

POTENȚIALUL TERAPEUTIC AL DERIVAȚILOR IZOTIOUREICI

Victor Ghicavii – m.c. AȘM, prof. univ., șef catedră,

Ecaterina Stratu – conf. univ., dr. în șt. med.,

Ianoș Corețchi – asistent, dr. în șt. med.

Catedra Farmacologie și farmacologie clinică,

USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Studiul experimental și clinic a substanțelor medicamentoase izotioureice cu acțiune vasoconstrictoare musculotropă este una din direcțiile noi în cercetările științifice care vine într-o măsură oarecare să formeze baza științifică de dezvoltare a industriei farmaceutice naționale. Implementarea în producere a preparatelor medicamentoase originale noi, obținute în baza materiei prime locale, va extinde sortimentul de medicamente autohtone și nivelul de asigurare a instituțiilor medicale și a populației cu medicamente de primă necesitate, eficiente, inofensive și accesibile. Activitatea științifică în această direcție pe parcursul ultimilor 10 ani s-a soldat cu autorizarea și includerea în Nomenclatorul de Stat și în practica medicală a 6 preparate noi autohtone din această categorie cum sunt: izoturon, difetur sau raviten, ravimig, raviset, olizin, iar alte 2 produse se află la etapa cercetărilor preclinice și clinice. Aceste medicamente, obținute în baza materiei prime locale, au contribuit la elaborarea unor noi strategii de acordare a asistenței de urgență medicală, de optimizare și eficientizare a tratamentului medicamentos a mai multor afecțiuni și stări patologice.

Cuvinte-cheie: derivat izotioureic, nitric oxid sintetază, vasoconstrictor, antihipotensiv, antimigrenos, uterotonic, decongestiv

Summary. Therapeutic potential of isothiurea's derivatives

Experimental and clinical research of drugs, derivatives of the isothiurea, with vasoconstrictor action is one of the new directions in scientific research which forms to some extent the scientific basis of the national pharmaceutical industry. Implementation into production of new original drugs derived from local raw material will expand the range of drugs and the level of ensuring of health care institutions and the population with essential medicines, effective, safe and affordable. Scientific activity in this area over the past 10 years has led to the approval and inclusion in the State Register and in medical practice of six new medicines from this category, such as: izoturon, difetur or raviten, ravimig, raviset, olizin, and the other two derivatives are under preclinical and clinical research. These drugs, derived from local raw materials, contributed to the development of new strategies for providing emergency medical care, streamline and improve the effectiveness of drug therapy of a number of diseases and pathological conditions.

Key words: isothiurea derivative, nitric oxide synthase, vasoconstrictor, antihypertensive, antimigraine, uterotonic, decongestant

Резюме. Терапевтический потенциал производных изотиомочевины

Экспериментальные и клинические исследования лекарственных веществ производных изотиомочевины с сосудосуживающим миотропным действием являются одним из новых направлений в научных исследованиях, которые в некоторой степени способствуют созданию научной базы национальной фармацевтической промышленности. Внедрение в производство новых оригинальных лекарственных средств, созданных на основе местного сырья, позволит расширить арсенал лекарств и возможность обеспечения лечебно-профилактических учреждений и населения основными, эффективными, безопасными и доступными лекарственными средствами. Научная деятельность в этом направлении за последние 10 лет увенчалась созданием и включением в Государственный Реестр и медицинскую практику 6 новых отечественных лекарственных препаратов такие как: изотурон, дифетур или равитен, равимиг, рависет, олизин, а два других соединений находятся на стадии доклинического и клинического исследования. Отмеченные выше препараты, полученные на основе местного сырья, позволили разработать и выдвинуть новые стратегии оказания неотложной медицинской помощи, оптимизации и повышении эффективности лекарственной терапии ряда заболеваний и патологических состояний.

Ключевые слова: производное изотиомочевины, синтаза окиси азота, сосудосуживающее, антигипотензивное, антимигренозное, утеротоническое, противозастойное

Șirul derivaților izotioureici și alchilizotioureici include compuși cu lanț scurt de hidrocarbură cum este S-etilizotiuironiu (metiron, izoturon sau etiron) și derivați ce conțin fosfor, așa ca dietilfosfat-S-etilizotiuironiu (difetur sau raviten, raviset, ravimig), izopropilfosfit-S-izopropilizotiuironiu (profetur), dimetilfosfat-S-metilzotiuironiu (metiferon) ș.a. [10,11,13]. Medicamentele acestui grup posedă acțiune vaso-

constrictoare și, ca rezultat, efecte hipertensive sau antihipotensive printr-un mecanism de acțiune destul de original și care se deosebește considerabil de mecanismul altor preparate antihipotensive (adrenomimetice, polipeptide vasoactive), folosite în practica medicală. Mecanismul vasoconstrictor musculotrop al derivaților izotioureici este determinat primordial de influența lor asupra reglării echilibrului dintre sub-

stanțele vasodilatatoare și vasoconstrictoare endogene prin blocarea nitric oxid sintetazei 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. [6]. Concomitent ei acționează, probabil, prin intermediul canalelor de calciu dependente de alfa-adrenoreceptori, blocând astfel canalele de potasiu cu creșterea concomitentă a influxului de calciu extracelular, potențează semnificativ efectele vasoconstrictoare ale serotoninei și angiotensinei prin sensibilizarea receptorilor respectivi [13]. Nu este exclus și un alt posibil mecanism de acțiune – influența acestor derivați asupra receptorilor endotelinici, pentru confirmare sau infirmarea ipotezei date fiind necesare cercetări ulterioare în această direcție.

În scopul estimării complexe a potențialului terapeutic al derivaților izotioureici, este necesar de menționat rolul oxidului de azot în evoluția unor boli și stări patologice. Oxidul nitric (NO) este o moleculă biologică importantă implicată în reglarea funcțiilor sistemului cardiovascular, nervos și imun. Acesta este sintetizat de către nitric oxid sintetaza (NOS) din L-arginină cu participarea NADPH și O_2 . Inițial s-a determinat că NO posedă acțiuni asupra sistemului cardiovascular, participând la reglarea tonusului vascular. De asemenea oxidul nitric micșorează agregarea trombocitelor, reduce adeziunea leucocitelor la endoteliul vascular, participă la reglarea contractilității miocardului și în activitatea sistemului imun [17]. NO poate avea și rol de neurotransmițător în neuronii glutamatergici în sistemul nervos central și periferic [16]. Cu toate acestea, NO este implicat și în dezvoltarea unor procese patologice (hipotensiunea și inflamația sistemică din șocul septic, ateroscleroza etc.). În cadrul diferitor tipuri de șoc, îndeosebi a celui endotoxic, hiperproducerea oxidului de azot determină vasodilatare cu hipotensiune arterială severă, de multe ori refractară la tratamentul cu vasoconstrictore tradiționale (adrenomimetice și peptide vasoactive), instalarea precum și progresarea inflamației sistemice. NO posedă efecte neurotoxice și poate contribui la patogeneza accidentelor vasculare cerebrale, migrenei și a unor afecțiuni neurodegenerative. De asemenea oxidul nitric este cunoscut ca una din principalele molecule implicate în dezvoltarea răspunsului imun [1].

Dat fiind această implicare largă a NO în multiple procese patologice, NOS poate fi considerată ca importantă țintă farmacologică [15]. Acest fapt a dus la sinteza unui număr mare de substanțe cu acțiune inhibitoare neselectivă sau selectivă a diferitor izoenzime ale NOS. Există 3 izoforme ale enzimei: nNOS (sau Tip I, NOS-I, NOS-1) – prima izoenzimă identificată, care este localizată preponderent în neuroni, dar și în

celulele musculare scheletice și miocardice; iNOS (sau Tip II, NOS-II, NOS-2) – izoforma indusă într-un șir de celule și țesuturi; eNOS (sau Tip III, NOS-III, NOS-3) – izoenzimă inițial identificată în endoteliul vascular. NOS, alături de NO, participă la sinteza unor specii reactive de azot cu rol detrimental în evoluția proceselor patologice, cum ar fi nitroxilul și peroxinitritul. Un șir de substanțe, precum sunt guanidinele și derivații izotioureici, inhibă selectiv sau neselectiv izoformele NOS și posedă un potențial terapeutic major pentru tratamentul bolilor și stărilor patologice însoțite de hipotensiune arterială acută și de sinteza exagerată a NO.

Acțiunea principală a derivaților izotioureici asupra sistemului cardiovascular se manifestă prin mărirea valorilor tensiunii arteriale (acțiune antihipotensivă sau hipertensivă), fenomen cauzat de blocarea NOS atât la nivel vascular, cât și la nivelul SNC [13]. La cercetarea influenței acestor substanțe asupra parametrilor hemodinamici ai șobolanilor anesteziați cu șoc hipovolemic, s-a determinat existența corelării dintre efectul antihipotensiv și dimensiunile moleculei derivaților izotioureici S,N-substituiți (metil, etil și izopropil), acesta fiind mai pronunțată la compușii cu capacitate inhibitoare înaltă a sintezei NO ce conțin radicalul izopropil [20].

La nivelul vaselor sanguine, blocarea de către derivații izotioureici a sintezei de NO provoacă vasoconstricție, determinată de substanțele vasoconstrictoare endogene. Astfel, la estimarea aportului endoteliului și NO în acțiunea vasoconstrictoare a adrenomimetelor neselective și alfa1-selective, s-a determinat că dezendotelizarea vaselor, cât și pretratarea cu inhibitori ai NOS determină sporirea efectului vasoconstrictor al adrenomimetelor, pe când surplusul de NO, obținut prin pretratarea cu L-arginină, donator fiziologic al NO, sau nitroprusiat de sodiu, reduce evident acțiunea vasoconstrictoare a lor [22]. Derivații izotioureici Izoturon și Difetur amplifică acțiunea vasoconstrictoare a clonidinei pe inele izolate de artere, mai exprimat în cazul păstrării endoteliului. Izoturonul restabilește sensibilitatea receptorilor adrenergici la fenilefrină pe fondal de blocare a lor cu fentolamină, prazosină și yohimbina. Necesită menționată și influența derivaților izotioureici asupra arterelor miomului uterin. Astfel, izoturonul și ravitenul sporesc semnificativ reactivitatea serotoninergică, adrenergică și angiotensinică a arterelor la nivel de miom uterin, concomitent diminuând-o pe cea colinergică, în același timp contribuind la reducerea fluxului sanguin regional în artera uterină la pacienți cu miom uterin și la stoparea hemoragiilor [22].

La nivelul sistemului nervos central, sinteza exagerată de NO consecutivă creșterii activității iNOS în medula rostrală ventrolaterală (MRVL), unde sunt localizați neuronii simpatici premotori, micșorează

sinteza și expresia funcțională a receptorilor AT1, ceea ce poate sta la baza diminuării tonusului eferent simpatic, hipotensiunii și bradicardiei ce se dezvoltă pe parcursul endotoxemiei experimentale. Derivații izotioureici, inhibând sinteza NO la acest nivel, restabilesc sinteza și activitatea receptorilor AT1 și, consecutiv, abilitatea angiotensinei II de a mări tensiunea arterială sistemică, frecvența contracțiilor cardiace și eferența simpatică vasomotorie [4,19]. Astfel, angiotensina II și NO interacționează în SNC în modularea reflexului cardiac simpatic aferent, iar inhibarea sintezei NO este necesară pentru facilitarea reflexului de către angiotensina II [18]. Un alt mecanism care ar explica mărirea tonusului sistemului nervos vegetativ simpatic la utilizarea inhibitorilor NOS, constă în faptul că utilizarea acestora pe fundalul administrării adrenomedulinei în nucleul hipotalamic paraventricular preîntâmpină micșorarea tensiunii arteriale [24].

Cele relatate ne permit să conchidem că derivații izotioureici majorează tensiunea arterială nu doar ca urmare a acțiunii musculotrope, dar și indirect, prin sporirea eferențelor sistemului nervos vegetativ simpatic în urma diminuării sintezei NO în medula rostrală ventrolaterală.

Rezultatele cercetărilor experimentale au demonstrat că efectul antihipotensiv al derivaților izotioureici se menține pe fundalul hipotensiunii provocate de ganglioplegice, de administrarea clorpromazinei și levomepromazinei, nitritului de sodiu, tiopentalului sodic, hexenalului, fentolaminei și prazosinului, precum și în hipotensiunea arterială acută din cadrul șocului hemoragic, șocului hemoragic pe fundal de intoxicație cu alcool, șocului endotoxic [13].

În baza cercetărilor efectuate s-au obținut preparate cu proprietăți vasoconstrictoare (antihipotensive sau hipertensive) superioare celor existente la moment. Medicamentele acestui grup (izoturon, difetur sau raviten, profetur, metiferon etc.) și-au demonstrat eficacitatea și inofensivitatea în bolile și stările patologice însoțite de hipotensiune arterială acută, pot fi utilizate la diverse etape de acordare a asistenței medicale de urgență (locul de accidentare, la transportare, ambulatoriu și reanimare spitalicească), în anesteziologie, hemodializă, cardiochirurgie, ginecologie, traumatologie, fiind eficiente la diverse căi de administrare: i/m, i/v în bolus sau perfuzii, peridural etc. [9,10,11,13].

Utilizarea izoturonului în complexul terapiei intensive la pacienții 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 [8]. Concomitent s-a determinat o scădere

semnificativă a incidenței dereglărilor echilibrului acido-bazic la pacienți. Izoturonul influențează benefic evoluția tulburărilor statutului hemostazic din cadrul sindromului hipotensiv. Sub acțiunea medicamentului are loc scăderea incidenței trombocitopeniei și hipocoagulării, a timpului de sângerare Duke, a activității tromboplastinice, normalizarea timpului de recalcificare a plasmei și a indicelui protrombinic.

În baza substanței biologice active S-etilizotiuronului (izoturon) s-a cercetat, elaborat și autorizat un preparat medicamentos nou – Olizin. Reprezintă un medicament decongestiv sub formă de picături nazale, utilizat în practica ORL în tratamentul rinitelor și pentru stoparea hemoragiilor nazale [2].

Difeturul sau raviten manifestă efect antiinflamator în cadrul șocului hemoragic și șocului hemoragic pe fundal de intoxicație acută cu alcool, exprimat prin atenuarea enzimemiei, a nivelului de citokine proinflamatoare și prin scăderea gradului de leziuni celulare [23].

Difeturul (Raviten), administrat precoce după bypass cardiopulmonar, majorează tensiunea arterială sistolică, rezistența vasculară periferică și micșorează indicele cardiac [21]. Cojocar V. și coaut. (2010) au constatat, că adăugarea ravitenului la anestezicul local lidocaină în anestezia peridurală la pacienții operați pe motiv de cancer al vezicii urinare creează posibilități de micșorare a dozelor anestezicului administrat în spațiul epidural și a volumului infuziilor necesare. În rezultat se previne progresarea sindromului algic și se micșorează intensitatea acestuia [5].

Datorită acțiunii vasoconstrictoare directe, a acțiunii analgezice, precum și datorită faptului că sub acțiunea preparatului se mărește tonusul uterin, difeturul este utilizat în tratamentul algodismenoreii 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 au demonstrat că Raviset (100 mg.) sub formă de supozitoare vaginale este un remediu eficient cu stoparea hemoragiilor uterine în 87,1% cazuri. Ravisetul determină diminuarea durerii menstruale în 94,7% cazuri și oferă o alternativă pentru prevenirea și tratamentul dismenoreei primare. Tolerabilitatea locală și acceptabilitatea metodei au fost optime la toate pacientele. Efecte adverse pe parcursul tratamentului nu s-au constatat [3].

Cercetările clinice ale unui alt derivat izotioureic – Ravimig – au demonstrat eficacitatea acestuia în tratamentul acceselor de migrenă. La administrarea internă, preparatul cupează cefaleea în mai puțin de 2 ore, fără dezvoltarea acceselor recurente. Pe parcursul utilizării efecte adverse cardiovasculare nu au fost semnalate [13].

Unele cercetări și datele experimentale obținute

au demonstrat că alți derivați izotioureici – izopropilfosfit-S-izopropilizotiuuroniu (profetur) și dimețilfosfat-S-metilizotiuuroniu (metiferon) – reprezintă noi substanțe hipertensivă, cu o durată de acțiune mai mare și cu o toxicitate mai mică. Izopropilfosfit-S-izopropilizotiuuroniu s-a dovedit a fi un preparat inofensiv la animalele de laborator. La administrarea unimomentană profeturul manifestă acțiuni vasoconstrictoare, hipertensivă și antihipertensivă pronunțată și de durată, nu dereglează esențial hemodinamia sistemică, microcirculația, regimul de oxigenare, echilibrele acido-bazic și electrolitic [6,7,12,13,14].

Alături de indicațiile menționate anterior, necesitatea de evidențiat posibilitatea de utilizare combinată a izoturonului, difeturului și profeturului cu ganglioblocantele în scopul profilaxiei reflexelor patologice cardiovasculare în intervențiile chirurgicale. Astfel, izopropilfosfit-S-izopropilizotiuuroniu majorează și stabilizează TA fără a diminua acțiunea protectoare a ganglioblocanților referitor la reflexele cardiovasculare patologice [6,13,25].

În concluzie, particularitățile farmacologice ale derivaților izotioureici deschid noi posibilități de tratament a unor boli și stări patologice, în patogeniza cărora vasoplegia și excesul oxidului nitric au un rol important – hipotensiuni arteriale acute și cronice de etiologie diversă, migrenă, algodismenoree, metroragii, rinite și hemoptizii, precum și permit modificarea semnificativă a strategiilor de acordare a asistenței medicale pacienților cu diverse tipuri de șoc (traumatic, hemoragic, endotoxice etc.). Concomitent se conturează noi direcții de cercetare și concretizare a proprietăților derivaților izotioureici, cum sunt acțiunea antiinflamatoare și analgezică, ceea ce prezintă interes considerabil în tratamentul afecțiunilor asociate.

Bibliografie

1. Bogdan C. *Nitric oxide and the immune response*. Nature Immunology, vol. 2, no. 10, pp. 907–916, 2001.
2. Brevet MD 2875 G2 2005.10.31.
3. Cardaniuc C. Și al. *Eficacitatea clinică a derivatului izotioureic Raviset în dismenoreea primară și hemoragiile uterine asociate miomului uterin*. Analele Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, nr. 5(11), 2010, p. 39-45.
4. Chan J.Y. et al. *Downregulation of angiotensin subtype 1 receptor in rostral ventrolateral medulla during endotoxemia*. Hypertension, 2003, Jul, nr. 42(1), p. 103-109.
5. Cojocaru V. ș.a. *Analgezia epidurală postoperatorie prelungită potențată cu raviten la pacienții supuși intervenției chirurgicale pe motiv de cancer al vezicii urinare*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2010, nr. 4(27), p. 229-232.
6. Corețchi I. *Inofensivitatea și aspect farmacologice ale izopropilfosfit-S-izopropilizotiuuronului*. Teza de dr. în șt. med. Chișinău, 2014, 121 p.
7. Corețchi I., Stratu E., Ghicavii V. *Influența profeturului asupra echilibrului acido-bazic și electrolitic*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2015, nr. 1(46), p. 133-137.
8. Gheceva O. *Efectele vasopresorii a Izoturonului în complexul terapiei intensive la pacienții în stări critice*. Autoref. tezei de doctor în șt. med. Chișinău, 2010, 27 p.
9. Ghicavii N. *Difeturul (inhibitor al no-sintetazei) în stabilizarea și menținerea hemodinamicii la pacienții cardiocirurgicali*. Arta Medica, Chișinău, 2009, nr. 4(37), p. 53-58.
10. Ghicavii V. *Contribuții la realizările farmacologiei naționale*. Curierul medical, nr. 5 (329), 2012, p. 52-56.
11. Ghicavii V. *Noi direcții de elaborare a medicamentelor autohtone*. Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”, nr. 2(29), 2013, p. 74-79.
12. Ghicavii V., Corețchi I. *Acțiunea profeturului asupra parametrilor principali ai hemodinamicii sistemice*. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2014, nr. 1(52), p.45-50.
13. Ghicavii V., Stratu E., Corețchi I. *Farmacologia medicamentelor hipertensive*. Chișinău: F.E.-P. „Tipografia centrală”, 2015, 256 p.
14. Ghicavii V., Stratu E., Corețchi I. *Use of the profetur in experimental arterial hypotension*. Archives of the Balkan Medical Union. 2013, volume 48, supplement 3, p. 459-461.
15. Hobbs A. J., Higgs A., Moncada S. *Inhibition of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target*. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, vol. 39, pp. 191–220, 1999.
16. Jaffrey S.R. and Snyder S. H. *Nitric oxide: a neural messenger*. Annual Review of Cell and Developmental Biology, vol. 11, pp. 417–440, 1995.
17. Loscalzo J., Welch G. *Nitric oxide and its role in the cardiovascular system*. Progress in Cardiovascular Diseases, vol. 38, no. 2, pp. 87–104, 1995.
18. Ma R, Zhu GQ, Wang W. *Interaction of central Ang II and NO on the cardiac sympathetic afferent reflex in dogs*. Auton Neurosci. 2005 Mar 31;118(1-2):51-60.
19. Peng J. et al. *Sympathoinhibitory mechanism of moxonidine: role of the inducible nitric oxide synthase in the rostral ventrolateral medulla*. Cardiovasc Res. 2009 Nov 1;84(2):283-91.
20. Proskurjakov S.Y. et al. *Effect of NO inhibitors on hypovolemic shock-induced hypotension*. Bull Exp Biol Med. 2010 Dec;150(1):18-22.
21. 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*. Cardiology. 2008;111(3):181-7.
22. Todiraș M. *Interrelațiile dintre factorii vasomotorici locali și rolul lor în reglarea tonusului vascular*. Teza de dr. hab. în șt. med. Chișinău, 2006, 224 p.
23. Vișnevschi A. *Impactul intoxicației acute cu alcool asupra șocului hemoragic*. Teza de dr.hab. în șt. med. Chișinău, 2011. 230 p.
24. Xu Y., Krukoff T.L. *Decrease in arterial pressure induced by adrenomedullin in the hypothalamic paraventricular nucleus is mediated by nitric oxide and GABA*. Regul Pept. 2004 Jun 15;119(1-2):21-30.
25. Гикавый В., Корецкий Я., Страту Е. *Ганглиоблокирующее действие азаметония при применении профетура*. Материалы XXI Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство». Москва, Россия, 2014. стр. 222.