

ROLUL DERIVAȚILOR IZOTIUREICI ÎN CORECȚIA DEREGLĂRILOR HEMODINAMICE ȘI METABOLICE ÎN HIPOTENSIUNEA ARTERIALĂ ACUTĂ

Neli Ghicavii, medic-cardiolog, IMSP Centrul Chirurgie a Inimii

Derivații izotiureici au început să fie studiați din anii '40-'50, când Fastier F. și Smirk F. în lucrările lor au informat despre rezultatele obținute în cercetările farmacologice ale unor compuși din această grupă. Autorii au constatat unele efecte caracteristice acestor compuși cum ar fi majorarea presiunii arteriale timp de 5-60 min., bradicardia, creșterea și accelerarea amplitudei mișcărilor respiratorii, stimularea și uneori prelungirea acțiunii presoare a adrenalinei [10].

Derivații izotiureici cu acțiune antihipotensivă includ compuși cu lanț scurt de hidrocarbură, cum sunt S-metilzotiuroniu (metiron), S-etilzotiuroniu (izoturon) și derivați ce conțin fosfor: așa ca dietilfosfat-S-etilzotiuroniu (difetur), izopropilfosfit-S-izopropilzotiuroniu (profetur) și dimetilfosfat-S-metilzotiuroniu (metiferon) [4, 5, 6]. Analiza structurii chimice a acestor derivați denotă că substanțele sunt înrudite după gruparea guanidinică sau amidinică cu L-arginina, aminoacid de bază, implicat în formarea vasopresinei, bradichininei și a monoxidului de azot (NO) [20, 21].

Efectul antihipotensiv al S-metilzotiuronului a fost descris de către Fastier F. încă în 1962. Acțiunea metironului și izoturonului asupra sistemului cardiovascular a fost studiată de un șir de cercetători: Muhin E. A., Racinski (1960); Ghicavii V. I. (1971, 1987); Darciuc V. V. (1990); Parii B. I. (1973); Kovaleov Gh. V. și coaut. (1976); Wildhirt S. V. et al. (1996).

Conform rezultatelor experimentale obținute de Ghicavii V.I. în 1987, administrarea unimomentană i/v a izoturonului în doză de 5 și 10 mg/kg/corp pisicilor anesteziate mărește PA rapid și timp îndelungat (până la o oră). S-a observat, de asemenea, că administrarea i/v rapidă a izoturonului în doză de 5 și 10 mg/kg/corp este însoțită de bradicardie, apnee și hipotensiune tranzitorie. Acest efect al izoturonului, după părerea lui Muhin E.A. și colab. (1983), poate fi lămurit ca o acțiune reflectorie asupra cordului și plămânilor. Această ipoteză este confirmată de faptul că administrarea rapidă a izoturonului în doză de 5 și 10 mg/kg/corp după vagotomie nu este asociată de efectele menționate anterior, iar atropinizarea preventivă preîntâmpină doar apariția hipotensiunii și bradicardiei. Conform rezultatelor descrise de Ghicavii V.I. în 1971, injectarea intramusculară a izoturonului în doză de 10 mg/kg mărește PA cu 50 mm Hg, având o durată a efectului hipertensiv de 2 ore. Autorul menționează că acțiunea antihipotensivă a izoturonului în toate cazurile era însoțită de bradicardie. Creșterea evidentă a TA după administrarea derivaților izotiureici cu lanț scurt de hidrocarbură s-a observat și la animalele decerebrate sau spinalizate de către Muhin E.A. în 1967 [18, 19, 20].

Cercetând acțiunea izoturonului asupra parametrilor hemodinamicii sistemice, Ghicavii V. I. (1987; 1989) și Darciuc V. V. (1990, 1998) au demonstrat că preparatul administrat i/v unimomentan în doză de 5 și 10 mg/kg/corp mărește rapid și evident PA, mai puțin sporește presiunea venoasă centrală, micșorează frecvența contracțiilor cardiace, mărește rezistența periferică vasculară (RPV) și mai puțin debitul cardiac, volumul bătaie și volumul de sânge circulant. Lucrul ventriculului stâng în aceste condiții crește considerabil. Autorii menționează că efectul antihipotensiv al izoturonului este cauzat preponderent de creșterea rezistenței periferice vasculare [8, 9, 14].

Un alt reprezentant al acestei grupe este dietilfosfat S-etilzotiuroniu (difetur). Difeturul în condiții normotensive, administrat i/v în doză de 5 mg/kg/corp, mărește evident presiunea arterială, având o durată de acțiune de peste o oră. Faza hipertensivă se caracterizează prin creșterea rezistenței periferice vasculare și este însoțită de scăderea debitului cardiac începând cu minutul 30 de la administrarea preparatului. Darciuc V.V. (1998) menționează că difeturul în aceste condiții nu modifică esențial ceilalți parametri ai hemodinamicii sistemice, cauzând doar o creștere nesemnificativă a lucrului ventriculului stâng în perioada inițială [9].

Una din sarcinile de bază ale terapiei intensive în perioada postoperatorie după intervențiile chirurgicale pe cord deschis este stabilizarea nivelului presiunii arteriale, menținerea perfuziei adecvate a țesuturilor, utilizând în acest scop diverse posibilități și preparate medicamentoase, inclusiv cele cu acțiune vasopresorie.

Cele relatate mai sus denotă stringenta necesitate de determinare a posibilităților de utilizare a altor substanțe noi cu proprietăți antihipotensive pronunțate și de lungă durată, cu un spectru larg de aplicare în diverse boli și stări patologice. Aceste preparate, în dependență de tabloul clinic, pot fi eficiente atât la folosirea lor de sine stătătoare, cât și în asociere cu alte medicamente. De asemenea, apare necesitatea elaborării căilor și schemelor de utilizare rațională în vederea prevenirii și optimizării corecției dereglărilor hemodinamice și metabolice în hipotensiunea arterială acută [3].

În ultimii ani ținta multor cercetări au devenit derivații izotiureici. Acești derivați constituie un grup de substanțe ce posedă acțiune vasoconstrictoare musculotropă și respectiv hipertensivă sau acțiune anti-

hipotensivă marcată și de lungă durată. Spre deosebire de adrenomimetice, aceste preparate exercită efect hipoglicemic, antiaritmie, reduc consumul de oxigen de către organism, micșorează temperatura corpului, măresc rezistența organismului față de acțiunea toxică a hiperbaroxiei, posedă efect hipertensiv pe fundalul administrării ganglioplegicelor și alfa-adrenoblocantelor, nu acționează negativ asupra proceselor metabolice și de oxigenare a organismului, nu cauzează hipotensiune secundară, nu modifică semnificativ perfuzia regională și tisulară, posedă acțiune sedativă. Derivații izotiureici au avantajul de a optimiza și extinde posibilitățile de reglare farmacologică a stărilor patologice însoțite de hipotensiune arterială acută [8, 9].

V. I. Ghicavii (1987) a demonstrat că creșterea PA și RPV fără modificări esențiale ale debitului cardiac și ale volumului bătaie creează condiții de ameliorare a perfuziei tisulare.

Pentru cercetarea mai aprofundată a efectului antihipotensiv al izoturonului au fost folosite diferite modele de hipotensiune arterială, inclusiv aplicarea diverselor substanțe cu acțiune vasodilatatoare.

Rezultatele cercetărilor experimentale arată că efectul antihipotensiv al izoturonului se menține pe fundalul hipotensiunii provocate de ganglioplegice [23], clorpromazină și levomepromazină [22], nitritul de sodiu, tiopentalul sodic, hexenal [23] și fentolamină [24]. Parii B.I. (1973) nu a constatat deosebiri în efectul antihipotensiv al metironului și izoturonului la pisici și șobolani pretratați cu rezepină.

Rezultatele obținute de V. Darciuc (1998) demonstrează că izoturonul pe fundalul blocării canalelor lente de calciu cu verapamil în primele 15 minute de la administrare nu mărește semnificativ PA și rezistența periferică vasculară, provocând o creștere semnificativă a acestor indici ($P < 0,05$) numai în minutul 30 de la administrarea preparatului. Pe fundalul blocării canalelor de calciu, izoturonul provoacă bradicardie, nu modifică semnificativ debitul cardiac, volumul sistolic, lucrul ventriculului stâng. Aceste rezultate sugerează ideea că izoturonul provoacă vasoconstricție, inducând influxul de Ca^{2+} extracelular în musculatura netedă vasculară, și că acest proces poate fi (pe un timp de până la 30 min.) ușor diminuat de către blocantele canalelor lente de calciu.

Difeturul în doză de 5 mg/kg, la fel ca și izoturonul pe fundalul blocării selective a α_1 -adrenoreceptorilor, crește semnificativ presiunea arterială. Rezultatele acestor cercetări au evidențiat că acțiunea antihipotensivă a izoturonului și difeturului nu este blocată de antagoniștii selectivi ai α_1 -adrenoreceptorilor (prazosin), fapt ce demonstrează că efectul vasoconstrictor al acestor substanțe nu se realizează prin stimularea receptorilor α_1 -adrenergici postsinaptici, dar, posibil, printr-un alt mecanism de acțiune [9].

După cum menționează V. Darciuc (1998), administrarea intravenoasă a iohimbinei în doză de 3 mg/kg micșorează valorile PA cu 45,7% în lotul cu izoturon comparativ cu valorile înregistrate inițial. Acțiunea hipotensivă a iohimbinei este cauzată de blocarea α_2 -adrenoreceptorilor postsinaptici vasculari. Trebuie remarcat faptul că izoturonul în doză de 5 mg/kg corp nu a majorat semnificativ valorile PA în primele 10 minute după administrare pe fundalul blocării selective a α_2 -adrenoreceptorilor cu iohimbina. Luând în considerație rezultatele obținute de Van Meel, Jacques C.A., Timmermans P.B. et al. (1983), conform cărora blocantele canalelor lente de calciu (nifedipine, verapamil ș.a.) și vasodilatatoarele cu acțiune musculotropă (papaverina, hidralazina ș.a.) în dependență de doză, micșorează PA, manifestând acțiune antagonistă față de efectul vasoconstrictor al α_2 -adrenomimeticului B-HT-920 și faptul că atât verapamilul, cât și papaverina diminuează efectul antihipotensiv al derivaților izotiureici, putem explica mecanismul vasoconstrictor de acțiune al acestui nou grup de substanțe ca fiind, posibil, realizat prin intermediul canalelor de calciu alfa adrenoreceptor dependente.

Așadar, cercetarile demonstrează că efectul antihipotensiv al derivaților izotiureici poate fi diminuat în primele 10 minute de acțiune de către α_2 -adrenoblocantele selective, fără a fi influențat de blocarea selectivă a α_1 -adrenoreceptorilor cu prazosin.

Izopropilfosfit-S-izopropilzotiuroniu (profetur) este o nouă substanță hipertensivă (V. Ghicavii și al., 1998), analogică după intensitatea de acțiune cu izoturonul, însă cu o durată de acțiune de 2-3 ori mai mare și mai puțin toxică ($DL_{50} = 690$ mg/kg). La administrarea intravenoasă a profeturului PA în primele 15 minute a crescut în medie cu 22%, efectul hipertensiv menținându-se mai mult de 2 ore. Acțiunea hipertensivă a substanței se datorează creșterii rezistenței periferice vasculare, care s-a mărit semnificativ pe parcursul întregii perioade de cercetare în medie cu 30-45% comparativ cu valorile înregistrate inițial. După durata efectului hipertensiv la administrarea intravenoasă unimomentană profeturul depășește izoturonul de 2-3 ori, ceea ce permite corijarea mai eficace a parametrilor hemodinamicii sistemice în hipotensiunea arterială acută, limitând la maxim în același timp apariția reacțiilor adverse [5, 8].

Dimetilfosfat S-metilzotiuroniu (metiferon) este un nou derivat izotiureic ce conține fosfor, posedă acțiune vasoconstrictoare rapidă, mărind astfel, în minutul 2 după administrare, valorile TA cu 30,2% comparativ cu cele înregistrate inițial (V. Ghicavii și al., 1999). Durata efectului hipertensiv în lotul cu administrarea metiferonului se menține până în minutul 90, fiind aproximativ de 2 ori mai mare decât cea a izoturonului și de 6 ori depășind-o pe cea a fenilefrinei. Metiferonul, asemenea izoturonului și fenilefrinei, provoacă bradicardie, însă pe o durată mai lungă de timp, având semnificație statistică în primele 15 min. după administrarea preparatului [6].

Pe model de șoc traumatic după Cannon a fost demonstrat, de Ghicavii V.I., 1986, Erșova I.N. și coaut., 1973 și Erșova I.N., 1981, că administrarea i/v unimomentană a izoturonului în doză de 5 mg/kg corp pisicilor în faza torpidă a șocului mărește presiunea arterială și rezistența periferică vasculară, în timp ce debitul cardiac, volumul bătaie și lucrul ventriculului stâng variază în mod diferit. În aceste condiții, efectul antihipotensiv al preparatului s-a menținut timp de 40 minute [23, 24].

Pe model de șoc anafilactic Ovseanikov (1978) a obținut rezultate benefice, folosind în calitate de medicament izoturonul asociat cu polidez [25, 26]. Izoturonul manifestă acțiune antihipotensivă marcată și în hipotensiunea provocată de șocul hemoragic [9, 27, 28]. Rezultatele acestor lucrări au demonstrat că fenilefrina, administrată i/v unimomentan în doză de 0.1 mg/kg corp în șocul hemoragic, comparativ cu derivații izotiureici, are un efect antihipotensiv mult mai slab. Astfel, dacă în condiții normotensive izoturonul și fenilefrina au aproape aceeași intensitate a efectului hipertensiv, atunci în condițiile șocului hemoragic intensitatea efectului hipertensiv diferă evident: variația procentuală a PA față de cea înregistrată în minutul 30 după șoc este de +100% pentru izoturon și de + 58% pentru fenilefrină. Aceste modificări ale acțiunii antihipotensive, după părerea autorilor, pot fi condiționate de micșorarea sensibilității receptorilor alfa 1-adrenergici față de medicament în condițiile acidozei metabolice provocate de șoc.

Izoturonul, după cum consideră Ghicavii V.I. (1987), are acțiune musculotropă și asupra venelor, fapt care poate fi explicat prin creșterea presiunii venoase centrale și prin modificările semnalate la nivelul microcirculației asupra vaselor de capacitanță.

Rezultatele obținute demonstrează că efectul antihipotensiv al difeturului, imediat după administrare în șocul hemoragic, este cauzat atât de creșterea debitului cardiac, cât și de mărirea rezistenței periferice vasculare, iar la 30 minute după injectarea substanței este datorat numai creșterii rezistenței periferice vasculare, însoțite chiar de o diminuare a debitului cardiac [9]. Difeturul nu a modificat semnificativ volumul central de sânge circulant. Medicamentul provoacă bradicardie, însă aceste modificări nu au semnificație statistică.

După cum menționează Booke M. și colab. (1995), administrarea S-etilizotiuroniului în sepsis restabilește complet indicii hemodinamici.

Deoarece tratamentul șocului (traumatic, hemoragic) de cele mai multe ori începe în teren sau unități puțin specializate, ar fi bine-venită administrarea intramusculară sau rectală a difeturului în astfel de situații, deoarece aceste medicamente au avantaje față de multe preparate cu acțiune antihipotensivă, folosite actualmente în practica medicală. Tratamentul cu izoturon și difetur al potențialelor victime ale șocului trebuie să debuteze la locul accidentului, deoarece acțiunea acestor medicamente ameliorează parametrii hemodinamicii sistemice, nu provoacă acidoză metabolică, posedă acțiune hipotermică, antihipoxică, analgezică și pot fi administrate pe diferite căi. Răspunsul terapeutic al acestor preparate asociate cu substituenți de volum plasmatic și cardiostimulante moderate ar putea constitui un element de bază în tratamentul șocului [17].

Considerentele menționate deschid noi posibilități pentru a mari PA în hipotensiunea arterială acută, provocată de intervenții chirurgicale, traume, hemoragii și stări de șoc.

Cele expuse permit de a recomanda izoturonul sau difeturul în situațiile de supradozare a vasodilatatoarelor (benzohexoni, fentolamină, prazosin) sau de a administra ganglioblocantele sau adrenoblocantele concomitent cu una din substanțele antihipotensive cercetate, în tratamentul complex al șocului [9, 24, 28].

De menționat faptul că izoturonul restabilește valorile PA în hipotensiunea arterială acută provocată de vasodilatatoarele cu diverse mecanisme de acțiune. Pe baza acestor rezultate Muhin E.A. și coaut. (1979) presupuneau că mecanismul antihipotensiv de acțiune a izoturonului nu este legat de stimularea structurilor adrenergice, dar este cauzat de acțiunea sa directă asupra musculaturii netede vasculare. Cercetările efectuate de Spasov A.A. (1975, 1977) au demonstrat că acțiunea constrictoare a izoturonului asupra musculaturii netede vasculare este dependentă de influxul ionilor de calciu.

Studiul acțiunii derivaților izotiureici asupra statutului funcțional al inimii izolate de șobolan a arătat că acești derivați posedă efect inotrop pozitiv [8, 9]. Darciuc V.V. și al. au stabilit că stimularea maximă a capacității inotrope a miocardului a fost exercitată de difetur în minutul 30, când presiunea sistolică a ventriculului stâng depășea cu 25% nivelul de control. Este semnificativ faptul că în perioada de stimulare, destul de lungă (70 min), s-a constatat o stabilitate pronunțată a nivelului presiunii intraventriculare. Autorii menționează că efectul coronarodilatator al difeturului se manifestă mai târziu, spre deosebire de cel al derivaților tiazolidinici, însă are o durată mai lungă de acțiune. Ameliorarea și adâncirea relaxării diastolice, caracteristică difeturului, poate servi ca o precondiție favorabilă în adaptarea inimii la situațiile cu reducerea întoarcerii venoase spre atriul drept, cum ar fi micșorarea critică a presiunii arteriale, hipovolemiile de orice origine.

Este demonstrat, de asemenea, că derivații izotiureici posedă acțiune antihipoxantă; efectul apare rapid și se menține timp de o oră după administrarea i/v a substanței medicamentoase [17, 2].

Din cele menționate anterior rezultă că derivații izotiureici cu lanț scurt de hidrocarbură și cei ce conțin

fosfor posedă acțiune miotropă evidentă asupra musculaturii netede a vaselor sanguine și a altor organe. Deoarece derivații izotiureici capătă în ultimul timp, datorită noilor proprietăți avantajoase descrise, o utilizare tot mai largă în practica medicală, iar succintele rezultate obținute anterior în descrierea mecanismului de acțiune nu permit întru totul de a lămuri mecanismul deplin, a apărut ca scop efectuarea unor cercetări speciale în studierea aprofundată a modului de acțiune și posibilele mecanisme de acțiune a compușilor izotiureici și alchilzotiureici asupra activității contractile a musculaturii netede [18, 19, 20].

Studierea *in vitro* [18, 19, 20] a derivaților izotiureici (izoturon, difetur) pe segmente de intestin izolat demonstrează că acești derivați stimulează contractilitatea intestinală pe fundal de blocare a receptorilor colinergici cu atropină (10-6M) și pirenzepină (10-6M). Activitatea contractilă și motilitatea intestinală nu se modifică după administrarea derivaților izotiureici pe fundal de blocare a receptorilor histaminici H1 cu suprastină (10-6M). Aceste rezultate demonstrează că stimularea contractilității segmentului de intestin izolat de către derivații izotiureici nu se realizează prin receptorii colinergici sau histaminergici, ci prin alte mecanisme sau datorită acțiunii directe musculotrope.

Un șir de studii [1, 12, 13, 14, 16] demonstrează că derivații izotiureici, inhibând NO-sintetaza inductibilă, micșorează astfel eliberarea monoxidului de azot.

Ulterior s-a relevat că izoturonul și difeturul pe inele de aortă izolată de șobolan atât deendotelizate, cât și cu endoteliul intact, nu dezvoltă de sine stătător vasoconstricția inelelor [18, 19, 20]. Stratu E și al. menționează că izoturonul și difeturul posibil nu acționează direct asupra unor receptori specifici, responsabili de contracția musculaturii netede a aortei de șobolan.

Experimente similare pe artere umane recoltate din diferite regiuni topografice: arterele femurală, renală, uterină, ramificări ale arterei pulmonare au dat rezultate analogice, ceea ce a permis de a exclude existența acestora, care ar putea avea sediul în alte regiuni vasculare. Din cele expuse rezultă că derivații izotiureici nu acționează pe situsuri specifice.

Stratu E. și colab. (2000) au demonstrat că utilizarea izoturonului în platoul contracției induse de fenilefrină sporește vasoconstricția inelelor de aortă cu 155% față de prima vasoconstricție adrenergică. Prin urmare, izoturonul potențează considerabil efectele vasoconstrictoare ale fenilefrinei. Administrarea carbocolului (10-5M) în platoul de contracție produs de fenilefrină a permis să se constate că colinomimeticul a indus relaxarea inelelor intacte până la valori care au constituit 41,6% din contracția produsă de fenilefrină, determinând astfel starea funcțională a endoteliului vascular. Pretratarea inelelor aortale cu izoturon (10-4M) cu 15 minute până la administrarea repetată de fenilefrină și administrarea carbocolului în platoul obținut prin administrarea acestei asocieri (izoturon-fenilefrină) nu a mai determinat relaxarea inelelor. Autorii menționează că efectele relaxante ale carbocolului au fost antagonizate de izoturon. Aceste rezultate au permis să se conchidă că izoturonul abolește activitatea factorului relaxant de origine endotelială, verigă indispensabilă în promovarea vasodilatației la aplicarea colinomimeticilor.

V. Furchgot și J.V. Zawadzki (1980) au demonstrat că în lipsa endoteliului denudat musculatura netedă nu se relaxează la aplicarea de acetilcolină, sugerând ideea că EDRF (NO) este implicat în relaxarea produsă de remediu m-colinomimetic. În cazul stimulării sintezei de NO, indusă de acetilcolină, adenzina poate relaxa cu intensitate diferită arterele mari, arteriolele și chiar unele vene (V. Moncada et al., 1991).

Ghicavii V., Stratu E., Todiraș M. (2000) au făcut o comparație între izoturon și L-arginină (10⁻⁵M) (donator fiziologic de NO), relatând că administrarea L-argininei nu manifestă efecte vasorelaxante, acestea fiind obținute la administrarea L-argininei în lipsa izoturonului. Astfel, relevă autorii, aminoacidul L-arginina nu a relaxat inelele aortale în prezența izoturonului, fapt care confirmă o dată în plus că izoturonul inhibă sinteza de NO [2]. Autorii au demonstrat că administrarea izoturonului pe fundal de asocieri medicamentoase (fentolamină+fenilefrină sau prazosin+fenilefrină), vasoconstricția atinge 155% din contracția în control. Aceste date relevă că efectul vasoconstrictor în scară e condiționat de modificări enzimatică sau posibil de reorganizare a receptorilor ce apar în urma administrării izoturonului, deoarece pe fundalul acestuia adrenomimeticul își reia activitatea chiar și în condiții de blocare a receptorilor specifici.

Alte date recente demonstrează că angiotenzina II (10⁶M) administrată pe fundal de izoturon realizează vasoconstricție cu 170,8% mai sporită comparativ cu valorile primei contracții angiotensinice (Stratu E., 2001). La utilizarea serotoninei (10⁵M) pe fundal de izoturon s-a obținut un efect vasoconstrictor de 171,37% în comparație cu prima contracție serotoninergică. Așadar, rezultă că izoturonul pe inele izolate de aortă de șobolan potențează reactivitatea vasculară angiotensinică și cea serotoninergică (Stratu E., 2001).

Analizând rezultatele obținute, putem conchide că derivații izotiureici acționează posibil ca agoniști ai receptorilor a₂-adrenergici, blocând astfel canalele de potasiu cu creșterea concomitentă a influxului de calciu extracelular. Nu este exclus faptul că aceste substanțe ar putea exercita și o acțiune directă de blocare a canalelor K⁺-ATP-dependente. Se presupune, de asemenea, că acțiunea inhibitoare a acestor derivați asupra

NO-sintetazei inductibile, cât și cea de potențare a reactivității angiotensinice și serotoninergice ar putea fi, de asemenea, semnificativă la desfășurarea efectelor vasoconstrictoare ale lor, să zicem, prin modularea activității simpatice, și anume a receptorilor α_2 -adrenergici. Această ipoteză este confirmată de unele cercetări recente [1, 11, 12, 13, 15], care au arătat relația dintre NO-sintetază și receptorii α_2 -adrenergici.

Astfel, G.I. Gușuică (2001) a demonstrat că în sindromul de debit cardiac scăzut din perioada postoperatorie la pacienții care au suportat intervenție chirurgicală pe cord deschis, izoturonul în doză de 20 și 30 mg i/v în jet posedă acțiune stimulatorie asupra tonusului arterial și venos, asupra contractilității miocardului, măbind debitul cardiac și ameliorând indicii hemodinamici. (Materialele Conferinței științifice “Realizările farmacologiei naționale în perioada 1971-2001”, Chișinău, 2001, p. 47-48).

O cercetare aparte a derivaților izotiureici o constituie studiul modificărilor fluxului sangvin și a reactivității vasculare la nivelul arterei uterine cu miom uterin și contribuția izoturonului în redresarea acestora [7]. Rezultatele obținute de acest grup de autori au demonstrat că în urma tratamentului miomului uterin cu supozitoare ce conțineau izoturon s-a constatat o micșorare a fluxului sangvin local în artera uterină, fapt confirmat prin înregistrarea Dopplerometriei. La 24 ore de la administrarea preparatului indicele pulsatil al arterei a crescut cu 56.7%, indicele de rezistență s-a mărit cu 21.3%, iar raportul sistolo-diastolic s-a majorat cu 21%. După sistarea tratamentului (4-7 zile, 24 ore de la aplicarea ultimului supozitor) valorile fluxului sangvin în artera uterină s-au mărit cu mult. Indicele pulsatil și indicele de rezistență au crescut cu circa 64.5 % și respectiv cu 40.9% comparativ cu indicii obținuți la începutul utilizării izoturonului. Raportul sistolo-diastolic s-a majorat cu 45.5%. Cardaniuc C. menționează că în 87% cazuri s-a obținut stoparea hemoragiei uterine. Autoarea concluzionează că reducerea fluxului de sânge, însoțită de constricția vaselor, a jucat un rol important în stoparea hemoragiilor uterine patologice [7].

Derivații izotiureici sunt remedii noi, originale și efective, care posedă acțiune hipertensivă (antihipertensivă) sau acțiune hipotensivă (antihipertensivă). Efectul antihipertensiv se mentine pe fundal de blocare a alfa adrenoreceptorilor, canalelor de calciu, ganglioplegicelor. În șocul hemoragic aceste remedii acționează benefic asupra parametrilor hemodinamicii sistemice.

Derivații izotiureici potențază semnificativ efectele vasoconstrictoare ale adrenomimeticilor serotoninice, angiotensinei, clorurii de potasiu prin sensibilizarea receptorilor respectivi sau reducerea conținutului de NO datorită inhibării NO-sintetazei și antagonizează efectele vasodilatatoare ale carbocului și L-argininei (E. Stratu, V. Ghicavii și al., 2000).

În baza celor expuse considerăm că derivații izotiureici constituie un grup de medicamente cu acțiune specifică asupra sistemului cardiovascular, care prin efectul lor se deosebesc considerabil de medicația antihipotensivă folosită actualmente în practica medicală.

Așadar, hipotensiunea arterială reprezintă una din complicațiile unui șir de procese patologice și afecțiuni însoțite de modificări semnificative ale hemodinamicii sistemice și organice, microcirculației și nivelului de oxigenare a organismului.

Materialele bibliografice utilizate în acest articol prezintă interes nu numai din punctul de vedere al explicării mecanismelor dereglărilor hemodinamice într-o anumită situație (intervenție chirurgicală și perioada postoperatorie după circulația extracorporeală) însoțită de hipotensiune arterială, ci și sub aspectul elaborării unei noi modalități de tratament și corecție a dereglărilor hemodinamice și metabolice care au loc în aceste situații. Prevenirea și tratamentul hipotensiunii arteriale, precum și combaterea dereglărilor hemodinamice și echilibrului hidroelectrolitic, acido-bazic și nivelului de oxigenare a organismului în stările de urgență cu insuficiență vasculară pronunțată prezintă o problemă dificilă. Aceasta poate fi rezolvată într-o anumită măsură atât prin studiul noilor modalități de utilizare a preparatelor farmacologice amintite, cât și prin elaborarea preparatelor vasopresoare noi, lipsite de efectele nefavorabile sus-numite, și în același timp eficiente atât la utilizarea lor de sine stătătoare, cât și în combinație cu alte substanțe medicamentoase. Elaborarea acestui tip de substanțe reprezintă una din căile de perspectivă ale farmacoterapiei, care ar asigura majorarea semnificativă a posibilităților de influență medicamentoasă asupra organismului, obținerea unui efect terapeutic selectiv mai pronunțat, optimizarea principiilor de acordare eficientă a asistenței de urgență în stările de insuficiență vasculară acută și realizarea stabilității hemodinamice și metabolice a organismului.

Bibliografie selectivă

1. Arkovitz M.S., Wiepe I.P. et al., *Selective inhibition of the inductible isoform of nitric oxide synthase prevents pulmonary transvascular flux during acute endotoxemia*, Joournal of pediatric Surgery, 1996 V.3, N 8, p.1009-1015.
2. Booke M., Hinder, Traber L.D. et al., *S-ethylizothourea a nonamino acid inhibitor of nitric oxide synthase, reverses septic vasodilatation in sheep*./ Shock, 1995, V.4, N#4, p. 274-281.
3. Brevet de invenție. MD.185, C2 „Metodă de tratament al șocului”.
4. Brevet de invenție. MD.253, C2 „Remediu cu acțiune antihipertensivă”; „Izoturon”.

5. Brevet de invenție. MD.1138, C2 „Izopropilfosfat-S-izopropilizotiuroniu (profetur) substanță cu acțiune hipertensivă”.
6. Brevet de invenție. MD.1223, C2 „Aplicarea dimetilfosfatului de S- metilizotiuroniu în calitate de substanță vasoconstrictoare și preparat farmaceutic de bază”.
7. Cardaniuc C., Friptu V., Todiraș M. și al., *Utilizarea bromurii de S- etilizotiuroniu în tratamentul hemoragiilor uterine patologice asociate miomului uterin*. Materialele conferinței științifico-practice: Medicamentul de la idee la farmacie, 2004, p. 24-29.
8. Darcuic V.V., Ghicavii V.I., Cobet V., *Profeturul (LL+35) - un nou medicament cu proprietăți cardiotrope*. Curierul medical, Chișinău, №5, 1997, p. 25-28.
9. Darcuic V.V., *Optimizarea corecției dereglărilor hemodinamice și metabolice cu derivați izotiureici și tiazolidinici în stările patologice cu hipotensiune arterială acută*. Autoref. disert. de doc. habilitat în științe medicale, Chișinău, 1998.
10. Fastier F.N., *Structure-activity relationships of amidine derivatives*. Pharmacology rev. 1962, V.14, N 1, p. 31-90.
11. Furchgott R.F., Zawadzki, *The obligatory role of endotelial smooth muscle by acetylcholine*. Nature, 1980, 288, p. 373-376.
12. Garvey E P., Oplinger J.A. et al., *Potent and selective inhibition of human nitric oxid synthases inhibition by nonamino acid isothioureas*. Journal of Biological Chemistry, 1994, V. 269, 43, p. 26669-76.
13. Harada S., Imaizumi T. et al., *Arginine vasopressin attenuates phenylephrine- induced forearm vasoconstriction in men.*, Clinical Science, 1991, V.81 (6), p. 733-737.
14. Meng X., Ao L., Brow J. M. et al., *Nitric oxide synthases in rat involved in cardiac contractile dysfunction in a rat model of endotoxemia without shock // Shock.*, 1997, V.7, N2, p. 111-118.
15. Muraki, Fugii E. et al., *Effect of ethylisothiourea a puritative inhibition of inductible nitric oxide synthases, on mouse skin vascular permeability*. Japanese journal of Pharmacology, 1996, V.70 (3), p. 269-271.
16. Stratu E., *Modul de acțiune a izoturonului asupra inelelor de aortă izolată de șobolan*. Materialele Congresului Fiziologilor din Moldova, Chișinău, 1999, p.158.
17. Мухин Е.А., Гикавый В.И., Парий Б.И., *Гипертензивные средства*, Кишинёв, 1983, с. 196.
18. Stratu E., Ghicavii, Todiraș M., *Contribuții la mecanismul de acțiune a Izoturonului*. Conferința anuală medicamentoasă a USMF “N. Testemițanu”, Chișinău, 1999.
19. Stratu E., Ghicavii, Todiraș M., *Noi argumente referitoare la mecanismul de acțiune al derivaților izotiureici*. Probleme medico-biologice și fundamentale, Chișinău, 2000, nr. 1, p.182.
20. Stratu E., *Particularitățile de acțiune a izoturonului în reactivitatea vasculară angiotenzinică și serotoninică*. Materialele Conferinței științifice “Realizările farmacologice naționale în perioada 1971-2001”, Chișinău, 2001, p. 61-65.
21. Stratu E., *Efectele izoturonului în reactivitatea vasculară la angiotenzina II*. Materialele Conferinței științifice “Realizările farmacologice naționale în perioada 1971-2001”, Chișinău, 2001, p. 66.
22. Бакуля М.Ф., *Фармакологическая регуляция жизнедеятельности организма*. Тез., докл. к конф., 1997, с. 280-285.
23. Гикавый В.И., *Влияние этирона и его комбинации с гексонием на кислородный режим организма*. Автореферат дис. канд. мед. Наук, Кишинёв, 1971, с. 23.
24. Гикавый В.И. и соавт., *Влияние изотурона и его комбинации с ганглиоблокаторами и альфа-адреноблокаторами на системную гемодинамику при травматическом шоке*. Фармакология, N 5, 1986, с. 76-80.
25. Овсяников В.Г., *Нарушение кровообращения при анафилактическом шоке*. Автореферат дис. канд. мед. Наук, Ростов-на-Дону, 1977, с. 31.
26. Овсяников В.Г., *Влияние этирона на системную гемодинамику и микроциркуляцию при анафилактическом шоке*. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1978, с.2, с. 44-47.
27. Гикавый В.И., *Фармакологическая коррекция баланса при острых артериальных гипотензиях*. Автореферат дис. канд. мед. наук, Л. 1987, с. 35
28. Гикавый В.И., Ершова И.Н., Мухин Е.А., *Влияние изотурона и его комбинации с ганглиоблокаторами на системную гемодинамику при травматическом шоке*. // Фармакология и токсикология, 1986, № 5, с. 76-80.

Summary

The problem of regulation of vascular tonus during long time was in attention of medical representatives of the sciences clinical and fundamentall - teoretic. Actually the treatment of the diseases and pathologic conditions accompanied by increase of the blood pressure includes a big arsenal of hypotensive drugs with diverse mechanisme of action, which can usually decrease the blood pressure till to the optimal range. More modest are the success in the treatment of acute arterial hipotension what appear in many pathologic conditions and cardio-vascular affections.