

3. Зайцев ВІ, Пирогов ВО, Нікітаєв СВ. Порівняльний аналіз взаємозв'язку між клінічними проявами та ступенем міхурово-сечовідного рефлюксу в аспекті оцінки ефективності лікування хворих. *Вісник наукових досліджень*. 2003;2:11-13.
4. Шутка БВ, Попадинець ОГ, Жураківська ОЯ. Спосіб моделювання загальної глибокої гіпотермії в експерименті. Пат. 65225 А Україна, МПК 7 А61В5/01. /- № 2003065678; заявл.19.06.03; опубл.15.03.04. *Бюл.*;3.
5. Зиганшин АУ, Рычков АВ, Зиганшина ЛЕ. Влияние температуры на сокращения мочевого пузыря морской свинки, опосредуемые P2X-рецепторами. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000;10:407-410.
6. Шутка БВ. Загальна глибока гіпотермія. Івано-Франківськ, 2006;300.
7. Кудряшов ЮА, Табаров МС, Ткаченко БИ. Адренергическая реактивность органных вен при действии на организм гипоксии и гипотермии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000;11:524-526.
8. Ахалая МЯ, Платонов АГ, Байжуманов АА. Кратковременное охлаждение повышает антиоксидантный статус и общую устойчивость животных. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;141(1):31-34.
9. Пушкарь ДЮ, Зайцев АВ, Гавриленко АП, и др. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении интерстициального цистита. *Урология*. 2010;1:22-24.
10. Переверзев АС. Диагностические и лечебные аспекты синдрома гиперактивного мочевого пузыря. *Международный медицинский журнал*. 2007;2:105-109.
11. Вітрук ЮВ, Романенко АМ. Гістологічні зміни в стінці сечового міхура при хронічній затримці сечі, спричиненій доброякісною гіперплазією передміхурової залози. *Урологія*. 2008;1-4:47-52.

## Utilizarea asociată a profeturului cu preparate neurotrope

I. Corețchi

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology  
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
27, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37369097202. E-mail: yanosh.k@mail.ru

Manuscript received March 19, 2012; revised April 02, 2012

### Associated usage of Profetur and neurotropic remedies

This study aims to estimate the possibility of the association of some neurotropic preparations with alkylisothiourea. The antihypotensive action of Profetur was researched and influence on the ganglionic blocking properties of the Hexamethonium. Profetur, 20 mg/kg, was administered to rats in experimental drug-induced hypotension due to Hexamethonium (20 mg/kg), Phentolamine (1 mg/kg) and Prazosin (1 mg/kg). Profetur increases blood pressure by 100%, 51.9%, respectively, 68.8% from the values recorded after neurotropic substances. In cats, given the backdrop of Hexamethonium – induced hypotension (both substances at a dose of 10 mg / kg), it stabilized blood pressure without affecting the ganglionic blocking action of the Hexamethonium. Used in conjunction with Hexamethonium in the rat, Profetur decreased the body's oxygen consumption, more pronounced in combination.

**Key words:** alkylisothiourea derivative, oxygen consumption, antihypotensive, Profetur, Hexamethonium, Prazosin.

### Комбинированное применение профетура с нейротропными препаратами

Данное исследование демонстрирует возможность комбинированного применения нейротропных препаратов и производного алкилизотиомочевинны с миотропным сосудосуживающим действием – профетура, путем изучения его антигипотензивного действия и влияния на ганглиоблокирующие свойства гексаметония. Введенное крысам (20 мг/кг), на фоне экспериментальной лекарственной гипотензии, вызванной гексаметонием (20 мг/кг), фентоламином (1 мг/кг) и празозином (1 мг/кг), вещество повышает артериальное давление на 100%, 51,9%, и, соответственно, 68,8% от значений, полученных после введения нейротропных веществ. При введении профетура кошкам на фоне гексаметониевой гипотензии (оба вещества в дозе 10 мг/кг), вещество стабилизирует артериальное давление, не влияя на ганглиоблокирующие свойства гексаметония. Профетур снижает потребление кислорода организмом, более выражено в комбинации с гексаметонием.

**Ключевые слова:** производное алкилизотиомочевинны, потребление кислорода, лекарственная гипотензия, профетур, гексаметоний, празозин.

### Introducere

Utilizarea combinată a remediilor neurotrope lărgeste considerabil posibilitățile influenței farmacoterapeutice asupra organismului. Astfel, există posibilitatea amplificării acțiunilor benefice și diminuării sau prevenirii celor adverse ale lor. Ca exemplu de utilizare combinată a medicamentelor

poate servi asocierea anestezicelor cu miorelaxante, atropina și analgezicele [1, 2].

Remediile vasopresoare cum ar fi fenilefrina, norepinefrina, efedrina ș. a. sunt utilizate pe larg în diferite stări, însoțite de hipotensiune arterială, inclusiv și a celei induse de medicamente, cu scop de asigurare a unui nivel al presiunii

arteriale adecvat perfuziei eficiente a țesuturilor [3, 4, 5, 6, 7]. Profeturul reprezintă o substanță cu acțiune vasoconstrictoare musculotropă din grupul derivaților alchilzotioureici, care se deosebesc de preparatele vasoconstrictoare adrenomimetice prin acțiunea îndelungată (90–120 de min.) după administrarea unimomentană, lipsa acțiunilor negative asupra metabolismului și regimului de oxigenare al organismului etc [8, 9].

Astfel, studiul are ca scop cercetarea posibilității de asociere a preparatelor hipotensive neurotrope (ganglioblocante, alfa – adrenoblocante neselective și selective) cu derivatul alchilzotioureic nou profetur în vederea estimării, în aceste condiții, a acțiunii sale antihipotensive, cât și asupra proprietăților ganglioblocante ale hexametonului.

### Material și metode

Acțiunea antihipotensivă a profeturului (20 mg/kg) în hipotensiunea medicamentoasă experimentală, provocată prin administrarea hexametonului (20 mg/kg), fentolaminei (1 mg/kg) și prazosinei (1 mg/kg) a fost studiată la 19 șobolani Sprague-Dawley, vârsta de 12 săptămâni și greutatea corporală 430-460 de grame, repartizați, respectiv, în 3 loturi (lotul I – 7 animale, loturile II și III – câte 6 animale).

Șobolani au avut condiții standarde de întreținere, menținute cu ajutorul instalației „Scantainer” (Scanbur LTD. Danemarca): temperatura mediului constantă (21-22°C), umiditatea aerului stabilă, regimul întuneric-lumină (12:12 ore), plasarea solitară în cușcă. Pentru obținerea aclimatizării, animalele au fost plasate în camera menționată cu o săptămână înainte de efectuarea experimentelor.

Șobolani au fost aneșteziți (administrare intraperitoneală) cu soluție de cloralhidrat 4% (350 mg/kg). Prin abord inghinal pe dreapta au fost preparate și ligaturate distal artera și vena femurală. Cateterul folosit pentru canulare au fost confecționate din tub de polietilenă PE 20 inserat în PE 50 (Sigma) și heparinizate (10 UI/ml). După ce a fost introdus în arteră și venă, capătul distal al cateterelor, prin tunel subcutanat a fost exteriorizat în aria interscapulară. În urma restabilirii postoperatorii (72 de ore), capătul distal al cateterului arterial a fost conectat la sistemul de monitorizare a indicilor hemodinamici. Perioada de aclimatizare a constituit 60 de min.

Preparatele au fost diluate în soluție de NaCl 0,9% și administrate cu ajutorul seringilor Hamilton prin cateterul venos, în volum de 10 microlitri la 100 grame masă corporală. Preparatele hipotensive utilizate în pretratare au fost administrate cu 10-15 minute înaintea injectării profeturului.

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

Valorile obținute la administrarea hexametonului și adrenoblocanțelor au fost comparate cu cele inițiale, iar cele obținute la administrarea profeturului – cu ale hexametonului, fentolaminei și prazosinei.

Caracterul acțiunii profeturului în blocada ganglionară a fost studiat experimental pe un lot de 7 pisici (1,5-4 kg) aneșteziate cu uretan (1-1,2 g/kg intraperitoneal) [9]. Presiunea arterială (PA) a fost înregistrată în artera carotidă cu ajutorul

manometrului cu mercur. La pisici s-au determinat valorile inițiale ale PA, apoi cele obținute la excitarea nervilor. Reflexul presor a fost generat prin electrostimularea (electrostimulator ЭИ-1) segmentului central al nervului ischiatic cu impulsuri dreptunghiulare de durată 1 m/sec, frecvența de 300 de imp./sec, timp de 10 sec, iar reflexul depresor – segmentului periferic al nervului vag cu impulsuri dreptunghiulare de durată 1 m/sec cu frecvența de 20 de imp./sec, timp de 10 sec. Ulterior, s-a administrat intravenos hexametoniu (10 mg/kg) și s-a determinat gradul de blocare a ganglionilor vegetativi.

Consecutiv s-a administrat profeturul (intravenos 10 mg/kg) și, la a 2-a și a 15-a minută după aceasta, iarăși s-a determinat valoarea PA până și după excitarea nervilor respectivi. Valorile obținute la administrarea hexametonului au fost comparate cu cele inițiale, iar cele obținute la administrarea profeturului – cu ale hexametonului. Valorile parametrilor înregistrați după excitarea nervilor au fost comparate cu cele predecesoare excitării, corespunzător nervilor.

Acțiunea profeturului și hexametonului asupra consumului de oxigen al organismului a fost determinată cu utilizarea aparatului lui Miropolskii [9], pe 40 de șobolani divizați în 4 loturi, la care li s-au administrat intraperitoneal: lotul I (control) – 3 ml sol. fiziologică NaCl; lotul II – sol. profetur 20 mg/kg; lotul III – sol. hexametoniu 20 mg/kg; lotul IV – sol. profetur 20 mg/kg în combinație cu sol. hexametoniu 20 mg/kg. Consumul de oxigen s-a determinat inițial, apoi la anumite intervale de timp după administrarea preparatelor.

Datele obținute au fost prelucrate statistic conform metodei parametrice de cercetare, cu aprecierea veridicității prin intermediul criteriului t-Student [10].

Datele literaturii de specialitate relatează că înlăturarea acțiunii presoare la stimularea porțiunii centrale a nervului ischiatic de către hexametoniu este determinată de blocarea ganglionilor simpatici ai nervilor vasomotori, iar a acțiunii depressoare, ce se dezvoltă la stimularea porțiunii periferice a nervului vag – de blocarea ganglionilor nervului vag [8].

### Rezultate obținute

Valoarea inițială a presiunii arteriale în experiențele pentru determinarea acțiunii antihipotensive a profeturului pe fundal de utilizare a remediilor hipotensive neurotrope la șobolani, a fost în limitele de  $106,4 \pm 2$  (lotul II) –  $109,7 \pm 3$  (lotul III) (fig. 1). Administrarea substanțelor hipotensive s-a soldat cu micșorarea valorilor presiunii arteriale cu 35,8% după administrarea hexametonului, 21,9% – fentolaminei și 34,5% – prazosinei.

La primul minut după administrarea profeturului în doză de 20 mg/kg, presiunea arterială s-a majorat respectiv cu 100%, 51,9% și 68,8%, față de valorile înregistrate după administrarea substanțelor neurotrope. Înregistrările ulterioare au relatat o tendință de menținere a acestor valori pe întreaga perioadă de desfășurare a experiențelor.

Rezultatele experimentelor cu utilizarea hexametonului la pisici sunt prezentate în tab. 1 și 2. Prelucrarea statistică a demonstrat, că rezultatele experimentale obținute atât la electrostimularea inițială a nervilor, cât și după adminis-

trarea hexametonului și profeturului, sunt semnificative ( $p < 0,001$ ). Pe de altă parte, efectele ce se dezvoltă la stimularea nervilor pe fundalul acțiunii hexametonului, nu sunt statistic veridice ( $p > 0,05$ ).

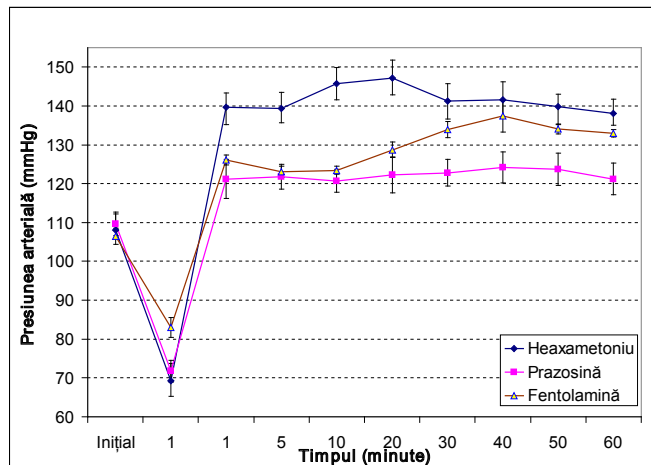


Fig. 1. Acțiunea antihipotensivă a profeturului (20 mg/kg) pe fundal de hexametoniu (20 mg/kg), prazosină (1 mg/kg) și fentolamină (1 mg/kg).

După stabilizarea nivelului presiunii arteriale de către profetur, ganglioblocantul și-a menținut acțiunea specifică de blocare a transmiterii impulsurilor prin ganglionii nervului vag (tab. 1).

Rezultate similare au fost obținute și la electrostimularea nervului ischiatic (tab. 2). În acest caz nu s-a observat dezvoltarea reacției presoare.

Astfel, s-a determinat că hexametoniu își păstrează efectul de blocare a ganglionilor vegetativi și după stabilizarea nivelului PA, ca urmare a administrării profeturului.

Este cunoscut faptul, că adrenomimeticele majorează consumul oxigenului de către organism, ceea ce, într-un șir de situații, nu este binevenit. În urma experiențelor efectuate, s-a determinat că hexametoniu exercită o acțiune bifazică asupra consumului de oxigen al organismului – inițial îl mărește, ulterior îl micșorează (fig. 2).

Profeturul determină micșorarea consumului oxigenului. Utilizarea combinată a ambelor substanțe a dus la excluderea primei faze de acțiune a hexametonului asupra consumului de  $O_2$ . Este necesar de menționat, că utilizarea asociată a hexametonului și profeturului a diminuat și mai mult consumul oxigenului de către organism.

Tabelul 1

Influența hexametonului în asociere cu profetur asupra conducerii impulsurilor în ganglionii nervului vag ( $n = 7$ )

Parametrii statistici	Valoarea presiunii arteriale (mmHg)										
	Inițial		Hipotensiune indusă de hexametoniu				Stabilizarea presiunii arteriale cu profetur (în minute)				
	Până la excitarea n. vag	După excitarea n. vag	Până la administrarea hexametonului	După administrarea hexametonului	Până la excitarea n. vag	După excitarea n. vag	Administrarea profeturului	2 minute		15 minute	
								Până la excitarea n. vag	După excitarea n. vag	Până la excitarea n. vag	După excitarea n. vag
<b>M</b>	105,86	66,86	106	60	57	56,57	120	118,57	118,29	107	106,86
<b>±m</b>	± 2,73	± 4,49	± 3	± 2	± 2,73	± 0,2	± 7	± 6,51	± 0,18	± 2,19	± 0,18
<b>p</b>	-	< 0,001		< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,001	< 0,001	> 0,1	< 0,001	> 0,25

Tabelul 2

Influența hexametonului în asociere cu profetur asupra reflexului presor, generat de electrostimularea nervului ischiatic ( $n = 7$ )

Parametrii statistici	Valoarea presiunii arteriale (mmHg)										
	Inițial		Hipotensiune indusă de hexametoniu				Stabilizarea presiunii arteriale cu profetur (în minute)				
	Până la excitarea n. ischiatic	După excitarea n. ischiatic	Până la administrarea hexametonului	După administrarea hexametonului	Până la excitarea n. ischiatic	După excitarea n. ischiatic	Administrarea profeturului	2 min		15 min	
								Până la excitarea n. ischiatic	După excitarea n. ischiatic	Până la excitarea n. ischiatic	După excitarea n. ischiatic
<b>M</b>	95,14	110,57	106	60	56,57	56,71	120	118,29	118,57	106,86	107
<b>±m</b>	± 5,3	± 2,67	± 3	± 2	± 1,87	± 0,14	± 7	± 6,7	± 0,18	± 2,23	± 0,14
<b>p</b>	-	< 0,002		< 0,001	< 0,001	> 0,25	< 0,001	< 0,001	> 0,1	< 0,001	> 0,25

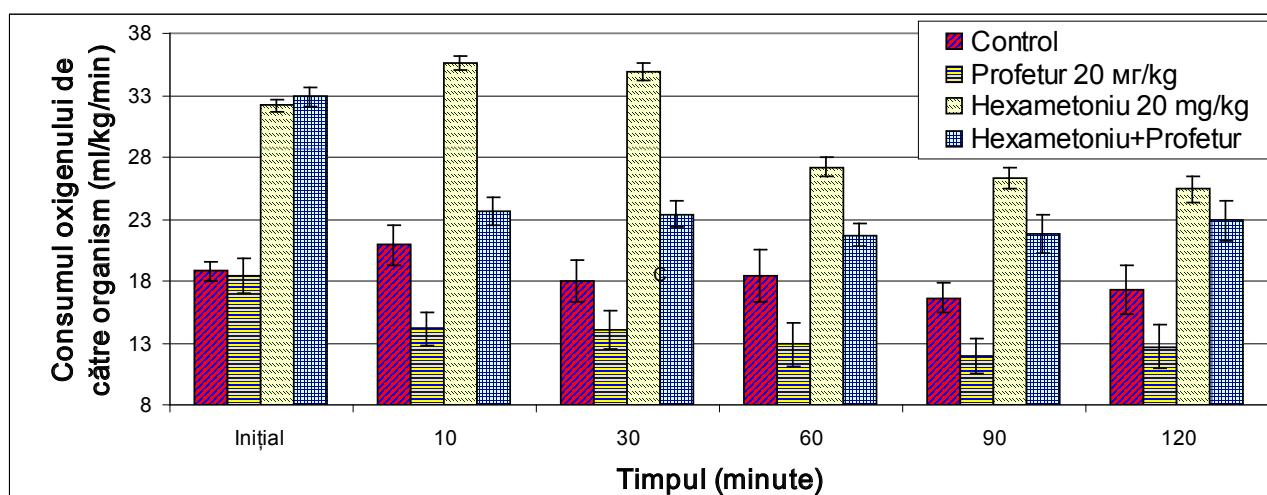


Fig. 2. Acțiunea profeturului, hexametonului și asocierii lor cu consumul de oxigen de către organism.

### Discuții

Variațiile în caracterul acțiunii antihipotensive a profeturului ar putea fi explicate prin particularitățile mecanismelor de acțiune ale substanțelor studiate. Astfel profeturul, exercitându-și acțiunea la nivelul reglării echilibrului dintre substanțele vasodilatatoare și vasoconstrictoare endogene prin blocarea nitric oxid sintetazei [9] și, consecutiv, micșorarea sintezei factorului endotelial de relaxare (NO), deplasează echilibrul în direcția creșterii tonusului vascular de către substanțele constrictoare – noradrenalină, adrenalină, angiotensine, endoteline ș.a. [11]. Astfel, hexametonul, acționând la nivelul ganglionilor vegetativi, nu creează obstacole la nivel de mușchi neted vascular în promovarea vasoconstricției de către profetur, acțiunea sa antihipotensivă în acest caz fiind de intensitate maximă. Fentolamina și prazosina, blocând neselectiv sau selectiv alfa-adrenoreceptorii vascolari [1], împiedică, respectiv, total sau parțial acțiunea vasoconstrictoare a catecolaminelor endogene. Corespunzător, acțiunea antihipotensivă a profeturului este sub maximală în caz de utilizare pe fundal de hipotensiune, provocată de prazosină și, minimă – de fentolamină.

Rezultatele obținute ca urmare a experiențelor efectuate, au demonstrat că majorarea și stabilizarea presiunii arteriale, obținută ca urmare a administrării profeturului, nu diminuează acțiunea protectoare a ganglioblocanților împotriva reflexelor patologice cardiovasculare.

Majorarea inițială a consumului de oxigen sub acțiunea ganglioblocantului, poate fi explicată prin dezvoltarea dispneei ca reacție compensatoare la hipotensiunea provocată de el. Profeturul a preîntâmpinat hipotensiunea arterială și, astfel, a exclus stimularea reflexă a respirației.

### Concluzii

1. profeturul manifestă acțiune antihipotensivă pronunțată în diverse tipuri de hipotensiune, provocată de de-nervarea farmacologică a vaselor;

2. acțiunea antihipotensivă a profeturului este de durată la administrare unimomentană;
3. intensitatea acțiunii antihipotensive a profeturului corelează cu modelul hipotensiunii;
4. profeturul micșorează consumul oxigenului de către organism, mai pronunțat la asociere cu hexametonul;
5. hexametonul exercită acțiune bifazică asupra consumului oxigenului de către organism, iar profeturul în-lătură faza de creștere a consumului oxigenului, indusă de ganglioblocant;
6. profeturul stabilizează presiunea arterială, neinfluențând acțiunea ganglioblocantă a hexametonului.

### Bibliografie

1. Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Twelfth Edition, 2011.
2. Calvey TN, Williams NE. Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists. Fifth Edition, 2008.
3. Brassard P, Seifert T, Secher NH. Phenylephrine but not ephedrine reduces frontal lobe oxygenation following norepinephrine in healthy subjects? *British Journal of Anaesthesia*. 2009;102(6):800-5.
4. Degoutte C-S. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs*. 2007;67(7):1053-1076.
5. Hildebrand LB, Koepfli E, Kimberger O, et al. Hypotension during fluid-restricted abdominal surgery: effects of norepinephrine treatment on regional and microcirculatory blood flow in the intestinal tract. *Anesthesiology*. 2011;114(3):557-64.
6. Nissen P, Brassard P, Jørgensen TB, et al. Phenylephrine but not ephedrine reduces frontal lobe oxygenation following anesthesia-induced hypotension. *Neurocrit Care*. 2010;12(1):17-23.
7. Гельфанд БВ, Салтанов АИ. Интенсивная терапия. Национальное руководство. Том 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
8. Мухин ЕА, Гикавый ВИ, Парий БИ. Гипертензивные средства. Кишинев: «Штиинца», 1983.
9. Stratu E, Ghicavii V, Todiraș M. Noi argumente referitoare la mecanismul de acțiune a derivaților izotioiureici. Vol.1. Probleme medico-biologice și fundamentale. Materialele conferinței anuale a USMF „Nicolae Testemitanu”. 2000.
10. Stanton Glantz. Primer of Biostatistics. Sixth Edition, 2005.
11. Todiraș M. Interrelațiile dintre factorii vasomotrici locali și rolul lor în reglarea tonusului vascular: Teza de dr. hab. în medicină. Chișinău, 2006;224.