

# DERIVAȚII IZOTIOUREICI – O NOUĂ GENERAȚIE DE MEDICAMENTE ANTIHIPOTENSIVE (HIPERTENSIVE)

*Dr. hab. în medicină Victor GHICAVÎ*

*Dr. în medicină Ecaterina STRATU*

## Introducere

Problema tratamentului hipotensiunilor arteriale acute, declanșate în diverse afecțiuni cardiovasculară și stări patologice (traume, șoc, intoxicații etc), acestea fiind global destul de răspândite, este de importanță majoră.

Arsenalul de remedii medicamentoase vasoconstrictoare actualmente este foarte limitat (5-6 preparate), constituind, în fond, două grupe farmacologice: adrenomimeticele și polipeptidele vasoactive. Aceste substanțe sintetice, de import, utilizate în șoc, hemoragii, intoxicații și în alte procese patologice, însoțite de hipotensiune arterială acută, posedă acțiune de scurtă durată (10-15 min.), nu întodeauna sunt destul de efective și, deși sporesc presiunea arterială sistemică, nu sunt în stare deplin să restabilească dereglările circulatorii și să corijeze tulburările proceselor metabolice. Mai mult ca atât, utilizarea lor deseori este însoțită de mai multe fenomene nedorite. Așa, adrenomimeticele, fiind agenți vasoconstrictori de forță, la rândul lor, sporesc consumul de oxigen de către țesuturi și organism, provoacă hiperglicemie, apariția aritmiilor, exercită acțiune excitantă asupra SNC, dereglează perfuzia tisulară.

Derivații izotioureici ce posedă acțiune antihipotensivă includ compuși cu lanț scurt de hidrocarbură, cum sunt S-metilzotiuroniu (metiron), S-etilizotiuroniu (izoturon), și derivați ce conțin fosfor, așa ca dietilfostatul – S-etilizotiuroniu (difetur), izopropilfosfitul- S-izopropilzotiuroniu (profetur) ș.a.

Toate materialele farmacologice experimentale și clinice, obținute anterior (E.A. Мухин, В.И. Гикавый, Б.И. Парий, 1974; 1983; В.И. Гикавый, 1987), mărturisesc că compușii izotioureici cu catena scurtă de hidrocarbură prezintă o nouă generație

de medicamente vasopresoare (hipertensive), care restabilesc valorile presiunii arteriale în hipotensiunea arterială acută, provocată de vasodilatatoarele cu diverse mecanisme de acțiune și de diverse stări patologice. Cercetările experimentale anterioare au demonstrat că pe cord izolat de pisică izoturonul în doza de  $2 \cdot 10^{-5}$  g/ml mărește atât forța, cât și frecvența contractiilor atriilor, ce se realizează spontan. S-a presupus ca efectul ino- și cronotrop pozitiv al izoturonului pe atriile izolate de pisică poate fi cauzat, posibil, prin intermediul acțiunii indirecte a beta adrenoreceptorilor de către preparat. Modificările metabolice în miocard sunt tratate ca efecte mediate de catecolamine (E.A. Мухин et al., 1974; 1983)

Analiza structurii chimice a acestor derivați demonstrează că substanțele sunt înrudite după gruparea guanidinică sau amidinică cu L-arginina, aminoacid de bază, implicat în formarea vasopresinei, bradichininei și a monoxidului de azot (NO).

Descoperirea în 1980 a factorului endotelial de relaxare (EDRF) de R.F. Furchgot și J.V. Zawadzki, care ulterior în 1987 a fost indentificat de R.M. Palmer și S.Moncada, ca fiind monoxidul de azot (NO), ce reprezintă un radical liber cu viața de că-



O legendă vie a științei mondiale: academicianul Vasile Anestiadi

teva secunde [4], a constituit o revoluție în știință, inițiind în continuare un șir de numeroase discuții.

În prezent este acceptat faptul că sinteza de NO se realizează prin oxidarea grupării terminale guanidil-nitrogen al L-argininei (L-ARG) pe calea șuntată a ciclului orlitanic al L-citrulinei. Sistemul enzimatic, care duce la formarea de NO din L-ARG, este nitric-oxid sintază (NOS), cunoscută sub 3 forme: endotelială (constituitivă), neuronală și macrofagală (intuctibilă) [1,2].

NO sintetizat în celulele endoteliale, difundază în fibrele musculare netede subiacente, acționând ca un hormon local cu acțiune paracrină și finalizând cu formarea a GMP-ului, care provoacă relaxarea musculară [2,4].

Actualmente este incontestabil faptul că preparatele din categoria M-colinomimeticele relaxează vasele prin intermediul endoteliului.

Astfel, responsabil de realizarea efectelor vasodilatatoare, induse de acetilcolină, este EDRE, identificat ca NO. Mai mult ca atât, vasele dezendotelizate nu se relaxează la aplicarea acetilcolinei, iar cele intacte nu reacționează la utilizarea mediatorului, atunci când este inhibată sinteza de NO. Malsinteza de NO este acompaniată de sinteza exagerată a factorilor vasoconstrictori [1,2,5].

În prezentul studiu ne-am propus să determinăm rolul endoteliului vascular în reactivitatea colinergică și L-argininică a inelelor izolate de aortă sub influența izoturonului și implicația lui în sinteza NO.

### Materiale și metode

Cercetările au fost efectuate în baia de organ izolat, folosind ca model experimental inelele de aortă de șobolan. Animalele (masculi de linia Wistar) cu greutatea de 200g au fost decapitate și exanginate. După deschiderea cutiei toracice, aorta

a fost prelevată și tăiată în inele cu lățimea de 2-3 mm. Dezendotelizarea a fost efectuată prin răzăluire blândă cu hârtie de filtru umectată. Preparatele obținute au fost montate în baia de organ, care conținea 10ml ser Krebs-Henseleit la temperatura constantă (37 C°) și barbotată cu carbogen. Activitatea mecanică a fost evidențiată cu traductor izometric și înregistrată pe inductor (Linseis-L-650). Pretenționarea a fost făcută la 2g, preparatul fiind echilibrat timp de 2 ore. Absența endoteliului funcțional a fost verificată farmacologic prin testul cu carbocol (10-5 M), administrat în platoul de contracție indus de fenilefrină (10-5 M) [2]. La sfârșitul experimentelor lipsa endoteliului a fost confirmată histologic.

### Rezultate și discuții

Întrucât de sine stătător izoturonul nu a realizat efecte vasoconstrictoare pe inele endotelizate de aortă și dezendotelizate [6], în continuare am cercetat reactivitatea vasculară la fenilefrină pe fundal de pretratări ale inelelor cu derivați izotiuoreici. S-a constatat că utilizarea fenilefrinei cu 15 min după pretratarea cu izoturon a produs o contracție mai mare ( $155,69 \pm 13,28\%$ ) față de vasoconstricția realizată de adrenomimetic înaintea pretratării inelelor cu izoturon ( $101,49 \pm 7,47\%$ ) (fig.1).

Prin urmare, s-a demonstrat că izoturonul potențează considerabil efectele vasoconstrictoare ale fenilefrinei, dar, totodată, de unul singur nu a modificat tonusul bazal al inelelor intacte. (fig.1,2)

Administrarea în platoul de contracție produs de fenilefrină a cabocolului (10-5M) a permis să se constateze că colinomimeticul a indus relaxarea inelelor intacte, până la valori care au constituit  $41,64 \pm 3,26\%$  din contracția produsă de fenilefrină, determinând, astfel, starea funcțională a endoteliului vascular. (fig.2).

Pretratând inelele aortale cu izoturon (10-4M),

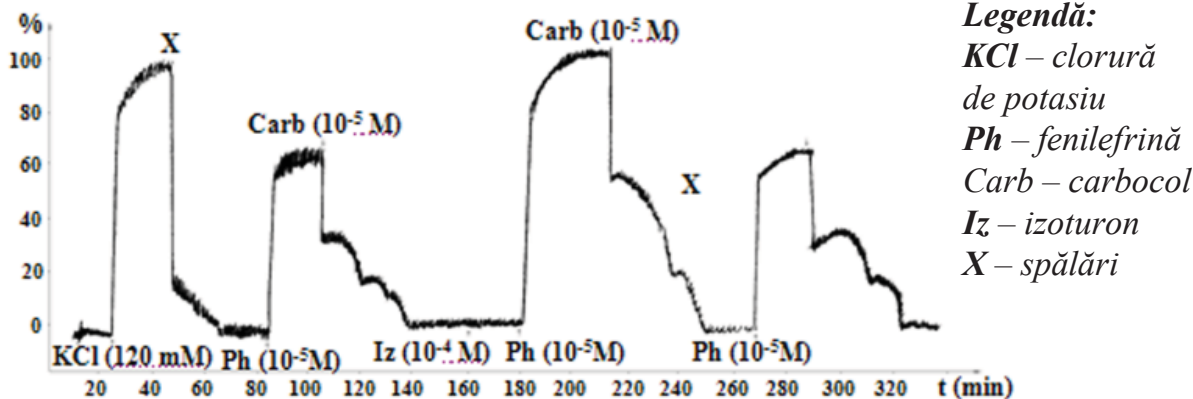


Fig. 1. Acțiunea fenilefrinei pe inele de aortă cu endoteliu intact pretratate cu izoturon

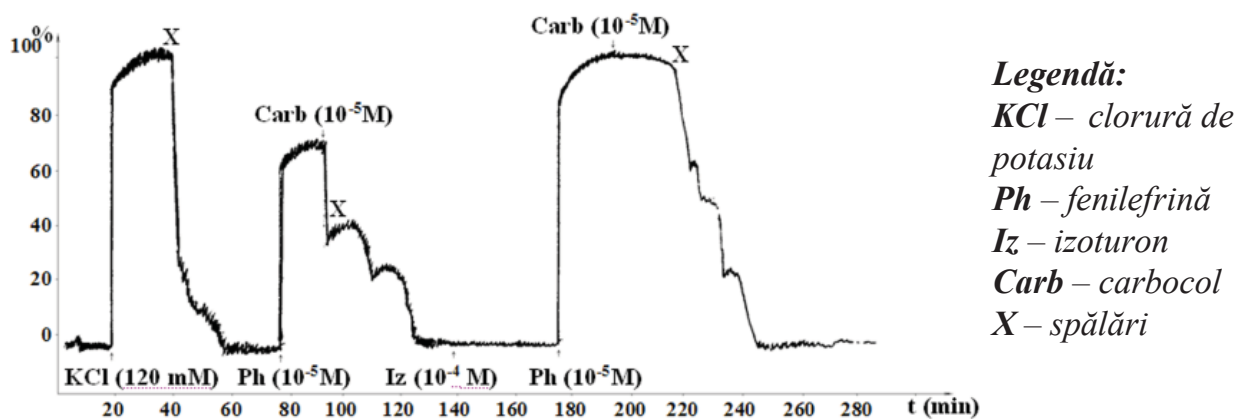


Fig. 2. Antagonizarea efectelor relaxante ale carbocolului de către izoturon

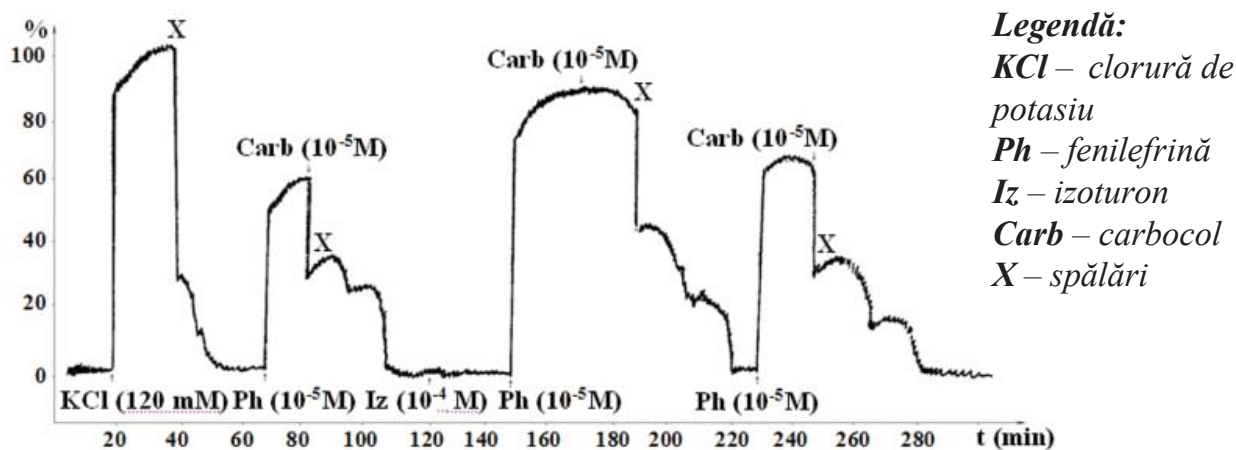


Fig. 3. Efectul reversibil al colinomimeticelor după înlăturarea izoturonului

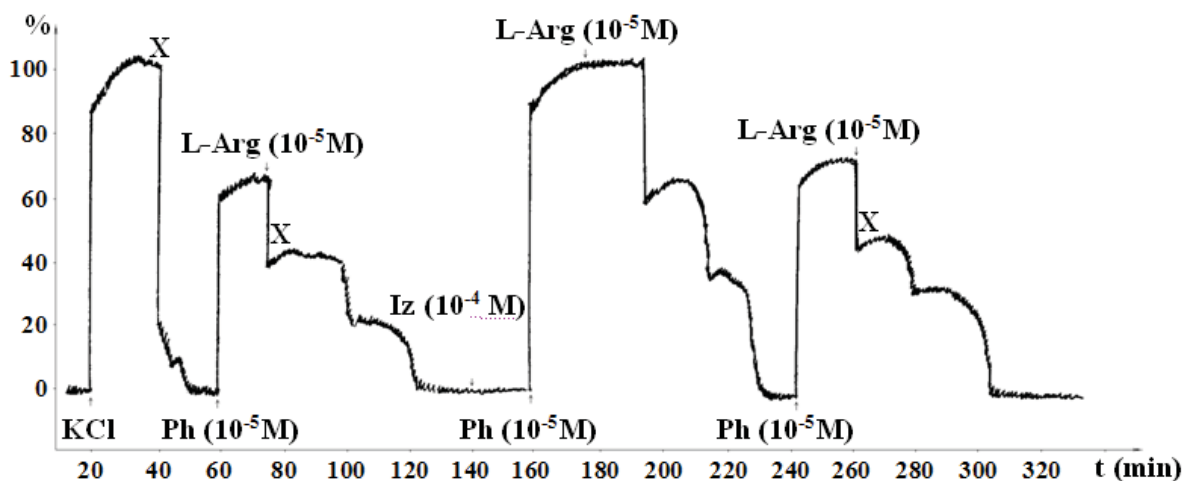


Fig. 4. Administrarea L-Argininei (donator fiziologic de NO) în lipsa și prezența izoturonului

cu 15 min. înainte administrării repetate de fenilefrină, s-a obținut aceeași potențiere a acțiunii adrenomimeticului, egală cu  $155,69 \pm 13,28$ , iar la administrarea carbocolului în platoul obținut prin

administrarea acestei asocieri (izoturon + fenilefrină) nu s-a mai determinat relaxarea inelelor (fig.3).

Astfel, s-a demonstrat că efectele relaxante ale carbocolului au fost antagonizate de către izoturon.

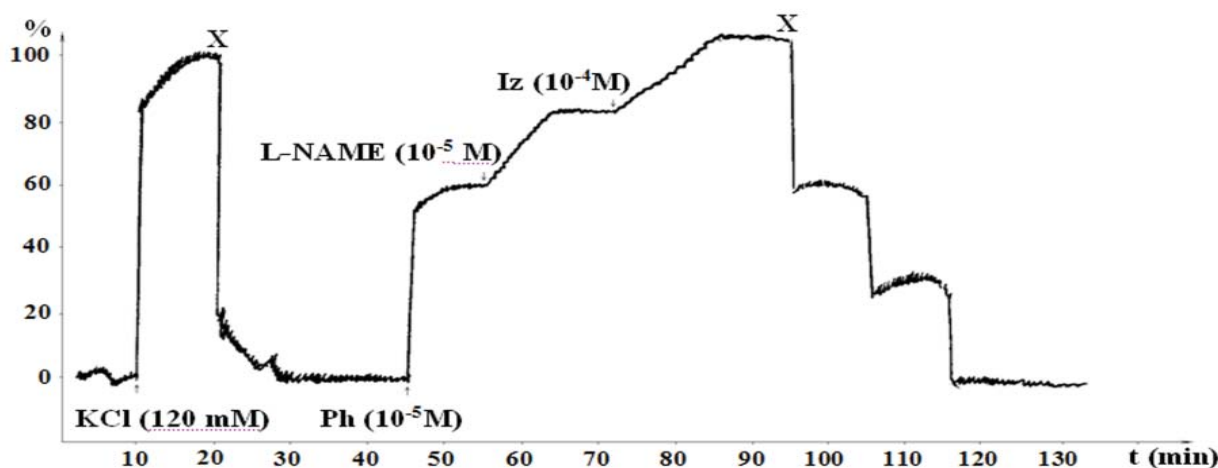


Fig. 5. Acțiunea constrictoare a izoturonului în comparație cu cea produsă de L-NAME (inhibitor specific al NOS) pe inele de aortă endotelizate

Aceasta permite să conchidem că izoturonul abolește activitatea factorului relaxant de origine endotelială, verigă indispensabilă în promovarea vasodilatației la aplicarea m-colinomimetice.

V. Furchgot și J.V. Zawadzki (1980) au demonstrat că în lipsa endoteliului denudat de șobolan musculatura netedă nu se relaxează la aplicarea de acetilcolină, sugerând ideea că EDRF (NO) este implicat în relaxarea produsă de remediile m-colinomimetice.

În cazul stimulării sintezei de NO, indusă de acetilcolină, adenzina poate relaxa cu intensitate diferită arterele mari, arteriolele și chiar unele vene (V. Moncada et. Al. 1991).

Având la bază rezultatele experimentale proprii și analizând datele din literatura de specialitate, am încercat să facem o comparație între izoturon (derivat alchilizotiureic) și un donator fiziologic de NO, cum este L-arginina.

În acest context am programat administrarea L-argininei (10-5M) în platoul de contracție indus de adrenomimetic pe inele de aortă intacte. Am constatat că L-arginina, donatorul fiziologic de NO, a contribuit la relaxarea inelelor doar  $21,84 \pm 2,23\%$  din contracția exercitată de fenilefrină (fig.4). Astfel, suplimentarea mediului cu sursa principală din care se eliberează NO a fost acompaniată de vasodilatație. Pretratarea cu izoturon (10-4 M) a inelelor de aortă și administrarea peste 15 min. al fenilefrinei au indus în continuare o contracție sporită. După instalarea platoului de contracție, a fost administrată L-arginina. În acest contest s-a observat că aminoacidul L-arginina nu a relaxat inelele aortale în prezența izoturonului.

Astfel, putem conchide că izoturonul inhibă sinteza de NO.

Pentru a verifica restabilirea de NO au fost înălțurate remediile menționate prin spălarea repetată

a băilor de organ, după ce vasele au fost supuse administrării repetate de fenilefrină (10-5M). Administrarea L-argininei în platoul de contracție a dus la relaxarea inelelor cu  $17,64 \pm 12,11\%$  din contracția realizată de adrenomimetic (fig.4).

Prin urmare, s-a observat că în absența izoturonului sinteza NO din L-arginina se restabilește. Rezultatele obținute demonstrează faptul că izoturonul exercită o acțiune negativă, dar reversibilă asupra sintezei NO, prin influența asupra NOS.

L-NAME (inhibitor specific al NO-sintetazei), analogic izoturonului, nu manifestă vasoconstricție pe inele de aortă. Administrarea fenilefrinei pe fundal de L-NAME a potențat vădit acțiunea vasopresoare a adrenomimeticului cu 86% din contracția maximă a inelelor, obținută prin depolarizarea membranei celulare cu clorură de potasiu. La atingerea unui platou de contracție indusă de combinația (L-NAME + fenilefrină), L-arginina, ca și pe fundal de acțiune a L-NAME, nu relaxează vasele contractate de fenilefrină, deoarece este prezent L-NAME (fig. 5).

Datorită acestui fapt, sugerăm concluzia că izoturonul, analogic L-NAME, inhibă NO-sinteza, micșorează producția factorului endotelian NO și acțiunea lui vasodilatatoare.

### Concluzii

1) Izoturonul potențează semnificativ efectele vasoconstrictoare ale adrenomimeticului, posibil, prin sensibilizare sau modularea adrenoreceptorilor.

2) Izoturonul antagonizează efectele vasodilatatoare ale carbocului la nivelul endoteliului vascular.

3) Izoturonul inhibă efectele relaxante ale L-argininei prin intermediul blocării nitric-oxid-sintetazei, element indispensabil în sinteza NO.

**Bibliografie**

1. Cojocaru V., Sofronii D., Todiraș M., Cobet V., *Aportul endoteliului vascular în homeostazie*, 1999, 7-28.

2. Furchgot R.F., Zawadzki J.V., *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine* // *Nature*, 1980, 288, 373-6.

3. Inoue T., Saniabadi A.R., Matsunaga R. et al., *Impaired endothelium – dependent acetylcholine – induced coronary artery relaxation in patients*

*with high serum remnant lipoprotein particles* // *Atherosclerosis*, 1998, 139 (2): 363-7.

4. Palmer R.M.J., Ferrige A, V., Moncada S., *Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor* / *Nature*, 1987, 324, 524-526.

5. Schmidt H.H.W., Klein M.M., Niroomand F., Bohme E.L., *Arginine a physiological precursor of endothelium – derived nitric oxide* // *Eur.J. Pharmacol.*, 1988, 148, 293-5.



Dirigitorii Secției de Științe Medicale, două personalități integre: academicianul-coordonator Gheorghe Ghidirim și secretarul științific, m.c. Gheorghe Țîbîrnă