

china. Costul clindamicinei ar putea limita utilizarea ei, dar prezența mai multor preparate generice ale acesteia la un tratament de scurtă durată ar avea un suport economic similar cu atovacvon-proguanilul sau halofantrina. Clindamicina ar avea prioritate în tratamentul malariei la copii și gravide, având în vedere siguranța necesară la aceste categorii de pacienți [8].

Clindamicina, în majoritatea ghidurilor și recomandărilor, rămâne un antibiotic de alternativă în tratamentul infecțiilor cu germeni grampozitivi aerobi, cu flora anaerobă grampozitivă și cea gramnegativă și unele protozoare. Particularitățile farmacodinamice și farmacocinetice ale preparatului și datele studiilor clinice, în condițiile creșterii rezistenței la antibiotice, deschid posibilități noi de utilizare selectivă în ortopedie și traumatologie, stomatologie, obstetrică și ginecologie, pulmonologie.

Bibliografie

- Bhagania M. et al. *Treatment of odontogenic infections: An analysis of two antibiotic regimens*. In: J. Oral Biol. Craniofac. Res., 2018, May-Aug., nr. 8(2), p. 78–81.
- Cluver C. et al. *Interventions for treating genital Chlamydia trachomatis infection in pregnancy*. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2017, Sep. 22, nr. 9: CD010485.
- DeRonde K.J., Giroto J.E., Nicolau D.P. *Management of pediatric acute hematogenous osteomyelitis, part II: a focus on methicillin-resistant Staphylococcus aureus, current and emerging therapies*. In: Pharmacotherapy, 2018, Jul. 10.
- Gonzalez D. et al. *Clindamycin Pharmacokinetics and Safety in Preterm and Term Infants*. In: Antimicrob. Agents Chemother., 2016, May, nr. 60(5), p. 2888–2894.
- Kostopoulou O.N. et al. *Clindamycin binding to ribosomes revisited: foot printing and computational detection of two binding sites within the peptidyl transferase center*. In: Pharmazie, 2013, Jul, nr. 68(7), p. 616–621.
- Kulczycka-Mierzejewska K., Trylska J., Sadlej J. *Quantum mechanical studies of lincosamides*. In: J. Mol. Model., 2012, Jun, nr. 18(6), p. 2727–2740.
- LaPlante K.L. et al. *Activities of clindamycin, daptomycin, doxycycline, linezolid, trimethoprim-sulfamethoxazole, and vancomycin against community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus with inducible clindamycin resistance in murine thigh infection and in vitro pharmacodynamic models*. In: Antimicrob. Agents Chemother., 2008, Jun, nr. 52(6), p. 2156–2162.
- Lell B., Kremsner P.G. *Clindamycin as an Antimalarial Drug: Review of Clinical Trials*. In: Antimicrob. Agents Chemother., 2002, Aug., nr. 46(8), p. 2315–2320.
- Mackeen A.D. et al. *Antibiotic regimens for postpartum endometritis*. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2015, Feb. 2, nr. (2): CD001067.
- Robert S.D. *Etiologic Agents of Infectious Diseases*. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fourth Edition), 2012, p. 199–201.
- Savaris R.F. et al. *Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease*. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2017, Apr. 24, nr. 4: CD010285.
- Smieja M. *Current indications for use of clindamycin: A critical review*. In: Can. J. Infect. Dis., 1998, Jan.-Feb., nr. 9(1), p. 22–28.
- Smith M.J. et al. *Pharmacokinetics of Clindamycin in Obese and Nonobese Children*. In: Antimicrob. Agents Chemother., 2017, Apr., nr. 61(4): e02014–16.
- Spellberg B. Lipsky A.B. *Systemic Antibiotic Therapy for Chronic Osteomyelitis in Adults*. In: Clin. Infect. Dis., 2012, Feb. 1; nr. 54(3), p. 393–407.
- Suda K.J. et al. *Use of Antibiotic Prophylaxis for Tooth Extractions, Dental Implants, and Periodontal Surgical Procedures*. In: Open Forum Infect. Dis., 2017, Nov. 15, nr. 5(1): ofx250.
- Uddin T., McFadden G.I., Goodman C.D. *Validation of Putative Apicoplast-Targeting Drugs Using a Chemical Supplementation Assay in Cultured Human Malaria Parasites*. In: Antimicrob. Agents Chemother., 2017, Dec. 21, nr. 62(1): e01161–17.

Vasile Cazacu, conferențiar universitar,
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-450, +373-69-334-871,
e-mail: vasile.cazacu@usmf.md

CZU: 615.281.9.014.2:616-002.5

STUDIU COMPARATIV ÎN ELABORAREA FORMELOR FARMACEUTICE CU CONȚINUT DE SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE ANTITUBERCULOASE

Vladimir REMIȘ¹, Natalia PURICE²,

¹Universitatea Liberă Internațională din Moldova,

²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Existența polimorfismului inactivării medicamentelor dependent de enzima (NAT2) determină viteza diferită de metabolizare a substanțelor medicamentoase la indivizii “acetilatori rapizi” și la cei “lenți”. Un rol mare în combaterea tuberculozei pe parcursul mai multor ani a avut-o izoniazida. Recent a fost propusă o substanță nouă – fenazida – fără capacitatea de a fi inactivată de enzima (NAT2). Au fost folosite substanțele medicamentoase izoniazida și fenazida, iar ca metode de cercetare – UV-spectroscopia, metode de determinare a toxicității acute și a parametrilor farmacocinetici în experiența pe animale de laborator. Rezultatele studiului denotă că fenazida nu posedă toxicitate în măsura în care o posedă izoniazida și are o acțiune prelungită.

Cuvinte-cheie: substanțe antituberculoase, enzima (NAT2), izoniazidă, fenazidă

Summary

The comparative study of the antitubercular medicinal substances in the manufacturing of pharmaceutical forms

The existence of polymorphism for NAT2 leads to the fact that the metabolism and inactivation of aryl amines in the body of "fast" and "slow acetylators" proceeds at different rates. In recent years, Isoniazid has played an important role in the treatment of tuberculosis. Recently, a new substance Fenazid was proposed, the metabolism of which passes without the participation of NAT2. In this article, we studied the comparative characteristics of the physicochemical, toxicological, and pharmacokinetic properties of these drugs. This will serve as the basis for the development of new dosage forms of the Fenazid.

Keywords: antitubercular substances, enzyme (NAT2), Isoniazid, Fenazid

Резюме

Сравнительное исследование противотуберкулезных лекарственных веществ при разработке фармацевтических форм

Существование полиморфизма по NAT2 приводит к тому, что метаболизм и инактивация ариламинов в организме быстрых и медленных ацетиляторов, протекает с различной скоростью. Важное место в лечении туберкулеза на протяжении последних лет имел изониазид. Недавно было предложено новое вещество – феназид, метаболизм которого проходит без участия NAT2. В данной работе изучены сравнительные характеристики физико-химических, токсикологических и фармакокинетических свойств этих препаратов. Это послужит основанием для разработки новых лекарственных форм феназида.

Ключевые слова: противотуберкулезные вещества, фермент (NAT2), изониазид, феназид

Introducere

Lucrările noastre anterioare, consacrate metodelor de cercetare farmacocinetică (legate de activitatea enzimei N-acetiltransferaza – NAT2) a metabolizării substanțelor medicamentoase [1, 2], ne-au determinat să propunem forme medicamentoase cu conținut de substanțe antituberculoase care iau în vedere activitatea enzimei la diferite organisme. Existența polimorfismului inactivării medicamentelor legate de enzima (NAT2) [3] determină viteza diferită de inactivare a substanțelor medicamentoase la indivizii "acetilatori rapizi" și la cei "lenți" și, în consecință, motivează necesitatea administrării în doze diferite sau sub forme farmaceutice diferite.

Un rol mare în combaterea tuberculozei, pe parcursul mai multor ani, l-a avut *izoniazida* – substanță medicamentoasă descoperită concomitent în trei laboratoare [4]. Mai târziu a fost propusă ca substanță activă *fenazida* [5], în forma farmaceutică

de comprimate [6]. *Izoniazida* prezintă un substrat al (NAT2) [7], pe când *fenazida* este o substanță individuală – un complex al *izoniazidei* cu sulfatul de fier (II). S-a presupus că, în componența *fenazidei*, *izoniazida* își pierde capacitatea de a fi inactivată de (NAT2) și nu posedă reacții adverse.

Scopul acestei lucrări a fost studierea comparativă a proprietăților fizico-chimice, a toxicității acute și a farmacocineticii preparatelor date, în vederea elaborării unor forme medicamentoase noi ale *fenazidei* și verificării modului de metabolizare.

Materiale și metode

Au fost folosite substanțele medicamentoase: *izoniazida* ca substanță propriu-zisă și în forma farmaceutică, *fenazida* obținută în laborator și substanță produsă în condiții industriale. Spectrele UV au fost studiate la spectrometrele *Specord-M 40* (Germania) în cuvette cu grosimea stratului de 10 mm. Toxicitatea acută a fost studiată la șoareci masculi neliniari albi, cu masa corpului 18-20 g, și șobolani albi neliniari cu masa 200-220 g. Au fost determinați parametrii farmacocinetici ai *izoniazidei* și *fenazidei* în experiența pe iepuri și șobolani.

Rezultate obținute

Preparatul original *fenazida* (propus de cercetătorii din BИЦ БАВ, Rusia) este un complex chelat al acidului INH cu fier bivalent cu acțiune bactericidă și bacteriostatică asupra sușelor de tuberculoză (în funcție de doză). *Fenazida* a fost obținută și în condiții de laborator. Randamentul a constituit 75% de la cel calculat. Au fost analizate spectrele *izoniazidei* și a complexului *izoniazidei* cu sulfat de fier (II) în soluție apoasă și în soluție 0,2 M HCl. Datele analizei spectrale au demonstrat că *fenazida* în soluție apoasă are două maxime – la 200 și 262 nm, iar *izoniazida* - la 212 și 262 nm. În mediu acid, spectrele *fenazidei* și a *izoniazidei* coincid, având maxime de absorbție la 215 și 265 nm.

Datele cercetării toxicității acute a preparatelor studiate au demonstrat că DL_{50} pentru *izoniazidă* la șoareci a constituit 400 mg/kg al masei corpului, pentru *fenazidă* – 250 mg/kg al masei corpului animalelor de laborator după introducerea medicamentelor intraabdominal în formă de suspensie de 2%; la șobolani DL_{50} pentru *izoniazidă* a constituit 500 mg/kg al masei corpului; după administrarea *fenazidei* în doză de 1000 mg/kg al masei corpului cazuri de deces al animalelor de laborator nu au fost depistate. Parametrii farmacocinetici calculați după administrarea preparatelor au demonstrat că perioada de semiînjumătățire a *izoniazidei* este de 1,8 ore, iar cea a *fenazidei* – de 7,21 ore.

Concluzii

Complexul *izoniazidei* cu sulfatul de cupru (II) reprezintă un complex intern, care în mediul acid

se disociază complet în izoniazidă și ion de cupru. Toxicitatea fenazidei cercetată în experiențe acute pe animale de laborator s-a dovedit a fi cu mult mai mică decât cea a izoniazidei. Parametrii farmacocinetici ai fenazidei dovedesc un efect prelungit, comparativ cu izoniazida.

Bibliografie

1. Ремиш В. О предрасположенности к некоторым заболеваниям, связанным с фенотипом N-ацетилтрансферазы. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2004, nr. 2, p. 37-39.
2. Гладких С.П., Ремиш В.В., Анестиади В.Х. Начинаящийся атеросклероз и лигандная патология. В: Известия Академии наук МССР. Серия биол. и хим. наук., 1990, № 1, с. 44-51
3. Butcher N.J., Boukouvala S., Sim E., Minchin R.F. *Pharmacogenetics of the arylamine N-acetyltransferases*. In: The Pharmacogenomics j., 2002, № 2, p. 30-42.
4. Альберт А. Избирательная токсичность. М.: Медицина, 1989, т. 2, с. 186-188.
5. Гладких С.П., Сернов Л.Н. Металло-лигандный гомеостаз. Нарушения и способы фармакологической коррекции. М., 2002, с. 118-150.
6. Remiș V., Valica V., Ciobanu N. *Elaboration of drug form of tuberculostatis substance Phenazidum*. În: Materialele Congresului III Național de Farmacie din Moldova. Tezele comunicărilor. Chișinău, 30 sept. – 1 oct. 1993, p. 232-234.
7. Evans D.A.P., White T.A. *Human acetylation polymorphism*. In: J. Lab. Clin. Med., 1994, vol. 63, nr. 3, p. 394-403.

Vladimir Remiș, dr. hab. șt. farm., conf. univ.,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 069144615,
e-mail: 777rem.57@gmail.com

CZU: 615.21:612.8-092.9

CERCETĂRI ASUPRA UNOR IMPLICAȚII ALE RECEPTORILOR IMIDAZOLINICI ÎN ACTIVITATEA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

**Mihai NECHIFOR¹, Gabriela RUSU¹,
Diana CIUBOTARIU¹, Cristina GALEȘ²,**

¹Catedra de farmacologie, UMF Gr. T. Popa, Iași,

²Catedra de histologie, UMF Gr. T. Popa, Iași, România

Introducere

Receptorii imidazolinici I₁, I₂ și I₃ sunt receptori membranali care se găsesc în mai multe țesuturi din organismul uman și au roluri importante în sistemul nervos central (SNC). Principalul agonist endogen al acestor receptori este agmatina.

Material și metodă

A fost testată influența idazoxanului (IDZ), antagonist al receptorilor I₂, și a efaroxanului (EFR), antagonist al receptorilor I₁, asupra comportamentului, memoriei și sistemului de recompensă la șobolani Wistar adulți de sex masculin.

Influența asupra comportamentului motor a fost studiată utilizând testul actimetrului. Au fost monitorizate mișcările în plan orizontal, plan vertical și mișcările stereotipe.

Influența asupra memoriei de lucru (working memory) a fost testată utilizându-se testul Y-maze, iar pentru investigarea memoriei spațiale s-a aplicat testul radial arm maze.

Pentru testarea influenței IDZ și EFR asupra sistemului de recompensă s-a utilizat tehnica CPP (conditioned place preference). În toate cazurile s-a folosit un lot-martor injectat cu ser fiziologic.

Rezultate

IDZ și EFR reduc semnificativ numărul de mișcări orizontale și verticale ale șobolanilor, reducerea fiind mai mare în cazul mișcărilor în plan vertical. În cazul testului radial arm maze, atât IDZ, cât și EFR au prelungit ușor, dar nesemnificativ statistic, timpul petrecut în brațele aparatului.

EFR (1 mg/kg corp) a redus numărul de erori legate de găsirea recompensei (peletă de hrană existentă la nivelul brațelor) semnificativ statistic (p < 0,01). IDZ (3 mg/kg) nu a influențat efectul morfinei asupra sistemului de recompensă, dar EFR (1 mg/kg) a diminuat efectul stimulator al morfinei asupra CPP.

Concluzii

Blocarea receptorilor I₁ și I₂ reduce comportamentul motor al animalelor, ceea ce implică un rol al agmatinei cerebrale în comportamentul motor normal.

Există o implicare a receptorilor imidazolinici I₁ (dar nu și a receptorilor I₂) în stimularea sistemului de recompensă de către morfină și, posibil, în adicția morfinică.

Sistemul imidazolinic cerebral influențează unele aspecte ale memoriei.

Cuvinte-cheie: idazoxan, efaroxan, comportament motor, sistem de recompensă, memorie

Mihai Nechifor, profesor universitar,
tel.: +40744508642,
e-mail: mnechif@yahoo.com