

ACȚIUNEA PROFETURULUI ASUPRA PARAMETRILOR PRINCIPALI AI HEMODINAMICII SISTEMICE

Victor GHICAVÎI, Ianoș COREȚCHI,
Catedra Farmacologie și Farmacologie Clinică, USMF
Nicolae Testemițanu

Summary

Action of profetur on main parameters of systemic hemodynamics

Research aims to evaluate the action of the new derivative of the alkylisothiurea – profetur in the dose of 5 mg/kg on indices of systemic hemodynamics in normal conditions, and on the background of ganglion blockade with hexamethonium in the dose of 10 mg/kg in anesthetized cats. In normotensive conditions single dose administration of the profetur showed pronounced and long-term (more than 60 min.) hypertensive action, driven by increased peripheral vascular resistance, minute-volume, stroke volume, and circulating blood volume. Single dose intravenous administration of the profetur on the background of ganglion blockade induced with hexamethonium is followed by stabilization of the blood pressure's values and removing of hemodynamic disturbances caused by ganglioblocker.

Keywords: profetur, hexamethonium, systemic hemodynamics.

Резюме

Влияние профетура на основные параметры системной гемодинамики

Цель исследования состоит в изучение влияния нового производного алкилизотиомочевины – профетура – в дозе 5 мг/кг на показатели системной гемодинамики в нормальных условиях и на фоне ганглионарной блокады, вызванной введением гексаметония в дозе 10 мг/кг у наркотизированных кошек. При однократном введении в обычных условиях профетур обладает выраженным и длительным (более 60 мин.) гипертензивным действием, за счет повышения периферического сосудистого сопротивления, минутного объема кровообращения, ударного объема и объема циркулирующей крови. Гексаметоний понижает артериальное давление в результате снижения минутного объема кровообращения, ударного объема, объема циркулирующей крови и периферического сосудистого сопротивления. Однократное введение профетура на фоне ганглионарной блокады, вызванной гексаметонием, сопровождается стабилизацией уровня артериального давления и коррекцией гемодинамических нарушений, вызванных ганглиоблокатором.

Ключевые слова: профetur, гексаметоний, системная гемодинамика.

Introducere

Hipotensiunea arterială acută, care se dezvoltă ca urmare a tulburării reglării tonusului vascular (colaps, infecții grave, intoxicații), a hemoragiilor și deshidratărilor, a diminuării debitului cardiac sau asocierii cauzelor enumerate, se caracterizează prin diminuarea acută și progresivă a circulației sangvine cerebrale, coronariene, renale, prin scăderea secundară a activității cordului, hipoxie cerebrală cu tulburări de reglare a respirației și a hemodinamicii [7, 9]. Ineficacitatea terapiei transfuzional-perfuzionale și menținerea valorilor critice ale tensiunii arteriale (TA) necesită utilizarea substanțelor vasoconstrictoare [4, 5].

Niciun medicament vasoconstrictor cunoscut în prezent nu poate fi considerat ideal în tratamentul hipotensiunilor arteriale acute. Practica utilizării în acest scop a epinefrinei, norepinefrinei, efedrinei, angiotensinamidei și a altor preparate demonstrează că, în pofida majorării TA sistemice, aceste substanțe nu pot restabili completamente circulația sangvină, inclusiv tulburările microcirculatorii [6, 8]. Suplimentar, ele posedă un șir de efecte nedorite ce agravează evoluția hipotensiunilor arteriale acute – contribuie la dezvoltarea hiperglicemiei, acidozei metabolice, la majorarea consumului de oxigen de către organism, agravând astfel evoluția maladiilor respective [1, 3, 11, 12].

Este evident că în acest caz ar fi bine-venite medicamente antihipotensive cu alte mecanisme de acțiune, cu durată mai lungă de acțiune și selectivitate sporită față de homeostaza hemodinamică și metabolică a organismului, care ar permite soluționarea, într-o măsură sau alta, a problemei hipotensiunilor arteriale acute.

Derivații izotiureici (izoturon, difetur, metiferon ș.a.) constituie o nouă grupă de medicamente cu acțiune vasoconstrictoare antihipotensivă pronunțată. La utilizarea lor în tratamentul bolilor și stărilor patologice însoțite de hipotensiune arterială acută se determină ameliorarea valorilor parametrilor hemodinamici, ai microcirculației, îmbunătățirea regimului de oxigenare a organismului, echilibrul acido-bazic și metabolic, care sunt net superioare altor medicamente vasopresoare [2].

Astfel, studiul dat are ca scop cercetarea acțiunii noului derivat alchilzotiureic – profetur (izopropilfosfit-S-izopropilzotiuroniu) – asupra indicilor hemodinamici, atât în condiții de normotensiune arterială, cât și pe fundalul hipotensiunii arteriale experimentale.

Material și metode

Acțiunea profeturului în doză de 5 mg/kg a hexametonului în doză de 10 mg/kg și a asocierii lor asupra hemo-

dinamicii sistemice a fost cercetată pe 21 de pisici (3 loturi a câte 7 animale), anesteziate cu sol. uretan 30% în doza de 1-1,2 g/kg, prin determinarea: tensiunii arteriale (TA), tensiunii venoase centrale (TVC), frecvenței contracțiilor cardiace (FCC), minut-volumului circulant (MVC), volumului sângelui circulant (VSC), volumului sistolic (VS), lucrului ventriculului stâng (LVS), rezistenței vasculare periferice (RVP), vitezei liniare a circuitului sangvin pe porțiunea atriu drept – aortă (VL), numărului circulațiilor sangvine complete (NCS) și timpului unei circulații sangvine complete (TC).

TA sistemică a fost înregistrată în artera carotidă stângă cu manometrul cu mercur. TVC s-a determinat cu ajutorul flebotonometrului Valdman, introdus în vena cavă posterioară prin vena femurală. MVC a fost determinat prin metoda termodiluției [10]. În calitate de senzor termic am utilizat termorezistorul MT-54, montat în brațul de măsurare a potențiometrului EPP-09. Ca indicator a servit serul fiziologic de temperatura camerei sau răcit până la 10°C.

În baza analizei curbei termodiluției a fost calculat MVC după metoda lui Ramirez A. A. (1956):

$$MVC = \frac{60 \cdot r \cdot m (tk - tp)}{A \cdot f} \cdot 1,146,$$

unde: r – viteza de deplasare a panglicii chimografului, mm/sec.; m – volumul indicatorului administrat, ml; $tk-tp$ – diferența dintre temperaturile sângelui și indicatorului administrat, grade Celsius; A – suprafața figurii termodiluției, mm²; f – valoarea unui mm al diagramei în °C; 1,146 – raportul dintre capacitatea termică a serului fiziologic (0,997) și cea a sângelui (0,87).

Cunoscând timpul unei circulații complete a indicatorului și al unei circulații complete a sângelui (t), determinat grafic între punctele de apariție a indicatorului și începutul recirculării, am calculat volumul sângelui circulant după formula:

$$VSC = MVC \times t, \text{ ml.}$$

Valorile indicilor determinați în experimente au fost recalculat în raport cu 1 kg greutate a animalelor. Cu același scop s-a calculat și indexul cardiac după formula:

$$IC = \frac{MVC}{S} \quad (\text{l/m}^2 \text{ în minut}),$$

unde: IC – indicele cardiac, MVC – minut volumul circulator, S – suprafața corpului.

Suprafața corpului a fost determinată după formula:

$$S = 0,125 \times \sqrt[3]{(\text{greutatea, kg})^2}, \text{ m}^2.$$

Volumul sistolic s-a calculat prin împărțirea MVC la frecvența contracțiilor cardiace:

$$VS = \frac{MVC}{FCC}, \text{ ml.}$$

În baza valorilor MVC și VSC a fost calculat numărul circulațiilor sangvine într-un minut:

$$NCS = \frac{MVC}{VSC}.$$

Ulterior, în baza numărului circulațiilor pe minut, s-a determinat durata unei circulații sangvine.

Analizând curba termodiluției, a fost determinată viteza liniară a circulației pe porțiunea atriu drept – aortă, care se corelează cu durata dintre timpul administrării indicatorului și apariția lui în aortă.

Rezistența vasculară periferică totală (din·sec·cm⁵/kg) am determinat-o după formula:

$$RVP = \frac{TA}{MVC} \times 79,920,$$

unde 79,920 este coeficientul care permite convertirea mm Hg în sistemul CGS.

Lucrul ventriculului stâng a fost calculat în baza formulei:

$$LVS = 13,6 \times \frac{1}{10} TA \times VS, \quad g \cdot \text{cm},$$

unde 13,6 reprezintă densitatea mercurului în g/cm³.

Valorile indicilor înregistrați pe parcursul desfășurării cercetării au fost prelucrate statistic, cu determinarea semnificației statistice (p) după criteriul t-Student [13]. Calculele statistice s-au efectuat cu utilizarea programului *BioStat 2008 Professional*.

Rezultate obținute și discuții

La administrarea intravenoasă unimomentană a profeturului, a fost determinată mărirea pronunțată a TA, însoțită de creșterea RVP, MVC și TV, cu micșorarea concomitentă a FCC (*figura 1*). Deja la al 2-lea minut după administrarea substanței cercetate, TA a constituit 136%, comparativ cu valoarea inițială, și s-a menținut la nivel înalt pe întreaga durată de desfășurare a experimentelor. La al 15-lea minut, ea depășea valoarea inițială cu 32%, iar la al 30-lea și al 60-lea minut – cu 28% și, respectiv, 26%. Diferențele ce caracterizează majorarea valorilor TA au fost semnificative statistic. Gradul de exprimare și durata creșterii TA au fost determinate de majorarea pronunțată a RVP și mai puțin exprimată, în special la al 2-lea și al 15-lea minut, a MVC (*figura 1*).

La al 2-lea minut după administrarea unimomentană a derivatului alchilzotioureic profetur, RVP a constituit 117,24%, determinându-se tendința de menținere la nivel înalt pe tot parcursul cercetării. La al 15-lea minut acest indice depășea valoarea inițială cu 28%, iar la al 30-lea și al 60-lea minut – respectiv cu 24,67% și 29,65%. Aceasta denotă majorarea

tonusului sumar al vaselor de rezistență. Acțiunea vasoconstrictoare miotropă a profeturului s-a manifestat și față de vene, ceea ce s-a exprimat prin creșterea moderată atât a TV, în special la al 2-lea și al 15-lea minut după administrare, când aceasta depășea valorile inițiale cu 20,5% și 18% respectiv, cât și a VSC, valorile căruia au depășit valoarea inițială cu 30% la al 2-lea minut (figura 1).

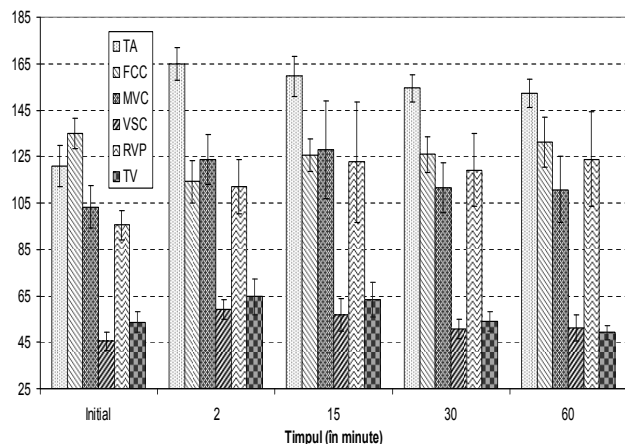


Figura 1. Modificarea unor parametri ai hemodinamicii sistemice după administrarea profeturului (5 mg/kg): TA – tensiunea arterială (mm Hg); FCC – frecvența contracțiilor cardiace (bătăi/min.); MVC – minut-volumul circulator (ml/min·kg); VSC – volumul sangvin circulant (ml); RVP – rezistența vasculară periferică (din·sec·cm⁻⁵/kg); TV – tensiunea venoasă centrală (mm Hg)

Derivatul alchilzotioureic profetur a determinat majorarea MVC, care la al 2-lea minut după administrare a constituit 119,6%, comparativ cu valorile inițiale, la al 15-lea – 123,7%, iar la al 30-lea și al 60-lea minut acest indice depășea valorile inițiale cu 8% și 7%, respectiv (figura 1). Aceste variații ale MVC sunt determinate de caracterul acțiunii profeturului asupra VSC, de valoarea returului venos și, corespunzător, a VS cardiac. Majorarea VS poate fi determinată atât de sporirea returului venos ca urmare a măririi volumului sangvin circulant și a creșterii vitezei liniare a fluxului sangvin, cât și de prelungirea timpului de umplere diastolică a cordului ca urmare a reducerii FCC. Astfel, majorarea volumului sistolic la al 2-lea minut după administrarea profeturului poate fi determinată de creșterea volumului end-diastolic, ca urmare a bradycardiei. La etapele ulterioare ale cercetării, când micșorarea FCC a devenit mai puțin evidentă, volumul sistolic s-a majorat preponderent ca urmare a sporirii returului venos.

După administrarea profeturului s-a micșorat numărul de circulații sangvine complete și a crescut durata unei circulații sangvine (figura 2).

Lucrul ventriculului stâng s-a majorat cu 83% la al 2-lea minut, cu 60% la al 15-lea și cu 36% la al 30-lea și al 60-lea minut după administrarea derivatului

(figura 2), corespunzător sporirii volumului sistolic și rezistenței vasculare periferice.

Rezultatele obținute în cadrul acestei serii de experimente denotă că profeturul, la utilizarea uni-momentană, majorează TA pe o durată lungă – peste 60 de minute. Acest fenomen este determinat atât de creșterea rezistenței vasculare periferice, cât și a minut-volumului circulator. Concomitent, se remarcă faptul că valoarea acestor parametri în acțiunea hipertensivă a profeturului este diferită, mai importantă fiind creșterea tonusului vaselor rezistive.

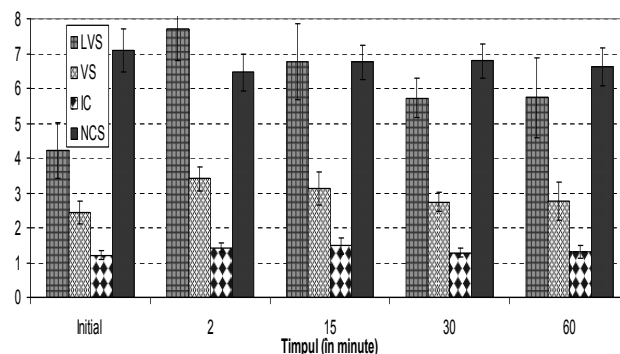


Figura 2. Modificarea unor parametri ai hemodinamicii sistemice după administrarea profeturului (5 mg/kg): LVS – lucrul ventriculului stâng (g·cm·10⁻²); VS – volumul sistolic (ml); IC – indicele cardiac (l/m² pe minut); NCS – numărul circulațiilor sangvine complete

Administrarea intravenoasă a hexametonului în doză de 10 mg/kg a determinat modificări vădite ale indicilor hemodinamicii sistemice. Acestea s-au manifestat prin micșorarea pronunțată a valorilor tensiunii arteriale, care la al 2-lea minut s-a micșorat cu 63%, comparativ cu valorile inițiale (figura 3). Deși la înregistrările ulterioare s-a determinat o tendință de majorare a TA, aceasta a fost redusă și la al 60-lea minut după administrarea ganglioblocantului ea era cu 23% mai mică față de valorile inițiale.

Micșorarea valorilor tensiunii arteriale a fost însoțită de reducerea semnificativă a minut-volumului circulator și a rezistenței vasculare periferice. Astfel, la al 2-lea minut după administrarea hexametonului, MVC s-a micșorat cu 24% comparativ cu valorile inițiale, iar scăderea maximală a acestui indice s-a determinat la al 15-lea minut, când el a constituit 72,4% din valoarea inițială. Ulterior s-a determinat o tendință de majorare nesemnificativă, constituind 77% și 74,6% din valoarea inițială la al 30-lea și, respectiv, al 60-lea minut după administrarea substanței hipotensive (figura 3).

Concomitent s-a remarcat micșorarea RVP, care la al 2-lea minut a constituit 58% din valoarea inițială. Importanța reducerii RVP pentru acțiunea hipotensivă a hexametonului a fost mai mare în fazele inițiale ale cercetării, devenind nesemnificativă la al 60-lea minut. În fazele tardive ale acțiunii hexametonului,

micșorarea tensiunii arteriale are loc preponderent datorită scăderii MVC (figura 3).

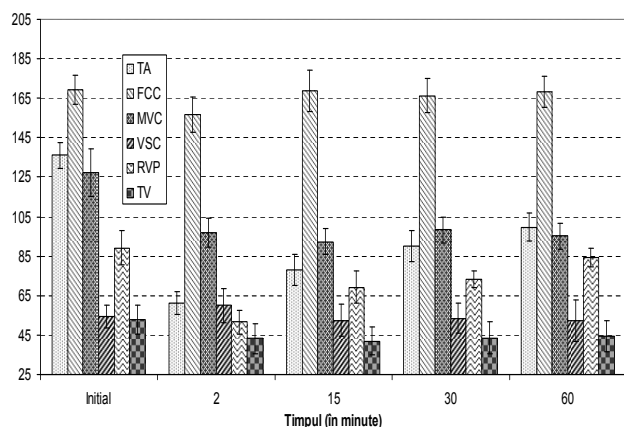


Figura 3. Modificarea unor parametri ai hemodinamicii sistemice după administrarea hexametonului (10 mg/kg): TA – tensiunea arterială (mm Hg); FCC – frecvența contracțiilor cardiace (bătăi/min); MVC – minut-volumul circulator (ml/min·kg); VSC – volumul sangvin circulant (ml); RVP – rezistența vasculară periferică (din·sec·cm⁻⁵/kg); TV – tensiunea venoasă centrală (mm Hg)

Reducerea MVC se dezvoltă ca urmare a scăderii returului venos, a umplerii diastolice a cordului și, consecutiv, a volumului sistolic (figura 4). Corespunzător, se modifică și lucrul ventriculului stâng, aceasta micșorându-se până la 39-59% din valoarea inițială, mai evident la al 2-lea minut. Un alt factor care ar putea contribui la micșorarea lucrului ventriculului stâng îl reprezintă reducerea postsarcinii, determinată de scăderea RVP și, respectiv, a tensiunii arteriale.

Scăderea tensiunii arteriale ca urmare a micșorării RVP, MVC și a numărului de circulații sangvine complete duce la depozitarea sângelui în țesuturi, la hipoperfuzia țesuturilor cu hipoxie, la dereglări ulterioare metabolice și ale echilibrului acido-bazic [9].

Micșorarea gradientului de presiune dintre vasele arteriale și cele venoase duce la reducerea vitezei liniare a fluxului sangvin, care ulterior, dat fiind reducerea volumului sangvin circulant, contribuie la reducerea întoarcerii venoase și, respectiv, a umplerii diastolice ventriculare, fapt exprimat prin scăderea volumului sistolic (figura 4).

Astfel, în baza rezultatelor obținute, putem conchide că la baza micșorării tensiunii arteriale pe fundalul acțiunii hexametonului stă scăderea minut-volumului circulator, determinată de diminuarea întoarcerii venoase. Un rol mai puțin important, mai ales în perioada inițială de acțiune a ganglioblocantului, îl are și scăderea rezistenței vasculare periferice.

În următoarea serie de experimente a fost cercetată acțiunea profeturului asupra indicilor

hemodinamici pe fundalul hipotensiunii arteriale hexametonice. Modificările hemodinamicii sistemice, înregistrate la al 2-lea minut după administrarea ganglioblocantului, au corespuns celor din seria anterioară (figurile 4 și 5). Administrarea profeturului pe fundalul acțiunii hexametonului s-a soldat cu restabilirea valorilor tensiunii arteriale, chiar depășindu-le pe cele inițiale. Astfel, la 2 minute după administrarea unimomentană a derivatului alchilizotiureic, aceasta depășea valoarea anterioară cu 94% (figura 5). Majorarea tensiunii arteriale determinată de profetur a fost stabilă și s-a menținut la nivel aproape constant pe întreaga perioadă de desfășurare a experimentelor. Comparând acțiunea antihipotensivă a profeturului cu cea a adrenomimeticelelor, se poate concluziona că derivatul izotiureic menține TA la nivel stabil, posedă o durată lungă de acțiune și nu necesită administrare repetată, pe când pentru menținerea unui nivel adecvat al TA substanțele adrenergice antihipotensive necesită a fi repetat sau indicate în perfuzie.

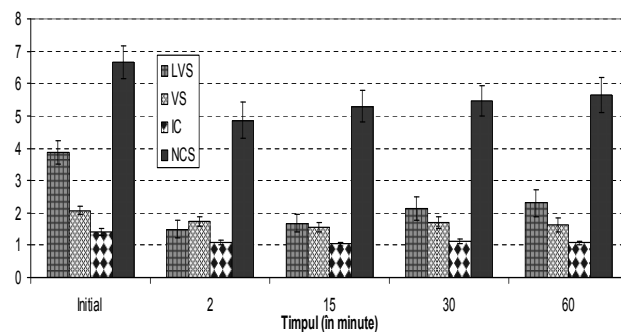


Figura 4. Modificarea unor parametri ai hemodinamicii sistemice după administrarea hexametonului (10 mg/kg): LVS – lucrul ventriculului stâng (g·cm·10⁻²); VS – volumul sistolic (ml); IC – indicele cardiac (l/m² în minut); NCS – numărul circulațiilor sangvine complete

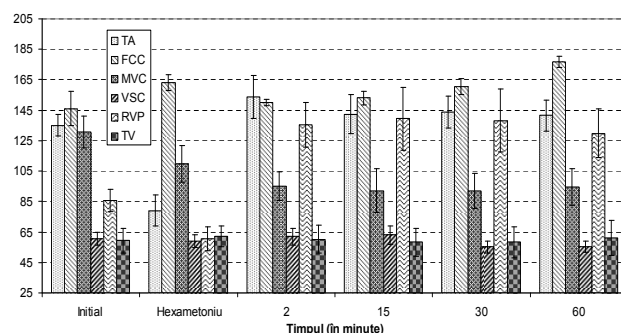


Figura 5. Modificarea unor parametri ai hemodinamicii sistemice după administrarea profeturului (5 mg/kg) pe fundalul acțiunii hexametonului (10 mg/kg): TA – tensiunea arterială (mm Hg); FCC – frecvența contracțiilor cardiace (bătăi/min); MVC – minut-volumul circulator (ml/min·kg); VSC – volumul sangvin circulant (ml); RVP – rezistența vasculară periferică (din·sec·cm⁻⁵/kg); TV – tensiunea venoasă centrală (mm Hg)

Mărirea tensiunii arteriale, determinată de profetur pe fundalul acțiunii hexametonului, a fost determinată aproape exclusiv de creșterea rezistenței vasculare periferice (figura 5). Valoarea acestui indice după administrarea profeturului o depășea cu 128% pe cea obținută pe fundalul ganglioblocantului și a fost de 1,6 ori mai mare decât cea inițială. Această modificare a rezistenței vasculare periferice reflectă sporirea sensibilității vaselor față de substanțele vasoconstrictoare, ca urmare a denervării lor farmacologice cu hexametoniu. La utilizarea asociată a profeturului și hexametonului, RVP s-a menținut la nivel stabil, ce depășea valoarea inițială pe tot parcursul experimentelor. Comparativ cu modificarea RVP la utilizarea izolată a profeturului, în cazul asocierii cu hexametoniu acest indice a sporit semnificativ.

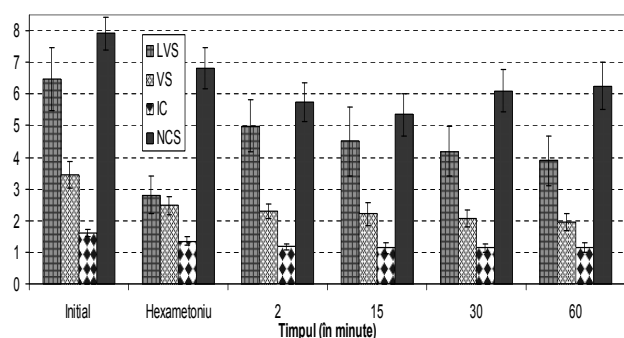


Figura 6. Modificarea unor parametri ai hemodinamicii sistemice după administrarea profeturului (5 mg/kg) pe fundalul acțiunii hexametonului (10 mg/kg): LVS – lucrul ventriculului stâng ($g \cdot cm \cdot 10^{-2}$); VS – volumul sistolic (ml); IC – indicele cardiac (l/m^2 în minut); NCS – numărul circulațiilor sangvine complete

Acest fenomen poate fi explicat prin faptul că hexametoniu, blocând transmiterea impulsurilor la nivelul ganglionilor vegetativi, a determinat întreruperea arcului reflex de reglare a tonusului vascular prin reflexele declanșate la excitarea baroreceptorilor aortali ca urmare a creșterii tensiunii arteriale sistolice. Profeturul nu a dus la restabilirea nivelului inițial al MVC în această serie de experimente.

Corespunzător MVC, s-a modificat și volumul sistolic (figura 6). Aceste modificări proporționale ale MVC și VS s-au înregistrat deoarece, în pofida micșorării FCC la administrarea profeturului pe fundalul acțiunii hexametonului, aceasta a fost neesențială, probabil tot ca urmare a excluderii reflexelor bradicardizante de către ganglioblocant. Astfel, modificările respective la utilizarea combinată a profeturului și hexametonului sunt determinate, în special, de evoluția indicilor volumului sangvin circulant. Umplerea diastolică a cordului și returul venos nu s-au majorat, deoarece sporirea VSC nu a fost însoțită de creșterea vitezei fluxului sangvin.

La al 2-lea minut după administrarea profeturului pe fundalul acțiunii ganglioblocantului a avut loc sporirea lucrului ventriculului stâng de aproximativ 2 ori, comparativ cu valoarea anterioară (figura 5). Treptat, acest indice s-a micșorat, fiind chiar mai mic decât valoarea inițială, fenomen care poate fi explicat prin reducerea RVP, MVC și sporirea FCC spre finele experimentelor (figura 6).

Astfel, în hipotensiunea arterială experimentală provocată prin denervarea farmacologică a vaselor cu hexametoniu, profeturul a restabilit valoarea tensiunii arteriale și a menținut-o la nivel stabil pe durată lungă (mai mult de 60 minute). Restabilirea valorilor tensiunii arteriale pe fundal de blocare ganglionară este determinată de modificări ale hemodinamicii sistemice, caracterizate prin creșterea RVP. O altă particularitate a acțiunii profeturului în aceste condiții este că la corijarea valorilor tensiunii arteriale se determină sporirea lucrului ventriculului stâng, dar acest indice rămâne mai mic, comparativ cu valorile inițiale. Acest fapt poate servi ca recomandare pentru utilizarea asocierii date de substanțe la unii pacienți cu boli cardiovasculare.

Cele relatate denotă acțiunea corectivă a profeturului asupra indicilor hemodinamicii sistemice în blocada ganglionară, determinată de utilizarea hexametonului.

Concluzii

1. Profeturul, la administrarea unimomentană, posedă acțiune hipertensivă și antihipertensivă pronunțată și de durată lungă (mai mult de 60 minute).
2. Acțiunea hipertensivă a derivatului alchilizo-tioureic este determinată de majorarea atât a rezistenței vasculare periferice, cât și a minut-volumului circulant, ca urmare a creșterii volumului sistolic.
3. Administrarea unimomentană a profeturului pe fundalul blocadei ganglionare, provocate cu hexametoniu, corectează dereglările hemodinamicii sistemice determinate de ganglioblocant.

Bibliografie

1. Anne Rosselet, François Feihl, Michèle Markert, Alex Gnaegi, Claude Perret, and Lucas Liaudet. *Selective iNOS Inhibition is Superior to Norepinephrine in the Treatment of Rat Endotoxic Shock*. In: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, vol. 157, p. 162-170.
2. Ghicavii V., Stratu E., Todiraș M. *Derivații izotioureici – o nouă clasă de remedii originale antihipertensive și antihipertensive*. Conferința științifică "Farmacologia națională la 35 de ani", 16 decembrie. În: Revista farmaceutică a Moldovei, Chișinău, 2006, p. 8-16.
3. Hasibeder W. *Gastrointestinal microcirculation: still a mystery?* In: Br. J. Anaesth., 2010, Oct.; nr. 105(4), p. 393-396. PubMed PMID: 20837720.

4. Havel C., Arrich J., Losert H., Gamper G., Müllner M., Herkner H. *Vasopressors for hypotensive shock*. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2011, May, nr. 11 (5):CD003709. doi:10.1002/14651858.CD003709.pub3. Review. PubMed PMID: 21563137.
5. Hollenberg S.M. *Vasoactive drugs in circulatory shock*. In: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2011, Apr. 1; nr. 183(7), nr. 847-855. doi: 10.1164/rccm.201006-0972Cl. Epub 2010 Nov 19. Review. PubMed PMID: 21097695.
6. Krejci V., Hildebrand L.B., Sigurdsson G.H. *Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis*. In: Crit. Care Med., 2006, May; nr. 34(5), p. 1456-1463. PubMed PMID: 16557162.
7. Marx John, Hockberger Robert, and Walls Ron. *Rosen's Emergency Medicine – Concepts and Clinical Practice*. 7e, 2010.
8. Schmidt W., Schweppenhäuser W., Secchi A., Gebhard M.M., Martin E., Schmidt H. *Influence of epinephrine and norepinephrine on intestinal villous blood flow during endotoxemia*. In: J. Crit. Care, 1999, Jun; nr. 14(2), p. 99-105. PubMed PMID: 10382791.
9. Young W.F. *SHOCK*. In: Stone C.K., Humphries R. editor(s). *CURRENT Diagnosis and Treatment Emergency Medicine*, 2008.
10. Ваньков Д.Е., Цибин Ю.Н. *Копределению минутного объема крови с помощью термодилуции*. В: Физиологич. журн. СССР, № 1, 1973, с. 179-181.
11. Мухин Е.А., Гикавый В.И., Парий Б.И. *Гипертензивные средства*. Кишинёв, 1983.
12. Парий Б.И. *Сравнительная фармакологическая характеристика этирона, адреномиметиков и их комбинаций*. В: Авторефер. кандидат. дис. Кишинев, 1973.
13. Прозоровский В.Б. *Статистическая обработка результатов фармакологических исследований*. В: Психофармакол. биол. наркол., 2007, т. 7, № 3-4.

Prezentat la 2.12.2013

