

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris
CZU: 615.225+615.31

COREȚCHI IANOȘ

**INOFENSIVITATEA ȘI ASPECTE FARMACOLOGICE
ALE IZOPROPILFOSFIT-S-IZOPROPILIZOTIURONIULUI**

314.01 FARMACOLOGIE ȘI FARMACOLOGIE CLINICĂ

**Autoreferatul
tezei de doctor în științe medicale**

CHIȘINĂU, 2014

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de farmacologie și farmacologie clinică a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Conducător științific:

GHICAVÎI Victor, membru corespondent al AȘM, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar.

Referenți oficiali:

NECHIFOR Mihai, doctor în medicină, profesor universitar, șef al disciplinei de Farmacologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, România

VIȘNEVSCHI Anatolie, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Componenta consiliului științific specializat:

GONCIAR Veaceslav, **președinte**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

STRATU Ecaterina, **secretar științific**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

STEPANIUC Gheorghe, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Ucraina

COJOCARU Victor, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

BACINSCHI Nicolae, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

BAXAN Ludmila, doctor în științe medicale

DAVID Ludmila, doctor în științe medicale

Susținerea va avea loc la „19” decembrie 2014 la ora 14.00, în ședința Consiliului științific specializat D 50 314.01-01 din cadrul Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (or. Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165).

Teza de doctor în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și la pagina web a C.N.A.A. (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la „7” noiembrie 2014.

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

Stratu Ecaterina, doctor în științe medicale, conferențiar universitar _____

Conducător științific,

Ghicavîi Victor, membru corespondent al AȘM,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar _____

Autor,

Corețchi Ianoș _____

REPERE CONCEPTUALE ALE LUCRĂRII

Actualitatea temei. Hipotensiunile arteriale acute ocupă un loc important în structura maladiilor aparatului cardiovascular. Ele pot să se dezvolte și în urma diverselor traumatisme, intervenții chirurgicale, stări de șoc (cardiogen, hemoragic, septic etc.), intoxicații, inclusiv cu substanțe medicamentoase, ultimele necesitând o abordare deosebită, ajustată la particularitățile acțiunii substanței hipotensive (ganglioblocante, adrenoblocante, deprimante ale sistemului nervos central, inhibitoare ale enzimei de conversie etc.) [22].

În Republica Moldova, în anul 2012, mortalitatea cauzată de maladiile aparatului circulator a constituit 641,6 la 100 mii locuitori, incidența acestor maladii fiind de 3238 la 100 mii locuitori, iar incidența traumatismelor și intoxicațiilor – 3160,4 cazuri la 100 mii locuitori [1].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. Problema tratamentului hipotensiunilor arteriale acute rămâne a fi una actuală, deoarece predomină incidența înaltă, pericolul iminent pentru viața pacientului și dificultățile managementului lor [22]. Substanțele vasoconstrictoare „tradiționale” (adrenomimetice, peptide vasoactive ș.a.), frecvent utilizate în tratamentul și profilaxia hipotensiunilor arteriale acute, nu întotdeauna pot restabili nivelul TA, circulația sanguină și corija dereglările metabolice, manifestând în același timp un șir de dezavantaje și reacții adverse, ca: durata scurtă de acțiune și, în consecință, necesitatea administrării repetate intravenoase sau în perfuzii, dereglează circulația tisulară, provoacă acidoză metabolică, hiperglicemie, hipoxie și aritmii, măresc consumul oxigenului de către organism, sunt inefficiente atât în condițiile acidozei metabolice, cât și pe fundalul hipotensiunilor induse de unele medicamente cu proprietăți alfa-adrenoblocante etc. [17, 24]. Toate acestea limitează semnificativ utilizarea lor, ceea ce pune problema cercetării și elaborării unor noi medicamente antihipotensive, cu noi mecanisme de acțiune. Cercetările efectuate la Catedra de farmacologie și farmacologie clinică a IP USMF „Nicolae Testemițanu” [8] au demonstrat că noile substanțe vasoconstrictoare musculotrope – derivații izotioureici și alchilizotioureici (izoturon, difetur, metiferon) – posedă proprietăți antihipotensive (hipertensive) pronunțate și de durată lungă la administrarea unimomentană pe diferite căi (i.v., i.m. și per os), atât în condiții obișnuite, cât și pe fundal de blocare a ganglionilor vegetativi și alfa-adrenoreceptorilor, reduc consumul oxigenului de către organism, nu provoacă aritmii, dereglări ale metabolismului și echilibrului acido-bazic, posedă acțiune hipoglicemică, măresc rezistența organismului la acțiunea toxică a oxigenului hiperbaric, au proprietăți radioprotectoare etc.

Screening-ul farmacologic a demonstrat că un alt derivat alchilizotioureic – izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu (profetur) – posedă proprietăți vasoconstrictoare musculotrope [9].

Scopul lucrării: cercetarea inofensivității și proprietăților farmacologice ale derivatului nou alchilizotiureic – izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu (profetur).

Obiectivele lucrării:

1. Cercetarea inofensivității izopropilfosfit-S-izopropilizotiuronului prin determinarea toxicității acute și cronice, feto- și embriotoxicității.
2. Studierea efectelor hipertensive ale izopropilfosfit-S-izopropilizotiuronului.
3. Determinarea influenței preparatului asupra principalilor indici ai hemodinamicii sistemice.
4. Evidențierea acțiunii antihipertensive a profeturului în hipotensiunile arteriale acute modelate experimental.
5. Influența izopropilfosfit-S-izopropilizotiuronului asupra circulației tisulare (microcirculației).
6. Determinarea acțiunii profeturului asupra consumului oxigenului de către organism și regimului de oxigenare a sângelui.
7. Elucidarea acțiunii izopropilfosfit-S-izopropilizotiuronului asupra echilibrelor acido-bazice și electrolitice.

Metodologia cercetării. Studiul efectuat a fost unul preclinic (farmacologic și toxicologic). Cercetările experimentale ale inofensivității și ale proprietăților farmacologice au fost efectuate în conformitate cu recomandările metodice actuale [16]. Cercetarea pe animale s-a efectuat în mod aleatoriu. Datele obținute în cadrul experimentelor au fost prelucrate statistic. Suportul metodologic a fost asigurat prin lucrările de reper [13, 15, 16, 25].

Noutatea și originalitatea științifică. În premieră a fost cercetat izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu (profetur) – o substanță medicamentoasă nouă din șirul derivaților alchilizotiureici hipertensivi. Au fost obținute date cu privire la inofensivitatea și acțiunea lui vasoconstrictoare, influența asupra parametrilor hemodinamicii sistemice, microcirculației, consumului de oxigen al organismului, gradului de oxigenare a sângelui arterial și venos, echilibrelor acido-bazice și electrolitice în condiții de normo- și hipotensiune arterială experimentală medicamentoasă.

Problema științifică importantă soluționată constă în fundamentarea științifică a inofensivității și eficacității farmacologice ale unui derivat alchilizotiureic nou cu acțiuni hipertensivă și antihipertensivă – izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu (profetur) –, ce contribuie la sporirea arsenalului de substanțe vasoconstrictoare antihipertensive cu acțiune de lungă durată la administrarea unimomentană, posibile utilizării în diverse stări patologice însoțite de hipotensiune arterială acută. În asociere cu alte medicamente neurotrope, această substanță

crează posibilitatea reglării farmacologice raționale a tonusului vascular, cu un nivel optimal al tensiunii arteriale sistemice și cu stabilizarea hemodinamică și metabolică a organismului.

Semnificația teoretică. În baza rezultatelor cercetărilor pe animale de laborator, s-a determinat că izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul este inofensiv. La administrarea unimomentană, profeturul manifestă acțiuni hipertensivă și antihipertensivă pronunțate și de durată, înlăturând dereglările hemodinamicii sistemice, microcirculatorii și ale consumului de oxigen, provocate de remediile medicamentoase hipotensive neurotrope (hexametoniu, azametoniu, fentolamină, prazosin). Utilizarea combinată a profeturului și remediilor ganglioblocante asigură majorarea și stabilizarea valorilor tensiunii arteriale cu păstrarea concomitentă a acțiunii protectoare împotriva reflexelor patologice cardiovasculare.

Valoarea aplicativă a lucrării. Profeturul poate fi utilizat pentru acordarea asistenței de urgență, prevenirea și tratamentul dereglărilor hemodinamice și metabolice în hipotensiunile arteriale acute, cât și pentru protejarea sistemului cardiovascular față de reflexele patologice în intervențiile chirurgicale și/sau în alte manipulări traumatizante din regiunile zonelor reflexogene. Astfel, se va majora arsenalul de medicamente cu acțiune vasoconstrictoare antihipertensivă de lungă durată, accesibile pe diverse căi de administrare.

Rezultatele științifice principiale înaintate spre susținere:

1. Izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul (profeturul) este un derivat original nou alchilzotiureic, inofensiv, cu acțiune vasoconstrictoare hipertensivă și antihipertensivă pronunțată și de lungă durată la administrarea unimomentană.
2. Izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul mărește și stabilizează nivelul TA în hipotensiunile arteriale acute experimentale, înlătură sau ameliorează dereglările hemodinamicii sistemice și ale microcirculației, regimului de oxigenare și echilibrului acido-bazic a organismului.
3. Profeturul nu influențează proprietățile specifice de blocare a ganglionilor vegetativi ale ganglioplegicelor și mărește semnificativ posibilitățile de utilizare adecvată a lor în funcție de caracterul și intensitatea dereglărilor hemodinamicii sistemice, regionale și a regimului de oxigenare a organismului.
4. Utilizarea combinată a profeturului cu ganglioplegicele constituie o metodă de protejare a sistemului cardiovascular, cu prevenirea dereglărilor hemodinamice și metabolice provocate de reflexele patologice care apar în intervențiile chirurgicale și/sau în alte manipulări traumatizante din regiunile reflexogene.
5. Profeturul în asociere cu ganglioblocantele face posibilă reglarea farmacologică rațională a tonusului vascular, cu un nivel optim al TA sistemice și cu stabilizarea hemodinamică și metabolică a organismului în diferite stări și procese patologice.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetării au fost implementate în procesul didactic la Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, Catedra de farmacologie și farmacie clinică și Catedrele de anesteziologie și terapie intensivă ale IP USMF „Nicolae Testemițanu” în compartimentele „Medicamentele hipertensive”, „Medicamentele de urgență în stările alergice, de șoc (traumatic, hipovolemic), intoxicații medicamentoase etc.”.

Aprobarea rezultatelor lucrării. Materialele lucrării au fost comunicate și discutate la: Conferința științifică anuală a IP USMF „Nicolae Testemițanu” (2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014); The 3-rd international Medical Congress for students and Young Doctors. Chișinău, 2010; Conferințele științifico-practice de specialitate din cadrul Expoziției Internaționale Specializate „MoldMEDIZIN & MoldDent”, 2010, 2011; Научно-практическая конференция с международным участием «Клинической фармакологии в Республике Беларусь – 25 лет», Минск, 2010; II Конгресс Международного общества фундаментальных и клинических фармакологов и фармацевтов стран СНГ. Moscova, 2010; Конгресс «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО», Moscova, 2012, 2014; Sesiunea a XIX-a a zilelor uniunii medicale balcanice și Congresul al II-lea în medicina de urgență din Republica Moldova, Chișinău, 2013; Expozițiile „Euroinvent” (2011, 2014), „Proinvent” (2012), „Infinvent” (2013).

Teza a fost discutată și aprobată la ședința Catedrei de farmacologie și farmacologie clinică (proces-verbal nr. 20 din 19.05.2014) și a Seminarului Științific de profil „Farmacologie și farmacologie clinică”(proces-verbal nr. 3 din 13.06.2014).

Publicații. La subiectul tezei au fost publicate 25 lucrări științifice, dintre care 5 fără coautori. S-au obținut topul inovațiilor (2009) și un brevet de invenție (2013).

Sumarul compartimentelor tezei. Lucrarea conține 121 pagini dactilografiate și include: introducere, reviu literaturii, materiale și metode de cercetare, 2 capitole cu rezultate proprii, sinteza acestora, concluzii, recomandări practice, bibliografie (275 titluri), anexe. Materialul ilustrativ este prezentat prin 24 figuri și 19 tabele.

Cuvintele-cheie: izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu (profetur), derivat alchilizotioureic, hipotensiune arterială acută, acțiune antihipertensivă, acțiune hipertensivă, microcirculație.

CONȚINUTUL TEZEI

1. DERIVAȚII IZOTIOUREICI ȘI ALCHILIZOTIOUREICI – O NOUĂ MODALITATE DE CORIJARE A HIPOTENSIUNILOR ARTERIALE ACUTE. REVIUL LITERATURII

În acest capitol se face o analiză a datelor literaturii de specialitate referitoare la particularitățile utilizării substanțelor vasoconstrictoare în profilaxia și tratamentul hipotensiunii arteriale acute, cât și la caracteristica farmacologică a derivaților izotioureici și alchilizotioureici antihipotensivi. Sunt evidențiate avantajele, dezavantajele și specificul utilizării remediilor antihipotensive vasoconstrictoare. În baza dezavantajelor medicamentelor antihipotensive existente (durata scurtă de acțiune și, ca urmare, necesitatea administrării repetate sau în perfuzie, dereglarea hemodinamicii, microcirculației și metabolismului la utilizarea lor, ineficacitatea într-un șir de stări particulare), este argumentată necesitatea elaborării și implementării noilor medicamente antihipotensive vasoconstrictoare, cu eficiență înaltă și inofensivitate marcată.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE. INOFENSIVITATEA IZOPROPILFOSFIT-S-IZOPROPILIZOTIURONIULUI

2.1. Materiale și metode de cercetare

2.1.1. Metoda de determinare a inofensivității substanțelor biologice active

Pentru evaluarea inofensivității izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului (profeturului) s-a recurs la cercetarea acțiunii toxice generale și toxicității reproductive: determinarea dozelor letale (minimă, medie și maximă); determinarea sensibilității organelor și sistemelor funcționale față de profetur; studierea dozodependenței efectelor toxice și a acțiunii embriotoxice și teratogene a substanței.

Toxicitatea acută a profeturului s-a cercetat prin administrarea unimomentană intraperitoneală a substanței la două specii de animale – șobolani (96) și șoareci (72).

Pentru cercetarea inofensivității profeturului la administrarea cronică au fost incluși 20 șobolani albi, cu vârsta de 3-4 luni și masa corporală de 180-260 grame. La primul lot (10 șobolani) s-a administrat profetur în doza medie terapeutică, recomandată pentru utilizare (20 mg/kg), iar lotul 2 (10 șobolani) a servit în calitate de control. Preparatul studiat a fost administrat intraperitoneal, zilnic, în decurs de 30 zile. Pe parcursul studiului, animalele au fost supuse observărilor zilnice, iar la finele experienței s-au apreciat macro- și microscopic organele interne și s-a colectat sânge pentru analiza biochimică (AlAT, AsAT, fosfataza alcalină, ureea, bilirubina totală, glucoza, colesterolul total, proteina totală, albumina).

Toxicitatea reproductivă a substanței, conform recomandărilor respective, a fost cercetată prin administrarea zilnică intraperitoneală la șobolani, de la prima la a 19-a zi de gestație, în două doze – 20 mg/kg (egală cu doza medie terapeutică preconizată pentru utilizare) și 60 mg/kg, dizolvată în 2 ml ser fiziologic. Animalelor din lotul de control li s-a administrat același volum de excipient. În perioada cercetării, starea și comportamentul animalelor au fost supravegheate zilnic, iar o dată la 7 zile – cântărite. La a 20-a zi de gestație, animalele au fost eutanasiate. În calitate de indici ai embriotoxicității au servit: mortalitatea embrionilor în perioadele de pre- și postimplantare, malformațiile de dezvoltare, reținerea generală a dezvoltării feților.

2.1.2. Metoda de cercetare a parametrilor de bază ai hemodinamicii sistemice

Acțiunile hipertensivă și antihipotensivă ale profeturului au fost cercetate la 52 pisici anesteziate (sol. uretan de 30%, 1-1,2 g/kg) și la 27 șobolani masculi neanesteziați. Derivatul izotioureic a fost administrat la pisici în doza de 5 mg/kg și 10 mg/kg, iar la șobolani – 20 mg/kg. Pentru modelarea hipotensiunii arteriale s-au utilizat hexametoniu (10 mg/kg la pisici și 20 mg/kg la șobolani), azametoniu (3 mg/kg la pisici), fentolamină și prazosin (1 mg/kg la șobolani). Pe parcursul experiențelor au fost înregistrate tensiunea arterială, frecvența contracțiilor cardiace și frecvența respirației.

Acțiunea profeturului (5 mg/kg), hexametonului (10 mg/kg) și asocierii lor asupra hemodinamicii sistemice a fost cercetată prin metoda termodiluției [11] la pisici. S-au determinat tensiunea arterială (TA), tensiunea venoasă centrală (TV), frecvența contracțiilor cardiace (FCC), minut-volumul circulator (MVC), volumul sanguin circulant (VSC), volumul sistolic (VS), lucrul ventriculului stâng (LVS), rezistența vasculară periferică (RVP), viteza liniară a circuitului sanguin pe porțiunea atriul drept – aorta (VL), numărul circulațiilor sanguine complete (NCS) și timpul unei circulații sanguine complete (TC).

2.1.3. Metoda de cercetare a reflexelor cardiovasculare

Caracterul acțiunii profeturului în blocada ganglionară a fost studiat experimental pe un lot de 7 pisici (1,5-4 kg) anesteziate cu uretan (1-1,2 g/kg, intraperitoneal). La pisici s-au determinat valorile inițiale ale TA, apoi cele obținute la excitarea nervilor ischiatic și vag. Ulterior s-a administrat intravenos azametoniu (3 mg/kg) și s-a determinat gradul de blocare a ganglionilor vegetativi. Consecutiv, s-a administrat profeturul (intravenos, 10 mg/kg) și iarăși s-a determinat valoarea TA până și după excitarea nervilor respectivi.

2.1.4. Metoda de cercetare a microcirculației

Microcirculația a fost cercetată prin microscopia vitală și analiza microfotografiilor vaselor terminale [23]. Ca obiect de studiu au servit vasele mezoapendixului. Experiențele pentru

determinarea acțiunii profeturului asupra microcirculației au fost efectuate la șobolani masculi, anesteziati prin administrarea intramusculară a soluției de tiopental sodic de 5% (100-150 mg/kg). Acțiunea profeturului s-a determinat atât prin aplicarea directă a 3-4 picături soluție de diferite concentrații (1:5000, 1:500) pe obiectul cercetat, cât și prin administrarea intravenoasă unimomentană în doză de 20 mg/kg, în condiții obișnuite și pe fundalul acțiunii hexametonului (20 mg/kg, intravenos). La derularea experimentelor au fost apreciate numărul și tipul vaselor funcționale (arteriole, metarteriole, capilare, venule), diametrul lor, particularitățile circulației sanguine în diverse sectoare ale patului microcirculator (modul de mișcare în ele a elementelor figurate ale sângelui și plasmiei), frecvența și caracterul reacțiilor vasomotorii, valoarea presiunii arteriale.

2.1.5. Determinarea consumului de oxigen de către organism

Acțiunea profeturului (izopropilfosfit-S-izopropilizotiuronului) asupra consumului oxigenului de către organism [25] a fost cercetată cu utilizarea aparatului lui S.V. Miropolskii pe 40 șobolani divizați în 4 loturi, cărora li s-au administrat intraperitoneal: lotul I (de control) – 3 ml sol. fiziologică NaCl; lotul II – profetur în doza de 20 mg/kg; lotul III – hexametoniu, 20 mg/kg; lotul IV – profetur, 20 mg/kg, în asociere cu hexametoniu, 20 mg/kg.

2.1.6. Metoda de determinare a gradului de oxigenare a sângelui arterial și venos

Acțiunea substanțelor cercetate asupra oxigenării sângelui arterial și venos a fost studiată la 24 pisici anesteziate cu uretan în condiții de respirație cu aer atmosferic. Primul lot a servit pentru determinarea modificării concentrației oxihemoglobinei sângelui arterial și venos sub influența profeturului, administrat în doza de 5 mg/kg. La animalele din lotul II s-a studiat acțiunea asocierii profeturului, în aceeași doză, cu hexametoniu administrat în doza de 10 mg/kg. Oxihemoglobina a fost determinată prin metoda oxihemometriei – metodă fotometrică de determinare a saturării sângelui cu oxigen, bazată pe particularitățile spectrale ale oxihemoglobinei [12], cu ajutorul oxihemometrului combinat 057M. Probele sângelui arterial și venos (în volum de 0,5 ml) au fost colectate din aortă și, respectiv, din vena cavă posterioară. În baza datelor obținute, s-au calculat diferența artero-venoasă a oxihemoglobinei și coeficientul de utilizare a oxigenului pe porțiunea aorta – vena cavă posterioară.

2.1.7. Metoda de cercetare a echilibrelor gazos, acido-bazic și electrolitic sanguin

Influența profeturului în doza de 20 mg/kg și asocierii sale cu hexametoniu (20 mg/kg) asupra parametrilor echilibrelor gazos, acido-bazic și electrolitic sanguini a fost cercetată la 14 șobolani anesteziati prin administrarea intraperitoneală a sol. 2,5% tiopental sodic în doza de 30-50 mg/kg. Probele sanguine venoase și arteriale, în volum de 0,2 ml, au fost colectate prin catetere plasate în aortă și în vena cavă posterioară. Cu ajutorul analizatorului de gaze și

electroliti sanguini IRMA TRUpoint Blood Analysis System și cu utilizarea cartușelor tip CC și BG, în prealabil calibrate, s-au înregistrat următorii indici: pH, pCO₂ (presiunea parțială a dioxidului de carbon), pO₂ (presiunea parțială a oxigenului), Na⁺, K⁺, iCa (concentrația calciului ionizat), Hct (hematocritul), HCO³⁻ (concentrația anionului hidrocarbonat), TCO₂ (cantitatea totală a CO₂), BEb (excesul de baze sanguin), BEecf (excesul de baze în lichidul extracelular), O₂SAT (concentrația oxihemoglobinei), tHb (hemoglobina totală).

2.1.8. Metode de prelucrare statistică a rezultatelor obținute

Valorile indicilor, înregistrate pe parcursul desfășurării cercetării, au fost prelucrate statistic cu utilizarea metodei probit-analizei, calcularea parametrilor seriei variative, mediei aritmetice (M), erorii medii (m) și a erorii standard a erorii medii [15]. Semnificația statistică (p) în interiorul lotului și între loturi s-a calculat după criteriul t-Student. Calculele statistice s-au efectuat cu utilizarea softului statistic. Deosebirile valorilor medii au fost considerate semnificative când $p \leq 0,05$.

2.2. Inofensivitatea izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului

2.2.1. Toxicitatea acută a izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului

Pentru cercetarea toxicității acute a profeturului, inițial au fost determinate dozele maximă tolerată (DMT, cea mai mare doză de substanță la care nu a decedat nici un animal din lot) și letală absolută (DL₁₀₀, cea mai mică doză de substanță la care au decedat toate animalele din lot).

DMT a profeturului pentru șobolani a constituit 275 mg/kg, iar la șoareci – 475 mg/kg. DL₁₀₀ pentru șobolani a fost de 450 mg/kg, pentru șoareci – 650 mg/kg. Ulterior, pentru determinarea LD₅₀, s-au administrat următoarele succesiuni de doze: 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450 mg/kg la șobolani și 475, 500, 525, 575, 625, 650 mg/kg la șoareci.

În baza rezultatelor obținute s-a calculat LD₅₀. Astfel, LD₅₀ pentru profetur a constituit 569,24 mg/kg la șoareci și 352,3 mg/kg la șobolani [5].

2.2.2. Toxicitatea cronică a izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului

La cercetarea toxicității cronice, administrarea intraperitoneală zilnică a profeturului pe parcursul a 30 zile nu s-a soldat cu decese. Modificări esențiale în comportamentul animalelor, în utilizarea apei și alimentelor, în evoluția greutateii corporale în lotul cercetat comparativ cu lotul de control în dinamică nu s-au evidențiat. La examinarea macroscopică a organelor interne nu s-au depistat modificări patologice [5]. Nu s-au înregistrat devieri semnificative la compararea indicelui masa organului/masa corpului în lotul cu administrarea derivatului izotioureic cu cel din lotul de control. Analiza biochimică a sângelui șobolanilor din lotul supus cercetării nu a prezentat deosebiri statistic semnificative față de lotul de control [5].

2.2.3. Feto- și embriotoxicitatea izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului

La cercetarea acțiunii embriotoxice a profeturului administrat intraperitoneal la șobolani, adaosul ponderal la femelele gestante nu a înregistrat careva diferențe statistic semnificative între loturile cercetate (20 și 60 mg/kg) și control. În toate loturile supuse studiului, la a 20-a zi de gestație dereglări în dezvoltarea embrionilor nu s-au determinat [5].

Nu au fost depistate deosebiri semnificative nici în datele privind numărul de feți per femelă, acesta fiind de $12,8 \pm 1,5$ în lotul la care profeturul s-a administrat în doza de 20 mg/kg, $12,8 \pm 1,7$ la administrarea profeturului în doza de 60 mg/kg și $12,7 \pm 1,9$ în lotul martor. Cazurile de mortalitate a feților au fost unice – 3,02% în lotul la care profeturul s-a administrat în doza de 20 mg/kg, 4% la administrarea substanței în doza de 60 mg/kg și 4,1% în lotul de control. Deosebirile dintre loturi în ceea ce privește mortalitatea în perioadele de preimplantare și postimplantare nu au fost semnificative statistic. Rezultatele cercetării denotă că profeturul nu prezintă potențial embrio- și fetotoxic la animalele de laborator și, probabil, va fi inofensiv și în cazul administrării lui femeilor gravide în doză terapeutică, fapt care necesită efectuarea cercetărilor respective în clinică [5].

3. INFLUENȚA IZOPROPILFOSFIT-S-IZOPROPILIZOTIURONIULUI ASUPRA HEMODINAMICII SISTEMICE ȘI MICROCIRCULAȚIEI

3.1. Acțiunea specifică hipertensivă a profeturului

Cercetările efectuate au demonstrat că la administrarea unimomentană la diferite specii de animale în condiții de normotensiune arterială derivatul alchilizotiureic izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu posedă acțiune hipertensivă pronunțată și de lungă durată [7].

La administrarea unimomentană intravenoasă a profeturului în doza de 5 mg/kg la pisici, tensiunea arterială sistolică a crescut de la valoarea inițială de $120 \pm 7,8$ mmHg până la $167,9 \pm 4,6$ mmHg (+39,9%) la a 2-a minută după administrare, durata acțiunii hipertensive depășind 60 minute.

Acțiunea hipertensivă a profeturului administrat în doza de 10 mg/kg intravenos la pisici este mai pronunțată decât în doza de 5 mg/kg. Astfel, derivatul cercetat a determinat, la a 2-a minută după utilizare, creșterea TA până la 181 ± 8 mmHg, sau cu 59,61% față de valoarea inițială ($113,4 \pm 7,05$ mmHg). În acest caz, durata acțiunii hipertensive a depășit 120 minute.

Comparând acțiunea hipertensivă a diferitor doze de profetur la administrarea intravenoasă s-a determinat că aceasta este dozodependentă. Astfel, TA a înregistrat o creștere mai pronunțată la administrarea derivatului cercetat în doza de 10 mg/kg, comparativ cu doza de 5 mg/kg. Durata acțiunii hipertensive a fost mai mare la utilizarea profeturului în doza de 10 mg/kg. În

această doză, izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul a determinat și o micșorare mai importantă a FCC.

Acțiunea hipertensivă a derivatului alchilizotioureic a fost demonstrată și la șobolani. Administrarea unimomentană intravenoasă a profeturului în doza de 20 mg/kg a determinat creșterea tensiunii arteriale cu 25% față de valoarea predecesoare deja la prima minută, durata efectului hipertensiv fiind mai mare de 60 min. S-a determinat că evoluția acțiunii hipertensive a profeturului la șobolani este mai stabilă decât la pisici, deși intensitatea acțiunii nu s-a dovedit a fi atât de spectaculoasă în primele minute după administrarea derivatului izotioureic. Acest fapt poate fi explicat de sensibilitatea diferită față de substanța cercetată a speciilor de animale incluse în cercetare și de influența anesteziei (prezentă la pisici și absentă la șobolani).

3.2. Acțiunea antihipotensivă a izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului

Rezultatele cercetării acțiunii antihipotensive a izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului în diferite tipuri de hipotensiuni arteriale experimentale, provocate prin denervarea farmacologică a vaselor cu ganglioblocante (hexametoniu, azametoniu), alfa-adrenoblocante neselective (fentolamină) și selective (prazosin) la diferite specii de animale (șobolani și pisici), au demonstrat că substanța cercetată, administrată unimomentan intravenos, restabilește și stabilizează valorile tensiunii arteriale pe o perioadă îndelungată (mai mult de o oră) [6]. S-a determinat că utilizarea combinată a azametonului cu substanța vasoconstrictoare profetur extinde posibilitățile de aplicare a acțiunii specifice ganglioblocante în profilaxia dezvoltării reacțiilor cardiovasculare nedorite, presoare și depresoare, cu înlăturarea concomitentă a hipotensiunii arteriale.

La prima etapă s-a cercetat acțiunea antihipotensivă a profeturului (20 mg/kg) în hipotensiunea medicamentoasă experimentală, indusă prin administrarea hexametonului (20 mg/kg), fentolaminei (1 mg/kg) și prazosinului (1 mg/kg) la 19 șobolani.

Valoarea inițială a tensiunii arteriale în experiențele pentru determinarea acțiunii antihipotensive a profeturului pe fundalul utilizării remediilor hipotensive neurotrope la șobolani a fost în limitele de $106,4 \pm 2$ – $109,7 \pm 3$.

Profeturul utilizat pe fundalul hipotensiunii arteriale provocate cu hexametoniu a mărit tensiunea arterială cu 70-80%. Pe fundalul blocării neselective a alfa-adrenoreceptorilor cu fentolamină, derivatul alchilizotioureic a determinat o creștere semnificativă a valorilor TA – cu 41-54%. În hipotensiunea provocată prin blocarea selectivă a alfa₁-adrenoreceptorilor cu prazosin, utilizarea izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului a sporit semnificativ valorile TA – cu 54% față de valoarea predecesoare chiar la primul minut după administrare. În această serie

de experimente s-a determinat cel mai înalt nivel de stabilizare a valorilor TA, cu oscilații în limitele 120,7 – 125,2 mmHg.

Variațiile 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 și, consecutiv, prin micșorarea sintezei factorului endotelial de relaxare (NO), deplasează echilibrul în direcția creșterii tonusului vascular de către substanțele constrictoare – noradrenalină, adrenalină, angiotensine, endoteline ș.a.. Hexametonul, acționând la nivelul ganglionilor vegetativi, nu creează obstacole la nivelul mușchiului neted vascular în promovarea vasoconstricției de către profetur, acțiunea sa antihipotensivă în acest caz fiind de intensitate maximă. Fentolamina și prazosinul, blocând neselectiv sau selectiv alfa-adrenoreceptorii vasculari, împiedică, total sau parțial, acțiunea vasoconstrictoare a catecolaminelor endogene. Corespunzător, acțiunea antihipotensivă a profeturului este de intensitate medie în cazul utilizării pe fundal de hipotensiune provocată de prazosin și de intensitate minimă – în cea provocată de fentolamină.

La pisici, administrarea intravenoasă a hexametonului în doza de 10 mg/kg a dus la scăderea TA cu 60,9%, sau până la $43,9 \pm 6,2$ mmHg, comparativ cu valoarea inițială de $112,2 \pm 7,6$ mmHg. Administrarea profeturului în doza de 10 mg/kg a majorat TA cu 135,5-141%.

La cercetarea caracterului influenței profeturului asupra acțiunii ganglioblocante a azametonului s-a demonstrat că azametonul își păstrează efectul de blocare a ganglionilor vegetativi și după stabilizarea valorilor TA prin administrarea profeturului. Izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu majorează și stabilizează TA fără a diminua acțiunea protectoare a ganglioblocantelor referitor la reflexele patologice cardiovasculare. Administrarea unimomentană a profeturului pe fundalul acțiunii azametonului restabilește, pe o perioadă îndelungată (mai mult de o oră), valorile TA, cu păstrarea concomitentă a acțiunii ganglioblocante specifice a azametonului, care se manifestă prin lipsa modificărilor parametrilor respectivi la excitarea sistemului nervos vegetativ și somatic – blocada ganglionară fără hipotensiune cu profetur [2].

Rezultatele experiențelor efectuate au demonstrat că izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu posedă acțiune antihipotensivă exprimată și de durată lungă în diferite tipuri de hipotensiune arterială provocată de remediile hipotensive neurotrope [6]. Este remarcabil faptul că derivatul alchilizotioureic este eficient și pe fundal de blocare a receptorilor alfa-adrenergici, atunci când medicamentele vasoconstrictoare „tradiționale” sunt ineficiente.

3.3. Influența izopropilfosfit-S-izopropilzotiuroniului asupra hemodinamicii sistemice

Este cunoscut faptul că valoarea tensiunii arteriale reflectă corelația dintre rezistența vasculară periferică, debitul cardiac și volumul sanguin circulant [20]. Influența profeturului asupra acestor parametri nu era elucidată, dar cunoașterea acestora este importantă pentru explicarea mecanismelor de majorare a tensiunii arteriale atât în condiții obișnuite, cât și pe fundalul hipotensiunii arteriale acute.

Administrarea intravenoasă unimomentană a profeturului a determinat o creștere pronunțată a TA, însoțită de creșterea RVP, MVC și TV, cu micșorarea concomitentă a FCC. Gradul de exprimare și durata creșterii TA au fost determinate de majorarea pronunțată a RVP și mai puțin pronunțată, în special la a 2-a și a 15-a minută, a MVC. În același timp, se determină mărirea lucrului ventriculului stâng. Numărul circulațiilor sanguine complete nu s-a modificat semnificativ, probabil, ca urmare a majorării volumului sanguin circulant [7].

Este evident că acțiunea hipertensivă a derivatului alchilizotiureic are o origine complexă, fiind determinată de creșterea atât a rezistenței vasculare periferice, cât și a debitului cardiac. Valoarea creșterii rezistenței vasculare periferice a fost mai modestă la a 2-a minută după administrare și a devenit mai semnificativă începând cu a 15-a minută, atingând maximum (cu 29,65% mai mare decât valoarea inițială) la a 60-a minută. În același timp, majorarea minut-volumului circulator a avut o importanță mai mare pentru creșterea tensiunii arteriale în fazele inițiale ale experimentelor – la a 2-a și a 15-a minută după administrarea profeturului, când acesta depășea valorile inițiale cu 19,6% și, respectiv, cu 23,7%. Mărirea minut-volumului circulator a fost determinată în special de majorarea volumului sanguin circulant și, ca urmare, a volumului sistolic. La majorarea volumului sistolic contribuie mărirea duratei de umplere diastolică a ventriculelor, care se dezvoltă ca urmare a micșorării FCC, având o importanță mai mare în special la a 2-a minută după administrare, și creșterea tensiunii venoase centrale, care favorizează majorarea returului venos [7].

Micșorarea FCC sub acțiunea izopropilfosfit-S-izopropilzotiuroniului ar putea fi de origine reflectorie. La baza acesteia, probabil, se află intensificarea tonusului nervului vag ca urmare a excitării baroreceptorilor din arcul aortei și din zona sino-carotidiană, în urma creșterii volumului sistolic. Această creștere poate fi determinată și de acțiunea inotrop pozitivă a profeturului, care ar putea să se dezvolte ca urmare a intensificării influxului ionilor de calciu în cardiomiocite. Mărirea sub acțiunea profeturului a rezistenței vasculare periferice (fapt ce reflectă mărirea tonusului vaselor rezistive), a volumului sanguin circulant și a tensiunii venoase centrale (reflectă mărirea tonusului vaselor de capacitanță) denotă acțiunea lui vasoconstrictoare musculotropă.

Ținând seama de caracterul acțiunii derivatului alchilzotiureic asupra principalilor parametri ai hemodinamicii sistemice, putem concluziona că acesta mărește tensiunea arterială și rezistența vasculară periferică fără a determina dereglări ale circulației sanguine, iar majorând debitul cardiac, contribuie la ameliorarea perfuziei tisulare.

La pisici anesteziate s-a cercetat acțiunea profeturului administrat intravenos unimomentan în doza de 5 mg/kg, asupra parametrilor principali ai hemodinamicii sistemice la utilizarea pe fundalul hipotensiunii arteriale hexametonice (10 mg/kg). Administrarea intravenoasă a hexametonului în doza de 10 mg/kg a determinat modificări vădite ale indicilor hemodinamicii sistemice manifestate prin scăderea pronunțată a valorilor tensiunii arteriale, minut-volumului circulator și a rezistenței vasculare periferice. Astfel, la a 2-a minută după administrarea hexametonului, valorile MVC s-au micșorat cu 16% față de cele inițiale. Concomitent, s-a remarcat scăderea valorilor RVP – cu 71% față de cele inițiale [7].

Micșorarea MVC s-a dezvoltat în urma scăderii returului venos, a umplerii diastolice a cordului și, consecutiv, a volumului sistolic. Corespunzător, s-a modificat și lucrul ventriculului stâng, acesta micșorându-se, la a 2-a minută după administrarea ganglioblocantului, până la 43,5% din valoarea inițială. Un alt factor care ar putea duce la micșorarea lucrului ventriculului stâng este micșorarea postsarcinii, determinată de scăderea RVP și, respectiv, a tensiunii arteriale. Diminuarea gradientului de presiune dintre vasele arteriale și cele venoase duce la micșorarea vitezei liniare a fluxului sanguin, care ulterior, în urma scăderii volumului sanguin circulant, cauzează descreșterea întoarcerii venoase și, respectiv, a umplerii diastolice ventriculare, fapt exprimat prin reducerea volumului sistolic.

Astfel, în baza rezultatelor obținute, putem conchide că la baza micșorării tensiunii arteriale provocate de acțiunea hexametonului stă scăderea minut-volumului circulator, determinată de diminuarea returului venos. Un rol important are și scăderea rezistenței vasculare periferice.

Administrarea profeturului (5 mg/kg) pe fundalul acțiunii hexametonului s-a soldat cu restabilirea valorilor tensiunii arteriale. Astfel, la a 2-a minută după administrarea unimomentană a derivatului alchilzotiureic, aceasta depășea cu 94% valoarea anterioară. Majorarea tensiunii arteriale determinată de profetur a fost stabilă și s-a menținut la un nivel aproape constant pe întreaga perioadă de desfășurare a experimentelor. Comparând acțiunea antihipotensivă a profeturului cu cea a adrenomimeticelor, putem trage concluzia că derivatul izotiureic menține TA la un nivel stabil, posedă durată lungă de acțiune și nu necesită administrare repetată, pe când substanțele adrenergice antihipotensive, pentru menținerea unui nivel adecvat al TA, necesită administrare repetată sau în perfuzie. Creșterea tensiunii arteriale, determinată de profetur pe fundalul acțiunii hexametonului, a fost condiționată aproape exclusiv de creșterea rezistenței

vasculare periferice. Valoarea acestui indice după administrarea profeturului o depășea cu 128% pe cea obținută pe fundalul ganglioblocantului și era 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 utilizării asociate cu hexametoniu acest indice a sporit mai semnificativ [7]. Fenomenul 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. În această serie de experimente profeturul nu a restabilit nivelul inițial al MVC.

Corespunzător cu MVC, s-a modificat și volumul sistolic. 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 ne semnificativă. 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 sanguin circulant. Umplerea diastolică a cordului și returul venos nu s-au majorat, deoarece sporirea VSC nu a fost însoțită de creșterea vitezei fluxului sanguin. La a 2-a minută după administrarea profeturului pe fundalul acțiunii ganglioblocantului s-a determinat sporirea lucrului ventriculului stâng de aproximativ 2 ori, comparativ cu valoarea lui anterioară. Treptat, acest indice s-a micșorat, fiind chiar mai mic decât valoarea inițială. Fenomenul poate fi explicat prin scăderea RVP, MVC și creșterea FCC spre finele experimentelor.

Așadar, în hipotensiunea arterială experimentală provocată prin denervarea farmacologică a vaselor cu hexametoniu, profeturul a restabilit valoarea tensiunii arteriale și a menținut-o la un nivel stabil pe o durată lungă (mai mult de 60 minute). Restabilirea valorilor tensiunii arteriale pe fundalul blocării ganglionare este determinată de modificările hemodinamicii sistemice, manifestate 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 decât valorile inițiale [7].

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

3.4. Influența izopropilfosfit-S-izopropilzotiuroniului, hexametonului și asocierii lor asupra microcirculației

Se cunoaște că parametrii principali ai hemodinamicii sistemice (tensiunea arterială, debitul cardiac, rezistența vasculară periferică ș.a.) sunt determinați într-o mare măsură de starea funcțională a patului microcirculator. Pentru analiza acțiunii profeturului asupra parametrilor principali ai hemodinamicii sistemice în condiții obișnuite și pe fundalul hipotensiunii arteriale acute experimentale s-a recurs la cercetarea influenței sale asupra microcirculației în vasele terminale ale mezoappendixului [3].

În urma analizei experimentelor de cercetare a acțiunii profeturului asupra microcirculației [3], au fost determinate anumite legități generale:

1. Profeturul constrictă vasele patului microcirculator indiferent de calea de administrare (topică sau intravenoasă).
2. Profeturul constrictă vasele patului microcirculator la aplicarea în diluția de 1:500, pe când în diluția de 1:5000 nu determină vasoconstricție.
3. Fenomene de tahifilaxie la aplicarea repetată a profeturului nu s-au determinat.
4. Vasoconstricția indusă de profetur este reversibilă, diametrul vaselor restabilindu-se după spălare (în cazul aplicării locale) sau spre sfârșitul acțiunii derivatului cercetat (în cazul administrării intravenoase).
5. Pe fundalul hipotensiunii arteriale acute, indusă de hexametoniu, sensibilitatea vaselor arteriale ale patului microcirculator față de profetur a crescut evident, fapt demonstrat prin dezvoltarea vasoconstricției la aplicarea soluției de profetur deja în diluția de 1:5000.
6. Pe fundalul utilizării profeturului, fluxul sanguin devine rapid și laminar.

La compararea rezultatelor experimentelor de cercetare a acțiunii profeturului asupra hemodinamicii sistemice și microcirculației, în condiții obișnuite și pe fundalul de hipotensiunii arteriale acute, s-a determinat că modificările microcirculației corelează cu cele ale hemodinamicii sistemice, ceea ce permite, într-o oarecare măsură, analiza mecanismelor de bază ale dezvoltării acestora.

Astfel, la utilizarea combinată a profeturului și ganglioblocantelor, valorile tensiunii arteriale cresc și se stabilizează, cu evitarea variațiilor rapide ale diametrului vaselor patului microcirculator și, consecutiv, a modificărilor evidente ale perfuziei tisulare. Concomitent, se determină păstrarea proprietăților ganglioblocante.

4. INFLUENȚA PROFETURULUI ASUPRA REGIMULUI DE OXIGENARE, ECHILIBRELOR ACIDO-BAZIC ȘI ELECTROLITIC

Multe remedii medicamentoase vasopresoare, utilizate în tratamentul hipotensiunilor arteriale acute, măresc consumul oxigenului de către organism și provoacă dereglări ale echilibrului acido-bazic [24, 26]. Utilizarea acestora poate duce la intensificarea proceselor metabolice ale organismului, cu epuizarea rapidă a rezervelor energetice, producerea exagerată și acumularea metaboliților toxici, care au o influență nefastă asupra evoluției proceselor și stărilor patologice respective. În acest context, acțiunea izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului asupra hemodinamicii sistemice și microcirculației în hipotensiunea arterială acută necesită cercetări suplimentare prin investigarea influenței sale asupra regimului de oxigenare a organismului și indicilor echilibrului acido-bazic

4.1. Influența izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului asupra regimului de oxigenare

4.1.1. Influența izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului asupra consumului de oxigen

Modificările parametrilor echilibrelor gazos, acido-bazic și electrolitic sanguini, cauzate de izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului, se explică prin acțiunea sa atât asupra indicilor hemodinamici, cât și asupra metabolismului tisular.

Generalizând rezultatele experimentelor de cercetare a acțiunii profeturului asupra consumului de oxigen al organismului și oxigenării sângelui arterial și venos, se poate conchide că derivatul izotioureic micșorează consumul oxigenului de către organism [4].

Cercetând modificarea consumului oxigenului de către organism pe fundalul hipotensiunii arteriale acute experimentale, s-a determinat că hexametonul manifestă acțiune bifazică asupra acestui indice. Inițial, se determină majorarea consumului de oxigen; probabil, ca urmare a mecanismelor compensatorii ce se declanșează în urma modificărilor hemodinamice sub acțiunea ganglioblocantului [19]. În faza a doua (după 30 min. de la administrarea preparatului) a avut loc micșorarea consumului de oxigen. Acest fenomen poate fi cauzat de diminuarea metabolismului tisular, ca urmare a excesului produșilor metabolici toxici, acumulați consecutiv modificărilor hemodinamice, microcirculatorii și hipoxiei circulatorii (diminuarea vitezei fluxului sanguin și creșterea duratei de contact a sângelui cu țesuturile).

Utilizarea combinată a profeturului și ganglioblocantului a determinat micșorarea pronunțată a consumului oxigenului de către organism, cu o durată de peste 2 ore. Este remarcabil faptul că derivatul izotioureic a înlăturat prima fază de creștere a consumului de oxigen, înregistrată la utilizarea izolată a hexametonului [4].

Reducerea consumului de oxigen de către organism, fără modificări grave în respirația tisulară a organelor de importanță vitală, poate fi explicată prin acțiunea sedativă a derivaților izotioureici, abilitatea lor de a diminua activitatea motorie și activitatea glandei tiroide [14].

4.1.2 Modificarea oxigenării sanguine sub acțiunea izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului

Izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul, administrat unimomentan la diferite specii de animale (pisici și șobolani), micșorează conținutul oxihemoglobinei sângelui venos, crește diferența artero-venoasă și coeficientul de utilizare a oxigenului pe porțiunea aortă-venă cavă posterioară atât în condiții obișnuite, cât și la asocierea lui cu hexametoniul [4]. Aceste schimbări se pot produce ca urmare a modificărilor ce au loc în fluxul sanguin și în metabolismul tisular sub acțiunea derivatului izotioureic [14].

Cercetând acțiunea profeturului asupra concentrației oxihemoglobinei sângelui arterial și venos și presiunii parțiale a gazelor sanguine, s-a determinat că substanța cercetată mărește pO_2 , concentrația oxihemoglobinei și micșorează pCO_2 în sângele arterial. În sângele venos are loc micșorarea pO_2 , concentrației oxihemoglobinei și mărirea pCO_2 .

Creșterea pO_2 a sângelui arterial corelează cu evoluția saturației cu oxigen a hemoglobinei. De rând cu micșorarea pCO_2 în sângele arterial, aceasta reflectă modificările respiratorii (creșterea amplitudinii mișcărilor respiratorii cu sporirea consecutivă a gradului de oxigenare sanguină și de difuzare a CO_2 din sânge în aerul alveolar) și ale hemodinamicii pulmonare (creșterea presiunii pulmonare de perfuzie și a fluxului sanguin pulmonar), determinate de profetur. Creșterea pO_2 în sângele arterial poate fi explicată și prin deplasarea spre stânga a curbei de disociere a oxihemoglobinei, ca urmare a scăderii concentrației ionilor de hidrogen. Aceasta din urmă este determinată de majorarea difuziunii din sânge în aerul alveolar a CO_2 . În țesuturi, creșterea concentrației CO_2 și, consecutiv, a ionilor de hidrogen deplasează curba de disociere a oxihemoglobinei spre dreapta și facilitează cedarea oxigenului țesuturilor [21]. Acest fenomen poate explica micșorarea saturației oxihemoglobinei venoase, determinată de profetur.

Scăderea pO_2 și, consecutiv, a concentrației oxihemoglobinei sângelui venos sub acțiunea profeturului poate fi explicată și prin influența derivatului cercetat asupra respirației mitocondriale și prin modificarea afinității hemoglobinei față de oxigen. Cunoșcând rolul NO în inhibarea respirației mitocondriale, izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul – un inhibitor al NOS – poate modula consumul tisular al oxigenului. Datorită interacțiunilor dintre NO, hemoglobină și O_2 , modificarea sintezei oxidului nitric de către derivatul alchilizotioureic poate modula și gradul de disociere al oxihemoglobinei.

Pe fundalul hipotensiunii arteriale experimentale, provocată cu hexametoniu în doza de 10 mg/kg la pisici, s-a determinat mărirea concentrației oxihemoglobinei în sângele arterial și micșorarea ei în cel venos [4]. Concomitent, s-a determinat și majorarea diferenței arterio-venoase a oxihemoglobinei și a coeficientului de utilizare a oxigenului. Creșterea oxigenării sângelui arterial ar putea fi cauzată de scăderea rezistenței căilor respiratorii la fluxul de aer, consecutivă blocării ganglionilor nervului vag și diminuării tonusului mușchilor bronșici, care s-a manifestat prin creșterea amplitudinii mișcărilor respiratorii. Modificările presiunii parțiale a gazelor sanguine pot fi explicate prin schimbările în hemodinamica sistemică, declanșate la administrarea hexametonului [17]. Astfel, odată cu scăderea debitului cardiac, diferența dintre indicii sângelui arterial și venos a crescut. $p\text{CO}_2$ în sângele arterial s-a micșorat deoarece în hipotensiunea arterială acută, indusă de hexametoniu, are loc diminuarea vitezei fluxului sanguin în circulația pulmonară, fapt care contribuie la prelungirea timpului de aflare a sângelui în capilarele pulmonare și, în consecință, o cantitate mai mare de CO_2 difundează din sânge în aerul alveolar. Hipercapnia și hipoxia venoasă se dezvoltă ca urmare a sporirii acceptării CO_2 și, respectiv, a donării O_2 pentru o unitate de sânge ce traversează capilarele țesuturilor periferice hipoperfuzate și titrării unei anumite cantități de bicarbonat de către acizii organici produși în urma hipoxiei circulatorii.

La restabilirea hemodinamicii sistemice cu profetur pe fundalul hipotensiunii arteriale acute hexametonice, modificările concentrației oxihemoglobinei sângelui venos, ale diferenței arterio-venoase a oxigenului și coeficientului de utilizare a oxigenului au fost mai puțin exprimate decât la utilizarea izolată a profeturului. Deci, după restabilirea de către derivatul izotioureic a valorilor tensiunii arteriale, micșorate de hexametoniu, consumul oxigenului de către țesuturile periferice nu se dereglează.

Micșorarea de către profetur a dereglărilor regimului de oxigenare a organismului, induse de către hexametoniu, poate fi determinată de un șir de fenomene: acțiunea sedativă a derivatului izotioureic, prezervarea acțiunii ganglioblocante după utilizarea profeturului, capacitatea derivatului cercetat de a restabili principalii parametri ai hemodinamicii sistemice și microcirculația, dereglate în hipotensiunea arterială acută, precum și de majorarea sensibilității adrenoreceptorilor față de catecolamine în aceste condiții [14].

4.2. Influența izopropilfosfit-S-izopropilzotiuroniului asupra echilibrelor acido-bazic și electrolitic

Remediile medicamentoase vasopresoare existente, utilizate în tratamentul hipotensiunilor arteriale acute, pot agrava dereglările echilibrului acido-bazic sau pot fi ineficiente în condițiile acidozei.

Substanța vasoconstrictoare izopropilfosfit-S-izopropilzotiuroniu, la utilizarea în condiții obișnuite, mărește valorile tensiunii arteriale, debitul cardiac și rezistența vasculară periferică, fără a deregla echilibrul acido-bazic. După administrarea derivatului alchilizotioureic, valorile pH în sângele arterial și venos s-au modificat nesemnificativ, rămânând în limitele normei. Concomitent, s-a înregistrat o scădere nesemnificativă a bicarbonatului în sângele arterial și venos, consecutivă scăderii pCO_2 și a cantității totale de CO_2 . Diminuarea concentrației HCO_3^- în sânge, sub influența derivatului cercetat, poate fi explicată și prin modificările hemodinamicii (mărirea tensiunii arteriale și a rezistenței vasculare periferice), care cauzează schimbări metabolice tisulare. Aceasta a determinat tendința de diminuare a excesului de baze plasmatic și a lichidului extracelular.

Influența profeturului asupra valorilor pH poate fi determinată de creșterea capacității sistemului tampon al hemoglobinei și de proprietățile fizico-chimice ale substanței cercetate. Majorarea hematocritului și conținutului total de hemoglobină în sângele arterial poate fi cauzată de mobilizarea rezervelor sanguine din depouri, ca rezultat al vasoconstricției. Sporirea cantității totale de hemoglobină în sângele arterial duce la creșterea capacității sistemului tampon al hemoglobinei. Profeturul, datorită prezenței în structura sa a grupării fosfit, ar putea fixa o anumită cantitate de ioni de hidrogen, preîntâmpinând dezvoltarea acidozei.

Hipotensiunea arterială acută, indusă de hexametoniu, se caracterizează prin dereglarea indicilor hemodinamicii sistemice (micșorarea tensiunii arteriale sistemice, minut-volumului circulator, rezistenței vasculare periferice etc.), microcirculației, regimului de oxigenare a organismului și echilibrului acido-bazic, care au drept consecință o scădere semnificativă a pH în sângele venos, a concentrației bicarbonatului în sângele arterial și venos, și a excesului de baze plasmatic și al lichidului extracelular. În același timp s-a determinat creșterea pCO_2 în sângele venos. Micșorarea debitului cardiac, însoțită de perfuzia insuficientă a țesuturilor și reducerea transportului de CO_2 către pulmoni, a determinat mărirea diferenței dintre pH-ul sângelui arterial și venos. Toate acestea indică dezvoltarea acidozei metabolice ca urmare a dereglărilor hemodinamicii sistemice, pulmonare și a hipoxiei tisulare hipocirculatorii. Este necesar de menționat că modificările echilibrului acido-bazic au fost înregistrate la a 10-a minută după provocarea hipotensiunii arteriale acute cu hexametoniu. Respectiv, la administrarea combinată, concomitentă sau consecutivă la un interval de timp scurt, a ganglioblocantului și derivatului alchilizotioureic, ele nu ar avea premise de dezvoltare, deoarece profeturul înlătură dereglările hemodinamicii sistemice, microcirculației și ale regimului de oxigenare, determinate de hexametoniu.

Această ipoteză poate fi confirmată prin rezultatele înregistrate la utilizarea ulterioară a derivatului cercetat după a 10-a minută de hipotensiune. Administrarea izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului în hipotensiunea arterială acută experimentală a fost însoțită de corectarea indicilor hemodinamicii sistemice și de diminuarea progresării dereglărilor echilibrului acido-bazic. Astfel, restabilirea indicilor hemodinamicii sistemice și înlăturarea dereglărilor circulației pulmonare au contribuit la ameliorarea perfuziei și oxigenării țesuturilor periferice și la intensificarea transportului produșilor metabolismului tisular (deficient pe fundalul hipotensiunii). Deși la a 15-a minută după administrarea profeturului se determină o tendință de scădere a valorilor pH, bicarbonatului, pCO_2 , excesului de baze sanguin și a lichidului extracelular, aceste modificări sunt ne semnificative și pot fi explicate prin dezvoltarea lentă a mecanismelor de compensare a acidozei metabolice după corectarea indicilor hemodinamicii sistemice, microcirculației și a regimului de oxigenare.

Derivatul izotioureic a determinat o diminuare ne semnificativă a concentrației Na^+ atât în sângele arterial, cât și în cel venos, aceasta menținându-se în limitele valorilor normale. Concentrația potasiului a crescut ne semnificativ în ambele fracții sanguine – în medie cu 7,3% la a 15-a minută și cu 20,9% la a 30-a minută în sângele venos față de 9,3% și respectiv 23,8% în cel arterial, comparativ cu valorile inițiale. Concentrația calciului ionizat în sângele arterial s-a micșorat la a 15-a minută cu 1% și la a 30-a minută – cu 0,56% față de valorile inițiale. În sângele venos valoarea calciului ionizat la a 15-a minută era cu 8,3% mai mică decât nivelul inițial, iar la a 30-a minută – cu 10,2%. La utilizarea profeturului în condiții obișnuite, scăderea concentrației calciului ionizat poate fi determinată de scăderea gradientului membranar electrochimic [18] și de mecanismul acțiunii derivaților izotioureici, care stimulează influxul calciului în mușchii netezi prin mecanisme independente de receptorii membranari [9].

Rezultatele obținute în cadrul experiențelor efectuate demonstrează că izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul, la administrarea unimomentană, posedă acțiune antihipotensivă exprimată și de durată lungă în diferite tipuri de hipotensiune arterială acută experimentală. Administrarea derivatului alchilizotioureic în hipotensiunea arterială acută experimentală corectează dereglările principalelor indici ai hemodinamicii sistemice, microcirculației, regimului de oxigenare a organismului, echilibrelor electrolitic și acido-bazic. Utilizarea combinată a profeturului și remediilor medicamentoase ganglioblocante contribuie la normalizarea indicilor hemodinamicii sistemice și microcirculației, cu păstrarea proprietăților specifice ganglioblocante. Cele relatate, precum și inofensivitatea înaltă a izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului permit recomandarea lui pentru cercetările ulterioare, în scopul implementării în practica clinică, fapt ce ar extinde posibilitățile de acordare a asistenței medicale.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale

1. Izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul (profeturul) este un nou derivat alchilizotioureic inofensiv, cu indicele terapeutic experimental (LD₅₀/ED₅₀) mai mare de 10, fără manifestări toxice generale la administrarea de lungă durată (30 zile) și nu posedă acțiune embrio- și fetotoxică. LD₅₀ a profeturului pentru șoareci este de 569,24 mg/kg, iar pentru șobolani – 352,3 mg/kg.
2. Izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul, având acțiuni hipertensivă și antihipotensivă musculotrope, la administrarea intravenoasă unimomentană la pisici (în doza de 5 și 10 mg/kg) și șobolani (în doza de 20 mg/kg), mărește semnificativ tensiunea arterială, stabil și durabil (până la 120 minute), în normotensiune și în diferite tipuri de hipotensiune arterială acută experimentală.
3. La administrarea intravenoasă unimomentană, acțiunea hipertensivă a profeturului este determinată de creșterea rezistenței vasculare periferice și minut-volumului circulator, ca urmare a sporirii volumului sistolic și volumului sângelui circulant. În hipotensiunea arterială acută experimentală, profeturul corijează dereglările hemodinamicii sistemice, microcirculației, regimului de oxigenare și ale echilibrului acido-bazic. Administrarea unimomentană a profeturului pe fundalul blocadei ganglionare, provocată cu hexametoniu, corijează dereglările hemodinamicii sistemice, determinate de ganglioblocant.
4. Administrat pe diferite căi (topică în diluție de 1:500, și intravenoasă în doza de 20 mg/kg), în condiții obișnuite și pe fundalul blocării ganglionilor vegetativi, profeturul exercită acțiune pronunțată asupra vaselor patului microcirculator al mezoapendixului la șobolani, exprimată prin majorarea tonusului arteriolelor și metarteriolelor, diminuarea numărului de capilare funcționale și prin mărirea vitezei fluxului sanguin. În condițiile denervării farmacologice (prin administrarea hexametonului), sensibilitatea vaselor patului microcirculator la profetur crește, atât la administrarea locală în diluție de 1:5000, cât și la cea intravenoasă.
5. Profeturul reduce consumul oxigenului de către organism, crește diferența arterio-venoasă a oxihemoglobinei și coeficientul de utilizare a oxigenului pe porțiunea aorta-vena cavă posterioară atât în condiții obișnuite, cât și la asocierea lui cu hexametoniu, nu provoacă dereglări în echilibrele acido-bazic și electrolitic, concomitent contribuind la sporirea activității sistemelor tampon a hemoglobinei și bicarbonat/acid carbonic.

6. Utilizat în hipotensiunea arterială acută, provocată cu hexametoniu, izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul înlătură faza de creștere a consumului oxigenului de către organism, indusă de ganglioblocant, mai puțin exprimat micșorează conținutul oxihemoglobinei în sângele venos, mărește diferența arterio-venoasă a oxihemoglobinei, comparativ cu utilizarea lui în condiții obișnuite, și înlătură dereglările echilibrului acido-bazic, cauzate de hipotensiunea arterială acută.
7. Izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul, stabilizând parametrii hemodinamicii sistemice și tisulare, nu influențează acțiunea specifică de blocare a ganglionilor vegetativi de către ganglioplegice.

Recomandări

1. Derivatul nou alchilizotioureic – izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul (profeturul) – cu acțiune hipertensivă (antihipotensivă) vasoconstrictoare musculotropă pronunțată și de durată la administrarea unimomentană poate fi utilizat în anesteziologie și reanimatologie, în terapia intensivă la diferite etape de acordare a asistenței medicale și pe diferite căi de administrare pentru prevenirea și tratamentul dereglărilor hemodinamice și metabolice în diverse tipuri de șoc, intoxicații și hemoragii însoțite de hipotensiuni arteriale acute.
2. Asocierea profeturului cu ganglioblocantele poate fi utilizată în intervențiile chirurgicale și/sau în alte manipulări traumatizante în zonele reflexogene, pentru protejarea sistemului cardiovascular de reflexele patologice și pentru menținerea TA la un nivel stabil.
3. Noua substanță medicamentoasă vasoconstrictoare antihipotensivă – izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul – va extinde arsenalul medicamentelor utilizate în tratamentul afecțiunilor și stărilor patologice însoțite de hipotensiune arterială acută și poate fi inclusă în compartimentele respective ale farmacologiei, farmacologiei clinice, anesteziologiei, reanimatologiei, terapiei intensive, medicinii de urgență, traumatologiei etc.

BIBLIOGRAFIE

1. Anuarul statistic al sistemului de sănătate din Moldova anul 2012 morbiditatea populației prin maladii specifice. Chișinău, 2013. 38 p.
2. Brevet de invenție. Ghicavii V., Corețchi I. Metoda de prevenire a reflexelor patologice în timpul manipulărilor operatorii. MD 675 (13) Y, MD, A61K 31/155 (2006.01). BOPI 9/2013, p. 25-26.
3. Corețchi I. Acțiunea asocierii profeturului cu hexametoniu asupra microcirculației. În: Curierul medical. Chișinău, 2012, nr. 4(328), p. 45-50. ISSN 1875-0666.
4. Corețchi I. Influența profeturului asupra regimului de oxigenare a organismului. În: Curierul medical. Chișinău, 2012, nr. 3(327), p. 406-409. ISSN 1875-0666.
5. Corețchi I. Inofensivitatea izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu. În: Curierul medical. Chișinău, 2012, nr. 6(330), p. 16-19. ISSN 1875-0666.
6. Corețchi I. Utilizarea asociată a profeturului cu preparate neurotrope. În: Curierul medical. Chișinău, 2012, nr. 2(326), p. 37-41. ISSN 1875-0666.
7. Ghicavii V., Corețchi I. Acțiunea profeturului asupra parametrilor principali ai hemodinamicii sistemice. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2014, nr. 1(52), p.45-50. ISSN 1729-8687.
8. Ghicavii V., Stratu E., Corețchi I. Use of the profetur in experimental arterial hypotension. In: Archives of the Balkan Medical Union. 2013, volume 48, Supplement 3, p. 459-461.
9. Stratu E. Analiza comparativă a acțiunii musculotrope a derivaților izotioureici. Autoreferatul tezei de d.ș.m., Chișinău, 2001, 23 p.
10. Todiraș M. Interrelațiile dintre factorii vasomotrici locali și rolul lor în reglarea tonusului vascular. Teza de dr. hab. în medicină. Chișinău, 2006. 224 p.
11. Ваньков Д.Е., Цибин Ю.Н. К определению минутного объема крови с помощью термодилуции. В: Физиологич. Журн. СССР. N.1, 1973. с. 179-181.
12. Гикавий В.И. Влияния этирона и его комбинации с гексонием на кровообращение и кислородный режим организма. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Кишинев, 1971, 23 с.
13. Мухин Е.А и др. Методические рекомендации по экспериментальному (фармакологическому) изучению новых соединений, предлагаемых для клинических испытаний в качестве антигипотензивных (гипертензивных) средств. Москва, 1989.
14. Мухин Е.А., Гикавий В.И., Парий Б.И. Гипертензивные средства. Кишинёв, «Штиинца, 1983, 196 с.
15. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. В: Психофармакол. Биол. Наркол. 2007, Т. 7, № 3-4, с. 2090-2120.
16. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Второе изд., перераб. И доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005, 832 с.
17. Brunton L.L. et al. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011. ISBN 978-0-07-162442-8.
18. Corwin E.J. et al. Handbook of Pathophysiology. Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 784 p.
19. Duffin J. Role of acid-base balance in the chemoreflex control of breathing. In: J Appl Physiol, 2005, 99, p. 2255–2265.
20. Gattinoni L, Carlesso E. Supporting hemodynamics: what should we target? What treatments should we use? In: Crit Care, 2013, 17 Suppl 1:S4.
21. Grossman S. Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States. Lippincott Williams & Wilkins, 2013, 1648 p.

22. Tintinalli J.E. et al. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 7e, New York, NY, McGraw-Hill Medical, 2010.
23. Tuma R.F., Durán W.N., Ley K. Microcirculation. 2008, Elsevier Inc., 949 p.
24. Veeseer M. et al. Vasopressors for the management of hypotension after spinal anesthesia for elective caesarean section. Systematic review and cumulative meta-analysis. In: Acta Anaesthesiol Scand., 2012, 56(7), p. 810-816.
25. Vogel H.G. Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2008, 2071 p.
26. Yin W, Guo Z, Li C. Comparison of epinephrine and Shen-Fu injection on resuscitation outcomes in a porcine model of prolonged cardiac arrest. In: Chin Med J (Engl), 2014, 127(4), p. 724-732.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

• Articole în reviste științifice internaționale cotate ISI și SCOPUS:

1. Ghicavii V., Stratu E., **Corețchi I.** Use of the profetur in experimental arterial hypotension. In: Archives of the Balkan Medical Union septembrie 2013, volume 48, Supplement 3, p. 459-461.

• Articole în reviste din străinătate recunoscute:

2. **Корецкий Я.** Производные изотиомочевинны – новые антигипотензивные препараты. В: Биомедицина. Научный центр биомедицинских технологий РАМН. Москва, Россия, 2010. № 5, стр. 94-95. ISSN 2074-5982

• Articole științifice din Registrul Național al revistelor de profil (cu categorii):

3. **Corețchi I.**, Poiană I., Foca E. ș.a. Acțiunea hipertensivă și antihipotensivă a profeturului. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității, Chișinău, 2009, ediția a X-a, vol. 1, p. 281-286. ISSN 1857-1719. Categoria C.
4. Stratu E., Ghicavii V., Todiraș M., **Corețchi I.** Acțiunea ravenului asupra tonusului inelelor de aortă pe fondal de blocare a canalelor ionice în perfuzat. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității, Chișinău, 2009, ediția a X-a, vol. 1, p. 272-277. ISSN 1857-1719. Categoria C.
5. Todiraș N., **Corețchi I.** Analiza comparativă a acțiunii derivaților izotioureici profetur și metiferon în reactivitatea vasculară adrenergică. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității, Chișinău, 2009, ediția a X-a, vol. 1, p. 300-304. ISSN 1857-1719. Categoria C.
6. **Corețchi I.**, Ghicavii V., Stratu E. Acțiunea profeturului asupra diferitor elemente ale patului microcirculator. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2010, nr. 1(24), p. 91-94. ISSN 1857-0011. Categoria B.
7. **Corețchi I.**, Stratu E., Ghicavii V. Utilizarea profeturului în hipotensiunea arterială. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității, Chișinău, 2011, ediția a XII-a, vol. 1, p. 317-319. ISSN 1857-1719. Categoria C.
8. Stratu E., Ghicavii V., **Corețchi I.** Acțiunea musculotropă comparativă a profeturului cu alți compuși izotioureici pe segmentele de intestin izolat de șobolan. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității, Chișinău, 2011, ediția a XII-a, vol. 1, p. 313-317. ISSN 1857-1719. Categoria C.
9. **Corețchi I.** Utilizarea asociată a profeturului cu preparate neurotrope. În: Curierul medical. Chișinău, 2012, nr. 2(326), p. 37-41. ISSN 1875-0666. Categoria B.
10. **Corețchi I.** Influența profeturului asupra regimului de oxigenare a organismului. În: Curierul medical. Chișinău, 2012, nr. 3(327), p. 406-409. ISSN 1875-0666. Categoria B.
11. **Corețchi I.** Acțiunea asocierii profeturului cu hexametoniu asupra microcirculației. În: Curierul medical. Chișinău, 2012, nr. 4(328), p. 45-50. ISSN 1875-0666. Categoria B.
12. **Corețchi I.** Inofensivitatea izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu. În: Curierul medical. Chișinău, 2012, nr. 6(330), p. 16-19. ISSN 1875-0666. Categoria B.

13. **Corețchi I.**, Orlioglo A., Babici D. Acțiunea izopropilfosfit-S-izopropilizotiuronului și asocierii lui cu hexametonul asupra oxigenării sanguine. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității, Chișinău, 2013, ediția a XIV-a, vol. 1, p. 280-285. ISSN 1857-1719. Categoria C.
14. Stratu E., Ghicavii V., **Corețchi I.**, Chiriac T. Proprietățile vasoconstrictoare ale derivatului izotioureic-izoturon pe fondal de blocare a receptorilor adrenergici cu prazosin. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității, Chișinău, 2013, ediția a XIV-a, vol. 1, p. 243-247. ISSN 1857-1719. Categoria C.
15. Ghicavii V., **Corețchi I.** Acțiunea profeturului asupra parametrilor principali ai hemodinamicii sistemice. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2014, nr. 1(52), p.45-50. ISSN 1729-8687. Categoria B.

- **Articole în culegeri de lucrări ale conferințelor internaționale:**

16. **Корецкий Я.**, Гикавий В., Страту Е. Влияние профетура на артериальное давление и потребление кислорода организмом. В: Материалы научно-практической конференции «Клинической фармакологии в Республике Беларусь – 25 лет». Минск, Белоруссия, 2010, стр. 66-68.

- **Teze la foruri științifice internaționale (peste hotare):**

17. Гикавий В., Страту Е., **Корецкий Я.**, Тодираш М. Гипертензивное и антигипотензивное действие метиферона. В: Материалы XVIII Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство». Москва, Россия, 2011. стр. 429.
18. Кириак Т., Страту Е., **Корецкий Я.**, Гикавий В. Экспериментальное изучение антигипертензивного действия производного изотиомочевины – бензитурона. В: Материалы XIX Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство». Москва, Россия, 2012. стр. 386.
19. Гикавий В., **Корецкий Я.**, Страту Е. Ганглиоблокирующее действие азаметония при применении профетура. В: Материалы XXI Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство». Москва, Россия, 2014. стр. 222.

- **Teze la foruri științifice naționale cu participare internațională:**

20. **Corețchi I.**, Cotelea E. Acute toxicity of profetur and metiferon. In: 3-rd international Medical Congress for students and Young Doctors. Abstract Book. Chisinau, 2010, p. 8.

- **Brevete de invenții:**

21. Brevet de invenție. Ghicavii V., **Corețchi I.** Metoda de prevenire a reflexelor patologice în timpul manipulărilor operatorii. MD 675 (13) Y, MD, A61K 31/155 (2006.01). BOPI 9/2013, p. 25-26.

- **Materiale la saloanele de invenții**

22. Ghicavii V., Bacinschi N., Stratu E., Gavrilița V., Pogonea I., Podgurschi L., Bumacov L., Gușuila G., Topciu V., **Corețchi I.**, Bobîc R. Aboriginal drugs. In: European exhibition of creativity and innovation. Catalogue. Iasi, Romania, 2011, p. 25.
23. Ghicavii V., Mizrah L., **Corețchi I.** Izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu în calitate de substanță cu acțiune hipertensivă. În: Salonul Internațional al cercetării, inovării și inventicii Proinvent 2012. Cluj – Napoca, Romania, 2012, ediția a X-a, p. 193-194.
24. Ghicavii V., **Corețchi I.** Metoda de profilaxie a reflexelor patologice în timpul manipulărilor operatorii. În: Expoziția internațională specializată INFOINVENT-2013. Chișinău, secțiunea D, p. 97.
25. Ghicavii V., **Corețchi I.** Method of preventing the development of pathological reflexes in the surgical manipulation. In: Proceedings of the 6th edition of European exhibition of creativity and innovation. Iasi, Romania, 2014, p. 107-108.

ADNOTARE

Teza de doctor în științe medicale „**Inofensivitatea și aspecte farmacologice ale izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului**” a fost elaborată de către Corețchi Ianoș în cadrul Catedrei de farmacologie și farmacologie clinică a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2014. Lucrarea conține 121 pagini în text dactilografiat și include: introducere, reviu literaturii, materiale și metode de cercetare, 2 capitole cu rezultate proprii, sinteza acestora, concluzii, recomandări practice, bibliografie (275 titluri), anexe. Materialul ilustrativ este prezentat prin 24 figuri și 19 tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 25 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu (profetur), derivat alchilizotioureic, hipotensiune arterială acută, acțiune antihipertensivă, acțiune hipertensivă, microcirculație.

Domeniul de studiu: Farmacologie și farmacologie clinică, 314.01 (Medicină).

Scopul lucrării: cercetarea inofensivității și proprietăților farmacologice ale derivatului nou alchilizotioureic – izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu (profetur).

Obiectivele lucrării: determinarea efectelor specifice (vasoconstrictor și hipertensiv) și a inofensivității izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului; stabilirea modificărilor principalilor parametri ai hemodinamicii sistemice și microcirculației la utilizarea profeturului în condiții obișnuite și pe fundal de hipotensiune arterială acută modelată experimental; cercetarea influenței preparatului asupra regimului de oxigenare, echilibrelor acido-bazic și electrolitic al organismului.

Noutatea și originalitatea studiului. În premieră a fost cercetat izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul (profetur) – o substanță medicamentoasă nouă din seria derivaților alchilizotioureici antihipertensivi. S-au obținut date referitoare la inofensivitatea preparatului, s-a determinat influența lui asupra hemodinamicii sistemice, microcirculației, consumului de oxigen al organismului, gradului de oxigenare a sângelui arterial și venos, echilibrelor acido-bazic și electrolitic în condiții de normo- și hipotensiune arterială experimentală medicamentoasă.

Semnificația teoretică. Izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu s-a dovedit a fi un preparat inofensiv la animalele de laborator. La administrarea unimomentană profeturul manifestă acțiune vasoconstrictoare, hipertensivă și antihipertensivă pronunțată și de durată, nu dereglează esențial hemodinamica sistemică, microcirculația, regimul de oxigenare, echilibrele acido-bazic și electrolitic.

Valoarea aplicativă. Profeturul poate fi recomandat ca preparat antihipertensiv pentru prevenirea și tratamentul hipotensiunilor arteriale acute, majorând astfel arsenalul de medicamente cu acțiune vasoconstrictoare și antihipertensivă de lungă durată, accesibile pentru diferite căi de administrare (i.m., i.v., perfuzie) și la diverse etape de acordare a asistenței medicale.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetării au fost implementate în procesul didactic la Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, la Catedra de farmacologie și farmacie clinică și la Catedrele de anesteziologie și terapie intensivă ale IP USMF „Nicolae Testemițanu”, în compartimentele „Medicamentele hipertensive”, „Medicamentele de urgență în stările alergice, de șoc (traumatic, hipovolemic), în intoxicațiile medicamentoase etc.”.

АННОТАЦИЯ

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук „Безопасность и фармакологические аспекты изопропилфосфит-S-изопропилизотиурония” выполнена Корецким Яношем на Кафедре фармакологии и клинической фармакологии ГУ ГУМФ им. Николая Тестемицану, Кишинев, 2014. Работа включает: введение, обзор литературы, материалы и методы, 2 главы собственных результатов, их обсуждение, выводы и рекомендации, список литературы (275 источников), приложения, 19 таблиц и 24 рисунков. Результаты исследования опубликованы в 25 работах.

Ключевые слова: изопропилфосфит-S-изопропилизотиуроний (профетур), производное изотиомочевины, острая артериальная гипотензия, противогипотензивное действие, гипертензивное действие, микроциркуляция.

Область исследования: фармакология и клиническая фармакология, 314.01 (Медицина).

Цель работы: исследование безопасности и фармакологических свойств нового производного алкилизотиомочевины – изопропилфосфит-S-изопропилизотиурония (профетур).

Задачи исследования: определение специфических (сосудосуживающего и гипертензивного) эффектов и безопасности изопропилфосфит-S-изопропилизотиурония; определение изменений основных параметров системной гемодинамики и микроциркуляции при применении профетура в обычных условиях и на фоне экспериментальных острых артериальных гипотензий; изучение влияния вещества на кислородный режим, кислотно-щелочное и электролитное равновесия организма.

Научная новизна и оригинальность. Впервые был исследован изопропилфосфит-S-изопропилизотиуроний (профетур) – новое лекарственное вещество из серии противогипотензивных производных изотиомочевины. Получены данные относительно безопасности препарата, его влияния на системную гемодинамику, микроциркуляцию, потребление кислорода организмом, степень оксигенации артериальной и венозной крови, кислотно-щелочной и электролитный обмена в условиях экспериментальной лекарственной артериальной нормо- и гипотензии.

Теоретическая значимость. Изопропилфосфит-S-изопропилизотиуроний безопасен при применении у лабораторных животных. При однократном введении профетур проявляет выраженное и длительное сосудосуживающее, гипертензивное и антигипотензивное действия, существенно не нарушает системную гемодинамику, микроциркуляцию, кислородный режим, кислотно-щелочное и электролитное равновесия организма.

Практическая ценность. Профетур может быть рекомендован в качестве антигипотензивного препарата для профилактики и лечения острых артериальных гипотензий, тем самым увеличивая арсенал сосудосуживающих антигипотензивных лекарственных препаратов длительного действия, доступных для различных путей введения (внутримышечно, внутривенно, капельно) и на разных этапах оказания медицинской помощи.

Внедрение научных результатов. Результаты исследования были внедрены в процесс обучения на Кафедрах фармакологии и клинической фармакологии, фармакологии и клинической фармации, Кафедрах анестезиологии и реаниматологии ГУ ГУМФ им. Николая Тестемицану, в разделы «Гипертензивные лекарственные средства», «Лекарственные средства, применяемые при аллергических реакциях, шоковых состояниях (травма, гиповолемия), лекарственных отравлениях и др.».

ANNOTATION

The dissertation for the scientific degree of PhD of Medical sciences "**Safety and pharmacological aspects of isopropylphosphite-S-isopropylisothiourea**" was developed by Coretchi Ianos at the PI SUMP „Nicolae Testemitanu” from Republic of Moldova within the department of pharmacology and clinical pharmacology, Chisinau, 2014. The research consists of: introduction, the review of literature, material and research methods, 2 chapters, synthesis of the results, conclusions and recommendations, bibliography (275 titles), annexes. Illustrative material: 19 tables and 24 figures. The obtained results are published in 25 scientific works.

Keywords: isopropylphosphite-S-isopropylisothiourea (profetur), isothiourea derivative, acute hypotension, antihypotensive action, hypertensive action, microcirculation.

Field of study: pharmacology and clinical pharmacology, 314.01 (Medicine).

Purpose: To research the safety and pharmacological properties of a novel alkylisothiourea derivative – isopropylphosphite-S-isopropylisothiourea (profetur).

Objectives of the research: to determine specific (vasoconstrictor and hypertensive) effects and safety of isopropylphosphite-S-isopropylisothiourea; determination of changes of the main parameters of systemic hemodynamics and microcirculation in the application of profetur under normal conditions and on the background of experimental acute hypotension; investigation of the effect of the substance on the oxygen regime, acid-base and electrolyte balance of the body.

Scientific novelty and originality. For the first time it was investigated isopropylphosphite-S-isopropylisothiourea (profetur) - a new medicine derived from a series of antihypotensive isothiourea derivatives, were obtained data about its safety, its effects on systemic hemodynamics, microcirculation and oxygen consumption, the degree of oxygenation of the arterial and venous blood, acid-base and electrolyte balance in normal conditions and experimental drug-induced arterial hypotension.

Theoretical value. Isopropylphosphite-S-isopropylisothiourea proved to be harmless in laboratory animals. Single dose administration of profetur exhibits a pronounced and prolonged vasoconstrictor, hypertensive and antihypotensive actions, does not disturb essentially the systemic hemodynamics, microcirculation, oxygen regime, acid-base and electrolyte balance of the organism.

Practical value. Profetur can be recommended as antihypotensive drug for the prevention and treatment of acute hypotension, thereby increasing the number of vasoconstricting antihypotensive drugs of long action which are available for different routes of administration (intramuscular, intravenous) and at different stages of health care.

Implementation of scientific results. The results of research were implemented in the learning process at the Department of pharmacology and clinical pharmacology and the Department of pharmacology and clinical pharmacy, Departments of anesthesiology and reanimatology of the PI SUMP „Nicolae Testemitanu” from Republic of Moldova, in sections “Hypertensive drugs”, “Emergency medicines in allergic reactions, shock (traumatic, hypovolemic), poisoning with medicines etc.”.

COREȚCHI IANOȘ

**INOFENSIVITATEA ȘI ASPECTE FARMACOLOGICE ALE
IZOPROPILFOSFIT-S-IZOPROPILIZOTIURONIULUI**

314.01 FARMACOLOGIE ȘI FARMACOLOGIE CLINICĂ

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 05.11.2014

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Tiraj: 100 ex.

Coli de tipar: 2,1

Comanda nr. 189

Autoreferatul a fost tipărit „PRIMEX Com” SRL, str. Vlaicu Pârcălab 18/1a

Tel. 022 22 72 88, 022 20 19 86