

**Descriere:**

Invenția se referă la medicină, și anume, la preparatele medicamentoase hipertensive și antihipertensive, destinate corecției dereglărilor circulației sanguine în hipotensiunile arteriale acute de diversă proveniență (șoc, hemoragie, traumă, intoxicație etc.).

Sunt cunoscute remediile  $\alpha$ -adrenomimetice (mezatonul, noradrenalina, adrenalina, efedrina) și cele polipeptidice (glucagonul, octapresina, angiotensinamida etc.), capabile să manifeste acțiune vasoconstrictoare și să majoreze tensiunea arterială (TA).

Elementele de coincidență sunt: proprietate vasopresorie (vasoconstrictoare), majorarea TA (acțiune hipertensivă).

Cel mai apropiat este preparatul mezaton.

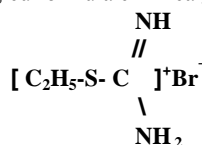
Mezatonul este un preparat adrenomimetic sintetic. Este stimulant al  $\alpha$ -adrenoreceptorilor, influențează puțin asupra  $\alpha$ -receptorilor cordului, provoacă constricția arteriolelor în toate regiunile vasculare și mărește TA (cu posibila bradicardie reflectorie). În comparație cu noradrenalina și adrenalina el mărește TA mai puțin pronunțat, însă acționează mai îndelungat. Debitul cardiac sub influența mezatonului nu crește (chiar poate fi redus). (1-6)

Însă este bine cunoscut că substanțele adrenomimetice, fiind agenți vasopresori puternici, în primul rând posedă un șir de proprietăți nedorite. Ele măresc consumul de către organism a oxigenului, provoacă o acțiune excitantă asupra SNC și dereglează circulația sângelui în unele regiuni vasculare. Administrarea lor deseori este însoțită de fenomene secundare: tulburări ale perfuziei tisulare, creșterea consumului energetic al organismului, apariția aritmiilor etc. În afară de aceasta, adrenomimeticele sunt puțin eficiente sau absolut neeficiente la micșorarea sensibilității față de ele a structurilor  $\alpha$ -adrenoreactive ale organismului, condiționate de diverse stări patologice și administrarea  $\alpha$ -adrenoliticelelor: aminazinei, fentolaminei etc. Vasopresoarele polipeptide cu acțiune de scurtă durată necesită o administrare permanentă cu picătura, iar în funcție de doze exercită acțiuni specifice asupra structurilor vasculare. Pentru obținerea unui efect hipertensiv îndelungat la utilizarea catecolaminelor sau a polipeptidelor vasoactive este necesară administrarea lor repetată sau infuzia soluțiilor lor cu picătura timp îndelungat.

Scopul invenției constă în cercetarea noilor remedii eficiente cu proprietăți antihipertensive evidente atât la utilizarea lor separată, cât și în asociere cu alte preparate, mărirea arsenalului de substanțe hipertensive, care ar face posibilă realizarea farmacoterapiei individuale raționale, elaborarea căilor și metodelor raționale de profilaxie și terapie medicamentoasă a hipotensiunilor arteriale acute și corecția dereglărilor metabolice constatate în aceste cazuri.

Remediul propus, el fiind izoturon, se referă la un nou șir de substanțe antihipertensive (hipertensive) cu acțiune musculotropă directă asupra vaselor, aceste substanțe fiind capabile să mărească și să stabilizeze nivelul TA în hipotensiunea arterială acută de diversă etiologie.

Izoturonul (bromura de S-etilizotiouree sau bromura de S-etilizotiuroniu) este derivatul compușilor izotiuronici cu catenă scurtă de hidrocarbură, cu formula chimică generală



în care R reprezintă radical etilic, și se obține la interacțiunea tioureei cu bromură de etil la încălzire în baia de apă.

Substanța se obține în felul următor.

O retortă cu fund rotund cu volumul de doi l, dotată cu un răcitor eficient și un amestecător, se umple cu 260 g de tiouree pulverulentă, 490 g de bromură de etil și 350 ml de alcool etilic absolut. Această masă obținută se încălzește în baia de apă (temperatura băii 55-65°C), amestecând-o permanent timp de 3 ore. Pe parcursul acestui timp tioureea se dizolvă completamente, apoi surplusul de bromură de etil și alcool se distilează în vacuum. În timpul distilării temperatura băii treptat se ridică până la cea de fierbere. Uleiul rămas se toarnă într-o ceașcă de porțelan și i se dă posibilitatea de a se cristaliza. Substanța solidă se pisează în piuliță, se amestecă cu 500 ml de eter absolut, se filtrează și se usucă în excicator.

Volumul producției constituie 610 g (96% teoretic).

Izoturonul reprezintă o pulbere cristalină cu miros specific și gust puțin acru, bine solubilă în apă, ușor solubilă în alcool etilic și acetona, puțin solubilă în cloroform, practic insolubilă în eter, cu temperatura de topire de 86-90 °C.

Izoturonul este un remediu hipertensiv (antihipertensiv) eficient și se referă la un șir nou de substanțe vasoactive.

Preparatul se caracterizează printr-o selectivitate înaltă și are o amploare terapeutică mare de acțiune, are un efect hipertensiv domol și îndelungat la administrarea unimomentană prin diverse căi (i/v, i/m, s/c.). Efectul hipertensiv al izoturonului este determinat de influența lui directă asupra peretelui vascular, și nu de excitarea  $\alpha$ -adrenoreceptorilor. Spre deosebire de preparatele hipertensive adrenomimetice, izoturonul exercită acțiune hipertensivă pe fondul blocării  $\alpha$ -adrenoreceptorilor, reduce consumul de oxigen de către organism, exercită acțiune hipoglicemică, micșorează temperatura corpului și mărește rezistența organismului față de acțiunea toxică a O<sub>2</sub> hiperbaric și, într-o măsură mai mică, în hipoxie.

Preparatul mărește TA timp îndelungat. În hipotensiunea provocată de preparat crește rezistența vasculară periferică totală, volumul sistolic al inimii și volumul sangvin circulant. El stimulează funcția motorie a intestinului și uterului. Mecanismul acțiunii stimulatoare asupra musculaturii netede, posibil, este determinat prin influența preparatului asupra receptorilor amidinici.

În scopurile clinice preparatul este propus sub formă de soluții transparente incolore.

Izoturonul este recomandat în calitate de remediu hipertensiv pentru a mări TA, scăderea pronunțată a ei în procesul intervențiilor chirurgicale, în complexul acțiunilor de reanimare în traume, hemoragii, diverse intoxicații, stări de șoc și alte situații critice; în hipotensii acute la supradozarea substanțelor vasodilatatoare (ganglioblocante,  $\alpha$ -adrenoblocante etc.) și a altor medicamente (neuroleptice, aneștezice etc.). Se recomandă, de asemenea, ca remediu hipertensiv pentru stabilizarea TA în anestezia rahidiană și peridurală, în diverse intervenții chirurgicale (inimă artificială) și stări de șoc sau în alte situații, când administrarea adrenomimeticelelor este contraindicată sau acestea din urmă sunt neeficiente. Administrarea intramusculară a preparatului dă posibilitatea folosirii lui atât la acordarea asistenței medicale în staționar, cât și până la internarea pacientului în clinică, ceea ce este imposibil cu preparatele antihipertensive cunoscute până la ora actuală.

În diverse hipotensii arteriale acute izoturonul se administrează intravenos sau intramuscular sub formă de soluție hidrică de 10%. Doza inițială a preparatului pentru om în aceste cazuri constituie 100 mg. Pentru injecțiile intravenoase 1 ml de soluție apoasă de 10% a preparatului trebuie dizolvat în 10-15 ml de soluție izotonică de clorură de sodiu și administrat lent în venă. Pentru injecții intramusculare 1 ml de soluție de 10% de izoturon se dizolvă în 2-3 ml de soluție izotonică de clorură de sodiu. În caz de suportare

bună a preparatului doza inițială poate fi mărită până la 200-400 mg (0,2-0,4 g). Doze analogice ale preparatului sunt recomandate pentru stabilizarea TA în anestezia rahidiană și intervențiile chirurgicale. Frecvența și dozele injecțiilor ulterioare sunt determinate în funcție de efectul hipertensiv al dozei inițiale a preparatului. Izoturonul pentru efectuarea intervențiilor de reanimare și a terapiei intensive poate fi injectat până la 2-3 ori. Preparatul are o acțiune hipertensivă sigură și bine dirijată.

Soluțiile de izoturon sunt incompatibile cu medicamentele ce posedă reacție alcalină (tiopental-sodiu etc.). Preparatul este compatibil cu soluția de 5% de glucoză, soluțiile remediilor antiaritmice (lidocaina), anestezicelor locale (piromicaina), analgezicelor opioide (fentanilul, morfina), precum și cu anestezicele generale (fluorotanul, protoxidul de azot). Izoturonul își păstrează activitatea hipertensivă fiind amestecat cu sânge conservat, preparate conservate ale plasmă și substituenți proteici de plasmă, precum și cu dextranul.

Izoturonul este un preparat puțin toxic și în timpul cercetărilor experimentale nu au fost depistate contraindicații absolute pentru utilizarea lui în clinică.

Contraindicațiile relative pentru administrarea izoturonului sunt stările însoțite de o creștere a tensiunii arteriale (boala hipertonică, ferocromocitom etc.). Pentru persoanele de vârstă înaintată izoturonul trebuie utilizat cu prudență.

La administrarea izoturonului poate avea loc o bradicardie pronunțată, care poate fi înlăturată sau atenuată printr-o injecție subcutanată de atropină. În cazul injecțiilor intramusculare ale preparatului se poate menționa sensibilitatea la durere. Dizolvând soluția de 10% a preparatului cu soluție izotonică de clorură de sodiu, această sensibilitate la durere poate fi înlăturată completamente. În caz de supradozare a izoturonului și de majorare excesivă a TA se recomandă administrarea papaverinei și a altor remedii hipotensive musculotrope.

Pentru injecții și comoditate practică, se recomandă fabricarea izoturonului în fiole a câte 1 ml în soluție de 10%. Soluția de 10% de izoturon pentru injecții poate fi preparată prin sterilizare, încălzind în baia de apă până la 100 °C timp de 30 min.

Termenul de păstrare a preparatului în fiole este de 3 ani. El trebuie păstrat într-un loc răcoros și protejat de lumină. Izoturonul are o structură chimică simplă, sinteza lui este ieftină și poate fi realizată din materie primă existentă.

La sinteza izoturonului sunt folosite următoarele substanțe: tiourea (ĂÎÑÑ 63-44-52), bromura de etil (brometil), alcoolul etilic (rectificat).