorta de sobolan, sunt responsabili de desfășurarea efectelor vasoconstrictoare, în cazul dat a izoturonului.

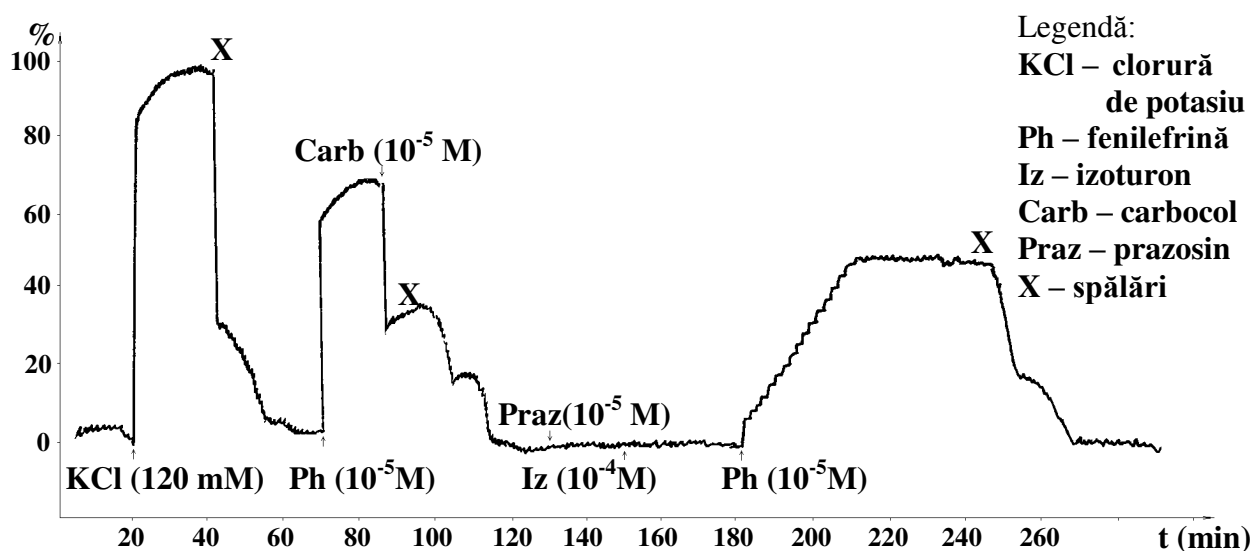


Fig. 2. Modularea reactivității inelelor de aortă la fenilefrină în prezența prazosinului pe fondal de izoturon

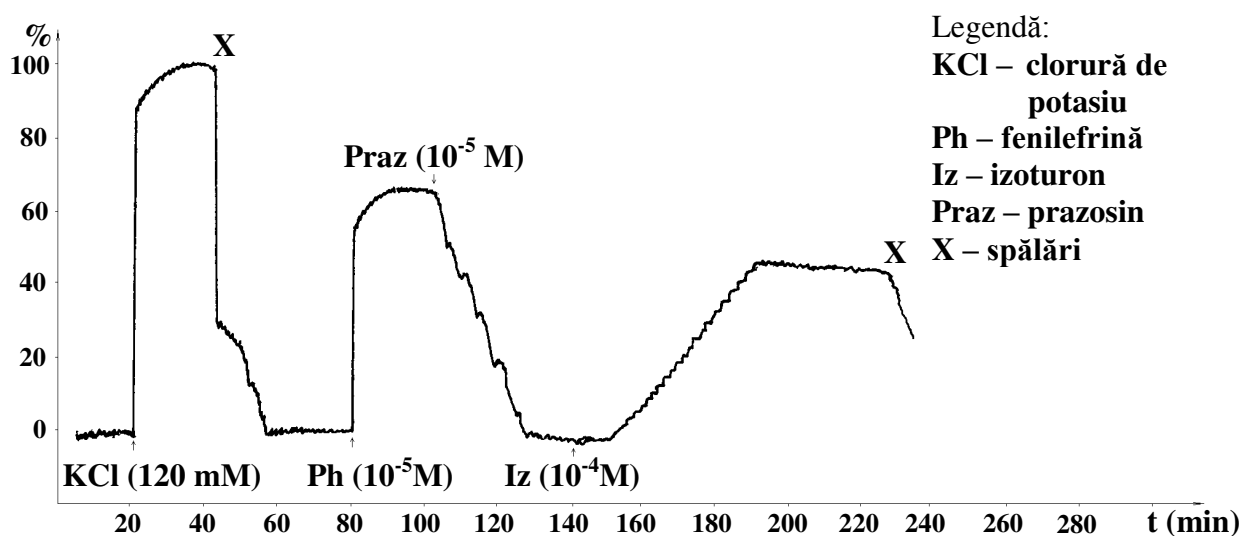


Fig. 3. Administrarea izoturonului pe fondal de fenilefrină și prazosin

Concluzii

Utilizarea asociată a prazosinului și izoturonului n-a împiedicat efectele vasoconstrictoare ale izoturonului, ceea ce denotă că izoturonul nu declanșază efecte vasoconstrictoare prin intermediul receptorilor alfa-1 adrenergici.

Pe fondal de izoturon are loc modularea reactivității inelelor de aortă la fenilefrină în prezența prazosinului, posibil fiind implicate mecanisme enzimatiche sau receptorii adrenergici de tip alfa-2, la nivelul membranei celulare a musculaturii netede din aorta de sobolan.

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, p.167, p.31.

2. Hollenberg SM. Vasoactive drugs in circulatory shock. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Apr 1;183(7):847-55. doi: 10.1164/rccm.201006-0972CI. Epub 2010 Nov 19. Review. PubMed PMID: 21097695.
3. Holmes CL. Vasoactive drugs in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care 2005;11:413-7.
4. Kumar S., Boulton A.J., Besk-Nielsen H., Berthezene F. et al. Troglitazone an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. Troglitazone study Group. // Diabetologia, 1996, v.39, N.6, p.701-9.
5. Ruffolo RR Jr, Nichols AJ, Stadel JM, et al. Pharmacological and therapeutic applications of alpha2-adrenoceptor subtypes. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1993;32:243-79.
6. Shoemaker WC. Temporal physiologic patterns of shock and circulatory dysfunction based on early descriptions by invasive and noninvasive monitoring. New Horiz 1996;4:300.
7. Гикавый В.И. Фармакологическая коррекция расстройств кровообращения и кислородного баланса при острых артериальных гипотензиях. // Автореф. дис. докт. мед. наук. Л.1987. с.35
8. Мухин Е.А., В.И.Гикавый., Б.И.Парий // «Гипертензивные средства». Кишинёв «Штиинца», 1983, p.89.
9. Парий Б.И. «Сравнительная фармакологическая характеристика этирона, адrenomиметиков и их комбинаций» // Авторефер. кандидат. дис. Кишинев, 1973

MAGNEZIUL ȘI PREPARATELE MEDICAMENTOASE
Lilia Podgurschi, Victor Ghicavii, Ina Pogonea, Lucia Țurcan
 Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică
 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu”

Summary

Magnesium and drugs

Magnesium deficiency may be caused by many diseases: cardiovascular, pulmonary, gastrointestinal, renal, oncology diseases, and social factors as stress, smoking, alcohol, caffeine etc. Factors that may affect body magnesium depo are many medicinal preparations used to treat the diseases. About 50 medicinal preparations can cause hypomagnesaemia. The diagnosis of hypomagnesaemia is often difficult because its expression is masked by the pathologies already present. Risk factors (dose and duration of treatment, age, concomitant diseases as: renal failure, malabsorption syndrome) can often aggravate complications of hypomagnesaemia. Important external factors are the use of water and a low diet in magnesium. All these factors have different mechanism of causing hipomagnezaemia, so it is necessary the monitoring of the magnesium in the body with prophylactic and therapeutic aims, making the necessary correction with magnesium drugs.

Rezumat

Insuficiența magneziului poate fi cauzat de mai multe maladii: cardiovasculare, pulmonare, gastrointestinale, renale, oncologice, la fel și de factorii de stres, fumat, alcool, cafeină etc. Printre factorii care pot influența nivelul magneziului în organism pot fi și unele preparate medicamentoase care se administrează în tratamentul maladiilor. Aproximativ 50 de remedii medicamentoase pot provoca hipomagneziemie. Diagnosticul hipomagneziemiei deseori este dificil, deoarece aseasta poate fi mascată de maladia prezentă. Factorii de risc (doza și durata tratamentului, vârsta, patologiile concomitente ca: insuficiența renală, sindromul malabsorbției etc.) pot agrava complicațiile hipomagneziemiei. Printre factorii externi pot fi apa și dietele cu nivel redus de magneziu. Toți acești factori prin diferite mecanisme produc hipomagneziemie, prin urmare este necesară monitorizarea magneziului în organism cu scop atât profilactic cât și terapeutic, efectuând corecția necesară cu preparatele de magneziu.