

# PERSPECTIVELE UTILIZĂRII NITROFURANILOR ÎN TRATAMENTUL PLĂGILOR

## *Prospects for the use of nitrofurans in the treatment of wounds*

<sup>1</sup>Guranda Diana, <sup>1</sup>Polișciuc Tamara, <sup>1</sup>Ciobanu Cristina, <sup>2</sup>Solonari Rodica, <sup>3</sup>Gincu Gheorghe

<sup>1</sup>Catedra de tehnologie a medicamentelor, USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

<sup>2</sup>CFU „Vasile Procopișin”, USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

<sup>3</sup>Catedra chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

**Rezumat.** Tratamentul plăgilor este bazat pe capacitatea medicamentului de a scădea încărcătura bacteriană, de a reduce edemul și exudatul, stimulând formarea țesutului de granulație și celulelor endoteliale. În articol se analizează datele literaturii de specialitate cu privire la utilizarea derivaților de nitrofuran în procesul de vindecare a acestor leziuni de natură traumatică. Nitrofuranii sunt compuși heterociclici organici care posedă acțiune antibacteriană, formele farmaceutice ale cărora exercită efect farmacologic scontat semnificativ și rapid în tratarea plăgilor purulente. Studiul recepturii extemporale a secției de producere a CFU „Vasile Procopișin” a evidențiat folosirea pe larg atât a formelor farmaceutice lichide cât și semisolide cu conținut de nitrofurani, în instituțiile curativ-profilactice din R. Moldova. Utilizarea medicamentelor din grupul nitrofuranilor în tratamentul plăgilor infectate facilitează mult farmacoterapia.

**Cuvinte cheie:** infecții purulente, activitate antimicrobiană, receptura extemporală.

**Abstract.** The treatment of wounds is based on the ability of the drug to lower the bacterial load, reduce edema and exudate, stimulating the formation of granulation tissue and endothelial cells. The article analyzes the data of the specialized literature on the use of nitrofurans derivatives in the healing process of these injuries of a traumatic nature. Nitrofurans are organic heterocyclic compounds that possess antibacterial action, the pharmaceutical forms of which exert significant and rapid pharmacological effect in treating purulent wounds. The study of the extemporaneous prescriptions from production department of University Center of Pharmacy „Vasile Procopișin” highlighted the widespread use of both liquid and semi-solid pharmaceutical forms containing nitrofurans, in curative-prophylactic health institutions of the Republic of Moldova. The use of drugs from the nitrofurans group in the treatment of infected wounds greatly facilitates pharmacotherapy.

**Keywords:** purulent infections, antimicrobial activity, extemporaneous prescription.

### Introducere

În practica clinică modernă este și va rămâne actuală problema tratării bolilor purulente. Evoluția rezistenței microbiene față de preparatele clasice, folosite în instituțiile curativ-profilactice, induce necesitatea introducerii de noi grupe de substanțe medicamentoase cu spectru larg de activitate. Acestea ar veni cu acțiune nu numai față de microorganismele anaerobe dar și față de cele aerobe.

Preparatele medicamentoase cu acțiune locală care posedă acțiune antimicrobiană suficientă, cu regret nu asigură gradul necesar de acțiune analgezică, osmotică și antiedematică necesară. Literatura de specialitate ne asigură, că s-a schimbat structura agentului patogen; paralel cu microorganismele aerobe au apărut cele anaerobe, ciuperci, etc. De la 80-90% microbii evidențiați nu sunt sensibili față de peniciline, cefalosporine, tetraciline, canamicină ș.a. Rezistența microbiană este nu numai față de aceste antibiotice, dar și față de unele antiseptice locale întrebuințate în terapia infecțiilor purulente. Datorită riscurilor implicate, instalarea rezistenței la preparate antimicrobiene a devenit prioritare în întreaga lume în ultimii 20 de ani.

Reeșind din cele menționate, ne-am propus ca scop, studierea datelor referitor la eficacitatea preparatelor din domeniul respectiv.

### Materiale și metode

Pentru realizarea studiului ca materiale au servit bazele de date ale farmacoterapiei contemporane. Au fost studiate diferite surse bibliografice și informative (articole din reviste de specialitate, publicații periodice, Farmacopeia europeană, manuale) din literatura de specialitate.

### Rezultate obținute și discuții

Ca o alternativă a terapiei infecțiilor purulente sunt preparatele din grupa nitrofuranilor.

În medicină, derivații nitrofuranului sunt utilizați destul de extensiv. Ele sunt cele mai relevante în combaterea proceselor purulente și a inflamației. Formula chimică a nitrofuranilor este prezentată în figura 1.

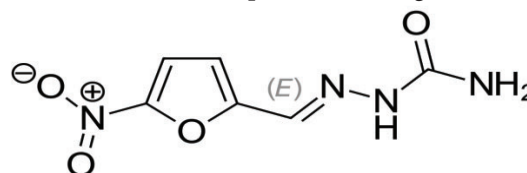


Figura 1. Formula de structură a nitrofuranilor

La catedra de chimie anorganică și fizică a USM a fost sintetizat un compus organic nou din șirul nitrofuranilor (2,3)- izohidrafuralul. La Laboratorul științific

“Infecții intraspitalicești” USMF „Nicolae Testemițanu s-au petrecut cercetări și s-a demonstrat o acțiune antibacteriană pronunțată, toxicitate joasă și stabilitate înaltă a substanței [9]. În comparație cu analogul structural – furacilina, este de 2-4 ori mai activă și de 9 ori mai puțin toxică, posedă proprietăți analogice furacilinei, însă depășește activitatea ei de la 2 până la 20 ori față de diverse specii de microorganisme grampozitive și gramnegative, fiind în același timp de 9 ori mai puțin toxică. Nu provoacă dereglări hematologice și biochimice în organism, manifestări distructive în organele interne și ale învelișului cutanat, patologii cancerogene, acțiuni embriotoxice, dermatorezorbitive sau iritante și nu influențează starea imunității organismului. Cercetările preclinice au demonstrat că, soluția „Izofural” inhibă complet creșterea microorganismelor grampozitive și gramnegative în termeni apropiați după contactul cu ele și înlătură rapid procesul purulent [10,11].

Indiferent de tipul de plagă, acută sau cronică, profundime, populare cu microbi sau de cantitatea de țesut pierdut, procesul de vindecare parcurge în trei etape dinamice: faza de curățare, faza de granulație (formare a țesutului) și faza de epitelizare. În cazul rănilor cronice - cele care nu dau semne vizibile de vindecare într-un interval acceptabil de timp în ciuda tratării adecvate (6 săptămâni) - acest proces de vindecare sănătoasă este perturbat, iar regenerarea țesutului este întârziată [8].

**Faza 1:** Faza de curățare.

Odată ce sângerarea inițială se oprește, leucocitele pot migra mai ușor către rană, deoarece vasele de sânge se dilată, iar pereții vasculari devin mai permeabili.

Sarcina lor este să apere plaga de infecții și să o curețe. În această etapă, prioritatea este îndepărtarea țesuturilor necrozate și susținerea curățării plăgii, cât și îndepărtarea bacteriilor și toxinelor care ar putea contribui la vindecarea întârziată.

**Faza 2:** Faza de granulație.

Țesutul grav vătămat nu se poate regenera, astfel încât această fază marchează umplerea unei plăgi cu țesuturi noi. Faza de granulație presupune regenerarea țesuturilor, rana umplându-se de la interior.

Prioritatea este protejarea acestor noi țesuturi și prevenirea deshidratării plăgii. Dacă rana se usucă, celulele mor. Hidratarea susține procesul de vindecare.

**Faza 3:** Faza de epitelizare.

Hidratarea este importantă și în ultima fază a vindecării. Funcțiile conjunctiv-epiteliiale sunt restaurate pe cât posibil (adesea nu se atinge un nivel complet de regenerare). Celulele de la suprafață se află în procesul închiderii plăgii, fiind încă vulnerabile la efectele negative ale deshidratării; astfel, trebuie să menținem hidratarea și să protejăm plaga de influențele nocive ale mediului [6,7].

Pe durata tuturor acestor faze, preparatele care ajută la vindecarea rănilor trebuie să:

- absoarbă excesul de exsudat;
- susțină formarea de țesut granular și să activeze procesele de vindecare;
- echilibreze nivelul de hidratare, pentru a menține condiții optime de vindecare;
- protejeze plaga și să prevină infecția.

Schema decurgerii procesului de vindecare sunt prezentate în figura 2.

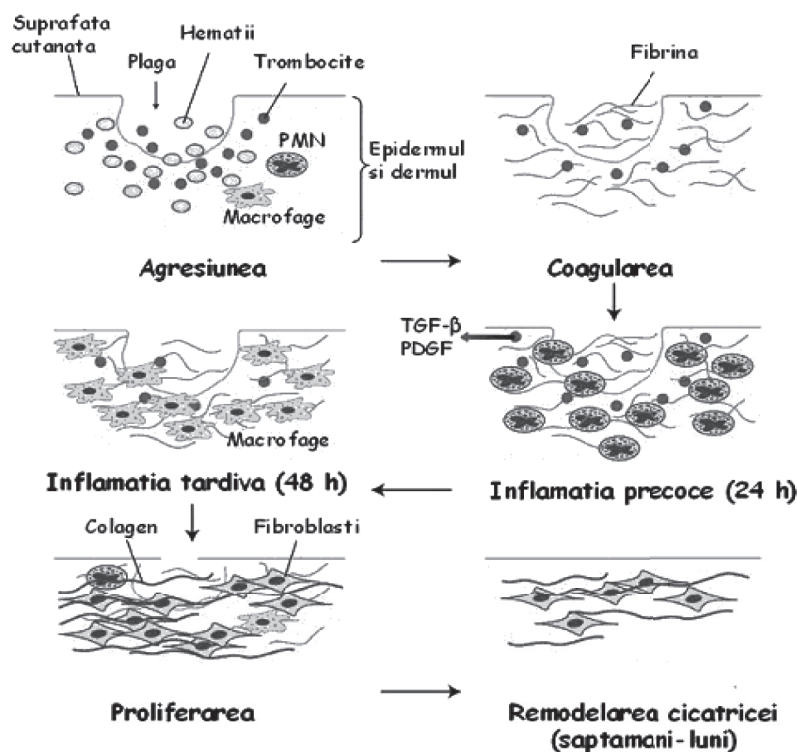


Figura 2. Fazele decurgerii procesului de vindecare

În ultimii zece ani, cercetarea a făcut posibilă deschiderea multor perspective noi în tratamentul plăgilor. Utilizarea pansamentelor moderne pentru tratamentul plăgilor depășește funcțiile tradiționale de acoperire a plăgii și/sau absorbție a exsudatului din plagă. Cu produse moderne, efectele terapeutice pot fi atinse având la baza moduri diferite de acțiune. Acestea sunt implicate în mod activ în procesele de vindecare a plăgii și sprijină procesele fiziologice naturale [5,6].

Actualmente, în terapia infecțiilor purulente pe larg se folosesc preparate industriale topice și preparate farmaceutice extemporale (unguente, linimente, geluri). Din receptura totală extemporală a Centrului Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”, secția de producere un loc însemnat îl ocupă formele lichide în special soluțiile de furacilină 0,02% sterile folosite pentru prelucrarea plăgilor. Un interes aparte prezintă derivatul nitrofuranului - izohidrafuralul, din acest compus organic au fost elaborate 2 preparate medicamentoase noi - soluție „Izofural” 0,05% și unguent „Izofural” 0,1% (Catedra de tehnologie a medicamentelor al USMF „Nicolae Testemițanu”) [1]. Din instituțiile sanitare din R. Moldova vin prescripții sub formă de unguente simple și compuse cu conținut de furacilină și alte substanțe medicamentoase cu acțiune antiseptică. Unguentele se prepară pe excipienți clasici: vaselină, lanolină-vaselină, dar datele din literatură din ultimii ani denotă, că bazele grase în comparație cu polietilenoxidul (PEO) dau un efect terapeutic mai puțin exprimat [1, 3].

Aceste produse sunt obținute prin polimerizarea oxidului de etilen în prezența de catalizatori. Au formula generală:  $\text{HO} - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O})_n - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{OH}$  unde „n” variază cu gradul de polimerizare. În ultimii ani în producerea formelor farmaceutice moi se introduc derivații polietilenglicolici (PEG 400: PEG 1500). PEG-urile se obțin prin policondensarea moleculelor de etilenglicol. Toxicitatea PEG-urilor este minimă, ea depinde în esență de gradul de polimerizare. Odată cu creșterea masei moleculare are loc o reducere a toxicității. PEG-urile se asociază între ele astfel încât să se obțină amestecuri cu bune calități în ceea ce privește administrarea și resorbția substanțelor active [4].

Unguentele destinate vindecării plăgilor trebuie să posede acțiune antimicrobiană, antiinflamatoare, aneste-

zică, necrotică, regenerativă și activitate osmotică prelungită. În plus, este necesară proprietatea medicamentelor destinate încetării uscării suprafeței plăgii pentru a stimula creșterea granulațiilor care contribuie la formarea epitelului.

În componența noilor generații de unguente antimicrobiene sunt incluși o serie de agenți: cloramfenicol, gentamicină, eritromicină, dioxidină, furacilină, hinifuril, precum și asocieri ale metronidazolului cu cloramfenicol, iodului cu polivinilpirolidona, neomicinei și polimixinei B ș.a. Practica clinică curentă include tratarea plăgilor purulente cu preparate pe bază de oxid de polietilenă. Unguentele pentru vindecarea plăgilor, realizate pe bază de PEO, diferă de mijloacele depășite printr-o acțiune multifuncțională. Efectul osmotic are o durată de până la 18 ore. Un alt avantaj important al preparatelor pe bază de polietilen oxid este activitatea antimicrobiană intensivă. Noul medicament „Mafenide-acetat de 10%”, se prepară pe bază hidrofilă și suprimă în plăgi bacteriile gram-negative. Dezvoltarea tehnologică a unor noi mijloace de vindecare a infecțiilor se bazează pe utilizarea compuşilor nitrofuranului. Se referă la astfel de mijloace: „Unguentul hinifuril 0,5%” și „Furagel”. Noile unguente pentru vindecarea plăgilor au prezentat o activitate clinică ridicată și efect antibacterian.

În tratamentul rănilor cu infecție fungică, se utilizează „Iodopyronum Unguent 1%”. Are activitate bacteriologică semnificativă. Este indicat pentru pacienții cu răni extinse arse, însoțitoare, ulcere trofice. În prezent, unguentele cu conținut multicomponent cu iod sunt utilizate pe scară largă în practica clinică. Acestea sunt medicamente precum „Egis” (Ungaria), „Zorka form” (Iugoslavia). Activitatea antimicrobiană, osmotică a unguentelor pe baza PEO permite stoparea dezvoltării unui proces purulent în primele patru până la cinci zile după lezarea țesutului.

Pentru tratamentul infecției anaerobe, se utilizează preparate care conțin nitazol. Spre deosebire de alte imidazole, cum ar fi metronidazolul și tinidazolul, nitazolul acționează ca inhibitor al creșterii microorganismelor anaerobe facultative precum *E. coli*, *S. aureus* și *Klebsiella* spp., cu excepția *Pseudomonas aeruginosa* și *Proteus* [12]. Pe baza nitazolului s-au obținut preparatele: „Streptonitol”, „Nitacid”.



Figura 3. Graficul dependenței concentrațiilor nitrofuranilor în dializat de excipient în funcție de timpul de dizolvare.

Datele din literatura farmaceutică denotă că, unguentele cu compuși nitrofuranici preparate pe bază de PEG-uri au o cedare a substanțelor active mai bună în comparație cu cele preparate pe excipienți grași, ceea ce reese din figura 3 [ 1].

Unguentele din noua generație utilizate pentru vindecarea plăgilor au capacitatea de a opri dezvoltarea diverselor bacterii. Utilizarea în timp util a mijloacelor necesare va permite într-un timp scurt eliminarea inflamației purulente, precum și prevenirea acesteia.

### Concluzii

Putem afirma că, importanța semnalării infecției în plagă se reflectă atât sub aspect uman, cât și economic. Tratatamentul medicamentos al plăgilor este unul complex, care cere mult profesionalism la fiecare etapă de vindecare.

Elaborarea noilor preparate cu compuși nitrofuranici permit de a mări eficacitatea farmacoterapiei. Utilizarea unguentelor noi cu proprietăți antimicrobiene de vindecare vor reduce semnificativ timpul de tratament al pacienților.

### Bibliografie

1. Babără Diana. Elaborarea tehnologiei și cercetarea biofarmaceutică a formelor medicamentoase cu izohidrafural. Autoreferatul tezei de doctor în științe farmaceutice. CZU: 615.454.1:615.324.4. Chișinău, 1997.
2. Demidova-Rice, Tatiana N., Michael R. Hamblin, and Ira M. Herman. "Acute and Impaired Wound Healing: Pathophysiology and Current Methods for Drug Delivery, Part 1: Normal and Chronic Wounds: Biology, Causes, and Approaches to Care." *Advances in skin & wound care* 25.7 (2012). p. 304–314.
3. Diug E., Guranda D., Polișiu T., Solonari R. Tehnologie farmaceutică extemporală. Compendium, Editura „ Universul”, Chișinău, 2013, p.83-102.
4. Hutanu D. Recent applications of Polyethylene Glycols (PEGs) and PEG derivatives. *Modern Chemistry & Applications*. Vol. 2, Issue 2, 2014.
5. Ghicavii, V., Bacinschi, N., Gușuică, Gh. Farmacologie. Chișinău, 2010, p.751-766.
6. Ireton, Jordan E., Jacob G. Unger, and Rod J. Rohrich. The Role of Wound Healing and Its Everyday Application in Plastic Surgery: A Practical Perspective and Systematic Review. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open* 1.1 (2013): e10–e19. PMC. Web. 22 Apr. 2018.
7. Nicks, B., Ayello, E., Woo K., Nitzki-George D., Sibbald, R. Acute wound management: revisiting the approach to assessment, irrigation, and closure considerations. *International Journal of Emergency Medicine*, 2010, 3(4). p.399–407.
8. Percival N. Classification of wounds and their management. *Surgery*, 2002 (5). p.114– 117
9. Prisacari V., Buraciov S., Țapcov V., Gulea A. Efectul antibacterian al unor compuși organici noi din rândul sulfanilamidelor. Chișinău. În *Anale Științifice ce USMF „Nicolae Testemițanu”*, 2009, vol. 2, p. 9-14.
10. Prisacari, V. și a. Izohidrafural – remediu nou antibacterian. Comunicare II. Studiul toxicității, proprietăților dermato-rezorbitive, iritante și acțiunii terapeutice. În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. 2003, pp. 243-247. ISSN 1857-1719.
11. Prisacari, V., Buraciov, S., Dizdari, A. ș.a. Substanțe antibacteriene și antifungice noi din material primă locală.. *Akademios* 66 - nr. 2(17), iunie 2010.
12. Tsyganenko A., Topuzov V., Kalinichenko N. et al. Experimental and clinical study of nitazol as an antibacterial drug in the complex treatment of peritonitis. *Antibiot Khimioter*. 1990 Aug;35(8). p. 39-41.