

# EPECTELE SPECIFICE ȘI NESPECIFICE ALE MEDICAMENTELOR – MECANISME LA NIVEL MOLECULAR

**Boris Parii**

*doctor habilitat în medicină,  
profesor universitar*

Medicamentul reprezintă orice produs de origine vegetală, animală, minerală sau chimică, care interacționează cu structurile biochimice și morfofuncționale ale organismului viu. El are la bază molecule chimice endogene sau exogene, descoperite sau încă nedescoperite. Interacțiunea moleculei endogene sau exogene cu structurile respective ale organismului viu determină farmacodinamia medicamentului. Dacă farmacodinamia multipleror grupări farmacoterapeutice este studiată în prezent mai mult sau mai puțin suficient, nu același lucru se poate spune despre mecanismul de acțiune al medicamentului, ca parte principală a farmacodinamiei. Acesta e în permanentă dinamică și progresează concomitent cu dezvoltarea științei. Este foarte important de a studia mecanismul de acțiune al fiecărui medicament în parte, fapt fără de care preparatele noi nu pot ocupa un loc onorabil în rândul produselor farmaceutice originale moderne.

Numai în urma separării din natură a moleculelor chimice pure (principiul activ) și a studierii proprietăților farmacologice, se poate afirma cu o doză suficientă de credibilitate, că s-a obținut un produs farmaceutic nou. Farmacologia, farmacia și alte domenii care studiază medicamentele fără chimia moleculară, nu au nicio perspectivă științifică și practică. Putem afirma cu certitudine, că numai mecanismul de acțiune al medicamentului, la nivel molecular, poate deschide o perspectivă favorabilă în cercetarea și implementarea în practică a medicamentelor noi.

O bună parte a efectelor farmacodinamice este rezultanta interacțiunii moleculelor izolate ale medicamentului cu moleculele structurilor morfofuncționale ale organismului viu. Aceste procese biochimice pot fi simplificate la formula:  $\text{moleculaM} \rightleftharpoons \text{moleculaO}$ , unde moleculaM simbolizează molecula medicamentului (substanță chimică de origine exogenă sau endogenă), iar

moleculaO este molecula organismului viu care, de regulă, este receptor.

Rezultanta interacțiunii medicamentului cu receptorii organismului determină și efectul specific al medicamentului. Exemple multiple avem din istoria receptologiei: norepinefrina interacționează cu  $\alpha$ -adrenoreceptorii musculaturii netezi ai vaselor sanguine, mușchii se contractă și presiunea arterială crește. Prin urmare, excedentul de presiune arterială sub acțiunea norepinefrinei (noradrenalina) este un efect farmacodinamic specific. Astăzi cunoaștem sute de tipuri, subtipuri de receptori, care sunt activați de agnoști sau inhibați de antagoniști. Procesul descris mai sus e binecunoscut de specialiștii în domeniul medicamentului și nu necesită o tălmăcire mai detaliată. Simplificând acest proces destul de complicat, am putea spune că agnoștii (medicamentele mimetice) sunt adaptați la receptori așa cum cheia e potrivită la lăcat.

Problema se complică, când încercăm a explica acțiunea medicamentului, care e în afara acestei teorii. Și într-adevăr, cum să explicăm efectul alergizant al penicilinelor, tetraciclinelor, sulfamidelor, polipeptidelor și multor altor medicamente care din punct de vedere chimic nu au nimic în comun, dar provoacă simptome similare din partea organismului? Teoria haptenelor, antigenilor, anticorpurilor nu rezistă criteriilor moderne. Receptologia nu poate explica nici mecanismele clasice ale substanțelor pentru narcoză, somnifere, remediilor antiinflamatorii nesteroidiene etc.

Prin urmare, efectele specifice și nespecifice au la bază diverse mecanisme. Dacă acțiunea specifică, de regulă, e determinată de molecule sau de centrele lor active, cea nespecifică, de cele mai multe ori, nu depinde de structura substanței chimice.

Unul din cele mai elocvente exemple este efectul alergizant. Acesta, având un tablou clinic comun, este provocat de un șir de substanțe chimice (inclusiv medicamente) care din punct de vedere chimic, cel puțin la nivel de structură, n-au nimic în comun. După cum e bine cunoscut, alergiile apare mult mai frecvent atunci când în organism au pătruns microorganisme nedigerabile, inclusiv celule animale sau vegetale, macromolecule (polipeptide, mucopolizaharide, lipoproteine etc.), microcristale de substanțe organice sau, mai rar, neorganice.

Întrebarea vine de la sine. De ce diverse molecule provoacă alergii sau alte efecte nespecifice similare? Mecanismul în cauză a fost studiat din mai multe puncte de vedere de specialiști în domeniu, dar și acum nu se poate răspunde la un șir de întrebări: prima și cea mai importantă - prin ce se explică faptul

că substanțele chimice de structură diferită provoacă efecte similare?; a doua - de ce din multitudinea de copii, vârstnici sau bătrâni, numai o mică parte sunt supuși alergizării? Întrebări, probleme etc. sunt multiple și vor mai apărea pe viitor. Ar fi bine dacă am avea un răspuns, mai mult sau mai puțin aproape de adevăr, fiindcă tot ce s-a propus în acest domeniu până la ziua de azi nu rezistă criticilor și obiecțiilor moderne. Circa 20 ani în urmă, am expus ipoteza potrivit căreia alergია, ca una dintre cele mai răspândite și periculoase efecte nespecifice, apare la interacțiunea structurilor morfofuncționale ale organismului uman cu microorganisme vii sau moarte, cu celule sau părțile lor nedigerabile, cu macromolecule sau cu asociații de micromolecule (clustere sau microcristale). E foarte important să conștientizăm logica acestui proces pentru ca lucrurile să fie mai simplificate.

E binecunoscut faptul, că orice organism viu reprezintă un sistem deschis care, conform legilor termodinamicii, tinde spre o entropie minimă. Asta e baza științifică a tot ce o să discutăm în continuare, dar s-o facem mult mai aproape de medicină.

Organismul va încerca să se debaraseze de orice corp, celule și substanțe exogene, care au ajuns în mediul intern prin diverse căi. Cea mai simplă cale de expulzare din organism a particulelor exogene e simpla lor eliminare în stare neschimbată. Așa, bunăoară, sunt excretate substanțele chimice ce au pătruns în alveole și intestin, însă nu se absorb în sânge. Astfel organismul „scapă” și de substanțele chimice cu masă moleculară mai puțin de 10000 D care, după cum se știe, sunt supuse filtrației pasive în rinichi, dar se reabsorb numai parțial sau în genere nu se supun acestui proces activ.

Ce soartă au particulele și macromoleculele care, într-o cantitate imensă, ajung în tractul gastrointestinal? Marea majoritate a lor e supusă digerației și apoi se absoarbe sub formă de monozaharide, aminoacizi, acizi grași etc. și în așa mod macromoleculele devin micromolecule. Dar în afară de digestie, în sânge prin mucoasa intestinului datorită pinocitozei mai pătrunde și un număr suficient de macromolecule neschimbate, iar în unele cazuri, chiar microorganisme vii. Cum se poate lupta cu ele, când sunt deja în mediul intern al organismului uman? Bineînțeles că procesul de digerație enzimatică a macromoleculelor are loc și în mediul intern apoi, ca rezultat, macromoleculele devin micromolecule. Un lucru e destul de important: dacă digerația macromoleculelor în intestin, din punct de vedere energetic, e puțin costisitoare, apoi în mediul intern, descompunerea macromoleculelor necesită o cantitate mai mare de energie. Simplificând

lucrurile și revenind la termeni tehnici, conchidem că energia în intestin e mult mai ieftină decât energia din mediul intern al organismului. Acest fapt o să ne fie de folos, când vom explica punctul nostru de vedere în ce privește mecanismul de apariție a reacțiilor alergice la medicamente și alte substanțe chimice micromoleculare.

E ușor de înțeles că nici în mediul intern nu pot fi descompuse toate macromoleculele de origine exogenă prin procese enzimatică. De aceea, din păcate, în unele cazuri mai rămâne un număr procentual nesemnificativ, dar numeric destul de mare, care circulă în sânge, limfă și apoi se acumulează în țesuturile organismului. Prin urmare, ultimul este pus în situație destul de dificilă: filtrele rinichiului nu permit excretația acestor macromolecule, iar de descompus enzimatic nu sunt capabile enzimele existente și probabil lipsește acea cantitate de energie chimică/biologică, care trebuie să fie concentrată într-un spațiu și timp limitat. În această situație organismul recurge la ultima metodă existentă în natură de a scăpa de ceva nedorit – sarcofagul biologic. În jurul macromoleculelor se formează o zonă închisă, care le și fixează într-un loc. Iată care e esența alergiei: de a fixa și apoi de a dezactiva particulele formate din polimicromolecule sau macromolecule care prin căile existente nu pot fi supuse descompunerii până la micromolecule. A mai rămas să facem un singur pas și să revenim la alergია medicamentoasă.

Din tot ce am analizat în decursul ultimilor 20 ani, se poate conchide că medicamentele, ca și alte substanțe chimice micromoleculare, dacă se găsesc în organism sub formă de molecule izolate (monomolecule), nu provoacă alergizarea organismului. Un studiu amplu (5, 6, 7, 14, 15) a demonstrat că medicamentele, care sunt bine solubile în apă sau lipide, ușor disociază în cationi, au un punct de topire mai jos de 100°C, în marea lor majoritate nu posedă proprietăți alergizante. În schimb, medicamentele cu o masă moleculară ridicată, cu un punct de topire mai sus de 200°C, greu solubile în apă și lipide, în formă inițială de baze, ce se folosesc în doze comparativ mari și, ceea ce e important, la un număr impunător de pacienți, sunt mult mai predispuse spre a alergiza macroorganismul.

Dar cheia subiectului în discuție e mecanismul efectului nespecific al medicamentului, în special, cel alergizant. E bine cunoscut faptul, că foarte multe medicamente micromoleculare, fiind chiar ușor solubile în apă, sub formă de săruri ale sodiului sau altor elemente chimice, provoacă reacții alergice destul de frecvente și pronunțate,

chiar până la șoc anafilactic. Un exemplu clasic ar putea fi penicilinele. Alergizarea organismului de către medicamentele micromoleculare parțial este determinată, cel puțin din punct de vedere teoretic, de impuritățile cu micromolecule ce se conțin, în special, în formele farmaceutice injectabile. Acest mecanism ar putea lămuri, după părerea noastră, un număr redus de reacții alergice medicamentoase. E mult mai important faptul să revenim iar la chimia fizică, la cristalologie, la unele teorii izoterice, care privesc cristalul ca pe un organism viu (la fel după cum și proteinele, multe alte macromolecule sunt privite ca cristale vii).

Marea majoritate a medicamentelor sunt substanțe cristaline și anume în această formă pătrund în organism care, după cum am explicat, conform entropiei caracteristice, se străduie cât mai repede să se debaraseze de ele. Mecanismele de extirpare a medicamentelor din organism, în general, sunt cele descrise, la acestea adăugându-se procesele de biotransformare și conjugare. Dar toate procesele de descompunere a cristalelor medicamentelor, inclusiv cele care azi încă nu sunt descoperite de știința modernă, nu pot finaliza cu eliminarea absolută a substanțelor chimice și atunci, iarăși, în ajutor vine sarcofagul biologic, care este un mecanism universal de izolare a tot de ce organismul tinde să se debaraseze, după ce a folosit toate modelele pașnice de dezactivare a corpurilor și moleculelor exogene.

Prin urmare, după cum au afirmat mai mulți cercetători până acum, alergია are, mai întâi de toate, un caracter adaptiv și nu e vina ei că, din păcate, în unele cazuri provoacă suferințe destul de grave pacienților, în special, celor mici. Alergia nu trebuie combătută, ea trebuie controlată. Dar pentru a controla alergია e necesar, în primul rând, să se cunoască mecanismele ei de apariție. Ne dăm bine seama că cele expuse mai sus au un caracter discutabil. Sunt destule dovezi pentru a afirma, că tot ce cunoaștem azi despre alergία, e insuficient pentru a o controla.

Descoperirea căilor concrete de control asupra procesului de alergizare a organismului rămâne pe seama celor care vin după noi. Cât ne privește, am încercat să propunem câteva metode concrete, care promit micșorarea riscului de alergizare.

Dintre acestea, ținem să scoatem în evidență doar câteva la care ne-am adus noi contribuția: formarea compușilor de cuplare (clatrați), trecerea pulberilor microcristaline în stare amorfă, folosirea principiului amestecurilor eclecticice, diverse metode de transformare a substanțelor chimice organice și neorganice într-o formă apropiată de

cea naturală, întrebuițarea metodelor moderne de purificare a remediilor medicamentoase și a altor produse chimice pe larg folosite în viața de toate zilele, segmentarea particulelor celulare și a macromoleculor în molecule cu masa medie sau în măsura posibilităților, în micromolecule etc.

Una dintre cele mai promițătoare metode de scindare a asociațiilor de molecule e cea de formare a compușilor de cuplare (clatrați). Acest proces e foarte răspândit în natură, dat fiind faptul că în plante, precum și în alte organisme vii și chiar după moartea lor, multe substanțe chimice formează așa numiții clatrați naturali. Am propus o metodă de a forma clatraturile strofantinei și heparinei cu masa moleculară medie (fraxiparina), care a dat posibilitatea de a reduce considerabil cardiotoxicitatea strofantinei (2).

În industria farmaceutică formarea de clatrați *in vitro* e un caz prea rar întâlnit, dar e de perspectivă. Într-un viitor destul de apropiat vor fi propuse, în baza substanțelor active existente, produse farmaceutice noi care ar încorpora compuși de cuplare.

O altă metodă de sfărâmare a microcristalelor substanțelor chimice a fost materializată prin transformarea pulberii cristaline în una amorfă (4, 9, 12). Pulberea amorfă e o formă aparte de existență a materiei. Dacă pulberea cristalină a substanței chimice se apropie de cristalul metalului, apoi cea amorfă, după proprietățile fizice, mai mult tinde spre starea lichidă de existență a materiei. Deosebirea esențială dintre pulberea cristalină și cea amorfă constă în faptul, că în ultima variantă, forțele de atracție intermoleculare sunt mai slabe ca în pulberea cristalină. E important de menționat, că în organismele vii cristalele sunt o excepție, iar în industria chimică, dimpotrivă, o rară excepție revine pulberilor amorfe. Cu această ocazie am vrea să menționăm importanța folosirii pulberilor amorfe în industria farmaceutică. E timpul să reorientăm industria chimico-farmaceutică (sinteza substanțelor chimice, ca una din cele mai importante surse de obținere a principiilor activi) de la sinteza substanțelor cristaline la sinteza celor amorfe. Când folosim o substanță activă, ca sursă de medicament în organism, ea va tinde să fie readusă într-o stare amorfă. Iar când întrebuițăm o pulbere amorfă, pentru organismul viu e ceva natural.

Cele relatate ar fi expuse schematic astfel : 1) cristal → starea amorfă în organism; 2) pulberea amorfă → starea amorfă în organism. Este evident că în primul caz e necesară o cantitate mult mai mare de energie pentru a efectua transformările necesare decât în varianta a doua.

O altă posibilitate de a destrăma cristalul a fost

folosirea principiului de formare a amestecurilor eclecticice (3, 10, 13). Aspirina, ca una dintre cele mai agresive cristale pentru mucoasa tractului gastrointestinal, a fost dizolvată în apă datorită amestecului ei cu hexametilentetramina (urotropina). Solubilitatea în apă a cristalelor de acid acetilsalicilic, în acest caz, a crescut de cel puțin 300 de ori. Dacă admitem faptul, că eroziunile mucoasei gastrointestinale sunt provocate de microcristalele aspirinei, atunci tot în așa proporție se micșorează și probabilitatea acestei reacții nedorite a medicamentului secular.

Poate cea mai simplă și neobișnuită metodă de a distruge microcristalele a fost propusă acum câteva decenii și a purtat o denumire care, la prima vedere, nu are nimic în comun cu problema pusă în discuție. „Metoda de vitaminizare a fructelor” (1, 8, 11) presupunea injectarea soluției concentrate de acid ascorbic în camera semincieră a merelor și altor fructe. Numai în decursul a 2-3 zile toate moleculele acidului ascorbic se absorbau din camera semincieră și se fixau, preponderent, spre suprafața mărului. Acest fapt dovedește, că fenomenul respectiv e un proces activ și decurge cu consum de energie sub controlul unor enzime speciale. Brevetul în cauză pune baza unei direcții promițătoare în domeniul apropierii, adoptării, subordonării naturii moarte, celei vii. Esența problemei constă în faptul, că anume în așa mod am putea transforma acidul ascorbic în vitamina C. Pentru mulți medici acidul ascorbic și vitamina C sunt mai degrabă sinonime, dar nu și pentru un mare număr de biologi, ecologiști și chiar o parte de farmacologi și farmaciști. Acidul ascorbic este substanța chimică de origine sintetică, iar vitamina C reprezintă unimoleculele acidului ascorbic legate fizic sau chimic cu alte molecule în organismele vii (plante și țesuturi animale).

Toate metodele propuse urmăresc un singur scop: a micșora, pe cât e posibil, la pătrunderea medicamentului în organism cantitatea de molecule asociate (microcristale) și a tinde spre o izolare (separare) individuală a lor. Acest procedeu va da posibilitatea de a obține efecte farmacodinamice specifice și, în același timp, de a reduce considerabil cele nespecifice, de regulă, nedorite.

## Concluzii

1. Omul, fiind un sistem deschis în care viteza de majorare a entropiei este minimă (teorema lui Prigojin) ca și oricare organism viu tinde spre autopurificare.

2. Efectul specific este cel determinat de interacțiunea monomoleculelor ale principiului activ cu receptorii organismului.

3. Efectul nespecific (alergia) la medicamente este

cel ce revine în urma incapacității organismului de a elimina microcristalele sau macromoleculele de origine exogenă.

4. Pentru prevenirea reacțiilor alergice și unor efecte nespecifice pot fi folosite următoarele procedee: transformarea pulberii cristaline în una amorfă, formarea compușilor de cuplare *in vitro* sau *in vivo*, amestecurile eclecticice etc.

## Bibliografie

1. Парий Б.И. Способ витаминизации плодов.// Авторское свидетельство СССР №1535225 от 15 апреля 1986. 6с.

2. Парий Б.И. Способ получения препарата строфантин.// Авторское свидетельство СССР №1268167 зарегистрировано 8 июля 1986г.

3. Парий Б.И. Способ получения водного раствора ацетилсалициловой кислоты.// Авторское свидетельство СССР №1489012 от 4 апреля 1987. 8с.

4. Парий Б.И. Способ получения порошка в аморфной форме.// Авторское свидетельство СССР №1637071 от 22.11.1990г.

5. Парий Б.И. Связь между агрегатным состоянием, температурой плавления и аллергенными свойствами лекарственных веществ.// Сб.научн.трудов Ленинградского ветеринарного института. Ленинград,1991, С. 94-96.

6. Парий Б.И. Пути снижения побочных эффектов лекарственных препаратов.// Человек и лекарство. Материалы 1 Российского национального конгресса. Москва, 1992, с.254.

7. Парий Б.И., И.Чекман. Механизм аллергических реакций на химические вещества.// Фармацевтический журнал. Киев, 1993, с.46-47.

8. Парий Б.И. Способ витаминизации плодов.// Патент СССР №1355225 от 13 мая 1993 г.

9. Парий Б.И. Способ получения порошка в аморфной форме.// Патент СССР № 1637071 от 13 мая 1993 г.

10. Парий Б.И. Способ получения водного раствора ацетилсалициловой кислоты.// Патент СССР № 1489012 от 13 мая 1993 г.

11. Parii B. Procedeu de vitaminizare a fructelor.// Brevet de invenție a Republicii Moldova nr.151.,1995

12. Parii B. Procedeu de obținere a pulberilor în formă amorfă.// Brevet de invenție a Republicii Moldova nr. 152. Publicat BOPI nr.2/1995

13. Parii B. Procedeu de obținere a soluției de acid acetilsalicilic.// Brevet de invenție a Republicii Moldova nr. 153. Publicați BOPI nr. 2/1995

14. Parii B. The dependence between physico-chemical and allergenic properties of xenobiotics// NBC Risks. Current Capabilities and future perspectives for protection. – Kluwer academic publishers., Dordrecht/ Boston/ London, NATO science Series. vol.25., 1999 p. 459- 467.

15. B. Parii, A.Ungureanu, L. Rusnac, V. Tsukov. About possibility to forecast the allergy to low-molecular chemical substances.// First International Conference “Collateral Effects of Antiinfective Drugs” October 04-06, 2006, Bucharest, Romania, p. 20.