

CZU: 615.225+615.31

DERIVAȚII IZOTIOUREICI: REALIZĂRI ȘI PERSPECTIVE

Victor GHICAVÎI, Ecaterina STRATU,
Ianoș COREȚCHI,

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Rezumat

În ultimele două decenii, activitățile de cercetare în domeniul derivaților izotioureici cu acțiune asupra sintezei oxidului nitric (NO), care cuprind compuși noi și originali cu lanț scurt de hidrocarbură, cum sunt S-metilzotiuroniu (metironul), S-etilzotiuroniu (izoturonul), și derivați ce conțin fosfor, așa ca dietilfosfat-S-etilzotiuroniu (difeturul), izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu (profeturul), dimetilfosfat-S-metilzotiuroniu (metiferonul) etc., s-au încununat cu autorizarea și includerea în Nomenclatorul de Stat al Republicii Moldova, precum și cu implementarea a șase preparate noi autohtone din această categorie, și anume: izoturon, difetur, raviten, ravimig, raviset, olizin, alte produse actualmente aflându-se în etapa cercetărilor preclinice și clinice [14]. În cadrul cercetărilor s-a determinat că derivații izotioureici posedă acțiune hipertensivă (antihipotensivă) vasoconstrictoare musculotropă de durată la administrarea unimomentană, măbind valorile tensiunii arteriale atât în condiții de normotensiune, cât și pe fundal de hipotensiune arterială. Concomitent se conturează necesitatea cercetării altor efecte farmacologice ale acestor compuși, cum ar fi acțiunea antiinflamatoare și analgezică [14], precum și a posibilității de utilizare combinată cu unele medicamente cardiovasculare în scopul diminuării reacțiilor adverse și sporirii eficacității tratamentului respectiv. Astfel, considerăm că derivații izotioureici constituie o clasă nouă de medicamente cu un complex de acțiuni farmacologice deja demonstrate sau care se află în etapa de cercetare, care prin mecanismele de acțiune și efectele lor se deosebesc considerabil de medicația respectivă utilizată astăzi în practica medicală și a căror implementare modifică și eficientizează strategiile de acordare a asistenței medicale, precum și optimizează tratamentul medicamentos al diverselor afecțiuni și stări patologice.

Cuvinte-cheie: derivat izotioureic, sinteza oxidului nitric, vasoconstrictor, antihipotensiv

Summary

Isothiourea derivatives: achievements and perspectives

Over the past two decades, research activities in the field of novel and original isothiourea derivatives, such as S-methylisothiuronium (metiron), S-ethylisothiuronium (isoturon), diethylphosphate-S-ethylisothiuronium (difetur), isopropylphosphite-S-isopropylisothiuronium (profetur), dimethylphosphate-S-methylisothiuronium (metiferon), led to authorization and inclusion in the State Nomenclature

of the Republic of Moldova, as well as the implementation in medical practice of 6 new domestic preparations of this category such as: isoturon, difetur or raviten, ravimig, raviset, olizin, other products currently being stage of preclinical and clinical research [14]. In the experimental research it was determined that the isothiourea derivatives have long-lasting muscle-vasoconstrictive hypertensive (antihypotensive) action at single administration, increasing the blood pressure values under both normotensive and experimental arterial hypotension. At the same time, there is a need to investigate other pharmacological effects of these compounds, such as anti-inflammatory and analgesic action [14], as well as the possibility of their combined use with some cardiovascular drugs in order to diminish adverse reactions and increase the effectiveness of the treatment. Thus, we consider that isothiourea derivatives are a new class of drugs with a complex of already demonstrated or undergoing research pharmacological actions, which, by the mechanisms of action and their effects, differ considerably from the medication currently used in medical practice and whose implementation modifies and streamlines health care strategies, and optimizes the medical treatment of various diseases and pathologies.

Keywords: isothiourea derivative, nitric oxide synthase, vasoconstrictor, antihypotensive

Резюме

Производные изотиомочевины: достижения и перспективы

В последние два десятилетия исследовательская деятельность в области новых и оригинальных производных изотиомочевины, включающие короткоцепочечные углеводородные соединения, такие как S-метилизотиоуроний (метирун), S-этилизотиоуроний (изотурон), и производные содержащие фосфор, такие как диэтилфосфат-S-этилизотиоуроний (дифетур), изопропилфосфит-S-изопропилизотиоуроний (профетур), диметилфосфат-S-метилизотиоуроний (метиферон) и т.п., способствовала авторизации и включению в Государственный Реестр Республики Молдова. В медицинскую практику были внедрены 6 новых отечественных препаратов производных изотиомочевины: изотурон, дифетур, равитен, равимиг, рависет, олизин. Другие соединения в настоящее время находятся на стадиях доклинических и клинических исследований. Было установлено, что производные изотиомочевины обладают длительным сосудосуживающим гипертензивным (антигипотензивным) действием при однократном введении, повышая значения артериального давления как при нормотензии, так и в условиях острой артериальной гипотензии. В то же время необходимо исследовать и другие фармакологические эффекты этих соединений, такие как противовоспалительное и обезболивающее действия [14], а также возможность их сочетанного применения с некоторыми сердечнососудистыми препаратами для уменьшения побочных реакций и повышения эффективности соответствующего лечения. Таким образом, мы считаем, что производные

изотиомочевины представляют собой новый класс лекарств с комплексом уже доказанных или находящихся на стадии исследования фармакологических эффектов, которые по механизму действия значительно отличаются от медикаментов, используемых в настоящее время в медицинской практике, а их внедрение меняет и оптимизирует стратегии оказания медицинской помощи и лечение различных заболеваний и патологий.

Ключевые слова: производное изотиомочевины, синтаза оксида азота, сосудоуживающий, антигипотензивный

Introducere

Tratamentul hipertensiunilor și hipotensiunilor arteriale, al afecțiunilor însoțite de inflamație și dureri continuă să rămână o problemă destul de actuală pentru medicina contemporană [14].

Cercetările recente în domeniul derivaților izotioureici au demonstrat că aceste substanțe posedă acțiune vasoconstrictoare și vasodilatatoare, respectiv acțiune antihipotensivă și antihipertensivă pronunțată și de lungă durată, antiinflamatoare și analgezică [14, 28, 30, 31, 33, 34, 38, 41]. Această grupă de substanțe medicamentoase include compuși cu lanț scurt de hidrocarbură, cum este S-etilizotiuroniul (metironul, izoturonul sau etironul) și derivați ce conțin fosfor, așa ca dietilfosfat-S-etilizotiuroniul (difeturul sau ravitenul, ravisetul, ravimigul), izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul (profeturul), dimetilfosfat-S-metilizotiuroniul (metiferonul) [11, 12, 14, 15].

Derivații izotioureici au avantajul de a optimiza și a extinde posibilitățile de reglare farmacoterapeutică a stărilor patologice însoțite de hipotensiune arterială, inflamație și durere [6, 7, 14, 31, 33]. Efectul antihipotensiv al derivaților investigați se manifestă pe fundalul hipotensiunii arteriale experimentale provocate cu ganglioblocante, antipsihotice, anestezice generale și α -adrenoblocante, precum și în hipotensiunea arterială acută din cadrul șocului hemoragic, șocului hemoragic pe fundal de intoxicare cu alcool, șocului endotoxic. Derivații izotioureici amplifică evident efectul vasoconstrictor al adrenomimeticelelor, angiotensinei II, clorurii de potasiu, serotoninei, diminuând sau anihilând complet efectul vasodilatator al carbacolului și L-argininei [25]. La utilizarea combinată a derivaților izotioureici cu ganglioblocantele se obține stabilizarea valorilor TA fără a diminua acțiunea protectoare a ganglioplegicelor împotriva reflexelor cardiovasculare patologice [4, 14, 15, 29].

Material și metode

În studiu a fost cercetat potențialul terapeutic al derivaților izotioureici. Experiențele privind efectele

acestor substanțe au fost efectuate pe animale de laborator (șobolani, pisici, iepuri) prin modelarea anumitor stări. Astfel, s-a demonstrat că derivații izotioureici reprezintă o clasă nouă de medicamente cu acțiune specifică asupra sistemului cardiovascular, care prin efectul lor se deosebesc considerabil de antihipotensivele utilizate la moment în practica medicală.

Rezultate și discuții

Substanțele cercetate, conținând gruparea guanidinică sau amidinică, după structura chimică sunt asemănătoare cu aminoacidul esențial L-arginina, implicat în biosinteza vasopresinei, bradichininei și a oxidului nitric (NO).

Conform rezultatelor experimentale obținute de V. Ghicavii (1987), administrarea unimomentană intravenoasă a izoturonului în doză de 5 și, respectiv, 10 mg/kg pisicilor anesteziate mărește presiunea arterială (PA) rapid și timp îndelungat (60 min.), fenomenul fiind însoțit de bradicardie reflectorie, apnee scurtă și hipotensiune tranzitorie. S-a observat de asemenea că administrarea intravenoasă rapidă a izoturonului în doze de 5 și 10 mg/kg este însoțită de bradicardie, apnee scurtă și hipotensiune tranzitorie. Administrarea intramusculară a izoturonului în doză de 10 mg/kg determină mărirea tensiunii arteriale cu 50 mmHg, având o durată a efectului hipertensiv de 2 ore [30]. Trebuie de menționat că acțiunea antihipotensivă a izoturonului este însoțită de bradicardie.

Inițial a fost demonstrat că mecanismul acțiunii vasoconstrictoare a derivaților izotioureici este de natură periferică. Astfel, a fost dovedit că izoturonul contractă vasele perfuzate ale membrilor posterioare de șobolan și arterele urechii izolate perfuzate de iepure, iar acțiunea hipertensivă se manifestă și la animalele decerebrate și spinalizate [38]. Ulterior a fost elucidată și natura centrală a mecanismului acțiunii hipertensive a derivaților izotioureici. În acest context, substanțele cercetate inhibă sinteza NO în medula rostrală ventrolaterală, unde sunt localizați neuronii simpatici premotori, și măresc eferența simpatică vasomotorie [4,14].

Difeturul, administrat i/v în doză de 5 mg/kg corp în condiții de normotensiune arterială, mărește pronunțat presiunea arterială, cu o durată de acțiune de peste o oră. Efectul hipertensiv este însoțit de creșterea rezistenței periferice vasculare (RPV), de majorarea nesemnificativă a lucrului ventriculului stâng în perioada inițială și, după 30 min. de la administrare, de scăderea debitului cardiac [6, 7, 31].

V. Ghicavii (1987) a demonstrat că creșterea PA și a RPV, fără modificări esențiale ale volumului sistolic și ale debitului cardiac, creează condiții de ameliorare a perfuziei tisulare.

Acțiunea antihipotensivă a derivaților izotioureici a fost elucidată prin modelarea hipotensiunilor arteriale acute experimentale, inclusiv cu utilizarea substanțelor medicamentoase cu acțiune vasodilatatoare. Cercetările efectuate demonstrează că efectul antihipotensiv al izoturonului se menține pe fundalul hipotensiunii provocate de ganglioplegice [30, 37], clorpromazină și levomepromazină [28], nitritul de sodiu, tiopentalul sodic, hexenal [30], rezerpină și fentolamină [34], precum și enalaprilat [32].

La utilizarea izoturonului pe fundalul blocării canalelor lente de calciu cu verapamil, presiunea arterială și rezistența periferică vasculară se măresc semnificativ doar după 30 min. de la administrarea derivatului izotioureic. În acest model de hipotensiune arterială experimentală, izoturonul micșorează frecvența contracțiilor cardiace, nu modifică semnificativ volumul sistolic, debitul cardiac și lucrul ventriculului stâng. Astfel, cercetătorii conchid că substanța studiată provoacă vasoconstricție inducând influxul de Ca^{2+} în mușchii netezi ai vaselor sangvine și că această acțiune poate fi diminuată de blocantele canalelor lente de calciu în primele 30 min. după administrare.

Difeturul și izoturonul, utilizate la pisici în doză de 5 mg/kg, precum și profeturul și metiferonul, administrate la șobolani în doză de 20 mg/kg, pe fundalul blocării selective a α_1 -adrenoreceptorilor cu prazosin, măresc semnificativ presiunea arterială. Rezultatele acestor cercetări au evidențiat că acțiunea antihipotensivă a derivaților izotioureici nu este blocată de antagoniștii selectivi ai α_1 -adrenoreceptorilor (prazosin), fapt ce demonstrează că efectul vasoconstrictor al acestor substanțe nu se realizează prin stimularea receptorilor α_1 -adrenergici postsinaptici, dar, posibil, printr-un alt mecanism de acțiune [7, 14, 15].

Administrarea iohimbinei – substanță cu acțiune α_2 -adrenoblocantă – în doză de 3 mg/kg pe fundalul utilizării izoturonului micșorează valorile PA cu 45,7%, comparativ cu cele inițiale. Totodată, folosirea izoturonului în doză de 5 mg/kg pe fundalul blocării selective a α_2 -adrenoreceptorilor cu iohimbina nu mărește semnificativ valorile PA în primele 10 minute după administrare. Astfel, mecanismul acțiunii vasoconstrictoare a derivaților izotioureici poate fi realizat prin intermediul canalelor de calciu alfa-adrenoreceptor dependente. Prin urmare, acțiunea antihipotensivă a derivaților izotioureici poate fi diminuată în primele 10 minute de către α_2 -adrenoblocantele selective (iohimbina), fără a fi influențată de blocarea selectivă a α_1 -adrenoreceptorilor cu prazosin.

Izopropilfosfit-S-izopropilizotiouroniul (profeturul) reprezintă o nouă substanță hipertensivă [4, 15], similară după eficacitatea acțiunii hipertensive cu izoturonul, dar cu durata de acțiune de două ori mai mare și cu o inofensivitate mai bună. DL_{50} la administrarea intraperitoneală constituie 569,24 mg/kg la șoareci și 352,3 mg/kg la șobolani, iar la administrarea internă la șobolani depășește 2 g/kg. Administrarea sistematică a profeturului nu exercită influență negativă asupra evoluției sarcinii la femelele de șobolani pe întreaga durată a sarcinii, iar la utilizarea în perioada antenatală nu posedă acțiune embrio- sau fetotoxică [4]. La administrarea intravenoasă unimomentană a profeturului la pisici anesteziate, presiunea arterială se mărește cu 53% față de valorile inițiale, menținându-se la un nivel înalt până la 135 minute, când, deși nesemnificativ, depășea acest indice înregistrat în etapa inițială cu aproximativ 10%.

Acțiunea hipertensivă este evidentă și la folosirea derivatului cercetat în doză de 20 mg/kg la șobolani neanesteziați. În acest caz, substanța mărește valorile TA cu 24-27% comparativ cu valorile inițiale. Aceste deosebiri dintre valorile acțiunii hipertensive pot fi cauzate de sensibilitatea diferită față de substanța cercetată a speciilor de animale utilizate și de influența anesteziei (prezentă la pisici și absentă la șobolani). Acțiunea hipertensivă a derivatului alchilizotioureic este determinată de creșterea atât a rezistenței vasculare periferice, cât și a minut-volumului circulator ca urmare a sporirii volumului sistolic și volumului de sânge circulant [13]. Astfel, după durata efectului hipertensiv la administrarea intravenoasă unimomentană, profeturul depășește izoturonul de 2-3 ori, ceea ce permite de a corija mai eficient parametrii hemodinamicii sistemice în hipotensiunea arterială acută, totodată limitând maximal apariția reacțiilor adverse.

Dimetilfosfat-S-metilizoturoniul (metiferonul), un derivat izotioureic cu acțiune vasoconstrictoare musculotropă ce conține fosfor, la al 2-lea minut după administrarea intravenoasă unimomentană mărește valorile presiunii arteriale cu 30,2%, comparativ cu cele înregistrate inițial [15]. Durata efectului hipertensiv este de circa 90 minute, fiind de aproximativ două ori mai mare decât cea a izoturonului. Metiferonul, la fel ca izoturonul și fenilefrina, provoacă bradicardie, însă pe o durată de timp mai lungă.

Un șir de cercetări sunt consacrate studiului eficacității antihipotensive a derivaților izotioureici la utilizarea pe fundal de diferite șocuri experimentale – traumatic, anafilactic, hemoragic și septic. Cercetând influența derivaților izotioureici asupra

parametrilor hemodinamici la șobolani anesteziati cu șoc hipovolemic, a fost determinată existența unei corelații între efectul antihipotensiv și dimensiunile moleculei derivaților izotioureici S, N-substituiți (metil-, etil- și izopropil), acesta fiind mai pronunțat la compușii cu capacitate inhibitoare înaltă a sintezei NO, ce conțin radicalul izopropil [20, 21].

La utilizarea intravenoasă unimomentană a izoturonului în doză de 5 mg/kg la pisici în faza torpidă a șocului traumatic, se obține mărirea presiunii arteriale și a rezistenței periferice vasculare, pe când debitul cardiac, volumul bătaie și lucrul ventriculului stâng variază în mod diferit [33, 35]. Acțiunea antihipotensivă a substanței cercetate s-a menținut 40 de minute.

Acțiunea antihipotensivă a izoturonului a fost demonstrată și pe modele de șoc anafilactic [39, 40] și șoc hemoragic [7, 31, 34, 37]. Deși eficacitatea hipertensivă a izoturonului la utilizarea în condiții de normotensiune arterială este aproximativ similară celei a fenilefrinei, la folosirea derivatului izotioureic în tratamentul șocului hemoragic experimental s-a determinat o evoluție mai favorabilă a stării patologice, comparativ cu utilizarea unimomentană intravenoasă a α_1 -adrenomimeticului. Aceste discrepanțe dintre intensitatea acțiunii antihipotensive la utilizarea substanțelor investigate pentru tratamentul șocului hemoragic experimental sunt explicate de către autori prin diminuarea sensibilității receptorilor α_1 -adrenergici în condițiile acidozei metabolice provocate de șoc.

Izoturonul, conform cercetărilor efectuate de către V. Ghicavii, are acțiune miotropă și asupra venelor, fapt care poate fi explicat prin creșterea presiunii venoase centrale și prin modificările semnificate la nivelul microcirculației asupra vaselor de capacitanță [16].

Acțiunea antihipotensivă a difeturului a fost cercetată în condiții de șoc hemoragic experimental. În acest caz, efectul antihipotensiv al substanței investigate este determinat inițial (primele 30 min.) atât de creșterea debitului cardiac, cât și de mărirea rezistenței vasculare periferice, iar ulterior doar de mărirea RVP, fiind însoțit chiar de micșorarea debitului cardiac [7]. Volumul central de sânge circulant și frecvența contracțiilor cardiace (FCC) nu au suferit modificări semnificative, deși s-a înregistrat o tendință de micșorare a FCC.

Alături de acțiunea antihipotensivă, difeturul sau ravitenul exercită acțiune antiinflamatoare la utilizarea în tratamentul șocului hemoragic și al șocului hemoragic pe fundal de intoxicație acută cu alcool etilic. Aceasta se manifestă prin diminuarea

enzimemiei, a nivelului de citokine proinflamatoare și prin scăderea gradului de leziuni celulare [27].

Având în vedere multiplele avantaje ale derivaților izotioureici față de medicamentele vasoconstrictoare tradiționale – posedă proprietăți antihipotensive (hipertensive) exprimate și de durată lungă la administrarea unimomentană pe diferite căi (i.v., i.m. și per os), acțiunea hipertensivă evidențiindu-se atât în condiții obișnuite, cât și pe fundalul de blocare a ganglionilor vegetativi și alfa-adrenoreceptorilor, reduc consumul oxigenului în organism, măresc rezistența organismului la acțiunea toxică a oxigenului hiperbaric, au proprietăți hipoglicemizante și radioprotectoare, nu provoacă aritmii, dereglări ale metabolismului și echilibrului acido-bazic etc. – și pornind de la faptul că tratamentul șocului de obicei începe în afara instituțiilor medico-sanitare sau în unități puțin specializate, cercetătorii consideră oportună administrarea intramusculară sau rectală a derivaților izotioureici în acest caz încă la locul accidentului. Răspunsul terapeutic al acestor preparate asociate cu substituenți de volum plasmatic și cardiostimulante moderate ar putea constitui un element de bază în tratamentul șocului [15]. Cele menționate deschid noi posibilități pentru a mări valorile presiunii arteriale și a stabili indicii hemodinamicii sistemice în hipotensiunea arterială acută, provocată de intervenții chirurgicale, traume, hemoragii și stări de șoc. În baza raționamentelor enumerate, izoturonul sau difeturul este recomandat de a fi utilizat în situațiile de supradozare a vasodilatatoarelor (hexametoniu, fentolamină, prazosin) sau de a administra gariglioblocantele sau adrenoblocantele concomitent cu una din substanțele antihipotensive din grupa derivaților izotioureici în tratamentul complex al șocului [7, 33, 34, 35].

Este necesar de menționat că derivații izotioureici restabilesc valorile PA în hipotensiunea arterială acută experimentală, provocată de vasodilatatoare cu diverse mecanisme de acțiune. Pe baza acestor rezultate, E.A. Muhin. și coaut. (1979) presupun că mecanismul antihipotensiv de acțiune al izoturonului nu este legat de stimularea structurilor adrenergice, ci este cauzat de acțiunea sa directă asupra musculaturii netede vasculare. Cercetările efectuate de A.A. Spasov (1975, 1977) arată că acțiunea constrictoare a izoturonului asupra musculaturii netede vasculare (studiată pe artere izolate de câine) este dependentă de influxul ionilor de calciu [16].

Izoturonul mărește atât forța, cât și frecvența contracțiilor cordului izolat de pisică. Anterior, acțiunea inotrop și cea cronotrop pozitivă ale sub-

stanței au fost explicate prin intermediul acțiunii β -adrenostimulatoare indirecte a preparatului. Modificările metabolice în miocard au fost explicate prin prisma efectelor mediate de catecolamine [15, 42, 43].

Acțiunea inotrop pozitivă a fost demonstrată și la cercetarea influenței derivaților izotioureici asupra parametrilor activității cordului izolat de șobolani [6, 7]. Astfel, difeturul mărește maximal contractilitatea cordului la 30 min. de la administrare, concomitent constatându-se stabilizarea nivelului presiunii intraventriculare pe întreaga perioadă de stimulare (70 min.) Efectul coronarodilatator al difeturului, comparativ cu cel al derivaților tiazolidinici, apare mai târziu, dar are o durată mai lungă de acțiune. Ameliorarea și aprofundarea relaxării diastolice caracteristică difeturului poate servi ca o premisă benefică de sporire a volumului end-diastolic în stările patologice însoțite de micșorarea returului venos.

La aplicarea derivaților izotioureici pe meninge și pe mezoapendix de șobolan, s-a observat o acțiune constrictoare pronunțată asupra arteriolelor, sfincterelor precapilare, anastomozelor arteriolo-venulare și mai puțin asupra vaselor de capacitanță [15]. Este demonstrat de asemenea că derivații izotioureici posedă acțiune antihipoxică; efectul apare rapid și se menține timp de o oră după administrarea i/v a substanței medicamentoase [15].

Din cele menționate anterior rezultă că derivații izotioureici cu lanț scurt de hidrocarbură, precum și cei ce conțin fosfor, posedă acțiune miotropă evidentă asupra musculaturii netede a vaselor sangvine și a altor organe.

Cercetările derivaților izotioureici [15, 16, 23, 24, 25] pe segmente de intestin izolat au demonstrat că aceste substanțe măresc contractilitatea intestinală atât în condiții obișnuite, cât și pe fundal de pretratare cu M-colinoblocante (atropină, pirenzepină) și H_1 -histaminoblocante (clorpiramină), fapt care denotă că acțiunea compușilor investigați asupra intestinului nu se realizează prin receptori colinergici sau histaminergici, ci prin alte mecanisme sau datorită acțiunii directe musculotrope.

Un șir de cercetări [8, 17, 18, 19, 28] demonstrează că derivații izotioureici inhibă NO-sintetaza inductibilă, micșorând astfel eliberarea monoxidului de azot.

Multiple studii consacrate evaluării influenței derivaților izotioureici asupra contractilității inelelor izolate de aortă de șobolan, precum și asupra segmentelor de arteră femurală, renală, uterină și ramificări ale arterei pulmonare de origine umană, atât dezendotelizate, cât și cu endoteliul intact, au determinat că substanțele cercetate, în condiții

obișnuite, nu dezvoltă vasoconstricție. Aceasta a permis emiterea ipotezei conform căreia derivații izotioureici nu acționează pe situri specifice. Ulterior a fost demonstrat că utilizarea izoturonului în platoul contracției induse de fenilefrină mărește cu 155% vasoconstricția inelelor de aortă, ceea ce demonstrează că izoturonul potențează considerabil efectele vasoconstrictoare ale fenilefrinei. Totodată, izoturonul antagonizează acțiunea relaxantă a carbacolului. Cele relatate au permis să se conchidă că izoturonul acționează prin anihilarea acțiunii factorului relaxant de origine endotelială [15, 26].

În favoarea acestei teorii sunt și rezultatele cercetărilor acțiunii izoturonului și L-argininei asupra inelelor izolate de aortă de șobolan. În cadrul acestora a fost demonstrat că pretratarea cu izoturon preîntâmpină dezvoltarea acțiunii vasorelaxante a donatorului fiziologic de NO, fapt care dovedește încă o dată că izoturonul inhibă sinteza de NO [15].

La administrarea izoturonului pe fundal de utilizare a asocierilor de medicamente antagoniști competitivi (fentolamină+fenilefrină sau prazosin+fenilefrină), vasoconstricția se manifestă cu 155% din contracția în control. Aceasta demonstrează că efectul vasoconstrictor poate fi determinat de modularea activității enzimatică sau a afinității și funcționării receptorilor ce se dezvoltă sub acțiunea izoturonului, deoarece pe fundalul acestuia fenilefrina își restabilește potența chiar și în condiții de blocare a receptorilor specifici. Concomitent, pe inele izolate de aortă de șobolan, a fost demonstrat, că derivații izotioureici potențează reactivitatea vasculară angiotensinică și cea serotoninergică.

Analizând rezultatele obținute, putem conchide că mecanismul vasoconstrictor musculotrop al derivaților izotioureici este determinat primordial de influența lor asupra reglării echilibrului dintre substanțele vasodilatatoare și vasoconstrictoare endogene prin blocarea sintezei oxidului nitric și, consecutiv, micșorarea sintezei factorului endotelial de relaxare (NO), deplasând astfel echilibrul în direcția măririi tonusului vascular de către substanțele constrictoare – noradrenalină, adrenalină, angiotensine, endoteline ș.a. [4]. Derivații izotioureici acționează, posibil, ca agoniști ai receptorilor α_2 -adrenergici, blocând astfel canalele de potasiu, cu creșterea concomitentă a influxului de calciu extracelular. Nu este exclus și faptul că aceste substanțe ar putea exercita și o acțiune directă de blocare a canalelor K^+ -ATP-dependente. Se presupune de asemenea că acțiunea inhibitorie a acestor derivați asupra NO-sintetazei inductibile, precum și cea de potențare de către ei a reactivității angiotenzinice și serotoninergice, ar putea fi de asemenea semnifica-

tive la desfășurarea efectelor lor vasoconstrictoare, spre exemplu prin modularea activității simpaticе, și anume a receptorilor α_2 -adrenergici [16].

În baza cercetărilor efectuate s-au obținut preparate cu proprietăți vasoconstrictoare (antihipotensive sau hipertensive) superioare celor existente la moment. Medicamentele acestei grupe, posedând acțiuni antihipotensivă, analgezică și antiinflamatoare, și-au demonstrat eficacitatea și inofensivitatea în bolile și stările patologice însoțite de hipotensiune arterială acută, inflamație și dureri și pot fi utilizate în anesteziologie, hemodializă, cardiocirurgie, ginecologie, traumatologie etc. [10, 11, 12, 14, 15].

Utilizarea izoturonului în complexul terapiei intensive la pacienții aflați în stări critice în tratamentul sindromului hipotensiv sever este însoțită de creșterea tensiunii arteriale, fracției de ejeție, minut-volumului, indicelui de ejeție și a celui cardiac, rezistenței vasculare periferice și lucrului ventriculului stâng, precum și de micșorarea frecvenței contracțiilor cardiace [9]. Concomitent s-a determinat o scădere semnificativă a incidenței dereglărilor echilibrului acido-bazic la pacienți și o influență benefică asupra evoluției tulburărilor statutului hemostazic.

În baza substanței biologice active S-etilizotiuron (izoturon) s-a cercetat, elaborat și autorizat un preparat medicamentos nou – *Olizin*. Acesta reprezintă un medicament decongestiv sub formă de picături nazale, utilizat în practica ORL în tratamentul rinitelor și pentru stoparea hemoragiilor nazale [1].

Difeturul (*Ravitenul*), administrat timpuriu după bypass cardiopulmonar, majorează tensiunea arterială sistolică, rezistența vasculară periferică și micșorează indicele cardiac [22]. Combinarea ravitenului cu lidocaină în anestezia peridurală creează posibilități de micșorare a dozelor anesteziului administrat în spațiul epidural și a volumului infuziilor necesare. Ca urmare se previne progresarea sindromului algic și se micșorează intensitatea acestuia [3].

Datorită acțiunii vasoconstrictoare directe, a acțiunii analgezice, precum și datorită faptului că sub acțiunea preparatului se mărește tonusul uterin, difeturul este utilizat în tratamentul algodismenoreei și a metroragiilor la paciente cu miom uterin, sub denumirea *Raviset*. Evaluarea eficacității derivatului izotioureic *Raviset* (difetur) în tratamentul dismenoreei primare și a hemoragiilor uterine patologice asociate miomului uterin a demonstrat că *Raviset* (100 mg.) sub formă de supozitoare vaginale este un remediu eficient, stopând hemoragiile uterine în 87,1% cazuri. *Ravisetul* determină diminuarea

durerii menstruale în 94,7% cazuri și este o alternativă pentru prevenirea și tratamentul dismenoreei primare [2].

Cercetările clinice ale unui alt derivat izotioureic – *Ravimig* – au demonstrat eficacitatea acestuia în tratamentul acceselor de migrenă. La administrarea internă, preparatul jugulează cefaleea în mai puțin de două ore, fără dezvoltarea acceselor recurente. Pe parcursul utilizării preparatului, efecte adverse cardiovasculare nu au fost semnalate [15].

Un alt derivat izotioureic – *benzituronul* – se deosebește de celelalte substanțe din această grupă prin faptul că posedă acțiune hipotensivă (antihipertensivă) [16]. La utilizarea benzituronului pe fundal de hipertensiune arterială experimentală provocată cu difetur se observă reducerea valorilor presiunii arteriale și înlăturarea acțiunii bradicardizante a difeturului. Antagonismul maxim dintre substanțele cercetate se determină peste 30 min. – o oră de la administrarea benzituronului pe fundalul difeturului. Astfel, autorii emit ipoteza existenței antagonismului parțial între benzituron și difetur, referitor la efectul hipertensiv al ultimului, și un antagonism complet față de acțiunea bradicardizantă a vasoconstrictorului. Posibil, benzituronul și difeturul concurează pentru substratul specific – NOS, fenomen care poate fi determinat de concentrația lor la nivelul musculaturii netede vasculare [16].

Concluzii

Derivații izotioureici sunt medicamente noi autohtone, originale și eficiente, care posedă acțiune hipertensivă (antihipotensivă), antiinflamatoare și analgezică. Efectele respective sunt determinate preponderent de inhibarea sintezei NO – substanță cu multiple implicări în patogeneza diferitor boli și stări patologice.

Acțiunea lor antihipotensivă se manifestă pe fundal de blocare a ganglionilor vegetativi, adrenoreceptorilor, canalelor de calciu. Ele potențează semnificativ efectele vasoconstrictoare ale serotoninei, angiotensinei și clorurii de potasiu.

În tratamentul șocului, aceste substanțe medicamentoase acționează benefic asupra parametrilor hemodinamicii sistemice, echilibrului acido-bazic și hemostazei, manifestând și acțiune antiinflamatoare.

Derivatul izotioureic benzituron manifestă efecte vasodilatatoare, micșorând presiunea arterială, probabil datorită prezenței sale în structura chimică a inelului benzoic.

Astfel, conchidem că derivații izotioureici reprezintă o clasă nouă de medicamente cu acțiune specifică asupra sistemului cardiovascular,

care prin efectul lor se deosebesc considerabil de antihipotensivele utilizate la moment în practica medicală, concomitent evidențiindu-se noi direcții de cercetare și utilizare a acestora, determinate de proprietățile lor antiinflamatoare și analgezice, ceea ce prezintă un interes considerabil în tratamentul afecțiunilor asociate.

Bibliografie

1. Brevet MD 2875 G2 2005.10.31.
2. Cardaniuc C. ș.a. *Eficacitatea clinică a derivatului izotiureic Raviset în dismenoreea primară și hemoragiile uterine asociate miomului uterin*. În: Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”, 2010, nr. 5(11), p. 39-45.
3. Cojocaru V. ș.a. *Analgezia epidurală postoperatorie prelungită potențată cu raviten la pacienții supuși intervenției chirurgicale pe motiv de cancer al vezicii urinare*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2010, nr. 4(27), p. 229-232.
4. Corețchi I. *Inofensivitatea și aspectele farmacologice ale izopropilfosfit-S-izopropilizotiuronului*. Teza de dr. șt. med. Chișinău, 2014. 121 p.
5. Corețchi I., Stratu E., Ghicavii V. *Influența profeturului asupra echilibrului acido-bazic și electrolitic*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2015, nr. 1(46), p. 133-137.
6. Darciuc V.V. *Optimizarea corecției dereglărilor hemodinamice și metabolice cu derivați izotiureici și tiazolidinici în stările patologice cu hipotensiune arterială acută*. Autoref. tezei de dr. hab. șt. med. Chișinău, 1998.
7. Darciuc V.V., Ghicavii V.I., Cobeț V. *Profeturul (LL+35) – un nou medicament cu proprietăți cardiotrope*. În: Curierul medical, Chișinău, 1997, № 5, p. 25-28.
8. Garvey E.P., Oplinger J.A. et al. *Potent and selective inhibition of human nitric oxid synthases inhibition by non-amino acid izothiureas*. În: Journal of Biological Chemistry, 1994, vol. 269, nr. 43, p. 26669-26676.
9. Gheceva O. *Efectele vasopresorii ale Izoturonului în complexul terapiei intensive la pacienții în stări critice*. Autoref. tezei de dr. șt. med. Chișinău, 2010, 27 p.
10. Ghicavii N. *Difeturul (inhibitor al NO-sintetazei) în stabilizarea și menținerea hemodinamicii la pacienții cardiochirurgicali*. În: Arta Medica, Chișinău, 2009, nr. 4(37), p. 53-58.
11. Ghicavii V. *Contribuții la realizările farmacologiei naționale*. În: Curierul medical, 2012, nr. 5 (329), p. 52-56.
12. Ghicavii V. *Noi direcții de elaborare a medicamentelor autohtone*. În: Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”, 2013, nr. 2(29), p. 74-79.
13. 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. 45-50.
14. Ghicavii V., Corețchi I., Stratu E. *Potențialul terapeutic al derivaților izotiureici*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2016, nr. 3(52), p. 205-208.
15. Ghicavii V., Stratu E., Corețchi I. *Farmacologia medicamentelor hipertensive*. Chișinău: F.E.-P. „Tipografia centrală”, 2015, 256 p.
16. Ghicavii V., Stratu E., Todiraș M. *Derivații izotiureici – o nouă clasă de remedii originale antihipotensive și antihipertensive*. În: Materialele Conferinței științifice “Farmacologia națională la 35 de ani”. Revista farmaceutică a Moldovei, Chișinău, 2006, p. 8-16.
17. Harada S., Imaizumi T. et al. *Arginine vasopressin attenuates phenylephrine-induced forearm vasoconstriction in men*. În: Clinical Science, 1991, vol. 81(6), p. 733-737.
18. Meng X., Ao L., Brown J.M. et al. *Nitric oxide synthase in hot involved in cardiac contractile dysfunction in a rat model of endotoxemia without shock*. În: Shock, 1997, vol. 7, № 2, p. 111-118.
19. Muraki Fugii E. et al. *Effect of S-ethylisothiurea a puritative inhibition of inductible nitric oxide synthase, on mouse skin vascular permeability*. În: Japanese Journal of Pharmacology, 1996, vol. 70(3), p. 269-271.
20. Proskurjakov S.Y. et al. *Effect of NO inhibitors on hypovolemic shock-induced hypotension*. În: Bull. Exp. Biol. Med., 2010, Dec., nr. 150(1), p. 18-22.
21. Proskuryakov S.Y. et al. *NO-inhibiting and vasotropic activity of some compounds with thioamidine group*. În: Bull. Exp. Biol. Med., 2002, Oct., nr. 134(4), p. 338-341.
22. Sasson L. et al. *Nitric oxide synthase inhibitor (MTR-105) during open-heart surgery. A pilot double-blind placebo-controlled study of hemodynamic effects and safety*. În: Cardiology, 2008, nr. 111(3), p. 181-187.
23. Stratu E., Ghicavii V. *Influența izoturonului și difeturului asupra tonusului și motilității intestinului izolat de șobolan*. În: Materialele Conferinței anuale medicamentoase a USMF “N. Testemițanu”, Chișinău, 1998, p. 106.
24. Stratu E., Ghicavii V., Todiraș M. *Contribuții la mecanismul de acțiune a izoturonului*. În: Materialele Conferinței anuale medicamentoase a USMF “N. Testemițanu”, Chișinău, 1999.
25. Stratu E., Ghicavii V., Todiraș M. *Noi argumente referitoare la mecanismul de acțiune al derivaților izotiureici*. În: Probleme medico-biologice și fundamentale. Vol. 1. Chișinău, 2000, p. 182.
26. Todiraș M. *Interrelațiile dintre factorii vasomotrici locali și rolul lor în reglarea tonusului vascular*. Teza de dr. hab. șt. med. Chișinău, 2006. 224 p.
27. Vișnevschi A. *Impactul intoxicației acute cu alcool asupra șocului hemoragic*. Teza de dr. hab. șt. med. Chișinău, 2011. 230 p.
28. Wildnirt S.M., Suzuki H. et al. *S-methylizothiurea inhibitors inductible nitric oxide synthase and improves left ventricular performance after acute myocardial infarction*. În: Biochemical and Biophysical Research communications, 1996, vol. 337, № 2, p. 328-333.
29. Гикавый В., Корецкий Я., Страту Е. *Ганглиоблокирующее действие азаметония при применении профетура*. В: Материалы XXI Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство». Москва, Россия, 2014, с. 222.
30. Гикавый В.И. *Влияние этирона и его комбинации с гексонием на кислородный режим организма*. Автореф. дис. канд. мед. наук. Кишинэу, 1971, 23 с.
31. Гикавый В.И. *Фармакологическая коррекция баланса при острых артериальных гипотензиях*. Автореф. дис. докт. мед. наук, Ленинград, 1987, 35 с.

32. Гикавый В.И., Корецкий Я.Г., Бондарчук А.М. и др. *Применение профетур при острой артериальной гипотензии вызванной ингибиторами АПФ*. В: Сборник материалов XXV Национального Конгресса «Человек и лекарство». Москва, Россия, 2014, с. 64-65.
33. Гикавый В.И., Мухин Е.А., Ершова И.Н. *Влияние изотурона и его комбинации с ганглиоблокаторами на системную гемодинамику при травматическом шоке*. В: Фармакология и токсикология, 1986, № 5, с. 76-80.
34. Гикавый и др. *Влияние изотурона и его комбинации с ганглиоблокаторами и α -адреноблокаторами на системную гемодинамику при травматическом шоке*. В: Фармакология, 1986, № 5, с. 76-80.
35. Ершова И.Н., Заветная Г.Л. В: Повышение резистентности организма к экстремальным воздействиям. Кишинэу, 1973, с. 156-160.
36. Мухин Е.А. и др. В: Тезисы стендовых докладов III Всесоюзного симпозиума по целенаправленному изысканию новых физиологически активных веществ. Рига, 1979, с. 54.
37. Мухин Е.А., Рачинский Ф.Ю. В: Материалы X Всесоюзной конференции фармакологов, токсикологов и химиотерапевтов по вопросам заболеваний сердечно-сосудистой системы. Волгоград, 1962, с. 245-246.
38. Мухин Е.А., Гикавый В.И., Парий Б.И. *Гипертензивные средства*. Кишинэу, 1983. 196 с.
39. Овсяников В.Г. *Влияние этирона на системную гемодинамику и микроциркуляцию при анафилактическом шоке*. В: Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1978, № 2, с. 44-47.
40. Овсяников В.Г. *Нарушения кровообращения при анафилактическом шоке*. Автореф. дис. докт. мед. наук. Ростов на Дону, 1977, 31 с.
41. Парий Б.И. *Сравнительная характеристика этирона, адреномиметиков и их комбинации (экспериментальные исследования)*. Автореф. дис. канд. мед. наук, Кишинэу, 1974, 19 с.
42. Спасов А.А. *Биохимические аспекты механизма действия некоторых вазоактивных средств*. Автореф. дис. докт. мед. наук, Москва, 1975, 23 с.
43. Спасов А.А. *Биохимические механизмы кардио- и вазотропного действия сосудистых средств*. В: Фармакология процессов регуляции кровообращения. Труды ВГМИ. Волгоград, 1977, том XXX, вып. 3, с. 23-90.

Victor Ghicavii, profesor universitar,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
e-mail: victor.ghicavii@usmf.md

CZU: 615.225+615.31

OXIDUL NITRIC ȘI UNELE MEDICAMENTE

**Olesea POPOVICI, Ecaterina STRATU,
Ianoș COREȚCHI, Victor GHICAVÎI,**
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Rezumat

Sinteza literaturii în domeniu include date actuale privind caracteristicile fiziologice și patobiologice ale uneia dintre cele mai importante molecule de semnalizare ale organismului – oxidul nitric (NO). Efectul citotoxic al NO se datorează capacității sale de a produce oxidantul puternic peroxinitrit (ONOO-) ca urmare a reacționării cu radicalul superoxid. Capacitatea peroxinitritului de a schimba structura moleculelor se datorează în principal formării radicalilor liberi OH⁻ și NO⁺. În concentrații mari, NO și peroxinitritul induc moartea celulară prin apoptoză sau necroză.

Cuvinte-cheie: oxid nitric, NOS inductibilă, peroxinitrit, inflamație, apoptoză

Summary

Nitric oxide and some medicines

The presented review of literature covers the current notions on the physiological and pathobiological characteristics of the most important signaling molecule of the body - nitric oxide (NO). The cytotoxic effect of NO is due to its ability to produce a strong oxidant peroxynitrite (ONOO-) in reaction with the superoxide radical. The ability of peroxynitrite to change the structure of molecules is mainly due to the formation of OH⁻ and NO⁺ free radicals. In high concentrations NO and peroxynitrite induces cell death by apoptosis or necrosis.

Keywords: nitric oxide, inducible NOS, peroxynitrite, inflammation, apoptosis

Резюме

Оксид азота и некоторые лекарства

Представленный литературный обзор включает в себя современные данные, относительно физиологических и патобиологических характеристик важнейшей сигнальной молекулы организма – оксида азота (NO). Цитотоксическое действие NO обусловлено его способностью производить, в реакции с супероксидным радикалом, пероксинитрит (ONOO-). Способность пероксинитрита изменять структуру молекул обусловлена, в основном, образованием в этих реакциях свободных радикалов OH⁻ и NO⁺. В больших концентрациях NO или пероксинитрит индуцируют клеточную смерть по пути апоптоза либо некроза.

Ключевые слова: оксид азота, индуцибельная NOS, пероксинитрит, воспаление, апоптоз