

- heart rate variability in the infant. *Acta Paediatr.* 2008;97(8):1075-9.
14. Jedrychowski W, Perera F, Mroz E, et al. Prenatal exposure to passive smoking and duration of breastfeeding in nonsmoking women: Krakow inner city prospective cohort study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2008;278(5):411-7.
15. Hanke W, Sobala W, Kalinka J. Environmental tobacco smoke exposure among pregnant women: impact on fetal biometry at 20-24 weeks of gestation and newborn child's birth weight. *J. Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2004;77(1):47-52.
16. Ward C, Lewis S, Coleman T. Prevalence of maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and impact on birth weight: retrospective study using Millennium Cohort. *BMC Public Health.* 2007;16(7):81.
17. Florescu A, Ferrence R, Einarson T.R, et al. Reference values for hair cotinine as a biomarker of active and passive smoking in women of reproductive age, pregnant women, children, and neonates: systematic review and meta-analysis. *Ther. Drug Monit.* 2007;29(4):437-46.
18. Polańska K, Hanke W, Ludański T, et al. Serum cotinine level as a biomarker of tobacco smoke exposure during pregnancy. *J. Ginekol. Pol.* 2007;78(10):796-801.
19. Prignot JJ. Recent contributions of air- and biomarkers to the control of secondhand smoke (SHS): a review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2011;8(3):648-82.
20. Jang SY, Kim JH, Lim MK, et al. Relationship between BMI, Body Image, and Smoking in Korean Women as Determined by Urine Cotinine: Results of a Nationwide Survey. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012;13(3):1003-10.

Proprietățile antihipertensive ale benzituronului

T. Chiriac

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

Corresponding author: taniachiriac@mail.md. Manuscript received July 06, 2012; revised August 17, 2012

Antihypertensive properties of Benzituron

Benzituron or S-benzylisothiourea chloride is exposed to a new range of hypotensive substances, isothiourea derivatives, it is able to reduce and stabilize the level of the arterial pressure. The benzituron solution, in a dosage of 2 mg/kg, shows a noticeable decrease in hypotension and antihypertension that lasts 4-5 hours. Benzituron can manifest hypotensive action in arterial hypertension. This hypotension is caused by phenylefrine, with increased efficacy when taken with benzituron hypotension, which shows that alpha-adrenoreceptors are not occupied and can react with alpha-adrenomimetic drug. Ephedrine induced hypertension also is decreased by benyituron, even below the initial level. Also, repeated administration of ephedrine doesn't influence vasodilating action of benzituron. Our research showed that one-time administration of angiotensine-II increased BP (blood pressure), while a subsequent injection of benzituron decreased it. Angiotensine-II, when administered 60 min after benzituron, reestablished the level of blood pressure.

Key words: isothiourea derivative, benzituron, blood pressure, antihypertensive effect.

Антигипертензивные свойства бензитурона

Бензитурон или S-бензилотиуроний хлорид, относится к новому классу гипотензивных средств, производных изотиомочевины, способных снизить и стабилизировать уровень артериального давления (АД). Раствор бензитурона в дозе 2 мг/кг вызывает выраженное и медленное гипотензивное и антигипертензивное действия, на длительное время (4-5 часов). Бензитурон может снизить АД, при гипертонии вызванное фенилэфрином, а эффективность фенилэфрина при гипотонии вызванное бензитуроном показывает, что альфа - адренорецепторы свободны и реагируют на администрацию альфа-адреномиметика. Гипертония вызванная эфедрином также понижается бензитуроном, ниже исходных данных, а повторное введение эфедрина не влияет на сосудораширяющее действие бензитурона. Однократное введение ангиотензина-II вызывает значительное увеличение АД, а последующее инъекция бензитурона сопровождается снижением АД. Уровень АД восстанавливается после повторного введения ангиотензина-II на 60-й минуте действия бензитурона.

Ключевые слова: производные изотиомочевины, бензитурон, артериальное давление, антигипотензивное действие.

Introducere

Maladiile care apar din cauza modificărilor cardiovasculare, constituie o preocupare de bază ale medicinei naționale și un obiectiv important al cercetărilor științifice. Hipertensiunea arterială este unul din factorii de risc în dezvoltarea patologiilor cardiovasculare, care ocupă unul din primele locuri în structura morbidității, invalidității și mortalității. Conform datelor Ministerului Sănătății din Republica Moldova, în anul 2011, în Republica Moldova au fost înregistrate 891 de decese din cauza hipertensiunii arteriale la 100 mii de locuitori, comparativ cu 867 de decese la 100 mii locuitori în anul 2010. Diverse medicamente, aparținând unor grupe farmacologice variate, sunt capabile să micșoreze presiunea

arterială și sunt destul de active dar, deseori, provoacă reacții adverse, ceea ce și limitează utilizarea largă a lor. În acest context, valorificarea unor surse noi de medicamente accesibile, eficiente și inofensive pentru organismul uman constituie o problemă destul de actuală.

Noii derivați izotioureici – izoturon, și alchilizotioureici – difetur (raviten) sunt cunoscuți ca vasoconstrictori efectivi în hipotensiunea arterială [1, 2], iar substanța clorură-S-benzilzotiuroni (benzituron), a demonstrat în urma screening-ului (fig.1) a 18 substanțe un efect vasodilatator cu reducerea esențială a presiunii arteriale pentru timp îndelungat (4-5 ore).

Acest fapt a și motivat studiul benzituronului, care ar avea avantajul de a optimiza și extinde posibilitățile de reglare

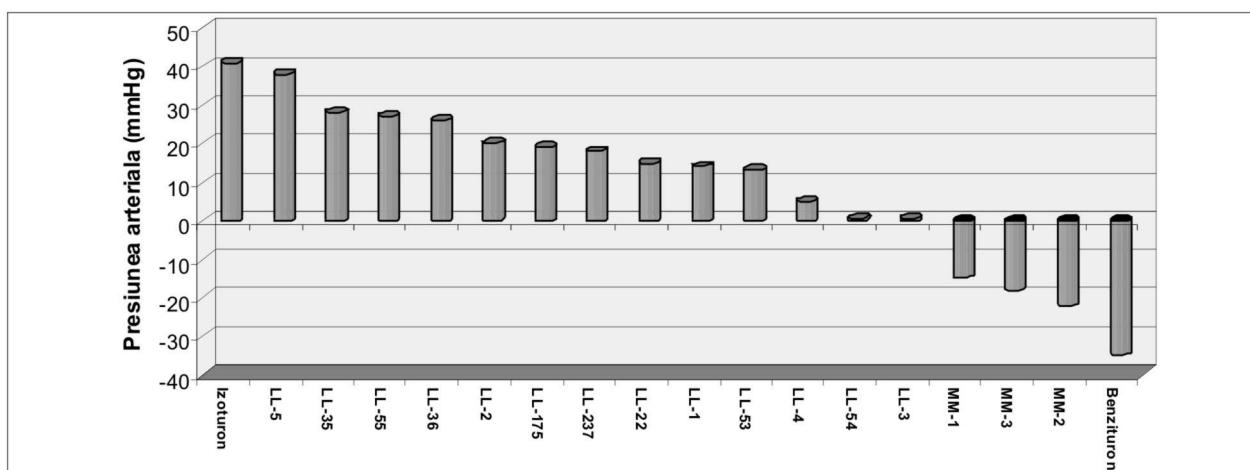


Fig. 1. Repartizarea substanțelor chimice după eficacitate în urma unui screening farmacologic.

farmacoterapeutică a stărilor patologice, însoțite de hipertensiune arterială. Obținerea rezultatelor favorabile pentru benzituron ar fixa începutul elaborării preparatelor autohtone noi, cu proprietăți antihipertensive din grupa derivaților izotioureici [3, 4].

Scopul lucrării: studierea și argumentarea farmacologică a dozei eficiente a benzituronului și elucidarea posibilului efect antihipertensiv în hipertensiunea arterială modelată experimental.

Obiective

Determinarea experimentală comparativă a influenței benzituronului în doza de 1, 2, 5 și 10 mg/kg asupra presiunii arteriale (PA) și frecvenței contracțiilor cardiace (FCC).

Determinarea și studierea efectului antihipertensiv al benzituronului pe model de hipertensiune, indusă de: fenilefrină, efedrină și angiotensină II (Ag. II).

Determinarea modului de implicare a benzituronului în reglarea tonusului vascular pe fundal de modificare a reactivității structurilor adrenergice și angiotensinergice.

Material și metode

Experiențele au fost efectuate pe 73 de pisici cu masa corporală de 2-4 kg anesteziate cu sol. de 30% de uretan (500 mg/kg) și cloraloză (50 mg/kg), administrată intraperitoneal, ulterior cu monitorizarea PA, FCC și respirației la diferite intervale de timp pe parcursul a 7 ore (2, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360 și 420 min). Benzituronul a fost administrat intravenos în următoarele doze: 1mg/kg – 8 pisici, 2mg/kg – 11 pisici, 5mg/kg – 21 pisici, 10 mg/kg – 7 pisici, dizolvată în 1,5 ml soluție fiziologică.

Modelarea hipertensiunii arteriale a fost efectuată cu: fenilefrină 0,1 mg/kg – 12 pisici, efedrină 1mg/kg – 5 pisici, angiotensină II 1mcg/kg – 6 pisici.

Rezultate obținute

La injectarea derivatului izotioureic benzituron în doză de 1mg/kg la pisici, la care nivelul PA a constituit în medie $124,4 \pm 2,4$ mmHg, iar FCC în medie fiind de $158,0 \pm 4,0$ bătăi pe minut, după 2 și 15 minute nu s-au constatat modificări

esențiale ale PA. Concomitent am relevat o creștere însemnată a FCC în minutul 15 (20%). Din acest minut s-a constatat o micșorare semnificativă a PA, care în minutul 60, 180 era de 15% și 17%. La finele studiului PA se micșorează în medie cu 36%. Dinamica FCC relevă aceeași tendință cu tahicardie maximă în minutul 15 și o revenire la datele inițiale peste 4 ore. Putem presupune o reacție vasculară mai rapidă și apoi mai promptă la injectarea benzituronului. Posibil, acțiunea asupra vaselor este directă și consecutivă, iar asupra cordului - determinată de acțiunile directe sau indirecte. Pentru a urmări și clarifica presupunerile noastre am recurs la majorarea dozei.

La administrarea benzituronului în doză de 1 mg/kg am constatat o tendință spre diminuarea frecvenței respirațiilor (Rs) începând cu al 2-lea minut. Bradipneea devenea semnificativă peste 2 ore și atingea valori minime peste 5 ore, când frecvența respirațiilor era de 2,8 ori mai mică decât cea inițială, după ce la a 6 oră avea tendință spre creștere.

În următoarea serie de experiențe am studiat modificarea PA și FCC la administrarea i/v a dozei de 2 mg/kg. La această doză am constatat, că din al 2 min. PA tinde spre o micșorare nesemnificativă, dar care devine veridică la al 15 min. Peste 6 ore PA scade cu 39%. Analizând datele experimentale în doză de 1mg/kg și 2 mg/kg, putem constata că la majorarea dozei, crește de două ori efectul hipotensiv al substanței. După 6 ore se ating valori aproximativ identice pentru ambele doze studiate. La a 7 oră după administrare, oscilațiile PA nu diferă esențial față de cele constatate după 6 ore. Posibil, la doza de 2 mg/kg se creează o concentrație mai superioară a substanței care manifestă acțiune vasodilatatoare inițială mai rapidă, decât doza de 1 mg/kg și, posibil, contribuie la realizarea unei activități intrinseci de tip agonist față de substratul (NO-sintetazei) specific. Analiza FCC la injectarea substanței cercetate în doză de 2 mg/kg, relevă aceeași legătură ca și la doza de 1 mg/kg, și anume din minutul 15 am constatat o tendință de creștere a FCC. Aceasta poate fi cauza de apariție a mecanismului compensator, când diminuarea PA depășește 40-45 mmHg față de cifrele inițiale. Dacă tahicardia inițială maximă în minutul 15 ar fi compensatorie ca răspuns la hipertensiune atunci, pe măsura diminuării PA, FCC ar fi logic

să crească, dar ea scade. Aceasta ne impune să presupunem o posibilă influență asupra cordului, de origine vagală sau antiadrenergică. Inițial, respirația manifestă o tendință spre tahipnee cu maxima peste 30 min, care ulterior, peste 2 ore, atinge cifrele inițiale, urmând ca apoi să se micșoreze peste 5 ore până la valorile minime (cu 44%).

Studiul benzituronului asupra PA și FCC în doza de 5 mg/kg, a relevat aceeași legătură a diminuării PA și creșterii FCC în intervalele de timp studiate. La a 5 oră după introducerea substanței, se constată efectul hipotensiv maxim, constituind 46%, care spre ora 6 de cercetare revine la 38%. În același interval de timp, FCC se reduce sub cifrele inițiale (cu 3%) cu tendința de creștere la a 6 oră cu până la 5%. Studiul efectuat denotă că în utilizarea derivatului izotioureic benzituron se constată un efect hipotensiv, care se dezvoltă rapid și atinge valori maxime la a 5 oră și stabilitate între 2 și 6 ore. Concomitent apare o tahicardie reflectorie până în minutul 60, când PA formează un platou, ulterior PA continuă să se micșoreze până la efectul maxim, iar FCC diminuează cu oscilații în limitele valorilor inițiale. Probabil, are loc o activare simpato-adrenală, comparativ de scurtă durată, care ulterior nu se observă, deși PA se micșorează esențial. Efectul benzituronului poate fi comparat cu cel al nitraților organici, donatori de NO (factor endotelial de relaxare), dar care este mai manifest și mai durabil, probabil, prin influențarea NOS și generarea de NO.

La administrarea soluției de benzituron în doză de 10 mg/kg, practic, s-a constatat aceeași tendință de diminuare a PA și creșterea compensatorie a FCC, și frecvenței Rs în intervalele de timp studiate. E necesar de menționat că aceste devieri nu erau mai pronunțate decât cele la doza de 5 mg/kg. Frecvența Rs a crescut cu picul la al 15 min., urmând să se reducă către a 2-3-a oră, practic, la limitele inițiale.

Ținând cont de caracterul de reducere a nivelului PA (treptat și moderat), cât și de durata acestui efect, studiile au fost continuate cu doza de 2 mg/kg.

Pentru elucidarea experimentală a posibilului efect antihipertensiv al benzituronului au fost elaborate modele de hipertensiune arterială cu substanțe din diferite grupe farmacologice.

Inițial, la injectarea de fenilefrină (fig. 2) s-a constatat o creștere evidentă a PA cu 19% la al 2-5 minut. Pe acest fundal s-a administrat benzituron (2 mg/kg).

Deja peste 2 minute s-a observat o micșorare veridică (15%) a PA cu oscilații neesențiale ale FCC. Pentru a explica acest antagonism în acțiunea substanțelor am efectuat o altă serie de experiențe (fig. 3), în care inițial s-a administrat benzituron în doza de 2 mg/kg. La 60 min, când PA s-a micșorat semnificativ (cu 20%), a fost injectată fenilefrina în doza de 0,1 mg/kg. Deja peste 2-5 minute de la administrarea α -adrenomimeticului, PA crește cu 18%, dar rămâne

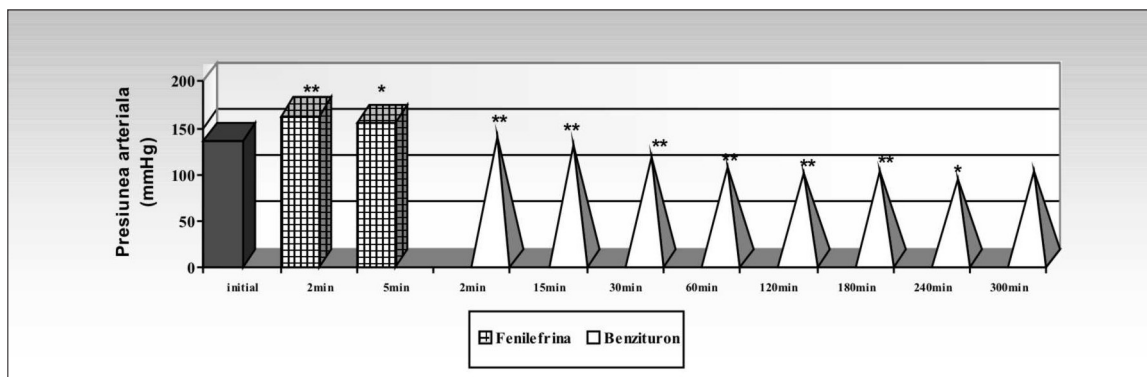


Fig. 2. Modificarea PA sub influența fenilefrinei (0,1 mg/kg), urmată de administrarea benzituronului (2 mg/kg) la pisicile anesteziate.

Veridicitatea diferenței statistice: * – p < 0,05; ** – p < 0,001.

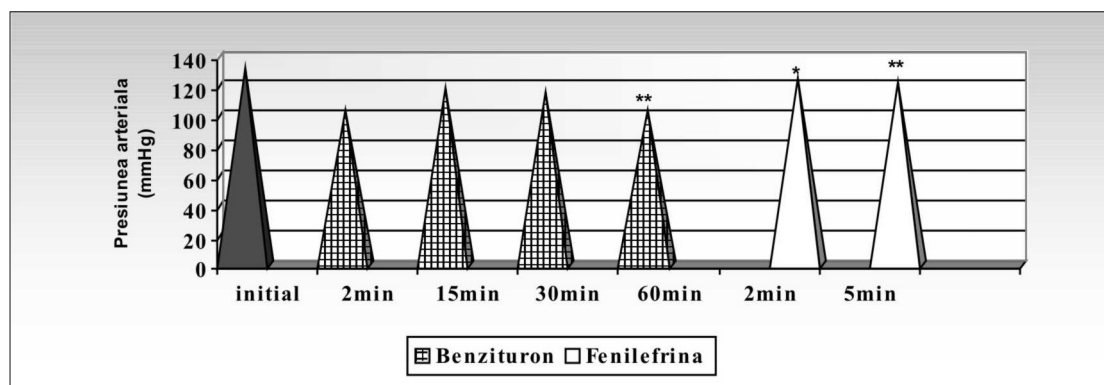


Fig. 3. Modificarea PA sub influența benzituronului (2 mg/kg), urmată de administrarea fenilefrinei (0,1 mg/kg) la pisicile anesteziate.

Veridicitatea diferenței statistice: * – p < 0,05; ** – p < 0,001.

sub nivelul inițial (cu 7,5%). Acest efect demonstrează că α -adrenoreceptorii, după injectarea benzituronului rămân intacti și reacționează la fenilefrină. Deci, efectul benzituronului nu este un rezultat al acțiunii α -adrenoblocante. FCC în aceste condiții nu suferă modificări esențiale.

Un alt protocol experimental a constituit administrarea de efedrină (fig. 4) cu obținerea hipertensiunii arteriale din minutul 2 (cu 38%), comparativ cu cifrele inițiale, fără modificarea esențială a FCC. Pe asemenea fundal s-a administrat benzituron, care deja din minutul 2 a manifestat efect hipotensiv, chiar sub cifre inițiale (cu 28%), fără modificarea FCC. Efectul hipotensiv se stabilizează începând cu minutul 30 și durează până la 2 ore. FCC nu suferă modificări esențiale, deși are o tendință de reducere. După ce s-a stabilit efectul antihipertensiv al benzituronului, s-a repetat administrarea efedrinei. Am constatat că simpatomimeticul nu influențează acțiunea vasodilatatoare a benzituronului, precum și FCC. Putem conchide, că analogic cazului cu fenilefrină (α -adrenomimetic cu acțiune directă), compusul studiat diminuează efectiv PA, indusă de fenilefrină și efedrină. Aceasta confirmă că benzituronul provoacă vasodilație prin influențarea directă asupra musculaturii netede.

Pe un alt lot de animale anesteziate administrarea unimomentană de angiotensină-II (fig. 5) a produs o majorare vădită a PA peste 30 sec cu 38% față de cifrele inițiale, ceea ce

demonstrează acțiunea rapidă și marcată vasoconstrictoare a angiotensinei-II. Ulterior, s-a injectat soluția de benzituron. Am constatat, că peste 2 minute PA s-a micșorat cu 28%, atingând practic cifrele inițiale. În următoarele intervale de timp PA continua să scadă și peste o oră a fost cu circa 20% mai mică decât valorile inițiale și cu 42% față de cifrele induse de angiotensină-II. La administrarea repetată a angiotensinei-II peste 60 min de acțiune a benzituronului, s-a observat o restabilire a nivelului PA, valorile căreia peste 30 sec le depășeau cu 8,8% pe cele inițiale.

Analizând datele obținute, putem releva că benzituronul diminuează efectiv hipertensiunea, indusă de Ag II, ceea ce permite concluzionarea unui mecanism diferit mai specific al derivaților izotioureici, și anume la nivelul NOS al musculaturii netede vasculare, prin activarea acestei enzime. Aceasta se confirmă și prin faptul că la administrarea repetată a angiotensinei-II, PA crește din nou, deși mult mai puțin ca la administrarea inițială (numai 8,8% față de 40%).

Discuții

Conform cercetărilor efectuate asupra benzituronului, derivat izotioureic, s-a determinat că substanța cercetată are acțiune hipotensivă marcantă, lentă și de lungă durată (4-5) ore, scăderea maximă a PA fiind în jurul a 3-4 ore, după care survine o creștere ușoară fiind, însă, tot sub nivelul inițial.

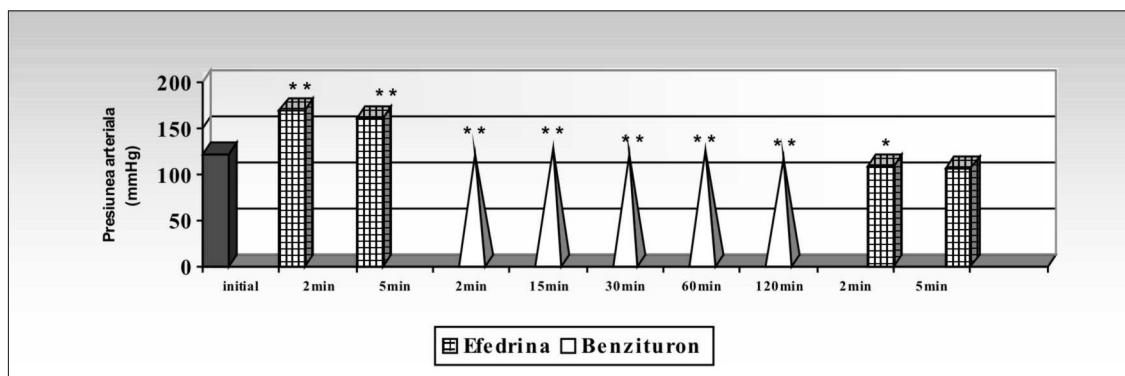


Fig. 4. Modificarea PA sub influența efedrinei (1 mg/kg), urmată de administrarea benzituronului (2 mg/kg) și repetată de efedrină (1 mg/kg) la pisicile anesteziate.

Veridicitatea diferenței statistice: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

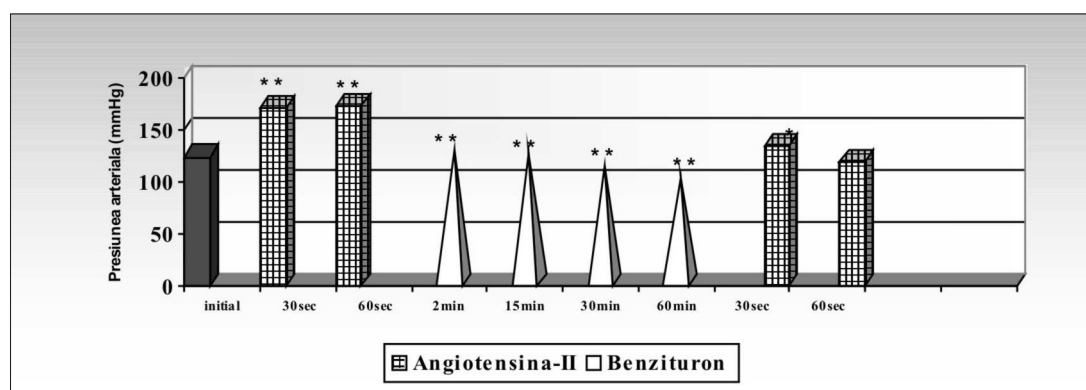


Fig. 5. Modificarea PA sub influența angiotensinei-II (1 mcg/kg), urmată de administrarea benzituronului (2 mg/kg) și repetată de angiotensina-II (1 mcg/kg) la pisicile anesteziate.

Veridicitatea diferenței statistice: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$.

În rezultatul cercetării dozelor de 1, 2, 5 și 10 mg/kg s-a constatat, că mai efective sunt dozele de 2 și 5 mg/kg. Efectul maxim a fost mai pronunțat în doza de 5 mg/kg (cu 10-11%), comparativ cu 2 mg/kg. Efectul hipotensiv în doza de 2 mg/kg a fost, însă, mai îndelungat în timp cu 60 min, cu efect maxim între 2-6 ore, comparativ cu 2-5 ore pentru doza de 5 mg/kg. Ținând cont de caracterul de reducere a nivelului presiunii arteriale (treptat și moderat), cât și de durata acestui efect, în continuare studiile vor fi efectuate, utilizând doza de 2 mg/kg.

Derivatul izotioureic benzituron poate manifesta o acțiune hipotensivă în hipertensiunea arterială, realizată prin intermediul fenilefrinei, efedrinei și angiotensinei II, posibil, prin stimularea NOS ce induce formarea de NO, care acționează nemijlocit la nivelul musculaturii netede vasculare, cu relaxarea acesteia. Eficacitatea parțială a fenilefrinei, efedrinei și angiotensinei-II în hipertensiunea, indusă de benzituron, relevă faptul că α -adrenoreceptorii, cât și angiotensinreceptorii sunt liberi și reacționează la administrarea acestor substanțe.

Datele obținute anterior pentru acești derivați (E. Stratu, V. Ghicavii, V. Cojocaru, 2002) explică mecanismul de acțiune, care se realizează la nivelul NO sintetazei (NOS).

Concluzii

Derivatul izotioureic – benzituron manifestă acțiune hipotensivă efectivă în doza de 2 mg/kg.

Benzituronul în doză de 2 mg/kg exercită acțiune hipotensivă în hipertensiunea arterială, realizată prin intermediul fenilefrinei, efedrinei și angiotensinei-II.

Veriga probabilă de acțiune este NO prin proprietățile derivatului izotioureic de a stimula NOS.

Bibliografie

1. Гикавий В, Мухин Е, Бакуля М, и др. Влияние этирона в комбинации с другими нейротропными средствами на сердечно-сосудистую систему. Материалы 3-го съезда фармакологов СССР «Современные проблемы фармакологии». Киев, 1971.
2. Мухин ЕА, Гикавий ВИ, Парий БИ. Гипертензивные средства. Кишинев: Штиинца, 1983.
3. Stratu E, Ghicavii V, Cojocaru V. Potențarea efectelor adrenergice și angiotensinergice de către izoturon, la nivel de endotelii vascular. Conferința anuală. Chișinău, 2002;271-276.
4. Tihon I. Analiza și standardizarea metiferonului, benzituronului și formelor farmaceutice: Autoreferatul tezei de d.ș.m. Chișinău, 2012;3-5.

Acțiunea asocierii profeturului cu hexametoniu asupra microcirculației

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 July 09, 2012; revised August 17, 2012

The influence of the combination of Profetur and Hexamethonium on microcirculation

This study looks at a new derivative of Alkyl Isothiourea, Profetur, under different routes of administration (intravenous and local). The study examines the effects of Profetur on microcirculation in the rats mesoappendix under normal conditions and in combination with the pharmacological denervation of blood vessels. When administered intravenously to rats at the dose of 20 mg/kg and, when applied at a dilution of 1:500 solutions on the surface of the mesoappendix Profetur narrows metarterioles, arterioles, reduces the number of functional capillaries and increases blood flow velocity in the arterioles. Intravenous administration of the Profetur in the same dose and when applied topically at a dilution of 1:5000 in combination with hexamethonium, normalizes microcirculation, constricts arterioles and metarterioles to their initial level, and speeds up bloodflow. The effects of a local application of Profetur at a dilution of 1:5000 in combination with hexamethonium are similar to those when using the substance at a dilution of 1:500 in normal conditions. This suggests that the pharmacological denervation of blood vessels increases sensitivity to Profetur.

Key words: profetur, hexamethonium, blood pressure, microcirculation, pharmacological denervation.

Влияние профетура и его сочетания с гексаметонием на микроциркуляцию

Данное исследование представляет результаты влияния нового производного алкилизотиомочевини – профетура при различных путях введения (внутривенно и местно) на микроциркуляцию мезоаппендикса крыс в обычных условиях и на фоне фармакологической денервации сосудов. При внутривенном введении крысам в дозе 20 мг/кг и при нанесении раствора в разведении 1:500 на поверхность мезоаппендикса, профетур сужает артериолы и метартериолы, уменьшает количество функциональных капилляров и увеличивает скорость кровотока в артериолах. При внутривенном введении профетура в той же дозе и при местном применении его в разведении 1:5000 на фоне действия гексаметония, препарат нормализует микроциркуляцию, сужает артериолы и метартериолы до исходного уровня и ускоряет в них кровоток. Эффекты, развивающиеся при местном нанесении профетура в разведении 1:5000 на фоне действия гексаметония схожи с таковыми при использовании вазопрессора в разведении 1:500 в обычных условиях, что свидетельствует о том, что чувствительность сосудов к действию профетура увеличивается при их фармакологической денервации.

Ключевые слова: профетур, гексаметоний, артериальное давление, микроциркуляция, фармакологическая денервация.