

SISTEMUL L-ARGININĂ/OXID NITRIC ÎN TERAPEUTICĂ

Cristina Căpușă*

REZUMAT

Descoperirea rolului oxidului nitric drept moleculă de semnalizare a reprezentat un progres major care a deschis un larg câmp de cunoaștere și dezbateri în fiziologie și fiziopatologie. A fost pentru prima dată când o moleculă diatomică simplă a dovedit o asemenea diversitate de efecte asupra a numeroase organe și sisteme. Dualitatea de acțiune a moleculei asupra aceluiași țesut (protector/citotoxic) reprezintă o provocare pentru dezvoltarea unor mijloace terapeutice specifice. Nitrații au intrat deja în arsenalul terapeutic împotriva anginei pectorale, iar studiile clinice cu medicamente care fie cresc eliberarea de oxid nitric la locurile unde este necesar, fie inhibă producția sa au arătat deja rezultate promițătoare. Ca urmare, mai bună înțelegere a implicării oxidului nitric în procesele fiziologice și patogenia bolilor pare să ofere perspectiva unor schimbări în multe aspecte ale terapiei medicale. Prezentul articol furnizează o scurtă trecere în revistă a potențialelor modalități terapeutice reglatoare ale căii L-arginină/oxid nitric care își pot găsi aplicații în numeroase domenii medicale, inclusiv în tratamentul bolilor renale.

Cuvinte cheie; L-arginină, oxid nitric, modalități terapeutice potențiale, boli renale.

ABSTRACT

L-arginine/nitric oxide system in therapy

The discovery of nitric oxide's role as a signaling molecule was a major advance that opened a large field of knowledge and debate in physiology and pathophysiology. It was for the first time when a simple diatomic gas molecule showed such diversity of effects on a multitude of organs and systems. The molecule's duality of actions (protector/citotoxic) on the same tissue presents a major challenge for therapeutic development. Nitrates are already used to treat angina, and clinical trials on drugs that either deliver more nitric oxide to the appropriate sites or inhibit nitric oxide formation where it is in excess already showed considerable promise. Hence, our better understanding of the involvement of nitric oxide in physiological processes and disease pathogenesis seems to offer the potential for changes in many aspects of therapeutics. The aim of this review was to provide a brief survey on the potential L-arginine/nitric oxide pathway-regulating therapies which find application in many medical specialties, including renal diseases.

Key words: L-arginine, nitric oxide, potential therapies, renal diseases.

I. Date generale

Oxidul nitric (NO) este un radical liber gazos care a fost acceptat în ultimele două decenii drept una dintre cele mai importante molecule din biologie. Este o moleculă mică, lipofilică, liber difuzibilă prin membranele celulare, fapt care îi conferă proprietățile unui bun mesager în sistemele paracrine și autocrine²².

Numeroase funcții din organism, virtual toate organele și sistemele celulare sunt reglate de către NO, inclusiv unele funcții celulare vitale precum sinteza ARN, respirația mitocondrială, glicoliza și metabolismul fierului. Acest radical a fost implicat în realizarea a multiple procese fiziologice: vasodilatație, modularea funcțiilor trombocitelor, transmisie neuronală, ventilație, secreție hormonală, inflamație și răspuns imun^{2,18}. Efectele NO sunt modulate și/sau alterate sub acțiunea a diferiți factori fiziologici și patologici. În cazul producerii sale în cantități mari sau în condițiile unui micromediu cu stres oxidativ ridicat, NO acționează citotoxic împotriva celulelor propriului organism, participând la patogenia unor boli variate, inclusiv renale²². Această dualitate a acțiunilor NO (benefică și nocivă) a fascinat lumea științifică medicală și explică multitudinea cercetărilor întreprinse în scopul cunoașterii biosintezei și activităților moleculei heterodiatomice care a fost denumită în 1992 "molecula

anului".

Sinteza NO are loc în numeroase tipuri de celule și țesuturi, în urma reacției de oxidare a L-argininei la citrulină în prezența oxigenului și a nicotinamid-adenin-dinucleotidului redus (NADPH)^{10,22}. Reacția este catalizată de o familie de enzime denumite oxid sintetaze (NOS). Au fost identificate trei izoforme distincte ale NOS, fiecare codificată de câte o genă diferită. Numele acestor izoforme a fost stabilit în funcție de țesutul în care au fost izolate prima dată, după modalitatea principală de exprimare/activare sau după ordinea în care au fost caracterizate genele codificate^{1,2}.

- NOS neuronală (ncNOS) sau tip I;
- NOS inductibilă (iNOS) din macrofage, sau tip II;
- NOS endotelială (ecNOS), sau tip III.

NOS neuronală și endotelială sunt considerate enzime constitutive (exprimate în celule în mod normal), inactive până când se produce creșterea concentrației calciului intracelular². Activarea NOS constitutive are loc sub influența unor endogeni care favorizează influxul sau eliberarea calciului: acetilcolină, bradikinină, histamină, endotelină, trombină, glutamat^{2,4}. Din punct de vedere fiziologic, NOS constitutive pot fi încadrate ca sistem de răspuns acut, pentru că activarea enzimei este rapidă și de scurtă durată, iar cantitățile de NO generate sunt relativ

* Dr. Cristina Căpușă, medic primar, asistent universitar, Clinica de Medicină Internă și Nefrologie - Spitalul Clinic de Nefrologie "Dr. Carol Davila", București

mici (20-80 nmol/L)⁴. În cazul activării mai prelungite a ecNOS de către forțele de întindere exercitate asupra endoteliului, creșterea calciului intracelular este tranzitorie, iar activarea ulterioară a enzimei este realizată pe calea unei tirozinkinaze²².

NOS inductibilă este, în majoritatea, cazurilor, nedetectabilă în condiții de repaus, iar exprimarea sa necesită sinteză proteică *de novo* și este reglată la nivel transcripțional de către variate citokine^{10,17}. După ce a fost sintetizată, iNOS nu necesită calciul intracelular, activitatea sa fiind depedentă (în principiu) de prezența cofactorilor: tetrahidrobiopterina (BH4), mai ales²². Activarea iNOS se produce mai lent (sistem de răspuns lent) și este mai prelungită, producând cantități importante de NO (de ordin micromolar)⁴.

NO are o durată de viață scurtă (secunde), în mediu apos fiind rapid oxidat la nitrit și nitrat. Datorită electronului impar din structura sa, NO prezintă o reactivitate ridicată, realizând combinații cu alți radicali liberi (îndeosebi superoxidul, în prezența peroxinitritului, un puternic oxidant care pare a media efectele citotoxice ale NO), cu metale tranziționale (mai ales fierul din structura diferitelor proteine), cu grupări sulfurice sau cisteinice ale proteinelor²². Oxidarea sau reducerea NO în urma cărora se formează ionul nitrozoniu (NO⁺) și, respectiv, anionul nitroxil (NO⁻) pot diminua difuzarea la distanță a moleculei și participă la reacțiile cu structurile proteice.⁴ Unele dintre acestea reprezintă forme de stocare a NO:

- NO⁺ determină nitrozarea tiolilor cu formarea nitrozotiolilor (RSNO) care pot asigura transportul și eliberarea la distanță a NO;
- NO⁻ reacționează cu fierul feric din structurile heminice, iar aceasta poate servi la atragerea și reținerea NO¹⁰.

Prin reacția cu fierul hemic care conduce la apariția unor complexe fier-nitrozil, NO poate modula activitatea unor proteine care conțin hem. Cea mai importantă dintre acestea este guanilatciclaza care mediază majoritatea efectelor biologice ale NO: activarea guanilatciclazei determină creșterea concentrației intracelulare a GMPc, iar acesta induce activarea proteinkinazelor depedente de GMPc²². NO reacționează, de asemenea, cu fierul non-hemic dând naștere complexelor fier-sulf-nitrozil (Fe-S-NO)¹⁰.

Consecințele acestor reacții ale NO sunt variate, de la activarea sau inhibiția unor enzime (inclusiv blocarea respirației mitocondriale și a reparației ADN) până la modificarea structurii ADN-ului celular (oxidare și dezaminare)²².

La nivel renal au fost identificate toate cele trei izomorfe ale NOS¹⁷, iar NO a fost implicat în reglarea unor procese fiziologice precum asigurarea fluxului sanguin renal, a ratei de filtrare glomerulară, a transportului tubular de electroliți și apă¹⁸. Intervenția NO în patogenia bolilor renale poate fi atribuită fie unei insuficiențe de producție astfel încât nu-și poate îndeplini rolurile fiziologice intrarenale, fie unei sinteze excesive (mai ales pe calea iNOS), care conduce la citotoxicitate^{18,22}.

II. Implicații terapeutice ale oxidului nitric

A. Creșterea disponibilului de NO

1. Administrarea de NO exogen

Medicamente pe bază de oxid nitric au fost folosite de mai bine de un secol. Actualmente este cunoscut faptul că molecula activă din nitroglicerina este NO, iar nitrații organici înrudiți pot fi considerați donori de NO^{23,32}. Unii nitrovasodilatatori, precum nitroprusiatul de sodiu, eliberează spontan NO, în timp ce nitrații organici necesită interacțiunea prealabilă cu un tiol (cisteina), iar sidnoniminele eliberează NO consecutiv unei hirolize catalizată de baze²³. Mecanismul de acțiune al nitraților organici este prezentat schematic în figura 1⁵.

Nitroglicerina și unii dintre nitrați au acțiune vasodilatatoare preferențială asupra teritoriului venos. Venoselectivitatea poate fi explicată prin eliberarea bazală redusă a NO de către endoteliul venos, ceea ce face ca guanilatciclaza din musculatura netedă a venelor să fie mai sensibilă la acțiunea NO exogen^{23,32}.

Principala problemă a tratamentului cronic nu nitrați constă în dezvoltarea toleranței. Toleranța la nitrați este, probabil datorate scăderii disponibilității grupărilor sulfhidril care sunt cofactori obligatorii ai conversiei enzimatică a nitraților la NO⁶. O altă ipoteză sugerează inducerea desensibilizării guanilatciclazei solubile la acțiunea NO²³. O serie de noi compuși care eliberează NO aflați în studiu terapeutic par să aibă o tahifilaxie mai redusă. Aceasta se poate datora unei căi diferite de eliberare a NO, unei eliberări mai lente sau structurii particulare care include grupări tiol⁶. Printre medicamentele nitrovasodilatatoare testate în prezent se numără: persidomină, marsidomină, sinitrodil etc⁶.

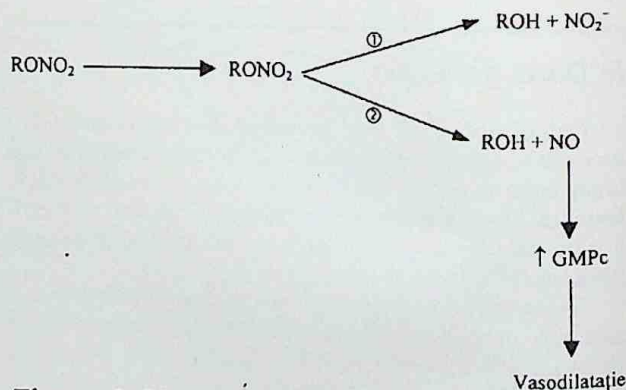


Figura 1. Mecanismul de acțiune al nitraților organici (după Breckenridge)

Nitratul organic pătrunde în celula musculară netedă unde este biotransformat și eliberează fie nitrit anorganic, fie oxid nitric. NO activează apoi guanilatciclaza și, pe calea GMPc, determină relaxarea mușchiului neted vascular.

Pe lângă acțiunea vasodilatatoare, donorii de NO pot aduce beneficii terapeutice suplimentare prin efectele antiagregante. Unele dintre noile medicamente studiate prezintă selectivitate a eliberării NO în diferite țesuturi: de exemplu, nitrozoglutationul pare a acționa selectiv asupra trombocitelor⁸. Derivații de furoxan, o nouă clasă de donori ai NO, posedă efecte antiagregante și vasodilatatorii marcate⁶.

O altă categorie de medicamente propuse este reprezentată de diazeniumdiolați anionici care eliberează NO

spotan în mediul apos. Pe modele experimentale a fost utilitatea diazeniumdiolatului în tratamentul vasospasmului cerebral care însoțește hemoragia subarahnoidiană, al disfuncției erectile sau pentru împiedicarea coagulării în circuitele extracorporale (prin încorporarea diazeniumdiolaților polimerici la suprafața sistemelor extracorporale, inclusiv grefe vasculare artificiale¹⁴.

O problemă importantă pentru a evita efectele sistemice ale NO este administrarea donorului de NO local, la nivelul unde este dorită acțiunea terapeutică. În acest sens, au fost introduse noi căi de administrare:

- calea transcutanată (plasture cu nitroglicerina) este deja utilizată în tratamentul anginei pectorale, al impotenței masculine³² și a fost testată pentru întreruperea travaliului prematur (plasture de 10 mg plasat pe abdomen)¹⁹;

- calea inhalatorie pentru tratamentul unor afecțiuni respiratorii, precum sindromul de detresă respiratorie, hipertensiunea arterială pulmonară, afecțiuni bronhospastice^{3,32}. Administrarea inhalatorie a NO este benefică dacă se utilizează doze mici, în jur de 1 parte per milion, situație în care ameliorează semnificativ raportul ventilație/perfuzie și îmbunătățește oxigenarea³. Deși NO inhalat nu pare a avea acțiuni sistemice, unii autori au descris prelungirea timpului de sângerare, fapt care impune prudență în prezența riscului hemoragic.

2. Modularea sistemului L-arginină/oxid nitric

a) Suplimentarea de L-arginină

Intervențiile terapeutice care urmăresc creșterea disponibilului de oxid nitric nu sunt limitate la administrarea NO exogen. Rezultate similare pot fi obținute prin suplimentarea substratului sintezei NO prin administrare de L-arginină. Au fost demonstrate ameliorare funcției endoteliale și întârzierea dezvoltării aterosclerozei după terapie cu L-arginină³². Nu sunt bine cunoscute mecanismele insuficienței funcționale a L-argininei, dar au fost propuse⁷:

- afectarea transportului L-argininei în celulele endoteliale;
- afectarea regenerării L-argininei din citrulină;
- acumularea unui inhibitor endogen competitiv al NOS (dimetilarginina asimetrică).

Canțități mai mari de arginină pot fi furnizate și din unele alimente: nuci, migdale, crustacee, carne de vânat, carne de vită.

b) Modularea sintezei endogene a NO

Unele medicamente determină creșterea producției de NO endogen: inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (IEC) blochează degradarea bradikininii care stimulează eliberarea NO de către endoteliu³². Creșterea consecutivă a eliberării NO endotelial poate explica reducerea disfuncției endoteliale și ameliorarea remodelării vasculare obținute prin tratamentul cu IEC în cursul hipertensiunii arteriale sau al insuficienței cardice³⁰.

O perspectivă diferită asupra implicării NO în tratamentul unor boli se referă la unele medicamente care își exercită acțiunea terapeutică, cel puțin parțial, prin modularea sistemului NO:

- inhibitorii HMG-CoA reductazei (simvastatin) ameliorează disfuncția endotelială, crescând atât eliberarea bazală cât și pe cea stimulată de NO din endoteliu; efectul este, probabil, indirect prin reducerea colesteroliei și a nivelului LDL-oxidate, dar este posibilă și o acțiune antioxidantă directă, de scădere a superoxidului²⁵;

- unele anestezice blochează calea NO din sistemul nervos central și, astfel, reduc neurotransmisia excitatorie (glutaminergică, muscarinică) concomitent cu creșterea neurotransmisiei inhibitorii (GABA-ergică); efectul global este acela de potențare a stării anestezice¹³.

B. Inhibirea sintezei și acțiunii NO

Inhibirea farmacologică a sintezei sau acțiunii NO a fost propusă recent ca o terapie adjuvantă în diferite boli: pentru combaterea hipotensiunii arteriale din cursul șocului septic, pentru a preveni efectele toxice ale concentrațiilor mari de radical, pentru a inhiba activitatea corticală de veghe și activitatea epileptiformă^{21,32}. Din punct de vedere, inhibarea NO poate fi realizată la mai multe niveluri⁷:

- inhibarea preluării L-argininei;
- blocarea locus-urilor de legare ale NOS pentru L-arginină, BH4, hem, calmodulină și alți cofactori;
- inhibarea sintezei tetrahidrobiopterinei;
- reducerea calciului intracelular;
- blocarea inducției NOS;
- neutralizarea NO extracelular.

În studiile experimentale au fost mult utilizați analogi ai argininei substituiți cu diferiți radicali la nivelul grupării guanidino²⁴. În general, aceștia sunt relativ nespecifici, acționând asupra tuturor izoformelor NOS. Au fost descrise substanțe inhibitorie relativ specifice pentru ncNOS (7-nitroindazol, trifluoro-metil-fenil imidazol)²⁴ și pentru iNOS (aminoguanidină, L-canavanină, L-imino-etil-lizină, amino-metil piridină etc.)^{7,21,32}. De asemenea, a fost descoperit un inhibitor endogen al ncNOS, denumit proteina inhibitorie a NOS (PIN). Rolul fiziologic al PIN nu este cunoscut.⁷

Studiile experimentale au urmărit utilizarea inhibitorilor NOS mai ales pentru terapia bolilor infecțioase în care excesul NO pare a avea efecte dăunătoare. În pofida euforiei inițiale susținută de rezultatele benefice pe termen scurt obținute în cazurile de sepsis (normalizarea presiunii arteriale)³², numeroase raportări ulterioare au subliniat efecte nocive (scăderea perfuziei și oxigenării tisulare) și nu au putut demonstra ameliorarea morbidității^{12,20,21}. *Shenep* și *Tuomanen* au subliniat că eficacitatea inhibitorilor NOS (analogi ai argininei) în tratamentul meningitelor depinde de stadiul infecției și, mai ales, de starea fluxului sanguin cerebral. În faza precoce a bolii reduc creșterea anormală a fluxului sanguin cerebral și presiunea intracraniană, dar în faza tardivă când fluxul sanguin scade, inhibitorii NOS agravează hipoperfuzia și leziunile cerebrale³⁰. Alți autori au sugerat avantajele administrării inhibitorilor selectivi ai iNOS care ar contracara producția patologică a NO, fără a influența activitatea normală a ecNOS și ncNOS^{12,21,32}. Au fost raportate rezultate favorabile cu aminoguanidină și L-canavanină în terapia șocului septic^{21,32}. De asemenea, 4-amino-tetrahidrobiopterina, un inhibitor potent al iNOS, a ameliorat rata de supraviețuire a șobolanilor cu șoc endotoxic²⁸. Ipoteza nu este unanim acceptată. *Leib* și *col.* susțin, pe un model animal de meningită bacteriană, că NO derivat din iNOS diminuează ischemia corticală și injuriile neuronale, iar inhibarea iNOS cu aminoguanidină agravează leziunile cerebrale³⁰.

Unele medicamente cu acțiune antiinflamatorie acționează, în parte, prin afectarea sintezei NO. Astfel,

glucocorticoizii sunt capabili să inhibe producția excesivă a NO pe calea iNOS; ei acționează prin inhibarea inducției iNOS, dar sunt ineficienți asupra iNOS deja stimulat^{22,32}. Metotrexatul, medicament citotoxic care are și efect antiinflamator, inhibă sinteza tetrahidrobiopterinei - cofactor esențial pentru inducția și activitatea enzimei³¹.

III. Intervenții terapeutice potențiale asupra căii L-arginină/NO la nivel renal

A. Stimularea producției NO prin suplimentarea exogenă de L-arginină

Pe baza dovezilor experimentale care susțin acțiunile fiziopatologice ale argininei și produșilor săi finali de metabolism (mai ales NO; figura 2)¹⁶ în numeroase afecțiuni renale a fost presupus rolul terapeutic al modulării metabolismului acestui aminoacid esențial.

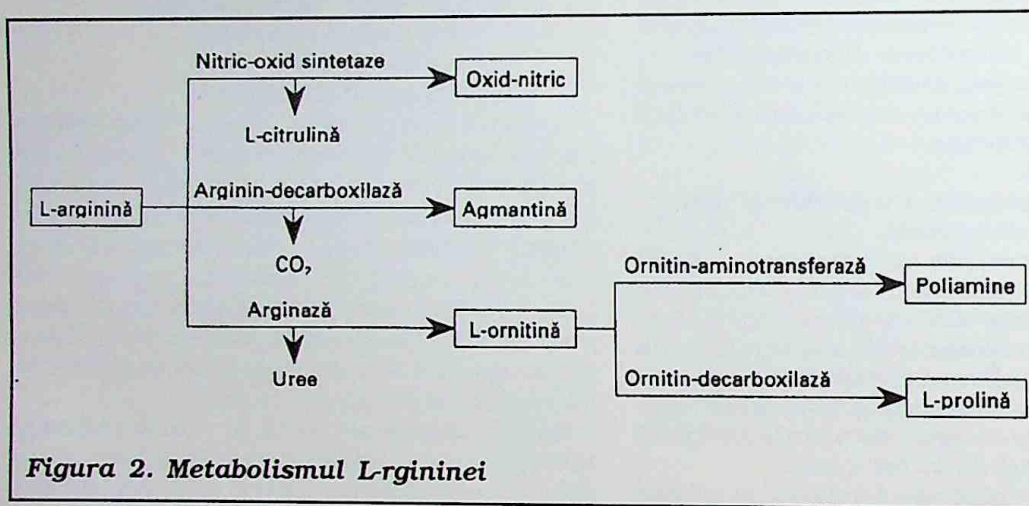


Figura 2. Metabolismul L-argininei

Suplimentarea L-argininei la animale sănătoase este urmată de creșterea fluxului plasmatic renal și a ratei de filtrare glomerulară¹⁶. Aceste modificări hemodinamice sunt mediate, probabil de către NO și, eventual, de agmantină¹⁶. În privința efectului L-argininei asupra evoluției diferitelor modele experimentale de boli renale, datele sunt mult mai complexe și, uneori, contradictorii (în special în cazul glomerulonefritelor)²⁷. În numeroase modele de boli renale non-imunologice cu acțiune continuă a stimulului nociv (hipertensiunea glomerulară din nefrectomia 5/6, hidronefroza din obstrucția ureterală, hiperglicemia din diabetul zaharat etc.), suplimentarea L-argininei ameliorează parametrii funcționali și morfologici²⁷. Astfel:

- în obstrucția ureterală, L-arginina crește rata de filtrare glomerulară (GFR) și fluxul sanguin renal, reduce infiltrarea cu macrofage a parenchimului renal, scade depunerea interstițială de collagen și exprimarea α -actinei musculare netede¹⁶;
 - în nefrectomia subtotală, L-arginina reduce proteinuria, scade numărul glomerulilor anormali și crește GFR¹⁶;
 - în nefropatia diabetică experimentală, L-arginina reduce hiperfiltrarea glomerulară și proteinuria¹⁶.
- În unele boli renale în care există hipertensiunea arterială sistemică și/sau creșterea presiunii intraglomerulare, reducerea acestora ameliorează leziunile renale, precum

glomeruloscleroza¹⁶. Se consideră că unul dintre mecanismele efectelor terapeutice benefice ale suplimentării terapeutice de L-arginină constă în stimularea producției endoteliale de NO care funcționează ca vasodilatator și are rol de protecție a glomerulilor normali sau supuși unei presiuni crescute²⁷. Efectele favorabile ale administrării L-argininei în unele boli renale fără hipertensiune (sistemică sau glomerulară) par legate de reducerea infiltrării cu macrofage a parenchimului renal (în urma căreia s-ar elibera substanțe vasoconstrictoare și citokine profibrotice)¹⁶.

L-arginina contribuie la generarea crescută de NO endotelial atât prin furnizarea substratului eNOS, cât și prin intermediul producției de agmantină (sub acțiunea arginin-decarboxilazei). Agmantina se leagă de un receptor imidazolinic de pe suprafața celulelor endoteliale, prin intermediul căruia determină creșterea calciului citosolic, ceea ce activează eNOS¹⁶.

Majoritatea studiilor pe modele experimentale de glomerulonefrite (GN) au raportat influențarea favorabilă a

funcției și patologiei renale după administrarea de L-arginină¹⁶, iar depleția L-argininei la șobolanii cu nefrită nefrototoxică a dus la agravarea proteinuriei³³. Cu toate acestea, unele studii pe model de GN indusă prin ser anti-timocite au arătat agravarea lizei celulelor mezangiale dacă se administrează L-

arginină pe parcursul fazei de inducție a bolii (în primele 16 ore). Autorii au explicat rezultatele prin creșterea producției NO pe calea iNOS datorită suplimentării substratului²⁷. De asemenea, în acest studiu a fost observată accentuarea fibrozei glomerulare tardive, fapt ce a condus la ipoteza că suplimentarea L-argininei în boli cu leziuni tisulare repetate dependente de iNOS poate produce creșterea cumulativă a fibrozei tisulare²⁷. Dacă, în același model experimental de GN, suplimentarea L-argininei începe la 24 de ore după injectarea serului anti-timocite (când faza de inducție a bolii s-a încheiat) se obține reducerea semnificativă a fibrozei. Această observație susține efectul benefic al L-argininei asupra fazei de reparare a GN acute²⁷.

b. Inhibarea activității NOS

Alte intervenții terapeutice posibile asupra căii L-arginină/NO se adresează modulării activității sintetazelor NO și țin cont de dualitatea acțiunilor NO (benefic/nociv) care pare corelată cu tipul NOS: cele constitutive ar acționa protector, în timp ce iNOS contribuie la apariția diferitelor leziuni. Din acest punct de vedere, cel puțin teoretic, pot fi obținute beneficii prin inhibarea selectivă a iNOS (ceea ce protejează țesutul renal de leziunile mediate imunologic) și prin favorizarea acțiunii eNOS glomerulare, care oferă protecție împotriva hipertensiunii glomerulare (Figura 3)¹⁵.

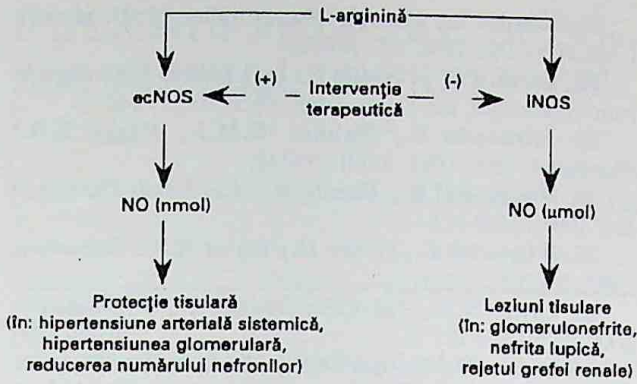


Figura 3. Intervenții terapeutice potențiale asupra căii L-arginină/NO în bolile renale (după Keteler și Distler)

(+) = stimulare

(-) = inhibiție

Inhibitorii competitivi neselectivi ai NOS (în general, derivați metilați ai argininei precum N^G-monometil-L-arginină sau N^G-nitro-L-arginină metil ester) au oferit rezultate contradictorii în diferite modele de boli renale (GN, insuficiență renală acută - IRA etc.) și nu pot constitui un mijloc terapeutic adecvat deoarece inhibă concomitent ecNOS, ncNOS și iNOS^{11,15,29}. Când sunt blocate neselectiv toate izomorfele NOS, consecințele nefaste ale inhibiției ecNOS sunt, întotdeauna, mai importante decât posibilele efecte favorabile ale deprimării iNOS¹¹.

Reise că inhibiția selectivă a iNOS reprezintă o abordare terapeutică superioară, cu eficiență dovedită în glomerulofritele experimentale¹⁵, IRA din septicemii²⁹, IRA de cauză ischemică¹¹. Ca *inhibitori selectivi ai iNOS* au fost utilizați:

- aminoguanidina (eficientă în ameliorarea nefropatiei diabetice experimentale)¹⁵;
- L-N_G-1-imino-etil lizină (L-NIL)²⁹;
- diamino-6-hidroxipirimidină (DAHP) - ca și precedentul, a normalizat presiunea arterială, a crescut GFR și a împiedicat tromboza glomerulară la șobolanii tratați cu lipopolizaharid²⁹;
- oligodezoxinucleotide antisens (AS-ODN) - fragmente unicatenare de ARN sau ADN care alterează metabolismul ARN-ului mesager într-o manieră secvențial-specifică; AS-ODN împotriva iNOS reduc citotoxicitatea NO și favorizează procesele regenerative renale (probabil prin ameliorarea indirectă a activității ecNOS)¹¹;
- acizi retinoici (trans-acid retinoic - ATRA și metabolitul său activ 13-cis-acid retinoic)⁹.

Utilizarea factorilor de creștere care deprimă activarea iNOS (PDGF, TGFβ) este dificilă datorită multiplelor acțiuni biologice pe care aceștia le exercită, astfel încât nu este indicată¹⁵.

Administrarea hemoglobinei polimerizate care are proprietatea de a capta și, astfel, inactiva NO produs de celulele inflamatorii circulante (prin acest mecanism, hemoglobina polimerizată se comportă, într-o oarecare măsură, ca antagonist selectiv al iNOS), a prevenit deteriorarea funcției renale la șobolanii tratați cu lipopolizaharid²⁹.

În consecință, inhibiția selectivă a iNOS poate reprezenta o nouă opțiune terapeutică antiinflamatorie utilă în bolile

renale mediate imunologic¹⁵.

O atenție specială a fost acordată utilizării retinoizilor (derivați naturali sau sintetici de vitamină A) în tratamentul formelor proliferative de glomerulonefrite mediate imun⁹. Date preliminare ale unor studii experimentale au arătat reducerea proteinuriei și a proliferării mezangiale la șobolanii cu GN prin anticorpi anti-timocite cu ATRA⁹. Efectele retinoizilor asupra expresiei genelor țintă (inclusiv iNOS) sunt realizate prin mai multe mecanisme⁹:

- inhibarea legării factorului de transcripție nuclear NF-kB de locusul său specific de pe ADN;
- inhibarea transcripției genice dependentă de factorul de transcripție AP-1, de care se pot lega retinoizii diminuându-i activitatea;
- inhibarea genelor c-fos și c-jun, ale căror produși proteici stau la baza formării factorului AP-1 (prin dimerizare);
- afectarea sintezei iNOS la nivel post-transcripțional;
- inducerea exprimării TGFβ, citokină care inhibă expresia iNOS în celulele mezangiale.

În concluzie, retinoizii sunt produși naturali, ne-toxici care pot atenua expresia-activitatea iNOS și, astfel, reduc citotoxicitatea mediată de NO⁹.

O reacție adversă frecvent întâlnită în cursul ședințelor de hemodializă este hipotensiunea arterială. Unul dintre mecanismele incriminate este reprezentat de inducția sintezei NO sub acțiunea citokinelor proinflamatorii eliberate de către leucocitele activate la contactul sângelui cu membranele de dializă. Recent, în scopul combaterii hipotensiunii arteriale intradialitice, au fost utilizați compuși de difocarbamat cu rol de "chelatori" de NO²⁶. Aceștia sunt compuși cu greutate moleculară joasă care neutralizează NO (NOX) prin legare specifică, prevenind interacțiunea NO cu alte molecule. Compușii NOX au proprietăți unice care le permit îndepărtarea excesului de NO fără a afecta concentrațiile mici, fiziologice, ale mediatorului, necesare pentru reglarea presiunii arteriale și apărarea imună²⁶. Eficacitatea acestor compuși a fost dovedită în studii preclinice pe modele de șoc septic și hemoragic, condiții caracteristice prin supraproducție sistemică de NO²⁶.

Cu toate progresele remarcabile realizate în domeniul cercetării acțiunilor fiziologice și patogene ale NO, precum și al modalităților terapeutice promițătoare care influențează sistemul L-arginină/NO, rămân numeroase semne de întrebare și multe necunoscute privind rolul acestui sistem în medierea leziunilor tisulare imunologice. De asemenea, datele obținute la om sunt, încă, sărace și incomplete. Toate aceste neclarități trebuie evaluate și rezolvate înainte de a putea propune strategii terapeutice raționale.

BIBLIOGRAFIE

1. Aiello S., Noris M., Todeschini M. și col.: *Kidney Int*, 1997, 52(1):171-181
2. Aiello S., Remuzzi G., Noris M.: *Kidney Int*, 1998; 53 (suppl 65): S63-S67
3. Barrington K.J., Finan N.N.: *British Medical Journal*, 1997 315:1215-1217
4. Blantz R.C., Lortie M., Vallon V. și col.: *Seminars in Nephrology*, 1996, 16(3):144-150
5. Breckenridge A.: *British Medical Journal*, 1995, 310:377-380
6. Chaterlain P., Massingham R.: *Eur J Med Chem*,

1997, 32:687-707

7. Chowieczyk P., Ritter J.: *Lancet*, 1997; 350: 901-902
8. Darley-Usmar V., Haaliwell B.: *Pharmaceutical Res.*, 1996; 13(5):649-662
9. Datta P.K., Lianos E.A.: *Kidney Int.*, 1999; 56:486-493
10. Epstein M., Goligorsky M.S.: *J Nephrol*, 1997; 10(3):120-135
11. Goligorsky M.S., Noiri E.: *Seminars in Nephrology*, 1999; 19 (3):263-271
12. Henderson J.L., Statman R., Cunnigham J.N. și col.: *Arch Surg*, 1994, 129: 1271-1275
13. Johns R.A.: *Anesthesiology*, 1996; 85:457-459
14. Keefer L.K.: *Chem Tech*, 1998; 28(8):30-35
15. Ketterler M., Distler A.: *Kidney & Blood Pressure Reserach*, 1996; 19:177-181
16. Klahr S.: *Seminars in Nephrology*, 1999; 19(3): 304-309
17. Kone B.C.: *Seminars in Nephrology*, 1999; 19(3): 230-241
18. Kone B.C.: *Am J Kidney Dis*, 1997; 30(3):311-333
19. Lees C., Campbell S., Javniaux E.: *Lancet*, 1994; 343:1325-1326
20. Leib S.L., Kim Y.S., Black, S.M., Tureen J.H., Tauber M.G.: *J Infectious Dis*, 1998: 177:692-700
21. Liaudet L., Rosselet A., Schaller M.-D. și col.: *J Infectious Dis*, 1998, 177:127-132
22. Martin P.-Y., Feraille E.: În *Actualités Néphrologique Jean Hamburger*, Ed Flammarion, Paris, 1999:79-95
23. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A.: *Pharmacol. Rev.*, 1991; 43(2):109-142
24. Moore P.H.K., Handy R.L.C.: *Trends Pharmacol Sci*, 1997;18:204-211
25. O'Driscoll G., Green D., Taylor R.R.: *Circulation*, 1997; 95(5):1126-1131
26. Orida N.K., Lai C.S.: *Dialysis & Transplantation*, 2000; 29(4):174-187
27. Peters H., Border W.A., Noble N.A.: *Kidney Int*, 1999; 55:2264-2273
28. Schmidt K., Werner-Felmayer G., Mayer B., Werner E.R.: *Eur J Biochem*, 1999; 259(1):25-31
29. Schwartz D., Blantz R.C.: *Seminars in Nephrology*, 1999, 19(3):272-276
30. Shenep J.L., Tuomanen E.: *J Infectious Dis*, 1998; 177:766-769
31. Susic D.: *Medical Clin North Am*, 1997; 81(5):1231-1240
32. Vallance P., Collier J.: *British Medical Journal*, 1994; 309:453-455
33. Waddington S., Cook H.T. și col.: *Kidney Int*, 1996; 49:1090-1096

Apariții editoriale

MEMOMED 2001, ediția a VII-a

Prof. dr. docent DUMITRU DOBRESCU, Prof. dr. EMANOIL MANOLESCU

**Farmacist primar VICTORIA SUBȚIRICĂ, doctor medic ANCA DRĂGAN,
farmacist specialist CRISTINA IVAN, medic primar LILIANA DOBRESCU,
medic primar IOANA ALINA ANCA**

EDITURA MINESAN, București, 2001, 984 pg., 120.000 lei

Acest excepțional Memorator de medicamente și Ghid farmacoterapeutic se află la a 7-a ediție. Primele 6 ediții au apărut în anii 1995, 1996, 1997, 1998, 1999 și 2000, bucurându-se de o largă apreciere. De remarcat că ediția din 1996 s-a situat pe primul loc în topul cărților medicale. De la an la an MEMOMED-ul s-a îmbunătățit calitativ și cantitativ, această ediție (2001) fiind un veritabil best-seller.

MEMOMED prezintă aduse la zi toate datele din ediția precedentă (2000).

A fost pusă de acord clasificarea ATC a medicamentelor cu ultima versiune adoptată de OMS pentru anul 2000. Au fost incluse medicamentele înregistrate în anul 2000 de către Agenția Națională a Medicamentului, și de asemenea, au fost scoase din text cele a căror înregistrare a expirat. Au fost actualizate prețurile cu amănuntul (cele existente în noiembrie 2000) și prevederile privind compensarea de către Casele de Asigurări, și au fost introduse prevederile privind eliberarea medicamentelor fără contribuție personală.

Partea a doua a MEMOMED-ului, intitulată GHIDUL FARMACOTERAPIC este conceput ca o suită de capitole cu prezentare cât mai sintetică, pentru a asigura ușurința consultării. Au fost menținute și aduse la zi "indexul farmacoterapeutic" și "interacțiunile medicamentelor". Au fost introduse două capitole noi, de utilitate evidentă: "Efecte produse de medicamente administrate în cursul sarcinii" și "Medicamentele și sportul". Cele 5 anexe din edițiile anterioare, în MEMOMED 2001 au devenit capitole distincte.

Volumul reprezintă un instrument de lucru esențial și comod, atât pentru medicul de familie și practicienii din toate specialitățile medicochirurgicale, cât și pentru farmaciști.

MEMOMED 2001 poate fi procurat de la punctual farmaceutic Remedia aflat în subsolul Facultății de Farmacie din București (str. Tudor Arghezi) precum și la tonetele de stradă ale distribuitorilor de carte din București (pasajul Universității) și din marile orașe.

În final, o mare tristețe: unul din principalii autori ai volumului, prof. Emanoil Manolescu, la scurt timp după intrarea MEMOMED-ului la tipar, a dispărut incredibil și fulgerător dintre noi (în decembrie 2000). A fost un savant și un caracter. Dumnezeu să-l odihnească în pace!

Prof. dr. MIRCEA ANGELESCU