

MODIFICAREA NIVELULUI PRESIUNII ARTERIALE ÎN CADRUL ȘOCULUI HEMORAGIC PE FONDAL DE INTOXICAȚIE ACUTĂ CU ETANOL

Anatolie Vișnevschi, Stela Todiraș, Vasile Lutan

Catedra Fiziopatologie și fiziopatologie clinică

Summary

Change of arterial pressure within hemorrhagic shock associated with acute ethanol intoxication

Morbidity and mortality following traumatic injury and hemorrhagic shock is exacerbated in the alcohol-intoxicated individual. The level of hypotension at the time of admittance into the emergency department is a critical indicator of outcome from injury. We have demonstrated that acute alcohol intoxication decreases basal mean arterial blood pressure (MABP) and exaggerates hypotension throughout hemorrhagic shock (HS) in male rats.

Rezumat

Rata morbidității și mortalității în cadrul leziunilor traumatice și a șocului hemoragic este crescută la persoanele cu intoxicație cu etanol. Nivelul hipotensiunii arteriale la persoanele cu șoc hemoragic în momentul internării în departamentele de urgență este un indicator critic în evoluția ulterioară disfuncțiilor poliorganice. Studiile noastre au demonstrat că intoxicația acută cu alcool scade nivelul bazal al presiunii arteriale și amplifică hipotensiunea în cadrul șocului hemoragic la șobolani.

Actualitatea temei

Un rol important în creșterea mortalității persoanelor cu diverse leziuni traumatice (în particular la persoanele tinere) este atribuit intoxicației cu alcool. Aproximativ 25% din leziunile traumatice însoțite de șoc hemoragic se dezvoltă pe fondal de intoxicație acută cu etanol. Impactul intoxicației acute cu alcool asupra organismului în cadrul traumatismelor de diferită origine este studiat insuficient, persoanele cu alcoolemie fiind predispuse unor leziuni mult mai severe (1). Datele din literatură relevă că intoxicația acută cu alcool interferează reacțiile de răspuns ale organismului la pierderile de sânge și influențează negativ tonusul vascular și nivelul presiunii arteriale. Alcoolul și metaboliții acestuia deteriorează funcțiile de bază ale sistemului nervos central, inclusiv controlul nivelului presiunii arteriale și perfuzia adecvată a organelor (9).

Reglarea vasomotricității și prin urmare a debitului sanguin regional este realizată în bună parte prin sinteza locală de către endoteliocite a factorilor cu acțiune vasorelaxantă și a celor cu efect vasoconstrictor; echilibrul acestora determină, în final, tonusul vascular și nivelul de perfuzie tisulară.

Numerose cercetări pe animale de laborator au demonstrat că efectele alcoolului asupra sistemul cardiovascular sunt dependente de doza și de durata de expunere (1-6). Utilizarea cronică a alcoolului este asociată cu un risc crescut de dezvoltare a patologiilor cardiovasculare. Efectele vasculare ale alcoolului sunt mediate atât de etanol cât și de produșii metabolismului acestuia, în special de către acidaldehidă, acetat, de NADH și NADP⁺, care provoacă leziuni celulare în special deteriorând celulele endoteliale (11, 12).

Scopul prezentului studiu constă în aprecierea influenței etanolului asupra nivelului tensiunii arteriale în cadrul șocului hemoragic experimental.

Materiale și metode

Pentru realizarea experimentelor au fost utilizați 30 șobolani albi. Animalele au avut condiții standarde de întreținere: temperatura mediului constantă (21-22°C), umiditatea aerului stabilă, regimul întineric-lumină (12:12 ore), plasate solitar în cușcă. Pentru obținerea aclimatizării, cu o săptămână înainte de efectuarea experimentului, animalele au fost plasate în camera de carantină. Șobolanii au fost aneșteziți (administrare i/p) cu soluție de cloral hidratat 4% (350mg/kg). Prin abord inghinal pe dreapta au fost detectate artera și vena femurală, care au fost separate și legate distal. Cateterele folosite pentru canulare au fost confecționate din tub de polietilena PE 20 inserat în PE 50 (Sigma) și heparinizate (10 IU/ml). După ce au fost introduse în arteră și venă, capătul distal al cateterelor, prin tunel subcutanat a fost exteriorizat în aria interscapulară.

În urma restabilirii postoperatorii (72 ore), capătul distal al cateterului arterial a fost conectat la sistemul de monitorizare a indicilor hemodinamici. Perioada de aclimatizare a constituit 30-60 min. Toate experimentele au fost efectuate strict între orele 11 și 16, pentru a evita diferențele indicilor cardiovasculari dictate de modificările ciclurilor circadiene.

Evaluarea indicilor hemodinamici a fost efectuată cu ajutorul sistemului computerizat TSE (Technical & Scientific Equipment, Bad Homburg, Germany), programul de lucru BM.

Șocul hemoragic (ȘH) a fost reprodus prin efuzia a 30% din volumul total de sânge din vena femurală. Intoxicația acută cu alcool a fost modelată prin administrarea intraperitoneală a etanolului de 20% în doză de 3g/kg cu 60 minute până la hemoragie (nivelul alcoolemiei 170 +/- 50 mg/dL).

În funcție de sarcinile abordate au fost delimitate 3 loturi:

- **Lotul I (n=10)** – martor;
- **Lotul II (n=10)** - șoc hemoragic pe perioada 5 și 120 min;
- **Lotul III (n=10)** - șoc hemoragic pe perioada 5 și 120 min. pe fondal de alcoolemie.

Datele obținute au fost prelucrate computerizat, cu aplicarea setului de programe statistice Microsoft Excel. Probabilitatea mai mare de 95%, când $p < 0,05$, s-a considerat drept discrepanță statistică.

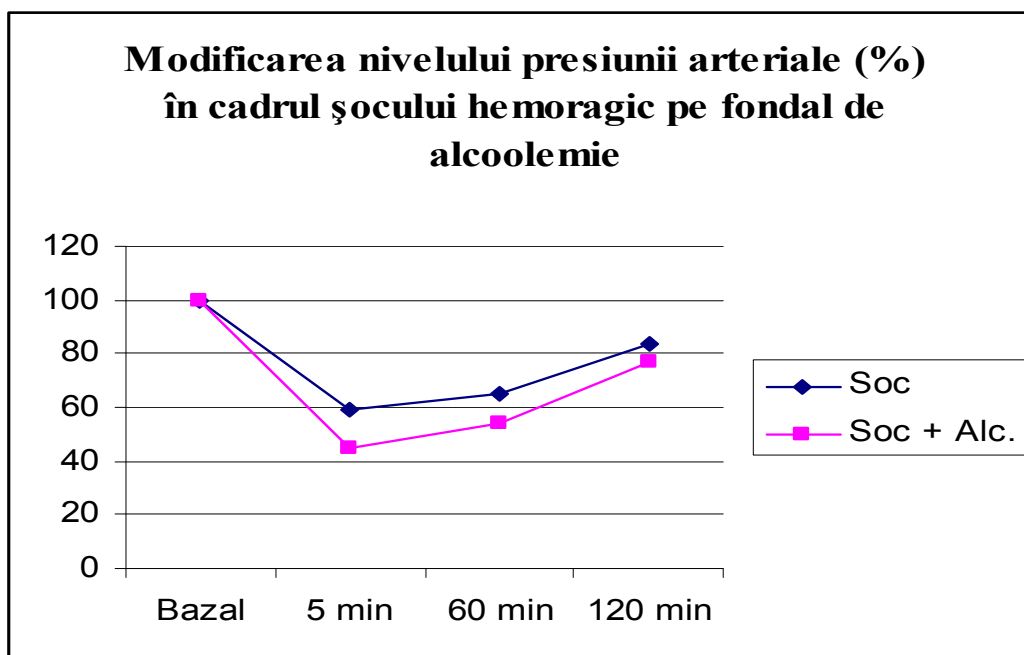
Rezultatele obținute și discuții

În rezultatul cercetărilor experimentale s-a stabilit o scădere veridică a presiunii arteriale medii (PAM) la minutele 5 (-41%) și 120 (-20%) ale șocului hemoragic comparativ cu nivelul bazal al presiunii arteriale (105 ± 6 mmHg) (Figura). Nivelul PAM, la animalele cu intoxicație acută cu etanol (alcoolemia 170 +/- 50 mg/dL), s-a dovedit a fi mai scăzut (84 ± 3 mmHg) pe toată perioada de observație (60 minute) comparativ cu nivelul presiunii arteriale medii la animalele din lotul martor. Alcoolul exacerbează efectul hipotensiv apreciat inițial (minutul 5) (-24%; $p < 0,01$) și (-10%; $p < 0,05$) la a 120 minută de șoc hemoragic.

Efectul hipotensiv apreciat în cadrul intoxicației acute cu alcool se poate datora vasodilatației sistemice, creșterii diurezei și scăderii debitului cardiac. Este evident faptul, că alcoolul compromite mecanismele compensatorii care se includ în cadrul hemoragiei iar gradul compromiterii este direct proporțional nivelului alcoolemiei. Insuficiența mecanismelor compensatorii în cadrul intoxicației cu etanol este determinată de acidoza metabolică instalată, de micșorarea contractilității cardiace, relaxarea miocitelor vasculare, de dereglarea funcționării sistemului endocrin (15).

Cercetări experimentale contemporane demonstrează că etanolul inhibă eliberarea norepinefrinei, epinefrinei și vasopresinei în cadrul șocului hemoragic. Șocul indus de hemoragia severă este caracterizat prin activarea canalelor KATP a musculaturii netede, creșterea nivelului de monoxid de azot (NO) și diminuarea nivelului plasmatic de vasopresină (7, 8, 19). Canalele de K⁺ contribuie la menținerea potențialului membranal a musculaturii netede, în condiții fiziologice fiind închise, iar scăderea pH-ului sanguin sau nivelului de ATP conduc la deschiderea acestora (18, 19). În cazul hemoragiei severe, canalele KATP se activează provocând hiperpolarizarea celulelor musculaturii netede a peretelui vascular, astfel limitând

pătrunderea ionilor de Ca în celulă cu reducerea duratei și puterii de contracție a vaselor periferice. Excesul de NO exacerbează această situație prin activarea canalelor KATP și a miozinfosfatazei care suplimentar înhibă contracția mușchiului neted (13,16,17).



In vivo și *in vitro* s-a demonstrat că alcoolul modifică reactivitatea vasculară la acțiunea substanțelor vasoactive. (17, 20, 21,). Rezultatele studiilor *in vitro* au demonstrat că alcoolul în concentrația de 3% reduce semnificativ contracția inelului aortic indusă de fenilefrină, mai mult ca atât în concentrație de 5% etanolul inhibă complet acest răspuns (13,17). În pofida multitudinii cercetărilor asupra impactului alcool - hemoragie, puține sunt studiile care au cercetat reactivitatea vasculară după un episod de intoxicație alcoolică acută complicată prin hemoragie severă. Unele studii denotă, că micșorarea efectului presor al catecolaminelor asupra vaselor în cadrul șocului hemoragic este determinat de tulburarea potențialului transmembranar de repaos și scăderea activității Rho kinazei. (6,14). Rho kinaza sporește sensibilitatea musculaturii netede față de ionii de Ca prin efectul inhibitor asupra miozinfosfatazei, astfel sporind tonusul vascular. Hemoragia crește tranzitor activitatea Rho kinazei în etapa precoce urmată de un declin al activității Rho kinazei în perioada tardivă ceea ce explică creșterea inițială a reactivității vasculare, manifestată prin mentinerea presiunii arteriale cu descreșterea ulterioară a nivelului acesteia (15).

În concluzie, nivelul mediu al presiunii arteriale în dinamica șocului hemoragic experimental pe fondal de intoxicație acută cu etanol este mai redus decât nivelul PAM determinat în cadrul șocului hemoragic. Acest studiu a demonstrat concludent că etanolul dereglează mecanismele compensatorii hemodinamice în cadrul ȘH, probabil limitînd includerea atât a mecanismelor compensatorii de origine centrală cît și abolind mecanismele reglatorii endoteliu-dependente.

Bibliografie

1. Daniel S, Bereczki D: Alcohol as a risk factor for hemorrhagic stroke. *Ideggyogy Sz.*57:247-56, 2004.
2. Fabbri A, Marchesini G, Morselli-Labate AM, Rossi F, Cicognani A, Dente M, Iervese T, Ruggeri S, Mengozzi U, Vandelli A: Blood alcohol concentration and management of road trauma patients in the emergency department. *J Trauma*50(3):521-8, 2001.

3. Fiotti N, Tubaro F, Altamura N, Grassi G, Moretti M, Dapas B, Farra R, Mizzau M, Guarnieri G, Buiatti S, Giansante C: Alcohol reduces MMP-2 in humans and isolated smooth muscle cells. *Alcohol* 42:389-395, 2008.
4. Kleinhenz DJ, Sutliff RL, Polikandriotis JA, Walp ER, Dikalov SI, Guidot DM, Hart CM: Chronic ethanol ingestion increases aortic endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in the rat. *Alcohol Clin Exp Res.* 32:148-54, 2008.
5. Landry DW, Oliver JA; The Pathogenesis of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med.* 345:588-595, 2001.
6. Li T, Liu L, Liu J, Ming J, Xu J, Yang G Zhang Y: Mechanisms of Rho kinase regulation of vascular reactivity following hemorrhagic shock in rats. *Shock* 29:65-70, 2008.
7. Mathis KW, Zambell K, Olubadewo JO, Molina PE. Altered hemodynamic counterregulation to hemorrhage by acute moderate alcohol intoxication. *Shock* 26:55-61, 2006.
8. McDonough KH, Giaimo ME, Miller HI, Gentilello LM: Low-dose ethanol alters the cardiovascular, metabolic, and respiratory compensation for severe blood loss. *J Trauma* 53:541-8; discussion 548, 2002.
9. Molina PE, Zambell KL, Norenberg K, Eason, J, Phelan H, Zhang P, Stouwe C, Carnal JW, Porreta C: Consequences of alcohol-induced early dysregulation of responses to trauma/hemorrhage. *Alcohol* 33:217-27, 2004.
10. Polikandriotis JA, Rupnow HL, Hart CM: Chronic ethanol exposure stimulates endothelial cell nitric oxide production through PI-3 kinase-and hsp90-dependent mechanisms. *Alcohol Clin Exp Res.* 29:1932-8, 2005.
11. Phelan H, Stahls P, Hunt J, Bagby GJ, Molina PE: Impact of alcohol intoxication on hemodynamic, metabolic, and cytokine responses to hemorrhagic shock. *J Trauma* 52:675-82, 2002.
12. Reynolds K, Lewis B, Nolen JDL, et al: Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 289:579-88, 2003.
13. Rhee HM, Song BJ, Cushman S, Shoaf SE: Vascular reactivity in alcoholic rat aortas: in vitro interactions between catecholamines and alcohol. *Neurotoxicology* 16:179-85, 1995.
14. Russ RD, Abdel-Rahman AA, Wooles WR: Ethanol exhibits alpha receptor blocking-like properties in anesthetized rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 190:1-6, 1989.
15. Swafford AN, Bidros D, Truxillo TM, Giaimo ME, Miller HI, McDonough KH: Ethanol intoxication and lactated Ringer's resuscitation prolong hemorrhage-induced lactic acidosis. *Shock* 20:237-44, 2003.
16. Tirapelli CR, Leone AF, Coelho EB, Resstel LB, Correa FM, Lanchote VL, Uyemura SA, Padovan CM, de Oliveira AM: Effect of ethanol consumption on blood pressure and rat mesenteric arterial bed, aorta and carotid responsiveness. *J Pharm Pharmacol.* 59:985-93, 2007.
17. Tirapelli CR, Al-Khoury J, Bkaily G, D'Orleans-Juste P, Lanchote VL, Uyemura SA, de Oliveira AM: Chronic Ethanol Consumption Enhances Phenylephrine-Induced Contraction in the Isolated Rat Aorta. *J Pharmacol Exp Ther.* 316:233-241, 2006 .
18. Vasdev S, Gill V, Singal PK: Beneficial Effect of Low Ethanol Intake on the Cardiovascular System: Possible Biochemical Mechanisms. *Vascular Health and Risk Management.* 2 (3), 2006.
19. Venkov CD, Myers PR, Tanner MA, Su M, Vaughan DE: Ethanol increases endothelial nitric oxide production through modulation of nitric oxide synthase expression. *Thromb Haemost.* 81:638-42, 1999.
20. Walsh RA, Simon DI, et al. *Hurst's the Heart.* 12th edition. New York, NY: McGraw-Hill; 2008.
21. Xu J, Liu L: The role of calcium desensitization in vascular hyporeactivity and its regulation after hemorrhagic shock in the rat. *Shock* 23:576-81, 2005.