

ACȚIUNEA IZOPROPILFOSFIT-S-IZOPROPILIZOTIURONIULUI ȘI ASOCIERII LUI CU HEXAMETONIUL ASUPRA OXIGENĂRII SANGUINE

Ianoș Corețchi, Alexandru Orlioglo, Denis Babici

Catedra Farmacologie și farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Action of isopropylphosphite-S-isopropylisothiurea and its combination with hexamethonium on blood oxygenation

Isopropylphosphite-S-isopropylisothiurea, administered intravenously in a dose of 5 mg/kg, causes elevation of blood pressure in normal conditions and on the background of hypotension induced by blockade of vegetative ganglia. Hypertensive and antihypotensive actions of alkylisothiurea derivative after a single dose administration last more than 60 minutes. The substance reduces the concentration of the oxyhemoglobin in venous blood, moderately increases the arteriovenous difference in blood oxygen saturation and oxygen consumption index, in a less degree in case of the combined use with hexamethonium.

Rezumat

Izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul, la administrarea intravenoasă în doza de 5 mg/kg, majorează presiunea arterială atât în condiții de normotensiune, cât și pe fondal de hipotensiune, provocată de blocarea ganglionilor vegetativi. Acțiunea hipertensivă și antihipotensivă a derivatului alchilizotiureic la administrarea unimomentană depășește 60 minute. Substanța micșorează concentrația oxihemoglobinei sângelui venos, mărește moderat diferența artero-venoasă și indicele de utilizare a oxigenului, mai puțin exprimat la asocierea cu hexametoniul.

Actualitatea

Micșorarea semnificativă a tensiunii arteriale se poate produce ca urmare a tulburării reglării tonusului vascular (colaps, infecții grave, intoxicații), hemoragiilor și deshidratărilor, diminuării debitului cardiac sau asocierii cauzelor enumerate. Aceasta duce la diminuarea acută și progresivă a circulației sanguine cerebrale, coronariene, renale, diminuarea secundară a activității cordului, hipoxie cerebrală cu tulburări de reglare a respirației și hemodinamicii [4,8]. În asemenea condiții o sarcină primordială o constituie restabilirea și menținerea valorilor tensiunii arteriale la nivel optim. Hipotensiunea arterială acută ce însoțește șocul circulator se caracterizează prin refractaritate și duce la inabilitatea menținerii perfuziei adecvate a organelor și satisfacerii necesității în oxigen [5,6]. În fazele tardive ale șocului tratamentul transfuzional-perfuzional nu poate înlătura acțiunea factorilor patogenetici, iar eficacitatea lui este sporită considerabil de administrarea intravenoasă a medicamentelor vasoconstrictoare. Ineficacitatea terapiei perfuzionale și menținerea valorilor critice ale TA necesită utilizarea substanțelor vasoconstrictoare [1,2].

Tratamentul echilibrat cu medicamente vasoconstrictoare și substituenți de volum mărește presiunea de perfuzie și astfel asigură un flux sanguin regional adecvat. Medicamentele antihipotensive vasoactive (adrenomimeticele, peptidele vasoactive), utilizate în tratamentul hipotensiunilor arteriale acute, în pofida eficacității înalte posedă particularități și dezavantaje proprii (durată scurtă de acțiune, necesitatea administrării în perfuzie sau repetate, dezvoltarea dereglărilor metabolice, acido-bazice și electrolitice, sunt ineficace în cazul utilizării pe fondalul substanțelor cu acțiune α -adrenoblocantă etc.) [3].

Un grup nou de medicamente antihipotensive, cu mecanism de acțiune prin blocarea NO sintetazei îl reprezintă derivații izotiureici și alchilzotiureici (izoturon, difetur sau raviten) [7]. Aceste substanțe sunt lipsite de dezavantajele medicamentelor antihipotensive vasoactive tradiționale – posedă durată lungă de acțiune după administrare unimomentană, nu produc dereglări metabolice, majorează presiunea arterială pe fondal de utilizare a substanțelor cu acțiune α -adrenoblocantă etc. [9].

Izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul (profetur), reprezintă un derivat alchilizotioureic nou cu acțiune antihipotensivă vasoconstrictoare exprimată. Aceasta caracterizează profeturul ca un medicament cu perspective de utilizare în tratamentul hipotensiunilor arteriale acute. Dat fiind afectarea profundă a parametrilor de oxigenare a sângelui în hipotensiunile arteriale acute, prezintă interes cercetarea acțiunii derivatului izotioureic asupra evoluției lor în aceste condiții.

Obiectivele

Cercetarea are ca scop determinarea acțiunii izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului și asocierii sale cu hexametoniu asupra tensiunii arteriale, frecvenței contracțiilor cardiace și regimului de oxigenare a sângelui arterial și venos.

Material și metode

Acțiunea izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului în doza de 5 mg/kg asupra valorilor tensiunii arteriale (TA) și oxigenării sângelui arterial și venos în condiții de normotensiune și hipotensiune, provocată prin blocarea ganglionilor vegetativi cu hexametoniu (10 mg/kg), a fost studiată la 24 pisici, anesteziate prin administrarea intraperitoneală a sol. de 30% uretan în doza de 1-1,2 g/kg, în condiții de respirație cu aer atmosferic. Substanțele cercetate au fost administrate intravenos, fiind dizolvate prealabil în 2 ml apă pentru injecții. Animalele au fost repartizate în 2 loturi. Primul lot (13 pisici) a servit la determinarea modificării valorilor TA, FCC, frecvenței mișcărilor respiratorii și concentrației oxihemoglobinei sângelui arterial și venos sub influența profeturului. La animalele din lotul II (11 pisici) s-a studiat acțiunea derivatului alchilizotioureic pe fondalul hipotensiunii arteriale experimentale provocate cu hexametoniu. Oxihemoglobina a fost determinată prin metoda oxihemometriei – metodă fotometrică de determinare a saturării sângelui cu oxigen, bazată pe particularitățile spectrale ale oxihemoglobinei [9].

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_2 – coeficientul de utilizare a oxigenului;

HbO_2A – gradul de oxigenare a sângelui arterial;

HbO_2V – gradul de oxigenare a sângelui venos.

Valorile indicilor înregistrate pe parcursul desfășurării cercetării au fost prelucrate statistic cu calcularea parametrilor seriei variative, mediei aritmetice (M), erorii medii (m) și a erorii standard a erorii medii. Semnificația statistică (p) în interiorul grupei și între diferite grupe s-a calculat după criteriul t-Student [10]. Calculele statistice s-au efectuat cu utilizarea programului „BioStat 2008 Professional”.

Rezultate

Deja la al doilea minut după administrarea intravenoasă a izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului TA s-a majorat rapid de la 113 mmHg la 156 mmHg (fig. 1). TA a fost menținută la valori înalte (cu 38-13% comparativ cu valoarea inițială) semnificative statistic pe întreaga durată de derulare a experimentelor. La al doilea minut după administrarea profeturului FCC s-a micșorat cu 11% față de valoarea inițială, manifestând ulterior o tendință de majorare ne semnificativă (fig. 1).

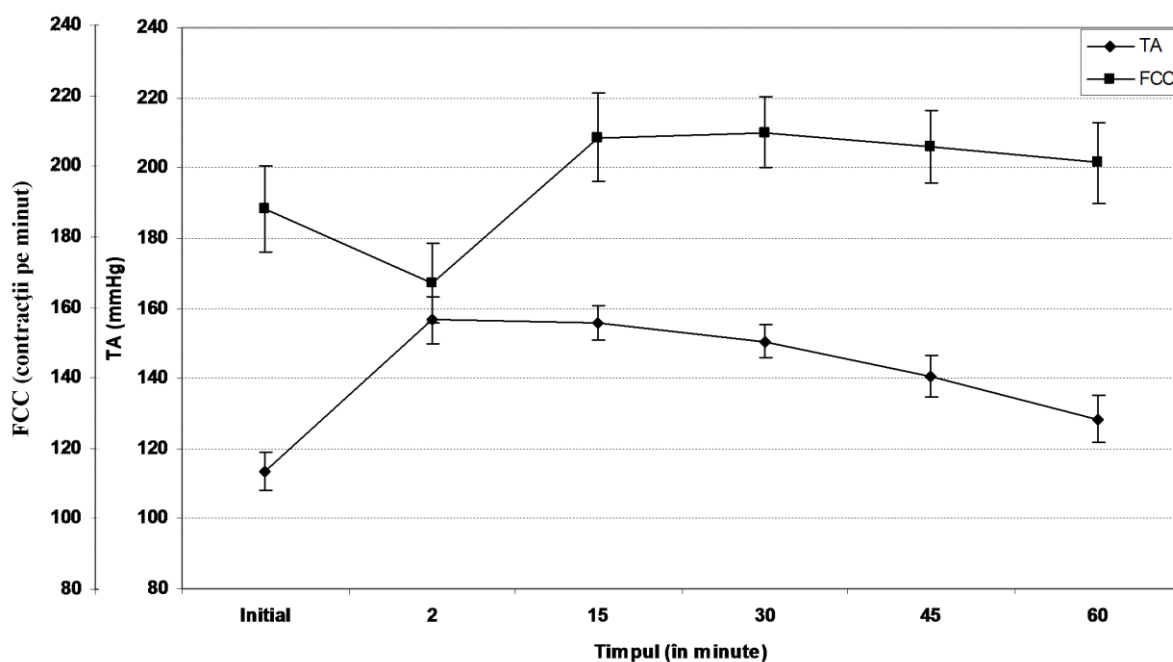


Fig. 1. Influența profeturului (5 mg/kg) asupra valorilor tensiunii arteriale și frecvenței contracțiilor cardiace (n=13)

Valoarea inițială a oxihemoglobinei sângelui arterial la animalele din primul lot a constituit 91,96%. La al doilea minut după administrarea derivatului izotiouric ea nu a suferit careva modificări, înregistrările ulterioare relatând o majorare nesemnificativă cu maxim de 93,77% la a 45-a minută (tab. 1) Gradul inițial de oxigenare a sângelui venos a fost de 69%. Profeturul a micșorat concentrația oxihemoglobinei sângelui venos imediat după administrare, atingând valori semnificative și stabile (63%) începând cu a 15-a minută (tab. 1). Corespunzător s-a modificat și diferența artero-venoasă a oxigenului, care a început să crească imediat după administrare și a înregistrat valoarea maximă de 30,8% la a 60-a minută.

Tabelul 1

Influența profeturului (5 mg/kg) asupra valorilor unor parametri ai oxigenării sanguine (n=13)

Parametrii cercetați		Inițial	După administrarea profeturului (în minute)				
			2	15	30	45	60
HbO2 A	M	91,96	91,96	92,96	93,46	93,77	93,73
	±m	1,47	1,24	1,15	0,96	1,15	1
HbO2 V	M	69	66,7692	63,5*	63,0385*	63,9231*	62,9231*
	±m	0,9	1,4	0,9	1,1	0,98	0,65
DAV	M	22,96	25,19	29,46*	30,42*	29,85*	30,8*
	±m	1,62	1,56	1,13	1,47	1,39	1
kO2	M	0,25	0,27	0,32*	0,32*	0,32*	0,33*
	±m	0,015	0,016	0,01	0,014	0,013	0,008
FR	M	54,61	57,35	53,93	57,63	59,35	58,69
	±m	5,68	6,59	6,33	7,33	6,9	5,99

Notă: * - $p < 0,05$ comparativ cu valorile inițiale
HbO2A – gradul de oxigenare a sângelui arterial,
HbO2V – gradul de oxigenare a sângelui venos,
DAV – diferența artero-venoasă a oxigenului,
kO2 – coeficientul de utilizare a oxigenului,
FR – frecvența mișcărilor respiratorii

Coeficientul de utilizare a oxigenului s-a majorat de la 0,25 (valoare inițială) la 0,33 la a 60-a minută. Aceste modificări sunt probabil determinate de capacitatea derivaților izotioureici de a diminua respirația tisulară a organelor vital importante ca urmare a modificărilor activității aparatului cardio-vascular, respirator și metabolismului [4,6]. Pe întreaga perioadă de desfășurare a experimentelor frecvența mișcărilor respiratorii (FR) nu a suferit variații semnificative (tab. 1).

La administrarea intravenoasă a hexametonului s-a determinat micșorarea semnificativă a valorilor tensiunii arteriale cu 53% față de valoarea inițială (fig. 2). În același timp FCC a manifestat o tendință nesemnificativă de micșorare. La a 2-a minută după administrarea derivatului alchilzotioureic TA s-a majorat semnificativ cu 93% comparativ cu valoarea precedentă, maxim fiind atins la a 45-a minută (116 mmHg). Concomitent se remarcă tendința de stabilizare a valorilor presiunii arteriale pe parcursul experimentelor (fig. 1).

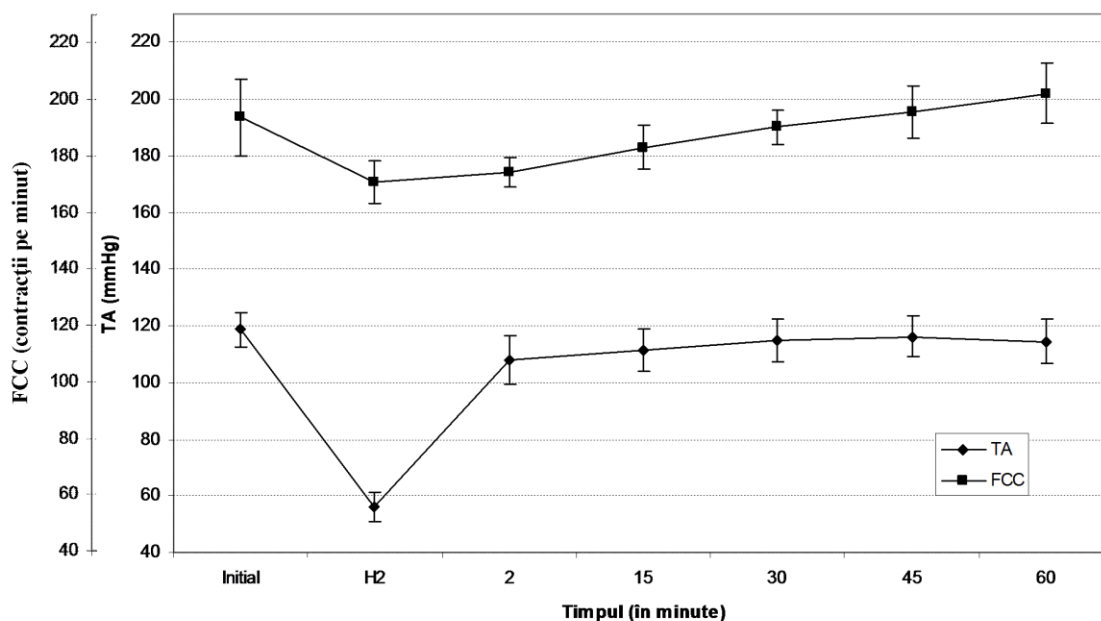


Fig. 2. Influența asocierii profeturelului (5 mg/kg) cu hexametonul (10 mg/kg) asupra valorilor tensiunii arteriale și frecvenței contracțiilor cardiace (n=11)

H2 – la 2 minute după administrarea hexametonului

Hexametonul a determinat o majorare nesemnificativă a valorilor oxihemoglobinei arteriale și venoase, cu modificări corespunzătoare a diferenței artero-venoase (DAV) și coeficientului de utilizare a oxigenului (kO₂) (tab. 2). Gradul înalt de oxigenare a sângelui arterial după administrarea hexametonului denotă sporirea oxigenării ei în pulmoni, probabil ca urmare a creșterii amplitudinii 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. Hexametonul produce hipoxie de tip hipocirculator datorită micșorării rezistenței vasculare periferice, debitului cardiac, presiunii arteriale și a vitezei liniare de circulație [9].

Utilizarea profeturelului pe fondalul acțiunii ganglioblocantului s-a soldat cu micșorarea concentrației oxihemoglobinei sângelui venos, aceasta devenind semnificativă la a 15-a minută (tab. 2).

DAV și kO₂ la fel s-au majorat, ca urmare a majorării conținutului oxihemoglobinei sângelui venos. Modificarea diferenței artero-venoase a oxigenului și coeficientului de utilizare a oxigenului sub acțiunea profeturelului pe fondalul blocadei ganglionare a fost mai mică decât cele înregistrate la utilizarea separată a profeturelului. Acestea pot fi explicate atât prin modificările indicilor hemodinamici – creșterea rezistenței vasculare periferice, minut-volumului circulator, debitului cardiac, cât și prin acțiunea asociată a substanțelor asupra respirației tisulare [9]. FR s-a

micșorat nesemnificativ după administrarea hexametonului (cu 11%), iar profeturul a determinat mărirea indicelui (tab. 2).

Tabelul 2

Influența asocierii profeturului (5 mg/kg) cu hexametonul (10 mg/kg) asupra valorilor unor parametri ai oxigenării sanguine (n=11)

Parametrii cercetați		Inițial	La 2 minute după administrarea hexametonului	După administrarea profeturului (în minute)				
				2	15	30	45	60
HbO ₂ A	M	93,27	94,82	93,82	94,05	94,63	94,5	94,73
	±m	0,79	0,72	0,7812	0,87	0,77	0,69	0,77
HbO ₂ V	M	72,55	75,09	71,09	66,95*	71,4545	69,09	69,77
	±m	2,48	2,76	2,34	2,8	3,14	2,91	2,85
DAV	M	20,72	19,7273	22,7273	27,0909*	23,1818	25,4091	24,9545
	±m	2,53	2,7248	2,5319	2,9044	3,3455	3,0218	3,07
kO ₂	M	0,2219	0,2081	0,2416	0,2876*	0,2441	0,2684	0,2626
	±m	0,0266	0,0285	0,0263	0,0308	0,0344	0,0317	0,0317
FR	M	51,42	45,53	63,44	66,68	62,67	57,3	51,74
	±m	11,41	8,68	10,44	11,05	11,82	9,82	7,74

Notă: * - p<0,05 comparativ cu valorile obținute după administrarea hexametonului

HbO₂A – gradul de oxigenare a sângelui arterial,

HbO₂V – gradul de oxigenare a sângelui venos,

DAV – diferența artero-venoasă a oxigenului,

kO₂ – coeficientul de utilizare a oxigenului,

FR – frecvența mișcărilor respiratorii

Concluzii

1. Izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul micșorează conținutul oxihemoglobinei sângelui venos, crește diferența artero-venoasă și coeficientul de utilizare a oxigenului pe porțiunea aortă – venă cavă posterioară atât în condiții obișnuite, cât și la asocierea cu hexametonul.
2. Profeturul posedă acțiune hipertensivă și antihipotensivă pronunțată și de durată (mai mult de 60 minute).

Bibliografie

1. Havel C, Arrich J, Losert H, Gamper G, Müllner M, Herkner H. Vasopressors for hypotensive shock. Cochrane Database Syst Rev. 2011 May 11;(5):CD003709. doi:10.1002/14651858.CD003709.pub3. Review. PubMed PMID: 21563137.
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. Judith E. Tintinalli, J. Stephan Stapczynski, David M. Cline, O. John Ma, Rita K. Cydulka, and Garth D. Meckler. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 7e, New York, NY, McGraw-Hill Medical, 2010.
4. Marx John, MD, Hockberger Robert, MD and Walls Ron, MD. Rosen's Emergency Medicine - Concepts and Clinical Practice. 7e, 2010
5. Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. Chest 2006;130: 1579.
6. Parrilo JE. Approach to the patient with shock. In: Goldman L, Ausiello DA, editors. Cecil textbook of medicine. 22nd edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2004. p. 609.

7. Stratu Ecaterina, Victor Ghicavii, Mihai Todiraş. “Acțiunea Ravitenului asupra tonusului inelelor de aortă pe fondal de blocare a canalelor Ionice în perfuzat”. Probleme medico-biologice și fundamentale., vol.1., Conferința anuală a universității 2009, p.272.
8. Young WF. SHOCK. In: Stone CK, Humphries R editor(s). CURRENT Diagnosis and Treatment Emergency Medicine. 2008
9. Мухин Е.А., Гикавий В. И., Парий Б.И. «Гипертензивные средства». Кишинёв «Штиинца», 1983.
10. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. // Психофармакол. биол. наркол. 2007. Т. 7, № 3-4.

MEDICINA PERSONALIZATĂ – UN IMPERATIV AL TIMPULUI

Lucia Țurcan, Lilia Podgurschi, Victor Ghicavii

Catedra Farmacologie și farmacologie clinică

USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău

Summary

Personalized Medicine: advantages and perspectives

Personalised medicine has become increasingly important in the future of healthcare. Promises have been made of essential reductions in healthcare expenditure alongside improvements in the efficacy and safety of treatment that will be tailored to the specific needs of each individual. Personalised medicines for our citizen – toward more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease.

Rezumat

La nivel internațional, medicina personalizată devine pe an ce trece unul din cele mai importante elemente ale sistemului de sănătate: reducerea cheltuielilor de rând cu sporirea eficacității și inofensivității terapiei medicamentoase, ajustate la necesitățile fiecărui pacient în parte. Este de menționat că nu doar tehnologiile genomice sau alte omics-uri sunt esențiale, dar și factorii ecologici și stilul de viață sunt parte integrantă a medicinei personalizate.

Medicina personalizată reprezintă o prioritate a sistemului de sănătate: elaborarea și administrarea medicamentului corect pentru ținta corectă, la pacientul potrivit în doză corespunzătoare, destinat pentru diagnosticare, tratament sau profilaxie.

Domeniul medical a înregistrat progrese extraordinare în ultimele decenii, însă mereu este loc de mai bine: la nivel global, 90% dintre medicamentele folosite acum sunt eficiente la aproximativ 40% dintre pacienți, iar 5%-7% din totalul internărilor în spital sunt cauzate de reacții medicamentoase adverse, în timp ce o cincime dintre decese survin în urma efectelor adverse ale farmacoterapiei [1,6]. Cu toate că termenul „medicina personalizată” – a apărut cu vre-o 10 ani în urmă, această noțiune pentru țara noastră rămâne tractată foarte îngust cheiar și în rândurile specialiștilor din lumea medicală, limitându-se la noțiunea „tratează bolnavul, dar nu boala” [2,9,11,15], după cum a spus și profesorul M. Ia. Mudrov încă în secolul XVIII: “Fiecare bolnav conform deosebirilor constituționale ale lui, necesită un tratament deosebit. Boala este una și aceeași. De tratat trebuie nu boala, ci bolnavul”. Este de menționat, că acest termen deseori este asociat cu noțiunea de Farmacogenetică – termen ce se referă la răspunsul genetic la medicație, apărută ca rezultat al variației la nivelul genelor ce codifică metabolismul medicamentelor (farmacocinetica) sau al receptorilor (farmacodinamica). Aceste teste clasifică pacienții în cei cu risc sporit la reacții adverse și cei ce răspund diferențiat la dozele de medicamente [4,8,11], deci este parte integră a medicinei personalizate. Totodată, ținem să menționăm că noțiunea de medicina personalizată este mult mai vastă, și include în primul rând, stabilirea unui diagnostic cu un înalt grad de precizie, tratament individualizat, precum și