

# REMEDII CHIMIOTERAPICE SINTETICE CE CONȚIN GRUPA NITRO – ASPECTE ALE SPECTRULUI ȘI MECANISMULUI DE ACȚIUNE

Andrei Bacinschi, Emilian Oțel

(Conducători științifici – V.Ghicavii, prof. univ., N.Bacinschi – conf. univ.)

Catedra farmacologie și farmacologie clinică

## Summary

### *Synthetic chemotherapeutic remedies with NO group - the aspects of spectrum and mechanism of action*

Synthetic chemotherapeutic remedies, especially the derivatives with NO group, are considered one from the most important and perspective drugs that may manifest in the same time antibacterial, antiprotozoa and antifungal actions. In this context nitrofuran and nitroimidazol derivatives are the base for the synthesis and experimental study of the new synthetic products with antimicrobial properties against aerobics and anaerobics, protozoas and fungi.

## Rezumat

Remediile chimioterapice sintetice, și în primul rând derivații ce conțin grupa nitro, se consideră unele din cele mai importante și de perspective grupe ce pot manifesta concomitent acțiune antibacteriană, antiprotozoică și antifungică. Derivații de nitrofuran și nitroimidazol în acest context servesc drept bază pentru sinteza și studiul experimental al unor noi produși sintetici cu proprietăți antimicrobiene față de bacterii aerobe și anaerobe, protozoare și fungi.

Preparatele chimioterapice sintetice reprezintă o grupă numeroasă de compuși cu acțiune antimicrobiană și includ: derivații nitrofuranului, nitroimidazolului, 8-oxichinolinei, chinoxalinei, naftiridinei, fluorchinolonelor, tiosemicarbazonei etc. (1,3,4,6,7)

În anii 40 ai secolului XX s-a stabilit că compușii ce conțin grupa nitro manifestau acțiune antimicrobiană. Aceasta s-a demonstrat pentru derivații nitrofuranilor, nitroimidazolului și cloramfenicolului. Deși nitrofuranele se studiau în calitate de remedii antimicrobiene din secolul XVIII, abea în anul 1944 M.Dodd și W.Stillman au constatat că din derivații furanului doar compușii ce conțin grupa nitro în poziția 5 a inelului (5). Din acest moment pe parcursul a circa 7 decenii nitrofuranele se utilizează pe larg în medicină și veterinarie.

În 1955 a început istoria studiului derivaților imudazolului cu obținerea unui compus ce conținea în poziția 2 a inelului grupa nitro (azomicina) cu acțiune antiprotozoică, dar care s-a dovedit a fi foarte toxic (8). Ideea că inelul imidazolic posedă acțiune antiprotozoică a fost dezvoltată prin obținerea în 1956 a metronidazolului, derivat cu grupa nitro în poziția a 5-a a structurii imidazolice. Preparatul a fost introdus în practica medicală în 1960 și până în prezent reprezintă un remediu chimioterapic pe larg utilizat în diferite domenii ale medicinei (5).

**Derivații nitrofuranilor.** Din această grupă fac parte preparatele: cu acțiune resorbțivă (nitrofurantoina, furazidina, nifuratel, nitrofuril, nifurtinol); cu acțiune intestinală (nifuroxazida, furazolidona, nifuratel); cu acțiune topică (nitrofuril, furazidina).

Nitrofuranii sunt activi față de microorganismele care pot prezenta rezistență la alte preparate antibacteriene. Spectrul de acțiune al nitrofuranilor include: **bacteriile gram-pozitive:** *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (*S.pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. faecalis*), *Corynebacterium spp.*, *Bacillus antracis*; **bacteriile gram-negative:** *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Aerobacter faecalis*, *Aerobacter aerogenes*, *Vibrio cholerae*, *Haemophilus spp.*; **protozoarele:** *Trichomonas vaginalis*, *Lambliia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*; **fungii:** *Candida albicans*, *Microsporium spp.*, *Trichophyton spp.*. Fiecare preparat poate manifesta o selectivitate față de anumite mictroorganisme. Astfel, nitrofurantoina și furazidina sunt mai active față de bacilii gram-negativi (*E.coli*, *Salmonella*, *Shigella*), cocii gram-pozitivi (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*) și trichomonade, iar furazolidona față de streptococi, bacilii gram-negativi (*E.coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Enterococcus*) și protozoare (*Trichomonas*, *Lambliia*, *Entamoeba*). Nifuratelul suplimentar mai poate afecta și

fungii. La rândul său nifuroxazida este activă față de bacilii gram-negativi (*E.coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Enterococcus*). În afară de aceasta nitrofuranele sunt active față de agenții unor infecții purulente și intestinale la animalele și păsările de casă. În veterinarie este importantă activitatea lor față de coccidii (1,3,4,5,6,7). Concentrația minimă inhibitoare a nitrofuranilor față de unele microorganisme este prezentată în tabelul 1.

Nitrofuranii manifestă acțiune selectivă asupra microorganismelor ce conțin reductaze pentru grupa nitro. În procesul metabolismului se formează substanțe toxice ce afectează peretele celular, inhibă ireversibil NADP, ciclul Krebs și alte procese biochimice cu dereglarea funcției membranei citoplasmice și efect bactericid (4,5,6).

**Tabelul 1. Activitatea antibacteriană in vitro (CMI mkg/ml) a derivaților de nitrofuran**

Microorganismul	Furazidina (furagina)	Nitrofurarul (furacilina)	Nitrofurantoina (furadonina)	Furazolidon
<b>Staphylococcus</b>				
<i>aureus</i>	2,2–4,5	12,5	10,2–20,8	2,03
<i>albus</i>	1,1–4,5	12,5	10,0–13,3	1,38
<b>Streptococcus</b>				
<i>haemolyticus</i>	1,6	20,0	16,6	6,6
<i>viridans</i>	0	25,0	16,6	0
<i>pneumoniae</i>	5,3	25,0	0	6,2
<b>Shigella</b>				
<i>flexneri</i>	0,83–1,0	3,3–10,0	3,3–10,0	0,41
<i>sonnei</i>	0,7–1,1	0	3,3–6,2	0,15
<b>Salmonella</b>				
<i>typhi</i>	1,6	5,0	10,0	0,31
<i>paratyphi A</i>	1,6	200,0	0	0,62
<i>paratyphi B</i>	0,8–2,2	10,0	10,0	0,15
<i>Typhimurium</i>	1,6	0	0	0,62
<b>Escherichia coli</b>	1,1–1,6	12,5–25,0	6,6–16,6	0,07
<b>Proteus vulgaris</b>	17,0	50,0	29,0–38,4	6,6
<b>Clostridium spp.</b>	0,5-2,0	12,5–200,0	20,0	>33,0
Notă: 0 – date absente;				

Nitrofuranii, precum și metaboliții lor, pot forma complexe cu acizii nucleici, fapt ce duce la inhibiția sintezei acizilor nucleici (preponderent ADN), proteinelor și respectiv la efect bacteriostatic (4,6).

Nitrofuranii, fiind acceptori ai oxigenului, dereglează procesele respirației tisulare. Se mai consideră că aceste preparate pot inhiba un șir de enzime, inclusiv acetilcoenzima A, glutationreductaza, piruvatoxidaza, aldehiddehidrogenaza.

Preparatele vitaminelor grupei B sunt antagoniști ai nitrofuranelor datorită preîntâmpinării inhibării enzimelor ciclului respirator. Se presupune că nitrofuranii ar putea activa procesele de peroxidare a lipidelor în microorganisme cu afectarea lor.

În calitate de remedii chimioterapice nitrofuranii au un șir de avantaje : posedă activitate față de germenii cu rezistență la alte antimicrobiene; cresc rezistența nespecifică a organismului; reduc rezistența microorganismelor la fagocitoză; inhibă producerea de către microbi a toxinelor; își păstrează eficacitatea în prezența lichidelor biologice (sânge, ser, urină etc.), acidului paraaminobenzoic, procainei, puoiului și produselor de distrucție tisulară; rezistența se dezvoltă lent; sunt comparativ eficiente; rar provoacă disbacterioză și candidoză. S - a constatat că furazolidona frecvent poate normaliza presiunea arterială majorată, dar nu o modifică pe cea normală.

La nitrofurani relativ lent se dezvoltă rezistența., care are un caracter încrucișat doar în interiorul grupei. Analiza rezultatelor rezistenței bacteriilor izolate la bolnavii cu infecții urinare a demonstrat că la nitrofurantoină rezistența enterobacteriilor a constituit 2,6-2,9% în comparație cu ampicilina (33,3%), co-tromoxazolul (20,3%) și gentamicina (4,4-5,9%) (5).

**Derivații nitroimidazolului.** Din această grupă fac parte preparate: **cu acțiune sistemică** - metronidazol, nimorazol, tinidazol, ornidazol, secnidazol, tenonitrazol; **pentru uz topic** - aminitrozol, metronidazol; **combinat** - helicocina (metronidazol + amoxicilină); ginalgina (metronidazol + clorchinaldol); metrogil denta (metronidazol+clorhexidina); clion-D (metronidazol + miconazol); terjinan (metronidazol + nistatin + neomicină + prednisolon); trichomicon (metronidazol + cloramfenicol + nistatină + lactază); medozol (metronidazol + clotrimazol + neomicină + hexestrol + azulena).

Derivații nitroimidazolului se caracterizează printr-un spectru specific de acțiune ce include: **protozoare** (*Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia (Lamblia) intestinalis*, *Balantidium coli*, *Gardnerella vaginalis*); **bacteriile anaerobe**: gram-pozitive (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium (Cl.dificile)*, *Eubacterium spp.*); gram-negative (*Bacteroides spp.* (в т.ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.* (*Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella disiens*), *H. Pylori*, (*Campilobacter pylori*). Metronidazolul este activ față de agenții anaerobi ai cavității bucale : *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium fusiformis*, *Wolinella rech*, *Eikenella corrodens*, *Borrelia vincenti*, *Bacteroides melaninogenicus*, *selenomonas spp.* E necesar de menționat și activitatea derivaților nitroimidazolului dată de *Demodex folliculorum*. Concentrația minimă inhibitorie pentru majoritatea agenților este cuprinsă între 0,125 și 6,25 mg/ml (1,3,4,6,7).

Preparatele sunt captate selectiv prin difuziune pasivă și transport activ de agenții anaerobi lipsiți de mitocondrii, cu împiedicarea producerii de hidrogen. Prin lipsirea anaerobilor de echivalenții reductori se blochează procesele metabolice și se inhibă dezvoltarea microbilor. Grupa nitro a derivaților nitroimidazolului are o afinitate mai mare față de electroni în comparație cu ferodoxina, enzima ce asigură transportul electronilor în lanțul respirator l microorganismelor. Astfel, preparatele prin acceptarea a 4-6 electroni din sistemul ferodoxinic al parazitului inhibă respirația anaerobă și dereglează oxidarea produselor metabolismului și procesele de oxidoreducere.

Metronidazolul este inactiv ca atare. El se activează în celulele microbiene prin reducerea nitrogrupei. Selectivitatea acțiunii metronidazolului asupra microorganismelor anaerobe e determinată de particularitățile metabolismului lor energetic. Acestea conțin ferodoxine, proteine

cu capacitatea reductoare înaltă prin prezența atomilor de fier și sulf. Se consideră că în agenții anaerobi ferodoxina transportă electronul pe metronidazol, cu reducerea nitrogrupeii și formarea radicalului liber NO, care lezează ADN și alte macromolecule intracelulare importante. În mediul aerob oxigenul este acceptor al electronilor de la ferodoxină și NO ce reduce cu mult efectul metronidazolului. De aceea cu cât e mai mult oxigen în mediu, cu atât mai puțin metabolit activ se formează și mai slab va fi efectul metronidazolului.

Metronidazolul și tinidazolul inhibă activitatea aldehiddehidrogenazei cu dereglarea metabolismului alcoolului cu acumularea acetaldehidei și dezvoltarea efectelor asemănătoare teturamului. Ornidazolul nu posedă astfel de activitate.

Derivații nitroimidazolului se caracterizează prin proprietăți radiosensibilizatoare a celulelor tumorale hipoxice cu creșterea eficacității radioterapiei. Acest efect se datorează capacității de a accepta electroni cu imitarea afinității oxigenului către electroni. Însă aceste preparate spre deosebire de oxigen se metabolizează mai lent și penetrează mai efectiv în zonele anoxice ale tumorii. Derivații nitroimidazolului s-au dovedit efectiv în condiții experimentale la șobolani și șoriciei față de majoritatea tumorilor cu reducerea dozei radioterapiei.

Rezistența la derivații nitroimidazolului este cauzată de: diminuarea activității nitroreductazelor microorganismelor cu micșorarea transformării intracelulare a metabolizilor toxici pentru paraziți; reducerea formării complexelor cu ADN; perturbări ale sistemelor de transport al celulei microorganismelor. În general rezistența la derivații nitroimidazolului este o problemă clinică minoră, deoarece CMI constituie peste 32 mkg/ml. Mai importantă reprezintă rezistența H.pylori în cazul tratamentului antibacterian complex al ulcerului gastric și duodenal cu nitroimidazoli. În ultimii ani se constată o creștere a rezistenței față de metronidazol, frecvent folosit în terapia triplă sau cvadriplă. Din aceste considerente tot mai des metronidazolul este substituit cu tinidazolul sau ornidazol, secnidazol.

Preparatele sintetice ce conțin grupa nitro sunt într-o atenție permanentă a chimiștilor și farmacologilor ca remedii cu un potențial antimicrobian. În acest aspect un interes deosebit prezintă nitrocompușii derivați de bis-hidrazone prin condensarea tartraților și esterilor acidului 1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilic (2). Screeningul acestor compuși a relevat că derivații ce conțin grupa nitro, inclusiv și inelul 5-nitrofuranic, urmează a fi studiați ca preparate cu proprietăți antibacteriene și antifungice concomitente.

În concluzie putem afirma că printre derivații ce conțin grupa nitro se pot sintetiza noi compuși cu acțiune antibacteriană, antiprotozoică și antifungică concomitentă, care va deschide noi perspective de tratament a infecțiilor cu diferită localizare. E important de menționat că preparatele din aceste grupe pot fi asociate cu antibioticele și alte remedii sintetice în infecțiile bacteriene mixte (aerobe și anaerobe), protozoice și fungice.

### **Bibliografie**

1. Stroescu V. Bazele farmacologice ale practicii medicale. Voi.1,2 București, 1999.
2. Guțu Ia. și coaut., Activitatea biologică a unor bis-hidrazone ale acidului (4R,5R)-2-aryl-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilic. Internațional Conference of Young Researchers, VI edition, 2008, p.81
3. Гудман Г., Гильман Г. Клиническая фармакология. X-е издание, М.: 2006.
4. Клиническая фармакология. Под редакцией проф. В.Г.Кукеса, Москва, 2004
5. Падейская Е.Н. Фурамаг в ряду антимикробных препаратов, производных 5-нитрофурана: значение для клинической практики. Инфекции и антимикробная терапия 2004, Том 06, nr. 1.
6. Страчунский Л.С., Белаусов Ю.Б., Козлов С.Н. Руководство по рациональной антибактериальной терапии. Москва, 2007.
7. Харкевич Д. А. «Фармакология» М, Медицина 2008.
8. Ципкун А.Г. Фармакологическая характеристика нитроимидазолов (фармакодинамика, фармакокинетика, показания, противопоказания) Жіночий лікар 2007, nr.2, стр.4