Descriere:

Invenţia se referă la medicină, şi anume la substanţele medicamentoase vasoconstrictoare, utilizate în stările hipotensive acute (hemoragie, traumă, şoc, intoxicaţii ş.a.).

În practica medicală se folosesc ca substanţe presoare adrenomimetice (adrenalina, noradrenalina, fenilefrina, metoxalina, efedrina) şi preparate cu structură polipeptidică (angiotensinamida, octapresina, glucagonul etc.). Acţiunea vasoconstrictoare a acestor preparate se realizează prin acţiunea asupra sistemului nervos simpatic, datorită stimulării receptorilor alfa-adrenergici sau prin acţiunea directă asupra musculaturii netede a peretelui vascular, de exemplu, angiotensinamida sau octapresina [1].

După proprietăţile farmacologice cel mai apropiat preparat de substanţa pe care o propunem este fenilefrina (mezatonul).

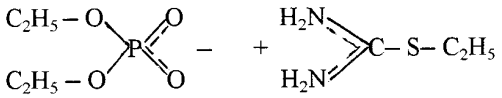
Fenilefrina (mezatonul) este un preparat sintetic. Stimulează selectiv receptorii α_1-adrenergici, producând vasoconstricţie. Creşte presiunea sistolică şi diastolică cu o posibilă apariţie a bradicardiei reflectorii. Practic nu are acţiune cardiostimulatoare. Acţiunea antihipotensivă este mai îndelungată decât în cazul noradrenalinei - durează 20 de min. după injectarea intravenoasă

De rând cu acţiunea antihipotensivă adrenomimeticele au un şir de dezavantaje: măresc utilizarea consumului de oxigen în ţesuturi, îndeosebi în timpul anesteziei generale, provoacă acţiune excitantă asupra sistemei nervoase centrale.

Pentru ele mai este caracteristic şi apariţia hipotensiunii secundare. Ele nu corectează hipotensiunea arterială provocată de α-adrenoblocante, având un efect antihipotensiv slab în condiţiile acidozei metabolice.

Principalele adrenomimetice şi preparate cu structură polipeptidică au o durată scurtă de acţiune, ce necesită pentru obţinerea unui efect antihipotensiv îndelungat administrarea lor sub formă de perfuzie.

Esenţa invenţiei constă în aceea că difeturul este derivat al compuşilor izotioureici cu catenă hidrocarbonică scurtă cu formula structurală:



ce posedă acţiune antihipotensivă.

Substanţa medicamentoasă propusă se referă la un nou grup de substanţe active cu proprietăţi antihipotensive, acordând direct o acţiune miotropică asupra peretelui vascular, mărind presiunea arterială în condiţiile hipotensiunii arteriale acute de geneză diversă.

Rezultatul tehnic al invenţiei constă în elaborarea unei substanţe noi cu acţiune antihipotensivă.

Substanţa medicamentoasă se obţine prin următoarea metodă.

Amestecul echimolar de trietilfosfat şi tiouree se încălzeşte la temperatura de 130-135^{0}C timp de 3-5 min amestecându-se continuu. Apoi, amestecul pregătit se răceşte până la temperatura de 40-50^{0}C, se adaugă acetonă şi se înlătură cristalele formate şi recristalizate în acetonă. Din masa iniţială se obţin 45% de substanţă activă.

Difeturul reprezintă o pulbere de culoare albă, cristalină cu miros specific, bine solubilă în apă, uşor solubilă în alcool etilic, cu temperatura de topire de 144-145^{0}C şi greutatea moleculară de 258,28.

Difeturul este o substanţă medicamentoasă, ce posedă efect antihipotensiv rapid şi îndelungat şi poate fi administrat pe diferite căi (intravenos, intramuscular, oral). Acţionează direct asupra peretelui vascular. Spre deosebire de preparatele antihipotensive adrenomimetice, difeturul măreşte presiunea arterială în condiţiile blocării α-1-adrenoreceptorilor.

Comparativ cu adrenomimeticele difeturul nu influenţează negativ asupra echilibrului acido-bazic, nu produce hipotensiune arterială secundară (tab.1), ameliorează parametrii hemodinamicii sistemice în şocul hemoragic (tab.2), posedă acţiune sedativă asupra sistemei nervoase centrale, micşorează temperatura corpului.

Efectul antihipotensiv al difeturului este îndelungat (1-1,5 ore la administrarea intravenoasă şi 3-4 ore la administrarea enterală).

Sub acţiunea substanţei medicamentoase pe care o propunem parametrii hemodinamici se schimbă în felul următor: creşte rezistenţa periferică vasculară, se măreşte volumul bataie şi volumul central al sângelui circulant, sporeşte lucrul ventricolului stâng (tab.1).

Difeturul este recomandat în calitate de substanţă medicamentoasă pentru a mări PA în hipotensiunea arterială acută, provocată de intervenţii chirurgicale, traume, hemoragii, intoxicaţii, stări de şoc, în anestezia rahidină şi peridurală, la supradozarea ganglioplegicelor, alfa-adrenoblocantelor, neurolepticelor, anestezicelor sau alte stări, când administrarea adrenomimeticelor este contraindicată sau nu este eficace.

În stări de şoc (traumatic, hemoragic) administrarea intramusculară a preparatului face posibilă acordarea ajutorului la etapa preclinică a pacientului, ceea ce este imposibil de efectuat cu ajutorul medicamentelor folosite actualmente în practica medicală (tab.2).

Difeturul se recomandă a fi administrat intravenos sau intramuscular sub formă de soluţie apoasă de 10% în doza de 5 mg/kg.

Contraindicaţiile relative pentru administrarea difeturului sunt: hipertensiunea arterială, feocromocitomul şi graviditatea. Cu prudenţă se va administra persoanelor de vârstă înaintată.

Preparatul propus este o substanţă medicamentoasă cu o toxicitate mică (DL_{50}=600 mg/kg).

În caz de supradozare a medicamentului se recomandă administrarea intravenoasă a antagoniştilor de calciu (verapamil) sau a papaverinei.

Difeturul are o structură chimică simplă, sinteza lui nu este costisitoare.

Folosirea acestei substanţe medicamentoase în practica medicală va crea noi posibilităţi în tratamentul hipotensiunilor arteriale acute şi cronice provocate de diverse stări patologice şi afecţiuni ale organismului.

Prin hotărârea Comitetului Farmacologic MS din Republica Moldova (procesul verbal N 15 din 1 martie 1996) a fost aprobată evaluarea clinică a substanţei medicamentoase-difetur.

Tabelul 1

Valorile parametrilor hemodinamicii sistemice sub acțiunea difeturului (5 mg/kg) pisicilor narcotizate (M±m, n=8)

Parametrii hemodinamici	Valorile inițiale	După administrarea difeturului (timpul în min)			
		2	15	30	60
Presiunea arterială, mm Hg P	119±4,4	168±9,9 <0,01	158±8,1 <0,01	152±8,4 <0,01	32±9,3 <0,01
Frecvența contracțiilor cardiace pe min P	176±11,9	166±17,9 >0,05	178±15,4 >0,05	192±11,9 >0,05	188±10,4 >0,05
Debitul cardiac, ml/min. kg P	94,9±4,9	101,9±6,8 >0,05	84,3±5,7 >0,05	74,1±5,2 >0,05	67,6±8,4 >0,05
Volumul bataie, ml P	1,55±0,24	2,14±0,45 >0,05	1,46±0,25 >0,05	1,23±0,21 >0,05	1,13±0,26 >0,05
Rezistența periferică vasculară, 10 din sec cm/kg P	102,5±6,1	138,6±10,5 <0,05	153,8±7,1 <0,01	168,5±13,0 <0,01	161,5±14,5 <0,01
Lucrul ventricolului stâng, g cm P	257,6±54,8	486,2±136,8 >0,05	317,1±59,4 >0,05	251,9±50,3 >0,05	211,3±56,0 >0,05

Adnotare: Veridicitatea deosebirilor P în toate cazurile comparativ cu valorile inițiale.

Tabelul 2

Acțiunea difeturului (5 mg/kg) asupra principalilor indici hemodinamici în şocul hemoragic (M±m, n=6)

Indicii hemodinamici şi unitățile de măsură	Inițial	30 min din momentul hemoragiei	După administrarea difeturului (timpul în min.)			
			2	10	30	60
1	2	3	4	5	6	7
Presiunea arterială, mm Hg P 1 P 2	140±3,9	65,0±4,1 <0,001	122,3±6,0 <0,01	112,5±7,6 <0,01	87,5±15,4 >0,05	84,2±18,9 >0,05
Frecvența contracțiilor cardiace pe min P 1 P 2	165,0±10,7	195,0±16,5 <0,05	182,0±15,0 <0,05	186,0±14,1 >0,05	179,1±12,4 >0,05	166,8±15,2 >0,05
Debitul cardiac, ml/min. kg P 1 P 2	102,8±4,5	44,0±5,2 <0,001	52,4±6,0 <0,05	46,0±5,7 >0,05	30,8±5,5 <0,05	35,7±5,5 <0,05
Volumul sistolic, ml P 1 P 2	2,2±0,1	0,8±0,1 <0,001	1,0±0,1 <0,05	0,9±0,1 >0,05	0,6±0,1 <0,05	0,7±0,1 >0,05
Volumul central de sânge circulant, ml P 1 P 2	69,4±7,4	51,6±1,1 >0,05	58,6±4,1 >0,05	49,2±4,5 >0,05	43,2±4,7 >0,05	45,5±5,1 >0,05
Rezistența periferică vasculară, 10 din sec.cm/kg P 1 P 2	107,7±17,1	98,4±14,7 >0,05	202,8±28,7 <0,01	225,1±56,6 <0,01	244,7±39,1 <0,01	245,3±62,6 <0,01
Numărul circulațiilor complecte ale sângelui pe min P 1 P 2	5,2±0,2	2,9±0,2 <0,01	2,9±0,2 >0,05	3,0±0,2 >0,05	2,4±0,3 >0,05	3,5±0,2 >0,05
Lucrul ventriculului stâng, g/cm P 1 P 2	413,9±0,2	69,5±8,4 <0,01	166,6±18,4 <0,001	130,5±15,4 <0,01	75,9±19,4 >0,05	77,0±17,0 >0,05

Adnotare:

P 1 este veridicitatea deosebirilor P comparativ cu valorile inițiale.

P 2 este veridicitatea deosebirilor P comparativ cu valorile înregistrate la 30 de min după hemoragie.