

Cum identificam compusul toxic?
Ce întrebări să punem și să ne
punem în farmacie?



Conf. dr. Croitoru Mircea Dumitru
UMFST “GE Palade”, Târgu Mureș

De ce suntem interesați de produse care dăunează/aduc beneficii sănătății?

- datorită faptului că dorim să fim sănătoși și **evitarea** unor compuși dăunători sănătății asigură un plus de sănătate + **consumul** unor compuși benefici poate scădea incidența unor boli
- dar, dorința de a vinde/profit + lipsa de reglementare în domeniul sănătății prin metode non-alopate duce la apariția unor produse cu calități terapeutice cel puțin îndoielnice
- și chiar recomandăm / folosim “orice” despre care “oricine” ne spune că “e util sănătății” fără verificări minime???

Unde ne informam? – “cine vinde nu are interesul de a vinde?”

- **ÎNTREBAȚI: Cine are cele mai bune legume în piață? – nu cumva toți vânzătorii întrebați?**
- **cine a crezut o informație, nu dorește sa aibă dreptate 😊?**
- **cine este interesat să vândă, nu promovează?**
- **alimentele consumate le verificăm organoleptic. Alte produse destinate sănătății nu merită o veerificare minimă?????**



Identificarea unei substanțe toxice

- ușor de facut analitic, extrem de greu de facut biologic
- posibilități pentru farmacist:
 - cercetarea avansată este exclusă (faptul că “nu afectează o persoană sau 100 care folosește/folosesc” = 0,000000!!!!!!)
 - rămâne posibilitatea studiului literaturii
 - !!! literatură de “valoare din punct de vedere științific” – nu “părerea personală a cuiva, mai ales a celui ce vrea să vândă!”
 - dezavantaje: greu de accesat (uneori), greu de parcurs, prea multe amănunte, concluzii neclare și împărțite uneori
 - organisme științifice internaționale (OMS, EFSA, EMA, FDA, IARC, ANM, etc)
 - avantaje: ușor de accesat, concluzii f clare – “da sau nu”
 - literatura non științifică: ziare, pagini web, cărți scrise de persoane fără pregătire în domeniu, facebook, instagram, etc
 - avantaje: concluzii f clare, limbaj ușor de urmărit
 - dezavantaje: afirmațiile nu sunt susținute de dovezi științifice, se observă lipsa de coerență + folosire greșită/improprie a unor termeni, sunt scrise de obicei pentru a promova un produs, sau denaturează o descoperire științifică, prin copiere = aceeași părere fără “a gândi fenomenul”

Literatura neștiințifică

- **promovează produse cu riscuri asupra sănătății**: albastru de metilen în suplimente alimentare, extracte de plante pentru tratamentul infecțiilor severe, vitamine în exces, minerale în exces – posibilități de sechele
- **“atacă substanțe care salvează vieți”**: antidiabetice orale, antibiotice
- **extrapolează + exagerează efecte negative dovedite științific în sens negativ**: riscurile vaccinurilor, prezența Hg în vaccinuri, utilitatea nanoparticulelor, riscurile date de glutamat și înducitori sintetici
- **uneori**, doar se dorește accesarea articolului = plată pentru publicitate

Exemple de contradicții: literatură științifică – literatură non-științifică

DOZA administrată (ex.: vit. A, C, E)

- literatura non-științifică + domeniul suplimentelor alimentare:
 - efect antioxidant = trebuie să luăm doze mari pentru protecția împotriva radicalilor liberi: “cât mai mult” = “cu atât mai bine”
 - nu se explică clar ce e radicalul liber, cum acționează și nici cum ar avea efect produsul
- literatura științifică
 - într-adevăr: radicalii liberi = îmbătrânire prematură, agravarea unor boli, etc
 - **DAR:** RL sunt baza răspunsului imunitar de fază I, absolut necesari metabolismului celular, induc apoptoza și regenerarea fiziologică a țesuturilor, coronarodilatație, neurotransmisie, reduc nr. de celule canceroase, etc – **adică au un rol fiziologic foarte important**
 - vit C și E – chiar sunt antioxidanți tisulari de excepție, DAR efectul lor se bazează mai mult pe regenerarea NADH+ dependentă și nu pe aportul exogen
 - există **scorbut de rebound** la nou-nascut în urma consumului exagerat de vit C al mamei
 - vit E este implicată și în **procesele de coagulare a sângelui** = risc de sângerări la exces – și există cazuri de **urgențe medicale asociate cu consumul vit E în suplimente**
 - studii statistice pe peste 100.000 de persoane = **scăderea speranței de viață la cei care consumă suplimente ACE** – dar nu și la consum de alimente bogate în A,C,E

Calea de administrare: acidul glutamic

- literatura non-științifică:
 - risc de neurotoxicitate și tumori craniene
 - adăugarea în alimente (mezeluri) = riscuri majore asupra sănătății
- literatura științifică:
 - acidul glutamic secretat în exces de neuroni = excitotoxicitate
 - **metabolizare intestinală intensă** la alfa-cetoglutarat = **nu se absoarbe + nu trece bariera hematoencefalică**
 - efectele toxice apar la animale de experiență la doze enorme administrate injectabil
 - 20% din proteinele mamiferelor sunt acid glutamic
 - există în cantități mari în ciuperci, roșii, mazăre, branzeturi maturate, drojdie = alimente sănătoase
- Interesant:
 - mezeluri fără acid glutamic = “etichetă curată”, **DAR** unele conțin **NITRIT** – singurul aditiv alimentar implicat în cancer (prin formare de nitrozamine)
 - despre **riscul/uneori beneficiul** de “**creștere a poftei de mâncare**” – literatura non-științifică nu spune nimic

Calea de administrare și efectul benefic

- COLAGEN

- propus pentru îmbunătățirea aspectului pielii la administrare cutanată – există o multitudine de produse cosmetice + suplimente alimentare
- **acceptat științific:** proteinele nu se absorb prin piele + sunt hidrolizate la nivel intestinal
- **ÎNTREBARE:** cu ajunge totuși colagenul în piele?

- Vitamine pentru păr

- apar în diverse produse de îngrijire a părului (în special grupul de vit. B)
- **acceptat științific:** părul este materie lipsită de viață + vit B hidrofile nu se absorb cutanat
- **ÎNTREBARE:** cum modifică vitaminele ceva lipsit de viață + cum se absorb vit. B din șampon?

Diferențe în structura chimică

- Metil-mercur:
 - toxină prezentă în unele organisme acvatice (anumiți pești oceanici)
 - neurotoxic + teratogen (**mecanismul de acțiune implică legarea de S din cisteină**)
 - toxicitatea Hg depinde mult de structura compusului în care se află (Hg, Hg²⁺, Hg⁺, metil-Hg⁺)!!!
- Tiomersal
 - compus organic al mercurului prezent în vaccinurile multidoză
 - literatura non-științifică: extrem de periculos – autism, etc
 - literatura științifică:
 - legarea de S este deja efectuată (nu mai există riscul prezent la metil-Hg)
 - compus considerat sigur în dozele uzuale
 - **nu există în vaccinurile unidoză**
- Interesant: cantitatea de Hg atomic dintr-un vaccin multidoză conservat cu tiomersal = cantitatea de Hg din **2-3 conserve de ton**
 - vaccinurile sunt singurele produse făcute de om care ating “riscul ideal în toxicologie” – 1:1.000.000

Diferențe în proprietățile fizice: dimensiunea particulei

- TiO₂
- **microparticule** folosite în cremele de protecție solară
 - riscuri extrem de mici în această formă (biocompatibilitate ideală)
 - dezavantaj: culoare alb intens
- **nanoparticule** folosite în cremele de protecție solară
 - **riscurile asociate la nivel cardiac al nanoparticulelor insolubile**
 - încă nu se știe care este riscul exact pentru TiO₂
 - cosmetice: “absorbție nesemnificativă”?!?!
 - avantaj: culoare arămie
 - existând încercări terapeutice cu nanoparticule, în domeniul neștiințific sunt prezentate ca ceva benefic, dar majoritatea au fost interzise de FDA
- interesant: se fac eforturi deosebite pentru a elimina prezența nanoparticulelor insolubile ca poluanți ai mediului, fiind considerate poluanți de risc major

Importanța speciei pe care s-a făcut experimentul

- zaharina
 - dovedit: carcinogen la șobolan
 - dovedit: inofensiv la om
 - motivul: diferența în doza administrată și compoziția urinară a celor 2 specii testate
- fialuridina:
 - antiviral (hepatită B) eficient și sigur la șobolan
 - substanță letală la om
 - motivul: diferențe în proteinele de transport activ
- concluzie: chiar și studii științifice de calitate, efectuate pe animal, trebuie privite cu scepticism până există confirmare la om a siguranței și eficacității

Importanța mecanismului de acțiune + a lipsei de standardizare în domeniul suplim. alim.

- statinele naturale (ex: extract de orez roșu, etc) – unele chiar au efect de tip statină: blocarea HMG-CoA reductazei și a sintezei colesterolului
- ÎNSĂ: efectele adverse ale statinelor sunt strict legate de **mecanismul de acțiune** (FDA) + **DOZA** e extrem de importantă în efectul obținut
- = administrarea de “statine naturale” suplimentar celor sintetice = **risc de toxicitate**
- + la “statine naturale” nu avem standardizare, deci produsul A nu este egal cu B când facem înlocuirea
- + lovastatina este o statina naturală standardizată – de ce să nu o folosim dacă tot vrem natural?

Importanța tipului de produs: medicament vs supliment

- omega 3, albastru de metilen
- Medicament
 - efecte adverse descrise și asumate în prospect
- Supliment alimentar
 - fără efecte adverse deși are aceeași compoziție cu medicamentul
 - motivul: fiind supliment nu este necesar să se treacă efecte adverse + nu ar trebui să existe

Ignorarea unor efecte adverse dovedite

- albastru de metilen

- prezent în suplimente alimentare pentru “tratarea durerilor în gât” – chiar este o substanță dovedit eficientă, DĂR:

- 1. nu apare în alimentația normală = cum poate fi supliment alimentar?

- 2. teratogen uman dovedit!!! – cum poate apărea în suplimente alimentare?

- Tussilago farfara

- produs antitusiv

- conține alcaloizi pirolizidinici, unii fiind cunoscuți ca toxici hepatici

- se justifică aici NATURALUL?

Excipienții

- În unele cazuri în diverse suplimente alimentare se adauga excipienți cu riscuri asupra sănătății
- ex: “bomboane pentru tratarea durerilor în gât”, sucuri de fructe, etc. cu conținut de **roșu poceau, etc** – doar pentru a da culoare produsului
 - colorant alimentar vândut cu avertisment pe etichetă!!!: “**atenție, acest compus poate influența în mod negativ atenția și comportamentul copilului Dvs.**”
 - se justifică prezența într-un supliment alimentar???

Alterarea microbiologică a unor produse vegetale

- există produse vegetale sigure și chiar eficiente
- ÎNSĂ: lipsa de standardizare + lipsa cerințelor de calitate pot duce la alterare microbiologică a produsului vegetal cu formare de compuși cu toxicitate ridicată
- Ex:
 - Germania: extract de Kava kava – anxiolitic
 - eficient dar asociat cu cancer hepatic
 - cauza: alterarea (mucegăirea) plantei în timpul transportului (probabil formare de aflatoxine – carcinogeni hepatici de excepție)

Componenți ai alimentelor

- suntem “bombardați” cu informații despre lipsa unor compuși din anumite produse
- **FĂRĂ:** colesterol, soia, glutamat, gluten, etc
- nu e mai important **CE CONȚINE?** produsul:
- Ex.: mezeluri
 - fără soia, glutamat, etc – substanțe considerate de știință inofensive
 - DAR: cu nitrit – sursa nitrozaminelor – motivul clasificării în clasa I de carcinogeni umani a mezelurilor
- sau cosmetice fără parabeni dar cu fenoxietanol + alți compuși
- sau ulei de floarea soarelui fără colesterol 😊
- sau produse din porumb fără gluten 😊, etc

Efectul propus este considerat toxic în domeniul științific

- Ex: cicatrizarea rănilor
- În studiile de toxicitate dermică se produc mici leziuni cutanate și se urmărește modul de vindecare în prezența substanței
- **cicatrizarea** – formarea de țesut nefuncțional = total inacceptabil
- **leziunile cutanate** trebuie să se vindece cu **formare de țesut normal**, funcțional nu cicatrice!!! pentru ca substanța să fie considerată acceptabilă în tratament dermic (cel puțin la medicamente)

ETC; ETC; ETC

Ce întrebăm/ne întrebăm în farmacie?

- care este **suportul informațiilor** prezentate?
- există **dovezi științifice** pentru a susține un **efect benefic**?
- există corespondent științific pentru efectul benefic?
- **modul de administrare** susține posibilitatea **efectului benefic propus**?
- există **dovezi științifice** care să demonstreze **siguranța produsului**?
- sub ce **condiții de calitate** s-a obținut produsul?
- ce **excipienți** s-au folosit?
- există un **medicament** dovedit **eficient și sigur** care să trateze problema de interes?
- **+ DE CE SĂ NU FOLOSIM CEVA SIGUR ȘI EFICIENT?**
- **+++ LA ACESTE ÎNTREBĂRI TREBUIE SĂ RĂSPUNDEM PACIENTULUI ÎNAINTE CA EL SĂ NI LE PUNĂ!!!**

Vă mulțumesc!