

INFLUENȚA PROFETURULUI ASUPRA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC ȘI ELECTROLITIC

Ianoș Corețchi – asistent,
Ecaterina Stratu – conf. univ., dr. șt. med.,
Victor Ghicavî – prof. univ., dr. hab. șt. med., m.c. AȘM, șef catedră,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
tel. +37322205413, yanosh.k@mail.ru

Rezumat

Scopul studiului constă în cercetarea influenței derivatului nou alchilizotiureic profetur, administrat unimomentan intravenos în doza de 20 mg/kg asupra indicilor echilibrului acido-bazic și electrolitic la șobolani în condiții de normotensiune arterială și hipotensiune arterială acută experimentală, provocată cu hexametoniū în doza de 20 mg/kg. Indicii echilibrului acido-bazic și electrolitic au fost determinați în sângele arterial și venos cu analizatorul de gaze și electroliți IRMA TRUpoint Blood Analysis System. În condiții de normotensiune arterială, derivatul alchilizotiureic nu a provocat dereglări ale echilibrului acido-bazic și electrolitic. Utilizat în hipotensiunea arterială experimentală, profeturul a micșorat intensitatea scăderii pH, excesului de baze, cantității anionului bicarbonat, pCO_2 și conținutului total de CO_2 .

Cuvinte-cheie: profetur, echilibru acido-bazic, echilibru electrolitic

Summary. The action of Profetur on acid-base and electrolytic balances

The study aimed to research the influence of the new alkylisothiurea's derivative profetur in the dose of 20 mg/kg on indices of acid-base and electrolyte balances in normotensive rats and on the background of acute experimental hypotension caused by hexamethonium in dose of 20 mg/kg. Indices of acid-base and electrolyte balances were determined in arterial and venous blood with the gas and electrolyte analyzer IRMA TRUpoint Blood Analysis System. In normotensive rats, alkylisothiurea's derivative caused no disturbances of acid-base and electrolyte balances. Used in experimental hypotension, profetur decreased the intensity of pH, base excess, bicarbonate anion quantity, the total content of CO_2 and pCO_2 decrease.

Key words: profetur, acid-base balance, electrolyte balance

Резюме. Влияние Профетура на кислотно-щелочной и электролитный балансы

Целью исследования было изучить влияние нового производного изотиомочевины профетура в дозе 20 мг/кг на показатели кислотно-щелочного и электролитного баланса у крыс в условиях артериальной нормотензии и на фоне острой экспериментальной гипотензии, вызванной гексаметонием в дозе 20 мг/кг. Показатели кислотно-

щелочного и электролитного баланса были определены в артериальной и венозной крови с применением анализатора газов и электролитов IRMA TRUpoint Blood Analysis System. В обычных условиях производное изотимочевнины не вызвало никаких нарушений кислотно-щелочного и электролитного баланса. При применении на фоне острой артериальной экспериментальной гипотензии, профетур снизил интенсивность уменьшения pH, избытка оснований, количества анионов бикарбоната, общего содержания CO_2 и pCO_2 .

Ключевые слова: профетур, кислотно-щелочной баланс, электролитный баланс

Introducere

Multe remedii medicamentoase vasopresoare, utilizate în tratamentul hipotensiunilor arteriale acute, măresc consumul oxigenului de către organism și cauzează dereglări ale echilibrului acido-bazic [9,13]. Utilizarea acestor remedii poate duce la intensificarea proceselor metabolice ale organismului, cu epuizarea rapidă a rezervelor energetice, producerea exagerată și acumularea metaboliților toxici, care au consecințe nefaste asupra evoluției proceselor și stărilor patologice respective.

Consumul oxigenului de către organism este determinat de rata transportării oxigenului la țesuturi, de capacitatea sângelui de a transporta oxigenul și de cantitatea oxigenului extras de către țesuturi [7]. Regimul de oxigenare al organismului se află în interdependență cu echilibrul acido-bazic. Homeostazia acido-bazică este una din funcțiile vitale ale organismului viu. Devierea pH sistemic în ambele direcții duce la apariția unor fenomene nefaste, iar când aceasta este severă, poate pune în pericol nemijlocit viața [1].

Starea echilibrelor acido-bazic și electrolitic ale organismului poate fi interpretată în baza analizei probelor sanguine atât venoase, cât și arteriale. Analiza gazelor și electroliților din sângele arterial, prin colectarea probelor sanguine arteriale, este un mijloc important de apreciere a stării pacienților în secțiile de terapie intensivă, pulmonologie, endocrinologie și nefrologie [12]. La unii pacienți, valorile arteriale ale pH, bicarbonatului și pCO_2 pot fi calculate destul de precis în baza indicilor probelor sângelui venos, colectate în condiții anaerobe [8,12]. Compromiterea hemodinamicii sistemice, întâlnită în bolile și stările patologice însoțite de hipotensiune arterială acută, determină dereglarea corelației normale dintre indicii echilibrului acido-bazic în sângele arterial și venos [7]. În aceste condiții, analiza probelor sângelui venos, în special al celui venos periferic, nu reflectă veridic starea metabolică și respiratorie a organismului [2].

Astfel, elaborarea și implementarea unor noi remedii medicamentoase, care, pe lângă efectul de bază antihipotensiv, ar contribui la prezervarea rezervelor energetice ale organismului fără să deregleze echilibrul acido-bazic, continuă să fie o problemă actuală. Aceste avantaje le prezintă derivații izotioureici și

alchilizotioureici [10]. Profeturul sau izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul este un derivat nou alchilizotioureic, care a demonstrat acțiuni hipertensivă și antihipotensivă pronunțate și de durată la administrarea unimomentană, cu inofensivitate sporită [3,6]. În acest context, cercetarea dată vine să suplimenteze acțiunea hipertensivă și antihipotensivă a profeturului prin investigarea influenței sale asupra indicilor echilibrelor acido-bazic și electrolitic.

Material și metode

Influența profeturului și asocierii lui cu hexametoniu asupra parametrilor echilibrelor acido-bazic și electrolitic sanguini a fost cercetată pe 14 șobolani anesteziți prin administrarea intraperitoneală a sol. 2,5% de tiopental de sodiu în doza de 30-50 mg/kg [5], cu greutatea corporală cuprinsă între 200 și 450 grame și cu vârsta de 4-10 luni, repartizați în 2 loturi (câte 7 animale în lot). La primul lot a fost cercetată influența profeturului în condiții obișnuite (de normotensiune arterială), iar la al doilea – influența profeturului utilizat pe fundal de hipotensiune arterială experimentală, provocată cu hexametoniu, asupra parametrilor respectivi. Substanțele cercetate au fost administrate intravenos în doza de 20 mg/kg.

Cu ajutorul analizatorului de gaze și electroliți sanguini IRMA TRUpoint Blood Analysis System și cu utilizarea cartușelor tip CC sau BG au fost înregistrați următorii indici: pH, Na^+ , K^+ , iCa , pCO_2 – presiunea parțială a bioxidului de carbon, HCO_3^- (concentrația anionului bicarbonat), TCO_2 (cantitatea totală a CO_2), BEb (excesul de baze sanguin), BEecf (excesul de baze a lichidului extracelular).

Probele de sânge venos și arterial, în volum de 0,2 ml, au fost colectate prin catetere plasate în aortă și vena cavă posterioară. Parametrii cercetați au fost înregistrați până la administrarea substanțelor cercetate și la diferite perioade de timp după administrare.

Rezultate și discuții

În experimentele de cercetare a influenței profeturului asupra indicilor echilibrelor acido-bazic și electrolitic în condiții de normotensiune arterială, valoarea inițială a pH în sângele arterial a constituit $7,457 \pm 0,031$. La a 15-a minută după administrarea derivatului alchilizotioureic valoarea pH în sângele arterial a demonstrat o creștere până la $7,472 \pm 0,024$, iar la a 30-a minută – $7,473 \pm 0,016$ (figura 1). Pe de altă parte, la a 15-a minută după administrarea sub-

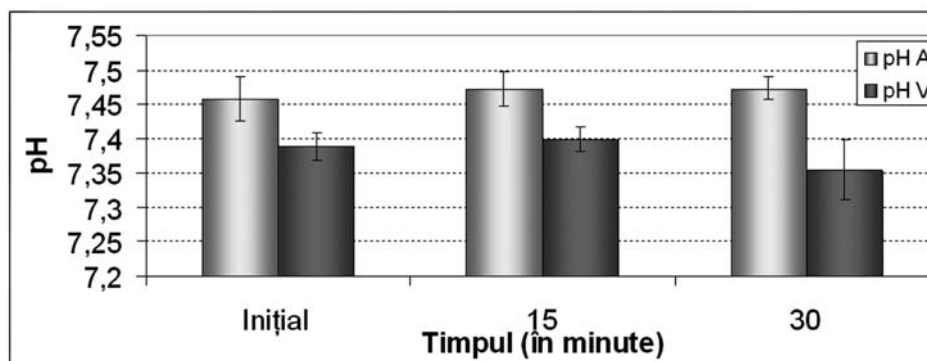


Fig. 1. Acțiunea profeturului în doză de 20 mg/kg asupra valorii pH în sângele arterial (pH A) și în sângele venos (pH V) (n=7)

stanței cercetate, pH în sângele venos a crescut până la $7,399 \pm 0,018$, iar la a 30-a minută a scăzut până la $7,354 \pm 0,044$ față de valoarea inițială $7,388 \pm 0,019$ (figura 1).

Nivelul HCO_3^- în sângele arterial s-a micșorat de la 29,09 mmol/l până la 25,7 mmol/l la a 15-a minută și până la 24,03 mmol/l la a 30-a minută, iar în sângele venos – de la 31,66 mmol/l până la 30,57 mmol/l și, respectiv, 27,83 mmol/l.

Modificarea concentrației bicarbonatului a corelat cu scăderea concentrației CO_2 total și a presiunii parțiale a bioxidului de carbon (tab. 1).

Excesul de baze sanguin și a lichidului extracelular, atât în sângele venos, cât și în cel arterial, a demonstrat o tendință de micșorare în perioada derulării experimentelor (tab. 1). Astfel, BEb a sângelui arterial a scăzut cu 49% la a 15-a minută și cu 76% la a 30-a minută, iar a celui venos – cu 12% și, respectiv, 73%, față de valorile inițiale.

Concomitent, BEecf în sângele arterial a înregistrat o scădere de 60% la a 15-a minută și cu 92% la a 30-a minută după administrarea profeturului, comparativ cu 15% și 66% respectiv în sângele venos (tab. 1).

În tabelul 1 este prezentată influența profeturului asupra concentrației unor ioni în sânge. Derivatul izotiouric a determinat diminuarea nesemnificativă a concentrației Na^+ atât în sângele arterial, cât și în cel venos, aceasta menținându-se în limitele valorilor normale. Concentrația ionilor de potasiu s-a majorat nesemnificativ 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, concentrația calciului ionizat

Tabelul 1

Acțiunea profeturului în doza de 20 mg/kg asupra parametrilor echilibrelor acido-bazic și electrolitic în sângele arterial și în cel venos (n=7)

Parametrii cercetați	Fracția sângelui	Valorile inițiale	După administrarea profeturului (în minute)	
			15	30
pCO ₂ (mmol/l)	arterial	42,3±3,6	35,9±2,7	32,85±2,9
	venos	53,43±3,87	50,37±2,85	50,73±3,67
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	arterial	29,09±1,29	25,7±1,67	24,03±2,5
	venos	31,66±1,69	30,57±0,79	27,83±1,58
TCO ₂ (mmol/l)	arterial	30,4±1,36	26,8±1,74	25,06667±2,6
	venos	33,29±1,79	32,1±0,86	29,39±1,575
BEb (mmol/l)	arterial	4,71±1,22	2,37±1,39	1,1±2,25
	venos	5,14±1,39	4,54±0,59	1,36±2,06
BEecf (mmol/l)	arterial	5,23±1,35	2,07±1,68	0,42±2,69
	venos	6,64±1,71	5,74±0,72	2,25±2,09
Na ⁺ (mmol/l)	arterial	151,1±1,43	148,9±2,16	148,1±2,23
	venos	150,93±1,5	148,83±2,65	147±1,5
K ⁺ (mmol/l)	arterial	4,32±0,196	4,72±0,225	5,35±0,485
	venos	4,49±0,129	4,82±0,32	5,43±0,73
iCa (mmol/l)	arterial	1,26±0,076	1,247±0,064	1,253±0,0563
	venos	1,363±0,0228	1,25±0,064	1,224±0,0728

Notă: importanță statistică nesemnificativă.

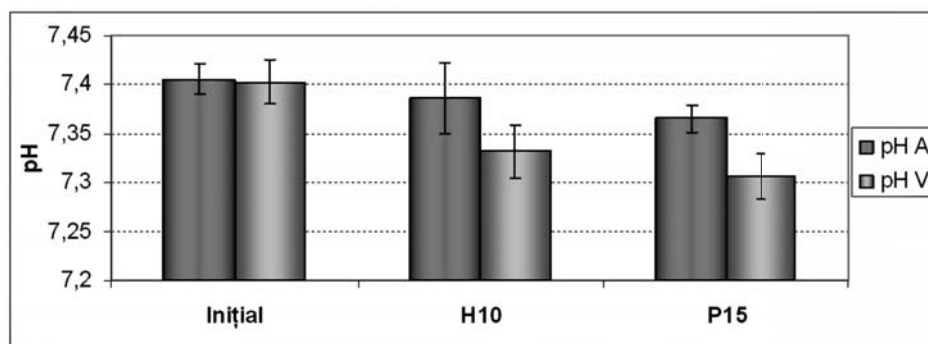


Fig. 2. Influența asocierii profeteturului cu hexametoniu în doze de 20 mg/kg asupra valorii pH în sângele arterial (pH A) și venos (pH V); H10 – la a 10-a minută după administrarea hexametonului, P15 – la a 15-a minută după administrarea profeteturului (n=7)

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 profeteturului în condiții obișnuite, micșorarea concentrației calciului ionizat poate fi determinată de micșorarea gradientului membranar electrochimic [4] și de mecanismul acțiunii derivaților izotioureici. Aceștia stimulează influxul calciului în mușchii netezi prin mecanisme independente de receptori membranari [10].

Deoarece echilibrul acido-bazic are un rol important în evoluția hipotensiunilor arteriale acute, un interes deosebit prezintă cercetarea influenței profeteturului asupra acestuia pe fundalul hipotensiunii arteriale acute, provocate în acest model experimental cu hexametoniu.

Administrarea hexametonului a determinat scăderea pH atât în sângele arterial (de la 7,41 la 7,39), cât și în cel venos (de la 7,4 la 7,33), fapt ce indică creșterea concentrației ionilor de hidrogen (figura 2).

La utilizarea izopropilfosfit-S-izopropilizotiouronului pe fundalul hipotensiunii arteriale hexametonice s-a determinat o scădere mai puțin exprimată a

pH comparativ cu valorile anterioare. Astfel, la a 15-a minută după administrarea profeteturului, pH în sângele arterial continuă să rămână la valori normale, iar în sângele venos, deși continua să scadă, intensitatea acestui proces s-a redus considerabil, valoarea sa fiind de 7,31 comparativ cu valoarea anterioară de 7,33 (figura 2).

Excesul de baze a lichidului extracelular la administrarea hexametonului s-a micșorat și în fracția sângelui arterial, și a celui venos, atingând -1,23 și, respectiv, 1,33, comparativ cu valorile inițiale de 1,31 și 4,77. Această tendință de micșorare, deși redusă în intensitate, s-a înregistrat și la a 15-a minută după utilizarea derivatului izotioureic (tab. 2).

După administrarea hexametonului, excesul de baze a sângelui arterial s-a micșorat de aproximativ 2 ori, atingând valoarea de -1,11. Pe fundalul acțiunii asocierii ganglioblocantului cu profetur acesta a continuat să se micșoreze, deși cu o intensitate mai mică, la a 15-a minută după administrarea derivatului izotioureic fiind de -2,86 (tab. 2).

În același timp, ganglioplegicul a determinat o

Tabelul 2

Acțiunea profeteturului în doză de 20 mg/kg asupra parametrilor echilibrelor acido-bazice și electrolitice în sângele arterial și în cel venos la utilizarea pe fundal de hipotensiune arterială acută experimentală, provocată cu hexametoniu (20 mg/kg) (n=7)

Parametrii cercetați	Fracția sângelui	Valorile inițiale	La a 10-a minută după administrarea hexametonului	La a 15-a minută după administrarea profeteturului
pCO ₂ (mmol/l)	arterial	42,23±2,51	40,91±1,97	38,77±2,85
	venos	48,31±2,9	51,99±2,48	54,13±2,46
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	arterial	26,01±0,9	23,79±1,46	22,2±2,05
	venos	29,54±0,85	27,23±1,33	26,71±1,25
TCO ₂ (mmol/l)	arterial	27,31±0,97	25,04±1,48	23,39±2,14
	venos	31,01±0,9	28,83±1,36	28,39±1,28
BEb (mmol/l)	arterial	0,96±0,66	-1,11±1,84	-2,86±1,89
	venos	3,8±0,86	0,34±1,54	-0,63±1,36
BEecf (mmol/l)	arterial	1,31±0,82	-1,23±1,93	-3,17±2,23
	venos	4,77±0,94	1,33±1,66	0,41±1,49

Notă: importanță statistică nesemnificativă.

diminuare importantă – de la 3,8 (valoarea inițială) până la 0,35 – a BEb sângelui venos. Deși, acest indice a continuat să se micșoreze și pe fundalul acțiunii profeturului, fenomenul avea o intensitate mai mică și la a 15-a minută valoarea BEb a constituit doar -0,63. Remarcăm faptul că excesele de baze sanguine și a lichidului extracelular scad mai intens pe fundalul acțiunii hexametonului, iar utilizarea izopropilfosfit-S-izopropilzotiuroniului anihilează această acțiune a hexametonului.

Același fenomen s-a determinat și pentru conținutul CO_2 total și anionul bicarbonat. Pe fundal de hipotensiune arterială acută experimentală acești parametri s-au micșorat evident, deși nesemnificativ. La utilizarea profeturului în acest caz a avut loc scăderea intensității micșorării cantității indicilor cercetați (tab. 2).

Modificările parametrilor acido-bazici și electrolitici sanguini, cauzate de administrarea izopropilfosfit-S-izopropilzotiuroniului și a asocierii lui cu hexametonul, reflectă atât acțiunea sa asupra indicilor hemodinamicii, cât și asupra metabolismului tisular. Creșterea tensiunii arteriale, însoțită de creșterea rezistenței vasculare periferice, determină modificări hemodinamice și consecutiv metabolice tisulare. Aceste fenomene cauzează micșorarea gradientului membranar electrochimic, care ulterior diminuează transportul electrolit al HCO_3^- din celule. Astfel, în tubii renali proximali are loc diminuarea cotransportului $\text{Na}^+(\text{HCO}_3^-)_3$ și a efluxului anionului bicarbonat, cu scăderea secreției H^+ și a producerii HCO_3^- în celule [7]. Aceste procese ar putea explica scăderea concentrației HCO_3^- în sânge, fapt ce determină evoluția observată a conținutului CO_2 total și a excesului de baze [4].

În pofida micșorării concentrației ionului bicarbonat, pH în sânge nu scade, ci rămâne în limitele normei. Acest fenomen se explică prin scăderea pCO_2 și prin creșterea cantității totale de hemoglobină în sângele arterial, care, la rândul lor, contribuie la mărirea capacității sistemului tampon al hemoglobinei [4,11]. Probabil, la aceasta ar putea contribui și capacitatea substanței cercetate de a accepta o anumită cantitate a ionilor de hidrogen ca urmare a prezenței în structura sa a grupării fosfit.

Tendința de scădere a concentrației calciului ionizat în sânge poate fi cauzată atât de micșorarea gradientului membranar electrochimic [4], cât și de mecanismul acțiunii derivaților izotioureici, care contribuie la stimularea influxului ionilor de calciu în

celulele mușchilor netezi ai vaselor prin mecanisme independente de starea receptorilor membranari [10].

Concluzii:

1. Profeturul, utilizat în condiții de normotensiune arterială, nu provoacă dereglări a echilibrului acido-bazic și electrolitic.

2. Utilizarea derivatului alchilzotioureic profetur în hipotensiunea arterială experimentală, micșorează intensitatea scăderii pH, a excesului de baze, a cantității anionului bicarbonat, a pCO_2 și a conținutului total de CO_2 .

Bibliografie

1. Adrogué H.J. et al. *Assessing acid-base disorders*. In: *Kidney International*, 2009, nr. 76(12), p. 1239–1247.
2. Brandi L.S. et al. *Venous-arterial PCO_2 and pH gradients in acutely ill postsurgical patients*. In: *Minerva Anestesiologica*, 1995, nr. 61, p. 345–350.
3. Corețchi I. *Inofensivitatea izopropilfosfit-S-izopropilzotiuroniului*. În: *Curierul medical*. Chișinău, 2012, nr. 6(330), p. 16-19.
4. Corwin E.J. et al. *Handbook of Pathophysiology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 784 p.
5. Fish R.E. et al. *Anesthesia and analgesia in laboratory animals*. Elsevier Inc, 2008, 657 p.
6. 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.
7. Grossman S.P. *Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States*. Lippincott Williams & Wilkins, 2013, 1648 p.
8. Malatesha G. et al. *Comparison of arterial and venous pH, bicarbonate, PCO_2 and PO_2 in initial emergency department assessment*. *Emerg Med J* 2007;24:569–71.
9. Mercier F.J. et al. *[Spinal anaesthesia for caesarean section: fluid loading, vasopressors and hypotension]*. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2007 Jul-Aug;26(7-8):688-93.
10. Stratu E., Ghicavii V., Todiraș M. *Noi argumente referitoare la mecanismul de acțiune a derivaților izotioureici*. În: *Probleme medico-biologice și fundamentale*, vol.1., Conferința anuală a universității 2000.
11. Tintinalli J.E. et al. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 7e, New York, NY, McGraw-Hill Medical, 2010.
12. Toftegaard M., Rees S.E., Andreassen S. *Evaluation of a method for converting venous values of acid-base and oxygenation status to arterial values*. *Emerg Med J*. 2009 Apr;26(4):268-72.
13. Veese M. et al. *Vasopressors for the management of hypotension after spinal anesthesia for elective caesarean section. Systematic review and cumulative meta-analysis*. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2012 Aug; 56(7):810-6.