

Invenția se referă la farmacologie, în special la medicamentele pe bază de derivați izotiuronici, utilizate în tratamentul stărilor patologice ale tractului gastrointestinal.

Derivați izotiuronici sunt cunoscuți ca remedii vasoconstrictoare capabile să mărească presiunea arterială, care sunt utilizate în tratamentul hipotensiunii arteriale acute și cronice [1].

Izoturonul, difeturul, profeturul etc. sunt preparate sintetice - derivați izotiuronici cu catenă scurtă de hidrocarburi care în structura chimică conține grupa amidinică, și nu se referă la catecolamine.

În ultimii ani s-a valorificat că derivați izotiuronici posedă acțiune antihipotensivă marcată și de lungă durată. Spre deosebire de adremomimetice aceste remedii exercită acțiune hipoglicemică, antiaritmică, reduc consumul de oxigen de către organism, micșorează rezistența organismului față de acțiunea toxică a hiperbaroxiei, posedă efect hipertensiv pe fondul administrării ganglioplegicelor și afla-adrenoblocantelor, stimulează musculatura netedă a intestinelor etc. [1].

Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unui grup de preparate care stimulează musculatura netedă intestinală și înlătură atoniile intestinale, care însoțesc mai multe patologii ale tractului gastrointestinal atât în urma administrării preparatelor capabile de a diminua tonusul intestinal, cât și pentru profilaxia atoniei intestinale în perioada postoperatorie.

Esența invenției constă în aceea că derivați izotiuronici pot fi utilizați în tratamentul și profilaxia atoniei intestinale de diversă geneză.

Rezultatul invenției constă în aceea că derivați izotiuronici pot fi utilizați în calitate de remedii pentru tratamentul și profilaxia atoniei intestinale în diverse patologii ale tubului digestiv, cât și în perioada postoperatorie a pacienților.

Studierea acțiunii musculotrope a derivaților izotiuronici pe segmente izolate de intestin de șobolan a demonstrat că izoturonul și difeturul măresc activitatea contractilă a intestinului cu 40 și 42% față de agonistul de control acetilcolina. Totodată acești compuși posedă o afinitate și activitate intrinsecă în valori medii. Derivați LL-54 și LL-35 (profetur) măresc activitatea contractilă a segmentului de intestin izolat cu 85 și 91% față de agonistul de control, având o afinitate și activitate intrinsecă mult mai mare (fig. 1).

Substanța LL-49 relaxează musculatura netedă și deviază curba doză-efect spre dreapta, având o afinitate și activitate intrinsecă foarte slabă, ceea ce dovedește că substanța LL-49 acționează ca un antagonist concurent reversibil. Așadar, datorită acestui screening s-au determinat patru compuși ce posedă activitate stimuloare și una cu acțiune relaxantă.

S-a constatat că izoturonul și profeturul stimulează activitatea contractilă a intestinului pe fondul blocării colinoreceptorilor cu atropină și pirenzepină (fig. 2, 3). La administrarea acetilcolinei în asociere cu izoturon și profetur are loc o potențiere vădită a contractilității intestinului izolat, fapt care poate fi explicat prin posibilitatea sensibilizării colinoreceptorilor sau stimulării unor mecanisme intracelulare comune (fig. 4).

Izoturonul și profeturul își mențin efectul stimulator asupra musculaturii netede a segmentului de intestin pe fond de blocare a H1-receptorilor cu suprastină (fig. 5). După pretratarea organului izolat cu verapamil s-a constatat că activitatea contractilă a intestinului sub influența izoturonului se micșorează vădit (fig. 6). O acțiune similară s-a obținut și la micșorarea concentrației calciului în perfuzat (fig. 7).

Așadar, rezultatele obținute demonstrează, că derivați izotiuronici contribuie la influxul de Ca^{2+} în celulă.

Actualmente este incontestabil faptul că preparatele din grupa m-colinomimeticelor relaxează vasele prin intermediul endoteliului vascular. Astfel, responsabil de realizarea efectelor vasodilatatoare induse de acetilcolină este factorul endotelial de relaxare (EDRE) identificat cu monoxidul de azot (NO) (Moncada S., 1980, Plamer R.M.J et al., 1980).

Administrarea carboccolului în platoul de contracție format de fenilfrină a relaxat vasele, valorile căreia au constituit 41,6% din contracția adrenergică. Astfel, s-a stabilit starea funcțională a endoteliului vascular. Datorită plasării izoturonului preliminar administrării colinomimeticului în platoul format de fenilefrină s-a observat că carboccolul nu are acțiune de vasorelaxare. Rezultatele obținute dovedesc că izoturonul antagonizează efectele vasorelaxante ale carboccolului (fig. 8).

Pentru confirmarea acestor rezultate s-a utilizat L-arginina (donator fiziologic de NO). Administrarea L-argininei în platoul de contracție al fenilefrinei a condus la relaxarea vaselor cu 21,8% din contracția adrenergică.

Administrarea izoturonului preliminar utilizării L-argininei a demonstrat că aminoacidul nu mai produce vasodilatație (fig. 9).

Rezultatele obținute dovedesc că izoturonul anihilează efectele vasodilatatoare ale carboccolului (m-colinomimetic) și L-argininei, datorită inhibării nitric-oxid-sintetazei constitutive (NOSc) micșorând sinteza monoxidului de azot (NO). Aceasta contribuie la micșorarea guanozin-monofosfatului ciclic (GMPc) și, respectiv, la creșterea catecolaminelor circulatorii.

Așadar, blocarea NOSc de către izoturon la nivelul endoteliului vascular și intestinal, produce o cascadă întreagă de efecte secundare ce conduc la constricția vaselor și stimularea tonusului intestinal.