

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la substanțele medicamentoase cu acțiune vasoconstrictoare, necesare pentru a corija presiunea arterială în stările hipotensive acute.

Folosirea medicamentelor vasoconstrictoare își are indicația majoră în cazul șocului la care rezistența periferică vasculară este crescută insuficient, normală sau scăzută, și nu poate compensa prăbușirea tensională. Vasopresoarele sunt de asemenea indicate în situațiile când hipotensiunea se datorește diminuării sau abolirii controlului simpatic al vaselor.

Dintre substanțele vasopresoare sunt de preferat cele cu efect mixt, dar dominant alfa-simpatomimetic. În ceea ce privește răspunsul hemodinamic la administrarea vasopresoarelor, trebuie menționată scăderea eficienței acestora în prezența acidozei și a epuizării funcționale a corticosuprarenalelor.

După proprietățile farmacologice cel mai apropiat medicament de substanța ce se propune este izoturonul. Izoturonul este o substanță medicamentoasă cu acțiune antihipotensivă care conține grupa amidinică, componenta principală a argininei, implicată în sinteza vasopresinei și bradichininei. Izoturonul provoacă vasoconstricție prin acțiune directă asupra musculaturii netede vasculare, influențând atât asupra vaselor de rezistență cât și asupra celor de capacitanță. Efectul antihipotensiv se instalează rapid (peste 1-2 min) la administrarea unimomentană intravenoasă, menținându-se timp de 40-60 minute [1].

Izoturonul, ca și unele adrenomimetice și substanțe cu structură polipeptidică, la administrarea intravenoasă unimomentană are o durată nu prea lungă de acțiune, fapt care necesită injectarea lui repetată sau administrarea sub formă de perfuzie.

Problema pe care o rezolvă invenția este elaborarea unei substanțe medicamentoase care să posede acțiune hipertensivă mai pronunțată și mai îndelungată, fiind în același timp mai puțin toxică.

Esența invenției constă în aceea că în calitate de substanță cu acțiune antihipertensivă se folosește derivatul izotioureic izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu (profetur).

Rezultatele obținute demonstrează că profeturul este un vasopresor eficace (vezi tabelul). În al 2-lea și al 15-lea minut după administrarea intravenoasă a profeturului presiunea arterială a crescut în medie cu 22%, efectul hipertensiv menținându-se mai mult de 2 ore. Acțiunea hipertensivă a substanței este datorată creșterii rezistenței periferice vasculare, care s-a mărit semnificativ pe parcursul întregii perioade de cercetare în medie cu 30-45% comparativ cu valorile înregistrate inițial (vezi tabelul).

Spre deosebire de izoturon, profeturul posedă toxicitate mai mică (doza letală medie fiind pentru profetur = 690 mg/kg, iar pentru izoturon = 588 mg/kg). După durata efectului hipertensiv la administrarea intravenoasă unimomentană profeturul depășește izoturonul de 2-3 ori (tabelul), ceea ce permite de a corija mai eficace parametrii hemodinamicii sistemice în hipotensiunea arterială acută, limitând în același timp la maxim apariția reacțiilor adverse. Substanța se obține pe cale sintetică. Amestecul echimolar de diizopropilfosfit și tiouree se supune unei acțiuni termice amestecându-se continuu la o temperatură de 130-135°C până la dizolvare. Cristalele obținute sunt fricționate cu acetonă și sunt recristalizate din amestecul acetonă-alcool. Masa moleculară a substanței este 242, temperatura de topire fiind de 166-171°C.

Tabel

Acțiunea profeturului asupra parametrilor hemodinamicii sistemice în condiții normotensive (M±m). Pisici narcotizate (n=7)

Parametri hemodinamicii sistemice	Valorile inițiale	Timpul (min) după administrarea unimomentană i/v a substanței medicamentoase					
		2	15	30	60	90	120
Presiunea arterială, mm Hg	143,6 ±11,0	175,0 ±10,8 <0,01	174,9 ±8,3 <0,05	166,4 ±10,7 <0,01	160,0 ±12,7 <0,05	159,7 ±12,9 <0,05	160,7 ±12,5 <0,05
Frecvența contractiilor cardiace pe minut	186,8 ±15,7	164,6 ±15,8 <0,05	172,3 ±15,6 <0,05	174,0 ±16,4 <0,05	174,8 ±16,5 <0,05	180,0 ±17,1 >0,05	180,8 ±18,8 >0,05
Debitul cardiac, ml/min/kg	134,9 ±7,1	118,6 ±15,4 >0,05	120,1 ±10,1 >0,05	122,5 ±8,9 >0,05	121,8 ±19,4 >0,05	115,0 ±12,7 >0,05	116,2 ±19,0 >0,05
Volumul sistolic, ml	2,54 ±0,23	2,55 ±0,38 >0,05	2,47 ±0,30 >0,05	2,51 ±0,32 >0,05	2,48 ±0,57 >0,05	2,42 ±0,36 >0,05	2,27 ±0,35 >0,05
Volumul central de sânge circulant, ml	72,1 ±9,5	72,7 ±12,9 >0,05	68,8 ±12,8 >0,05	67,8 ±10,2 >0,05	71,8 ±9,1 >0,05	58,6 ±8,2 >0,05	57,7 ±10,9 >0,05
Rezistența periferică vasculară, 10 din. s	84,9 ±4,7	121,5 ±18,0 <0,05	120,8 ±11,6 <0,05	113,2 ±13,1 <0,05	100,6 ±14,9 <0,05	119,6 ±17,5 <0,05	123,3 ±18,3 <0,05

cm/kg							
Lucrul ventricolul ui stâng, g. cm	487,4 ±45,4	728, 1±106 <0,0 5	564,2 ±62,4 >0,0 5	543,3 ±49,8 >0,05	591,2 ±86,6 >0,0 5	529, 8±97,0 >0,0 5	481, 6±81,1 >0,0 5

Notă: P - comparație cu valorile inițiale