

**ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA DE ȘTIINȚE MEDICALE**

**BULETINUL
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
ȘTIINȚE MEDICALE**

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

1(24)/2010

CHIȘINĂU

2010

REDACTOR-ŞEF**Gheorghe Țîbîrnă**, academician**REDACTOR-ŞEF ADJUNCT****Ion Ababii**, academician**SECRETAR RESPONSABIL****Stanislav Groppa**, membru corespondent**COLEGIUL DE REDACȚIE****Gheorghe Ghidirim**, academician**Teodor Furdui**, academician**Gheorghe Paladi**, academician**Eva Gudumac**, academician**Mihail Davîdov**, academician, Moskova, Rusia**Robert Piet van Oort**, profesor, doctor, Groningen, Olanda**Mihai Popovici**, academician**Ion Corcimar**, membru corespondent**Nicolae Opopol**, membru corespondent**Constantin Ețco**, doctor habilitat, profesor**Vladimir Hotineanu**, doctor habilitat, profesor**Irinel Popescu**, profesor, doctor, București, România**Nicolae Costin**, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România**Viorel Prisacari**, doctor habilitat, profesor**Victor Ghicavâi**, doctor habilitat, profesor**Victor Botnaru**, doctor habilitat, profesor**Anatol Cernâi**, doctor habilitat, profesor**Vladimir Poleakov**, membru corespondent AȘMR, profesor, Moskova, Rusia**Alexandr Paces**, profesor, Moskova, Rusia**Anatol Ciubotaru**, doctor habilitat, conferențiar**Aurel Grosu**, doctor habilitat, profesor**Boris Parii** doctor habilitat, profesor**Constantin Spânu**, doctor habilitat, profesor**Mihai Ciocanu**, doctor habilitat, conferențiar**Gheorghe Ciobanu**, doctor habilitat, profesor**Fergana Precup**, cercetător științific**Redactor:** *Emilia Ghețu***Copertă:** *Ion Timotin*

Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatarilor, care poartă răspundere pentru conținutul lor.

Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al *Medcare SRL, Rezlov-Mo SRL, Universal Farm SRL, Reprezentanța "Actavis" în Republica Moldova, RIHPanGalFarm SRL.*

Adresa redacției:

Bd. Ștefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);

MD 2001, Chișinău, Republica Moldova; Tel./Fax

(+373 22) 27-07-57, 21-05-40

e-mail: sectiamed@asm.md

SUMAR

MANAGEMENT ȘI MARKETING FARMACEUTIC

- V. Safta, L. Movilă, Vl. Valica, M. Lupu, O. Bârdăghin, Angela Buzu.** Piața medicamentelor fabricate în Republica Moldova: situația, probleme, soluții.
- Zinaida Bezverhni, M. Brumărel.** Serviciile farmaceutice – studiul gradului de satisfacție a populației din Republica Moldova.
- N. Ciobanu, M. Brumărel, Ala Ciobanu, Marina Orlioglo.** Studiul nivelului accesibilității bolnavilor oncologici la analgezicele opioide.
- V. Safta, E. Ursu, I. Munteanu, A. Lăsâi.** Implementarea și funcționarea sistemului informațional automatizat „Nomenclatorul de stat al medicamentelor”.

STUDII ȘI SINTEZE

- B. Parii**, M. Todiraș, V. Valica, Liliana Rusnac, S. Parii, P. Golovin. Medicamentele autohtone combinate – actualități și perspective.
- E. Diug, Diana Guranda, O. Diug, Cristina Ciobanu.** Evaluarea biofarmaceutică și farmacocinetică a medicamentelor.
- V. Prisacari, Svetlana Buraciov, V. Țapcov, A. Gulea.** Efectul antibacterian și antifungic al unor compuși noi.
- C. Cheptănar, Tamara Cotelea, M. Ciorici.** Interconexiunea parametrilor stereochemici cu activitatea farmacologică a preparatelor medicamentoase.
- Tatiana Calalb.** Studiul histochimic și biochimic al conținutului fenolic în ontomorfogeneza fructului *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot.
- Татьяна Киру.** Биологическое изучение соцветий различных форм василька синего (*Centaurea cyanus L.*).
- S. Cerlat.** Utilizarea enoxilului în tratamentul ulcerului gastric.
- Cristina Ciobanu, A. Osipov, O. Diug.** Studiul extracției flavonoidelor din frunzele speciei *myrtus communis L.*

SUMMARY

PHARMACEUTICAL MANAGEMENT AND MARKETING

- V. Safta, L. Movilă, Vl. Valica, M. Lupu, O. Bârdăghin, Angela Buzu.** Market of medicines produced in Moldova: situation, problems and solutions.
- Zinaida Bezverhni, M. Brumărel.** Pharmaceutical services – the study of satisfaction level among the population of Republic of Moldova.
- N. Ciobanu, M. Brumărel, Ala Ciobanu, Marina Orlioglo.** The study of accessibility of opioid analgesics for cancer patients.
- V. Safta, E. Ursu, I. Munteanu, A. Lăsâi.** Implementation and operation of automated information system „State Register of Medicines”.

STUDIES AND SYNTHESSES

- B. Parii**, M. Todiraș, V. Valica, Liliana Rusnac, S. Parii, P. Golovin. Domestic fixed combination products – actualities and perspectives.
- E. Diug, Diana Guranda, O. Diug, Cristina Ciobanu.** Biopharmaceutical and pharmacokinetic assessment of the drugs.
- V. Prisacari, Svetlana Buraciov, V. Țapcov, A. Gulea.** Antibacterial and antifungal effects of new compounds.
- C. Cheptănar, Tamara Cotelea, M. Ciorici.** Stereochemical parameters interconnections with pharmacological activity of medicinal preparations.
- Tatiana Calalb.** The histochemical and biochemical study of phenolic content in ontomorphogenesis of *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot fruit.
- Tatiana Chiru.** Biological study of inflorescences of various forms of *Centaurea cyanus L.*
- S. Cerlat.** The use of enoxyl in treatment of peptic ulcer.
- Cristina Ciobanu, A. Osipov, O. Diug.** Study of flavonoids in myrtus communis leaves extracts L.

- N. Ciobanu, Livia Uncu, Natalia Damaschin, Ludmila Fabian, Margarita Postica.** Evaluarea fitochimică a uleiului volatil de busuioc. 74
- N. Ciobanu, Livia Uncu, Natalia Damaschin, Ludmila Fabian, Margarita Postica.** The phytochemical evaluation of basil volatile oil.
- Elena Bodrug.** Acțiunea enterosorbantului medicas *E* asupra stării sistemelor pro- și antioxidant. 77
- Elena Bodrug.** The influence of medicas *E* on the blood test data.
- V. Ghicavâi, N. Bacinschi, Ina Pogonea, S. Popovici, A. Gherman.** Evoluția maladiilor imunodeficiente pe fondal de tratament cu un nou preparat entomologic – imupurin. 82
- V. Ghicavâi, N. Bacinschi, Ina Pogonea, S. Popovici, A. Gherman.** Evolution of the immunodeficiency diseases under treatment with a new entomological medication - imupurin.
- V. Ghicavâi, Lilia Podgurschi, Doina Barba, Ludmila Baxan.** Influența uleiului din semințe de struguri asociat la schema de tratament standard asupra evoluției ulcerului duodenal. 86
- V. Ghicavâi, Lilia Podgurschi, Doina Barba, Ludmila Baxan.** Influence of the grapes seed oil associated with standard anti-ulcer treatment on the evolution duodenal ulcer.
- Ia. Corețchi, V. Ghicavâi, Ecaterina Stratu.** Acțiunea profeturului asupra diferitor elemente ale patului microcirculator. 91
- Ia. Corețchi, V. Ghicavâi, Ecaterina Stratu.** Profetur's action upon diferent elements of microcirculation.
- V. Gavriluța, Al. Ciocârlan, V. Ghicavâi.** Principiile active esențiale din uleiuri vegetale. 94
- V. Gavriluța, Al. Ciocârlan, V. Ghicavâi.** The actives substances of the vegetabl oils.
- Eva Gudumac, Irina Livșiț.** Teratom cervical la nou-născut. 97
- Eva Gudumac, Irina Livșiț.** Neck teratoma at the newborn.
- St. Groppa, A. Belâi, Gh. Ciobanu, B. Leonte, L. Vovc, E. Vâlcu.** Evaluarea eficienței methoxifluranului (Penthrox®) în calmarea durerii acute: studiu-pilot. 102
- St. Groppa, A. Belâi, Gh. Ciobanu, B. Leonte, L. Vovc, E. Vâlcu.** Methoxyflurane (Penthrox®) efficacy evaluation for acute traumatic pain relief: a pilot study.
- Ina Tocarciuc, V. Ghicavâi, Corina Cardaniuc, M. Surguci, M. Todiraș.** Eficacitatea derivatului izotioureic raviset în prevenirea dismenoreei primare. 107
- Ina Tocarciuc, V. Ghicavâi, Corina Cardaniuc, M. Surguci, M. Todiraș** The efficiency of the izothiourone derivate Raviset for the prevention of primary dysmenorrhea.
- Corina Scutari, S. Melnic, A. Calistru, Svetlana Melnic, O. Scutari.** Estimarea eficienței și toleranței gelului heparină 1200 ua față de gelul heparină 800 ua. 110
- Corina Scutari, S. Melnic, A. Calistru, Svetlana Melnic, O. Scutari.** Efficiency and tolerance determination of heparin gel 1200 iu to heparin gel 800 iu.
- Corina Scutari, S. Melnic, Svetlana Melnic, O. Scutari.** Aprecierea eficienței clinice a unguentului Normoderm în psoriazis. 112
- Corina Scutari, S. Melnic, Svetlana Melnic, O. Scutari.** Appreciation of normoderm ointment clinical effeciency in psoriasis.
- Rodica Solonari, E. Diug, Diana Guranda, O. Diug.** Aspecte biofarmaceutice și farmacocinetice de administrare a fenobarbitalului la copii. 114
- Rodica Solonari, E. Diug, Diana Guranda, O. Diug.** Biopharmaceutical and pharmacokinetical appearances of the phenobarbital in children.
- Iu. Tihon, Livia Uncu.** Analiza izohidrafuralului prin spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară. 119
- Iu. Tihon, Livia Uncu.** The analysis of izohidrafural by nuclear magnetic rezonance spectroscopy.
- Iu. Tihon.** Spectroscopia de masă a benzituronului și a metiferonului. 123
- Iu. Tihon.** A mass spectroscopy of benziturone and of metiferone.

Rodica Mândruță. Aspecte genetice ale cancerului tiroidian nonmedular familial.

126 Rodica Mândruță. Genetic Issues of Familial Non-Medullary Thyroid Cancer.

**INTEGRARE ÎN PROGRAMUL
UNIUNII EUROPENE**

**INTEGRATION IN THE EUROPEAN
UNION PROGRAMMES**

V. Safta, V. Valica Direcții de integrare europeană în domeniul medicamentului și activității farmaceutice.

130 V. Safta, V. Valica. Direction of European integration in the field of medicine and pharmaceutical activity.

RECENZII

REVIEW

Tamara Котеля. А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных. Технология лекарств.

135 Tamara Kotelea. A.I. Tihonov, T.G. Iarnîh. Technology of drugs.

IN MEMORIAM

IN MEMORIAM

Vasile Procopișin – patriarhul farmaciei din Moldova.

137 Vasile Procopișin The patriarch of the moldovian pharmacy.

MANAGEMENT ȘI MARKETING FARMACEUTIC

PIAȚA MEDICAMENTELOR FABRICATE ÎN REPUBLICA MOLDOVA : SITUAȚIA, PROBLEME, SOLUȚII

Vladimir Safta¹, dr. hab. în farmacie, conf. univ., **Liviu Movilă**², cercet. șt., **Vladimir Valica**¹, dr. hab. în farmacie, prof. univ., **Mihail Lupu**², dr. în farmacie, conf. univ., **Oleg Bârdâghin**², șef LCCM, **Angela Buzu**², șef secție USMF „Nicolae Testemițanu”¹,
Agenția Medicamentului²

Scopul. Analiza situației privind piața medicamentelor fabricate de către producătorii din Republica Moldova, în condiții de criză economică, evidențierea problemelor și elaborarea propunerilor în vederea minimizării acțiunii factorilor de risc în condițiile menționate.

Materiale și metode. În calitate de materiale au servit datele statistice privind activitatea întreprinderilor farmaceutice industriale, rezultatele analizei prețurilor pentru medicamentele fabricate, calitatea lor, rezultatele participării la licitațiile publice centralizate.

Arsenalul metodic a inclus: abordarea sistemică, analiza dinamicii indicatorilor, comparația indicatorilor, analiza prețurilor.

Introducere. Este notoriu faptul că nici o țară din lume nu produce toate medicamentele necesare. Astfel, de rând cu producția națională, în orice țară există și importul de medicamente. Această situație redă industriei farmaceutice mondiale importanță enormă în asigurarea pieței farmaceutice a fiecărei țări îndeosebi, în condițiile de criză economică mondială. Conform unor date [1], la 01.01.2010 volumul anual al pieței farmaceutice mondiale constituie cca 820 mlrd. USD, manifestând în perioada 2000 – 2009 o creștere medie anuală de cca 25%. Pe parcursul anului 2009 cea mai mare creștere (14 – 15%) au avut-o piețele farmaceutice din țările aflate în curs de dezvoltare (China, Brazilia, India, Coreea de Sud, Mexic, Turcia, Rusia et. al.) [2].

Piața farmaceutică a Republicii Moldova, care a atins volumul anual de 138,4 mln. USD (situație la 01.01.2010), la fel are tendința de creștere cu un tempou mediu anual de excedență egal cu 26,29%.

Criza economică mondială a afectat în diferită măsură marea majoritate a sferelor de activitate ale omului, inclusiv industria farmaceutică. La nivel mondial, acest fapt s-a manifestat și continuă să se manifeste prin: falimentul unor companii producătoare de medicamente; majorări de prețuri pentru substanțele medicamentoase și pentru materialele auxiliare; micșorarea tempourilor de dezvoltare a industriei farmaceutice și de creștere a vânzărilor; intensificarea aplicării de măsuri, deseori incorecte, de promovare a medicamentelor pe piața farmaceutică etc.

Producătorii naționali de medicamente.

Industria farmaceutică națională a moștenit din epoca sovietică o singură întreprindere de producere a medicamentelor – „Farmaco”. Pe parcursul anilor de independență, lista producătorilor naționali de medicamente s-a completat sistematic cu nume noi, ajungând în a. 2009 la cifra 25. Dinamica fondării întreprinderilor producătoare de medicamente este prezentată în *figura 1*.

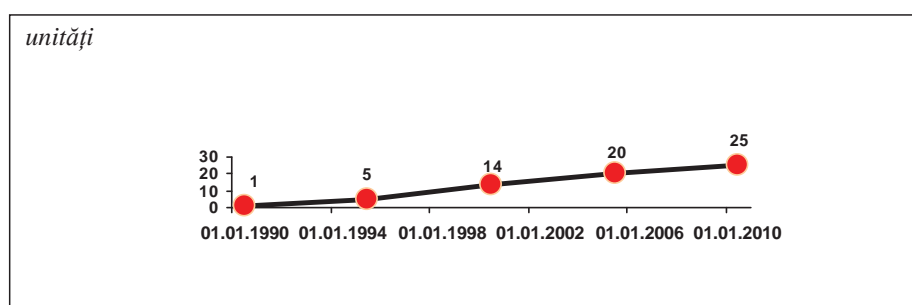


Figura 1. Dinamica fondării întreprinderilor de fabricație a medicamentelor

Din numărul total de întreprinderi farmaceutice industriale, 22 sunt fondate ca societăți cu răspundere limitată (88,0%), 2 întreprinderi (8,0%) activează în formă de societate pe acțiuni și o întreprindere (4,0%) este cu capital de stat. Trebuie menționat faptul că cea mai mare întreprindere ÎM „Farmaco” SA activează în baza capitalului majoritar de stat. Pe parcursul a. 2009, 4 întreprinderi („Luxfarmol” SRL, „Magazinul Busuioc” SRL, „MGV-Farm” SRL” și „Speranța-Farm” SRL) nu au fabricat medicamente, din care cauză, în cercetările efectuate aceste întreprinderi nu au fost incluse.

Amplasarea geografică este următoarea: mun. Chișinău – 17 întreprinderi, 2 întreprinderi – în raionul Anenii Noi și câte o întreprindere – în raioanele : Strășeni, Criuleni, Ialoveni, Taraclia, Ciadâr-Lunga și una în Comrat, UTAG.

Personalul

Conform situației la 01.01.2010, în toate întreprinderile farmaceutice industriale au fost create și funcționează 797 de locuri de muncă. Pe parcursul a. 2009 au fost eliberați din funcții 25 de lucrători și încadrați – 91, asigurându-se astfel o creștere cu 66 de unități a statelor de personal.

Clasificarea personalului pe grupe de specialiști este prezentată în *figura 2*.

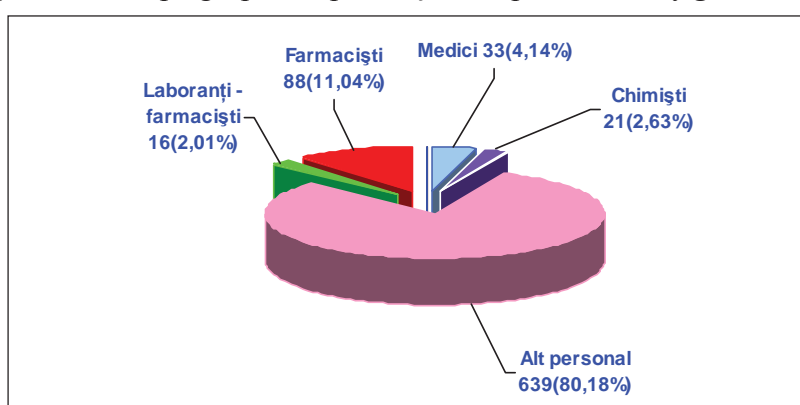


Figura 2. Personalul întreprinderilor farmaceutice industriale

Datele din *figura 2* demonstrează faptul că numărul de specialiști în industria farmaceutică este insuficient, alcătuind doar 19,82% din personalul total al întreprinderilor.

Astfel, se poate conchide despre necesitatea stringentă de asigurare a întreprinderilor de fabricare a medicamentelor cu specialiști în domeniul medicamentului.

Caracteristica sortimentului

Conform situației la 01.01.2010, producătorii de medicamente din Republica Moldova au înregistrat 895 denumiri de medicamente, inclusiv 248 – esențiale. Astfel, ponderea medicamentelor de producție locală înregistrate de Agenția Medicamentului constituie 14,36% față de numărul total de medicamente înregistrate (6232), iar a celor esențiale – 11,29% față de numărul total de medicamente esențiale înregistrate (2197). Dinamica înregistrării medicamentelor de producție locală pentru anii 2005 – 2009 este prezentată în *figura 3*.

Datele din *figura 3* denotă neuniformitatea creșterii absolute anuale a înregistrărilor. Dacă în aa. 2006 – 2007 a avut loc o creștere anuală a numărului medicamentelor înregistrate (2006/2005 = 75 sau +15,1%; 2007/2006 = 208 sau + 36,4%), apoi în aa. 2008 – 2009 creșterea numărului de înregistrări a fost în scădere (2008/2007 = 80 sau 10,2%; 2009/2008 = 36 sau 4,2%). Micșorarea numărului de înregistrări anuale se explică atât prin influența crizei economice, cât și prin tendința de stabilizare a sortimentului de medicamente înregistrat.

Micșorarea în a. 2009 cu 7,1% față de a. 2008 a medicamentelor esențiale înregistrate în țară de către producătorii locali caracterizează negativ dezvoltarea sortimentului de medicamente. O altă problemă ce ține de sortiment, este diferența dintre numărul de medicamente înregistrate și „de facto” fabricate de către producătorii naționali. Astfel, producătorii locali, în a. 2005, au produs 53,5% denumiri din sortimentul de medicamente înregistrate; în a. 2008 – ponderea medicamentelor fabricate în raport cu cele înregistrate a constituit 58,1%, iar în a. 2009 – 69,9%.

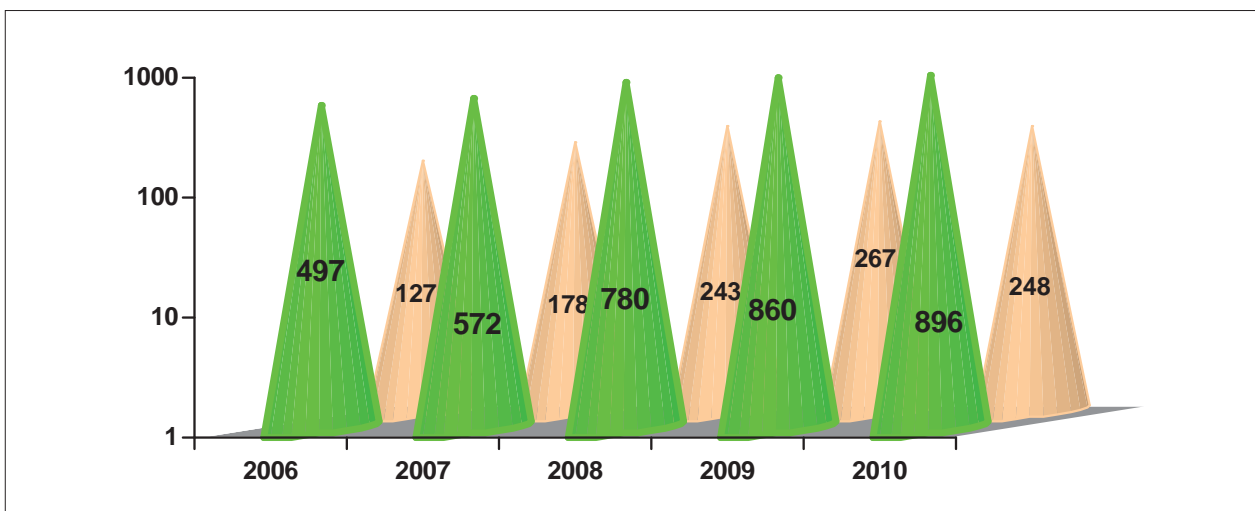


Figura 3. Dinamica înregistrării medicamentelor fabricate în Republica Moldova

Analiza sortimentului de medicamente pe grupe ATC asigură posibilitatea corelării rezultatelor cu gradul de utilitate a medicamentelor fabricate pentru sistemul de sănătate.

Ponderea grupelor ATC în nomenclatura medicamentelor înregistrate de către producătorii locali este prezentată în figura 4.

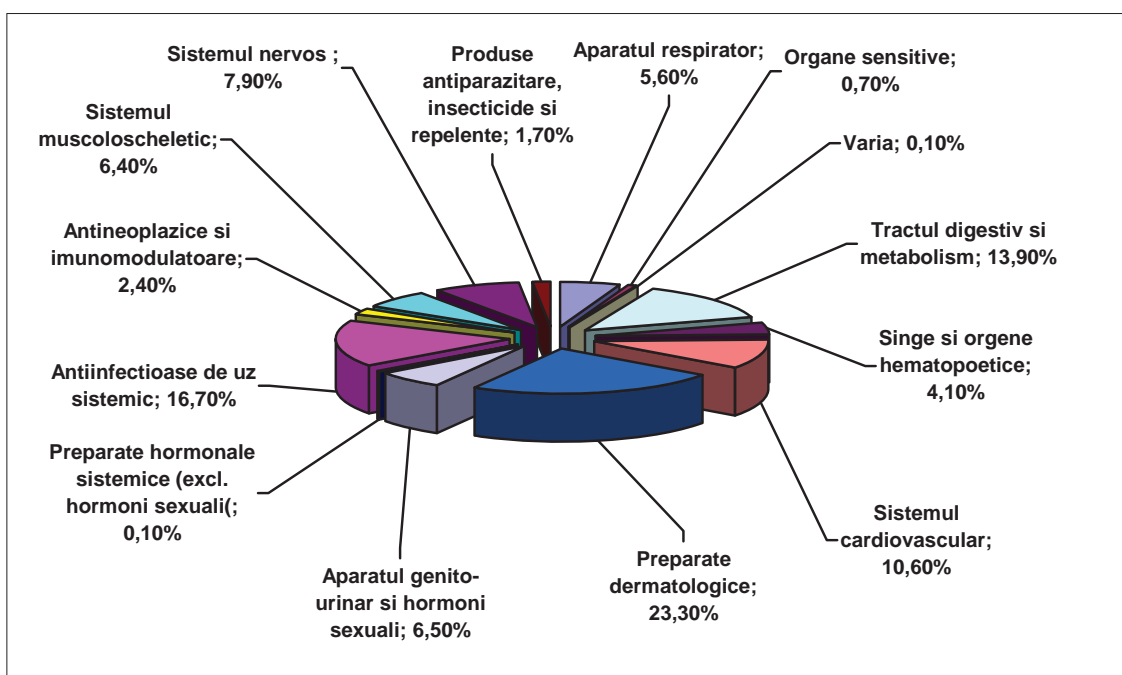


Figura 4. Ponderea numărului de medicamente autorizate de către producătorii locali

Ținând cont de rangul prevalenței generale a populației pentru cele mai răspândite boli (cardio-vasculare, ale aparatului respirator, aparatului digestiv, tulburări mintale, boli ale sistemului nervos ș.a.m.d) [3], și de rangul numărului medicamentelor fabricate de producătorii locali, cu aplicarea „algoritmului utilității” elaborat de unul dintre autorii prezentului articol [4], s-a stabilit că pentru primele 5 grupe de boli, corelarea rangurilor este satisfăcătoare, iar în cazul corelării întregului sortiment de medicamente cu grupele celor mai răspândite boli, „gradul de utilitate” este nesatisfăcător, fapt ce vorbește despre necesitatea unei orientări mai bune a producătorilor locali la necesitățile sistemului de sănătate al Republicii Moldova.

Volumul producției, vânzării, exportului.

Industria farmaceutică națională se caracterizează printr-o dinamică pozitivă din punctul de vedere al volumului producției (fig. 5).

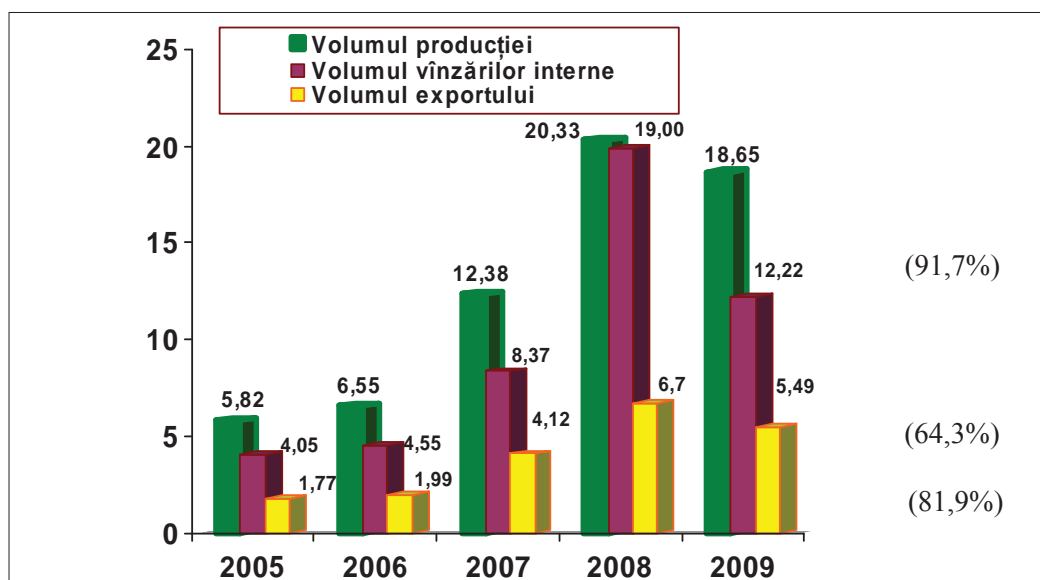


Figura 5. Dinamica pieței medicamentelor fabricate în Republica Moldova

Astfel, pe parcursul ultimilor 4 ani, a fost asigurată o creștere a volumului producției medicamentoase cu 320, 4%, tempoul mediu anual de excedență alcătuind 39,36%. Trebuie însă menționat faptul că în a. 2009 se atestă o scădere a volumului producției cu 8,3%.

Influența drastică și multiaspectuală a crizei economice a afectat grav vânzările medicamentelor fabricate în țară atât pe piața internă cât și externă. Volumul vânzărilor interne a scăzut în a. 2009 față de 2008 cu 35,7%, iar volumul exportului – cu 18,1%. Din numărul total al producătorilor de medicamente, pe parcursul a. 2009, doar 5 și-au exportat producția sa înregistrată în 11 țări (10 țări membre ale CSI și România). În aceste țări, producătorii din Republica Moldova au înregistrat 136 denumiri de medicamente.

În rezultatul investigării producătorilor de medicamente au fost evidențiați următorii factori ce au condiționat micșorarea vânzărilor în a. 2009 comparativ cu a. 2008:

- neachitățile cronice, atât din partea consumatorilor (instituțiilor medico-sanitare publice) și a distribuitorilor angroșiști din țară, cât și a celor străini;
- necesitatea suspendării temporare sau totale a producerii unor medicamente din diverse motive (dificultăți temporare sau falimentul producătorului substanței active); majorarea prețului substanței medicamentoase – fapt ce nu va asigura competitivitatea medicamentului pe piața farmaceutică; înregistrarea noilor produse concurente mai eficiente, mai inofensive, mai accesibile economic);
- necesitatea majorării prețului pentru medicamentul fabricat ca rezultat al majorării cheltuielilor de producere sau din alte cauze justificate.

Acțiunea acestor factori este caracteristică situației de criză economică.

Prețurile

În scopul analizei comparative a prețurilor pe întreprinderi pentru medicamentele de fabricație locală, a fost aplicată noțiunea de „preț mediu al întreprinderii” (p.m.î) – raportul dintre suma vânzărilor și numărul total de ambalaje vândute. Indicatorii calculați au permis să fie determinată ponderea întreprinderilor pe grupe de prețuri:

1. p.m.î. = 2,0 – 10,0 LMD 10 întreprinderi (47,6%)
2. p.m.î. = 10,0 – 50,0 LMD 7 întreprinderi (33,3%)
3. p.m.î. > 50,0 LMD 4 întreprinderi (19,1%)

Analiza prețurilor pentru medicamentele de fabricație locală plasate pe piața internă s-a efectuat în comparație cu grupele de preț pentru toate medicamentele prezente pe piață – datele analitice comparative sunt prezentate în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Analiza comparativă a prețurilor pentru medicamente produse în Republica Moldova

Grupul de preț	Toate medicamentele (% din numărul total)	Medicamentele fabricate în RM (% din numărul total)
≤ 10 lei	12,82	68,92
> 10 ... 50 lei	46,23	29,21
> 50 lei	40,95	1,87

Datele din *tabelul 1* denotă faptul că majoritatea medicamentelor fabricate în Republica Moldova sunt ieftine, având prețul până la 50 de lei. Amplituda prețurilor medii pentru medicamentele fabricate în țară variază între 2 și 110,91 lei, pe când pentru toate medicamentele prezente pe piața farmaceutică internă, prețurile variază între 1,01 și 11800 lei per ambalaj de consum.

Dinamica prețurilor pentru medicamentele de fabricație locală este influențată de aceiași factori caracteristici pentru toate medicamentele prezente pe piața farmaceutică, cum ar fi: majorarea prețurilor pentru substanțele medicamentoase și materialele auxiliare, deprecierea valutei naționale în raport cu valuta forte, prezența/absența concurenței prin preț etc.

Cu toate acestea, analiza dinamicii prețurilor pentru medicamentele produse în țară (*fig. 6*) denotă o creștere mai mică în comparație cu creșterea prețurilor pentru întregul sortiment de medicamente prezente pe piața farmaceutică.

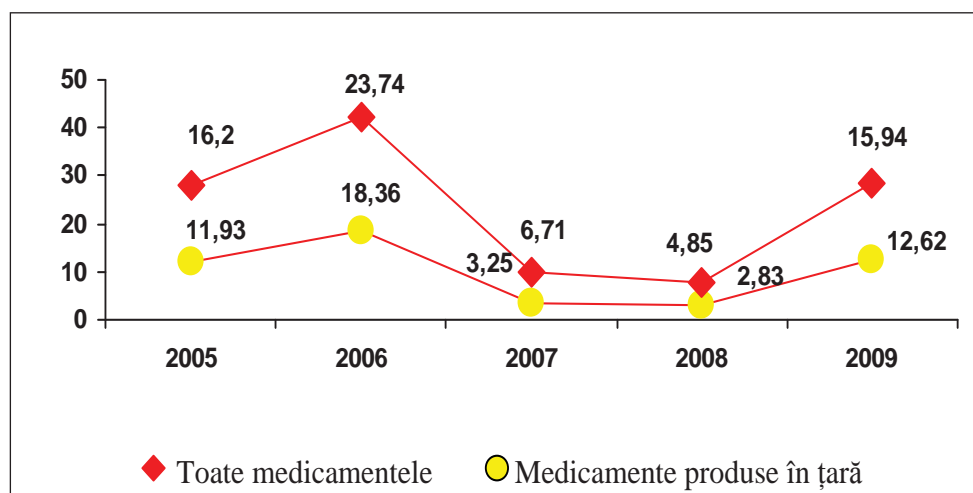


Figura 6. Dinamica indicilor de preț în aa. 2005 – 2009

Analiza prețurilor fără analiza eficienței medicamentelor nu este destul de convingătoare pentru a determina locul și rolul real al producției locale în tratamentul celor mai răspândite boli. Pentru aceasta sunt necesare cercetări farmaco-economice, care ar prezenta o importantă direcție de cercetare și ar stimula producătorul local la fabricarea medicamentelor cu cel mai bun coraport „cost-eficiență”.

Achizițiile publice

Pentru perioada anilor 2007-2009, participarea producătorilor locali de medicamente la licitațiile centralizate, organizate de Agenția Medicamentului, se caracterizează printr-o dinamică pozitivă și avantajoasă în raport cu licitațiile decentralizate. Acest fapt se demonstrează în *tabelul 2*.

Tabelul 2

Medicamente de fabricație locală participante la licitațiile centralizate

Indicatori	Anul		
	2007	2008	2009
1. Numărul licitațiilor centralizate	1612+1613	1225+2069	1426+1428
2. Numărul de produse incluse în ofertă	158	175	251
3. Numărul de produse desemnate câștigătoare	Abs.	117	153
	%	74,1	87,4
		84,5	

Creșterea numerică a produselor incluse în oferte și a celor desemnate câștigătoare denotă, într-o anumită măsură, faptul creșterii competitivității medicamentelor de fabricație locală. Factorul principal în acest proces este prețul atractiv al produselor incluse în oferte (*tab. 3*).

Tabelul 3

Exemple de scădere a prețurilor pentru medicamentele participante la licitațiile centralizate

Numele întreprinderii farmaceutice	Numărul de preparate câștigătoare la licitația 1428 din 12.09.2008	Raportul prețului din oferta de pe piață și a celui câștigător la licitație
1. Balkan Pharmaceuticals SRL	4	-8% -27,5%
2. Beta SRL	3	-15% -35%
3. Drop-Farm SRL	2	-30%
4. FarmaPrim SRL	12	-15% -25%
5. Medeferent Grup SRL	2	-20%
6. New Tone SRL	1	-35%
7. RNP Pharmaceuticals SRL	30	-30% -40%
8. Universal Farm SRL	30	-25% -36%
9. Eurofarmaco SA	8	-20% -40%

Exemplele aduse în *tabelul 3* semnifică despre atitudinea producătorilor locali de medicamente față de necesitățile sistemului de sănătate, fapt ce merită atenția organelor puterii de stat în vederea susținerii industriei farmaceutice naționale.

Calitatea medicamentelor

Unul din factorii decisivi ai asigurării competitivității medicamentelor este calitatea lor. Actualmente, calitatea medicamentelor este privită prin prisma respectării de către producător a normelor de bună practică de fabricație (GMP). Deținători ai certificatelor GMP sunt doar 4 producători locali (situație la 01.01.10). Direcțiile pe care trebuie să se axeze întreprinderile farmaceutice industriale în vederea implementării acestor norme au fost elaborate în cadrul Agenției Medicamentului și prezentate la cel de al VI-lea Congres al Farmaciștilor din Republica Moldova [5]. Pentru identificarea situației privind starea calității medicamentelor fabricate în țară, a fost analizată dinamica rebuturilor pe parcursul ultimilor 5 ani (*tab.4*).

Tabelul 4

Medicamente de producție locală rebutate de către Laboratorul pentru Controlul Calității Medicamentelor al Agenției Medicamentului

Indicator	Anul					
	2005	2006	2007	2008	2009	
1. Numărul total de serii analizate	355	2052	2403	1707	2457	
2. Numărul de serii rebutate	15	40	31	24	21	
3. %	față de 1	4,23	1,95	1,29	1,41	0,85
	față de anul precedent	-	-2,28	-0,66	+0,12	-0,56

Datele din *tabelul 4* mărturisesc despre stabilirea unei tendințe de micșorare a numărului de serii a medicamentelor de producție locală, rebutate în cadrul Laboratorului pentru Controlul Calității Medicamentelor al Agenției Medicamentului.

Concluzii

1. Pe parcursul perioadei de independență a Republicii Moldova, industria farmaceutică națională a cunoscut o dezvoltare ascendentă: majorarea numărului de întreprinderi locale, sporirea nomenclatorului de medicamente fabricate, inclusiv din lista celor esențiale, creșterea volumului

producției, a vânzărilor, inclusiv a exportului, îmbunătățirea calității medicamentelor, menținerea prețurilor competitive.

2. Industria farmaceutică națională a fost și continuă să fie afectată de criza economică mondială: scăderea volumului producției și al vânzărilor interne în 2009 respectiv cu 8,3% și 35,7% față de 2008; scăderea volumului exportului în aceeași perioadă cu 18,1%; creșterea prețului pentru medicamentele fabricate în 2009 față de 2008 cu 12,62%; 4 dintre producătorii de medicamente în 2009 nu au fabricat nici o serie de produs; scăderea tempoului de creștere a numărului de medicamente autorizate în anul 2009 comparativ cu anii precedenți.

Propuneri

1. A eficientiza nomenclatorul de medicamente fabricate în Republica Moldova prin orientarea lui mai precisă la necesitățile sistemului de sănătate.

2. În scopul asigurării competitivității medicamentelor produse în țară, a planifica și a realiza cercetări farmacoeconomice implicând sectoarele de cercetare-dezvoltare a întreprinderilor farmaceutice industriale.

3. Producătorii de medicamente să creeze premise pentru implementarea Regulilor de Bună Practică de Fabricație a Medicamentelor (GMP), să organizeze și să-și dezvolte serviciul de cercetare-dezvoltare.

4. A elabora și a promova pentru aprobare de către Guvern o hotărâre privind aplicarea măsurilor de protejare a producătorilor locali de medicamente în condițiile crizei economice mondiale și de dezvoltare a industriei farmaceutice naționale.

5. A considera pregătirea specialiștilor pentru industria farmaceutică națională drept sarcină prioritară a USMF „Nicolae Testemițanu”, asigurând instruirea universitară și postuniversitară cu aplicarea diferitor forme de instruire.

Bibliografie selectivă

1. http://www.provisor.com.ua/archive/2008/nr19nlinmp_198.php.
2. http://www.medpred.ru/index.php?option=com_content&task=view&id=627&Itemid=132
3. Sănătatea publică în Moldova, aa. 2005, 2006, 2007, 2008, MS, Centrul Național de Management în Sănătate.
4. Safta V., Procopișin V., Razborschi L. et al. Elaborarea algoritmului utilității importului remediilor medicamentoase. Revista farmaceutică a Moldovei, 2004, nr.4, p.19-21.
5. Movilă L., Verdeș V., Safta V. et al. Industria farmaceutică națională: oportunități de dezvoltare. Al VI-lea Congres al Farmaciștilor din Republica Moldova, Chișinău, 2009, p.66-67.

Rezumat

Este prezentată dinamica componentelor principale ale pieței medicamentelor produse în Republica Moldova: întreprinderile, personalul, sortimentul de medicamente, volumul pieței (producția, vânzările, exportul), prețurile, participarea la achizițiile publice, calitatea medicamentelor. Sunt argumentate propunerile privind minimizarea acțiunii factorilor de risc în condiții de criză economică.

Summary

Is exposed the dynamics of the main components of medicinal products market in Moldova: companies, personal, assortment of medicines, market volume, (production, sales, export), prices, participation in public procurement, quality of medicines. Are substantiated action proposals on minimizing action of risk factors in conditions of economic crisis.

SERVICIILE FARMACEUTICE – STUDIUL GRADULUI DE SATISFAȚIE A POPULAȚIEI DIN REPUBLICA MOLDOVA

Zinaida Bezverhni, asistent, Mihail Brumărel, dr. în farmacie, conf. univ.
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Aprecierea gradului de satisfacție cu privire la calitatea serviciilor farmaceutice a populației este un instrument important în mecanismul de îmbunătățire a calității asistenței farmaceutice. Satisfacția consumatorului de un serviciu sau de un produs, conform definiției mai multor autori, reprezintă un răspuns afectiv, cognitiv și/sau conativ, care are la bază evaluarea produsului sau a serviciului, a experienței de consum și/sau a unor atribute ce țin de cumpărare și se manifestă înainte de alegere, după alegere, pe parcursul consumului, după consum sau oricând cercetătorul îl întreabă pe consumator despre produs/serviciu sau atributele acestuia [2, 8]. Decizia privind calitatea serviciului prestat este luată de consumator și depinde de gradul de satisfacție sau insatisfacție în urma utilizării.

Serviciile farmaceutice, însă, posedă unele aspecte specifice, deoarece deseori consumatorii nu știu ce așteaptă de la farmacist sau cerințele lor sunt atât de mici că pot fi satisfăcute foarte ușor. William [11] susține că farmaciștii trebuie să presteze servicii de calitate, indiferent de faptul că pacienții așteaptă sau nu așteaptă să le primească. De asemenea, a fost demonstrat [1, 2, 3], că pacienții satisfăcuți de serviciile farmaceutice oferite, sunt mai complianți la tratamentele lor și, respectiv, au mai multe beneficii terapeutice. Astfel, satisfacția consumatorului de servicii farmaceutice are două aspecte: în primul rând, cei satisfăcuți, de cele mai dese ori, devin vizitatori permanenți și beneficiază de serviciile aceleiași farmacii, uneori chiar recomandă această farmacie altor persoane; în al doilea rând, din punct de vedere clinic, acești pacienți sunt complianți la tratament, cooperează cu farmacistul și medicul, ceea ce facilitează prestarea îngrijirilor farmaceutice și, în rezultat, contribuie la ridicarea nivelului de servicii farmaceutice.

În literatura de specialitate, au fost descrise mai multe aspecte privind măsurarea nivelului de satisfacție a consumatorilor de servicii farmaceutice [6, 9]. Airaksinen [2] utilizează teoria lui Parasuraman privind dimensiunile unui serviciu adoptat la specificul serviciilor farmaceutice. Studiul efectuat de Berry, Zeithaml și Parasuraman [9, 12] a identificat cinci dimensiuni principale ale calității serviciilor: **fiabilitate** (eng. *reliability* – aptitudinea de a efectua un serviciu sigur), **sensibilitate** (eng. *responsiveness* – disponibilitatea de a ajuta consumatorii și de a oferi un serviciu prompt, în timp util), **asigurare** (eng. *assurance* – capacitatea de a comunica consumatorului nivelul de competență și de a oferi serviciul cu amabilitatea necesară), **empatie** (eng. *empathy* – accesibilitatea și aptitudinea de a comunica cu clienții, de a le acorda acestora o atenție individualizată și de a înțelege necesitățile acestora) și **tangibilitate** (eng. *tangibles* – aspectul facilităților fizice, al echipamentului, al personalului și materialelor de comunicare).

Studiul dat are ca scop determinarea priorităților în alegerea unei farmacii, aprecierea nivelului de satisfacție pe diferite dimensiuni ale serviciilor farmaceutice și așteptărilor în vederea asistenței farmaceutice a populației din Republica Moldova.

Material și metode

Rezultatele prezentate în acest articol sunt bazate pe un studiu efectuat în Republica Moldova, în perioada aprilie-iulie 2009. Pentru a determina gradul de satisfacție de serviciile farmaceutice, a fost elaborat un chestionar, ce a cuprins 19 enunțuri privind serviciile farmaceutice și 5 variabile explicative. Întrebările au fost formulate după scala Likert de 5 puncte, unde „1” înseamnă „totalmente de acord” și „5” – „categoric contra”. Aceste enunțuri au fost grupate conform celor 5 dimensiuni ale lui Parasuraman (tab. 1).

De asemenea, respondenții au fost rugați să indice cel mult trei criterii de alegere a unei farma-

cii, precum și să numească acele domenii ale serviciilor farmaceutice, ce trebuie să fie îmbunătățite în primul rând. Răspunsurile au cuprins cele cinci dimensiuni, menționate anterior.

Respondenții au fost rugați să indice nivelul lor de acord sau dezacord cu formulările date. Numărul de puncte pe fiecare dimensiune a fost determinat prin sumarea punctajului individual, raportat la valoarea maximal posibilă pe dimensiune și exprimat în procente. Rezultatele deviază de la 0 la 100, ultimul reprezentând nivelul maximal de satisfacție a consumatorului pe o dimensiune.

Tabelul 1

Gruparea enunțurilor după dimensiunile serviciilor

Dimensiune	Denumirea enunțului
fiabilitate	Personalul farmaciei nu are suficient timp pentru vizitatori Farmaciștii sunt experți în domeniul medicamentelor Farmaciile sunt parte a sistemului de sănătate Există o cooperare bună între farmacii și alte instituții medico-sanitare
sensibilitate	Deseori trebuie să stați mult la rând Vi se răspunde imediat la întrebările Dvs. legate de medicamente Personalul farmaciilor este bine educat Puteți merge la farmacie pentru un sfat, fără să procurați nimic
asigurare	Personalul farmaciei este capabil să recomande medicamente pentru îmbolnăviri minore, fără să fie consultat medicul Aveți încredere în sfaturile oferite de către farmaciști Personalul farmaceutic se supraapreciază Farmaciștii sunt cointeresați în lucrul lor Poți avea încredere în personalul farmaciilor
empatie	Toți vizitatorii farmaciei sunt deserviți egal Farmaciștii iau în considerare necesitățile personale ale vizitatorilor
tangibilitate	Este imposibil de a discuta probleme intime în farmacie Este imposibil să vă alegeți produsele ce doriți să le procurați fără grabă Farmaciile fac o afacere bună realizând medicamente Farmaciile au un venit prea mare din vânzarea medicamentelor

Comparația între valorile de punctaj pe diferite grupe a fost efectuată prin analiza variațională (ANOVA) și metoda hi-pătrat, unde valoarea $p < 0.05$ este considerată statistic veridică. Datele obținute au fost prelucrate statistic cu ajutorul programului SPSS 10.5.

Aprecierea rezultatelor a fost efectuată după criteriile acceptate în domeniul sociologic, și anume: 0%-50% – nesatisfăcător, 51-70% – satisfăcător, 71-85% – bine, 86%-100% – foarte bine.

Rezultate

În rezultatul studiului, au fost obținute 1564 de chestionare valide. Caracteristica variabilelor explicative este prezentată în *tabelul 2*.

Principalul criteriu de alegere a unei farmacii pentru majoritatea respondenților (79.9%), dar mai ales pentru locuitorii din mediul urban ($p < 0.001$), este aspectul material al serviciilor prestate sau dimensiunea „tangibilitatea”. În același timp, locuitorii din mediul rural apreciază mai mult sensibilitatea ($p < 0.001$), asigurarea ($p < 0.001$) și empatia ($p < 0.001$) serviciilor (*tab.3*).

Acordarea serviciilor sigure sau „fiabilitatea” determină 62.9% din respondenți să viziteze o farmacie indiferent de sexul lor, vârstă, studii sau locul de trai.

Caracteristica variabilelor explicative

Indice	Caracteristica	Numărul	%%
Sex	Feminin	1067	68,2
	Masculin	497	31,8
Vârsta	<20	229	14,6
	21-30	507	32,4
	31-40	301	19,2
	41-50	251	16
	51-60	157	10
	>60	119	7,6
Statut familial	Căsătorit(ă)	863	55,2
	Celibatar(ă)	576	36,8
	Divorțat(ă)	74	4,7
	Văduv(ă)	51	3,3
Studii	Medii	521	33,3
	Medii de specialitate	429	27,4
	Superioare	614	39,3
Ocupație	Angajat	871	55,7
	Neangajat	175	11,2
	În concediu de boală sau de îngrijire a copilului	55	3,5
	Pensionar	124	7,9
	Student	339	21,7
Locul de trai	Municipiu	709	45,3
	Oraș	596	38,1
	Sat	259	16,6
Utilizarea medicamentelor	Utilizator permanent	666	42,6
	Utilizator ocazional	815	52,1
	Neutilizator	83	5,3

Accesibilitatea și capacitatea de a comunica cu clienții, de a le acorda acestora o atenție individualizată și de a înțelege necesitățile acestora, servește drept criteriu de alegere a unei farmacii pentru 26.1% din cei chestionați, însă persoanele mai tinere de 30 de ani și cei mai în vârstă de 60 de ani ($p<0.001$) acordă mai multă importanță acestei dimensiuni, precum și persoanele cu studii medii ($p<0.01$), locuitorii din mediul rural ($p<0.001$) și consumatorii ocazionali de medicamente ($p<0.001$).

Disponibilitatea de a ajuta consumatorii și de a oferi un serviciu prompt, în timp util influențează 24.6% din respondenți să aleagă o farmacie, fiind mai importantă pentru bărbați ($p<0.05$), persoanele mai în vârstă de 60 de ani ($p<0.05$), persoanele cu studii medii ($p<0.05$) și cei care locuiesc în sate ($p<0.001$).

Aptitudinea de a comunica consumatorului nivelul de competență și de a oferi serviciul cu amabilitatea necesară este considerată neimportantă pentru marea majoritate a respondenților (90.2%), însă ea are valoare mai mare pentru locuitorii din orașele mici și de la țară, decât pentru cei care locuiesc în municipii ($p<0.001$).

Criteriu de alegere a farmaciei

Variabila explicativă		Dimensiune																				
		tangibilitate			fiabilitate			sensibilitate			asigurare			empatie								
		neimportant	important	X2	p	neimportant	important	X2	p	neimportant	important	X2	p	neimportant	important	X2	p					
Sex	Feminin	218	848	0.31	0.579	383	684	2.04	0.154	820	247	3.87	<0.05	971	96	2.35	0.126	803	264	3.15	0.076	
	Masculin	96	401			197	300			359	138			440	57				353	144		
Vârsta	<20	51	178			96	133			168	61			211	18				150	79		
	21-30	96	411			183	324			393	114			464	43				357	150		
	31-40	65	236	4.58	0.469	110	191	3.60	0.609	232	69	12.19	<0.05	266	35	4.65	0.460	240	61	23.31	<0.001	
	41-50	56	195			95	156			192	59			222	29				196	55		
	51-60	24	133			57	100			119	38			143	14				127	30		
>61	23	96			39	80			75	44			105	14				86	33			
Studii	Medii	105	416			189	332			374	147			481	40				365	156		
	Medii de specialitate	85	344	0.05	0.977	157	272	0.47	0.792	325	104	6.25	<0.05	388	41	5.27	0.072	313	116	9.15	<0.01	
	Superioare	125	489			234	380			480	134			542	72				478	136		
Locul de trai	Municipiu	108	601			259	450			567	142			662	47				565	144		
	Oraș	126	470	30.95	<0.001	225	371	0.21	0.902	448	148	28.37	<0.001	520	76	14.89	<0.001	432	164	33.97	<0.001	
	Sat	81	178			96	163			164	95			229	30				159	100		
Utilizarea medicamentelor	Utilizator permanent	133	533			241	425			502	164			591	75				529	137		
	Utilizator ocazional	165	650	0.02	0.988	300	515	3.75	0.154	616	199	0.177	0.915	743	72	3.09	0.213	563	252	20.83	<0.001	
	Neutilizator	17	66			39	44			61	22			77	6				64	19		

În ceea ce privește gradul de satisfacție pe fiecare dimensiune a serviciilor prestate de farmaciile comunitare din Republica Moldova, respondenții manifestă cel mai mare nivel pe dimensiunea „empatie” (71.00%±0.53 – „bine”), urmată de „asigurare” (68.85%±0.40 – „satisfăcător”), „fiabilitate” (67.58%±0.39 – „satisfăcător”), „sensibilitate” (62.79%±0.44 – „satisfăcător”) și cel mai mic nivel este obținut pe dimensiunea tangibilitate (36.09±0.44 – „nesatisfăcător”).

Femeile, în general, sunt mai satisfăcute ca bărbații în ceea ce privește calitatea serviciilor farmaceutice pe toate dimensiunile, în afară de „tangibilitate” (tab.4).

Tabelul 4

Comparația între gradul de satisfacție pe dimensiuni la femei și bărbați

Dimensiunea	Femei	Bărbați	p
fiabilitate	68.45	65.64	0.1897
sensibilitate	63.48	61.31	<0.001
asigurare	69.91	66.57	<0.05
empatie	72.39	68.03	<0.001
tangibilitate	35.70	36.93	<0.001

Cel mai mare nivel de satisfacție pe dimensiunea „empatie” îl au persoanele mai în vârstă de 61 de ani (79.31%), pe când persoane mai tinere au un grad mai mic, mai ales cei de vârstă mai mică de 30 de ani (68.17%). Același lucru se observă și pe dimensiunile „asigurare” și „tangibilitate” (tab.5).

Tabelul 5

Comparația între gradul de satisfacție pe dimensiuni la respondenți de diferite vârste

Dimensiunea	<20	21-30	31-40	41-50	51-60	>61	p
fiabilitate	67.82	67.97	66.22	68.45	66.48	68.23	0.1648
sensibilitate	58.95	61.23	62.54	64.54	68.03	66.81	0.4785
asigurare	64.28	67.82	69.37	72.05	70.38	71.89	<0.001
empatie	68.61	68.17	70.31	72.51	76.27	79.31	<0.001
tangibilitate	36.46	35.66	37.00	33.94	36.66	38.66	<0.001

Cel mai mic nivel de satisfacție privind asigurarea materială îl au persoanele de vârstă cuprinsă între 41 și 50 de ani (33.94%).

Studiile nu influențează gradul de apreciere a calității serviciilor farmaceutice (tab.6).

În ceea ce privește locul de trai al respondenților, cel mai mic nivel de satisfacție pe toate dimensiunile se observă la persoanele ce locuiesc în orașe (centre raionale), mai ales în ceea ce privește „sensibilitatea”, „empatia” și „tangibilitatea” (tab.7).

Tabelul 6

Comparația între gradul de satisfacție pe dimensiuni la respondenți

Dimensiunea	Medii	Medii de specialitate	Superioare	p
fiabilitate	68.11	67.00	67.48	0.5093
sensibilitate	62.93	63.37	62.26	0.5370
asigurare	68.46	69.23	68.91	0.5739
empatie	71.07	72.82	69.65	0.7480
tangibilitate	36.26	36.73	35.50	0.0511

**Comparația între gradul de satisfacție pe dimensiuni la respondenți
în dependență de locul de trai**

Dimensiunea	Municipiu	Oraș	Sat	p
fiabilitate	69.04	65.95	67.21	0.9292
sensibilitate	63.52	61.61	63.49	<0.01
asigurare	70.25	67.69	67.65	0.1064
empatie	72.73	68.88	71.19	<0.01
tangibilitate	36.22	35.88	36.22	<0.01

Consumatorii de medicamente apreciază mai înalt calitatea serviciilor farmaceutice, decât ne-consumatorii, în special un aspect al serviciului – asigurare (tab.8).

**Comparația între gradul de satisfacție pe dimensiuni la respondenți
în dependență de utilizarea medicamentelor**

Dimensiunea	Consumator permanent	Consumator ocazional	Neconsumător	p
fiabilitate	67.07	68.12	65.96	0.1495
sensibilitate	61.36	64.10	61.37	0.2695
asigurare	68.90	69.26	64.40	<0.01
empatie	71.45	70.71	70.33	<0.05
tangibilitate	35.14	36.70	37.80	0.7592

În general, majoritatea respondenților (63.4%) susțin că s-a îmbunătățit calitatea serviciilor farmaceutice în ultimii ani sau a rămas la același nivel (21.4%).

80.9% din respondenți apreciază activitatea farmacistului ca fiind similară cu cea a medicului (45.1%) sau a asistentului medical (35.7%), însă printre persoanele cu studii superioare numărul lor este mai mic decât printre acei cu studii medii și medii de specialitate. De asemenea, printre persoanele neconsumatoare de medicamente numărul lor este mai mic decât printre cei care consumă permanent sau ocazional medicamente.

Respondenții consideră că principalul domeniu al serviciilor farmaceutice care trebuie îmbunătățit este „sensibilitatea” – 64.5%, în special persoanele mai tinere de 20 de ani ($p<0.01$), cei cu studii medii ($p<0.001$), cei care locuiesc în sate ($p<0.05$) și cei ce sunt consumatori permanenți de medicamente ($p<0.05$), tabelul 9.

Domenii ale serviciilor farmaceutice ce necesită îmbunătățire

Variabila explicativă	Dimensiune																				
	tangibilitate				fiabilitate				sensibilitate				asigurare				empatie				
	neimportant	important	X2	p	neimportant	important	X2	p	neimportant	important	X2	p	neimportant	important	X2	p	neimportant	important	X2	p	
Sex	Feminin	556	511	1.79	0.181	530	537	1.26	0.270	394	673	3.04	0.081	714	353	0.08	0.779	670	397	0.84	0.359
	Masculin	277	220			232	265			161	336			329	168			324	173		
Vârsta	<20	122	107			117	112			61	168			143	86			163	66		
	21-30	241	266			236	271			194	313			324	183			333	174		
	31-40	160	141	18.24	<0.01	166	135	8.76	0.119	111	190	17.69	<0.01	218	83	12.60	<0.05	192	109	21.50	<0.0001
	41-50	135	116			121	130			103	148			160	91			158	93		
	51-60	101	56			70	87			43	114			115	42			91	66		
>61	74	45			52	67			43	76			83	36			57	62			
Studii	Medii	295	226			267	254			157	364			350	171			339	182		
	Medii de specialitate	244	185	11.75	<0.01	208	221	2.30	0.316	150	279	13.02	<0.001	298	131	3.08	0.215	257	172	3.40	0.182
	Superioare	294	320			287	327			248	366			395	219			398	216		
Locul de trai	Municipiu	387	322			325	384			276	433			469	240			426	283		
	Oraș	312	284	0.94	0.625	307	289	4.44	0.109	202	394	8.08	<0.05	397	199	0.412	0.814	411	185	12.17	<0.01
	Sat	134	125			130	129			77	182			177	82			157	102		
Utilizarea medicamentelor	Utilizator permanent	358	308			341	325			214	452			467	199			438	228		
	Utilizator ocazional	434	381	0.56	0.755	380	435	3.09	0.214	305	510	6.86	<0.05	524	291	6.24	<0.05	495	320	7.74	<0.05
	Neutilizator	41	42			41	42			36	47			52	31			61	22		

Circa jumătate din respondenți (51.3%), indiferent de vârstă, sex, studii și locul de trai, consideră că aspectul de „fiabilitate” necesită îmbunătățire.

În pofida faptului că dimensiunea „tangibilitate” are cel mai mic grad de satisfacție printre consumatori, numai 46.7% din ei consideră că ea trebuie îmbunătățită, îndeosebi persoanele de până la 50 de ani ($p<0.01$) și cei cu studii superioare ($p<0.01$).

52.1% din persoanele mai în vârstă de 60 de ani sunt de părere că dimensiunea „empatie” trebuie să fie îmbunătățită, pe când printre persoanele până la 20 de ani, numărul lor e mult mai mic și constituie 28.8%, precum și printre locuitorii din orașele mici – 31.0%, spre deosebire de cei care locuiesc în municipii – 39.9% și sate – 39.4%. De asemenea, consumatorii ocazionali de medicamente remarcă mai multe deficiențe în acest domeniu, decât cei care consumă medicamente permanent sau cei care nu le întrebuințează ($p<0.05$).

După părerea respondenților, dimensiunea serviciilor farmaceutice care necesită mai puține modificări este „asigurarea” – 33.3%, ea fiind mai puțin apreciată de persoanele mai tinere de 30 de ani ($p<0.05$) și de persoanele care nu consumă sau consumă ocazional medicamente ($p<0.05$).

Discuții

Rezultatele studiului relevă discrepanțe semnificative în ceea ce privește serviciul așteptat și cel perceput. Astfel, alegerea unei farmacii este determinată în cele mai dese cazuri de aspectul material – tangibilitate, și aspectul de siguranță a serviciului – fiabilitate. Însă după ce consumatorul a beneficiat de serviciile farmaceutice, el nu a primit satisfacția dorită de la dimensiunile sus-numite, apreciindu-le cu „nesatisfăcător” și, respectiv, „satisfăcător”. În procesul consumului, utilizatorul relevă alte aspecte ale asistenței farmaceutice, care nu influențează alegerea unei farmacii, însă sunt nu mai puțin importante, decât cele materiale și de la care consumatorul primește satisfacție mai mare, cum sunt „empatia”, „asigurarea” și „sensibilitatea”, însă ultima necesită îmbunătățiri semnificative, după părerea respondenților. În ceea ce privește dimensiunea „empatie”, utilizatorii de servicii farmaceutice din Moldova o apreciază cu calificativul „bine”, gradul de satisfacție fiind de 71,0% (tab. 10).

Rezultatele sondajului denotă că farmaciștii și serviciile prestate de ei au o imagine pozitivă în societate, fapt demonstrat prin gradul înalt de satisfacție a consumatorilor pe toate dimensiunile, în afară de dimensiunea „tangibilitate”. Populația țării are încredere în farmaciști și este mulțumită de interacțiunea cu ei, clasându-i pe farmaciști la categoria lucrători medicali și nu la cei din comerț.

Femeile, persoanele de vârstă mai mare, locuitori ale municipiilor și consumatori permanenți sau ocazionali de medicamente par să fie mai satisfăcuți de calitatea serviciilor farmaceutice, decât bărbații și, persoanele tinere care locuiesc în orașe și sate și nu întrebuințează medicamente.

Tabelul 10

Influența dimensiunilor serviciului în alegerea farmaciei, utilizării serviciului și necesitatea de îmbunătățire

Dimensiunea	Ponderea în alegerea farmaciei,%	Gradul de satisfacție, %	Necesitatea de îmbunătățire, %
tangibilitate	79.9 (1)	36.1 (5)	46.7 (3)
fiabilitate	62.9 (2)	67.6 (3)	51.3 (2)
empatie	26.1 (3)	71.0 (1)	36.0 (4)
sensibilitate	24.6 (4)	62.8 (4)	64.5 (1)
asigurare	9.8 (5)	68.9 (2)	33.3 (5)

Concluzii

1. Decizia de alegere a farmaciei este condiționată, în cele mai dese cazuri, de aspectele materiale – tangibilitate, și aspecte de siguranță – fiabilitate a serviciilor farmaceutice. Însă aceste dimensiuni nu corespund cerințelor consumatorilor, astfel nivelul de satisfacție este apreciat ca „nesatisfăcător” pentru „tangibilitate” – 36.1% și „satisfăcător” – 67.6%, în ceea ce privește „fiabilitatea”.

2. În general, populația Republicii Moldova apreciază pozitiv calitatea serviciilor farmaceutice prestate, astfel pe dimensiunea „empatie”, gradul de satisfacție este maximal – 71.0%, iar pe dimensiunea „asigurare” – 68.9% și „sensibilitate” – 62.8%.

3. Consumatorii consideră că serviciile farmaceutice trebuie îmbunătățite, îndeosebi dimensiunile „sensibilitate” – 64.5% și „fiabilitate” – 51.3%.
4. Populația are încredere în farmaciști și îi poziționează ca lucrători din domeniul sănătății.

Bibliografie selectivă

1. Aharony L, Strasser S. Patient satisfaction: What we know about and what we will need to explore. *Med Care Rev.*1993;50(1): 49-79.
2. Airaksinen M. Customer Feedback as a Tool for Improving Pharmacy Services in Finland. Kuopio University Publications A. Pharmaceutical Sciences 25. University of Kuopio, 1996.
3. Alison Blenkinsopp, Jennifer Tann, Adrian Platts, Judy Allen. Evaluation of feasibility and acceptability of a community pharmacy health promotion scheme - views of users and providers. *Health Education Journal.* 2002; 61; 52.
4. Clerfeuille F, Poubanne Y, Vakrilova M, Petrova G. Evaluation of the consumer's satisfaction using the tetra-class model. *Res Social Adm Pharm.* 2008; 4(3):258-271.
5. Cordina M, McElnay JC, Hughes CM. (1998) Societal perceptions of community pharmaceutical services in Malta. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 23, 115 –126.
6. Farris KB, Stenton SB, Samnani M, Samyia D. How satisfied are your patients? *Can Pharm J.* 2000;133(8):32-36.
7. Hassell K, Noyce P, Rogers A, Harris J, Wilkinson J.(1998) Advice provided in British community pharmacies: what people want and what they get. *Journal of Health Service Research Policy*, 3, 219–225.
8. Jayaprakash G, Rajan ML, Shivam P. Consumer views of community pharmacy services in Bangalore city, India. *Pharmacy Practice (Internet)* 2009 Jul-Sep;7(3):157-162.
9. Parasuraman, A., Zeithaml, V.A., Berry, L.L. (1988), „SERVQUAL: a multiple-item scale for measuring consumer perceptions of service quality”, *Journal of Retailing*, Vol. 64 pp.2-40.
10. Schommer J, Kucukarsalan S. Measuring patient satisfaction with pharmaceutical services. *Am J Health Syst Pharm.*1997; 54:2721-2732.
11. William B. Patient Satisfaction: A Valid Concept? *Soc Sci Med.* 1994;38(4): 509-516.
12. Zeithaml, V.A., Berry, L.L., Parasuraman, A. (1996), „The behavioral consequences of service quality”, *Journal of Marketing*, Vol. 60 pp.31-46.

Rezumat

S-a efectuat analiza calității serviciilor prestate de farmaciile comunitare din Republica Moldova, conform tangibilității, fiabilității, sensibilității, asigurării și empatiei. Studiul efectuat a demonstrat o atitudine pozitivă a populației față de farmaciști și serviciile prestate de aceștia, satisfacția maximă fiind pe dimensiunea „empatie” – 71.00%±0.53. Însă organizarea serviciilor și asigurarea materială de prestare a lor a fost apreciată ca fiind „nesatisfăcătoare”, nivelul de satisfacție fiind 36.09%±0.44.

Summary

A study concerning quality of community pharmacy services in Moldova according tangibles, reliability, responsiveness, assurance and empathy has been performed. Results have shown a positive attitude of population towards pharmacists and their services, the maximal satisfaction being on „empathy” dimension – 71.00%±0.53. Despite this, the organization of services and tangibles has the lowest level of satisfaction – 36.09%±0.44, being considered „unsatisfactory”.

STUDIUL NIVELULUI ACCESIBILITĂȚII BOLNAVILOR ONCOLOGICI LA ANALGEZICELE OPIOIDE

Nicolae Ciobanu¹, dr., conf. univ., **Mihail Brumărel**¹, dr. în medicină, conf. univ.,
Ala Ciobanu², **Marina Orlioglo**¹, rezident, USMF „Nicolae Testemițanu”¹, Asociația
Farmaciștilor din Republica Moldova²

Actualitatea temei

Deși există diferite metode pentru a elimina durerea, analgezicele opioide, cum ar fi codeina și morfina, sunt absolut indispensabile pentru medicația durerii în cancer. Opioidele se clasează drept substanțe stupefiante. Ca o consecință, producția, distribuția și prescrierea lor sunt reglementate de convenții internaționale și politica națională de control a stupefiantelor. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) consideră că opioidele sunt insuficient utilizate în scopuri medicale. Există o serie de motive, inclusiv prioritatea scăzută de eliminare a durerii, teama exagerată de dependență, politica națională excesiv strictă în domeniul distribuirii preparatelor stupefiante.

În unele țări, guvernele și specialiștii sistemului ocrotirii sănătății lucrează într-un efort pentru a îmbunătăți eliminarea durerii în cancer și dezvoltarea îngrijirii paliative, altele au început să identifice și să corecteze restricțiile în utilizarea medicală a opioidelor. Republica noastră încă este pe cale de a rezolva această problemă.

Obiectivele lucrării

Evaluarea nivelului accesibilității bolnavilor oncologici de ambulator la analgezicele opioide și analiza consumului acestor preparate în mun. Chișinău și raioanele Republicii Moldova.

Materiale și metode de cercetare

Metoda principală de studiu a fost anchetarea specialiștilor, precum și prelucrarea datelor privitor la consumul unor opioide, comparativ cu normativele aprobate de Ministerul Sănătății. Au fost pregătite două tipuri de chestionare: pentru pacienții cu cancer în scopul identificării dificultăților ce le întâmpină în asigurarea cu medicamente analgezice opioide și pentru farmaciști, pentru a identifica căile de îmbunătățire a accesului la aceste medicamente.

În anchetare au participat farmaciști din 103 farmacii (câte un farmacist din fiecare farmacie). 99% dintre farmaciștii intervievați sunt din farmacii comunitare. Marea majoritate a respondenților (94,2%) au fost specialiști cu studii superioare. Din numărul total de specialiști, femeile constituie 95,1%.

În anchetare pentru pacienți au participat 37 bolnavi cu cancer, atașați la farmaciile din mun. Chișinău.

De asemenea, au fost prelucrate datele furnizate de Agenția Medicamentului, privitor la numărul bolnavilor cu cancer și consumul analgezicelor opioide de către ei în condiții de ambulator în majoritatea raioanelor din Republica Moldova.

Prescrierea și livrarea preparatelor stupefiante în Republica Moldova este reglementată prin următoarele documente normative:

- Legea nr. 382-XIV din 06.05.1999 „Cu privire la circulația substanțelor narcotice și psihotrope și a precursorilor”.
- Hotărârea Guvernului Republicii Moldova Nr.1088 din 05.10.2004 „Tabelele și listele substanțelor narcotice, psihotrope și precursorilor acestora, supuse controlului”.
- Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova № 71 din 03.03.1999 „Cu privire la păstrarea, evidența și eliberarea produselor și a substanțelor stupefiante, toxice și psihotrope”
- Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova № 434 din 28.11.2007, „Cu privire la modul de prescriere și livrare a medicamentelor”.

Rezultate și discuții

Pentru a determina uniformitatea consumului analgezicelor opioide au fost calculate cantitățile pentru consum ale stupefiantelor pentru unele teritorii administrative ale republicii reieșind din numărul populației teritoriului respectiv (conform normelor aprobate prin Ordinului Ministerului Sănătății al Republicii Moldova № 71 din 03.03.1999) și comparație cu consumul real în aceste teritorii (*tab. 1*).

**Comparația consumului real al preparatelor opioide
cu normele consumului, aprobate de Ministerul Sănătății**

Raionul	Populația	Normele consumului stupefiantelor (g pentru 1000 locuitori/an)			Consumul real a stupefiantelor (g pentru 1000 locuitori/an)					
		Clorhidrat de Morfină (g)	Omnopon (g)	Trimeperidina (g)	Clorhidrat de Morfină (g)	Diferența (%)	Omnopon (g)	Diferența (%)	Trimeperidina (g)	Diferența (%)
Nord										
Mun. Bălți	148114	44,43	44,43	740,6	52,2	17,48%	272,1	512,37%	5,5	-99,26%
Briceni	76590	22,98	22,98	383,0	15,48	-32,63%	31,7	37,96%	16,1	-95,80%
Edineț	83884	25,17	25,17	419,4	20,44	-18,78%	53,8	113,79%	0	-100,00%
Florești	91492	27,45	27,45	457,5	20,69	-24,62%	57,4	109,13%	18,08	-96,0%
Ocnița	56801	17,04	17,04	284,0	9,21	-45,95%	19,12	12,20%	9,9	-96,51%
Soroca	101489	30,45	30,45	507,4	12,17	-60,03%	12,5	-58,94%	0	-100,00%
Centru										
Mun. Chișinău	785087	235,5	235,53	3925,4	947,71	302,42%	500,84	112,65%	129,22	-96,71%
Călărași	79604	23,88	23,88	398,0	5,85	-75,50%	10,1	-57,71%	0	-100,00%
Hîncești	123499	37,05	37,05	617,5	40,4	9,04%	69	86,24%	30	-95,14%
Ialoveni	97987	29,40	29,40	489,9	49,64	68,87%	47,62	61,99%	10,24	-97,91%
Orhei	125915	37,77	37,77	629,6	42,35	12,11%	67,4	78,43%	10	-98,41%
Ungheni	117219	35,17	35,17	586,1	14,68	-58,25%	23,6	-32,89%	0	-100,00%
Sud										
Cahul	123808	37,14	37,14	619,0	30,23	-18,61%	41,22	10,98%	28,58	-95,38%
Cimișlia	62903	18,87	18,87	314,5	8,49	-55,01%	11,44	-39,38%	0	-100,00%
Leova	53896	16,17	16,17	269,5	4,4	-72,79%	8	-50,52%	13,1	-95,14%
Taraclia	44609	13,38	13,38	223,0	6,5	-51,43%	10,6	-20,79%	0,8	-99,64%

Datele din tabel demonstrează că:

- În raioanele de nord ale republicii pentru eliminarea durerii este larg utilizată soluția de Omnopon, cu un consum mai mare comparativ cu normativul stabilit. În raioanele centrale mai des este folosită soluția de clorhidrat de Morfină și Omnopon. În teritoriile de sud - consumul analgezicelor opioide este mai mic comparativ cu normativele.

- O parte considerabilă a consumului analgezicelor opioide revine bolnavilor din municipiile Bălți și Chișinău, precum și din orașele apropiate (Hîncești, Ialoveni, Orhei), în care consumul real depășește de câteva ori normativele stabilite. Datele demonstrează neuniformitatea utilizării analgezicelor opioide de către populația rurală și urbană, precum și între diferite teritorii administrative ale țării.

- Utilizarea soluției de Trimeperidina este mai scăzută, comparativ normelor în vigoare în toate teritoriile republicii.

Numărul bolnavilor oncologici care au primit analgezice opioide în condiții de ambulatoriu, în anul 2008 (2368 de pacienți) a crescut față de anul 2007 (2018 pacienți) cu 15%.

Creșterea numărului bolnavilor oncologici ambulatoriu în 2008 a condus la creșterea consumului analgezicelor opioide. Consumul soluției de clorhidrat de Morfină și a Omnoponului a crescut corespunzător cu 44,2% și 19,2 %, iar consumul soluției de Trimeperidina a scăzut cu 7 % (tab. 2).

Consumul analgezicelor opioide în anii 2007- 2008

Denumirea preparatului	Consumul în anul 2007 (fiole)	Consumul în anul 2008 (fiole)	Diferența (%)
Sol. Morfină clorhidrat 1% - 1 ml	124629	179776	44,2%
Sol. Omnopon 2% - 1ml	82074	97842	19,2%
Sol. Trimeperidina 2% - 1 ml	23416	21775	-7,0%

Barierile în accesibilitatea preparatelor opioide pentru bolnavii oncologici în condiții de ambulator.

Bariera I: Accesibilitatea fizică a preparatelor opioide

Analizând datele obținute în timpul anchetării, s-a constatat că doar numai în 5 analgezicele opioide sînt disponibile, ce constituie 4,9% din numărul total.

În 5 farmacii (4,9% din numărul total de farmacii) pot fi procurate soluția de clorhidrat de morfină 1% - 1 ml în fiole № 5 și soluția Omnopon 2% - 1 ml în fiole №5.

În 4 farmacii (3,9%) sunt disponibile Codeină fosfat în comprimate și pulbere Petrov.

În 2 farmacii (1,9%) pacienții pot procura soluție Trimeperidina 2% - 1 ml în fiole № 5.

Doar într-o farmacie pacienții pot primi soluția Pentazocină 30 mg - 1 ml în fiole № 10.

Formele orale ale analgezicelor opioide, cum ar fi morfină în soluție orală sau comprimate nu sunt înregistrate în Republica Moldova.

Cauzele lipsei preparatelor opioide în farmaciile municipiului Chișinău sunt:

- 67% din farmacii nu doresc, din diferite motive, sa-și desfășoare activitatea cu această grupă de medicamente;
- 21,4% declară că ar dori, însă nu dispun de licența pentru activitatea cu stupefiante;
- 17,5% din farmacii nu pot asigura condiții de păstrare a stupefiantelor conform cerințelor;
- 9,7% indică lipsa experienței și cunoștințelor pentru a lucra cu această grupă de medicamente.

S-a constatat că 59% din farmacii dispun de licență pentru activitatea cu psihotrope, iar majoritatea farmaciilor ar putea asigura condițiile de păstrare a stupefiantelor.

Reieșind din cele spuse, putem constata: cauzele principale ale indisponibilității fizice a analgezicelor opioide pe piața farmaceutică a Republicii Moldova sunt:

- Nedorința de a lucra cu preparatele opioide - 69% din farmaciștii intervievați consideră că nu este necesar ca fiecare farmacie să asigure acces permanent la medicamentele opioide.
- Lipsa de experiență și cunoștințe în lucrul cu opioidele - 80% din farmaciști accentuează că au necesitate de instruire privitor la asistența farmaceutică cu opioide a bolnavilor cu durere. Totodată e de menționat că 96% din farmaciști refuză aprofundarea cunoștințelor în acest domeniu când li se oferă această ocazie.

Bariera II: Regulile de prescriere și livrare a preparatelor opioide

Prescrierea și primirea rețetei.

64,9% din pacienți declară că nu sunt mulțumiți de regulile de prescriere și livrare a preparatelor opioide.

Dintre dificultățile cu care se întâlnesc pacienții în centrele medicilor de familie (CMF) în timpul primirii rețetei cel mai des sunt menționate:

- Necesitatea de a vizita mai mulți medici pentru aplicarea ștampilelor și semnăturilor necesare (89%);
- Cantitatea medicamentului prescris nu este suficientă și sunt nevoiți să viziteze mai des medicul (81%);
- Termen prea mic de valabilitate a rețetei (35%).

Din cauza regulilor și organizării activității CMF-urilor, bolnavii oncologici sunt nevoiți să cheltuiască în medie 2,5 ore pentru a obține o rețetă.

89% din farmaciștii intervievați confirmă necesitatea restricțiilor stabilite ca măsură de a preveni traficul ilegal al stupefiantelor, în același timp, restricțiile nu trebuie să creeze dificultăți privitor la asistența farmaceutică a bolnavilor oncologici cu stupefiante.

Normele maxime pentru prescrierea și livrarea preparatelor stupefiante pe o rețetă.

Datele anchetării arată că pentru 91,9% de pacienți opioidele prescrise sunt de ajuns pentru o perioadă de 5-7 zile. Din această cauză pacienții sunt nevoiți să viziteze medicul și farmacia mai des. Pentru bolnavii din localitățile rurale apare necesitatea de a se deplasa în centrul raional de câteva ori în lună, ceea ce prezintă încă o barieră. 92% de pacienți vin în farmacie, pentru a primi analgezice opioide de 4-5 ori în lună.

Părerile farmaciștilor referitor la durata tratamentului pentru care trebuie să fie prescrise analgezice opioide este următoarea:

- 37,9% din ei consideră că medicamentele opioide trebuie să fie prescrise pentru durata tratamentului de 30 zile;
- 36,9% consideră că preparatele trebuie să fie prescrise pentru 10 zile;
- 17,5% - pentru 7 zile;
- 7,7% propun să anuleze restricții la cantitatea medicamentelor livrate.

La întrebarea unde ar dori pacienții să primească preparate opioide au fost date următoarele răspunsuri:

- Majoritatea pacienților ar dori să primească medicamentele în orice farmacie apropiată de casă (43,3%);
- 30 % în CMF;
- 27% din pacienți în aceeași farmacie unde le primesc acum.

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova a modificat ordinul № 434, menționat mai sus și a anulat necesitatea atașamentului către farmacie a bolnavilor oncologici pentru primirea opioidelor.

Rezultatele anchetării au arătat ce dificultăți întâlnesc pacienții în timpul primirii medicamentului în farmacie.

- 70% din pacienți nu pot primi preparate dacă pe rețetă nu sunt toate ștampilele și semnăturile necesare;
- 51% indică limitarea timpului primirii medicamentelor;
- 2,7% declară că în farmacie nu sunt medicamentele necesare;
- 24% nu întâlnesc dificultăți în farmacie.

Concluzii

1. În Republica Moldova accesul pacienților la medicamente opioide este limitat.
2. Consumul analgezicelor opioide este mai mare în raioanele de nord și centru și mai redus în raioanele de sud.
3. Există bariere regulatorii care limitează accesul la medicamente opioide.
 - a. Regulile de prescriere a medicamentelor;
 - b. Valabilitatea limitată a rețetei;
 - c. Norme maxime pentru prescrierea și livrarea preparatelor opioide pe o rețetă.
4. Sortimentul medicamentelor opioide este limitat. Pe piața farmaceutică sunt doar forme injectabile. Formele orale sau noninvazive, recomandate de OMS, nu sunt înregistrate în Republica Moldova.

Bibliografie selectivă

1. Daniela Moșoiu. Prescrierea și utilizarea opioidelor în managementul durerii. Brașov- 2007.- p. 41-44.
2. Procopișin V., Safta V., Brumărel M., Verdeș V. Reglementarea activității farmaceutice în Republica Moldova.- Chișinău: „Editura Vector” -2007.
3. World Health Organization. Availability of opioid analgesics in the World and Europe. With a special focus on: Armenia, Republic of Moldova, Ukraine.- 2008.
4. Всемирная организация здравоохранения. Достижение равновесия в национальной политике контроля опиоидов., 2000 г.
5. Всемирная организация здравоохранения. Cancer Pain Relief. With a guide to opioid availability. 2-е издание- 1996 г.

Rezumat

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a constatat că eliminarea insuficientă a durerii la pacienții cu cancer este o problemă gravă a sistemului ocrotirii sănătății mondiale. În țările în curs de dezvoltare, din care face parte și Republica Moldova această problemă este determinată de accesibilitatea și utilizarea insuficientă a medicamentelor analgezice, în special a analgezicelor opioide. Lucrarea reprezintă analiza consumului analgezicelor opioide în majoritatea raioanelor Republicii Moldova și comparația consumului real cu cel prevăzut de actele legislative. Sunt depistate barierele în accesibilitatea bolnavilor oncologici de ambulatoriu la analgezicele opioide.

Summary

The problem of pain management in cancer is global and extremely important. The World Health Organization (WHO) has determined that the inadequate management of pain due to cancer is a serious health problem in the world. Much of the treatment gap, especially in developing countries, to which also refers Republic of Moldova, is defined by the inadequate availability and use of pain medications, in particular the opioid analgesics. This study is concerned to analysis of real consumption of opioid analgesics in districts of Moldova and its comparison with legal requirements. The barriers in opioids availability for oncology patients have been determined.

IMPLEMENTAREA ȘI FUNCȚIONAREA SISTEMULUI INFORMAȚIONAL AUTOMATIZAT „NOMENCLATORUL DE STAT AL MEDICAMENTELOR”

Vladimir SAFTA¹, dr. hab. în farmacie, conf. univ., Eugen URSU², șef direcție,
Ion MUNTEANU³, șef departament, Andrei LĂSĂI¹, doctorand,
USMF „Nicolae Testemițanu”¹, Î.S „CRIS Registru”², Agenția Medicamentului³

Scopul lucrării: evaluarea procesului de implementare și funcționare a Sistemului informațional automatizat „Nomenclatorul de stat al medicamentelor” (SIA „NSM”), precum și elaborarea propunerilor privind dezvoltarea ulterioară a acestui sistem.

Introducere

Temei pentru elaborarea și implementarea SIA „NSM” este art. 20¹, alin. (4) al Legii cu privire la activitatea farmaceutică nr. 1456-XII din 25 mai 1993, care prevede că „*Toate întreprinderile și instituțiile farmaceutice, indiferent de forma juridică de organizare, de tipul de proprietate și de subordonare, eliberează medicamente numai cu condiția reflectării circuitului în sistemul informațional automatizat de evidență a circulației medicamentelor și aplicării etichetelor cu fâșie latentă*” [1].

Pentru asigurarea posibilității respectării acestei norme legale, Guvernul a emis două hotărâri: nr. 549 din 07.06.2005 și nr. 85 din 25.01.2006, prin care a stabilit ca *scop general* al SIA „NSM” *asigurarea bunei calități a medicamentelor, contracararea importului lor ilicit și asigurarea protecției consumatorului de medicamente* [2, 3].

Ca mecanism de realizare a scopului determinat în cadrul SIA „NSM” a fost stabilită aplicarea pe fiecare ambalaj cu medicament, care a fost supus controlului calității la Agenția Medicamentului (AM), a Etichetei cu fâșie latentă (EFL).

Sistemul realizat este constituit din două niveluri: local (întreprinderile și instituțiile farmaceutice) și central (Agenția Medicamentului).

Conform situației la 01.01.2010, SIA „NSM” a fost implementat în 87,1% din cele 1128 de întreprinderi farmaceutice incluse în graficele de instalare a setului de produse program „Monitorizarea realizării medicamentelor (SPP „MRM”)”.

Instalarea sistemului pe tipuri de întreprinderi farmaceutice se prezintă astfel:

- farmaciile comunitare – 776 (85,7%);
- farmacii spitalicești – 75 (86,2%) (pe parcursul a. 2009, în grafic au fost incluse farmaciile spitalelor departamentale);
- secții farmaceutice ale CMF – 39 (100%);

- depozite farmaceutice – 70 (95,9%);
- uzine și laboratoare de microproducție – 21 (95,5%).

Din numărul total de întreprinderi farmaceutice, care nu au instalat SIA „NSM” (145), majoritatea (110) sunt farmacii comunitare amplasate în sectorul rural.

În rezultatul investițiilor efectuate s-a evidențiat că din cele 110 farmacii sătești ce nu au implementat SIA „NSM” 29 au un rulaj lunar sub 5 mii de lei, fapt ce nu asigură posibilitatea suportării cheltuielilor pentru implementarea sistemului. Atitudinea specialiștilor farmaciști și laboranți-farmaciiști din farmaciile rurale față de valorificarea lucrului cu calculatorul este rezervată (vârsta medie este de 54,35 ani). Pe parcursul anului 2009 (situație verificată prin sondaj la finele anului), din numărul farmaciilor sătești ce nu au implementat SIA „NSM”:

- 10 (9,1%) și-au sistat sau suspendat activitatea;
- 14 (12,7%) au implementat sistemul, dar nu au semnat actul de punere în exploatare din diverse motive;
- 4 (3,6%) au implementat de sine stătător (fără implicarea instalatorilor);
- 24 (21,8%) au informat despre intenția de a implementa sistemul în timp de 1 lună (12 farmacii), 2-3 luni (9 farmacii), mai mult de 3 luni (3 farmacii);
- 22 (20,0%) au declarat că nu sunt capabile să implementeze sistemul din cauza problemelor financiare;
- 12 (11,0%) au declarat categoric că nu vor implementa acest sistem;
- 24 (21,8%) nu au participat la sondaj din diverse motive.

Dinamica implementării SIA „NSM” este prezentată în *tabelul 1*.

Trebuie menționat faptul că pe parcursul perioadei de instalare a SPP „MRM”, softul a fost în perfecționare continuă, ceea ce nu a asigurat unicitatea versiunilor instalate. Astfel, la finele anului 2009, doar în 354 de întreprinderi farmaceutice este instalată ultima versiune, ceea ce constituie 35,8% din numărul total de întreprinderi ce au implementat sistemul. Această situație condiționează dificultăți în prelucrarea datelor expediate la nivelul central al sistemului.

Tabelul 1

Dinamica implementării SIA „NSM” (2007 – 2009)

Întreprinderi farmaceutice	Implementat								2009/2008 (%)
					Inclus în grafic				
	01.01.2007		01.01.2008		01.01.2009		01.01.2010		
Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%		
1. Farmacii și filiale	134 329	40,7	382 561	68,1	620 861	72,0	776 905	85,7	124,2
2. Farmacii spitalicești	-	0,0	-	0,0	66 72	91,7	75 87	86,2	113,6
3. Secții farmaceutice	-	0,0	-	0,0	12 36	33,3	39 39	100,0	325,0
4. Depozite farmaceutice	64 116	55,2	68 80	85,0	70 75	93,3	70 73	95,9	100,0
5. Uzine și laboratoare de microproducție	17 31	54,1	21 21	95,0	20 21	95,2	21 22	95,5	105,0
Total	215 476	45,2	470 662	71,0	788 1064	74,0	981 1126	87,1	124,5

Tehnologii informaționale implementate

Ținând cont de posibilitățile financiare ale agenților economici, au fost elaborate 2 tipuri tehnologice de implementare a SIA „NSM”:

- cu aplicarea calculatorului, scannerului și aparatului de casă – setul de produse-program „Monitorizarea realizării medicamentelor” (SPP „MRM”);
- cu aplicarea complexului Hard – SOFT GPRS (General Packet Radio Service).

Tehnologia SPP „MRM” s-a implementat în municipii, orașe și alte localități urbane, iar Hard-SOFT GPRS s-a instalat în farmaciile sătești (fig. 2).

Conform situației la 01.01.2010, din cele 143 de farmacii sătești care au implementat sistemul, 85 (59,4%) au aplicat tehnologia ce prevede utilizarea calculatorului iar 58 (40,6%) au aplicat tehnologia Hard – SOFT GPRS.

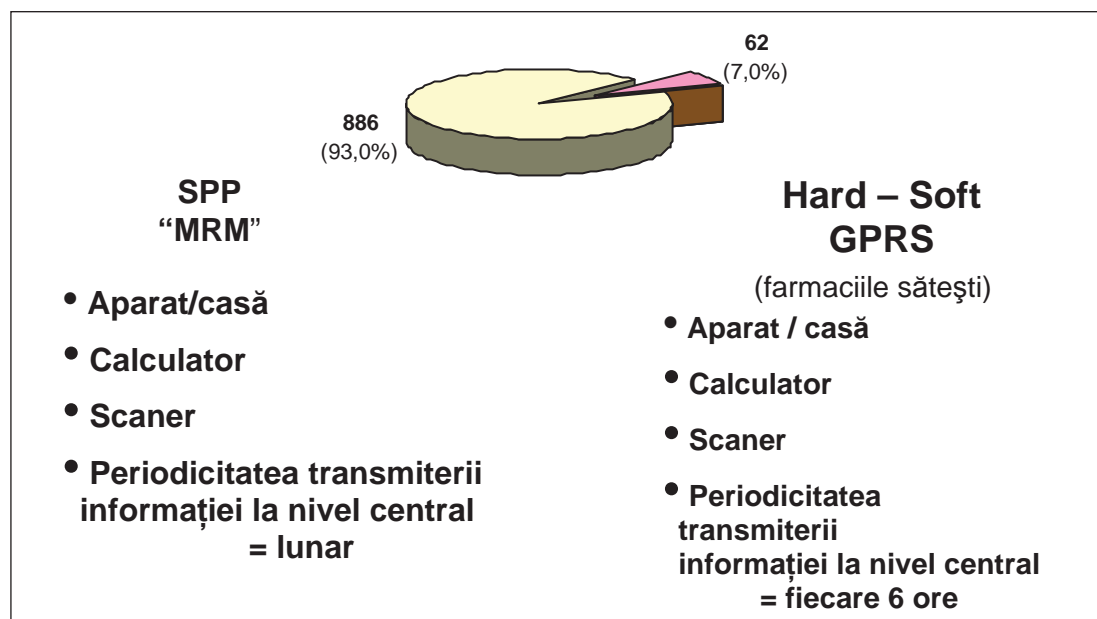


Figura 1. Tehnologii informaționale implementate

Funcții automatizate

La nivelul central sistemul este instalat la 6 locuri de muncă, la care se realizează 91 de funcții automatizate (situație la 01.01.2010).

La nivelul local sunt automatizate peste 300 de funcții, cu ajutorul cărora poate fi efectuată monitorizarea și controlul realizării medicamentelor la țară.

În tabelul 2 este prezentată informația despre funcțiile automatizate la ambele niveluri.

Trebuie menționat faptul că unele funcții automatizate la nivel central nu pot fi realizate în volum deplin din cauza neunicității clasificatoarelor instalate la agenții economici încadrați în sistem. La fel, funcțiile de obținere automatizată a tabelelor totalizatoare privind circulația și consumul medicamentelor în țară nu pot fi realizate în volum deplin din motivul că nu toți agenții economici prezintă informația la nivel central în conformitate cu prevederile legale [3].

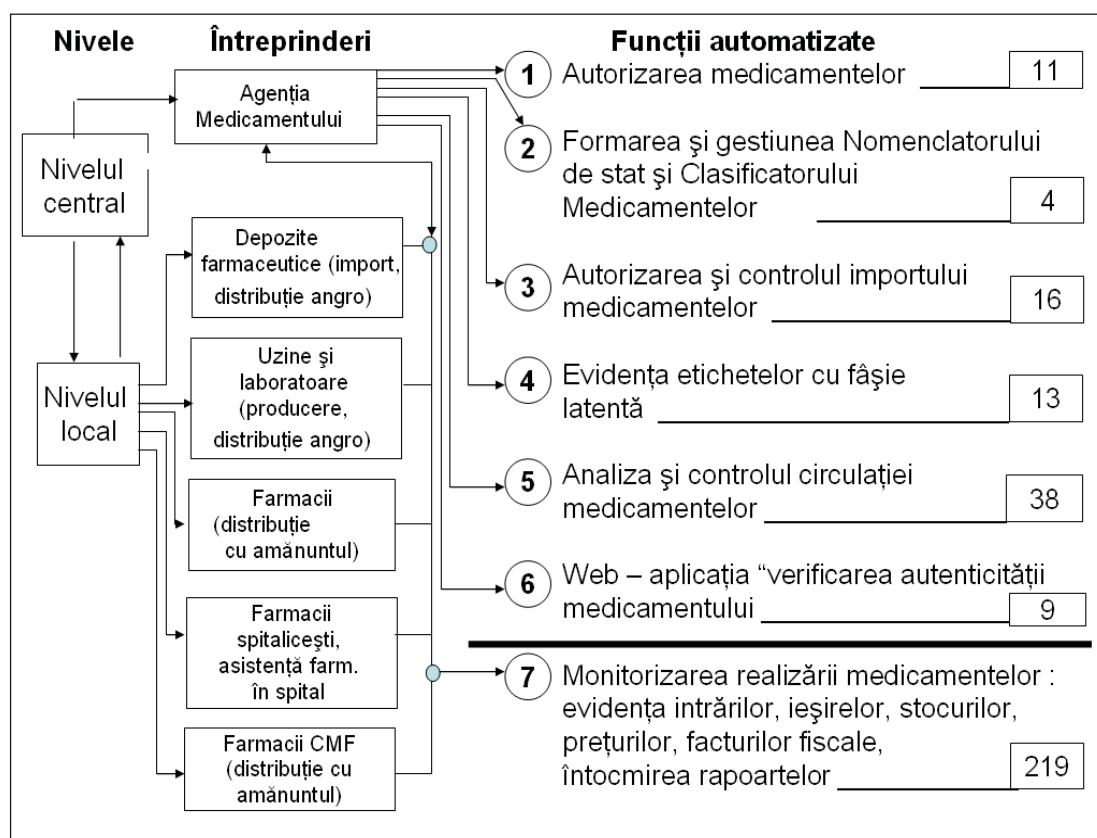
Rolul EFL în SIA „NSM”

Eticheta cu fâșie latentă reprezintă un element al controlului calității și este utilizată în scopul marcării ambalajelor de medicamente permise pe piața farmaceutică a Republicii Moldova, care au fost supuse evaluării calității, ceea ce permite exploatarea SIA „NSM”.

Esența SIA „NSM”, în sensul realizării sarcinii de bază ce se impune, constă în marcarea ambalajelor cu EFL, fapt ce asigură următoarele posibilități:

- evidența personalizată a fiecărui ambalaj cu medicament;
- protecția sporită de falsificare;
- controlul legalității medicamentului procurat în farmacie cu aplicarea dispozitivului de citire a fâșiei latente de pe EFL.

Repartizarea funcțiilor automatizate pe nivele



Pe parcursul a 4 ani de implementare și exploatare a SIA „NSM”, au fost evidențiate problemele privind EF: calitate neconformă cerințelor tehnice; neasigurarea autodistrugerii la dezlipire; costisitate sporită; imposibilitatea aplicării pe ambalajul unor medicamente etc. Consumul de EFL în medie pe an variază între 58 și 61 mln. unități în sumă de 15-16 mln. lei. Având în vedere neajunsurile evidențiate, au fost elaborate propuneri concrete privind perfecționarea EFL: lichidarea monopolismului privind producerea și furnizarea EFL, ceea ce va condiționa scăderea prețului, stabilirea prețurilor diferențiate pentru EFL în dependență de prețul medicamentului, perfecționarea EFL în vederea excluderii grupării ambalajelor primare, asigurarea posibilității aplicării mecanizate a EFL etc. O acțiune distructivă pentru acest sistem ar fi înlăturarea EFL, deoarece nu va fi posibilă realizarea scopului principal – asigurarea securității farmaceutice a fiecărui consumator de medicamente: nu va fi posibilă evidența personalizată a fiecărui ambalaj, se va exclude posibilitatea controlului fâșiei latente în farmacie de către consumator, va scădea evident gradul de protecție a etichetei contra falsificării.

Posibilitatea eficientizării controlului pieței farmaceutice

SIA „NSM” contribuie la eficientizarea controlului pieței farmaceutice prin faptul că asigură următoarele posibilități:

- lărgirea aspectelor de control a circulației medicamentelor;
- majorarea operativității controlului;
- asigurarea accesului organelor de control la Baza Centrală de Date (BCD) a SIA „NSM”;
- micșorarea cheltuielilor pentru realizarea controlului;
- asigurarea posibilității trecerii treptate la „controlul electronic” pe principiul „din birou”.

În același timp, sistemul asigură posibilități suplimentare pentru efectuarea controalelor, cum ar fi:

- compararea medicamentelor permise spre import cu medicamentele importate;
- compararea prețului din specificație la contract cu prețul din *Invoice*;
- compararea numărului EFL eliberate depozitului farmaceutic cu numărul EFL consumate;
- verificarea autenticității facturii fiscale și altele.

Protecția consumatorului de medicamente

Din punctul de vedere al asigurării securității farmaceutice a fiecărui cetățean și a întregii societăți, SIA „NSM” creează posibilități consumatorului de medicamente pentru verificarea autenticității medicamentului procurat în farmacie în mod oficial. Această posibilitate este asigurată prin EFL aplicată pe ambalajul medicamentului și care este purtător al informației despre controlul calității medicamentului efectuat în cadrul Laboratorului respectiv al Agenției Medicamentului (numărul și data Certificatului de calitate) [3]. Verificarea de către consumator a informației poate fi realizată direct în farmacie, prin site-ul Agenției Medicamentului sau prin SMS cu aplicarea telefoniei mobile (fig. 2).

Rezultate intermediare ale implementării

Începând cu primul an al implementării SIA „NSM”, a scăzut brusc volumul pieței farmaceutice tenebre (p.f.t). Astfel, în anii 2004-2005 volumul pieței farmaceutice tenebre constituia 5 - 10%; începând cu primul an de implementare a SIA „NSM”, volumul acestei piețe a scăzut până la 1,2% și, în anii 2007-2009, tendința de micșorare a p.f.t. s-a păstrat.

La fel, s-a micșorat evident numărul de medicamente contrafăcute sau/și falsificate: de la 10 cazuri în a. 2003 până la 0 (zero) în 2008. Numărul farmaciilor în care au fost depistate medicamente fără documente ce confirmă calitatea s-a micșorat considerabil. Conform datelor prezentate de Inspectoratul Principal Fiscal de Stat (anii 2005 – 2007), întreprinderile farmaceutice care au implementat SIA „NSM” au defalcat în bugetul de stat impozite pe venit cu $\approx 135\%$ mai mult decât cele ce încă nu implementaseră acest sistem.

Unele rezultate ale implementării SIA „NSM” sunt prezentate în fig. 3-5 și tabelul 3.

Dispozitivul de citire a EFL

Fâșia latentă

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE

Stabilirea autenticității medicamentului

- Accesați www.amed.md

Activați ferestrele "Autenticitatea medicamentului"

- Culegeți numărul EFL
- Citiți informația despre medicamentul procurat.

Informația despre medicamentul procurat

Sistemul Informațional automatizat "Nomenclatorul de stat al medicamentelor"

Varianta SMS

- Trimiteti SMS 366 + Nr EFL
- Citiți informația :

Tara-producator:	Belarus
Producator:	BJIP LIPN din Biorbiv
Seria medicamentului:	670307
Numarul si data certificatului de calitate:	N 4847 din 21.03.2008
Este inregistrat la Agenția Medicamentului:	N 7140 din 24.09.2003
Valabil până la:	30.06.2011

Figura 2. Protecția consumatorului de medicamente

Probleme

Problemele evidențiate pe parcursul perioadei de implementare și exploatare a SIA „NSM” au fost clasificate în 3 grupe: de sistem, organizaționale și financiare.

Problemele de sistem includ: absența unicității clasificatoarelor principale; accesul utilizatorilor la completarea/modificarea clasificatoarelor; neradierea EFL din baza de date la momentul vânzării/eliberării din farmacii și al scanării EFL; absența setului de produse program ce ar realiza interacțiunea eficientă a nivelului local cu cel central; absența subsistemului de evidență a medicamentelor în secțiile spitalului, precum și a celor compensate.

Dintre problemele cu caracter *organizațional* au fost evidențiate: necesitatea achiziționării centralizate a EFL și instalarea SPP „MRM” în bază de licitație pe principiile liberei concurențe; necesitatea soluționării problemelor privind implementarea SIA „NSM” în toate farmaciile rurale și în filialele organizate de către secțiile

farmaceutice ale CMF în cadrul centrelor de sănătate din satele ce nu dispun de farmacii comunitare; eficientizarea administrării SIA „NSM” la nivel central; organizarea unui curs permanent de instruire a utilizatorilor SIA „NSM” și altele.

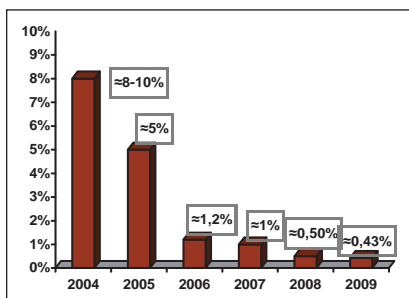


Figura 3. Micșorarea volumului pieței farmaceutice tenebre

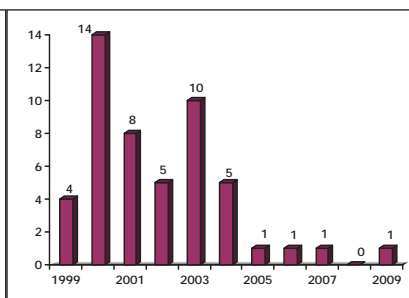


Figura 4. Dinamica medicamentelor falsificate, depistate în RM

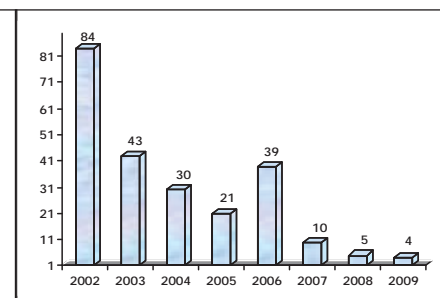


Figura 5. Absența în farmacii a informației ce confirmă calitatea medicamentelor

Tabelul 3

Efectul economic de la implementarea SIA „NSM” (defalcări în bugetul de stat: impozite, mln. lei)

Anul	Întreprinderi farmaceutice				Total (mln lei)	
	ce au implementat SIA „NSM”		ce nu au implementat SIA „NSM”		Abs.	%
	Abs.	%	Abs.	%		
2005	26,0	100,0	28,0	100,0	54,0	100,0
2006	55,0	211,5	21,0	75,0	76,0	140,7
2007	61,0	110,9	26,0	123,8	87,0	114,5
TOTAL	142,0	234,6	75,0	92,8	217,0	116,1

Un rol decisiv în asigurarea dezvoltării ulterioare a sistemului revine *problemelor financiare*. Finanțarea insuficientă, transpunerea finanțării pe umerii operatorilor economici, incomensurabilitatea cheltuielilor întreprinderilor farmaceutice cu posibilitatea aplicării SIA „NSM” în scopul automatizării propriilor business-procese și alte neconformități sunt factorii ce au frânat dur procesul de implementare a sistemului. Pentru comparație: în scopul elaborării și implementării unui sistem informațional similar în Canada, au fost alocate surse bugetare în sumă de 1 mld. 400 mln USD [5] – argumentarea tarifelor pentru prestări de servicii cu plată; elaborarea de proiecte în vederea obținerii mijloacelor financiare pentru dezvoltare; optimizarea cheltuielilor de întreținere a sistemului etc.

Concluzii

1. Sistemul informațional automatizat „Nomenclatorul de stat al medicamentelor” este elaborat și implementat în 87,1% din întreprinderile și instituțiile farmaceutice (situația la 01.01.2010).

2. Pe parcursul perioadei de implementare și exploatare (aa. 2006-2009) au fost înregistrate efecte pozitive ca rezultat al implementării SIA „NSM”: micșorarea volumului pieței farmaceutice tenebre și a numărului de medicamente falsificate depistate pe piața farmaceutică, micșorarea încălcărilor privind absența în farmacii a informației despre calitatea medicamentelor.

3. SIA „NSM” elaborat și implementat posedă un șir de neajunsuri, neconformități și dificultăți de exploatare – fapt ce necesită lichidarea lor și inițierea iterației – 2 privind dezvoltarea acestui sistem.

Propuneri

1. A elabora întregul pachet de documente necesare pentru asigurarea dezvoltării SIA „NSM” (iterația – 2) la un nivel calitativ nou, a le aproba în modul stabilit de lege și a întocmi un plan desfășurat privind dezvoltarea sistemului pe parcursul a 2-3 ani.

2. Este necesar să se asigure funcționalitatea deplină a SIA „NSM” la ambele niveluri. Deciziile-standard trebuie puse pe seama sistemului informațional.

3. La etapa eliberării medicamentului din farmacie, eticheta cu fâșie latentă, după scanare, trebuie să fie radiată din baza de date, ceea ce va asigura evidența personalizată a fiecărui medicament aflat în circulație.

4. A întreprinde măsuri legale pentru a nu admite în continuare monopolizarea lucrărilor de elaborare – implementare – mentenanță – dezvoltare a SIA „NSM”.

5. A crea un mecanism optimal de mentenanță a SIA „NSM” în toate întreprinderile farmaceutice și instituțiile medico-sanitare din țară. Pentru aceasta se propune instituirea pe lângă Ministerul Sănătății a unui centru departamental de tehnologii informaționale cu statut „întreprindere de stat”, care să coordoneze procesele de elaborare, implementare și administrare a diverselor sisteme informaționale automatizate din domeniul ocrotirii sănătății, inclusiv a diverselor sisteme informaționale automatizate din domeniul ocrotirii sănătății SIA „NSM”.

6. Ținând cont de situația economico-financiară precară a farmaciilor sătești cu venit mic și foarte mic, și aplicând măsurile adecvate situației, a stabili ultimul termen de implementare a SIA „NSM” pentru aceste farmacii – 31.12.2010. În această perioadă, a asigura reinstalarea și ajustarea Clasificatoarelor în toate întreprinderile farmaceutice și instituțiile medico-sanitare.

7. A elabora și implementa un set de produse program care ar asigura posibilitatea de a analiza din oficiu situația cu privire la circulația medicamentelor pe piața farmaceutică.

8. În vederea rezolvării problemelor financiare: a argumenta tarife pentru prestarea, la nivel central, a serviciilor cu plată; a elabora proiecte în vederea obținerii mijloacelor financiare pentru dezvoltarea sistemului; a optimiza cheltuielile de întreținere a SIA „NSM”.

Bibliografie selectivă

1. Legea cu privire la activitatea farmaceutică nr. 1456-XII din 25 mai 1993.
2. Hotărârea Guvernului nr. 549 din 07 iunie 2005 cu privire la crearea sistemului informațional automatizat „Nomenclatorul de stat al medicamentelor”.
3. Hotărârea Guvernului nr. 85 din 25 ianuarie 2006 cu privire la implementarea Sistemului informațional automatizat „Nomenclatorul de stat al medicamentelor”.
4. Сафта В.Н., Бортник М.И., Ведеш В.К. и др. Автоматизированная информационная система по защите прв потребителей. В кн. Актуальные проблемы образования и общества, Ярославль, 2008, стр. 190 – 192.
5. Drug Information Systems in Canada : From Theory to practice. www.infoway-inforoute.ca.

Rezumat

În articol se prezintă rezultatele analizei procesului de implementare și funcționare a Sistemului informațional automatizat „Nomenclatorul de stat al medicamentelor” (SIA „NSM”). Sunt descrise tehnologiile informaționale implementate, funcțiile automatizate, rolul etichetelor cu fâșie latente și importanța sistemului pentru protecția consumatorilor de medicamente.

Au fost evidențiate și clasificate problemele privind implementarea și funcționarea SIA „NSM”, elaborate propuneri de îmbunătățire a sistemului.

Summary

The article presents the results of analysis of the implementation process and particular operation of Automated informational system “State Register of medicines” (AIS “SRM”). It describes information technologies implemented, automated functions, the role of latent labels and the importance of the system for protection of medicines consumer.

Were outlined and classified problems concerning the implementation and operation of AIS “SRM” and developed proposals for improvement of the system.

STUDII ȘI SINTEZE

MEDICAMENTELE AUTOHTONE COMBinate – ACTUALITĂȚI ȘI PERSPECTIVE

Boris Parii, dr. hab. în medicină, prof.univ., **Mihai Todiraș**, dr. în medicină, conf. cercet., **Vladimir Valica**, dr. hab. în farmacie, prof. univ., **Liliana Rusnac**, dr. în farmacie, conf. cercet., **Sergiu Parii**, dr. în farmacie, **Pavel Golovin**, cercet. șt. stagiar
Centrul Științific în Domeniul Medicamentului al USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Toate țările din lume își încurajează propria industrie, propriii producători locali pentru a fi competitivi pe piața mondială. Întrebarea fundamentală care apare este ce importanță are locul de producție al unui medicament? E bine sau nu să avem o producție locală? Există oare șansa să fim doar o piață de desfacere pentru industriile plasate în alte locuri?

„Pe termen scurt, locul de producție al unui medicament este de interes pentru stat din punct de vedere fiscal, pentru taxele care sunt generate de activitatea economică respectivă. Pe termen mediu, este de interes pentru locurile de muncă, veniturile și oportunitățile aferente pentru comunitatea regională sau națională. Pe termen lung, locul este de interes pentru cultura și tradiția respectivă, care, combinate cu un management efektiv, generează competitivitate ca în orice sector”, susțin companii de analiză și studii de piață [1, 2].

Evident că producătorii locali nu pot acoperi integral necesitățile pieței farmaceutice. Acest lucru nu se întâmplă nici chiar în țările industrial dezvoltate, precum SUA, Franța, Elveția sau Germania.

Industria farmaceutică autohtonă nu produce medicamente inovatoare de nivel mondial, acestea rămânând în portofoliul țărilor economic avansate din cauza costurilor foarte mari de cercetare-dezvoltare. Astfel, pentru a realiza un medicament cu o entitate chimică nouă, sunt necesari 7-10 ani, la un cost care depășește 100 mln. \$. În contrast, timpul necesar pentru a dezvolta un nou sistem medicamentos, pentru o substanță medicamentoasă existentă, este de 3-5 ani, costul fiind între 10-20 mln. \$ [1].

Un medicament modern trebuie să posede o formă farmaceutică elegantă, stabilă, acceptată de pacient, cu o maximă biodisponibilitate și o doză corectă a substanței medicamentoase active [2].

Obiectivul industriei farmaceutice este de a elabora, a dezvolta, a fabrica și a înregistra cât mai rapid posibil noi medicamente, de calitate, eficiente, inofensive, dar și cu un randament mare.

Medicamentele combinate presupun asocierea într-un singur preparat a doi sau mai mulți agenți cu acțiune terapeutică diferită, în doză fixă. Ele, conținând în sine substanțe active cu diferită acțiune, au o șansă statistică de succes mai mare, deoarece, acționând asupra mai multor mecanisme ce intervin în declanșarea stării patologice, cresc probabilitatea de a obține un răspuns terapeutic sporit. Sunt posibile patru căi de obținere a medicamentelor combinate:

- ✓ asocierea compușilor bine-cunoscuți, deja aprobați/utilizați în combinație;
- ✓ principii bine-cunoscute, incluse pentru prima dată în medicamentul combinat;
- ✓ asocierea unei sau mai multor entități chimice noi cu una sau mai multe substanțe bine-cunoscute;
- ✓ combinație de două sau mai multe entități chimice noi [3].

Aproximativ jumătate din produsele medicamentoase prezente pe piața farmaceutică sunt combinații fixe. Medicamentele combinate posedă o serie de avantaje, astfel, eficiența crescută a efectului terapeutic prin acțiune aditivă sau sinergică oferă o rată mai bună de răspuns, la o parte mai mare din pacienți. Reducerea efectelor secundare, rezultată din utilizarea unor doze mai mici de substanțe active cu reacții adverse diferite, crește tolerabilitatea medicației și complianța pacienților la tratament.

Atenuarea sau anularea mecanismelor de contrareglare declanșate de unele dintre componentele folosite, responsabile de limitarea răspunsului terapeutic la creșterea dozelor, constituie un alt avantaj al terapiei cu medicamente combinate. Asocierea principiilor active cu acțiuni complementare la nivelul organelor țintă poate fi de asemenea benefică.

Dezavantajul combinațiilor fixe rezultă din dificultatea titrării dozelor din fiecare medicament în parte, posibilitatea incompatibilității farmacocinetice și sporirea toxicității.

În cadrul Centrului Științific în Domeniul Medicamentului al Universității de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu” a fost elaborat produsul medicamentos Neamon-Hepa, ce prezintă un medicament combinat din principii active bine-cunoscute, incluse pentru prima dată în combinație – aspartatul de arginină, spironolactona și BioR-ul.

Acest preparat a fost elaborat în scopul prevenirii și/sau profilaxiei encefalopatiei hepatice, cauză principală a comei în afecțiunile hepato-biliare. Acțiunea polifuncțională în domeniul abordat, în perspectiva reducerii concentrației de amoniac în creier, contribuie la diminuarea complicațiilor în ciroza hepatică, astfel acest produs are ca menire anihilarea efectelor nedorite ce apar la pacienții cu ciroză hepatică. Așa dar, Neamon-Hepa poate fi utilizat în terapia complexă a cirozei hepatice, alcalozei metabolice, hiperamoniemiei, afecțiunilor cerebrale însoțite de hipertensiune intracraniană.

Scopul studiului preparatului Neamon-Hepa capsule, elaborat în cadrul Centrului Științific în Domeniul Medicamentului, a fost:

- ✓ Cercetarea acțiunii preparatului Neamon-Hepa în tratamentul hepatitei cronice.

Obiectivele

- ✓ Investigarea acțiunii preparatului Neamon-Hepa administrat cronic la animale sănătoase.
- ✓ Evaluarea efectelor produse de Neamon-Hepa utilizat în tratamentul hepatitei cronice induse de tetraclorura de carbon.

Materiale și metode

Experimentele au fost efectuate pe șoareci de laborator (linia C57/Bl6), masculi cu vârsta de 12 săptămâni și greutatea corporală 27-30 gr, la inițierea studiului.

Administrarea Neamon-Hepa: Pentru tratarea animalelor de laborator s-au folosit capsulele Neamon-Hepa (lot experimental) produse la întreprinderea farmaceutică ICS „Eurofarmaco” SA. Conținutul unei capsule (834 mg) a fost diluat inițial în 4,2 ml etanol (pentru a asigura solubilitatea spironolactonei), apoi adăugat la apa potabilă (2500 ml pentru Neamon-Hepa 100 mg/kg). Doza de Neamon-Hepa administrată a fost calculată reieșind din volumul mediu de apă băută zilnic, care a fost aproximativ 0,3 ml/g masă corporală. Animalele au fost tratate cu Neamon-Hepa în dozele 10, 50 și 100 mg/kg pe tot parcursul experimentului, cu înlocuirea zilnică a lichidului băut.

Modelarea hepatitei toxice și colectarea probelor: Animalele au fost tratate cronic cu CCl_4 (Sigma) 1 ml/kg diluat în volum egal cu ulei de susan (Sigma), administrat subcutanat de 2 ori pe săptămână timp de 3 săptămâni. În ziua a 5-a de la ultima tratare cu CCl_4 animalele au fost sacrificate. Masa corporală a fost monitorizată săptămânal. După decapitare au fost rapid prelevate sângele și ficatul în întregime, care a fost cântărit, divizat în mai multe fragmente, și stocate conform cerințelor protocolare ale parametrilor urmăriți.

Din ser s-au dozat: activitatea AlAT, AsAT, FA și bilirubina totală apreciate cu ajutorul sistemului Beckman Synchron LX (Beckman Coulter, Villepinte, France); LDH apreciată prin metoda Bergmeyer & Bernt.

Rezultate obținute

Efectele remediului Neamon-Hepa la animalele intacte

Pe parcursul tratamentului cu preparatul Neamon-Hepa n-au fost observate schimbări esențiale în comportamentul animalelor și în dinamica greutății corporale. Determinarea greutății ficatului la sacrificare a stabilit că raportul dintre masa ficatului și masa corporală nu diferă la animalele tratate cu Neamon-Hepa de cele netratate. Investigarea nivelului seric al enzimelor citolizei a arătat o ușoară diminuare nesemnificativă a AlAT, AsAT, precum și a fosfatazei alcaline și bilirubinei totale la animalele tratate cu Neamon-Hepa, îndeosebi la cele care au consumat doza 100 mg/kg. Totodată, s-a constatat că preparatul nu modifică concentrațiile serice ale colesterolului și lactatdehidrogenazei.

Efectele Neamon-Hepa în tratamentul hepatitei toxice

Tratamentul cu Neamon-Hepa a redus din declinul masei corporale, atestându-se o creștere semnificativă a greutatei corporale, care a fost în corelație directă cu doza aplicată de Neamon-Hepa. Totodată, s-a constatat o diminuare progresivă a masei ficatului, fapt ce a determinat ca în lotul tratat cu Neamon-Hepa 100 mg/kg, comparativ cu lotul intoxicat, care nu a consumat Neamon-Hepa, să se reducă aproximativ de 2 ori indicele ficat/masa corporală. În serul prelevat de la animalele care au fost tratate cu doza maximală de Neamon-Hepa a scăzut de 2 ori nivelul bilirubinei totale, s-a redus de circa 2 ori activitatea enzimelor citolizei AlAT și AsAT. Simultan, Neamon-Hepa 100 mg/kg a diminuat cu 35% activitatea fosfatazei alcaline, lactatdehidrogenazei cu 45% și nivelul colesterolului seric cu circa 30%.

Discuții și concluzii

Studiul nostru a urmărit investigarea acțiunii produsului Neamon-Hepa administrat pe o perioadă mai îndelungată, atât pe animale intacte, cât și în condițiile alterării cronice a ficatului.

În experimentele noastre, întrebuintarea preparatului Neamon-Hepa timp de 25 de zile nu a cauzat afecțiuni cu repercusiuni vizibile în dinamica greutatei corporale și în starea funcțională a ficatului. Totodată, administrarea preparatului la animalele cu afectarea cronică a ficatului a redus semnificativ declinul masei corporale, a diminuat substanțial hepatomegalia și a ameliorat starea funcțională a ficatului, exprimată prin reducerea bilirubinei totale, AlAT, AsAT, fosfatazei alcaline, lactatdehidrogenazei și colesterolului seric. Aceste beneficii pot fi atribuite tuturor elementelor preparatului autohton Neamon-Hepa, care are la bază aspartatul de arginină, spironolactona și BioR-ul.

Proprietățile farmacologice ale acestei combinații se manifestă în felul următor:

✓ Aspartatul de arginină stimulează metabolismul celular, metabolismul ureei, contribuie la neutralizarea și eliminarea amoniacului, stimulează eliminarea hormonului de creștere din hipofiză; reglează nivelul zahărului în sânge și reduce acidoza lactică, determinată de efortul muscular, transferă metabolismul pe calea aerobă; manifestă acțiune nootropă și anti-amnezică, preîntâmpină modificările metabolice ale aminoacizilor mediatori, crește fosforilarea unui șir de proteine în SNC. Componentul aspartat normalizează procesele reglării nervoase. Arginina folosită ca tratament naturist este un excepțional protector și regenerat hepatic și participă cu rezultate excepționale în boli de ficat: hepatita virală, hepatita cronică, hepatita alcoolică, steatoza hepatică, ciroza hepatică, cancer hepatic. Infuzia L-argininei îmbunătățește diureza și natriureza la pacienții cu ciroză hepatică acompaniată cu ascită [4] și are o contribuție benefică în diminuarea hipertensiunii portale [5].

✓ BioR-ul este un preparat obținut prin extragere și fracționare din biomasa tulpinei algei cianofite *Spirulina platensis* (Nordst) Geitl. Posedă un spectru larg de acțiune: citoprotectoare, regeneratoare, hepatoprotectoare, antiinflamatoare, hipolipemiantă, imunomodulatoare, antivirală. Manifestă acțiune antioxidantă și de stabilizare a membranelor celulare și lisosomale, prin normalizarea metabolismului glutationului și menținerea la un nivel optim a echilibrului dintre sistemele de oxidare peroxidică a lipidelor și cel antioxidant. Prezența în componența lui a aminoacizilor, oligopeptidelor și a microelementelor Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr etc. stimulează procesele de regenerare a țesuturilor și influențează pozitiv asupra imunității celulare și humorale. Într-un studiu recent a fost investigată eficacitatea remediei BioR în tratamentul encefalopatiei hepatice de gradul II în ciroza hepatică virală C. Administrarea BioR-ului a contribuit la ameliorarea semnificativă a tabloului clinic: dispariția tremorului, accelerarea gândirii, dispariția apatiei și bulemiei, restabilirea ritmicității somnului. S-a atestat o îmbunătățire evidentă a nivelului aminoacizilor investigați, inclusiv a componentelor ciclului ornitinic. BioR-ul a contribuit la ameliorarea testelor biochimice și a traseului ECG [6].

✓ Spironolactona blochează competitiv cuplarea aldosteronului cu receptorul său citoplasmatic în porțiunea distală a nefronului, scade reabsorbția ionilor de sodiu și manifestă acțiune economisitoare de potasiu. Este stabilită contribuția benefică a spironolactonei în tratamentul ascitei din ciroza hepatică [7].

Medicamentul combinat Neamon-Hepa, capsule, se propune ca adjuvant în terapia complexă a cirozei hepatice, alcalozei metabolice, hiperamoniemiei, afecțiunilor cerebrale însoțite de hipertensiune intracraniană, cu scopul prevenirii și/sau profilaxiei encefalopatiei hepatice – cauză principală a comei în afecțiunile hepato-biliare.

În prezent, în proces de elaborare în cadrul Centrului Științific în Domeniul Medicamentului de pe lângă Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” se află un șir de preparate combinate Neamon sașete, Kaliumcel comprimate masticabile.

Bibliografie selectivă

1. Sorin Leucuța. Tehnologie farmaceutică industrială, Ed. Dacia, 2000.
2. Iuliana Popovici, Dumitru Lupuleasa. Tehnologie farmaceutică, vol. I, Ed. Polirom, Colecția BIOS, Iași, 1997.
3. Parii B., Rusnac L., Valica V., Parii S. Some directions of pharmaceutical industry development in the Republic of Moldova. Curierul medical. 2009, Nr.2 (308), pp. 57-62.
4. Tajiri K, Miyakawa H, Izumi N, et al. Systemic hypotension and diuresis by L-arginine in cirrhotic patients with ascites: role of nitric oxide. Hepatology. 1995; 22(5): 1430-5.
5. Kakumitsu S, Shijo H, Yokoyama M, et al. Effects of L-arginine on the systemic, mesenteric, and hepatic circulation in patients with cirrhosis. Hepatology. 1998; 27(2): 377-82.
6. Condrățchi Ludmila. Modificările clinico-metabolice și corecția lor la pacienții cu encefalopatie în ciroza hepatică. Teză de doctor în medicină, Chișinău 2009. 109p.
7. Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. J Hepatol 2003; 39: 187-92.

Rezumat

Produsul medicamentos combinat autohton Neamon-Hepa, capsule, a demonstrat efect hepatoprotector pronunțat asupra șoarecilor tratați cu CCl₄. Administrarea remediei Neamon-Hepa a redus semnificativ declinul masei corporale, a diminuat substanțial hepatomegalia și a ameliorat starea funcțională a ficatului exprimată prin reducerea bilirubinei totale, alaninaminotransferazei aspartataminotransferazei, fosfatazei alcaline, lactatdehidrogenazei și colesterolului seric. În cadrul Centrului Științific în Domeniul Medicamentului a fost inițiată elaborarea produselor medicamentoase combinate noi Neamon sașete și Kaliumcell comprimate masticabile.

Summary

The new domestic drug Neamon-Hepa capsules was shown to exhibit potent hepatoprotective effects in mice treated with CCl₄. So, Neamon-Hepa treatment produced a normalizing effect on body weight and liver/body weight ratio, significantly lowering alanine and aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, total bilirubin, lactatdehidrogenase activity and serum cholesterol level. The Scientific Center of Medicines got under way with elaboration of new fixed combination drugs Neamon sachets and Kaliumcell chewable tablets.

EVALUAREA BIOFARMACEUTICĂ ȘI FARMACOCINETICĂ A MEDICAMENTELOR

Eugen Diug, dr. hab. în farmacie, prof. univ., **Diana Guranda**, dr. în farmacie, conf. univ.,
Octavian Diug, dr. în farmacie, cercet. șt., **Cristina Ciobanu**, masterandă,
USMF „Nicolae Testemițanu“

Progresele din domeniul *Farmacologiei* și, în special, cele de *Farmacocinetică* și *Farmacodinamie* au contribuit la apariția și dezvoltarea unei noi științe farmaceutice – **Biofarmacia**, care, la rândul ei, a determinat evoluția *Tehnologiei farmaceutice* și sporirea exigențelor ce se impun în realizarea calității unui medicament, prin introducerea unui nou parametru, cum ar fi **biodisponibilitatea** substanței medicamentoase din forma sau din sistemul farmaceutic în care a fost încorporată [5, 8].

Astfel, obiectivele majore ale formulării medicamentelor țin de asigurarea unui profil optim al eliberării substanței medicamentoase și transportul acesteia, **nemodificate**, la locul acțiunii sale farmacologice.

Eficacitatea terapeutică a unui medicament este demonstrată prin interacțiunea substanței me-

dicamentoase cu receptorii biologici specifici, evaluată prin *screening* farmacologic, clinic și prin testul biologic de control – determinarea biodisponibilității.

Biofarmacia se ocupă de stabilirea relațiilor dintre proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase și cele ale formelor sau sistemelor farmaceutice, pe de o parte, și efectele observate, pe de altă parte, precum și de studiul factorilor fiziologici susceptibili de a modifica efectul terapeutic.

Indiferent de calea de administrare, între momentul administrării medicamentului și cel al acțiunii efectului terapeutic, substanța medicamentoasă trebuie să străbată o serie de etape, grupate în **trei faze** distincte: **farmaceutică**, **farmacocinetică** și **farmacodinamică**, desemnate clasic sub numele de *transformare* – un proces dinamic, care conduce la efectul terapeutic [15].

Principiile de bază ale biofarmaciei și farmacocineticii cunosc o răspândire largă în cercetarea farmaceutică legată de formularea medicamentului pe principii biofarmaceutice, precum și medicale, în vederea utilizării raționale a medicamentului [5, 8, 10, 11].

În procesul optimizării formulării medicamentelor, destinate administrării pe cale orală, tot mai pe larg este folosit sistemul biofarmaceutic de clasificare a substanțelor medicamentoase (SBFC) propus de Amidon G.L (1995) și acceptat de FDA USA [1].

SBFC exprimă relația dintre solubilitatea substanței medicamentoase și permeabilitatea membranelor traectului gastrointestinal, stabilind concomitent relațiile posibile ale datelor *in vitro/in vivo* (CIVIV) (*tab. 1*).

Tabelul 1

Clasele de substanțe medicamentoase conform SBFC

Clasa	Solubilitate	Permeabilitate	Corelări <i>in vitro/in vivo</i> (CIVIV)
I	Mare	Înaltă	Corelare de așteptat dacă $VD < VEG$
II	Mică	Înaltă	Corelare de așteptat dacă $VD \text{ in vitro} = VD \text{ in vivo}$ (cu excepția cazului când doza este foarte mică)
III	Mare	Joasă	Corelare slabă sau lipsa acesteia (permeabilitatea este determinată de viteza de absorbție)
IV	Mică	Joasă	Corelarea așteptată este limitată sau lipsește
<i>VD – viteza de dizolvare (solubilizare); VEG – viteza de evacuare gastrică</i>			

Clasa I. Substanța medicamentoasă se absoarbe bine. Etapa limitantă de viteză este dizolvarea SM sau evacuarea gastrică, dacă dizolvarea este rapidă. Exigența principală cere ca substanța medicamentoasă să se dizolve 85% din forma farmaceutică, în cel puțin 15 minute. *Exemple:* verapamil, teofilină, ketoprofen, metoprolol, L-DOPA etc.

Clasa II. Dizolvarea *in vivo* constituie etapa limitantă de viteză și absorbția este mai mică decât la substanțele din clasa I. Este important mediul de dizolvare (pH).

Exemple: grizeofulvină, ciclosporină, naproxen, carbamazepină, cimetidină, ranitidină etc.

Clasa III. Permeabilitatea intestinală este etapa limitantă de viteză a absorbției. Viteza și mărirea absorbției sunt date de variabilitatea tranzitului intestinal, conținutul luminal și permeabilitatea membranei intestinale. *Exemple:* captopril, atenolol, enalaprilat etc.

Clasa IV. Prezintă probleme însemnate la administrarea orală. *Exemple:* mebendazol, neomicină, furosemid, hidroclortiazidă etc.

Evaluarea **solubilității** în cadrul SBFC este prezentată în *tabelul 2*.

Tabelul 2

Clasificarea substanțelor medicamentoase conform gradului de solubilitate

Solubilitatea	Valorile pH = 1–8	Volumul de soluție
Mare	Toate valorile pH	< 250 ml
Medie	Oricare valoare de pH	< 250 ml
Mică	Nici o valoare de pH	>250 ml

Unele substanțe medicamentoase, a căror solubilitate depinde de valoarea pH-ului, se pot regăsi la limita acestor clase (ketoconazol, piroxicam etc.). De obicei, clasa intermediară este reprezentată de compușii cu valori ale pKa în intervalul de variație a pH-ului fiziologic în traiectul gastrointestinal (pH = 1,0 – 8,0).

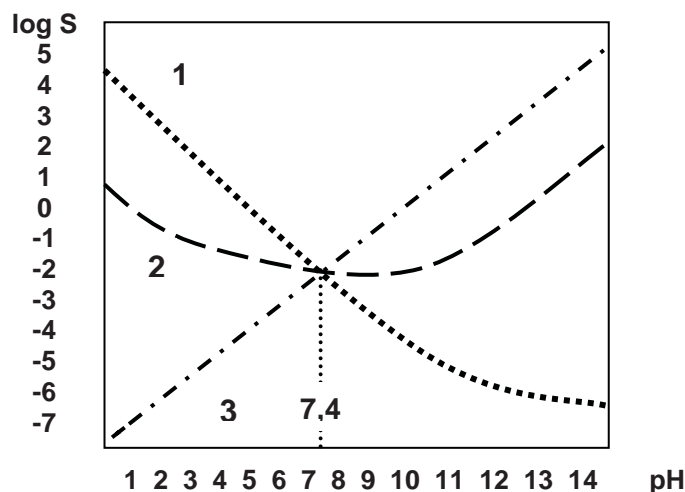


Figura 1. Dependența solubilității SM cu diferite molecule chimice în funcție de pH:
1 – SM cu caracter bazic; 2 – SM amfotere; 3 – SM cu caracter acid (după Cimpan G. și Box K., 2001)

De regulă, moleculele de SM, cu valori ridicate ale Log P, sunt greu solubile în apă, însă condiția principală pentru absorbție este ca SM să fie dizolvată la locul de absorbție. Moleculele de SM cu diferit caracter: acid bazic sau amfoter au aceeași solubilitate la valoarea pH= 7,4, pe când la diverse valori ale pH-ului au profiluri diferite de solubilitate (fig. 1).

Permeabilitatea unei substanțe medicamentoase prin membranele gastro-intestinale, în majoritatea cazurilor, este direct dependentă de LogP, adică de coeficientul de partiție lipide/apă. Mecanismul principal de absorbție este reprezentat de difuzia pasivă datorate caracterului preponderent lipidic al membranelor celulare. Coeficientul de partiție octanol/apă reprezintă o măsură termodinamică a balanței lipofil/hidrofile și poate fi determinat experimental. Distribuția unei substanțe medicamentoase în n-octanol simulează eficient difuzia pasivă prin membranele celulare (partea lipidică). Coeficientul de partiție lipide/apă se determină experimental, la o valoare a pH-ului soluției apoase în care substanța medicamentoasă se află în stare neionizată și se notează ClogP (partiție).

În cercetările experimentale calculul atomilor lipofilici și hidrofilici poate varia pentru fiecare din ei până la 73%, necesitând aplicarea *corecției Moriguchi*, iar valoarea obținută se notează cu MlogP. Coeficienții respectivi constituie măsura lipofiliei substanțelor medicamentoase. Acest factor structural major determină biodisponibilitatea substanței active, farmacocinetica și intensitatea răspunsului biologic la acțiunea ei. La unele grupări lipofile, valoarea LogP scade în ordinea: **naftil>fenil>propil>etil>metil>H**. În cazul moleculelor polare mici și relativ insolubile, procesul de absorbție presupune traversarea porilor membranari [3, 7, 14, 16].

Pentru o biodisponibilitate bună se cer anumite valori limită pentru principalele date structurale moleculare [9, 13, 21]:

- aria suprafeței polare $\leq 140 \text{ \AA}^2$;
- numărul total al legăturilor de rotație (flexibilitate moleculară), maximum 10.

Micșorarea ariei suprafeței polare a moleculei (N; O; H atașat la N sau O) duce la creșterea permeabilității și are o corelare mai bună decât lipofilia (fig. 2).

Creșterea numărului total al legăturilor de rotație peste valoarea 10 poate influența negativ permeabilitatea (absorbția se micșorează).

În cercetarea biofarmaceutică un rol important îl are identificarea și evaluarea proprietăților moleculare care limitează biodisponibilitatea medicamentelor administrate pe cale orală. În acest domeniu drept călăuză poate servi *regula lui LIPINSKI* sau „*regula celor 5*” (tab.3).

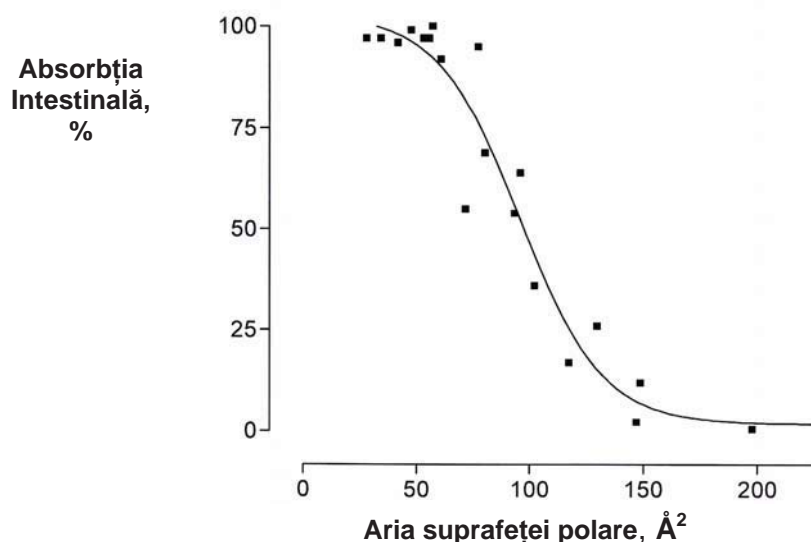


Figura 2. Dependenta absorbtiei intestinale de aria suprafetei polare a moleculei (după Palm, K. et al. 1997)

Pentru prima dată această regulă a fost formulată de către Christopher A. Lipinski în 1997 (*Exploratory Medicinal Sciences Department at the Pfizer Global Research and Development Groton Laboratories, Connecticut USA*) [9].

Pentru o bună biodisponibilitate (absorbție și permeabilitate) a substanțelor medicamentoase, datele structurale moleculare trebuie să se încadreze în următoarele limite:

- nu mai mult de 5 donori de hidrogen (atomi de N sau O cu unu sau mai mulți atomi de H);
- nu mai mulți de 10 acceptori de hidrogen (atomi de N sau O);
- masa moleculară sub 500 Da;
- ClogP < 5 sau MlogP < 4,15 (Moriguchi).

Tabelul 3

Gradul de absorbție și permeabilitate a SM conform regulii Lipinski

Scorul = numărul de parametri (în afară de 4) care satisfac „regula celor 5”	Precizarea proprietăților de absorbție și permeabilitate
4	bună
3	nedeterminat
2	nedeterminat
1	nedeterminat
0	slabă

O măsură a capacității de traversare a celulelor membranare de SM este coeficientul de partiție octanol/apă. Această măsură se caracterizează prin două valori: **LogP** – capacitatea de partiție a formelor neionizate și **LogD** – capacitatea de distribuție la diferite valori ale pH (diferite lichide biologice ale organismului), atunci când faza apoasă reprezintă o soluție tampon cu un anumit pH (forme ionizate + forme neionizate). În aceste cazuri, există următoarea dependență (1) [6, 12, 17, 19]:

$$\text{LogD} = \text{LogP} - \text{Log} (1 + 10^{(\text{pH} - \text{pKa})}) \quad (1)$$

Pentru o traversare benefică a barierelor membranare valoarea Log D trebuie să fie mare (de la 1,5 la 3,5). La administrarea pe cale orală (valoarea medie a pH = 6,5), pKa pentru medicamentele cu caracter acid trebuie să fie < 4,5, iar pentru cele cu caracter bazic > 8,5.

Din figura 3 se observă că lipofilitatea, exprimată prin valoarea LogD la pH=7,4, este aceeași atât pentru SM cu caracter acid, cât și pentru cele cu caracter bazic și, apare foarte diferită la mai multe valori ale pH-ului. Acest moment este foarte important în evaluarea biodisponibilității SM, deoarece moleculele lipofile (valori mari ale LogP) traversează mai ușor membranele biologice [19, 22].

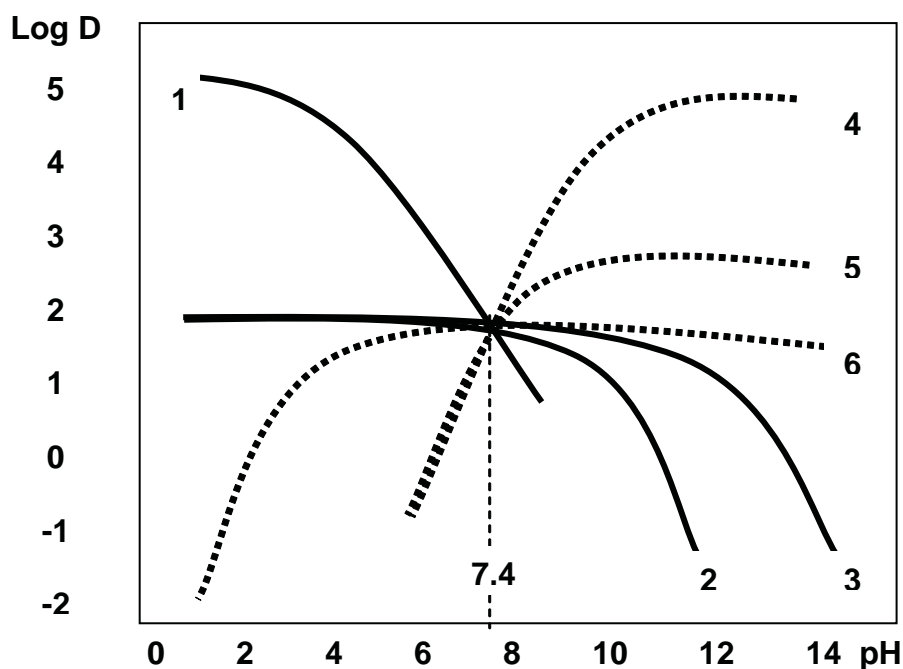


Figura 3. Dependența lipofilității (log D) de pH pentru unele SM cu caracter acid: 1 – Diclofenac (pKa=3,99); 2 – Fenobarbital (pKa=7,43); 3 – Nifuroxim (pKa= 10,56); cu caracter bazic: 4 – Dezipramin (pKa=10,14); 5 – Difenhidramin (pKa=8,26); 6 – Triamteren (pKa=3,92). (după Cimpan G., Box K., 2001)

Potențialul de absorbție (PA) pentru o SM poate fi calculat conform relației [18] (2):

$$PA = \log \left[P \times F_{neion.} \times \frac{S \times V_L}{D_0} \right], \text{ în care:}$$

P – coeficientul de partiție octanol/apă;
F_{neion.} – fracția neionizată a SM la pH = 6,5;
S – solubilitatea la pH = 6,5;
V_L – volumul luminal (≈ 250 mL);
D₀ – doza administrată

Conceptul de absorbție maximă a dozei SM, administrată pe cale orală poate fi exprimată prin relația (3) [4].

Pentru o formulare cu o permeabilitate medie și doza de la 1 la 10 mg /kg, solubilitatea trebuie să fie de la 52 la 520 μg/mL la o valoare a pH-ului = 6,5.

$$DMA = S \times K_a \times VAIS \times TTIS, \text{ în care:}$$

DMA – doza maximă absorbabilă;
S – solubilitatea (termodinamică sau de echilibru);
 mg · mL⁻¹ la pH = 6,5;
K_a – constanta de viteză a absorbției;
VAIS – volumul de apă al intestinului subțire (≈ 250 mL);
TTIS – timpul de tranzit al intestinului subțire (≈ 270 min);

Datele structural-moleculare ale unor medicamente [9]

Denumirea medicamentului	Masa moleculară (Da)	MLogP	Suma donozilor de protoni (OH + NH)	Suma acceptozilor de protoni (N + O)
Acid valproic	144,22	2,06	1	2
Aciclovir	225,21	-0,09	4	8
Aspirină	180,16	1,70	1	4
Atenolol	266,34	0,92	4	5
Captopril	217,29	0,64	1	4
Carbamazepină	236,28	3,53	2	3
Cloramfenicol	323,14	1,23	3	7
Cimetidină	252,34	0,82	3	6
Clonidină	230,10	3,47	2	3
Diazepam	284,75	3,36	0	3
Diclofenac sodic	296,15	3,99	2	3
Enalapril maleat	376,46	1,64	2	7
Furosemid	330,75	0,95	4	7
Hidroclortiazid	297,74	-1,08	4	7
Ibuprofen	206,29	3,23	1	2
Ketaconazol	380,92	4,45	0	1
Ketroprofen	254,29	3,37	1	3
Lisinopril	405,50	1,11	5	8
Omeprazol	267,25	-4,38	2	9
Piroxicam	331,35	0,00	2	7
Propranolol HCl	259,35	2,53	2	3
Ranitidină HCl	314,41	0,66	2	7

Este necesar de accentuat că circa 60-70% în moleculele substanțelor medicamentoase conțin grupe ionizabile, în rezultat solubilitatea, lipofilitatea și permeabilitatea acestor molecule fiind pH dependente [3].

În *tabelul 4* este prezentată lista unor medicamente cu informația referitoare la principalele date structural-moleculare. Conform regulii lui Lipinski, toate aceste medicamente se încadrează în limitele admise și, fiind administrate în forme farmaceutice orale, nu ar prezenta probleme de absorbție și permeabilitate intestinală.

Medicamente cu probleme de absorbție și permeabilitate intestinală conform regulii Lipinski C.A. [9]

Denumirea medicamentului	Masa moleculară (Da)	MLogP	Suma donozilor de protoni (OH + NH)	Suma acceptozilor de protoni (N + O)
Amlodipină	408,90	4,15	3	10
Azitromicină	749,00	0,14	5	14
Ciclosporină	1202,64	-0,32	5	23
Doxorubicină	543,53	-1,33	7	12
Eritromicină	733,95	-0,14	5	14
Itraconazol	705,65	5,53	0	12
Metotrexat	454,45	1,60	7	13
Vinblastin	811,00	2,96	3	13

Datele structural-moleculare ale medicamentelor din *tabelul 5* nu corespund regulii lui Lipinski,

deoarece masa lor moleculară depășește 500 Da, iar numărul total al donatorilor și acceptorilor de protoni este mai mare de 12. Aceste medicamente, fiind administrate pe cale orală, vor avea o biodisponibilitate și efect terapeutic scăzut. Doar calea parenterală poate fi cea mai optimă.

Astfel, putem concluziona că, pentru o preformulare și formulare corectă a medicamentelor, este necesar să cunoaștem datele structural-moleculare ale substanțelor medicamentoase: masa moleculară; aria suprafeței polare; numărul total al legăturilor de rotație; suma donatorilor și acceptorilor de protoni. La fel este importantă și cunoașterea parametrilor biofarmaceutici: capacitatea de partiție a formelor neionizate (LogP); capacitatea de distribuție la diferite valori ale pH (LogD); solubilitatea (LogS); constanta de ionizare (pKa).

Bibliografie selectivă

1. Amidon G.L., Lennernas H., Shah V.P., Crison J.R., A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharm. Res.*, 1995, Vol. 12., no. 3, p. 413 – 420.
2. Cimpan G., Box K., Measurement of Physicochemical Parameters ADMET- turning chemicals into drugs. *Nature-Biotechnology*, 2001, 19, p. 722-726.
3. Comer J., Tam K., Lipophilicity Profiles: Theory and Measurement, in *Pharmacokinetic Optimization in Drug Research: Biological, Physicochemical and Computational Strategies*, E: Testa, B.; van de Waterbeemd, H.; Folkers, G.; Guy, R.; VHCA: Zurich, 2001, p. 275-304.
4. Curatolo W. Physical chemical properties of oral drug candidates in the discovery and exploratory development settings. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 1998, Vol. 1, No. 9, p. 387 – 393.
5. Diug Eugen, Diana Guranda. Biofarmacie și farmacocinetică, ed. “Universul”, Chișinău, 2009, 143 p.
6. Gilbert S., Banker C.R. Rhodes., *Modern pharmaceuticals*. 3rd ed., New York: Marcel Dekker, cop. 1996.
7. Leucuța S. Farmacocinetica în terapia medicamentoasă – București. Ed. Medicală, 1989, 272 p.
8. Leucuța S.E. Biofarmacie și farmacocinetică, ed. Dacia, Cluj-Napoca, 2002, 304 p.
9. Lipinski, C. A. et al. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 1997, 23, p. 3-25.
10. Mircioiu Constantin, Miron Dalia, Flavian Rădulescu, Ghiciuc Cristina, Mircioiu Ion. Elemente de biofarmacie și farmacocinetică, Vol.1, Fundamente. Editura Universitară Carol Davila, București, 2008, 190 p.
11. Mircioiu Constantin, Miron Dalia, Flavian Rădulescu, Mircioiu Ion, Anuța Valentina. Elemente de biofarmacie și farmacocinetică, Vol.2, Evaluări comparative și corelări. Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2008, 136 p.
12. Moisescu Ștefan. Chimie fizică. Sisteme farmaceutice. Ed. Univ., „Carol Davila”, București, 2003, p. 104 – 116.
13. Palm, K. et al. Polar Molecular Surface Properties Predict the Intestinal Absorption of Drugs in Humans. *Pharm. Res.* 1997, 14, p. 568-571.
14. Popovici A., Ban I., Tekes. Et. Bazele teoretice ale Tehnologiei farmaceutice, Capitolul 3. Evaluarea biofarmaceutică a formelor farmaceutice, Ed. „Mirton” ,Timișoara, 1998, p. 132 – 219.
15. Popovici Iu., Lupuleasa D., Tehnologie farmaceutică (tratat), vol.1, Ed. „Polirom”, Iași, 2001, p.157 – 207.
16. REMINGTON: The Science and Practice of Pharmacie. Chairman of the Editorial Board and Editor ALFONSO R.GENNARO. Copyright 2000, by University of the Sciences in Philadelphia, USA. Twentieth Edition. Part. 6., p.1053 – 1182.
17. Ritschel W. A., Kearns. G. L. Handbook of basic pharmacokinetics: including clinical applications., 5th ed., Washington: American Pharmaceutical Association, cop. 1999.
18. Sanghvi T., Nina Ni., Yalkovsky S.H. A Simple Modified Absorbtion Potential. *Pharmaceutical Research*, 2001, Vol. 18, no. 12, p. 1794-1796.
19. Sarfaraz K. Niazi, Handbook of Bioequivalence Testing, 2007, 550 pp.
20. Shargel Leon, Yu A.B.C. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. 4th ed. – Stamford, 1999
21. Veber D. F., et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.*, 2002, vol.45, no.12, p. 2615–2623.
22. Welling P.G. Pharmacokinetics: Processes, mathematics and applications, ACS, 1997.

Rezumat

Pentru o preformulare și formulare corectă a medicamentelor este necesar să cunoaștem datele structural-moleculare ale substanțelor medicamentoase: masa moleculară; aria suprafeței polare; numărul total al legăturilor de rotație; suma donatorilor și acceptorilor de protoni. La fel este important și cunoașterea parametrilor biofarmaceutici: capacitatea de partiție a formelor neionizate (LogP); capacitatea de distribuție la diferite valori ale pH (LogD); solubilitatea (LogS) și constanta de ionizare (pKa).

Summary

For correct formulation of the drugs, the structural-molecular properties of the substances, such as molecular weight, polar surface area, total number of the rotate bound, total number of the donor and acceptor of protons are needed to be known. As well the biopharmaceutical parameters: partition coefficient octanol/water (LogP); distribution coefficient (LogD); solubility (LogS) and ionization constant (pKa) which are also very important.

EFFECTUL ANTIBACTERIAN ȘI ANTIFUNGIC AL UNOR COMPUȘI NOI

Viorel Prisacari¹, dr.hab. în medicină, prof.univ., **Svetlana Buraciov**¹, dr. în medicină, conf. cercetător, **Victor Țapcov**², dr. în chimie, conf. univ., **Aurelian Gulea**², dr.hab. în chimie, prof. univ., membru corespondent al AȘM
USMF „Nicolae Testemițanu”¹, Universitatea de Stat din Moldova

Actualitatea

Achiziționarea rezistenței agenților patogeni față de sulfanilamide și antibiotice tradiționale, prețurile înalte la remediile importate dictează necesitatea elaborării preparatelor antibacteriene noi autohtone cu activitate pronunțată și toxicitate joasă și, totodată, accesibile pentru populație [2,8,9,17].

În acest scop, în laboratorul „Infecții intraspitalești” al USMF „Nicolae Testemițanu” pe parcursul anilor au fost investigate mai multe substanțe originale cu activitate antibacteriană și antifungică pronunțată, sintetizate la catedra de chimie anorganică și fizică a USM, care pot găsi aplicare în medicină și veterinarie în calitate de preparate antibacteriene și antifungice.

Material și metode

Au fost cercetate proprietățile antibacteriene, antifungice și toxice (LD_{50}) ale compușilor coordinați de Co, Ni, Zn, Fe cu baze Schiff și ale unor compuși organici noi de tipul sulfanilamidelor (etazol, streptocida, sulfadimezina, sulfacil Na) etc.

Cercetarea proprietăților antibacteriene ale compușilor noi s-a efectuat prin metoda diluărilor în serie în mediul nutritiv lichid (bulion peptonat din carne 2%; pentru streptococi – în bulion zaharat și bulion pentru streptococi) [12]. Substanța cercetată inițial a fost dizolvată în dimetilforamidă în concentrație de 10 mg/ml, iar diluțiile ulterioare, până la concentrațiile necesare, au fost efectuate în bulion. În calitate de culturi de referință au fost folosite microorganismele grampozitive și gramnegative: *Staphylococcus aureus* (Wood-46, Smith, 209-P), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus* grupei A și G, *Enterococcus faecalis*, *Escherihia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, obținute de la Centrul Național Științifico Practic de Medicină Preventivă din R. Moldova. Proprietățile antimicotice au fost cercetate în bulion Saburo pe tulpini de laborator *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* și *Penicillium*.

Evaluarea rezultatelor s-a efectuat vizual. Activitatea bacteriostatică a fost apreciată în cazul lipsei creșterii microorganismelor în mediul nutritiv lichid, iar activitatea bactericidă a fost apreciată în baza lipsei creșterii microorganismelor după însămânțarea repetată pe mediul nutritiv solid – geloză peptonată din carne cu termostatare ulterioară timp de 24 ore. Pentru levuri și micelii evaluarea rezultatelor s-a efectuat pe geloză Saburo peste 7 și 14 zile de incubare.

Studiul toxicității acute (LD_{50}) a compușilor a fost efectuat conform recomandărilor metodice privind studierea toxicității generale a remediilor farmaceutice (11), precum și conform metodei M.Mașcovschi [12] pe șobolani albi, prin introducerea în stomac a substanțelor cercetate în soluție apoasă. Calcularea toxicității (LD_{50}) a fost efectuată după metoda Prozorovski [14].

Rezultate și discuții

În funcție de analogul structural, compușii investigați au fost repartizați în câteva grupe.

Clasa sulfanilamidelor

Compușii investigați sunt solubili în apă, manifestă toxicitate joasă și activitate bactericidă înaltă față de un spectru larg de microorganisme grampozitive și gramnegative, spre deosebire de sulfanilamidele tradiționale care manifestă numai activitate bacteriostatică.

1. *Salicilidentiosemicarbazidați de cupru (II), care conțin sulfanilamide*

Rezultatele studiului activității antibacteriene a complecșilor coordinativi I-XI sunt prezentate în *tabelul 1*, din care se vede că acești compuși posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,0009 – 2000 $\mu\text{g/ml}$ față de diverse specii de microorganisme grampozitive și gramnegative. Pentru comparație în același tabel sunt prezentate activitatea antimicrobiană caracteristică celor mai apropiate sulfanilamide tradiționale (Sf) și analogilor structurali (AS) ai compușilor noi cu cea mai înaltă activitate dintre substanțele din șirul tiosemicarbazonic.

S-a stabilit, că complecșii studiați manifestă o activitate antimicrobiană față de majoritatea microorganismelor la nivelul analogilor structurali, iar în cazul tulpinelor grampozitive activitatea bacteriostatică și bactericidă este de 2 – 160 ori mai înaltă, în comparație cu cea a analogului structural.

Menționăm faptul, că acești compuși sunt mai activi față de microorganismele din genul *Staphylococcus* și *Streptococcus*. Concentrația minimă de inhibiție se află la nivelul de 0,0009-0,97 $\mu\text{g/ml}$, iar concentrația minimă bactericidă – 0,0009-1,56 $\mu\text{g/ml}$ în comparație cu prototipul – grupa sulfanilamidelor, activitatea bactericidă a căroră se află la nivel $\geq 4000 \mu\text{g/ml}$. Așadar, compușii sintetizați sunt mult mai activi, decât sulfanilamidele, utilizate pe larg în practica medicală.

Toxicitatea (LD_{50}) complecșilor studiați este cel puțin de 3 ori mai joasă decât a analogului structural și constituie $\geq 4250 \text{ mg/kg}$, deci fac parte din clasa complecșilor cu toxicitate joasă.

2. *Naftalidentiosemicarbazidați de cupru (II), care conțin sulfanilamide*

Compușii din această grupă se referă la complecși interni de cupru biologic activi din clasa tiosemicarbazidaților a metalelor de tranziție.

Compușii noi posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,00012-2000 $\mu\text{g/ml}$ față de bacteriile grampozitive, și gramnegative (*tab. 2*). În același tabel sunt prezentate rezultatele activității antimicrobiene caracteristice prototipului și analogilor structurali ai compușilor investigați, care manifestă una din cele mai înalte activități dintre substanțele din șirul tiosemicarbazonic, cunoscute în literatură. Datele experimentale obținute demonstrează, că compușii I-IX manifestă o activitate antimicrobiană față de majoritatea microorganismelor la nivelul prototipului, iar în cazul tulpinelor gram- pozitive manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă de 16-160 ori mai înaltă în comparație cu cea a analogului lor structural și mai bine de 256 ori – în comparație cu sulfanilamidele cunoscute.

Față de microorganismele gramnegative activitatea bacteriostatică și bactericidă se află la nivel de 1000-2000 $\mu\text{g/ml}$, ce este de 2-4 ori mai înaltă în comparație cu sulfanilamidele tradiționale. Din rezultatele obținute rezultă, că asupra activității antimicrobiene ale compusului influențează natura liganzilor și se modifică în modul următor: $H_2L > H_2L^1$, $Sdm \geq Etz \geq Nor > Sfc \geq Str$.

Toxicitatea (LD_{50}) celui mai activ reprezentant al compușilor declarați (IV) cel puțin de 3 ori este mai mică decât prototipul și constituie 4750 mg/kg , deci, face parte din clasa compușilor cu toxicitate joasă.

Grupa sulfanilamidelor 1. Doza minimă de inhibare (DMI, µg/ml), concentrația bactericidă minimă (CBM, µg/ml) a compușilor față de microorganismele grampozitive și gramnegative și toxicitatea (LD₅₀ mg/kg)

Specia microorganismelor	Tipul acțiunii	Sf	AS	Salicilidentiosemicarbazați de cupru (II), care conțin sulfanilamide										
				I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
Staphylococcus aureus	DMI	>4000	0,145	0,015	0,0018	0,0075	0,03	0,24	0,0037	0,06	0,06	0,00012	0,19	0,06
	CBM	>4000	0,145	0,015	0,0018	0,015	0,03	0,24	0,0037	0,06	0,12	0,00012	1,56	0,06
Wood-46	DMI	>4000	0,29	0,015	0,015	0,015	0,03	0,12	0,015	0,06	0,06	0,0076	0,78	0,06
	CBM	>4000	0,29	0,12	0,015	0,06	0,03	0,49	0,015	0,06	0,12	0,012	0,78	0,06
Staphylococcus saprophyticus	DMI	>4000	0,58	0,03	0,24	0,12	0,03	0,97	0,06	0,12	0,24	0,0076	0,19	0,03
	CBM	>4000	0,58	0,03	0,49	0,12	0,06	0,97	0,12	0,24	0,24	0,015	0,78	0,06
Streptococcus gr. A	DMI	>4000	0,145	0,015	0,0009	0,0037	0,06	0,06	0,0075	0,12	-	-	0,097	-
	CBM	>4000	0,145	0,015	0,0009	0,03	0,06	0,06	0,03	0,24	-	-	0,097	-
Enterococcus faecalis	DMI	>4000	0,29	-	15,6	1,95	0,03	1,95	3,9	0,06	0,12	0,03	1,56	0,06
	CBM	>4000	0,58	-	31,2	31,2	0,097	1,95	62,5	0,06	0,97	0,97	1,56	0,06
Escherichia coli	DMI	>4000	18,7	250,0	250,0	125,0	15,6	250,0	62,5	15,6	2000	2000	2000	2000
	CBM	>4000	37,5	250,0	250,0	125,0	15,6	250,0	62,5	31,2	>2000	>2000	>2000	>2000
Salmonella typhimurium	DMI	>4000	18,7	250,0	250,0	125,0	7,8	125,0	31,2	1,95	2000	2000	2000	2000
	CBM	>4000	75,0	250,0	250,0	125,0	31,2	125,0	62,5	62,5	>2000	>2000	>2000	>2000
Klebsiella pneumoniae	DMI	>4000	18,7	500,0	250,0	15,6	7,8	125,0	31,2	1,95	2000	2000	2000	2000
	CBM	>4000	18,7	500,0	250,0	31,2	15,6	125,0	31,2	62,5	>2000	>2000	>2000	>2000
Pseudomonas aeruginosa	DMI	>4000	600	1000	2000	250,0	250,0	1000	-	1000	2000	2000	2000	2000
	CBM	>4000	600	>2000	>2000	1000	250,0	>1000	-	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000
Proteus vulgaris	DMI	>4000	18,7	15,6	250	31,2	7,8	62,5	15,6	0,49	2000	2000	2000	2000
	CBM	>4000	300	15,6	250	31,2	15,6	62,5	15,6	7,8	>2000	>2000	>2000	>2000
LD ₅₀	d	>1500'	-	-	5250	5500	4250	-	-	-	-	-	-	-

Notă: Stabilirea mai exactă a toxicității este imposibilă din cauza suprasaturării soluției ce face imposibilă trecerea ei prin acul seringii.

Sf-sulfanilamide tradiționale, AS-analogul structural

Grupa sulfanilamidelor 2. Doza minimă de inhibare (DMI, µg/ml), concentrația bactericidă minimă (CBM, µg/ml) pentru microorganismele grampozitive și gramnegative și toxicitatea (LD₅₀ mg/kg)

Specia microorganismelor	Tipul acțiunii	Sf	AS*	Naftalidentiosemicarbazidați de cupru (II), care conțin sulfanilamide										
				I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX		
<i>Staphylococcus aureus</i>	DMI	>4000	0,145	0,097	0,097	0,00047	0,0037	0,00047	0,00047	0,00047	0,00047	0,06	0,097	0,0019
	CBM	>4000	0,145	0,19	0,097	0,00047	0,003	0,00047	0,00047	0,00047	15,6	0,48	0,39	1,95
	DMI	>4000	0,29	0,19	0,0037	0,000	0,000	0,0037	0,000	0,015	0,0076	0,06	0,097	0,0076
	CBM	>4000	0,29	0,19	0,0037	0,0009	0,0009	0,0037	0,0009	0,015	1,95	7,8	6,25	15,6
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	DMI	>4000	0,58	0,19	0,097	0,0037	0,015	0,0037	0,015	0,03	0,00012	0,06	0,097	0,00024
	CBM	>4000	0,58	0,19	0,19	0,015	0,03	0,03	0,03	0,06	0,24	1,95	6,25	15,6
<i>Streptococcus grupa A</i>	DMI	>4000	0,145	0,09	0,019	0,00047	0,001	0,00047	0,001	0,00023	-	-	0,097	-
	CBM	>4000	0,145	0,09	0,049	0,00047	0,001	0,00047	0,001	0,00023	-	-	0,39	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	DMI	>4000	0,29	0,78	0,19	0,015	0,06	0,06	0,06	0,03	7,8	0,06	1,56	0,48
	CBM	>4000	0,58	250,0	6,25	0,06	3,9	0,06	3,9	0,06	7,8	15,6	1000	15,6
<i>Escherichia coli</i> O-111	DMI	>4000	18,7	2000	2000	2000	250	2000	250	2000	2000	2000	>2000	2000
	CBM	>4000	37,5	2000	>2000	2000	2000	>2000	2000	2000	>2000	>2000	>2000	>2000
<i>Salmonella typhimurium</i>	DMI	>4000	18,7	2000	2000	2000	250	2000	250	2000	2000	2000	>2000	2000
	CBM	>4000	75,0	2000	>2000	2000	2000	>2000	2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DMI	>4000	18,7	2000	1000	1000	250	1000	250	1000	2000	2000	>2000	2000
	CBM	>4000	18,7	2000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	>2000	>2000	>2000	>2000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	DMI	>4000	600	2000	>2000	1000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	>2000	2000
	CBM	>4000	600	2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000
<i>Proteus vulgaris</i>	DMI	>4000	18,7	2000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	2000	2000	>2000	2000
	CBM	>4000	300	2000	1000	1000	1000	1000	1000	2000	2000	2000	>2000	>2000
LD ₅₀ mg/kg	<i>d</i>		>1500*				4750							

Notă: a) AS - Cea mai apropiată soluție și analogul structural – di(µ-O)–bis(3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidocupru)[1]; b) Stabilirea mai exactă a toxicității este imposibilă din cauza suprasaturării soluției ceea ce face imposibilă trecerea ei prin acul seringii, Sf-sulfanilamide tradiționale.

3. Săruri de sodiu și potasiu ale N-4 [(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino] – benzensulfonamidelor.

Rezultatele experimentale ale activității antimicrobiene a compușilor organici (I-IX) sunt prezentate în tabelul 3, din care reiese, că substanțele date posedă o activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,98 - 4000 μg/ml față de diverse bacterii grampozitive și gramnegative. Pentru comparație în tabel sunt prezentate datele activității antibacteriene a analogilor lor structurali. Compușii investigați fiind de 5 - 126 ori mai solubili în apă decât analogul structural, în același timp au DMI (doza minimă de inhibare) și CMB (concentrația minimă bactericidă) de 2 - 9 ori mai mică sau se găsesc la nivelul analogilor structurali. Totodată, compușii dați sunt de 2-4000 ori mai activi în comparație cu sulfanilamidele cunoscute.

Cea mai înaltă activitate față de microorganismele studiate manifestă compușii I și III, ale căror DMI și CMB constituie 0,98 și 62,5 μg/ml, respectiv, față de bacteriile din genul Staphylococcus și Streptococcus și 250...4000 μg/ml – față de microorganismele gramnegative.

S-a constatat, că toxicitatea (LD₅₀) compușilor studiați este > 2000 mg/kg și fac parte din clasa compușilor cu toxicitate joasă.

Tabelul 3

Grupa sulfanilamidelor 3. Doza minimă de inhibare (DMI) și concentrația bactericidă minimă (CBM) a compușilor I-IX și a analogilor lor structurali (AS)* față de test-microorganisme, μg/ml

Compușul	Tipul acțiunii	Staphylococcus aureus		Streptococcus din grupurile		Enterococcus faecalis	Escherichia coli (M-17)	Pseudomonas aeruginosa	Proteus vulgaris
		Wood-46	209-P	A	G				
I	DMI	31,2	31,2	0,98	0,98	1000	250	2000	500
	CBM	62,5	62,5	1,95	125	4000	2000	4000	1000
II	DMI	250	500	a	a	1000	1000	>4000	a
	CBM	500	500	a	a	>4000	>4000	>4000	a
AS I-II	DMI	300	75	a	a	a	1000	1000	1000
	CBM	300	150	a	a	a	1000	1000	1000
III	DMI	15,6	31,2	3,9	a	250	250	500	250
	CBM	16,6	62,5	7,8	a	2000	>4000	1000	500
IV	DMI	250	500	a	a	2000	2000	>4000	a
	CBM	500	500	a	a	4000	>4000	>4000	a
AS III-IV	DMI	18,7	75	a	a	a	800	1000	1000
	CBM	18,7	150	a	a	a	1400	1000	1000
V	DMI	1000	1000	500	500	a	a	a	2000
	CBM	4000	2000	4000	4000	a	a	a	2000
VI	DMI	250	250	125	125	2000	2000	>4000	a
	CBM	500	500	125	125	>4000	>4000	>4000	a
AS V-VI	DMI	18,7	75	a	a	a	800	1000	1000
	CBM	37,5	150	a	a	a	1000	1000	1000
VII	DMI	1000	1000	250	250	a	a	a	4000
	CBM	>4000	>4000	>4000	>4000	a*	a	a	>4000
VIII	DMI	500	1000	250	250	a	a	a	2000
	CBM	>4000	>4000	4000	4000	a	a	a	4000
AVII-VIII	DMI	18,7	18,7	a	a	a	2000	2000	1000
	CBM	18,7	37,5	a	a	a	2000	2000	1000
IX	DMI	250	500	250	250	a	a	a	2000
	CBM	4000	>4000	4000	1000	a	a	a	2000
AS ^{IX}	DMI	37,5	37,5	A	a	a	2000	2000	1000
	CBM	75	75	a	a	a	2000	4000	1000

Sf	DMI	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000
	CBM	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000

Notă: AS - analogii structurali; Sf-sulfanilamide tradiționale; a - acțiunea antibacteriană față de aceste tulpini n-a fost studiată.

Clasa salicilidentiosemicarbazonei

În ultimii ani, lucrările consacrate studierii activității biologice a complecșilor metalelor de tranziție cu tiosemicarbazone au sporit considerabil. S-a stabilit, că cea mai înaltă activitate manifestă tiosemicarbazonele aldehidelor aromatice, în care grupa aromatică formează un sistem unic înconjurat cu fragmentul tiosemicarbazonic al moleculei. Activitatea lor biologică este legată de capacitatea de a chelata metalele din organismele vii. Astfel, sinteza și studiul complecșilor noi ai metalelor 3d ai tiosemicarbazonei prezintă un interes atât științific, cât și practic. În acest plan au fost sintetizați și studiați un șir de compuși coordinativi ai cuprului.

S-a stabilit, că complecșii dați manifestă o activitate antimicrobiană selectivă. Activitatea antimicrobiană față de microorganisme gram-pozitive se află la nivelul analogului structural și constituie 0,036-2,33 μg/ml (tab. 4).

Tabelul 4

Activitatea (DMI / CMB) antimicrobiană (μg/ml) a salicilidentiosemicarbazonei față de microorganismele gram-pozitive

Compusul	Staphylococcus aureus			Sfaphylococcus saprophiticus	Enterococcus faecalis
	Wood-46	Smith	209 P		
Furacilina (prototipul)	9,35/ 18,7	9,35/9,35	18,7/37,5	9,35/ 18,7	37,5 / 75
Analogul structural	0,009/0,09	0,009/0,018	0,009/0,018	0,009/0,09	0,009/0,072
I	0,29/0,29	0,29/0,58	0,58/0,58	0,29/0,29	0,036/0,072
II	0,29/0,29	0,29/0,58	0,29/0,58	0,29/0,29	0,29/0,58
III	0,145/0,145	0,29/0,29	0,29/ 1,16	0,145/0,145	1,16/2,33
IV	0,145/0,145	0,145/0,29	0,29/ 1,16	0,29/0,58	0,009/0,036
V	0,036/0,036	0,145/0,145	0,58/0,58	0,145/0,145	0,0045/0,018
VI	0,072/0,145	0,036/0,072	0,29/0,58	0,145/0,145	0,58/0,58

În același timp activitatea bacteriostatică a complecșilor investigați față de bacteriile gram-negative sunt de 1034...16 ori mai activi comparativ cu analogul lor structural. De remarcat și faptul, că compușii investigați sunt de 16 ... 519 ori mai activi comparativ cu prototipul, furacilina, folosită pe larg în practica medicală.

Clasa tiosemicarbazonărilor metalelor de tranziție

Compușii coordinativi noi din clasa tiosemicarbazonărilor metalelor de tranziție sunt biologic activi și manifestă o activitate pronunțată atât bactericidă, față de bacteriile gram-pozitive și gram-negative, cât și fungicidă. Pot fi obținute prin metoda de sinteză directă.

Activitatea antibacteriană este mai înaltă de 16-1042 ori față de microorganismele gram-pozitive și de 16-517 ori față de microorganismele gram-negative, în comparație cu furacilina, iar activitatea antifungică este de 1,6 -6,4 ori mai înaltă în comparație cu nistatina.

Clasa benzoilhidrazonelor

Rezultatele experimentale, obținute în studiul activității antimicrobiene a compușilor I-XI din această grupă sunt prezentate în tabelul 5, din care se vede, că ei posedă o activitate bacteriostatică și bactericidă selectivă, față de bacteriile gram-pozitive în limitele concentrațiilor 0,018 – 4,67 μg/ml.

Pentru comparație, în același tabel sunt prezentate proprietățile antimicrobiene caracteristice furacilinei (cea mai apropiată formă medicamentoasă, utilizată în practica medicală) și ale analogului structural al compușilor declarați, care se înscrie printre substanțele cu cea mai înaltă activitate dintre compușii organici din rândul hidrazonic, cunoscut în literatură. Rezultatele obținute demonstrează că complexii I-XI sunt de 2-1042 ori mai activi față de stafilococi și streptococi în comparație cu furacilina și de 1,1-138 ori depășesc activitatea analogului structural.

Tabelul 5

Activitatea (DMI^{a)} /CMB^{b)}) antimicrobiană (μg/ml) a compușilor din clasa benzoilhidrazonelor față de microorganismele gram-pozitive

Compu- sul	<i>Staphylococcus aureus</i>			<i>Staphylococcus saprophitictis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
	<i>Wood-4b</i>	<i>Smith</i>	<i>209 P</i>		
F ^{c)}	9,35/18,7	9,35/9,35	18,7/37,5	9,35 /18,7	37,5/75
AS ^{d)}	5,0/10,0	5,0/5,0	10,0/10,0	10,0/10,0	e/c
I	0,58 /2,33	1,16/2,33	2,33/1,67	2,33/2,33	0,29/2,33
II	0,58 /1,16	1,16/1,16	1,16/1,16	1,16/2,33	0,072/0,58
III	2,33/2,33	2,33/2,33	1,16/2,33	0,58/2,33	0,29/2,33
IV	0,58/1,16	2,33/2,33	1,16 /1,16	1,16/4,67	1,16/1,16
V	0,072/0,072	0,072 / 0,072	1,16/2,33	0,145/0,29	0,072/0,072
VI	0,145/ 1,16	0,072/0,072	2,3/2,3	1,16/1,16	0,036/0,036
VII	0,036/0,145	0,036/0,58	0,58/0,58	0,58/0,58	0,036/0,036
VIII	4,67/4,67	4,67/4,67	4,67/4,67	4,67/4,67	0,145/1,16
IX	4,67/4,67	4,67/4,67	4,67/4,67	4,67/4,67	0,018/0,072
X	2,33 / 9,35	4,67/4,67	4,67/9,35	4,67/9,35	0,036/0,145
XI	2,33/4,67	2,33/2,33	2,33/2,33	4,67/4,67	0,036/0,145

Nota: a) DMI – doza minimă de inhibiție; b) CMB - concentrația minimă bactericidă; c) F -furacilina (cea mai apropiată soluție); d) analog structural; e) CMI sau CMB n-a fost studiată.

Clasa nitrofuranilor

Derivații 5-nitrofuranului împreună cu sulfanilamidele și antibioticele se utilizează pe larg în practica medicală în calitate de preparate antimicrobiene [1, 3, 10]. Substanțele din clasa nitrofuranilor manifestă, de regulă, un spectru larg de activitate antimicrobiană [7, 13], față de microorganismele gram-pozitive, și cele gram-negative, precum și față de unele tipuri de virusi și fungi [5, 6, 15, 16].

În cercetările noastre [4, 16, 18] s-a constatat că compușii coordinativi ai biometalelor cu baze Schiff, derivați ai 5-nitrofuranului, manifestă proprietăți antimicrobiene selective, iar într-un șir de cazuri sensibilitatea microorganismelor față de acești compuși este mai mare decât față de ligand.

Din datele experimentale, obținute în rezultatul cercetărilor bacteriologice ale compușilor menționați se observă, că aceste substanțe posedă diverse proprietăți antimicrobiene: azometinii I și II sunt inerți față de toate tulpinele de microorganisme studiate, în timp ce complexii investigați manifestă o activitate atât bacteriostatică, cât și bactericidă față de majoritatea test-microorganismelor în limitele concentrațiilor 18,7-300 μg/ml. O sensibilitate mai pronunțată față de substanțele studiate au manifestat tulpinele microorganismelor gram-pozitive, mai joasă – cele gram-negative.

S-a constatat, că doza minimă de inhibiție (DMI), precum și concentrația minimă bactericidă (CMB) sunt condiționate de natura atomului central, care pentru compușii complecși de aceeași compoziție se schimbă conform șirului: Co ≥ Ni ≥ Zn > Cu. Natura liganzilor din sfera internă la fel influențează asupra activității antimicrobiene a compușilor studiați. Pentru unul și același atom central DMI și CMB se micșorează la trecerea de la aqua-complecși spre compuși, care conțin picolină, precum și la substituția I prin II.

Bibliografie selectivă

1. Danilă Ch. Medicamente moderne de sinteză. Vol. 1. - București: ALL, 1996. -256 p.
2. Farmacopeia Română. Ediția a X-a. București, 1998.
3. Omiscu C. Chimia și tehnologia medicamentelor. - București: Editura Tehnică, 1988. - 484 p.
4. Prisacari V., Țapcov V., Samusi N., Ciaica T. // Revista farmaceutică a Moldovei. - 1996. - Nr.1. - P.29-37.
5. Prisacari V., Ciaica T., Țapcov V., Samusi N. // Brevet de invenție nr. 196 (MD). Publ. BOPI, nr. 11, 1998.
6. Samusi N., Țapcov V., Prisacari V., Buraciov S. //Brevet de invenție nr. 1105 (MD). Publ. BOPI, nr. 11, 1998.
7. Алексеева Г. Н. Антибактериальные препараты — производные 5-нитрофурана. - Рига: Изд-во АН Латв. ССР, 1963.—219 с.
8. Гонцов А.И. Справочник фармацевта. М., Медицина, 1981, с. 83-84.
9. Елюхин И.А. Инфекция в хирургии – старая проблема накануне нового тысячелетия. //Вестник хирургии им. Грекова (часть I и II). – 1998. – Т. 157. -№ 1. – С. 85-91. - № 2. – С. 87-93.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Том 2. - Минск: Беларусь, 1987. - 256 с.
11. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических средств. - Москва, МЗ Российской Федерации, 1997.
12. Методы экспериментальной химиотерапии (под ред. Г.Н. Першина).- Москва. - 1971.
13. Пасет Б.В., Ворбьева В.Я. Технология химико-фармацевтических процессов и антибиотиков. - Москва: Медицина, 1977. —280 с.
14. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности. //Фармакология и токсикология. -1962. -№ 1.
15. Раскина Л.П., Якубович В.С., Сенцова Т.Н. //Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация. - 1980. - Вып. 8. - С. 6-12.
16. Самусь Н.М., Цапков В.И., Бурачева С.А., Бурденко Т.А. // Хим.-фарм. журн. - 1994.-Т. 28. - Вып.12. - С.41-44.
17. Сёмина Н.А., Ковалева Е.П., Генчиков Л.А. Эпидемиология и профилактика внутрибольничных инфекций. //Новое в профилактике госпитальной инфекции. – М. – 1997. – С. 3-25.
18. Цапков В.И., Самусь Н.М., Велишко Н.Г., Бодю В.Г., Бурачева С.А. //Хим.-фарм. журн. - 1995. - Т. 29. - Вып. 7.- С.21-23.

Rezumat

Studiul dat se referă la un grup de substanțe organice noi, care au o activitate pronunțată față de bacteriile gram-pozitive, gram-negative, fungi, precum și toxicitate joasă, și prezintă o direcție nouă în elaborarea preparatelor antibacteriene și antifungice noi.

Summary

This study is referring to a new organic compounds, which shows higher activity to gram-positive, gram-negative microorganisms and fungi and presents a new direction in the elaboration of antibacterial and antifungal contemporan preparations.

INTERCONEXIUNEA PARAMETRILOR STEREOCHIMICI CU ACTIVITATEA FARMACOLOGICĂ A PREPARATELOR MEDICAMENTOASE

Constantin Cheptănar, dr. în chimie, conf. univ., **Tamara Cotelea**, dr. în farmacie, conf. univ., **Mihai Ciorici**, rezident, USMF „Nicolae Testemițanu”

Fenomenul sterioizomeriei compușilor organici ce se prezintă ca activitate optică, se manifestă prin rotirea planului luminii polarizate sub un anumit unghi la trecerea prin soluția unor compuși. Un compus poate să existe în două forme de activitate optică: o formă ce înclină lumina polarizată

în stânga, iar alta – în dreapta. Această diferență de activitate a doi compuși cu aceeași structură chimică se bazează pe repartizarea asimetrică a unui atom de carbon din moleculă, în rezultatul căreia apar două structuri, care nu se pot suprapune. La momentul actual se cunosc aproximativ 2 mln. de compuși chimici biologic activi, precum și o mulțime de izomeri ai lor. În anul 1992 Food and Drug Administration din Statele Unite ale Americii a decis să fie comercializați numai enantiomerii activi terapeutic, urmând ca fiecare enantiomer al substanței medicamentoase chirale să fie testat farmacologic separat. Pentru comercializarea de substanțe chirale ca racemați este necesară o cerere riguros justificată. În legătură cu tendința companiilor farmaceutice de a crea medicamente noi, dar și prin valorificarea celor deja existente, considerăm necesară atragerea atenției asupra importanței cunoașterii structurii moleculelor și activității farmacologice a diferitor enantiomeri ai substanțelor medicamentoase.

Materiale și metode de studiu

Izomerii sunt compuși chimici care au aceeași formulă chimică, dar se deosebesc după poziționarea spațială a atomilor. Deosebim două grupe principale de izomeri: izomeri constituționali și stereoizomeri. Partea de mister a compoziției lor chimice este activitatea lor biologică adică capacitatea de a participa în reacțiile biochimice din organism, și influența lor asupra funcțiilor fiziologice. O grupă importantă a compușilor biologic activi este reprezentată de substanțele medicamentoase și medicamente.

Stereochimia se ocupă cu aranjarea în spațiu a atomilor componenți ai unei molecule și cu studiul proprietăților fizice și chimice care decurg din această aranjare în spațiu. Stereochimia este deci o parte integrantă a teoriei structurii chimice; stereoizomeri sunt substanțele care au aceeași compoziție moleculară și ordine de legare între atomi, dar o diferită dispunere spațială a atomilor; astfel, simpla cunoaștere a modului de legare a atomilor între ei, fără cunoașterea amplasării spațiale a atomilor în moleculă, este astăzi de neconceput.

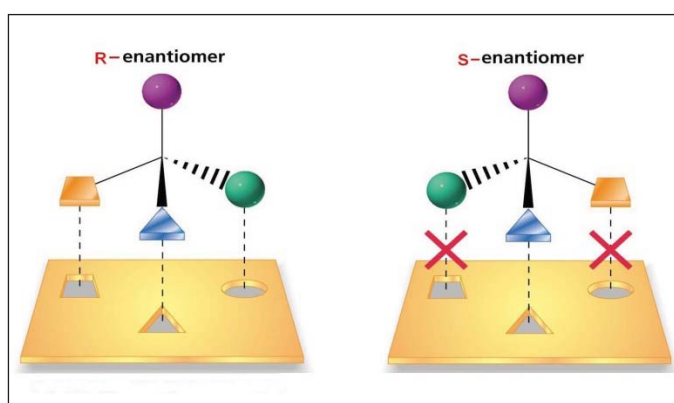


Figura 1. Interacțiunea enantiomerilor cu receptorii

În natură moleculele se găsesc fie sub forma unui singur enantiomer, ca cele de proteine, hidrați de carbon și ADN, fie sub forma a doi enantiomeri, ca mentolul, limonenul, carvona etc. Interacțiunea cu organismul uman al enantiomerilor este diferită. Nu este surprinzător faptul că cei doi enantiomeri ai unui medicament au efecte foarte diferite asupra organismului. Majoritatea moleculelor naturale chirale folosite ca medicamente se găsesc în natură sub forma unui singur enantiomer. Moleculele de sinteză, chirale, folosite ca medicamente, se comercializează ca amestecuri racemice.

În aspect farmacocinetic stereoizomerii compușilor chimici se pot deosebi după: absorbție, distribuție, excreție, metabolizare, iar în aspect farmacodinamic aceștia pot manifesta acțiune farmacologică diferită, acțiune antagonistă, pot să nu manifeste acțiune farmacologică sau pot fi toxici.

Ca exemple pentru demonstrarea stereoselectivității receptorilor este folosit unul dintre cei mai sensibili receptori ai organismului uman și anume – receptorii simțului olfactiv. Exemplul 1: R-limonenul este prezent în fructele de portocal și oferă mirosul caracteristic de portocale, pe

când L-limonenul posedă miros de lămâie și oferă mirosul specific acestor fructe. Un alt exemplu de stereoselectivitate a enantiomerilor poate fi observat în gustul a doi compuși: R-carvona posedă gustul uleiului de mentă, pe când S-carvona posedă gustul de coriandru.

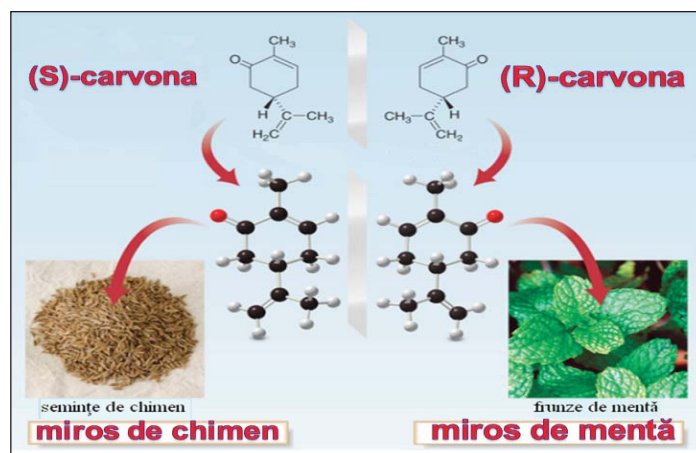
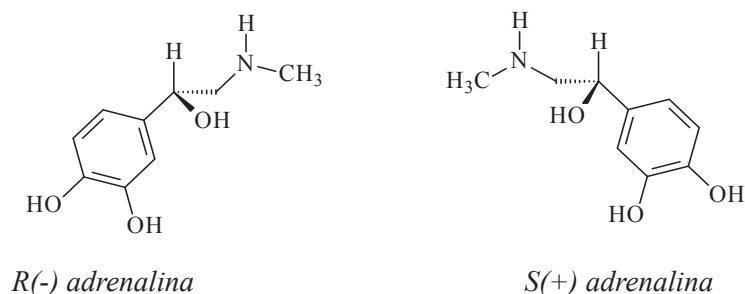


Figura 2. Deosebiri între substanțe enantiomere

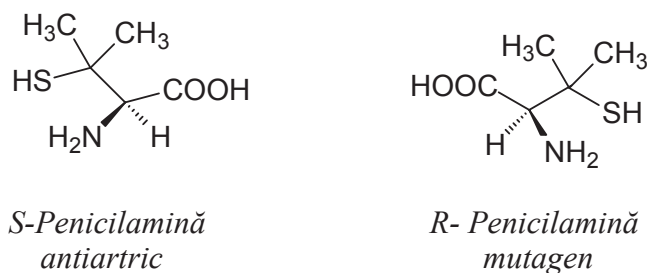
Interacțiunea stereoisomerilor cu receptorii este evidentă în cazul adrenalinei. Numai unul dintre cei doi enantiomeri ai adrenalinei are orientarea grupelor în spațiu, când pot contacta cu suprafața receptorului în trei poziții. În acest caz se obține acțiunea farmacologică maximă caracteristică pentru R(-) adrenalina. În stereoisomerul S(+) adrenalina hidroxilul alcoolic este orientat în altă direcție față de suprafața receptorului și molecula contactează cu receptorul numai în două poziții. Prin aceasta și se explică faptul că stereoisomerul natural R(-) adrenalina posedă o activitate farmacologică sporită de zeci de ori în comparație cu preparatul sintetic S(+) adrenalina.



R(-) adrenalina

S(+) adrenalina

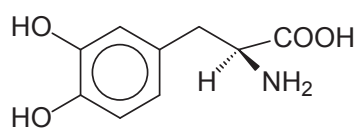
Este absolut inadmisibil cazul în care numai unul dintre enantiomerii amestecului racemic are efectul dorit. De exemplu, numai S(-) penicilamina este activă în boala Wilson (un efect al capacității organismului de a metaboliza cuprul). Izomerul S(-) este un agent puternic de chelatare al cuprului, iar izomerul R(+) este toxic provocând orbirea.



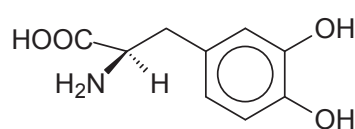
S-Penicilamină
antiartric

R- Penicilamină
mutagen

Medicamentul destinat combaterii bolii Parkinson, levodopa (L-dopa) cu configurația (S) este folosit în formă enantiomerică pură deoarece forma D, configurația (R), cauzează efecte secundare grave ca granulocitopenia (o scădere a celulelor albe care lasă pacienții pradă infecțiilor).

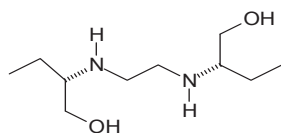


S-Dopa
anti-Parkinson

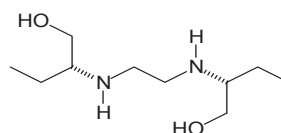


R-Dopa
efecte secundare

Stereoizomerul (S, S) al etambutolului are acțiune tuberculostatică, iar forma (R, R) cauzează nevrita optică care poate duce la orbire.



S, S-Etambutol
tuberculostatic



R, R- Etambutol
provoacă orbirea

Un alt exemplu este: losartan (inhibitor al angiotensinei II), doar R-enantiomerul posedă acțiune farmacologică. În cazul citalopramului (acțiune antidepresantă): S-citalopram inhibă transportorul serotoninei și este de 40 de ori mai activ decât R-citalopram.

Deosebiri în timpul absorbției se observă în cazul metotrexatului: D-metotrexat și L-metotrexat se absorb în cantități mici din intestin, dar L-metotrexatul este transportat activ prin pereții intestinului, pe când D-metotrexat nu este transportat. În acest fel L-metotrexat este absorbit mai bine decât D-metotrexat. În cazul adrenalinei: R(-) adrenalina posedă o absorbție mai mare ca S(+)-adrenalina și totodată este de 11-20 de ori mai activă.

În timpul distribuției în organism, fomarea complexului D-propranololului cu albumină plasmatică are loc mai intens decât în cazul L-propranololului. S-warfarina se leagă cu albuminele mai intens, dar legătura cu proteinele este mai stabilă în cazul R-warfarinei. Aceasta condiționează diferite viteze de distribuție și *clearance* pentru diferiți enantiomeri.

Ca exemplu de substanțe ce posedă activitate farmacologică poate servi warfarina. Formele farmaceutice ale warfarinei constau din prezența a S- și R- enantiomerilor în raport 50/50, dar S-forma este de 4 ori mai activă decât R-Warfarina, și totodată posedă o toleranță mai bună. Alt exemplu poate servi ibuprofenul. Forma S- a ibuprofenului posedă proprietăți analgezice și antiinflamatoare mai mari ca R-izomerul. Dar în organismul uman R-izomerul este modificat în S- forma.

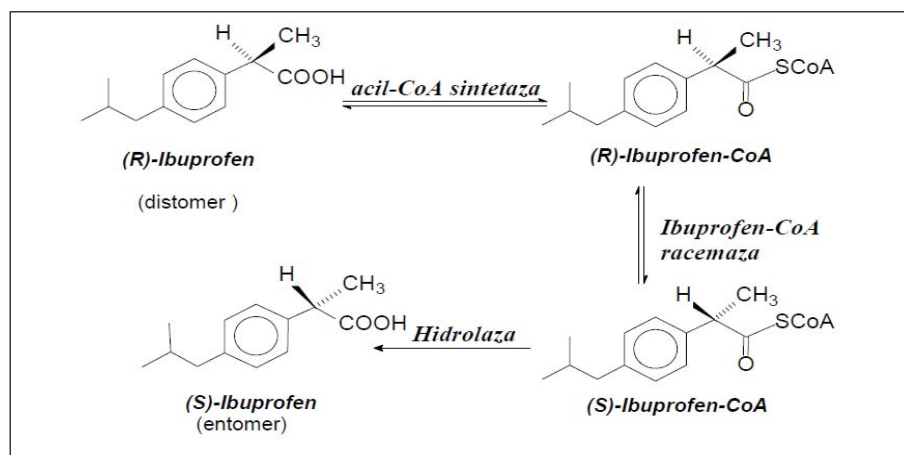
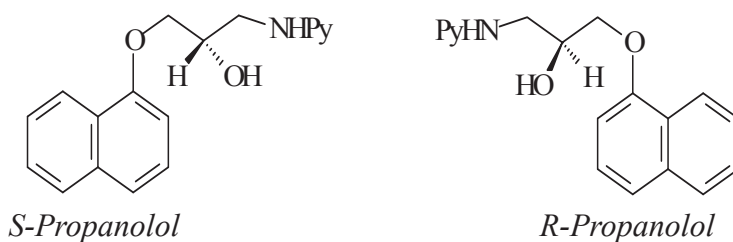


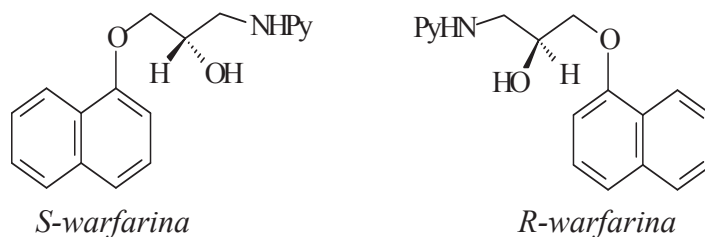
Figura 3. Metabolizarea (R)-ibuprofenului

Acțiune antagonistă a stereoizomerilor posedă labetololul. S, R-labetolol manifestă proprietăți de blocant puternic al receptorilor α -adrenergici, pe când R, R-labetolol blochează receptorii β - adrenergici, iar S, S- și R, S- izomerii sunt inactivi, iar forma R, R-labetolol posedă acțiune

hepatotoxică. Un alt exemplu este propranololul: forma S-propranolol are acțiune antihipertensivă, pe când R-propranolol posedă acțiune contraceptiv



Metabolizarea stereoisomerilor cu participarea diverselor izoenzime ale citocromului P 450 se întâlnește și în cazul warfarinei: S-warfarina în organismul uman este metabolizată de către izoenzima CYP2C9, iar R-warfarina de către CYP 1A2, CYP3A4.



Un argument al necesității cunoașterii profunde a acțiunii substanțelor medicamentoase, mai ales a celor „noi” (originale), îl constituie cazul talidomidei care era utilizată în anii '60 ca hipnotic (împotriva insomniei). Prescrisă multor femei gravide, talidomida a provocat nou-născuților focomelii (malformații ale membrilor, mâinile și picioarele fiind legate direct de trunchi). Astfel S-talidomida are acțiune teratogenă, pe când R-talidomida posedă proprietăți hipnotice și sedative.

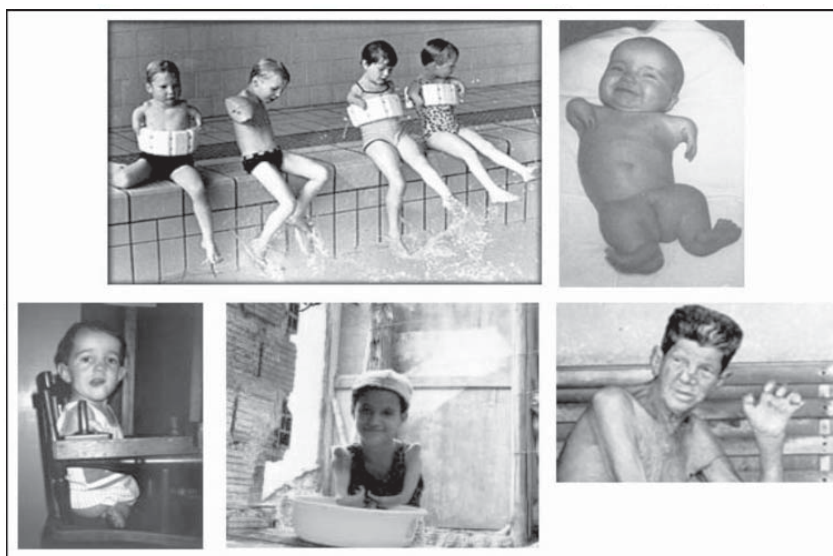
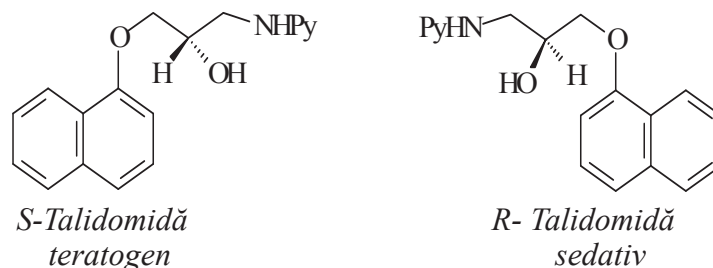


Figura 4. Copii cu focomelii ale membrilor

Nomenclatura medicamentelor explică care sunt medicamentele existente sub forma unui singur enantiomer: dexametazon, dexamfetamin, dextrometorfan (substanțe dextrogire) sau levamisol, levonorgestrel, levodopa ș.a.

Producția de medicamente enantio-pure a crescut continuu, ajungând la vânzări de peste 100 mlrd de dolari SUA în cursul anului 2000. Multe medicamente se comercializează ca amestecuri racemice și în continuare.

Concluzii

Exprimarea proprietăților farmacodinamice, farmacocinetice a diferitor izomeri duce la perfecționarea substanțelor medicamentoase deja existente. Pe piața europeană a medicamentelor numai 15% din substanțele active sunt prezente sub formă de un singur enantiomer, restul (85%) reprezintă amestec de izomeri. Totodată, metodele moderne permit obținerea sub formă pură (a unui singur enantiomer) a substanțelor medicamentoase, alegerea celei cu cea mai bună acțiune farmacologică, și totodată cu reacții adverse și toxicitate minimă.

Bibliografie selectivă

1. Andrew J. Hutt Stereochemistry and biological activity.-Departementof Pharmacy. King's College. London. 2003.
2. Andrew J. Hutt, Valentava J. The chiral swich: the development of single enantiomer drugsfrom racemates. Department of Pharmacy. King's College. London, Department of Chemical Theory of Drugs. Faculty of Pharmacy. Comenius University.Bratislava. 2003.
3. Chandra Sahajwalla Regulatory conciderations in drug development of stereoisomers. Food and Drug Administration. Rockville. Marylan. USA.2004.
4. Chimie. Revista trimestrială pentru elevi. Nr.2, martie. București. 2003.
5. Jonathan McConathy, Michael J. Owens Stereochemistry in drug action. Department of Psychiatry and Behavior Science. Emory University School of Medicine. Atlanta. 2003.
6. PhilipW. Salbutamolenantiomers: early clinical evidance in humans. Division of Respiratory Medicine. London. 2008.
7. Алексеев В.В. Оптическая изомерия и фармацевтическая активность лекарственных препаратов. Химия. Сорровский образовательный журнал. № 1. 1998.

Rezumat

Proprietățile farmacodinamice, farmacocinetice ale diferitor izomeri duc la transformarea substanțelor medicamentoase deja existente. Studiile clinice demonstrează că organismul uman este constituit dintr-o mulțime de compuși chirali: enzime, receptori, canale ionice și efectul diferitor enantiomeri poate avea diferite proprietăți farmacocinetice și farmacodinamice. Doar unul dintre stereoizomerii moleculei preparatului poate interacționa cu receptorul proteinei, alt izomer posedă o activitate mai mică din cauza formării legăturilor chimice incomplete cu receptorul. Aceasta ne vorbește despre stereoselectivitate. Preparatul în formă de racemat este un amestec ce posedă un alt efect decât cel așteptat. Metodele moderne permit obținerea substanțelor medicamentoase în formă pură, cu acțiune farmacologică bună și reacții adverse minime.

Summary

The pharmacodinamical and farmacocinetical proprieties of the different isomers leads to the improvement of the existing medicinal substances.The chemical studies were demonstrated that the human body consists of many chiral compounds: enzymes, receptors, ionic canals and effect of many enantiomers can take place in the various pharmacokinetical and pharmacodinamial features.Just one of the molecular stereoizomers of the preparation can interact with the protein's receptor, while the others can have a smaller activity, due to the formation of incomplete chemical links with receptors. This tells about the stereoselectivity.The preparation medicine being as racemat wich exhibits, another effect that the expected one. Contemporary methods allow to obtain the medicinal substances in the pure form, of a best pharmacological action and minimum toxicity in the same time.

STUDIUL HISTOCHIMIC ȘI BIOCHIMIC AL CONȚINUTULUI FENOLIC ÎN ONTOMORFOGENEZA FRUCTULUI *ARONIA MELANOCARPA* (MICHX.) ELLIOT

Tatiana Calalb, USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Compușii fenolici sunt metaboliți secundari cu o largă distribuție în organele plantelor cormofite, îndeplinind roluri importante în activitatea celulelor, țesuturilor, organelor și organismului integru [8, 25], de aceea, s-au aflat permanent, în vizorul multor cercetări științifice [3, 4, 5, 7, 8, 12, 17, 23], în care s-au dezvoltat diferite aspecte ale compușilor fenolici, dar localizarea, distribuția și acumularea lor în funcție de etapele ontomorfogenezei la nivel histologic, în deosebi la fructele suculente, încă nu sunt suficient elucidate.

Compușii fenolici se pot sintetiza și acumula în diferiți histogeni și la diferite etape de dezvoltare ale organismului vegetal: în celulele meristemice ale apexului caular [25], în celulele embrionului seminal [11, 12] și în celulele tisulare la primele etape ale ontomorfogenezei [11, 23]. Conținutul compușilor fenolici variază pe parcursul ontomorfogenezei plantelor și corelează cu apartenența sistematică a plantei. La unele graminee maximul de compuși fenolici revine primelor etape de ontogeneză [24]. Pentru sp. *Malus domestica* [14] conținutul maxim de compuși fenolici este caracteristic fructelor mature și brunificate. Bacele mature de *Vitis vinifera* se caracterizează prin conținut maxim de antociani și taninuri, deși la unele soiuri, conținutul taninurilor preavalează la etapele incipiente de ontomorfogeneză [1].

Scopul lucrării

Studiul compușilor fenolici în funcție de etapele concrete ale ontomorfogenezei: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80 de zile de la înflorire și fructele mature *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot cu următoarele obiective:

- determinarea localizării și distribuției acumulărilor fenolice, în limitele pericarpului suculent de *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot, în baza reacțiilor histochemice;
- determinarea conținutului unor compuși fenolici (flavonoide, antociani, derivați fenilpropanici de tip C₆-C₃, taninuri) în dinamica ontomorfogenezei fructelor *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot.

Metode și materiale

În calitate de obiecte de cercetare au servit fructele *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot, colectate în Centrul de Cultivare a Plantelor Medicinale al USMF „Nicolae Testemițanu”. Historeacțiile au fost aplicate pe secțiuni, conform recomandărilor metodice [13] și cercetate în microscopul fonic *Stuart* (China). Determinarea conținutului fenolic (flavonoide, antociani, compuși fenilpropanici, taninuri, totalul polifenolic) al fructelor *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot s-a efectuat conform tehnicilor metodice [15, 19].

Rezultate și discuții

Efectele historeacțiilor, aplicate pe secțiuni, au fost apreciate cu următorul gradient: + - redus; ++ - moderat; +++ - bun; ++++ - foarte bun, iar arealul de localizare și distribuție a compușilor fenolici: ● - în toate zonele histologice ale pericarpului; ○ - în regiunea extern-periferică (epicarp + hipodermă); ○* - în regiunea extern-periferică (epicarp + hipodermă + subzona externă a celulelor oval-rotungite). Rezultatele analizelor efectelor historeacțiilor au demonstrat că localizarea și distribuția compușilor fenolici, în funcție de histogenul pericarpului și etapa ontomorfogenetică poartă un caracter dinamic și specific grupei fenolice.

În fructele juvenile, la etapele 10 și 20 de zile de la înflorire, efectele historeacțiilor, aplicate pentru identificarea taninurilor, flavonoidelor au fost moderate și reduse, iar pentru compușii fenilpropanici au avut un efect bun. Se observă distribuția aproape omogenă a compușilor fenolici în limitele pericarpului, alcătuit din celule cu pereții celulari foarte subțiri. Vizual, antocianii n-au fost înregistrați.

În pericarpul fructelor, la etapele următoare de 30 și 40 de zile de la înflorire, efectele reacțiilor histochemice sunt moderate și bune, iar modul de distribuire este specific. Se observă o concentrare evidentă a compușilor fenolici în partea periferică a pericarpului, care cuprinde epicarpul și 3-4 rânduri de celule din parenchimul extern al mezocarpului, care la etapa de 40 de zile de la înflorire se conturează ca subzonă histologică, numită hipodermă. Este caracteristic efectul bun al historeacțiilor pentru flavonoide și cel redus, până la moderat, pentru taninuri. Efectul reacției pentru identificarea compușilor fenilpropanici este bun la etapa de 30 de zile și foarte bun, la 40 de zile de la înflorire, iar distribuirea lor rămâne a fi în toate zonele pericarpului. Vizual, antocianii nu sunt înregistrați.

La etapele 50 și 60 de zile de la înflorire, arealul de distribuire a compușilor fenolici în pericarpul fructului *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot se mărește. Regiunea periferică a pericarpului, reprezentată de epicarp și hipodermă (totuși, arealul de distribuire se extinde, până la rândurile 10-12 ale parenchimului extern, ce corespund subzonei externe a celulelor oval-rotungite a mezocarpului), bine conturată la această etapă, în continuare rămâne a fi reperul de bază al localizării compușilor fenolici. Se înregistrează efecte foarte bune ale reacțiilor histochemice pentru flavonoide și bune pentru taninuri, în epicarp și hipodermă. Spre interiorul pericarpului gradientul efectelor reacțiilor histochemice diminuează până la moderat și redus. Compușii fenilpropanici sunt distribuiți în tot pericarpul, cu un efect bun al historeacției. Este semnificativă apariția antocianilor, identificați vizual, prin prezența culorii violacee a sucului vacuolar. Distribuirea lor este mai restrânsă, în raport cu celelalte grupe fenolice, fiind localizați doar în epicarp și hipodermă.

La etapa de 80 de zile de la înflorire, efectele reacțiilor histochemice pentru toate substanțele fenolice identificate sunt similare cu cele de la etapa anterioară, doar că arealul de localizare se extinde, inclusiv și în subzona externă a celulelor oval-alungite ale mezocarpului. Intensitatea culorii violet-purpurie a antocianilor este mai pronunțată, comparativ cu cea de la etapa de 60 de zile de la înflorire, cu localizare, în deosebi, în epicarp și hipodermă, diminuând spre regiunea mediană a pericarpului.

Tabelul 1

Efectele reacțiilor histochemice, aplicate pe secțiunea pericarpului de *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot în funcție de etapele ontomorfogenezei

Reacția aplicată	Culoarea și expresia morfologică	Compuși identificați	Efectele reacțiilor histochemice pe etapele ontomorfogenetice						
			20 de zile	30 de zile	40 de zile	50 de zile	60 de zile	80 de zile	Fructe mature
Soluție de 1% Fe ₂ (SO ₄) ₃ în HCl 0,1H	Verde-brună, masa ușor granulată în vacuole	Taninuri	+ ●	++ ○	++ ○	+++ ○*	+++ ○*	+++ ○*	++++ ●
Soluție 1% de clorură ferică și alăun de fier-amoniu	Negru-verde, masa ușor granulată	Taninuri	++ ●	+++ ○	+++ ○	+++ ○*	+++ ○*	+++ ○*	+++++ ●
Soluție de 5-10% K ₂ Cr ₂ O ₇	Sediment negru-verzui, brun, aspect granulat	Taninuri	+ ●	++ ○	++ ○	+++ ○*	+++ ○*	+++ ○*	+++ ●
Acid tetraosmic	Sediment negru	Taninuri	++ ●	++ ○	++ ○	+++ ○*	+ ○*	+++ ○*	++++ ●
Soluție de amoniac	Galbenă, la temperatură în roșie	Flavonoide	+ ●	++ ○	++ ○	++++ ○*	++++ ○*	++++ ○*	++++ ●

Soluție alcoolică de acetat de plumb	Sediment galben-oranj	Flavonoide	++ ●	+++ ○	+++ ○	++++ ○*	++++ ○*	++++ ○*	++++ ●
Reactivul Arnou, HCl 0,5H, NaOH 1H	Roșie	Compuși fenilpropanici	++ ●	+++ ●	++++ ●	++++ ●	+++ ●	++ ●	++ ●

Legendă: Efectele historeacțiilor: + - redus; ++ - moderat; +++ - bun; ++++ - foarte bun; ● – distribuie în toate zonele histologice ale pericarpului; ○ – distribuie în regiunea extern-periferică (epicarp + hipodermă); ○* - distribuie în regiunea extern-periferică (epicarp + hipodermă, subzona celulelor oval-rotunjite externă).

În fructele mature compușii fenolici sunt localizați în toate zonele histologice (epi-, mezo- și endocarp) ale pericarpului. Reacțiile histochemice, aplicate pentru identificarea compușilor fenolici, au demonstrat efecte foarte bune, în regiunea periferică, și bune, în restul pericarpului. Prezintă excepție compușii fenilpropanici de tip C_6-C_3 , marcați doar prin efecte moderate și sporadic reduse, dar cu o distribuie în toate zonele histologice ale pericarpului fructului *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot. Antocianii, la fel, sunt distribuiți în tot pericarpul fructului. Intensitatea culorii violet-purpurie a antocianilor este foarte pronunțată la periferie, în epicarp și hipodermă, și diminuează lent spre regiunea mediană a pericarpului, ca rezultat al vacuolizării excesive a celulelor, dezvoltării pereților celulari subțiri și sporirii dimensiunilor celulelor subzonei oval-alunjite radier, în raport cu celulele subzonelor oval-rotungite, externă și internă, și a celor ce constituie hipoderma.

Studiul biochimic cantitativ a pus în evidență caracterul specific al dinamicii acumularii diferitor grupe de compuși fenolici în ontomorfogeneza fructelor *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot. (figura 1).

Compușii fenilpropanici de tip C_6-C_3 încep să se acumuleze (0,201 mg/ml) chiar de la etapa juvenilă de 20 de zile de la înflorire și ating maximul, la etapa de 40 de zile de la înflorire (0,353 mg/ml), după care urmează o diminuare lentă a conținutului lor la următoarele etape de 60 și 80 de zile de la înflorire. Fructele mature sunt caracterizate printr-un conținut minim (0,178 mg/ml), care reprezintă jumătate din conținutul de compuși fenilpropanici a fructelor de la etapa de 40 de zile de la înflorire.

Conținutul flavonoidelor este într-o creștere continuă, de la 0,286% - la etapa de 20 de zile de la înflorire până la 0,478%, la etapa de maturitate deplină a fructului. Se observă o acumulare accentuată a flavonoidelor de la o etapă la alta, până la cea de 60 de zile de la înflorire (0,445%), apoi urmează o acumulare lentă, 0,464% - la 80 de zile de la înflorire și 0,478% în fructele mature, ce reprezintă conținutul maxim.

Conținutul antocianilor are o dinamică specifică de acumulare pe parcursul ontomorfogenezei fructului *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot. La etapa de 40 de zile de la înflorire, conținutul antocianilor se dublează în fructe (242,2 mg/100g fructe), în raport cu etapa anterioară (121,1 mg/100g fructe). Se observă un salt cantitativ la etapa de 60 de zile de la înflorire (488mg/ 100g fructe), fiind de 2 ori mai mare, în raport cu etapa precedentă, și de 4 ori mai mare, față de etapa de 20 de zile de la înflorire. Urmează o acumulare esențială a antocianilor la etapa de 80 de zile de la înflorire – 723 mg/100 g fructe, iar maximul conținutului antocianic de 818 mg/100 g de fructe este înregistrat în cele mature.

Taninurile se caracterizează printr-o acumulare lentă, de la 0,891%, în fructele juvenile până la 3,482%, la etapa de 60 de zile de la înflorire. Se observă un salt cantitativ (7,015%) la etapa ulterioară de 80 de zile de la înflorirea în masă. Urmează o acumulare lentă, cu maximul de acumulare a taninurilor (7,76%) în fructele mature, care este de 8,7 ori mai mare decât în fructele juvenile.

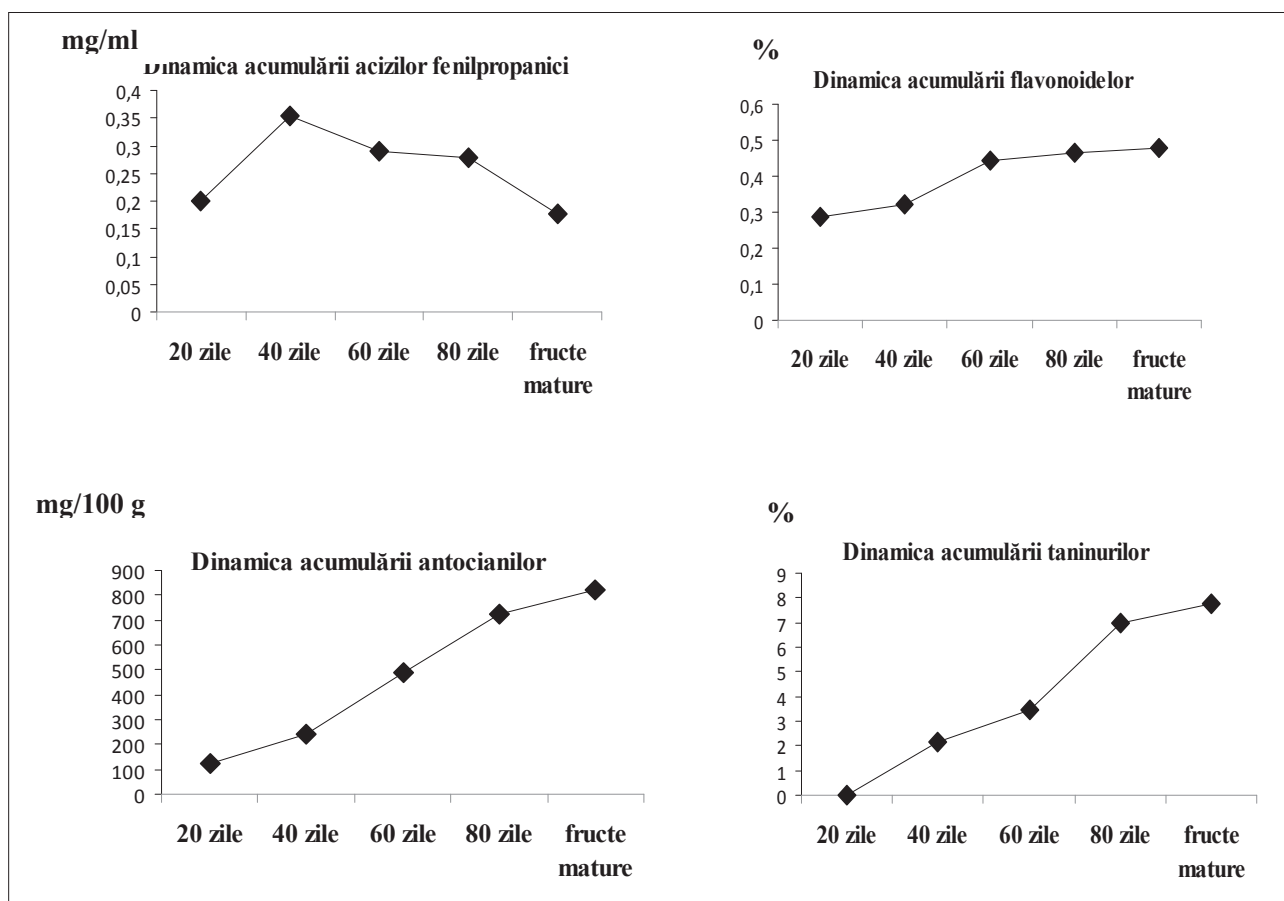


Figura 1. Dinamica acumulării diferitor grupe de compuși fenolici în etapele ontomorfogenetice ale fructelor *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot

Dinamica acumulării diferitor grupe de compuși fenolici (compuși fenilpropanici, flavonoide, antociani, taninuri), în ontomorfogeneza fructelor, poartă un caracter specific individual, cu maximum de acumulare în fructele mature pentru toate grupele fenolice, cu excepția compușilor fenilpropanici (fig. 1).

Studiul histochimic al compușilor fenolici, în funcție de etapele ontomorfogenezei fructului, a pus în evidență localizarea și distribuția calitativă și cantitativă a compușilor fenolici în limitele pericarpului. Pericarpul juvenil, fiind constituit din celule fine cu pereții celulari subțiri, necesită mecanisme suplimentare de protecție împotriva acțiunii factorilor externi nefavorabili: exces de radiație, temperaturile sporite, caracteristice lunii iunie, care coincide cu această perioadă de dezvoltare. Structurile anatomice periferice ale epicarpului, cu rol protector, reprezentate prin cuticula subțire de tip extern și perișorii tectori unicelulari, nu satisfac necesitățile de apărare împotriva acestor factori, de aceea, pe lângă mecanismele de protecție ale structurilor periferice, se includ și cele interne, exprimate prin biosinteza intensă a compușilor fenolici, care au menirea de suplینire a funcției de protecție a celulelor subzonelor mezocarpului succulent. Aceste rezultate confirmă datele multor altor lucrări [7, 8, 22, 25].

Localizarea periferică a compușilor fenolici, la etapele ulterioare (30 și 40 de zile de la înflorire), reprezintă o reacție consecventă cu caracter adaptiv la temperaturile sporite și lipsa umidității aerului și solului, care se instalează brusc, chiar la începutul verii. Capacitatea de protecție a complexului de structuri protectoare superficiale scade, deoarece densitatea perișorilor pe unitate de suprafață se reduce, atât din contul extinderii celulelor, cât și din cauza căderii lor, iar formațiunile cerifere, la aceste etape, încă nu sunt formate. Compușii fenolici rămân a fi localizați la periferia fructului, complimentând astfel aportul protector al structurilor externe cu rol de apărare și constituind o barieră serioasă de protecție a structurilor fine, interne, la acțiunea factorilor mediului extern, fapte care confirmă datele obținute la alte specii de plante [22, 25]. Localizarea flavonoidelor în zona periferică

și exudarea lor în exterior permite o interpretare individuală a rolului lor protector, comparativ cu cei din interiorul organului. Compușii fenolici, localizați periferic, constituie un cordon de barieră nu numai cu rol protector, dar și în calitate de inductor la stabilirea unui contact al organului cu mediul înconjurător, fapt demonstrat în cazul poluării excesive a atmosferei cu metale grele și a sporirii infecției patogene în atmosfera umedă [22, 25, 26].

Etapele de 60-80 de zile de la înflorire a fructelor *A.melanocarpa* (Michx.) Elliot coincid cu perioada estivală, când condițiile pedo-climatiche, în Republica Moldova, se acutizează (valorile temperaturilor aerului, solului sporesc și vânturile uscate, iar ale umidității, se reduc considerabil), devenind stresante pentru dezvoltarea și creșterea plantelor, în genere, și a fructelor *A.melanocarpa* (Michx.) Elliot, în mod special, deoarece ele necesită o atmosferă umedă, în calitate de factor ecologic decisiv, determinat de condițiile centrului nativ de formare a speciei *A.melanocarpa* (Michx.) Elliot [16]. Este cunoscut că acțiunea factorilor de stres, cum ar fi: poluarea [16], razele UV [25], infecțiile [27], presiunile mecanice [9], stimulează biosinteza compușilor fenolici, rezultând o concentrație sporită a lor în zonele histologice periferice ale organelor. Este demonstrat [18] că acumularea primară a compușilor fenolici în celulele epidermei frunzelor și tulpinilor expuse acțiunii razelor UV are un rol primordial în protecția constituenților celulari, inclusiv la evitarea denaturării ADN. Compușii fenolici din țesuturile de apărare constituie prima barieră celulară între organul plantei și mediul înconjurător cu menire de apărare [25, 26].

Începând cu etapa de 60 de zile de la înflorire, acumulări de antociani apar în regiunea periferică, care, odată cu dezvoltarea și maturarea fructelor, se acumulează din abundență și se distribuie în tot pericarpul. Deci, potențialul fenolic din regiunea periferică a pericarpului de *A.melanocarpa* (Michx.) Elliot se completează cu o grupă nouă de compuși fenolici – antocianii, cunoscuți în calitate de metaboliți secundari cu efecte antimutagene, antiradiante, antioxidante [20], biosinteza lor contribuind la fortificarea capacității de protecție a fructului succulent.

Fructele *A.melanocarpa* (Michx.) Elliot se maturează în a doua jumătate a lunii august, caracterizată în Republica Moldova, în ultimii ani, prin canicule estivale drastice și de durată. Pericarpul constituit din celule mari, vacuolizate cu pereți celulari subțiri, necesită mecanisme complexe de protecție pentru a rezista la acțiunea temperaturilor și iradiazțiilor excesive, a vânturilor uscate și a deficitului de umiditate. De aceea, pentru a opune rezistență și a supraviețui în aceste condiții sunt mobilizate mecanismele de adaptare, atât ale structurilor superficiale, exprimate prin edificarea epicuticulară a formațiunilor cerifere, îngroșarea cuticulei și trecerea calitativă a ei de la cea de tip extern la tip extern-intern [2], cât și ale structurilor țesuturilor interne de protecție și sporire a rezistenței cum ar: acumularea și lărgirea distribuției spațiale a compușilor fenolici. Anume prezența diferitor grupe de compuși fenolici și distribuirea lor în tot spațiul pericarpului, dar cu concentrare, preponderentă, la periferie, reprezintă o reacție adaptivă adecvată, care demonstrează funcționarea sinergică a acumulării fenolice cu complexul de structuri protectoare, atât periferice, reprezentate prin formațiuni cerifere epicuticulare, cuticula groasă de tip extern-intern, împachetare compactă a celulelor epicarpului, cât și lăuntrice – celulele hipodermei cu pereții celulari ușor îngroșați, de dimensiuni mici, compact împachetate, și relativ mai mici, a celulelor oval-rotungite a zubzonei externe, în raport cu celulele zubzonei celulelor oval-alungite radiale.

Astfel, compușii fenolici reprezintă metaboliți secundari, cu rol important în asigurarea viabilității, vitalității, durabilității, adaptabilității, funcționalității organismelor vegetale și, în final, supraviețuirii lor. Tuturor compușilor fenolici și diferitor grupe aparte li se atribuie un rol crucial în reacțiile sistemice de adaptare a plantelor, la acțiunea factorilor stresanți și agenților patogeni [6, 10], ei fiind, în felul acesta, un element fundamental în asigurarea unui mecanism complex și sistemic de protecție a organismelor vegetale, care derulează în ontomorfogeneză.

Compușii fenilpropanici se sintetizează mai intens la primele etape ontomorfogenetice, fiind și o reacție de protecție adecvată a fructelor juvenile la acțiunea temperaturilor sporite, care, în ultimii ani, se instalează începând cu luna iunie. În general, compușii fenilpropanici se consideră compuși fenolici, care se sintetizează inițial, iar mai apoi formează diferiți derivați, prin participarea la biosinteza unei game diverse de metaboliți fenolici, cum ar fi flavonoidele, taninurile [5, 6]. Direcția

de biotransformare ulterioară a fenilpropanoidelor, pe parcursul ontomorfogenezei fructului, corelează cu apartenența sistematică a speciei. Această biotransformare chimică explică faptul diminuării conținutului de derivați fenilpropanici în ontomorfogeneza fructelor *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot, proces care se produce în paralel cu sporirea conținutului de flavonoide, antociani și taninuri (fig. 1). Antocianii și flavonoidele se acumulează mai intens la etapele tardive ale ontomorfogenezei, astfel contribuind la inducerea în ascensiune a pigmentației pericarpului, începând cu etapa de 60 de zile de la înflorire, până la maturarea deplină a fructelor. Flavonoidele, inclusiv antocianii acumulați în fructe, asigură protecția țesuturilor interne, fine ale mezocarpului succulent, de excesul razelor UV ale soarelui, temperaturilor sporite și deficitului de umiditate, caracteristice lunii august, în care se desfășoară etapa de maturare a fructelor *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot.

Caracterul cumulativ al diferitor grupe de compuși fenolici în ontomorfogeneza fructelor *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot cu maximul de acumulare în cele mature prezintă avantaje, atât pentru rezistență și supravețuire în condiții de secetă, temperaturi sporite, atac patogenic al dăunătorilor, cât și pentru asigurarea calităților înalt gustative și a unui aspect comercial atractiv prin coloritul viu al pericarpului. Conform multiplelor lucrări [4, 5, 21] conținutul sporit al antocianilor, flavonoidelor și taninurilor în fructele mature constituie și o condiție biologică esențială pentru diseminarea și asigurarea perpetuării speciei.

Concluzii

Determinarea topografiei și arealului de distribuire a diferitor grupe de compuși fenolici, în limitele pericarpului, în baza reacțiilor histochemice și a conținutului lor în funcție de etapele ontomorfogenetice ale fructului au permis formularea următoarelor concluzii:

- Biosinteza, topografia și modul de distribuire a compușilor fenolici, în pericarpul fructului succulent *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot, au un caracter dinamic, cumulativ și selectiv, în funcție de etapa ontomorfogenetică a fructului și corelează cu grupa de compuși fenolici: flavonoidele și taninurile – în ascensiune de la etapele inițiale ale ontomorfogenezei, iar antocianii – de la etapa de 60 de zile de la înflorire până la maturarea fructelor;

- S-a stabilit existența unui gradient calitativ și cantitativ fenolic în corelație cu etapele ontomorfogenezei fructului și în funcție de histogenul pericarpului, de la subzona celulelor oval-alungite (radial) ale parenchimului spre endocarp și foarte pronunțat spre hipodermă și epicarp;

- Distribuirea compușilor fenolici, preponderent periferică în pericarp, contribuie la sporirea potențialului protector, ce funcționează sinergic cu ansamblul structurilor anatomice protectoare periferice și constituie un mecanism, bazat pe principiul complementarității complexului structural-biochimic de adaptare a fructului la condițiile concrete pedoclimatice în ontomorfogeneza fructului.

- Dinamica acumulării diferitor grupe de compuși fenolici (fenilpropanici, flavonoide, antociani, taninuri) în ontomorfogeneza fructelor *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot poartă un caracter specific individual, cu maximul de acumulare în fructele mature pentru toate grupele fenolice, cu excepția compușilor fenilpropanici.

- Biosinteza compușilor fenolici în ontomorfogeneza fructelor *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot are un caracter dinamic, cumulativ, cu conținutul maxim la etapele tardive de dezvoltare.

Bibliografie selectivă

1. Barron L. Biochemical events during ripening of grape berries. In: Italian J. of Food Science, 1991, nr. 3, p. 173–180.

2. Calalb T. Structuri anatomice ale fructelor de *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot. – suport potential in asigurarea calitatii. În: Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Vol. I. Probleme medico-biologice și farmaceutice. Chișinău, 2005, p. 480-483.

3. Calalb T. The dynamic of structure modifications and phenolic accumulation in carpoculture of *Aronia melanocarpa* Elliot in *in vitro*. In: Archives of the Balkan Medical Union “The XXXth Balcan Medical Week”, 2008, vol. 43, nr. 3, p.326-328.

4. Calalb T. Potențialul fenolic comparativ al maselor calusale și fructelor de aronie *Aronia melanocarpa* Michx. (Elliot). In: Revista farmaceutică. 2008, nr. 1-4, p. 23-28.

5. Croteau R., Lewis N. Natural Products (Secondary Metabolites). In: Biochemistry and Molecular Biology of Plants, 2000, p.1250-1318.

6. Dascaluic A. Metaboliții secundari: Sinteza și rolul lor în reacțiile de adaptare a plantelor față de factorii de stres, boli și dăunători. În: Mater. Conf. Naționale cu participare Internațională „Probleme actuale ale geneticii, fiziologiei și ameliorării plantelor”. Chișinău, 2008, p. 336-344.
7. Dixon R, Paiva N. Stress-induced phenylpropanoid metabolism. In: Plant Cell, 1995, nr. 7, p. 243-255.
8. Harborne J., Williams C. Advances in flavonoid research since 1992. In: Phytochemistry, 2000, vol. 55, p. 481-504.
9. Hyodo H, Yang S. Ethylene-enhanced synthesis of phenylalanine ammonia-lyase in pea seedling. In: Plant Physiology, 1971, vol. 47, p. 765-770.
10. Fougère-Rifot M, Benharbit El-Alami N, Brun O, Bouard J. Ontogenesis of the gynoecium of *Vitis vinifera* L. var. Chardonnay in relation to the appearance of tannic vacuoles. In: Journal Int. Sci. Vigne VIN, 1995, vol. 29, p. 105-130.
11. Kuras M. Activation of rape (*Brassica napus* L.) embryo during seed germination. IV. Germinating embryo. The first zones of mitosis, starch and DNA synthesis and their expansion pattern. In: Acta Societatis Botanicorum Poloniae, 1986, vol. 55, p. 539-563.
12. Kuras M., Stefanowska-Wronka M., Lynch j., et al. Cytochemical Localization of Phenolic Compounds in Columella Cells of the Root Cap in Seeds of *Brassica napus*. Changes in the Localization of Phenolic Compounds during Germination. In: Annals of Botany, 1999, vol. 84, p.135-143.
13. Ladâghina E. et al. Analiza chimică a plantelor medicinale. Chișinău: Universitas, 1993. 171 p.
14. Murata M., Tsurutani M., Tomita M., et al. Relationship between apple ripening and browning: Changes in polyphenol content and polyphenol oxidase. In: Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1995, vol. 43, p. 1115-1121.
15. Oniga I., Benedec D., Hanganu D., ș. a. Analiza Produselor Naturale Medicinale, Cluj-Napoca: Univ. Med. Farm. „Iuliu Hațieganu”, 2004. 68 p.
16. Rohrer J., Kenneth R., Phipps R., et al. Variation in Structure among fruits of *Maloideae* (*Rosaceae*). In: American Journal of Botany, 1991, vol. 78, nr. 12, p. 1617-1635.
17. Stefanowska M., Kuras M., Kacperska A. Low Temperature-induced modifications in cell ultrastructure and localization of phenolics in winter oilseed rape (*Brassica napus* L., var. *oleifera* L.). In: Annals of Botany, 2002, vol. 90, nr. 5, p. 637-645.
18. Strack D. Phenolic metabolism. In: Dey PM, Harborne JB, eds. Plant Biochemistry. London, UK: Academic Press, 1997, p. 387-416.
19. Tamas M., Oniga I., Crișan G., et al. Recherches sur Quelques Produits avec Anthocyanes. In: Proceeding of the XVth Edition of Balkan Medicinal Days, Iasi: Cantes, 2000, p. 202-205.
20. Valcheva-Kuzmanova S., Belcheva A. Current knowledge of *Aronia melanocarpa* as a medicinal plant. In: Folia Med. (Plovdiv), 2006, vol. 48, nr. 2, p. 11-17.
21. Wink M. Production of plant secondary metabolites by plant cell in relation to the site and mechanism of their accumulation. In: Plant vacuoles: their importance in solute compartmentation in cells and their applications in plant biochemistry. Ed. Marin Plenum Press., 1986, vol. 134, p. 477-484.
22. Zobel A. M. Sites of localization of phenolics in coenocytes in *Sambucus racemosa* L. In: Annals of Botany, 1986, vol. 57, p. 801-810.
23. Zobel A., Brown S., Kuras M., et al. Some secondary metabolites altered by heavy metals. In: Heavy Metals in the Environment, 1993, nr. 1, p. 214-17.
24. Zobel A, Hrazdina G. Chalcone synthase localization in early stages of plant development. I. Immunohistochemical method employing plasmolysis for localization of enzyme in cytoplasm of epidermal cells of illuminated buckwheat hypocotyls. In: Biotechnic. and Histochemistry, 1995, vol. 70, p. 1-6.
25. Zobel A, Kuras M, Tykarska T. Localization of phenolic compounds in epidermis as the first cellular barrier between the plant body and its environment. Abstracts, Joint Meeting of International Society of Chemical Ecology and Phytochemical Society of North America, Quebec, 1990. 40 p.
26. Zobel A., Maxwell C., Kuras M., et al. Phenolic compounds as a defence system in covering tissue of plant shoot. In: Joint Meeting of Canadian Botanical Association and American Botanical Society, Windsor, Canada, 1990, p. 43-51.
27. Zobel A., Nighswander J. Accumulation of phenolic compounds in the necrotic areas of Austrian and red pine needles due to salt spray. In: Annals of Botany, 1990, vol. 66, p. 629-640.

Rezumat

A fost efectuat studiu complex (histoanatomic, histochimic, biochimic) al localizării, distribuirii și acumulării compușilor fenolici în funcție de histogenul pericarpului suculent și etapele carpoontomorfogenezei

la *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot. S-a demonstrat că compușii fenolici au o localizare, preponderent, tisular-periferică în pericarp, își largesc arealul pe parcursul ontomorfogenezei, au caracter cumulativ cu maximumul de acumulare în fructele mature pentru toate grupele fenolice (antociani, flavonoide, taninuri), excepție constituie compușii fenilpropanici.

Summary

The complex study (histoanatomical, histochemical and biochemical) of phenolic compounds location, distribution and accumulation in correlation with pericarp histogen of *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot fleshy fruit and ontomorphogenesis phases was executed. The phenolic compounds, predominantly, are located in peripheral tissue-pericarp, the areal extends during ontomorphogenesis and have a cumulative character with the maximum in mature fruits for all phenolic groups (anthocyanins, flavanoids, tannins), exception constitutes phenylpropanoid compounds.

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СОЦВЕТИЙ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ВАСИЛЬКА СИНЕГО (*CENTAUREA CYANUS* L.)

Tatiana Chiru, doctorandă, USMF „Nicolae Testemițanu”

Введение

В эпоху возникновения и применения большого разнообразия высокоэффективных средств, методов и подходов для оздоровления человечества, роль лекарственных растений не только не уменьшается, но продолжается более глубокое и всестороннее их изучение, расширяется перечень способов их применения. Растёт уверенность и популярность среди пациентов в надёжности и высокой эффективности их использования.

Это в одинаковой степени относится и к растению Василька синего, к которому, в последнее время, всё пристальней обращается внимание фармацевтов и медиков, исследователей и практиков.

Возобновился интерес к васильку, и особенно к изучению лекарственных свойств различных по окраске соцветий. Появление растений с отличной от синей окраски соцветий отмечено большим количеством исследователей в различных регионах мира [3].

Многими исследователями, а также автором в период первых рекогносцировок, было отмечено, наряду с уменьшением и даже полным отсутствием активных веществ в некоторых расцветках соцветий, высокий взлёт в их содержании в других [1].

Абсолютное большинство авторов склоняются к тому, что явление присутствия в популяциях растений с разноокрашенными соцветиями носит физиологический характер и зависит от того с какой доступностью (лёгкостью) и полнотой, при определённой рН реакции клеточного сока катионы Fe^{+} и Mg^{+} склонны к образованию пигмента антоциана и его соединений, от концентрации которых зависит окраска краевых цветков василька [2].

В регионах естественного распространения василька преобладают кислые почвы с сравнительно более мобильными и доступными Fe^{+} и Mg^{+} , что приемлемее для образования синеокрашенных соцветий и, наоборот, на щелочных почвах возможна целая гамма расцветок, зависящая от показателя рН и чувствительности или толерантности форм конкретной популяции. Наши догадки позволяют сделать первые робкие выводы, что явление полиморфности окраски соцветий зависит от почвенно-климатических условий и носят антропогенный характер.

Напрашивается логический вывод, что разноокрашиваемости соцветий василька более приемлема Южная Бессарабия. Почвы здесь щелочные, осадков выпадает крайне мало, что предопределяет труднодоступность вышеназванных элементов для усвоения растениями. Вероятно, одновременно с удовлетворением своих материальных (семена злаковых культур) и нравственных запросов (декоративной цели), человек завез сюда семена василька, где он широко не прижился, но в местах небольшого распространения дал богатую гамму расцветок.

Недаром исследование больших площадей злаковых полей и лесов зеленой зоны в окрестностях г. Измаила не позволило обнаружить растения василька. В беседах с работниками агрослужбы и лесного хозяйства, также не было установлено его наличия.

Нашлись здесь небольшие популяции разноцветущих растений лишь на неудобьях и пустырях, в окрестностях населенных пунктов, что явно указывало на участие человека в его появлении.

Таким образом, был найден исходный материал для изучения биологических форм полиморфных по окраске соцветий популяции василька синего.

Методика и цель исследований

Для создания исходного материала семян будущей изучаемой популяции, в фазе завершения вегетации и полного созревания семян, был совершен случайный отбор растений на участках в двух взаимопересекаемых диагоналях. После двухнедельного дозирования, соплодия были вручную сорваны с растений и обмолочены. Семена были смешаны и перемещены в матерчатые мешочки и складированы в сухое помещение. Непосредственно перед посевом семена были разделены на две части – посевной и страховой фонды.

Посев был произведен в середине сентября, на хорошо разделанном участке площадью 10 м² вручную вразброс. Семена заделывались на глубину 1-2 см под мотыгу с последующим прикатыванием. Перед посевом, семена, для более равномерного посева, были смешаны с достаточным количеством просеянной почвы.

Почва под участком – южный карбонатный чернозем среднесуглинистый по механическому составу, глубина гумусного слоя 34 см, содержание гумуса 3,1%, рН почвенного раствора 7,8.

Первые всходы появились в конце ноября и продолжались в течении всего декабря. Осеннее прекращение вегетации озимых культур наступило 25 декабря, на месяц позднее средних многолетних сроков. Растения вошли в зиму в фазе хорошо развитой розетки, розетки и всходов. Зима была бесснежной, с частыми кратковременными возобновлениями вегетации. Минимальная температура в декабре опускалась до минус 14,8⁰С (28 декабря), в январе минус 15⁰С (4 января), в феврале минус 7,2⁰С (27 февраля), в марте минус 8,8⁰С (3 марта). Весеннее возобновление вегетации озимых культур наступило 10 марта, на неделю раньше обычного. Растения неплохо перезимовали и в дальнейшем хорошо развивались, при мощном росте, что характерно для раннего весеннего возобновления вегетации. Растения продолжали всходить, но они далее сильно угнетались растениями осенних всходов и практически полностью погибали. Подлежащий исследованию травостой был представлен только взошедшими осенью растениями. Ранней весной, при наступлении физической спелости почвы, была проведена имитация боронования – ручными граблями. В течении вегетации, вручную удалялись, по мере необходимости, сопутствующие сорняки. Далее проводился весь комплекс исследований для успешного выполнения поставленных целей, а именно:

1. Изучить структурный состав различных биологических форм по окраске соцветий и их особенности в полиморфной популяции.
2. Установить начало, максимум конец и продолжительность периода цветения составных биологических форм в популяции.
3. Определить и уточнить наиболее благоприятные отрезки времени для сбора лекарственного сырья на протяжении продуктивного периода.
4. Изучить в динамике, на протяжении всей вегетации, химический состав лекарственного сырья различных биологических форм популяции.
5. Выделить лучшие, перспективные биологические формы популяции для использования в фармакологии.
6. Определить и рекомендовать народному хозяйству практическое место использования биологических форм не представляющие интерес для фармакологии.
7. Вести постоянные сопутствующие наблюдения с целью разработки в дальнейшем основных элементов технологии и закладки промышленных плантаций василька синего.

Для полного выполнения намеченного объема работ на протяжении всего периода цвете-

ния растений по каждой биологической форме в отдельности, с интервалом в четыре дня, собирались кондиционные соцветия, подсушивались и ставились на хранение в тени. По окончании высушивания пробы помещались в бумажные мешочки и ставились на хранение в сухое помещение, для дальнейшего проведения химического анализа.

Параллельно с основным участком были заложены еще три, где периодически проводились своевременные сборы кондиционных соцветий для создания исходного материала и дальнейшего расширенного более глубокого лабораторного изучения.

Результаты исследований

Ранее возобновление вегетации на фоне благополучной перезимовки стало залогом активной изначальной вегетации растений василька. Рост и развитие растений в фазах стеблевания и ветвления проходили успешно. Уже в первой декаде мая, сформировался достаточно густой, хорошо развитый стеблестой высотой 70-90 см, что стало залогом дальнейшей успешной работы в намеченном направлении.

Единичные соцветия на главных стеблях, появившиеся в конце первой декады мая, отличались заметно более крупными размерами в сравнении с последующими с боковых побегов. Они были преимущественно розовой и меньше синей окраски.

Первый товарный сбор кондиционных соцветий стал возможен в середине второй декады мая и был представлен урожаем с главных и боковых побегов. Урожай был пока мал – 11,9 шт/м² но уже намечалась структура биологических форм полиморфной популяции. В сборе преобладали соцветия классической синей окраски (36,1 %) и менее ценной розовой окраски (21,8 %). Это позволяет утверждать о некоторой скороспелости сине- и особенно розовоокрашенных соцветий (*рис. 1*).

Значительное место занимали растения имеющие белоокрашенные краевые цветки, по литературным данным автора не представляющие интерес для фармакологии, но вносящие многообразный колорит цветения и приятно радующие глаз исследователя. Их сумма в урожае была внушительна – 28,7 %. Белоокрашенные формы, в свою очередь, также отличались полиморфностью. В одинаковой степени они были представлены соцветиями с розовыми и синими центральными цветками (14,3% и 13,4 % соответственно) и 1% полностью белых соцветий.

Но нас интересовало не это неопишуемая красота в травостое, а наиболее ценная биологическая форма в популяции – пурпурная, которая в данных почвенно-климатических условиях, по результатам автора, содержит в 4-5 раз больше активных веществ в сравнении с применяемой в фармакологии классической биологической формой с синеокрашенными соцветиями. Кстати, так же вносящие богатый колорит в цветения своей насыщенной броской пурпурной окраской. Но нас ожидало разочарование и конечно надежда. Пурпурных и сиреневых соцветий в сборе (идентифицировались вместе) оказалось лишь 13,4%. Воистину мал золотник, но дорог.

Далее нами проводились сборы через каждые 4 дня с целью выявить в динамике возможные заметные качественные изменения. Также нашей целью была заготовка сырья для лабораторных исследований. Хотя такой промежуток сбора соцветий василька не самый приемлемый, но об этом позже.

Ко второму сбору (20.05.2009) урожай соцветий увеличился более чем в 3 раза и составил 38,2 шт/м². В структуре урожая содержание синеокрашенных соцветий сохранился на том же уровне – 38%, но к нашему огорчению количество пурпурных и сиреневых соцветий снизилось до 6,8%. Но в структуре популяции появилась новая форма – соцветия с голубой окраской краевых цветков. На этом завершилась структурное образование составляющих форм в популяции.

Таким образом, в изучаемой популяции преобладающая форма была с синеокрашенными соцветиями, далее в порядке убывания следовали голубые, белые с голубыми центральными цветками, розовые, наконец-то пурпурные и сиреневые, белые с розовыми центральными цветками, и завершает ряд полностью белоокрашенные биологические формы василька. Такая структура сообщества биологических форм сохранилась, с незначительными колебаниями, на протяжении всей вегетации.

Далее, на протяжении 7 сборов (16.05-9.06) урожай соцветий неукоснительно рос, до-

стигнув уровня 152,7 шт/м², в том числе синих 46,9 шт/м², пурпурных и сиреневых 17,8 шт/м². Доля синеокрашенных соцветий в урожае была самая высокая и варьировала от 30,8 до 38 %, а пурпурных и сиреневых 5,1 - 13,4%. Этот отрезок времени мы определяем как первая половина сборов. Соцветия в этот период по-прежнему крупные с интенсивной окраской по всем формам, с полным набором краевых цветков, то есть высоко кондиционны. В конце этого периода, мы стали отдельно идентифицировать пурпурные и сиреневые соцветия. В учитываемых вместе суммарном урожае этих двух форм содержание каждой в отдельности на протяжении всей вегетации примерно равное.

На протяжении первых 4 сборов второй половины плодоношения урожай соцветий значительно снижался, хотя и оставался высоким, последние 2 сбора, в виду продолжительной каникулярной погоды, резко упали. Сборы в связи с низкой урожайностью и посредственным качеством сырья были приостановлены.

Вторая половина сборов, и в особенности последние 2 сбора, были очень показательны в сравнительной оценке биологических форм составляющих популяцию. Было установлено, что малоценные бледноокрашенные формы (розовая, голубая, белая с розовыми голубыми центральными цветками) более жизнеспособны и к концу вегетации дают более 60% в общем суммарном урожае в сравнении с синими и пурпурными. Это объясняется их позднеспелостью, хотя розовоокрашенная форма менее всего подавалась в динамике на протяжении всего периода вегетации.

Таким образом, напрашивается вывод, что все биологические формы данной популяции очень близко сходны между собой по срокам отдачи урожая и уровню продуктивности. Но есть и некоторые различия. Так, голубые, белые с синими и белые с розовыми центральными цветками, более позднеспелые, а розовоокрашенная форма, хотя и очень ранняя, дает стабильные урожаи на протяжении всей вегетации, особенно выделяясь на последних сборах (рис. 1).

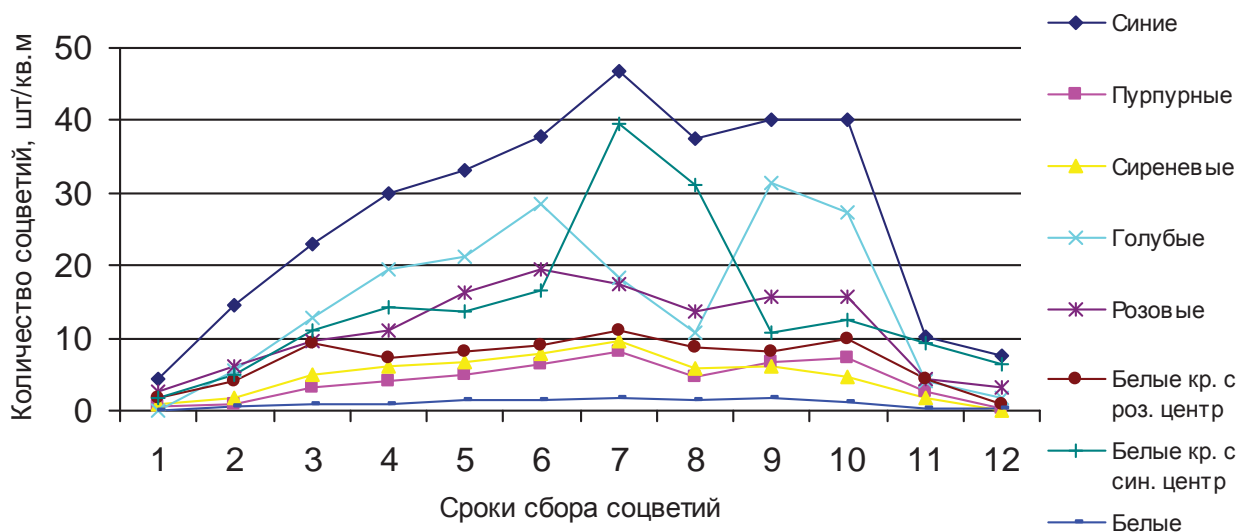


Рис. 1. Динамика продуктивности соцветий различных биологических форм *Centaurea cyanus* L. в популяции

В отличие от варьирующих по продуктивности в течении вегетации бледноокрашенных форм, ценные формы – классическая синяя и выявленная перспективная пурпурно-сиреневая более выровнены и стабильны по урожаю. Хотя следует отметить, что в популяции по всем показателям продуктивности самая совершенная это классическая синяя форма.

К концу вегетации не только уменьшается количество соцветий, но по всем формам отмечены уменьшения размера соцветия, уменьшается полнота раскрытия краевых цветков вплоть до полного, уменьшается значительно интенсивность окраски краевых цветков по всем биологическим формам популяции, кроме пурпурных, сиреневых, и насыщенно окрашенных розовых соцветий (визуально незаметных).

Изучение полиморфной по окраске соцветий популяций василька в течении двух лет, позволило в первый год выделить в разряд особенно ценных – пурпурную форму. В настоящем году интерес для более глубокого лабораторного анализа представляют растения с сиренево-окрашенными и интенсивно розово-окрашенными соцветиями на предмет возможного повышенного содержания активных веществ.

Наблюдения автора, основанные на собственных полевых и лабораторных исследованиях, позволяют делать очень робкие умозаключения о роли соединений антоциана на онтогенез (рост и развитие в течении одного поколения) василька. Заметно, что растение василька с интенсивно окрашенными соцветиями более слабы по росту и развитию в популяции. У них меньшая высота, сила роста, ветвистость, габитус куста. Особенно это наглядно на пурпурных формах. И наоборот, очень мощны бледно-окрашенные формы, они бурно растут и очень жизнеспособны. По-видимому повышенное содержание пигмента антоциана и его соединений подавляют активность сапрофитных микроорганизмов и они медленнее разлагают оболочку семян. Вследствие этого всходы появляются позже, или идет речь о более сложном ингибирующем влиянии антоциана (физиологическое расстройство) на рост и развитие василька в отдельные периоды или в целом онтогенезе. В любом из этих случаев растения в сообществе хуже противостоят соседям и имеют более слабый вид.

Следует также отметить, что произрастая в филогенезе со злаками и являясь сопутствующим сорняком для хлебов, василек приобрел общих вредителей и болезни. Ими поражались все биологические формы в наших опытах, но больше – наиболее слабые. Ощутимо было повреждение тлей и трипсами, а также поражение бурой ржавчиной. Ослабленные растения сильно уменьшали урожай соцветий, ухудшалось их качество: не полностью раскрывались краевые цветки, растения чахли и погибали.

У василька синего очень развит механизм сохранения и размножения вида. Даже у слабых растений, на соцветиях которых полностью отсутствовали краевые цветки, отмечалась охотное посещение соцветий основными опылителями – шмелями, реже дикими одиночными пчелами и обычной медоносной пчелой, которые собирали нектар и осуществляли опыление центральных гермафродитных цветков.

Изучая в целом растения василька, его биологические и хозяйственно-ценные показатели, основное внимание было направлено на углубление познаний продуктивности и качества фармакологического сырья – кондиционных соцветий.

Выводы и предложения

1. Полиморфные по окраске соцветия и популяции василька синего мало изучены в условиях Республики Молдова. Лучшие биологические формы растений по окраске соцветий являются существенным источником пополнения номенклатуры сырья.

2. Наиболее пригодной для фармакологии является классическая биологическая форма с синеокрашенными соцветиями. Перспективными и высокоценными является растения с пурпурноокрашенными соцветиями. Биологические формы с сиреневоокрашенными и насыщено розовыми цветами требуют дальнейших лабораторных исследований, на предмет пригодности для фармакологии.

3. Оптимальным периодом сбора лекарственного сырья считать первый календарный месяц после появления одиночных соцветий. Лучший экономическо-выгодной частотой сбора сырья является один раз в двое суток. Допустимым календарным сроком сбора соцветий считать еще 10 суток после оптимального периода с частотой сбора каждые сутки. Сборы соцветий прекратить при появлении нераскрывшихся краевых цветков и заметном снижении интенсивности их окраски.

4. Поскольку ареал распространения василька синего в Молдове ограничен некоторыми северными районами, где он сожительствует с культурными злаками, а в других угодьях встречается небольшими разрозненными участками, рекомендовать фармацевтическому производству, в целях получения экологически чистого и экономически-выгодного сырья в контролируемых условиях произрастания, его возделывание в искусственно заложенных плантациях. Только в таких условиях возможны максимальные урожаи соцветий (1000 – 1100 шт/м²), при существенном продлении периода их сбора.

5. Так как в Молдове отсутствует технология возделывания василька синего, рекомендовать производству некоторые наши предложения по закладке плантаций. Основные требования технологии таковы:

- а) обязательный ранеосенний посев. Возделывание культуры по озимому типу;
- б) строгое соблюдение предшественников, исключение близости промежуточных хозяев во избежание массового распространения тли, трипсов, бурой ржавчины;
- в) для обеспечения плантациям многолетнего долгосрочного использования, в условиях максимального сбора соцветий создать благоприятные условия для естественного самосева семян, путем расположения участка среди мест гнездования основных опылителей – шмелей, диких одиночных пчел, выносить пасеки медоносной пчелы;
- г) для искусственного возделывания василька синего пригодны все природно-климатические зоны Молдовы.

Библиография

1. Chiru T. *Phytochemical study of Centaurea cyanus L.* The international scientific conference of teaching staff and students UAVM of Bucharest, 2009.
2. Takeda K. *Blue metal complex pigments involved in blue flower color.* Proc. Jpn. Acad., Ser., 2006; 82, p.142-154.
3. Takeda K., Osakabe A., Saito S. et al. *Components of protochlorophyllide a, a blue pigment from the blue flowers of Centaurea cyanus.* Phytochemistry, 2005; 66, p. 1607-1613.

Rezumat

În lucrarea dată sunt prezentate rezultatele studiului biologic al inflorescențelor diverselor forme de albăstriță: perioada optimă de colectare a produsului vegetal, cerințele de bază pentru cultivarea speciei.

Summary

This article presents the results of biological studies of inflorescences of cornflower's various forms: the optimum period of gathering, the basic requirements for the cultivation of the species.

UTILIZAREA ENOXILULUI ÎN TRATAMENTUL ULCERULUI GASTRIC

Sergiu Cerlat, asistent univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Afecțiunile digestive, prin larga lor răspândire, ocupă un loc de frunte în morbiditatea generală. Ponderea mare pe care o au aceste boli în patologia generală, potențialul mare invalidizant al unora din ele impune perfecționarea și schimbarea permanentă a schemelor de tratament. Ulcerul gastroduodenal reprezintă unul dintre cele mai importante domenii ale patologiei digestive, atât prin incidența sa (se estimează că 10-15% din populație suferă de ulcer într-o anumită perioadă a vieții), cât și prin gravitatea complicațiilor ce-l însoțesc.

Prin impactul socio-economic, ulcerul gastroduodenal reprezintă o sursă importantă de cheltuieli pentru societate, datorate costurilor preparatelor și perioadelor relativ lungi de incapacitate temporară de muncă a celor bolnavi. Un factor nu mai puțin important este și apariția rezistenței la tratamentul obișnuit. Reieșind din aceste considerente, devine necesară elaborarea unor metode noi de tratament pentru medicația contemporană a ulcerului gastroduodenal.

Diferite studii din literatura de specialitate afirmă că extractul din semințe de struguri posedă un spectru farmacologic și terapeutic vast, manifestând efecte antioxidante, antiinflamatoare și activitate antibacteriană [1]. Cercetările efectuate de T. Ariga [2], precum și alte lucrări, au demonstrat că extractul din semințe de struguri previne complicațiile în asemenea patologii ca ateroscleroza, ulcerul gastric, cataracta și diabetul. R. Ramirez și C. Roa [3] au determinat că taninele exercită o influență majoră în vindecarea leziunilor mucoasei stomacale, precum și la reducerea semnificativă a concentrației radicalilor liberi din țesuturile stomacale. Astfel, studiile sugerează că taninele au proprietăți antiulcerose semnificative [4].

Analizând cele expuse, se justifică oportunitatea determinării eficienței Enoxilului, extract din viță de vie, precum și a Bior-ului, extract din spirulină, utilizate de sine stătător și în combinație, în tratamentul leziunilor mucoasei stomacale, pentru stabilirea ulterioară a activității lor antiulceroase.

Scopul studiului

Evaluarea acțiunii Enoxilului, Biorului, precum și a combinației Enoxil+Bior în tratamentul ulcerului gastric, indus prin administrarea indometacinei.

Materiale și metode

Experimentele au fost efectuate pe 40 de șobolani albi, cu masa corporală cuprinsă între 180-220 g. Modelarea ulcerelor a fost efectuată conform metodei Derelanko M.G., Long G.T. (1980) prin administrarea unei singure doze intragastrale de indometacină (20 mg/kg). Preventiv animalele au fost lipsite de hrană și apă pe o perioadă de 12 ore.

Studiul a fost efectuat pe 4 loturi de lucru:

- lotul 1 –Enoxil;
- lotul 2 – Bior;
- lotul 3 – Enoxil + Bior;
- lotul 4 – Martor (sol. fiziologică).

Durata tratamentului a constituit 5 zile depline, începând cu a doua zi după administrarea indometacinei.

Peste 24 de ore după administrarea indometacinei o parte din animale, și la a 6-a zi de tratament, restul animalelor au fost sacrificate prin decapitare, fiind anesteziate preventiv cu eter. Macroscopic s-a determinat numărul ulcerelor, suprafața, procentul șobolanilor cu ulcer. Activitatea terapeutică antiulceroasă s-a apreciat comparativ cu lotul martor prin determinarea indicelui ulceros.

Rezultate și discuții

Analiza macroscopică efectuată peste 24 de ore de la administrarea indometacinei indică existența de ulcere la toate animalele incluse în studiu, fără a se determina diferențe semnificative în numărul, dimensiunea și suprafața leziunilor stomacale între grupuri.

Partea membranoasă a stomacului a fost subțiată esențial, iar stratul mucos al părții musculare prezenta semne de atrofie. Defectele ulceroase se localizau în toate porțiunile stomacului, dimensiunile variind de la 0,5x0,5 până la 3x3 mm². Majoritatea ulcerelor erau profunde, cu semne de hemoragie (foto 1 și 2).

Foto 1

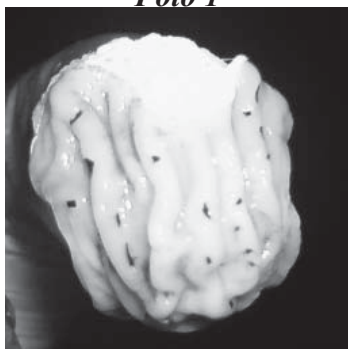


Foto 2



Foto 3



Tabelul 1

Acțiunea enoxilului, biorului și asocierii lor în tratamentul ulcerelor

	% animalelor cu ulcer	Suprafața (mm ²)	Numărul de ulcere la un șobolan	Indicele ulceros
după 24 de ore	100	14,2 ± 2,03	10,5 ± 1,39	0,84
după 5 zile de tratament				
Martor	100	7,33 ± 2,26	3,83 ± 0,6	0,23
Enoxil	100	2,65 ± 0,59*	2,0 ± 0,45	0,1
Bior	100	3,13 ± 0,75*	2,2 ± 0,97	0,11
Enoxil+Bior	100	2,21 ± 0,59*	1,33 ± 0,21	0,08

Notă: * - statistic semnificativ cu lotul de control (p≤0,1)

Conform datelor obținute, s-a constatat că suprafața totală a ulcerelor la un șobolan după 24 de ore a fost în medie de $14,2 \pm 2,03 \text{ mm}^2$, iar numărul mediu de ulcere era egal cu $10,5 \pm 1,39$ la un animal.

Începând cu a doua zi, s-au administrat preparatele conform schemei descrise, timp de 5 zile, iar la a 6-a zi de experiențe restul de animale au fost sacrificate (*tab. 1*).

Astfel, după 5 zile de tratament, s-a constatat vindecarea ulcerelor la majoritatea animalelor, în toate loturile, comparativ cu starea inițială după 24 de ore. Evoluția cea mai benefică a ulcerului a fost determinată în lotul Enoxil+Bior și Enoxil care au fost statistic veridice comparativ cu lotul martor. Utilizarea combinației respective reducea suprafața și numărul ulcerelor până la $2,21 \pm 0,59 \text{ mm}^2$ și, respectiv, $1,33 \pm 0,21$ (*foto 3*).

Soluția Bior contribuie la o vindecare mai rapidă a ulcerului comparativ cu lotul martor, dar mai slabă față de lotul cu Enoxil și Enoxil+Bior.

Efectul antiulceros al extractului de struguri poate fi lămurit prin multitudinea proprietăților farmacologice pe care le posedă taninele. Acțiunea astringentă este cea mai importantă, ea se manifestă prin precipitarea proteinelor din plagă cu formarea unei pelicule proteice dense, impermeabile pentru apă și pentru alți factori de agresiune externi, ca acidul clorhidric, enzimele digestive, protejând în modul acesta țesuturile subiacente la nivelul leziunii ulceroase. De asemenea, ca urmare a coagulării proteinelor, are loc oprirea hemoragiilor capilare din plagă [5].

Un alt efect, nu mai puțin important, este cel antiinflamator care se manifestă în faza acută a inflamației, prin scăderea răspunsului inflamator, inhibarea infiltrației celulare și ameliorarea stresului oxidativ, micșorarea producerii citokinelor proinflamatoare IL-1&beta și creșterea producerii de citokine antiinflamatoare IL-2 și IL-4 [6]. Datele din literatura de specialitate, confirmă rezultatele obținute de noi, demonstrând că taninele contribuie la stimularea regenerării leziunilor mucoasei gastrice cu înaltă siguranță de utilizare [7]. Studiul efectuat de X. Xu și coautorii săi [8] a stabilit că taninele exercită acțiune antiulceroasă semnificativă, fapt confirmat și în experimentele noastre.

Concluzii

În baza datelor experimentale obținute, putem afirma că Enoxilul, de sine stătător, precum și în combinație (Enoxil+Bior), posedă o înaltă activitate antiulceroasă ce contribuie la accelerarea vindecării leziunilor stomacale. Schemele de tratament propuse pot fi recomandate pentru studii clinice ulterioare în cazul pacienților cu ulcer gastroduodenal și alte afecțiuni gastroenterologice.

Bibliografie selectivă

1. Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Review of the pharmacological effects of *Vitis vinifera* (Grape) and its bioactive compounds. *Phytother Res.* 2009; №23(9), p.1197-204.
2. Ariga T. The antioxidative function, preventive action on disease and utilization of proanthocyanidins. *Biofactors.* 2004; №21(1-4), p.197-201.
3. Ramirez RO, Roa CC Jr. The gastroprotective effect of tannins extracted from duhat (*Syzygium cumini* Skeels) bark on HCl/ethanol induced gastric mucosal injury in Sprague-Dawley rats. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2003; №29(3-4), p-253-61.
4. British National Formulary (BNF). Gastro-intestinal system. BMJ Publishing Group, 2007, №53, p.37-69.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. И доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. 1200с.
6. Li XL, Cai YQ, Qin H, Wu YJ. Therapeutic effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds in rats with TNBS-induced ulcerative colitis. *Can J Physiol Pharmacol.* 2008; №86(12), p.841-849.
7. Vasconcelos PC, Kushima H, Andreo M, Hiruma-Lima CA, Vilegas W, Takahira RK, Pellizzon CH. Studies of gastric mucosa regeneration and safety promoted by Mouriri pusa treatment in acetic acid ulcer model. *J Ethnopharmacol.* 2008; №115(2), p.293-301.
8. Xu X, Xie B, Pan S, Liu L, Wang Y, Chen C. Effects of sea buckthorn procyanidins on healing of acetic acid-induced lesions in the rat stomach. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007; №16 Suppl 1, p.234-8.

Rezumat

Utilizarea extractului din semințe de struguri în tratamentul ulcerului gastric, indus cu indometacină, contribuie la o vindecare mai rapidă, comparativ cu lotul martor. Indicele ulceros indică o reducere semnificativă a distrucțiilor la nivelul mucoasei gastrice în loturile tratate cu Enoxil+Bior și Enoxil, de unul singur.

Summary

In the experiments on white rats the influence of grape seeds (Enoxil), spirulina pletensis (Bior) and their combination in the complex treatment of peptic ulcer caused by NSAIDS was established. Ulcer Staging Index showed that Enoxil and Enoxil+Bior had a very significant decrease in gastric mucosal damage with $p < 0.01$.

STUDIUL EXTRAȚIEI FLAVONOIDELOR DIN FRUNZELE SPECIEI MYRTUS COMMUNIS L

Cristina Ciobanu, masterandă, **Artiom Osipov**, masterand, **Octavian Diug**, dr. în farmacie, cercet. șt., USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Mirtul, denumirea latină a speciei, *Myrtus communis* L, familia Myrtaceae este un arbust răspândit pe larg în zona Mediteranei, bine cunoscut datorită unor bogate tradiții de utilizare în tratamentul diferitor maladii reliefate în temelia istoriei.



Figura 1. Specia *Myrtus communis* L (sursa: www.azarboretum.org)

Se folosesc frunzele uscate recoltate de la arbuștii tineri, în perioada de înflorire din iulie până în august [3,5].

Principalii componenți chimici ai frunzelor de mirt sunt compușii fenolici – (flavonoide, taninuri, cumarine) și uleiul volatil. Componenți chimici ai mirtului dețin un spectru antibacterian înalt prin inhibiția creșterii și multiplicării bacteriilor gram (+). Pe lângă proprietățile antibacteriale, mirtul posedă proprietăți antioxidante datorită compușilor fenolici, în special flavonoidelor care participă în reacțiile de oxido-reducere. [1,2,4].

În vederea realizării unui produs extractiv standardizat al frunzelor de mirt, ne-am propus să efectuăm un studiu comparativ al metodelor de obținere a extractelor fluide și al factorilor care influențează extracția.

Materiale și metode

Pentru cercetări au fost utilizate frunze de mirt colectate de la arbuștii tineri, în perioada de înflorire și uscate în mod natural.

Dozarea flavonoidelor a fost efectuată prin metoda spectrofotometrică. Spectrele au fost înregistrate la spectrofotometrul UV-VIS „Perkin Elmer” Lambda-40, conform metodei - 5 ml se trec într-un balon cotat de 25 ml, volumul se aduce până la cotă cu alcool etilic 96 % și se agită (soluție A).

1 ml soluție A se introduce într-un balon cotat de 25 ml, se adaugă 2 ml soluție clorură de alumi-

niu 5% și se agită; peste 10 minute se adaugă 2 ml acid acetic 5%. Volumul se aduce la cotă cu alcool etilic 96 % și se omogenizează. (*soluție probă*).

Peste 60 de minute s-a citit absorbanta soluției probă la spectrofotometru la lungimea de undă 409 nm în cuva cu grosimea stratului 10 nm, utilizând în calitate de soluție de compensare soluția B.

Paralel s-a citit absorbanta 1 ml soluției standard de rutină prelucrată analogic ca și soluția probă, utilizând în calitate de soluție de compensare soluția C.

➤ Prepararea soluției standard de rutină.

0,015 g (masa exactă) rutină (Ph.Eur.) se trec într-un balon cotat cu capacitatea de 25 ml, se dizolvă în 15 ml alcool etilic 96 %, volumul soluției se aduce la cotă cu același solvent și se omogenizează.

➤ Prepararea soluției B.

1 ml soluție A se transferă într-un balon cotat cu capacitatea 25 ml, se adaugă 2 ml acid acetic 5%, se completează volumul soluției la cotă cu alcool etilic 96% și se omogenizează.

➤ Prepararea soluției C.

1 ml soluție standard de rutină se transferă într-un balon cotat cu capacitatea 25 ml, se adaugă 2 ml acid acetic 5%, se completează volumul soluției la cotă cu alcool etilic 96% și se omogenizează.

Conținutul sumei de flavonoide (X,%) în produsele extractive, în recalcul la rutină, sau calculat după formula:

$$X = \frac{A_I \times m_o \times 25 \times C_{st}}{A_o \times 25 \times 5} = \frac{A_I \times m_o \times C_{st}}{A_o \times 5}$$

A_I - absorbanta soluției probă;

A_o - absorbanta soluției standard de rutină;

m_o - masa standardului, g;

C_{st} - conținutul rutinei anhidre în standardul de rutină, %.

În scopul studiului comparativ al extracției flavonoidelor au fost folosite 3 metode de repercolare: *repercolarea după metoda Squibb*; *repercolarea cu fracționarea produsului în părți egale în ciclu neterminat și percolare*.

Rezultate

Conform *metodei Squibb* produsul vegetal (frunze de mirt) fragmentat și trecut prin sita cu diametrul ochiurilor 3 mm a fost repartizat în 3 percolatoare, corespunzător 10,0; 6,0; și 4,0 g.

Solventul (alcool etilic 70%) s-a adăugat în primul percolator cu ajutorul unei pompe cu viteza constantă de 0,025 ml/min. După macerare din primul percolator a fost obținută prima fracțiune de lichid (8 ml) în continuare din al 2-le percolator a fost obținută a doua fracțiune de lichid extractiv (12 ml) și în cele din urmă din al 3-lea percolator a fost obținută ultima fracțiune (20 ml). În total au fost obținuți 40 ml de lichid extractiv care corespund raportului produs vegetal : lichid extractiv, 1:2.

Conținutul de flavonoide în recalcul după rutină în produsul extractiv a fost 0,86 % Randamentul extracției îl constituie 48%

Conform metodei de *repercolare cu fracționarea produsului în părți egale în ciclu neterminat* produsul vegetal a fost introdus în părți egale în 3 percolatoare. Produsul vegetal pentru primul percolator a fost anterior umectat cu o cantitate egală de solvent (alcool etilic 70%) pentru 6 ore. Materialul umectat a fost introdus în percolator și s-a macerat 24 ore, cu o cantitate dublă de solvent. Din primul percolator s-au obținut 80% lichid extractiv față de masa produsului vegetal, după care s-a continuat percolarea și s-au obținut 3 porțiuni de lichid mai diluate, prima porțiune folosită pentru umectarea produsului vegetal din al 2-lea percolator, a doua porțiune folosită pentru macerare, a treia porțiune folosită la extracție, astfel s-a continuat percolarea până la obținerea a 100% produs finit, față de masa produsului vegetal, produs vegetal : lichid extractiv 1:1. Conținutul de flavonoide în recalcul la rutină în produsul extractiv a constituit 1,56 % și corespunde randamentului de 62%.

Tinctura de mirt a fost obținută prin *metoda de percolare* în raport de 1:5, având următoarele etape ale procesului tehnologic de preparare: pregătirea amestecului hidroetanolic, fragmentarea pro-

dusului vegetal, umectarea produsului vegetal, introducerea amestecului umectat în percoltor, adăugarea solventului și macerarea, percolarea propriu-zisă, sedimentarea la rece, decantarea și filtrarea percolatorului. Conținutul de flavonoide în recalcul după rutină în produsul extractiv a fost de 0,40%, randamentul extracției constituie 50%

Tabel

Conținutul de flavonoide în produsele extractive de mirt

Conținutul de flavonoide, %			
Nr.	Extract fluid (1:1)	Extract fluid (1:2)	Tinctură (1:5)
1	1,52	0,89	0,350
2	1,30	0,75	0,370
3	1,35	0,85	0,520
4	1,48	1,12	0,480
5	1,70	0,83	0,370
6	1,71	0,75	0,330
Media	1,56	0,86	0,40
Indici metrologici			
S	0,1713476	0,136784502	0,07737355
Sx	0,06995236	0,055842039	0,03158762
e ₉₅	0,17981828	0,143546531	0,08119856
t ₉₉	4,032142983	4,032142983	4,032142983
Precizia 95	11,9084952	16,59497473	20,1318753
Abat.rel.(Cv)	11,3475232	15,81323723	19,1835255

Concluzii

Cea mai mare cantitate de flavonoide (1,56%) se conține în extractul fluid de mirt, obținut în raport de 1:1.

Bibliografie selectivă

1. Gholamhoseinian Najjar A. , Mansouri S., Rahighi S. Effects of Sub-Inhibitory Concentrations of Myrtus communis Leave Extracts on the Induction of Free Radicals in Staphylococcus aureus; A Possible Mechanism for the Antibacterial Action. Asian Journal of Plant Sciences 2009, Vol. 8, no. 8, p. 551-552.
2. Yoshimura Morio, Amakura Yoshiaki. Polyphenolic compounds isolated from the leaves of Myrtus communis – Journal of Natural Medicines, 2008, Vol. 62, no. 3, p. 366-368.
3. Артамонов В. Мирт обыкновенный. Наука и жизнь. 1991, N 9, с 25.
4. Дегтярева А.П., Кулик Н. М., Булатов П.К. и др. О результатов клинического изучения настойки мирта. Фитонцыды. Киев, Наука Думка, 1984, с.184
5. Куликов Г.В., Шкарлет О.В. Мирт венерою любим. Симферополь, 1992, с. 3-12.

Rezumat

Specia Myrtus communis L. (Myrtaceae) este bine cunoscută datorită proprietăților antibacteriene și conținutului ridicat de substanțe biologice active, în mod deosebit al flavonoidelor. Au fost cercetate soluțiile extractive alcoolice obținute din frunze de mirt, folosind diferite metode de extracție. A fost determinat conținutul de flavonoide folosind metoda spectrofotometrică. Cel mai înalt randament (62%) a fost obținut la extractul fluid (1:1).

Summary

Myrtus communis L. (Myriaceae) has been known to have antibacterial activity due to high content of biological active substances, especially flavonoids. A research of alcoholic extracts from leaves of Myrtys communis was effectuated. The total content of flavonoids in extracts were determined by using spectrophotometric method. The results of quantitative analysis allowed to conclude that the highest yield (62%) had myrtle extract 1:1.

EVALUAREA FITOCHIMICĂ A ULEIULUI VOLATIL DE BUSUIOC

Nicolae Ciobanu, dr. în farmacie, conf. univ., Livia Uncu, dr. în farmacie, conf. univ.,
Natalia Damaschin, dr. în farmacie, asistent univ., Ludmila Fabian, asistent univ.,
Margarita Postica, rezident, USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

În ultimele decenii invocarea medicației naturiste a diferitor stări patologice a căpătat o amploare destul de mare, datorându-se atât diversității principiilor activi extrași din produsele vegetale, cât și multiplelor recomandări ale medicinei populare, cu tradiții acumulate de-a lungul secolelor, care posedă informații valoroase și utile referitoare la folosirea diferitor plante medicinale în practica curativă. Acum această practică are o importanță majoră.

Odată cu dezvoltarea analizei chimice și aprofundării cunoștințelor despre proprietățile farmacologice și sfera de utilizare a preparatelor medicamentoase vegetale, a apărut ideea de utilizare a plantei în locul extractului medicamentos vegetal. În majoritatea țărilor lumii, cu o densitate mare a populației, în prezent sunt recunoscute și pe larg răspândite metodele de tratament naturiste pe bază de plante medicinale. De exemplu, în Germania, care este lider mondial în producerea medicamentelor industriale, în prezent mai mult de 40% din medicamentele respective utilizate pe piața farmaceutică sunt preparate pe bază de plante medicinale.

Studiul plantelor medicinale este orientat, în primul rând, spre evidențierea grupelor de compuși, elaborarea metodelor de standardizare pentru utilizarea complexă a principiilor biologic-activi din componența acestora.

O utilizare sporită se înregistrează pentru plantele medicinale cu conținut de uleiuri volatile. Uleiul volatil reprezintă o soluție hidrofobă concentrată cu conținut sporit de compuși aromatici volatili, obținut din plante. Uleiurile volatile sunt utilizate în parfumerie, aromaterapie, cosmetică, ca aromatizatori pentru bucate și băuturi, în sfera ocrotirii sănătății.

Busuiocul (*Ocimum Basilicum*) este o plantă cu conținut de ulei volatil, care posedă diverse proprietăți curative datorită bogăției în principii active. Datele din literatură vorbesc despre utilizarea variată și multilaterală a busuiocului, atât în medicina populară, cât și în cea tradițională. Sunt date care evidențiază acțiunea antimicotică a extractului de Busuioc. Busuiocul are proprietăți antioxidante, ajutând organismul să lupte împotriva radicalilor liberi, care sunt legați de procesele de îmbătrânire și boală [1]. Busuiocul este adaptogen, cu efecte antistres. Alături de vitamina C, caroten, calciu și fosfor asigură sănătatea pielii. Frunzele sunt folosite pentru tonifierea nervoasă [3]. Extractul din frunze are efecte: hepatoprotector, antiulcerativ, antibiotic, adaptogen și radioprotector [5].

Materiale și metode

Materia primă vegetală, provenită de la părțile aeriene înflorite ale speciei *Ocimum basilicum* L. (*Lamiaceae*) din flora spontană a Republicii Moldova, a fost supusă hidrodistilării, urmată de analiza conținutului la principii activi.

Tehnica de lucru: Aparatul constă dintr-un balon rotund cu capacitatea de 1000 ml, în care se introduc 250g de produs vegetal. În balon se adăugă 300 ml apă, se acoperă cu un dop de cauciuc unit la refrigerent. În partea inferioară a dopului sunt fixate niște cârlige metalice, de care este agățat colectorul calibrat (balonul Ghinsberg) în așa fel, încât capătul refrigerentului să se afle deasupra extensiunii de forma pâlniei colectorului. Colectorul trebuie să fie amplasat liber în gâtul balonului fără să se atingă de pereții acestuia, deasupra nivelului apei la o înălțime de cel puțin 50 mm. Conținutul este încălzit până la fierbere, menținând procesul de fierbere timp de 2 ore, până când vaporii de apă vor distruge glandele și vor antrena uleiul volatil. Ajungând în refrigerent, așorii se condensează și sunt colectați în balonul Ghinsberg. Densitatea uleiului volatil este mai mică decât a apei, deaceia uleiul se va colecta la suprafață. Dacă timp de 2 ore înălțimea stratului de ulei rămâne constantă, atunci procesul distilării se consideră finisat. Volumul de ulei se apreciază după gradațiile colectorului. Conținutul de ulei volatil se determină în unități procentuale masă-volum, în recalcul la masa produsului vegetal absolut uscat, după următoarea formulă de calcul:

$$X = \frac{V \cdot 100 \cdot 100}{m} (100 - W)$$

în care: V- volumul de ulei volatil, ml;
 m - masa produsului vegetal, g;
 W- pierderea în masă la uscare a produsului vegetal, %.

Compoziția calitativă și cantitativă a uleiului volatil s-a determinat prin metoda cromatografiei de gaze la cromatograful „Chrom 5”, utilizând coloana PEG-1500 10%, pe cromaton N-AW (0,160 – 0,200) 3,0×3,0 mm. Temperatura coloanei – 130°C, temperatura camerei de evaporare – 230°C, temperatura detectorului – 210°C, debitul 30 ml/min; W=3 μl. În calitate de standarde de referință s-au utilizat următoarele substanțe: eucaliptol; camfor; β-pinen; linalool; borneol; terpineol;

Rezultate, discuții

Literatura de specialitate menționează pentru *Basilici herba* un conținut în ulei volatil de 0,04-0,7% (2). *Aetheroleum Basilici* – uleiul volatil izolat din părțile aeriene înflorite ale speciei *Ocimum basilicum* L. (*Lamiaceae*, busuioc) este un lichid galben-verzui, cu gust și miros caracteristic de busuioc, imprimate în principal, de linalool și estragol (metil-chavicol).

Conținutul total de ulei volatil eliberat este prezentat în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Conținutul în ulei volatil al probelor de *Ocimum basilicum*

Masa produsului vegetal, g	Cantitatea, g	Cantitatea, %
250	1,8	0,73
250	2,0	0,82
250	2,0	0,82
250	1,7	0,69
Total 1000	7,5	0,75

Analiza gaz-cromatografică a uleiului volatil de busuioc

În dependență de specia busuiocului, compoziția chimică a uleiurilor este diferită. Pentru confirmarea compoziției chimice a produsului vegetal, s-a efectuat analiza gaz-cromatografică a uleiului de busuioc, obținut prin metoda descrisă mai sus. Analiza cromatografică este una dintre principalele metode de standardizare, care permite determinarea precisă a conținutului de principii active (atât calitativ, cât și cantitativ) în produse multicomponente.

Pe cromatograma uleiului de busuioc (*figura 1*) pot fi identificate picurile de bază, corespunzătoare linaloolului, diferitor tipuri de pinen (α, β), cineolului, camforului, borneolului, terpineolului. În *figura 2* sunt redate cromatogramele standardelor de referință ale elementelor, ce se conțin în cantități majoritare în produsul cercetat.

În *tabelul 2* sunt prezentați indicii cromatografici ai componentelor de bază din uleiul volatil examinat în comparație cu standardele.

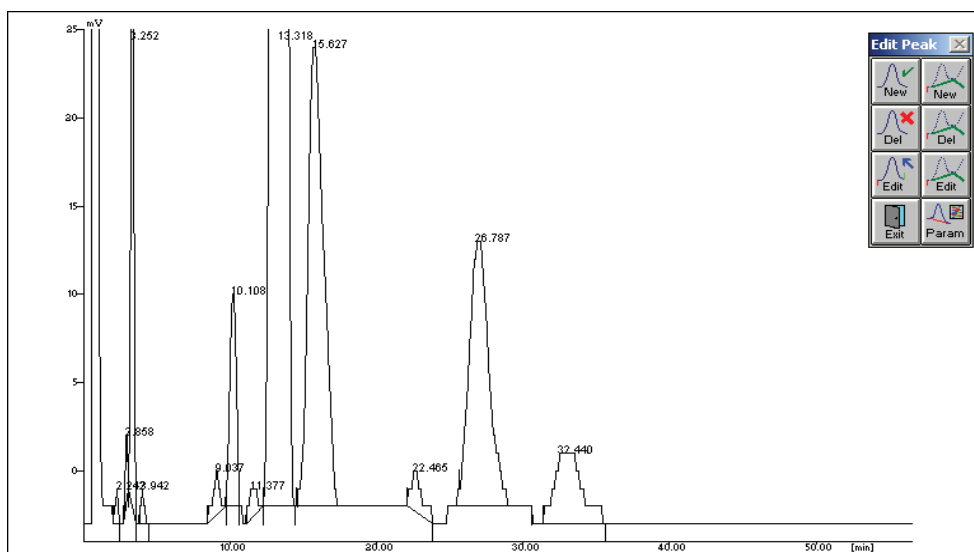


Figura 1. Cromatograma uleiului de busuioc cercetat

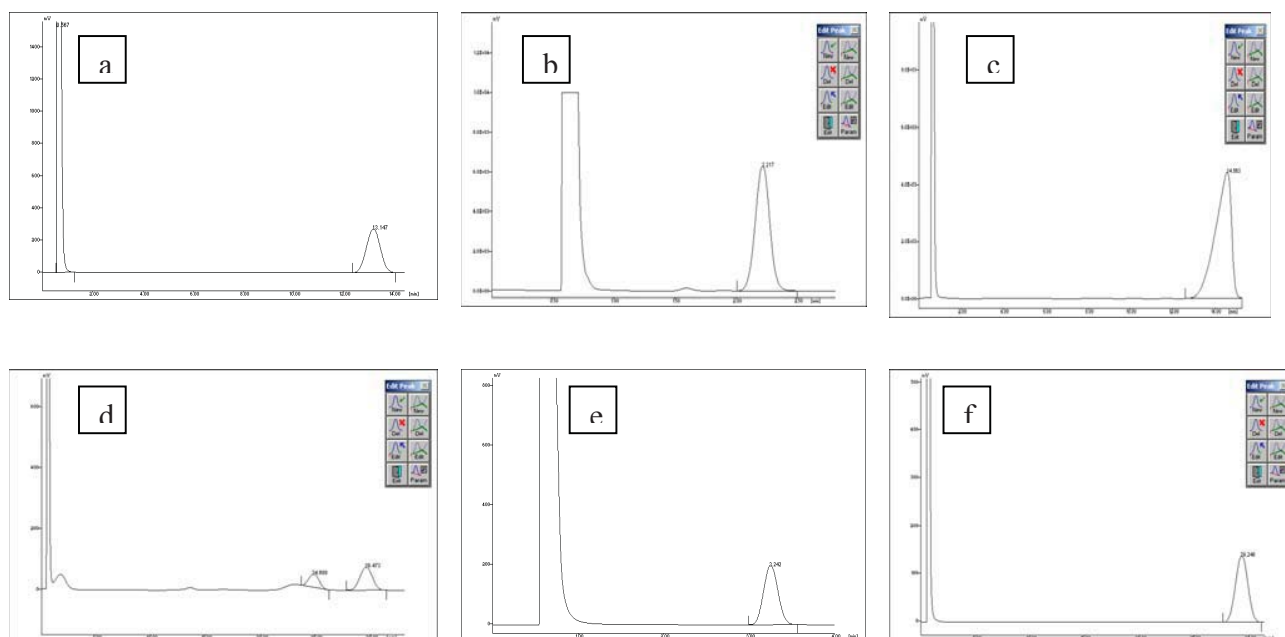


Figura 2. Cromatograma standardelor de referință: a – eucaliptol; b – camfor; c – β -pinen; d – linalool; e – borneol; f – terpineol;

Tabelul 2

Indicii cromatografici ai componentelor de bază din uleiul de busuioc în comparație cu standardele

	Standard	Uleiul cercetat
	Suprafața picului, $mV \cdot sec$	Suprafața picului, $mV \cdot sec$
Linalool	227542,200	21101,100
Eucaliptol	2255,850	Nu s-a depistat
Pinen	50643,200	28,200
Camfor	10175,750	62,400
Borneol	5770,502	1337,200
Terpineol	10691,400	537,100
Cineol	-----	318,950

După cum se observă din tabel, elementul principal al uleiului cercetat este linaloolul, timpul de retenție al căruia este 13,318 min.

Picul cromatografic cu timpul de retenție 14,563 corespunde standardului de linalool cu același timp de retenție. Suprafețele picurilor linaloolului pe cromatograma standardului și cea a uleiului analizat corelează. Astfel, poate fi efectuată determinarea cantitativă a acestui principiu activ, folosind metoda standardului extern. Cantitatea de linalool în uleiul eteric de busuioc s-a dovedit a fi de 9,8%. Rezultatul obținut în urma determinării cantitative arată: conținutul de linalool în ulei este apropiat de conținutul oferit de datele bibliografice pentru speciile de busuioc european [3].

De asemenea, au fost efectuate determinările cantitative și pentru alte principii active. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3

Cantitatea principiilor active în uleiul eteric de busuioc în comparație cu datele bibliografice

Componentele uleiului	Conținutul conform datelor bibliografice	Conținutul în uleiul cercetat
Linalool	9-16	9,8
Camfor	0,15-0,8	0,6
Terpinen-4-ol	0,2-0,6	5,02

B-pinen	0,25%	0,05
Camfen	0,06%	-----
Cis-ocimen	2,52%	-----
Eugenol	0,74%	-----
α -terpineol	0,84%	-----

După cum se observă din tabel, conținutul procentual al linaloolului este mult mai mare decât conținutul celorlalți componenți. Reieșind de aici, acest component a fost ales pentru standardizarea uleiului de busuioc obținut. Rezultatele obținute la determinarea cantitativă a linaloolului în uleiul eteric, prin metoda cromatografiei de gaze, au fost prelucrate statistic.

Concluzii

1. Prin metoda hidrodistilării s-a obținut ulei volatil cu un randament de 0,75%, fapt care denotă conținutul lui satisfăcător în produsul vegetal cercetat.
2. Conținutul de linalool în uleiul cercetat este de 9,8% și este apropiat de cel declarat în datele bibliografice pentru speciile de busuioc european.
3. Studiul componenței calitative și cantitative a uleiului volatil izolat din părțile aeriene înfloreale ale speciei *Ocimum basilicum* L. (*Lamiaceae*, busuioc) servește pentru elaborarea metodelor de standardizare a unor eventuale produse farmaceutice cu acțiune antiseptică.

Bibliografie selectivă

1. R. Archana and A. Namasivayam: Effect of *Ocimum sanctum* on noise-induced changes in neutrophil functions: *Journal of Ethnopharmacology*, **73**, 1-2, 2000, 81-85.
2. P. K. Mediratta, K. K. Sharma and Surender Singh: Evaluation of immunomodulatory potential of *Ocimum sanctum* seed oil and its possible mechanism of action, *Journal of Ethnopharmacology*, **80**, 1 2002, 15-20.
3. Poonam Dharmani, Vijay Kumar Kuchibhotla, Rakesh Maurya, Sudhir Srivastava, Sharad Sharma and Gautam Palit: Evaluation of anti-ulcerogenic and ulcer-healing properties of *Ocimum sanctum* Linn. *Journal of Ethnopharmacology*, **93**, 2-3, 2004, 197-206.
4. * * Farmacopeea Romana, Ed. X, 1998, Ed. Medicală București.

Rezumat

Este studiat uleiul de busuioc cu perspectiva utilizării lui la formularea unor produse farmaceutice cu acțiune antiseptică. S-a efectuat extragerea uleiului volatil din produsul vegetal *Basilicum herba*, a fost studiată componența lui calitativă și cantitativă.

Summary

The Basil oil is researched with the perspective of use in the formulation of some pharmaceutical products with antiseptic action. The extraction of volatile oil was effected from *Basilicum herba* plant product. The qualitative and quantitative composition of oil has been studied.

ACȚIUNEA ENTEROSORBANTULUI MEDICAS *E* ASUPRA STĂRII SISTEMELOR PRO- ȘI ANTIOXIDANT

Elena Bodrug, doctorandă, USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Enterosorbția, datorită mecanismelor variate de acțiune directă și indirectă, își găsește o utilizare tot mai largă în practica medicală, inclusiv în hepatologie în tratamentul complex al maladiilor hepatice. Afecțiunile toxice ale ficatului, provocate de xenobiotice (toxice industriale, medicamente etc.), constituie o pondere considerabilă în maladiile hepatice. Tetraclorura de carbon (CCl₄) reprezintă una

dintre cele mai răspândite substanțe nocive întâlnite în diferite domenii ale industriei ce poate provoca leziuni hepatice la personalul implicat în procesul de producere.

Un rol important în realizarea hepatotoxicității le revine formelor active ale oxigenului și proceselor de peroxidare a lipidelor (POL) care influențează asupra membranelor lipidice ale hepatocitelor. Atenuarea stresului oxidativ, prin antioxidanții exogeni sau mobilizarea sistemului antioxidant endogen, ar permite de a realiza echilibrul necesar pentru înlăturarea consecințelor nedorite.

Enterosorbanții, inclusiv cărbunii activi, și-au demonstrat importanța atât în tratamentul complex al hepatitelor experimentale cât și al hepatitelor de diferită origine la pacienți (V. Gonciar, 2008, L.Baxan, 2006).

Reieșind din aceste considerente, scopul lucrării s-a redus la studiul influenței enterosorbției cu cărbunele medicinal și Medicas E asupra evoluției sistemului prooxidant și antioxidant în ficat în hepatita toxică acută.

Materiale și metode

Experiențele au fost efectuate pe 80 de șobolani albi, câte 10 în fiecare lot, cu masa corporală 180-220 g. Modelarea hepatitei toxice a fost efectuată prin administrarea tetraclorurii de carbon subcutan, timp de 4 zile în doza de 0,4 ml/100g. Enterosorbanții s-au folosit în doze a câte 500 mg/kg, care s-au administrat intragastral, începând cu prima zi, timp de 7 și 14 zile. Animalele au fost divizate în 8 loturi: 1 – martor 7 zile; 2 - CCl₄ 7 zile; 3 - CCl₄ + cărbune medicinal 7 zile; 4 - CCl₄ + Medicas E 7 zile; 5 - martor 14 zile; 6 - CCl₄ 14 zile; 7 - CCl₄ + cărbune medicinal 14 zile; 8 - CCl₄ + Medicas E 14 zile. Șobolanii au fost decapitați la a 8-a și 15-a, zi după care s-a colectat ficatul pentru studii biochimice. Rezultatele investigațiilor au fost supuse analizei statistice, folosind criteriile „t-Student” și „p”.

În ficatul recoltat s-a determinat concentrația următorilor indici: hidroperoxizii lipidici inițiali, intermediari și finali (HPLi, HPLm, HPLf), dialdehida malonică (DAM), superoxidismutaza (SOD), catalaza, gama-glutamyltranspeptidaza (γ - GTP).

Rezultate și discuții

La administrarea dozelor toxice de CCl₄ la a 8-a zi s-a constatat o majorare, în comparație cu lotul martor, a conținutului de aldehydă malonică în ficat (de la 118.67±5.18 până la 239.68±24.48 (p<0,001). Utilizarea cărbunelui medicinal timp de 7 zile nu a influențat nivelul dialdehidei malonice în ficat față de animalele supuse acțiunii hepatotoxicului (lotul 2), pe când adsorbantul Medicas E, în aceste condiții, a manifestat o tendință de micșorare a acestui indice (tab. 1).

Tabelul 1

Modificările concentrației DAM (nmol/g. țes) în ficat la modelarea hepatitei toxice acute sub influența enterosorbanților

Nr. gr.	Condițiile experienței	M ± m	P
7 zile			
1.	Lotul-martor	118.7±5.2	
2.	CCl ₄	239.7±24.5	P(1,2)<0,001
3.	CCl ₄ + CM	251.7±21.7	P(1,3)<0,001 P(2,3)>0,05
4.	CCl ₄ + Medicas E	231.4±17.7	P(1,4)<0,001 P(2,4)>0,05 P(3,4)>0,05
14 zile			
5.	Lotul-martor	117.9±8.3	P(1,5)>0,05
6.	CCl ₄	127.1±2.1	P(2,6)<0,001 P(5,6)>0,05

7.	CCl ₄ + CM	108.9±6.2	P(5,7)>0,05 P(6,7)>0,05 P(3,7)<0,001
8.	CCl ₄ + Medicas E	106.7±4.6	P(5,8)>0,05 P(6,8)>0,05 P(7,8)>0,05 P(4,8)<0,001

Peste 14 zile de la modelarea hepatitei toxice, conținutul dialdehidei malonice revine la nivelul șobolanilor din lotul martor (*tab. 1*). La utilizarea cărbunilor activi (CM și Medicas E), timp de 2 săptămâni, s-a constatat o reducere a nivelului DAM de la 127.1±5.2, în lotul cu CCl₄, până la 108.9±6.2 și 106.7±4.6 (p>0,05), respectiv. Astfel, enterosorbanții utilizați nu preîntâmpină acțiunea prooxidantă a CCl₄ asupra ficatului, relevată prin majorarea semnificativă a dialdehidei malonice, dar, posibil, intensifică într-o oarecare măsură procesele de reparare a ficatului prin diminuarea endotoxemiei cu normalizarea proceselor POL.

Tabelul 2

Modificările conținutului HPL (U/g.șes) în ficat la modelarea hepatitei toxice acute sub influența enterosorbanților (M ± m)

Nr. gr.	Condițiile experienței	HPL inițiali	HPL intermed	HPL finali
7 zile				
1.	Lotul-martor	1.95±0.19	0.93±0.21	0.64±0.166
2.	CCl ₄	1.81±0.25 P(1,2)>0,05	1.37±0.22 P(1,2)>0,05	0.71±0.039 P(1,2)>0,05
3.	CCl ₄ + CM	2.55±0.16 P(1,3)<0,05 P(2,3)<0,05	1.63±0.11 P(1,3)<0,051 P(2,3)>0,05	0.59±0.073 P(1,3)>0,05 P(2,3)>0,05
4.	CCl ₄ + Medicas E	2.47±0.11 P(1,4)<0,05 P(2,4)<0,05 P(3,4)>0,05	1.67±0.14 P(1,4)<0,05 P(2,4)>0,05 P(3,4)>0,05	0.53±0.045 P(1,4)>0,05 P(2,4)<0,01 P(3,4)>0,05
14 zile				
5.	Lotul-martor	1.57±0.22 P(1,5)>0,05	0.93±0.09 P(1,5)>0,05	0.61±0.03 P(1,5)>0,05
6.	CCl ₄	1.18±0.13 P(2,6)<0,05 P(5,6)>0,05	0.81±0.04 P(2,6)<0,05 P(5,6)>0,05	0.55±0.036 P(2,6)<0,01 P(5,6)>0,05
7.	CCl ₄ + CM	1.96±0.26 P(5,7)>0,05 P(6,7)>0,05 P(3,7)>0,05	0.98±0.1 P(5,7)>0,05 P(6,7)<0,05 P(3,7)<0,001	0.51±0.02 P(5,7)<0,05 P(6,7)>0,05 P(3,7)>0,05
8.	CCl ₄ + Medicas E	1.61±0.21 P(5,8)>0,05 P(6,8)>0,05 P(7,8)>0,05 P(4,8)<0,05	1.19±0.23 P(5,8)<0,01 P(6,8)>0,05 P(7,8)>0,05 P(4,8)>0,05	0.64±0.09 P(5,8)>0,05 P(6,8)>0,05 P(7,8)>0,05 P(4,8)>0,05

Hidroperoxizii lipidici sunt, de rând cu dialdehida malonică, un parametru ce indică activitatea proceselor POL. Astfel, la injectarea dozelor toxice de CCl₄ la a 7-a zi s-a constatat o tendință de majorare a conținutului în ficat a hidroperoxizilor lipidici inițiali (HPLi), intermediari (HPLm) și finali (HPLf) (*tab. 2*). La utilizarea timp de 7 zile a CM pe fondalul hepatotoxicului s-a depistat o creștere

considerabilă a HPLi, neesențială, a HPLm și cu o diminuare neesențială a HPLf (tab.2). În condiții similare, cărbunele activ Medicas E a contribuit la majorarea conținutului în ficat a HPLi de la 1.815 ± 0.25 până la 2.468 ± 0.11 ($p < 0,05$) și HPLm de la 1.375 ± 0.22 până la 1.616 ± 0.14 ($p > 0,05$) cu o reducere a nivelului hepatic al HPLf de la 0.708 ± 0.039 până la 0.532 ± 0.045 ($p < 0,01$).

După 2 săptămâni, la animalele cu hepatită toxică s-a constatat o micșorare esențială a tuturor hidroperoxidilor lipidici în comparație cu șobolanii tratați timp de 7 zile (tab. 2). Administrarea CM, pe parcursul a 14 zile, a contribuit la diminuarea conținutului HPLi și HPLm față de nivelul la animalele intacte. În același timp, adsorbantul Medicas E a contribuit la o echilibrare a conținutului hidroperoxidilor lipidici apropiindu-l de indicii animalelor lotului martor (tab. 2).

Rezultatele obținute denotă, că în hepatita toxică acută indusă prin CCl_4 survin dereglări importante ale peroxidării lipidelor în ficat, manifestate prin majorarea nivelului dialdehidei malonice și al hidroperoxidilor lipidici. Cărbunele medicinal și enterosorbantul Medicas E nu preîntâmpină activarea proceselor POL, dar pot contribui la restabilirea perturbărilor depistate, îndeosebi la utilizarea timp de 14 zile.

Studiul activității sistemului antioxidant s-a efectuat prin determinarea conținutului superoxid-dismutazei (SOD), catalazei (CT) și gama-glutamiltanspeptidazei (γ -GTP) în ficat. După injectarea CCl_4 timp de 4 zile, la a 7-a zi nu s-au constatat devieri semnificative ale conținuturilor hepatice de CT, SOD și γ -GTP (tab.3). Utilizarea timp de o săptămână a CM și Medicas E a contribuit la diminuarea conținutului CT și majorarea celui al γ -GTP, comparativ cu lotul de control (CCl_4). Nivelul SOD nu a fost modificat de CM, în timp ce adsorbantul Medicas E a micșorat conținutul enzimei până la 7.06 ± 1.02 în comparație cu CCl_4 - 8.41 ± 3.78 ($p > 0,05$).

La a 15-a zi după modelarea hepatitei toxice acute, în comparație cu lotul martor, s-a atestat o diminuare neesențială a conținutului CT și γ -GTP în ficat, cu o tendință de creștere a SOD. Tratamentul animalelor timp de 2 săptămâni cu CM și Medicas E a contribuit la normalizarea nivelului CT și SOD, cu diminuarea conținutului γ -GTP (tab. 3).

Tabelul 3

Influența enterosorbanților asupra activității enzimelor antioxidante în ficat în hepatita toxică acută (M ± m)

Nr. gr.	Condițiile experienței	Catalaza $\mu\text{mol/s} \times \text{g}$	Superoxid- dismutaza U/g prot	γ – GTP U/g prot
7 zile				
1.	Lotul-martor	0.69 ± 0.09	8.17 ± 0.93	0.255 ± 0.066
2.	CCl_4	0.71 ± 0.1 P(1,2)>0,05	8.41 ± 3.78 P(1,2)>0,05	0.19 ± 0.003 P(1,2)>0,05
3.	CCl_4 + CM	0.45 ± 0.02 P(1,3)<0,05 P(2,3)<0,05	8.46 ± 1.1 P(1,3)>0,05 P(2,3)>0,05	0.29 ± 0.025 P(1,3)>0,05 P(2,3)<0,001
4.	CCl_4 + Medicas E	0.45 ± 0.03 P(1,4)<0,05 P(2,4)<0,05 P(3,4)>0,05	7.06 ± 1.02 P(1,4)>0,05 P(2,4)>0,05 P(3,4)>0,05	0.32 ± 0.006 P(1,4)>0,05 P(2,4)<0,001 P(3,4)>0,05
14 zile				
5.	Lotul-martor	0.93 ± 0.01 P(1,5)>0,05	9.97 ± 0.58 P(1,5)>0,05	0.24 ± 0.068 P(1,5)>0,05
6.	CCl_4	0.79 ± 0.05 P(2,6)>0,05 P(5,6)>0,05	13.1 ± 1.02 P(2,6)>0,05 P(5,6)<0,05	0.28 ± 0.1 P(2,6)>0,05 P(5,6)>0,05

7.	CCl ₄ + CM	0.96 ± 0.08 P(5,7)>0,05 P(6,7)>0,05 P(3,7)<0,001	9.0 ± 0.94 P(5,7)>0,05 P(6,7)<0,01 P(3,7)>0,05	0.123 ± 0.02 P(5,7)>0,05 P(6,7)>0,05 P(3,7)<0,001
8.	CCl ₄ + Medicas E	0.98 ± 0.05 P(5,8)>0,05 P(6,8)<0,05 P(7,8)>0,05 P(4,8)<0,001	12.7 ± 0.96 P(5,8)<0,05 P(6,8)>0,05 P(7,8)<0,05 P(4,8)<0,001	0.13 ± 0.013 P(5,8)>0,05 P(6,8)>0,05 P(7,8)>0,05 P(4,8)<0,001

Astfel, modificările enzimelor sistemului antioxidant sunt dependente de termenii precoce sau tardivi ai afecțiunii hepatice. Probabil în cei precoce are loc o activare a proceselor peroxidării lipidelor (creșterea DAM și HPL), cu o utilizare excesivă a enzimelor sistemului antioxidant. În termenii tardivi, la animalele netratate, se constată o inițiere a proceselor de corecție a stresului oxidativ, remarcată prin diminuarea produselor POL și majorarea enzimelor antioxidante. Cărbunii activi (CM și Medicas E) nu preîntâmpină dezvoltarea stresului oxidativ, în ficat, dar, posibil, prin mecanismele indirecte (adsorbția CCl₄ și a produselor ei intermediare, epurarea sucurilor digestive de produsele intermediare ale hidroperoxidizilor, acizii grași nesaturați, acizii biliari etc.) contribuie la atenuarea proceselor POL în termeni precoce, cu o accelerare mai intensă a acestora în termenii tardivi, contribuind la o refacere mai rapidă a dereglărilor metabolice și structurale în ficat, provocate de CCl₄.

Tetraclorura de carbon (CCl₄) este o moleculă relativ non-reactivă și devine toxică pentru organism numai după activarea enzimatică la nivelul reticulului endoplasmatic neted prin sistemul de oxidare cu funcție mixtă. În microzomi CCl₄ este metabolizată pe cale reductivă la radicalul liber triclorometil (-CCl₃), iar în condiții anaerobe, pe o cale alternativă de reducere, formându-se produși de tip carbine care se leagă de proteine și acizi nucleici.

Analiza rezultatelor obținute, și celor din literatura de specialitate, ne permite să presupunem că CCl₄ exercită un efect hepatotoxic prin mai multe mecanisme. Unul dintre cele mai probabile mecanisme constă în intensificarea peroxidării lipidelor. Astfel, s-a depistat o corelare între creșterea transaminazelor în ser și a produselor peroxidării lipidelor în ficat [1, 2, 3, 4, 5, 6] și, în primul rând, a dialdehidei malonice [1]. Hepatotoxicitatea CCl₄ se manifestă prin formarea radicalilor liberi alchil (CCl₃) și Cl⁻ care acționează asupra lipidelor membranare, cu declanșarea peroxidării lipidelor (POL) responsabile de dereglarea proprietăților de barieră a membranelor, proceselor bioenergetice și a funcțiilor celulare, creșterea fluxului enzimelor hidrolitice, lizozomale și survenirea dereglărilor morfologice [7].

Suportul terapeutic al enterosorbției, inclusiv al cărbunilor activi (cărbunele medicinal și Medicas E), în ameliorarea evoluției hepatitei toxice acute, indusă prin CCl₄, poate fi determinat de: adsorbția acizilor grași nesaturați (sursa pentru lipoperoxidare), acizilor biliari, toxinelor și produselor lor intermediare eliminate prin bilă în intestin (CCl₄, CCl₃ etc.), precum și a produselor POL.

Concluzii

În baza celor relatate putem concluziona că enterosorbția, inclusiv CM și Medicas E, pot fi incluși în tratamentul complex al hepatitelor toxice, care, de rând cu ameliorarea sindromului de citoliză și colestatic, pot exercita efecte benefice asupra evoluției stresului oxidativ, îndeosebi la administrarea de lungă durată.

Bibliografie selectivă

1. Campo G.M. et al. Free Radic Res., 2001; apr; 34 (4); p. 379-15.
2. El-Khatib A.S. et al., Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol., 2001; jul-aug.; 110 (1-2); p. 3-14.
3. El-Khatib A.S. et al., Natur forsh [C] 2002; mar-apr.; 57 (3-4); p. 379-7.
4. Germano M.P. et al., J. Pharm. Pharmacol., 2001; nov; 53 (11); p. 1569-6.
5. Noa M. et al., Drugs Exp. Clin. Res., 2002; 28 (5); p. 177-7.
6. Shukla S. et al., Indian J. Exp. Biol., 2004; oct; 42 (10); p. 993-5.
7. Куценко С. А. Основы токсикологии, 2002; 234 с.

Rezumat

În experiențe pe șobolani albi s-a cercetat influența enterosorbantului Medicas E asupra sistemelor pro- și antioxidant. Administrarea intragastrală a preparatului în doză de 500 mg/kg timp de 10 zile, paralel cu ameliorarea sindromului colestatic și de citoliză, poate exercita efecte benefice asupra evoluției stresului oxidativ în hepatitele toxice, îndeosebi la utilizare îndelungată.

Summary

In experiments on white rats the influence of enterosorbent Medicas E on pro- and antioxidant systems was studied. The intragastric administration of the drug in the dose of 500 mg/kg during 10 days may exert benefic effects on oxidative stress in combination with cholestatic and cytolytic syndroms improvment in toxic hepatites, especially during a long time administration.

EVOLUȚIA MALADIILOR IMUNODEFICIENTE PE FONDAL DE TRATAMENT CU UN NOU PREPARAT ENTOMOLOGIC – IMUPURIN

Victor Ghicavâi¹, dr. hab. în farmacie, prof. univ., **Nicolae Bacinschi¹**, dr. în medicină, conf. univ., **Ina Pogonea¹**, asistentă, **S. Popovici²**, **A. Gherman²**, USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP Dispensarul Dermatovenerologic Republican

Acțiunea diferitor factori asupra statusului imun depinde nu numai de timpul și puterea acțiunii, dar și de starea generală a organismului, profilul reacțiilor sale metabolice și a rezistenței lui, care la rândul lor depind în mare măsură de micșorarea protecției imune a populației pe fondal de înrăutățire a stării ecologice a planetei și a prevalenței printre microorganisme a formelor lor patogene și oportuniste. În ultimii ani se observă o creștere a numărului de maladii, însoțite de imunodeficiențe. Circa 50% din imunodeficiențe se datorează sintezei deficitare a anticorpilor, 10% defectului imunității celulare, 20% sunt imunodeficiențe combinate, 18% prin modificarea activității fagocitelor și 2% sunt deficiențe ale proteinelor complementului [6].

Infecția HIV SIDA este o maladie gravă, nu numai din punct de vedere al tabloului clinic asimptomatic, pericolul crescut de contaminare, dar și al lipsei până în prezent a unui tratament adecvat. Actualmente circa 39,5 milioane populație se consideră infectată cu virusul HIV, iar numărul persoanelor infectate de novo este într-o ascensiune variată în diferite regiuni. Spre exemplu, în Africa de Sud 62,5% din populație este infectată cu virusul HIV, în Europa de Est 1,7 mil de populație trăiește cu virusul HIV SIDA, în SUA – 1,2 mil. de populație infectată, dintre care 45% nu urmează tratament. Ucraina are cea mai mare prevalență de infectare cu HIV SIDA dintre țările Europei de Est [1].

Tratamentul infecției HIV SIDA este axat împotriva replicării retrovirusului și stimulării imunității. Administrarea imunomodulatorilor în tratamentul pacienților cu HIV SIDA mult timp a fost un exercițiu, la rezolvarea căruia unii savanți gândeau destul de sceptic. Însă studii mai recente au demonstrat că imunomodulatorii pot contribui la ameliorarea stării acestor pacienți, la micșorarea încărcăturii virale și la ameliorarea calității și prelungirea vieții lor. Se consideră oportună administrarea imunomodulatorilor pentru stimularea CD8+ T-celulelor. De asemenea, imunomodulatorii pot contribui la micșorarea infecțiilor asociate pe fondal de imunodepresie virală [2,3,4,5].

O ramură nouă în imunofarmacologie sunt preparatele entomologice: preparate bazate pe sistemul imun al insectelor, ceea ce înseamnă, că formula lor este dictată de însuși natura. În medicina populară deseori se foloseau insectele pentru cicatrizarea plăgilor, atenuarea durerilor, reglarea funcțiilor glandelor sexuale, îmbunătățirea imunității organismului în diverse maladii.

În Republica Moldova s-au studiat noi preparate entomologice din insecte Lepidoptera, care au demonstrat acțiune imunomodulatoare, hepatoprotectoare și antiinflamatoare. Insectele pot să elimine imediat infecția microbială, producând un șir de varietăți de molecule imun-induse, inclusiv peptide/polipeptide antibacteriene și/sau antimicotice. Peptidele sunt compuse din 20-40 resturi de aminoacizi, cu toate că unele proteine mai mici sunt de asemenea incluse în repertoriul antimicrobial.

Majoritatea peptidelor acționează, prin dezintegrarea membranei bacteriene sau intervin în procesul de asamblare a membranei. Insectele pot produce materiale asemănătoare citokinelor, care modulează mecanismele imunității omului [2,3,4].

Produsele entomologice sunt obținute prin tehnologie specială din ouăle, pupele, larvele și insectele mature *Lepidoptera* și includ întregul set de aminoacizi neesențiali (acid asparagic, serină, acid glutamic, prolină, cisteină, glicină, alanină, tirozină) și esențiali (treonină, valină, metionină, izoleucină, leucină, fenilalanină, histidină, lizină, arginină, triptofan). În afară de proteine, lipide și glucide, componente ale produselor sunt și antioxidanții și cheratina, care constituie aproximativ 4-5%, în funcție de stadiul de dezvoltare și specia insectei.

Scopul studiului a fost determinarea activității imupurinelui, preparat de origine entomologică, obținut din insecte *Lepidoptera*, în tratamentul pacienților cu stări imunodeficitare (HIV SIDA și hepatite virale cronice).

Materiale și metode. În studiu s-au aflat 8 pacienți cu infecția HIV; 2 dintre care cu forma asimptomatică și 6 cu forma simptomatică (1 cu hepatită virală B + C, 1 cu Herpes Zoster, 1 cu tuberculoză pulmonară diseminată, 2 cu hepatită virală B, dintre care 1 cu sarcoma Kaposi). Toți pacienții au administrat imupurin 300 mg zilnic cu 2 ore după cină, asociat la terapia antiretrovirală (TARV) timp de 3-4 luni. Un pacient a refuzat la TARV și a utilizat doar imupurin timp de 4 luni. S-au determinat indicii clinici și paraclinici înainte de inițierea tratamentului și la 3 luni de tratament.

În cercetările clinice au fost incluși 20 de pacienți cu hepatită cronică de etiologie virală B și C (HVB și HVC), cu vârsta medie $46,1 \pm 2,8$ ani. Lotul martor a fost constituit din 20 de pacienți cu hepatite virale cronice B și C, cărora li s-a administrat un tratament standard fără imupurin. Pacienților din lotul de bază li s-a administrat câte 2 capsule de imupurin a câte 150 mg, o dată pe zi, la 2 ore după cină, timp de 2 luni.

Rezultate și discuții. Pe parcursul tratamentului pacienții nu au avut nici o reacție adversă sau alte manifestări nedorite. Toți pacienții au suportat bine tratamentul și nici un pacient nu a refuzat tratamentul. La pacienții cu HIV SIDA simptomatologia clinică a fost destul de săracă. Toate maladiile asociate nu s-au acutizat, rămânând în stadiul de remisie completă pe parcursul tratamentului.

Rezultatele studiului ne-au demonstrat o tendință de creștere a procentului limfocitelor T helper (CD4) peste 3 luni de la inițierea tratamentului cu imupurin de la $296,7 \pm 95\%$ până la $302 \pm 88\%$, ($P < 0,05$).

La inițierea tratamentului cu imupurin, la toți pacienții s-a determinat încărcătura virală – ARN HIV (UC – unități convenționale) (astfel, la 5 pacienți cantitatea de ARN HIV era < 400 UC, iar la trei titrul era de 576, 5670 și 35 400 UC). Din cauza devierilor mari ai indicilor nu a fost posibilă efectuarea statisticii. Astfel, spre finele lunii a 4-a, la șapte pacienți titrul ARN HIV era < 400 UC, iar la pacientul cu valori ale ARN HIV de 35 400, la a 4-a lună, încărcătura virală s-a micșorat până la 2500 UC (tab. 1).

Tabelul 1

Dinamica încărcăturii virale ARN HIV (UC) la pacienții cu infecția HIV SIDA

Titrul ARN HIV (UC)	Codul pacienților tratați cu imupurin							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Până la tratament	<400	5670	35400	<400	<400	<400	<400	567
După tratament	<400	<400	2500	<400	<400	<400	<400	<400

E necesar de menționat că pacientul nr. 3 a refuzat TARV și a inițiat tratamentul numai cu imupurin, fără un tratament de bază. Astfel, se observă o dinamică pozitivă a maladiei cu micșorarea încărcăturii virale de la 35400 până la 2500 u.c. (nu s-a determinat reducerea cantității de CD4, aceasta rămânând la datele inițiale (346)).

După tratament s-a observat o micșorare în volum a dimensiunilor ficatului la 3 pacienți, care sufereau de hepatite virale. La inițierea tratamentului, activitatea ALAT a fost în creștere la 2 pacienți.

Astfel, la un pacient cu HVC, valoarea inițială a AlAT era de 113,6 mmol/L, iar peste 3 luni a revenit la 18,0 mmol/l. La același pacient proba cu timol s-a micșorat de la 8,1 la 2,5 unități spre finele lunii a 3-a de tratament. Un alt pacient care suferea de HVC+HVB și avea activitatea AlAT 95,7mmol/l la inițierea tratamentului cu imupurin, peste 3 luni s-a micșorat până la 79,5 mmol/l. Proba cu timol la acest pacient a diminuat de la 7,1 la 5,8 unități la finele lunii a 3-a de tratament.

La majoritatea pacienților numărul de leucocite, hemoglobină și indicele de culoare au fost în limitele normei și nu s-au modificat după tratament. Doar la 2 pacienți s-a constatat micșorarea numărului de leucocite la început de tratament ($2,5 \times 10^9/L$ și $2,9 \times 10^9/L$), care după tratament s-a majorat la ambii până la $3,7 \times 10^9/L$.

La pacienții cu hepatite virale s-au studiat parametrii ce caracterizează sindromul de citoliză și colestatic. La pacienții tratați cu imupurin s-a determinat o diminuare a activității AlAT – de la $1,92 \pm 0,16$ mmol/hl până la $0,89 \pm 0,18$ mmol/hl ($p < 0,05$), și AsAT – de la $1,48 \pm 0,26$ mmol/hl până la $0,71 \pm 0,17$ mmol/hl ($p < 0,05$) (tab. 2). În lotul martor, aminotransferazele au manifestat o tendință spre micșorare: AlAT - de la $1,63 \pm 0,17$ la $1,26 \pm 0,22$ mmol/hl ($p > 0,05$) și AsAT – de la $1,08 \pm 0,18$ la $0,86 \pm 0,16$ mmol/hl ($p > 0,05$).

Tabelul 2

Evoluția indicilor biochimici ai sângelui la pacienții cu hepatite virale cronice (M \pm m)

Indicii biochimici	Lotul de bază (tratament cu imupurin)		Lotul martor (tratament de bază)	
	inițial	după tratament	inițial	după tratament
Bilirubina, mcmol/l	$24,1 \pm 1,9$	$19,5 \pm 1,6^*$	$18,48 \pm ,6$	$14,6 \pm 1,45$
Fosfataza alcalină, mmol/s-l	3010 ± 269	2850 ± 198	2900 ± 92	2650 ± 185
AlAT, mmol/hl	$1,92 \pm 0,16$	$0,89 \pm 0,18^*$	$1,63 \pm ,17$	$1,26 \pm 0,22$
AsAT, mmol/hl	$1,48 \pm 0,26$	$0,71 \pm 0,17^*$	$1,08 \pm 0,18$	$0,86 \pm 0,16$
γ -glutamyltrans- peptidaza, mcat/l	$2,5 \pm 0,39$	$1,9 \pm 0,2$	$2,68 \pm 1,3$	$2,2 \pm 1,22$

* Diferențele dintre valorile medii inițiale și cele de după tratament; $p < 0,05$.

Estimarea parametrilor ce caracterizează sindromul colestatic a relevat o involuție mai puțin favorabilă a acestor indici în ambele loturi: bilirubina s-a redus de la $24,1 \pm 1,9$ mcmol/l până la $19,5 \pm 1,6$ mcmol/l ($p < 0,05$); fosfataza alcalină – de la $3010,0 \pm 269,0$ mmol/s-l până la $2850,0 \pm 198,0$ mmol/s-l ($p > 0,05$); γ -glutamyltranspeptidaza – de la $2,5 \pm 0,39$ până la $1,9 \pm 0,2$ mcat/l ($p > 0,05$). În lotul martor s-au depistat următoarele modificări: bilirubina s-a redus de la $18,48 \pm 1,6$ până la $14,6 \pm 1,45$ mcmol/l; fosfataza alcalină – de la $2900,0 \pm 192$ mmol/s-l până la $2650,0 \pm 185,0$ mmol/s-l; γ -GTP – de la $2,68 \pm 1,3$ mcat/L până la $2,2 \pm 1,22$ mcat/l ($p > 0,05$).

Monitorizarea statusului imun la pacienții tratați cu imupurin a indicat o micșorare a complexelor imune circulante (de la $198,0 \pm 18,0$ u.c. până la $97,0 \pm 11,2$ u.c.) ($p < 0,05$). Monitorizarea imunoglobulinelor ne-a relatat reducerea IgA de la $3,8 \pm 0,2$ g/l până la $3,18 \pm 0,3$ g/l ($p > 0,05$); IgM de la $2,5 \pm 0,54$ g/l până la $2,21 \pm 0,18$ g/l ($p > 0,05$) și IgG de la $22,1 \pm 1,9$ g/l până la $19,87 \pm 1,7$ g/l ($p > 0,05$).

Pe parcursul tratamentului cu imupurin s-a observat ameliorarea verigii celulare a sistemului imun, cu creșterea: limfocitelor T de la $53,0 \pm 0,3\%$ până la $62,0 \pm 0,2\%$ ($p < 0,00$), raportului T-helperi:T-supresori de la $25,5 \pm 0,2$ până la $38,0 \pm 0,1$ ($p < 0,001$), limfocitelor T citotoxice de la $18,5 \pm 0,3\%$ până la $25,0 \pm 0,3\%$ ($p < 0,001$), limfocitelor B de la $11,5 \pm 0,2\%$ până la $18,5 \pm 0,1\%$ ($p < 0,001$).

Concluzii

În rezultatul testării preparatului imupurin la pacienții cu infecția HIV SIDA s-a constatat:
– pe fondal de tratament cu imupurin s-a micșorat încărcătura virală ARN HIV;

- s-a ameliorat simptomatologia clinică;
- s-a determinat diminuarea hepatomegaliei cu normalizarea activității transaminazelor și probei cu timol;
- la administrarea imupurinelor s-a determinat o tendință de creștere a markerului de suprafață CD4 – marker specific al infecției HIV. Creșterea acestuia relatează o optimizare a tratamentului infecției HIV SIDA cu imupurin;
- s-a determinat compatibilitatea preparatului imupurin cu preparatele antiretrovirale, folosite ca tratament specific de bază în infecția HIV.

Reiesind din micșorarea încărcăturii virale ARN HIV pe fondal de tratament cu imupurin, putem conchide reducerea posibilității de contaminare cu infecția HIV a partenerilor. Acțiunea benefică a tratamentului cu imupurin se manifesta în lunile a 3-4-a de la inițierea acestuia. Efectul optim (creșterea CD 4 până la valorile normale și micșorarea încărcăturii virale (ARN HIV <400) se determină la a 3-a lună de tratament. Tratamentul este bine tolerat.

Imupurinelor a demonstrat o acțiune hepatoprotectoare marcată prin micșorarea activității transaminazelor (AlAT, AsAT), fosfatazei alcaline, conținutului bilirubinei și corecția proceselor metabolice în ficat, anihilând sindroamele citolitice, colestatice și hepatodepresive. La pacienții cu hepatite virale cronice utilizarea preparatului entomologic imupurin a contribuit la normalizarea indicilor imunității celulare și umorale.

Eficacitatea și inofensivitatea preparatului va contribui la optimizarea tratamentului farmacoterapeutic la pacienții cu stări imunodeficientare.

Bibliografie selectivă

1. Nikolaeva Lyudmila G, Maystat Tatiana V, Volyanskii et.al., Effect of Immunomodulating Adjuvant Dzhherelo (Immunoxel) in HIV Infected Patients Receiving Standard Antiretroviral Therapy, *Open Virol J.* 2009; 3: 31–36.
2. McPherson E., E. Mejia, M. Ragasa, et.al., Immunomodulation therapy and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) levels in patients with HIV- myeloma (HIV-M, triclonal gammopathy) treated with biaxin-pentoxifylline-decadron (BPD), *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: 6739.
3. Otvos L. JR. Antibacterial peptides isolated from insects.// *J. Pept Sci.* 2000 Oct;6(10):497-511.
4. Priestley J; Immunomodulating effects of nutrient therapy used in combination with AZT., *Int Conf AIDS.* 1991 Jun 16-21; 7: 201 (abstract no. W.B.2076).
5. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Манько К.С. «Вторичные иммунодефициты. Возможности использования отечественного иммуномодулятора Галавит» // *Цитокины и воспаление*, 2005г., №3.
6. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. // «Основные принципы иммуномодулирующей терапии» // *Аллергия, астма и клиническая иммунология*, 2000г., №1, стр.9–16.

Rezumat

Preparatul entomologic imupurin a contribuit la ameliorarea evoluției tabloului clinic, diminuarea încărcăturii virale (ARN HIV) și activitatea transaminazelor la bolnavii cu infecția HIV SIDA. La pacienții cu hepatite virale utilizarea imupurinelor a determinat anihilarea sindroamelor citolitice și colestatice, precum și corecția parametrilor imunității celulare și umorale.

Summary

Entomologic drug imupurin have contributed to amelioration of clinical picture evolution, diminishing of viral quantity (ARN HIV) and transaminases activity in patients with AIDS HIV infection. Administration of imupurin in patients with viral hepatitis determined decreasing of cytolytic and cholestatic syndromes, as well as correction of cellular and humoral immunity.

INFLUENȚA ULEIULUI DIN SEMINȚE DE STRUGURI ASOCIAT LA SCHEMA DE TRATAMENT STANDARD ASUPRA EVOLUȚIEI ULCERULUI DUODENAL

Victor Ghicavâi, dr. hab. în medicină, prof. univ., **Lilia Podgurschi**, asistentă, **Doina Barba**, asistentă, **Ludmila Baxan**, dr. în medicină, cercet. șt., USMF „Nicolae Testemițanu”

Uleiul din semințe de struguri în asociere cu terapia triplă standard omeprazol-claritromicină-metronidazol exercită influență benefică asupra evoluției ulcerului duodenal (UD) prin diminuarea mai precoce a sindromului algic și dispeptic, cicatrizarea completă a leziunilor ulceroase cu formarea de cicatrice fine, diminuare mai rapidă a procesului inflamator în mucoasă, gradul înalt de eradicare a infecției *H. pylori* în comparație cu pacienții, tratați doar conform schemei clasice.

Ulcerul duodenal se plasează printre primele locuri în structura maladiilor tractului digestiv și rămâne în continuare o problemă majoră, atât din punct de vedere medical, cât și socio-economic. Conform datelor literaturii ulcerul peptic afectează circa 10 % din populație și acest indice este în creștere permanentă în ultimii ani.

Numărul impunător de scheme de tratament ale ulcerului gastro-duodenal, actualmente, nu rezolvă totuși problema recidivelor și complicațiilor. De aceea, cercetările în acest domeniu continuă în diverse direcții, ce țin de elaborarea și utilizarea medicamentelor noi eficiente, inofensive și puțin costisitoare. Una din direcțiile farmacoterapiei ulcerului peptic, constituie preparatele medicamentoase gastro- și citoprotectoare, ce accelerează capacitatea de regenerare a defectelor ulceroase ale mucoasei. Datele științifice de ultimă oră, relevă că utilizarea produselor vegetale biologic active asigură efectul farmacologic maxim, contribuind la normalizarea și stimularea proceselor metabolice, majorarea capacităților adaptive ale organismului. Una din grupele de preparate, ce posedă acțiune citoprotectoare și regeneratoare o constituie uleiurile vegetale, așa ca uleiul de cătină albă, uleiul de măceș etc., care de mai mulți ani se folosesc în tratamentul complex la pacienții cu ulcer gastro-duodenal.

Obținerea medicamentelor din surse naturale, inclusiv vegetale, rămâne o direcție importantă în sinteza noilor compuși, în deosebi, prin tehnologiile contemporane avansate. Un interes deosebit prezintă sursele autohtone de produse industriale secundare, precum sămburii de fructe, semințe de struguri, tomate etc. O atenție deosebită pentru cercetătorii din republică prezintă semințele de struguri, din care se pot obține mai multe produse medicamentoase – uleiul vegetal, cărbunii activi, tanine etc.

S-a constatat, că uleiul din semințe de struguri conține aceiași compuși ca și uleiul de cătină, însă în cantități mai mari. Uleiul din semințe de struguri (Regesan) este bogat în substanțe antioxidante: tocoferoli, proantocianide, flavonoizi, acizi grași polinesaturați, care de rând cu acțiunea antioxidantă pronunțată participă la sinteza prostaglandinelor și fosfolipidelor din structura membranelor celulare și, astfel, poate intensifica mecanismele de protecție din mucoase și piele.

Scopul studiului constă în studierea eficacității uleiului din semințe de struguri ca preparat citoprotector și regenerativ în tratamentul complex al pacienților cu ulcer duodenal. Studiul influenței uleiului din semințe de struguri asociat la tratamentul complex asupra evoluției tabloului clinic și endoscopic la pacienții cu ulcer duodenal, determinarea eradicării infecției cu *H. pylori*.

Materiale și metode

În studiu au fost incluși 50 de pacienți (vârsta medie-36,2±1,3 ani) cu ulcer duodenal, la care s-a determinat influența uleiului din semințe de struguri asociat la schema de tratament omeprazol-claritromicină-metronidazol asupra dinamiei manifestărilor clinice, schimbărilor morfo-funcționale ale mucoasei zonei gastroduodenale și a eradicării infecției *Helicobacter pylori*. Bolnavii au fost subdivizați în 2 loturi, în funcție de schemele terapeutice utilizate: pacienții lotului I (n=25) au administrat omeprazol în doză de 20 mg de 2 ori pe zi, claritromicină – câte 500 mg de 2 ori pe zi și metronidazol – câte 500 mg de 3 ori pe zi; iar cei din lotul II (n=25) – au suplimentat la tratamentul lotului I uleiul din semințe de struguri câte o lingură de masă de 4 ori pe zi cu 30-40 de minute până la mese timp de 14 zile. Conform hotărârii de la Maastricht-2 și -3 terapia „triplă”, considerată drept „standard de aur” în tratamentul ulcerelor asociate cu *H. pylori* a fost efectuată timp de 7 zile, urmând ca preparatul antisecretor să fie administrat până la finele curei de tratament.

Rezultatele tratamentului au fost apreciate clinic și endoscopic. Controlul endoscopic a fost efectuat în ziua a 12±2 zile de tratament, în cazul absenței cicatrizării peste 20±1 zile (cu gastrobiopsia mucoasei și determinarea H. pylori prin intermediul testului ureazic, metodei morfologice).

Loturile de pacienți examinate au fost omogene după sex, vârstă, gravitatea evoluției bolii.

La internare în staționar, la pacienții din loturile I și II cu aceeași frecvență se manifestă sindromul algic de diferită intensitate și manifestările dispeptice în formă de greață, vomă, eructații cu aer și alimente, senzație de acrimie în gură ($p > 0,1$). Dimensiunile defectelor ulceroase, gradul de manifestare a gastritei depistate în timpul fibrogastroduodenoscopiei până la începutul tratamentului, au fost similare la pacienții ambelor loturi și anume la pacienții lotului I diametrul a constituit $1,18 \pm 0,2$ cm, iar la cei din lotul II- $1,22 \pm 0,1$ cm.

Eficiența terapiei antiulceroase în ambele loturi a fost determinată prin obținerea remisiei clinice și endoscopice, perioada de cicatrizare a defectului ulceros și gradul de eradicare a infecției H. pylori. Analiza rezultatelor obținute a demonstrat că la pacienții lotului II, ce au suplimentat uleiul din semințe de struguri la tratamentul de bază, s-a semnalat reducerea sau dispariția slăbiciunii, restabilirea apetitului și ameliorarea somnului cu 3-4 zile mai rapid decât la lotul I de bolnavi, care au urmat tratamentul triplu. Ameliorarea stării generale a fost însoțită de diminuarea durerilor în regiunea epigastrică și a manifestărilor dispeptice (tab.1).

Tabelul 1

Eficiența clinică comparativă a tratamentului la pacienții cu ulcer duodenal

Indicii	Loturile de bolnavi	
	I (n=25)	II (n=25)
Termene medii de dispariție a durerii, zile	6,1 ± 0,1	4,9 ± 0,1***
Termene medii de dispariție a durerii la palpare, zile	6,4 ± 0,2	5,6 ± 0,2***
Termene medii de abolire a s-mului dispeptic, zile	3,5 ± 0,1	2,1 ± 0,1***
Suspendarea s-mului algic peste 1 săptămână	19 (76 %)	23 (92 %)***
Suspendarea s-mului dispeptic peste 1 săptămână	20 (80%)	24 (96%)

Notă: *** - $p < 0,001$, diferența indicilor până și după tratament.

Din tabelul 1 se observă, că abolirea completă a sindromului algic după 1 săptămână de tratament s-a constatat la 19 pacienți (76 %) din lotul I și la 23 de pacienți (92 %) din lotul II. Durata medie de jugulare a sindromului algic în loturile I și II de pacienți a constituit $6,1 \pm 0,1$ și $4,9 \pm 0,1$ zile respectiv ($p < 0,001$) (tab.1).

Tabelul 2

Dinamica regresiei sindromului dispeptic pe fondalul tratamentului la pacienții cu UD

Simptome	Lotul I (n=25)				Lotul II (n=25)			
	până la tratament		după tratament		până la tratament		după tratament	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Vomă	7	28	-	-	6	24	-	-
Greață	13	52	-	-	14	56	-	-
Pirozis	16	64	-	-	16	64	-	-
Micșorarea apetitului	9	36	2	8	9	36	-	-
Eructații	9	36	2	8	10	40	-	-
Meteorism	5	20	-	-	5	20	-	-
Constipații	6	24	2	8	7	28	-	-

Notă: * - $p < 0,05$, diferența indicilor până și după tratament este statistic veridică.

Dispariția manifestărilor dispeptice după I-a săptămână de tratament s-a depistat la 20 de pacienți (80 %) din lotul I și 24 de pacienți (96 %) din lotul II (durata medie fiind de $3,5 \pm 0,1$ și $2,1 \pm 0,1$ zile

respectiv ($p < 0,001$). În ambele loturi s-a constatat o dinamică pozitivă a manifestărilor sindromului dispeptic: greața, voma, pirozismul, eructație, meteorism, constipație (*tab. 2*).

Din *tabelul 2* se vede, că includerea în tratamentul complex a uleiului din semințe de struguri a contribuit la regresia completă a sindromului dispeptic, în timp ce la bolnavii care au utilizat doar terapia de bază în câte 2 cazuri se menținea micșorarea apetitului, eructația și constipația.

Datele prezentate ne permit să concluzionăm că medicația complexă cu ulei din semințe de struguri s-a dovedit mai eficace ca terapia triplă, prin dispariția mai rapidă a sindromului algic și dispeptic.

La toți pacienții cu UD examinați au fost constatate leziuni ale porțiunii antrale a stomacului. Astfel, până la tratament semne de gastrită superficială în corpul stomacului au fost depistate la 10 (40 %) din pacienții lotului I și II (44 %) din lotul II, gastrită atrofică parcellară la II (44 %) din ambele loturi, iar gastrită atrofică difuză respectiv la 4 (16%) și 3 (12%) bolnavi. Aprecierea cantitativă a rezultatelor gastroduodenoscopiei s-a efectuat după următoarele variante (în puncte): 0 - tunica mucoasă a stomacului fără schimbări; 1 – gastrită superficială; II – gastrită moderat accentuată; III – gastrită pronunțată.

Tratamentul cu schema antiulceroasă de bază a contribuit la reducerea intensității schimbărilor morfologice în stomac, exprimată prin micșorarea numărului de pacienți cu gastrită superficială.

După tratament s-a diminuat numărul lor, însă la pacienții lotului I persistau gastrita superficială, atrofică parcellară și atrofică difuză în 12-12 și 4% respectiv, iar la lotul II gastrita superficială nu s-a înregistrat, iar cea atrofică parcellară și atrofică difuză a persistat în 4 și 4 % respectiv. Includerea uleiului din semințe de struguri în tratamentul complex a redus de 3-4 ori frecvența schimbărilor patologice enumerate în comparație cu lotul II (*tab. 3*).

Tabelul 3

Dinamica tabloului morfologic al mucoasei gastrice și gradul de infectare cu *H. pylori*

Tabloul morfologic	Lotul I (n=25)				Lotul II (n=25)			
	până la tratament		după tratament		până la tratament		după tratament	
	Abs.	În %	Abs.	În %	Abs.	În %	Abs.	În %
Gastrită superficială	10	40,0	3	12,0	11	44,0	0	0
Gastrită atrofică parcellară	11	44,0	3	12,0	11	44,0	1	4,0
Gastrită atrofică difuză	4	16,0	1	4,0	3	12,0	1	4,0
În total	25	100,0	7	28,0	25	100,0	2	8,0
Gradul de infectare cu <i>H. pylori</i>								
gradul I	9	36,0	0	0	8	32,0	0	0
gradul II	9	36,0	2	8,0	10	40,0	1	4,0
gradul III	7	28,0	3	12,0	7	28,0	1	4,0
În total	25	100,0	5	20,0	25	100,0	2	8,0

În timpul studiului microscopic al mucoasei s-a apreciat înălțimea epiteliului superficial și infiltrarea acestuia cu limfocite, iar în lamina proprie a mucoasei – infiltrarea cu: celule plasmatiche, limfocite și granulocite neutrofile (*tab. 4*).

Înălțimea epiteliului superficial era micșorată la toți pacienții examinați cu manifestări de gastrită. Pe fondalul terapiei triple efectuate I, la pacienții cu gastrită dar fără atrofia tunicii mucoase în corpul stomacului, înălțimea epiteliului superficial a manifestat o tendință de creștere de la $25,6 \pm 0,9$ până la $27,9 \pm 1,3$ mcm (cu 9%, $p > 0,1$). La pacienții, în terapia complexă a cărora s-a inclus uleiul din semințe de struguri - II, înălțimea epiteliului superficial a crescut de la $25,1 \pm 0,8$ până la $36,7 \pm 1,2$ mcm (cu 46,2%, $p < 0,001$). Date similare au fost obținute și la studierea epiteliului porțiunii antrale a stomacului. La bolnavii lotului I înălțimea epiteliului superficial s-a majorat nesemnificativ de la $26,4 \pm 0,7$ până la $28,1 \pm 1,3$ mcm (cu 6,4%, $p > 0,1$). Asocierea uleiului din semințe de struguri la terapia clasică a lotului II a pacienților cu ulcer duodenal a contribuit la creșterea mai pronunțată a înălțimii epiteliului superficial, de la $26,7 \pm 0,9$ până la $37,4 \pm 1,2$ mcm (cu 40%, $p < 0,001$), ce indică despre o intensificare mai pronunțată a proceselor de regenerare a tunicii mucoase.

Dinamica tabloului morfologic al mucoasei gastrice

Indici	Lotul I (n=25)		Lotul II (n=25)	
	până la tratament	după tratament	până la tratament	după tratament
Înălțimea epitelului superficial în corpul stomacului, mcm	25,6±0,9	27,9±1,3	25,1±0,8	36,7±1,2***
Înălțimea epitelului superficial al porțiunii antrale, mcm	26,4±0,7	28,1±1,3	26,7±0,9	37,4±1,2***
Activitatea mucocitelor	42,2±2,2	48,3±3,2	41,3±2,4	64,3±2,1***
Numărul de celule plasmatică	16,9±1,2	14,8±1,3	17,3±1,3	7,5±0,6***
Numărul de limfocite interepiteli-ale/1000 epiteliocite	152,8±13,2	134,4±12,8	155,3±12,8	91,7±8,3***
Numărul de granulocite neutrofile	79,8±1,8	38,5±1,2***	82,6±1,9	8,3±0,4***

Notă: **-p<0,05 ***- p<0,001 - diferența indicilor înainte și după tratament.

Creșterea înălțimii epitelului superficial a sugerat studierea activității funcționale a acestuia. La pacienții lotului I, terapia aplicată a cauzat o intensificare a activității mucocitelor superficiale din corpul stomacului de la 42,2±2,2 până la 48,3±3,2 % (cu 14,5 %, p>0,05). La pacienții în terapia complexă a cărora a fost inclus uleiul din semințe de struguri II, s-a constatat o creștere semnificativă a activității funcționale a epitelului superficial, de la 41,3±2,4 până la 64,3±2,1 % (cu 55,6 %, p <0,001).

Numărul de celule plasmatică în lamina proprie a mucoasei până la inițierea tratamentului a fost majorat la pacienții ambelor loturi. Gradul de infiltrație plasmatică s-a micșorat după schemele de tratament aplicate. Astfel, gradul de infiltrație plasmocitară a mucoasei corpului stomacului la pacienții fără atrofi s-a diminuat la bolnavii lotului I de la 16,9±1,2 până la 14,8±1,3 % (p>0,1), iar la pacienții lotului II - de la 17,3±1,3 până la 7,5±0,6 % (p<0,001).

Numărul de limfocite interepiteli-ale (LIE) a fost relativ majorat până la începutul tratamentului la pacienții ambelor loturi, dar care s-a redus în funcție de lotul de tratament. Astfel, la pacienții cu gastrită fără atrofi mucoasei porțiunii antrale a stomacului tratați prin terapia triplă – I s-a constatat o diminuare a numărului LIE de la 152,8±13,2 până la 134,4±12,8 celule la 1000 epiteliocite (cu 12,0 %, p>0,1). Asocierea uleiului din semințe de struguri la terapia clasică –II a contribuit la o reducere veridică a LIE de la 155,3±12,8 până la 91,7±8,3 celule la 1000 epiteliocite (cu 49 %, p<0,001).

Numărul de granulocite neutrofile până la inițierea tratamentului a fost majorat la pacienții din ambele loturi. Terapia triplă standard I a indus o diminuare veridică a numărului de granulocite neutrofile de la 79,8±1,8 până la 38,5±1,2 (cu 51,7 %, p<0,001), iar la pacienții ce au suplimentat uleiul din semințe de struguri – II- de la 82,6±1,9 până la 8,3±0,4 (cu 89,9%, p<0,001).

După diametrele leziunilor ulceroase loturile de pacienți cu UD erau omogene (tab.5).

Dinamia modificărilor endoscopice ne-a permis să elucidăm, că la pacienții din lotul I diametrul mediu până la tratament a constituit 1,18±0,02 cm, care la 12,0±2-a zi de tratament la 19 pacienți leziunea s-a cicatrizat complet (76 %, p<0,001), iar la cei 6 s-a redus până la 0,32±0,01 cm (p<0,001), urmând la a 21-a zi să se producă cicatrizarea completă la toți cei 25 de pacienți.

Influența tratamentului asupra dinamiei diametrelor leziunilor ulceroase

Loturile de bolnavi	Diametrul ulcerului (cm)				
	Până la tratament	După tratament			
		peste 12±2 zile			peste 20±1 zile
		cicatrizare completă	Cicatrizare		
incompletă	diametrul mediu				
I (n=25)	1,18±0,02	19 (76 %)	6 (24%)	0,32±0,01***	25 (100%)
II (n=25)	1,22±0,01	23 (92 %)***	2 (8%)	0,17±0,02***	25 (100%)

Notă: *** - p<0,001, diferența indicilor până și după tratament.

La pacienții din lotul II diametrul mediu al ulcerelor până la tratament a constituit $1,22 \pm 0,01$ cm, care la a $12,0 \pm 2$ zi de tratament cm, cicatrizarea completă s-a determinat la 23 pacienți (92,0 %, $p < 0,001$), iar la 2-a s-a redus până la $0,17 \pm 0,01$, urmând ca la a 21-a zi să se producă cicatrizarea completă la toți 25 pacienți. E necesar de menționat, că la toți pacienții, care au utilizat uleiul din semințe de struguri s-au format cicatricii fine ale mucoasei duodenale. În același timp la 4 (16%) pacienții, care au urmat un tratament standard au avut modificări cicatriceale deformante.

Un criteriu important al eficacității tratamentului antiulceros este eradicarea infecției cu *H. pylori*. La pacienții incluși în studiu infecția cu *H. pylori* a fost determinată pozitiv în 100% cazuri din ambele loturi cu o distribuție omogenă după gradul de infectare (tab.7). Studiul efectuat a demonstrat, că tratamentul antiulceros a redus numărul bolnavilor și gradul de infectare cu *H. pylori* din ambele loturi (tab.6). Terapia triplă la pacienții din lotul I a contribuit la eradicarea completă la 20 din 25 de pacienți (80,0 %) și incompletă la 5 pacienți (20,0 %), iar la bolnavii lotului II ce suplimentau ulei din semințe de struguri eradicarea completă a survenit la 23 din 25 de pacienți (92,0 %) și incompletă la 2 pacienți (8,0 %).

Pacienții din loturile de studiu au demonstrat o populare mai intensă a HP în mucoasa gastrică. La pacienții din lotul I gradul de infectare cu *H. pylori* a constituit până la tratament $0,28 \pm 0,02$ un/op, iar după tratament timp de $12,0 \pm 2$ zile s-a redus la $0,03 \pm 0,01$ un/op (cu 89 %, $p < 0,001$). La bolnavii din lotul II acest indice s-a diminuat de la $0,29 \pm 0,05$ un/op până la $0,01 \pm 0,01$ un/op, (cu 96,6 %, $p < 0,001$) (tab. 6).

Tabelul 6

Influența tratamentului antiulceros asupra dinamiei eradicării *H. pylori* în mucoasă

Indicii	Lotul I (n=25)			Lotul II (n=25)		
	Până la tratament	După tratament		Până la tratament	După tratament	
		eradicare completă	eradicare parțială		eradicare completă	eradicare parțială
Prezența <i>H. pylori</i>	25 (100%)	20 (80 %)	5 (20 %)	25 (100%)	23 (92 %)	2 (8 %)
Gradul de infectare <i>H. pylori</i> (un/op)	$0,28 \pm 0,04$	0	$0,03 \pm 0,01$ ***	$0,29 \pm 0,05$	0	$0,01 \pm 0,01$ ***

Notă: ***- $p < 0,001$ - diferența indicilor înainte și după tratament.

Astfel, studiul evoluției tabloului clinic, al modificărilor patomorfologice ale mucoasei și gradului de infectare cu *H. pylori* ne permit să concluzionăm, că asocierea uleiului din semințe de struguri la schema omeprazol-claritromicină-metronidazol s-a soldat cu: o jugulare mai efektivă și mai rapidă a sindromului algic și dispeptic; o cicatrizare mai intensă și mai calitativă a leziunilor ulceroase; o lichidare mai eficientă a inflamației; o amplificare a funcțiilor protectoare ale mucusului; o eradicare mai completă a infecției *H. pylori*.

Rezultatele obținute ne relevă, că uleiul din semințe de struguri prin componenții săi amplifică efectul antiulceros al terapiei antisecretorii și antiinfecțioase și contribuie la o regenerare mai rapidă și fină a leziunilor ulceroase.

Astfel, după o săptămână de tratament, eficiență clinică (conform scării intensității a 10 simptome gastrointestinale de bază după Gubergriț) la pacienții lotului II a constituit 80% în comparație cu 60,0 % la bolnavii care au administrat tratament standard - I. După 2 săptămâni de observație, eficiența clinică a fost de 1,3 ori mai mare la bolnavii ce au inclus ulei din semințe de struguri în tratamentul complex față de cei ce au urmat terapia standard. Eficacitatea clinică după 2 săptămâni de tratament la bolnavii lotului II este 100 % față de la cei din lotul I -96,0 % respectiv. La 24 din 25 bolnavi din ambele loturi (96,0%) s-a constatat eradicarea completă a infecției cu *H. pylori*.

Tratamentul antiulceros s-a dovedit inofensiv. Doar la 4 din 25 (16,0 %) de bolnavi ai lotului I au fost observate reacții adverse ușoare, care însă nu au necesitat întreruperea tratamentului. Toate reacțiile adverse au dispărut spontan, fără corecție medicamentoasă, pe parcursul a 4 săptămâni de observație. Reacțiile adverse sub forma dereglărilor ușoare de scaun și a grețurilor, au fost observate la 3 (12,0 %) dintre pacienții lotului II, care au dispărut spontan după 3-4 zile de tratament.

Rezultatele terapiei efectuate la bolnavii din ambele loturi au fost supravegheate timp de un an

după tratament. La bolnavii lotului II, incidența recidivelor ulcerului duodenal a constituit 12% comparativ cu 28% la bolnavii din lotul I. Concomitent, la 3 (12,0%) bolnavi din lotul I au fost înregistrate 2 și mai multe recidive ale ulcerului duodenal în comparație cu 1 (4%) la bolnavii din lotul II.

Bibliografie selectivă

1. Babiuc C., Dumbrava V-T. Medicina internă: Gastroenterologie Hepatologie Reumatologie, Chișinău, 2008; 70-100.
2. Gi S, Kim H.S., Kim J.W. et al. Comparison of the efficacy of rabeprazole 10 mg for the healing rapidity of peptic ulcer diseases. // J Gastroenterol Hepatol. 2006 ; 21(9): 1381-1387.
3. Joseph C. Brown, Guoheri Huang, Vivian Haley-Zitlin et al. Antibacterial effects of grape extract on *Helicobacter pylori* // Applied and Environmental Microbiol. 2009; 75(3): 848-852.
4. Li W.G., Zhang X.Y. Anti-inflamatori effect and mechanism of proanthocyanidins from grapes seed // Acta Pharmacology. Sin. 2001; 3: 39-42.
5. Peltec A., Dumbrava V.T. Infecția *Helicobacter pylori*. Chișinău, 2006; 156.
6. Savoye G., Colin R. Gastroduodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori* // Rev Prat. 2000; 50 (13): 1422-1426.
7. Богатов Ю.Н. Комплексное лечение язвенной болезни с применением фито - средствами // Дисс.к.м. н., Москва, 2002;130.
8. Губергриц Н. Б., Прилуцкая О. А. Клинико-патогенетические особенности и лечение гастродуоденальной патологии ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori* // Сучасна гастроэнтерология 2005;1(21):19-30.
9. Циммерман Я. С. Альтернативные схемы эрадикационной терапии и пути преодоления приобретенной резистентности *Helicobacter pylori* к проводимому лечению // Клиническая медицина. 2004; 2: 9-15.

Rezumat

Includerea uleiului din semințe de struguri în terapia triplă standard omeprazol-claritromicină-metronidazol crește semnificativ eficiența acesteia, contribuind la reducerea termenilor de cicatrizare a defectului ulceros, dispariția sau diminuarea manifestărilor inflamatorii din mucoasă, un nivel mai înalt de eradicare a infecției *H. pylori*, diminuarea mai rapidă a sindromului algic și dispeptic, asigură micșorarea riscului apariției recidivelor maladiei. Eficiența clinică înaltă, răspunsul adecvat la tratament, suportarea bună și inofensivitatea înaltă a uleiului din semințe de struguri sunt argumente în favoarea utilizării pe larg a uleiului din semințe de struguri în terapia complexă a bolnavilor cu ulcer duodenal.

Summary

Including the grapes seed oil in the standard triple therapy omeprazole-claritromycine-metronidazole increases semnificative its efficacy and contribuces to the diminishing of the terms cicatrization of ulcerous lessions and desapareing or diminishing of the inflammatory process from mucosa, higher degree of *H. pylori* infection eradication, dyspepsia and algic syndrome reduction more rapidly and assure the risk of the recidives appearing. High efficacy and well toleration, high safety of oil there are the arguments for large usage in complex therapy with the grapes seed oil.

ACȚIUNEA PROFETURULUI ASUPRA DIFERITOR ELEMENTE ALE PATULUI MICROCIRCULATOR

**Ianoș Corețchi, Victor Ghicavâi, dr. hab. în medicină, prof. univ.,
Ecaterina Stratu, dr. hab. în medicină, USMF „Nicolae Testemițanu”**

Actualitatea și scopul studiului

Este cunoscut că vasele diferitor organe, cât și din diferite teritorii ale patului microcirculator, au structură și reglare diversă și pot reacționa diferit la stimuli nervoși și umorali [1, 2, 3, 5]. În ultimii ani s-a demonstrat, că există o reglare separată a vaselor rezistive și de capacitanță. În așa mod, la studierea acțiunii preparatelor farmacologice asupra microcirculației un interes deosebit îl are reactivitatea unor elemente separate a vaselor terminale la acțiunea substanțelor vasoactive.

Scopul studiului dat a fost cercetarea reactivității diferitor segmente a patului microcirculator la administrarea noului preparat vasoconstrictor – profetur, utilizând diferite căi de administrare (intravenos sau aplicativ). Este cunoscut, că la aplicarea unei soluții de cercetare pe suprafața organului pus în studiu, se poate determina reactivitatea și coeficientul de activitate a unor elemente ale circulației sanguine la dozele standard de substanță, punând în așa mod toate vasele terminale în condiții egale, ceea ce nu se poate atinge la administrarea intravenoasă a preparatului.

Materiale și metode

Studierea microcirculației s-a înfăptuit prin microscopia vitală și analiza microfotografiilor vaselor terminale [1, 3, 6, 7, 8]. Ca obiect de studiu au servit vasele mezoapendixului de la șobolani, drept obiect clasic de studiu a microcirculației [4, 6, 7, 8]. Animalele au fost anesteziate cu tiopental sodic 100-150 mg/kg. La derularea experimentelor s-a apreciat numărul și tipul vaselor funcționale, diametrul lor, caracteristica circulației sanguine în diverse sectoare ale patului microcirculator (particularitățile de mișcare în ele a elementelor figurate ale sângelui).

Acțiunea profeturului s-a determinat, atât prin aplicarea directă a 3-4 picături de soluție de diferite concentrații (1:5000, 1:500) pe obiectul cercetat, cât și prin administrarea intravenoasă unimomentană în doză de 20 mg/kg. Rezultatele au fost prelucrate statistic.

Rezultate și discuții

Primul lot (11 șobolani) a servit pentru studierea acțiunii profeturului în diluție 1:5000 asupra vaselor terminale a patului microcirculator al mezoapendixului. Pentru aceasta după măsurarea diametrului vaselor și determinarea caracterului inițial al circulației, pe suprafața mezoapendixului cu micropipeta s-au aplicat 3-4 picături de soluție profetur (37°C). Rezultatele studiului au demonstrat, că aplicarea profeturului pe mezoapendix în diluție 1:5000 n-a fost însoțită de schimbări vizibile ale diametrului vaselor și ale circuitului sanguin.

La al doilea lot experimental (12 animale) s-a utilizat profetur în diluție de 1:500. Ca răspuns la aplicarea preparatului tonusul vaselor rezistive (arteriole, metarteriole) s-a majorat brusc, ceea ce s-a exprimat prin micșorarea lumenului vaselor. La aplicarea soluției de profetur în diluție de 1:500 cel mai intens au reacționat arteriolele de ordinul III și metarteriolele, mai puțin pronunțat – arteriolele de ordinul II. Gradul de modificare a diametrului vaselor în raport cu valoarea inițială pentru arteriolele de ordinul II a constituit 69%, de ordinul III – 64%, iar pentru metarteriole – 63%, diferența fiind veridică statistic ($P < 0,001$). Circulația în vasele arteriale s-a majorat, dar s-a păstrat un caracter laminar. Reactivitatea venulelor la aplicarea profeturului 1:500 nu s-a observat. Brusc s-a micșorat numărul capilarelor funcționale. Așa dar, până la administrarea substanței în câmpul de vedere s-au observat în mediu 12 capilare funcționale, dar după aplicarea preparatului doar 5-6. Probabil acest moment a fost legat de creșterea tonusului sfincterelor precapilare sub influența preparatului. Peste 3-5 minute după spălarea substanței de pe suprafața mezoapendixului diametrul arteriolelor s-a mărit, apropiindu-se de valoarea inițială. Circuitul sanguin prin ele s-a restabilit și de fapt nu se deosebea de inițial. Din nou au devenit vizibile capilarele funcționale. Aplicările repetate ale soluției de profetur în concentrație de 1:500 au fost însoțite de aceleași reacții din partea vaselor mezenteriale, ca și în primele cazuri.

Reactivitatea patului microcirculator al mezoapendixului șobolanilor la administrarea intravenoasă a profeturului a fost studiată la al III-lea lot experimental (11 șobolani). Profeturul a fost administrat în vena femurală în doză de 20 mg/kg, sub formă de soluție 1%. Injectarea profeturului a fost însoțită de hipertensiune, efect caracteristic acestui preparat. Reactivitatea patului microcirculator al mezoapendixului de șobolan la administrarea intravenoasă puțin se deosebea de cea care a fost observată anterior la aplicarea lui în concentrație de 1:500. Deja peste câteva minute după administrarea preparatului diametrul arteriolelor de ordinul II și III, cât și a metarteriolelor s-a micșorat corespunzător până la 73, 71 și 62% față de valorile inițiale. Această îngustare a microvaselor a fost însoțită de majorarea vitezei liniare a circuitului sanguin, însă caracterul mișcării sângelui prin ele a rămas laminar. După administrarea intravenoasă a profeturului s-a observat o micșorare considerabilă a numărului de capilare funcționale. O exprimare mai vădită a îngustării diametrului acestor vase și numărului lor s-a determinat în primele 10-20 de minute după administrarea preparatului. Apoi diametrul vaselor și numărul capilarelor funcționale au început să revină la inițial. În această serie de experimente nu s-a putut determina îngustarea semnificativă a venulelor, cu toate că circuitul prin ele

era puțin mărit în comparație cu observațiile efectuate la începutul experimentului. Creșterea circulației în vene poate fi explicată datorită redistribuirii sângelui nemijlocit din sectorul arterial în cel venos pe căi mai scurte (metarteriole sau anastomoze artero-venoase).

Astfel, rezultatele experiențelor de cercetare a acțiunii profeturului (pe diferite căi de administrare – aplicare locală și intravenos) asupra verigilor patului microcirculator al mezoappendixului șobolanilor și circulației sanguine prin el în condiții obișnuite, au demonstrat că, atât la administrarea intravenoasă, cât și la aplicarea pe suprafața mezoappendixului în diluție de 1:500 se produce micșorarea diametrului vaselor precapilare, numărului de capilare funcționale și majorarea vitezei circulației sanguine în arteriole și venule. Majorarea vitezei circulației sanguine are loc, probabil, datorită micșorării diametrului vaselor precapilare la creșterea presiunii arteriale, iar micșorarea numărului de capilare funcționale este datorată creșterii tonusului sfincterelor precapilare sub acțiunea profeturului. La analiza rezultatelor experimentelor noastre privind acțiunea profeturului asupra microcirculației mezoappendixului la șobolani s-a determinat, că atât la aplicarea, cât și la administrarea intravenoasă, sensibilitatea microvasculară este invers proporțională cu diametrul inițial, adică: sfinctere precapilare > metarteriole > arteriole de ordinul III > arteriole de ordinul II > venule postcapilare.

Prin urmare, experimentele confirmă legitatea majorării sensibilității vaselor patului microcirculator față de stimulii umorali odată cu diminuarea diametrului lor (*tab. 1*).

Reactivitatea mai mică a arteriolelor de ordinul II și III la administrarea intravenoasă a profeturului în comparație cu reactivitatea obținută la aplicarea preparatului poate fi explicată prin aceea că concentrația profeturului în ele este mai mică comparativ cu cea administrată, din cauza contracției arteriolelor de ordinul I. Cu alte cuvinte, la administrarea intravenoasă, diferite elemente ale patului microcirculator se găsesc în diferite condiții de acțiune a preparatului, pe când la aplicarea preparatului toate vasele se află în aceleași condiții de acțiune.

Tabelul 1

Reactivitatea elementelor patului microcirculator la aplicarea și administrarea intravenoasă a profeturului

Caracterul reactivității	Sectorul patului microcirculator	Aplicarea profeturului 1:500	Administrarea intravenoasă a profeturului în doză de 20 mg/kg
Modificarea diametrului vaselor în % de la valoarea inițială	Arteriole de ordinul II	-31	-27
	Arteriole de ordinul III	-36	-29
	Metarteriole	-37	-38
Modificarea numărului de vase funcționale în % de la valoarea inițială	Capilare	-56	-74

Concluzii

1. Profeturul determină micșorarea diametrului vaselor arteriale ale patului microcirculator, a numărului de capilare funcționale și majorarea vitezei circulației sanguine.
2. Reactivitatea vaselor depinde de condițiile în care ele sunt expuse acțiunii preparatului.
3. Reactivitatea este invers proporțională diametrului vaselor.

Bibliografie selectivă

1. Orkin L.R. Microcirculatory events in shock. *Anaest. Analg. Circ. Rrs.* 1967. Vol. 46. –N 6.-p. 734-739.
2. Stratu E., Darcu V., Ghicavii V. The influence of izoturone compounds upon smooth muscles. Conf. Stara Zagora, Bulgaria, 4-5 iunie, 1998.
3. Zweifach B.W. *Functional behavior of the Microcirculation.* Springfield, 1961.
4. Бабин А., Гикавый В., Радуга Е., Гушуила Г., Шарбан А., Гросу В., Дарчук В., Морарь Т. Состояние микроциркуляции при фармакологических воздействиях. Тез.докл. III-го съезда физиологов МССР. Тез.докл. Кишинев, „Штиинца”, 1985.
5. Гедеванишвили И. Д. „Периферическое кровообращение и особенности его регуляции.” М. 1967.
6. Гикавый В. Изменения основных параметров системного кровообращения и микроциркуляции

при применении этирона, гексония и их комбинации. Тез.докл.респ.конф. „Фармакологическая регуляция обменных процессов”. Л., 1972.

7. Гикавый В., Мухин Е., Парий Б. Гипертензивные средства. Изд-во „Штиинца”, Кишинев, 1984, 196 с.

8. Гикавый В.И. Влияния изотурона на системное, регионарное кровообращение и микроциркуляцию. Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук. Кишинёв – Ленинград, 1987.

Rezumat

Profeturul, atât la administrarea intravenoasă, cât și la aplicarea locală pe mezoappendixul șobolanilor, determină micșorarea lumenului vaselor precapilare, a numărului de capilare funcționale și majorarea vitezei circulației sanguine în ele. Sensibilitatea microvasculară față de acțiunea preparatului este invers proporțională cu diametrul lor.

Summary

Profetur, at it's intravenous use and topic application upon rats' mesoappendix, decrease the diameter of precapillar blood vessels, the number of the capillaries and increase the speed of the blood flow trough them. The sensibility of microcirculation's blood vessels to the action of the drug is in a reversed proportion with their diameter.

PRINCIPIILE ACTIVE ESENȚIALE DIN ULEIURI VEGETALE

Vadim Gavriluța¹, dr. în medicină, **Alexandru Ciocârlan²**, **Victor Ghicavâi¹**, dr. hab. în medicină, prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”, Institutul de Chimie al AȘM²

Plantele reprezintă materia primă pentru fitoterapie. Omul încă din zorii existenței sale, la început din instinct, apoi din intuiție și experiență, iar mai târziu printr-o abordare științifică, rațională, a folosit și continuă să folosească, în scopul tratării sau ameliorării bolilor, uleiurile vegetale.

Proprietățile curative ale uleiurilor vegetale sunt datorate unor substanțe componente, denumite *principii active*. Conceptul de „principiu activ” a apărut după 1570, când cărturarul și practicianul Paracelsus a arătat că, în plantele medicinale, doar o anumită parte a compoziției acestora prezintă efecte curative asupra organismului. Mai târziu, aceste principii active au fost clasificate după structura lor chimică (alcaloizi, glicozizi, fenoli, uleiuri volatile etc.).

Stringența studiului farmacologic al uleiurilor vegetale, actualmente este argumentată din mai multe considerente:

– în primul rând, plantele oleaginoase care cresc în țara noastră, conțin un volum considerabil de principii active, fiind în majoritatea lor puțin cercetate și cu atât mai puțin valorificate. Fitoterapia națională încă rămâne în mare parte, fie folclorică, fie bazată pe studiile și materia primă de import;

– în al doilea rând, omul, ca și toate celelalte viețuitoare, își resintetizează fosfolipidele proprii, în cea mai mare parte din acizii grași esențiali polinesaturați, care prin mijloacele metabolice, pe care le are la dispoziție nu-i poate crea în organism și respectiv necesită administrați în mod obligatoriu prin hrana de toate zilele;

– și nu în ultimul rând, cele mai mari surse de acizi respectivi și un șir de alte principii active, sunt doar în uleiurile vegetale obținute prin presare la rece, singurele care păstrează proprietățile terapeutice ale plantei din care provin.

În scopul valorificării cantitative și calitative a principiilor active din uleiurile vegetale autohtone, estimării de noi proprietăți farmacologice specifice ale lor și elaborării unor noi produse autohtone de origine vegetală, a fost preconizat studiul uleiurilor vegetale autohtone obținute prin presare la rece din semințele de dovleac, semințele de struguri și din miez de nucă.

Materiale și metode: Studiul parametrilor fizico-chimici și indicilor organoleptici au fost efectuate prin metodele de:

- analiză gaz cromatografică (GC) și cromatografie cu lichide (HPLC);
- analiză a indicilor de calitate;
- analiză prin metoda de rezonanță magnetică nucleară (RMN);
- analiză prin metoda spectroscopiei în infraroșu (IR).

Rezultate și discuții:

În rezultatul testării parametrilor fizico-chimici și a indicilor organoleptici ai uleiurilor respective a fost determinată în componența lor o cantitate sporită de acizi grași polinesaturați (în particular de acid linoleic), o cantitate esențială de tocoferoli.

Tabelul 1

Conținutul de acizi grași în probele de ulei analizate (% m/m)

Nr.	Acizii Ulei	Grași saturați (AGS)	Grași mononesaturați (AGMN)	Grași polinesaturați (AGPN)
1	din semințe de struguri	10.31	15.91	73.78
2	din semințe de dovleac	17.27	21.91	60.82
3	din miez de nucă	9.59	17.52	72,89

Tabelul 2

Rezultatele analizei gaz cromatografice (GC) a compoziției chimice a uleiurilor grase (% m/m)

Conținutul de acizi	Ulei din semințe de struguri	Ulei din semințe de dovleac	Ulei din miez de nucă
Miristic (1:40)	0.06	0.09	0.07
Palmitic (16:0)	6.39	11.67	6.99
Palmitoleic (16:1)	0.11	0.11	0.09
Margaric (17:0)	0.07	0.08	-
Stearic (18:0)	3.66	4.62	2,45
Oleic (18:1)	15.8	21.49	17.43
Linoleic (18:2)	73.30	60.72	61,92
Linolenic (18:3)	0.48	0.10	10.97
Arahic (20:0)	0.13	0.32	0.08
Gadoleic (20:1)	-	0.31	-
Behenic (22:0)	-	0.14	-
Lignoceric (24:0)	-	0.35	-

Pe lângă cantitățile semnificative de acizi grași, uleiurile respective conțin în diverse cantități vitamine: A, E, D, K, C, B1, B2, B3, B5, B6, F, PP și minerale (K, Cu, Mg, Ca, e.c.t.), fosfolipide, fosfatide, bioflavonoizi, clorofilă, proantocianide etc.

Acizii grași esențiali polinesaturați (AGE) reprezintă baza biosintezelor a numeroase substanțe din corpul nostru, așa cum sunt: lipoproteinele, hormonii (sexuali, corticosuprarenali), prostaglandinele, colesterolul și unele vitamine liposolubile (A, E). Eficiența AGE crește în prezența unor covitamini (E, K, B₁, B₆, provitamina A). Împreună prezintă un rol însemnat în creșterea și în prevenirea unor boli cardiovasculare.

Acizii grași polinesaturați mențin permeabilitatea normală a membranelor celulare, împiedicând trecerea unor toxine sau a unor microorganisme în interiorul celulei.

Acțiunea acestor principii activi, se reflectă și asupra scăderii colesterolului din sânge, nu atât prin stimularea HDL – efect exercitat mai mult de acizii grași mononesaturați (acidul oleic), cât mai ales prin convertirea colesterolului în steride și eliminarea acestora prin bilă.

Actualmente este demonstrat faptul că AGE stimulează funcția antitoxică a ficatului și a pancreasului.

Există mai multe cercetări care susțin efectul preventiv al AGE pentru boala cancerosă.

Conținutul înalt de tocoferoli (alfa-, beta-, sigma-izomeri) și carotinoizi din componența uleiuri-

lor posedă proprietăți exprimate antioxidante, inhibă procesele de oxidare peroxidică a fosfolipidelor membranare.

Fosfolipidele esențiale sunt elemente structurale ale membranelor, reglează permeabilitatea membranelor și procesele de fosforilare oxidativă, contribuie la restabilirea structurii și funcțiilor membranelor celulare. AGE participă în procesele metabolizării lipidelor, în reglarea metabolismului colesterolului, trigliceridelor și acidului arahidonic. Datorită acestor proprietăți este stimulat metabolismul tisular, în rezultat, sunt intensificate procesele de regenerare celulară.

Proprietățile regenerative a uleiurilor date au fost demonstrate prin studiul experimental efectuat în laboratorul catedrei (V. Ghicavâi, V. Gavriluță, V. Topciu).

Determinarea influenței uleiurilor vegetale asupra proceselor de regenerare a fost stabilită în tratamentul plăgilor modelate experimental la animalele de laborator. Autorii au demonstrat că uleiurile respective intensifică procesele regenerative ale plăgilor. Epitelizarea plăgilor în loturile tratate cu uleiurile respective a fost în mediu cu 3 - 4 zile mai precoce comparativ cu lotul martor. Rezultate asemănătoare au fost obținute și în cazurile tratamentului combustiilor modelate experimental (V. Ghicavâi, V. Gavriluță, G. Negula). În particular cele mai benefice rezultate în testarea proprietăților regeneratoare au fost stabilite în cazurile tratamentului cu uleiuri din semințe de dovleac și semințe de struguri. Rezultate puțin mai diminuate au fost obținute în cazul tratării plăgilor cu ulei din miez de nucă. În schimb, uleiul de nucă, având 73-84% acizi grași polinesaturați, se situează pe primul loc între uleiurile nesaturate, înaintea uleiului de soia (50-60%) și a celui de porumb (40-50%), pentru proprietățile sale anticolesterolice. Prezența în structura lui a acizilor omega-3 și omega-6 îi asociază proprietăți antitrombotice (preîntâmpină formarea trombilor sanguini).

Uleiul din semințe de dovleac, pe lângă proprietățile sale deja cunoscute – antiinflamatoare (utilizat în cazul prostatitelor cronice), antihelmintice, regeneratoare, în prezent este studiat în tratarea persoanelor suspecte de diabet (ca preparat ce ajută la regenerarea celulelor pancreatice distruse, determinând creșterea nivelului de insulină din sânge) (Tao Xia și cercetatori de la East China Normal University) și alte domenii de cercetare.

Uleiul din semințe de struguri este un produs cu un bogat conținut de tocoferoli, vitamine, minerale și cei mai prețioși antioxidanți naturali (proanthocyanidins).

În cercetările ulterioare ale farmacotoxicității uleiurilor s-a stabilit, că acestea sunt absolut inofensive pentru organism.

Concluzie

Uleiurile testate sunt o sursă de principii activi vegetali, absolut indispensabili pentru organismul uman, obținute din materia primă autohtonă, cu proprietăți regeneratoare, citoprotectoare și antioxidative.

Bibliografie selectivă

1. St. Secareanu "Chimie organica medicala", 2006.
2. I. Risavi si I. Ionescu "Chimie si probleme de chimie pentru concursul de admitere in invatamantul superior", 2007.
3. Масла, питающие жизнь. Тыквенное масло ТУ У 15.4 – 32448339 – 001: 2007. Гигиеническое заключение № 05.03.02 – 04/2391.
4. Гололобов В.Г., Прохвятилов Г.И., Ермаков С.А., Нефедов А.В. Экспериментально-гистологические аспекты заживления кожных ран, нанесенных плазменным и обычным скальпелем. // Сб. науч. тр.-Л., 1999.-С.18.
5. Мишарев О.С., Абаев Ю.К., Прокопчук Н.Р. Изучение биомеханики заживления инфицированных ран в эксперименте. // Клини. хирургия. - 1985. - №1. - С. 48-49.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, под общей редакцией члена корреспондента РАМН, профессора Р.У. Хабриева, 2005.
7. Proprietățile fizice ale trigliceridelor (http://www.bioterapi.ro/aprofundat/index_aprofundat_index_enciclopedicsubstanteTrigliceride.html).
8. Structura și proprietățile chimice ale trigliceridelor (http://www.bioterapi.ro/aprofundat/index_aprofundat_index_enciclopedicsubstanteTrigliceride.html#proprietatile_fizice).

9. Indicele de iod și sicitivitatea uleiurilor (http://www.bioterapi.ro/aprofundat/index_aprofundat_index_enciclopedic_substanteTrigliceride.html#structura_proprietati_chimice).

10. Trigliceride, Importanță pentru om (http://www.bioterapi.ro/aprofundat/index_aprofundat_index_enciclopedicsubstanteTrigliceride.html#raspandirea_in_natura).

Rezumat

Uleiurile din semințe de struguri, semințe de dovleac și miez de nucă sunt obținute prin metoda de presare la rece din materia primă autohtonă. Ele sunt o sursă valoroasă de principii activi vegetali (acizi grași esențiali, tocoferoli, vitamine și minerale), absolut indispensabili pentru organismul uman, cu proprietăți regeneratoare, citoprotectoare și antioxidative.

Summary

The oils from the pits of grape, pumpkins and nut, are received by method of cool pressing from local raw material. They are a valuable source of vegetable active material (fat acids, tocoferols, vitamins and minerals), absolutely necessary for human organism, with regenerating, citoprotective and antioxidant properties.

TERATOM CERVICAL LA NOU-NĂSCUT

Eva Gudumac, academician, prof. univ., **Irina Livșiț**, doctorandă,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică
„Academician Natalia Gheorghiu”

Introducere

Teratoamele sunt cele mai frecvente tumori ale copilului, care se pot manifesta oricând, începând cu perioada intrauterină, nou-născuți, copil, adolescent. Substratul etiologic al afecțiunii congenitale este reprezentat din țesuturi provenite din cele 3 straturi de celule germinale: ectoderm, mezoderm, endoderm. Ele pot fi mature și imature, care conțin țesuturi mature și imature. În teratoamele imature este prezentă o cantitate variabilă a țesuturilor imature. Gradul imaturității a fost stabilit după un sistem propus de Thurlbeck și Scully și modificat de Dehner (1986). Literatura a adus în atenție studii importante privind aspectul clinic, paraclinic (ecografie, radiografie, scintigrafie, tomografie computerizată, enzime celulare, markeri citogenetici, moleculari etc). Multitudinea studiilor clinice dovedesc nu doar diversitatea aspectelor anatomice ale teratoamelor, dar mai ales incertitudinile persistente în cadrul nozologic.

În legătură cu acest caz pe care noi îl comentăm, teratoamele nu sunt întâlnite numai cu localizarea sacrococcigiană, dar și cervicală etc.

Prezentare de caz clinic. Bolnavul P. (fișa medicală № 4426) 7 ore de la naștere, a fost spitalizat în secția de reanimare chirurgicală în stare foarte gravă. Din anamneză este cunoscut că copilul este de la a II-a sarcină, a II-a naștere, la 39 de săptămâni, prezentare craniană, apele curate. Copilul a fost născut în asfixie gravă, cu cianoză pronunțată, bătăi cardiace unice, fără respirație de sine stătătoare. Au fost efectuate manipulări de resuscitare (inclusiv intubația traheală). Obiectiv la naștere, în regiunea cervicală s-a determinat o formațiune tumorală masivă. După stabilizarea stării generale pe tub endotraheal, copilul a fost transferat în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu”. Examinarea obiectivă a evidențiat un nou-născut în stare generală gravă, la respirație de sine stătătoare prin tub endotraheal. În regiunea cervicală se atestă o formațiune patologică nodulară, în formă de gușă, cu consistența dur elastică, indoloră, imobilă, acoperită cu piele vizual neschimbată. (fig. 1,2).



Figura 1. Bolnavul P. la internare



Fig. 2. Bolnavul P. pe masa de operație

Radiologic la bolnavul dat se atestă o formațiune tumorală în regiunea cervicală (fig.3, fig.4).

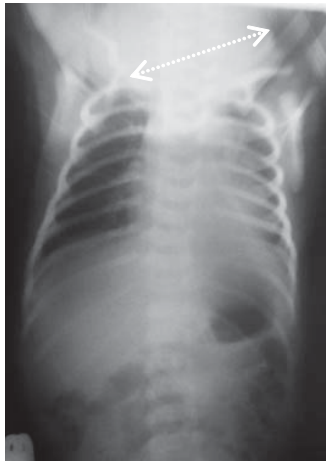


Figura 3. Radiografia bolnavului P. față



Figura 4. Radiografia bolnavului P. profil drept

La ecografia abdominală ficatul cu contur clar, ecogenitatea medie, parenchimul omogen, lobul drept – 41mm, lobul stâng – 26 mm, v. portă – 2 mm, vezica biliară se depistează, pancreasul rău se vizualizează, splina – 30 mm, omogenă. Rinichiul drept 44x24 mm, rinichiul stâng 45x25 mm, parenchimul D=S=8 mm. Vezica urinară nu-i plină. În regiunea cervicală se determină o formațiune 45x43 mm cu contur șters, ecogenitatea crescută.

Hemograma: hemoglobină – 168 g/l; eritrocite – 5,2; leucocite – 20,2; nesegmentate – 5; segmentate – 80; eozinofile – 0; limfocite – 13; monocite – 3; VSH – 20; biochimia sângelui: ureea – 5,2; K – 5,00; Na – 13,6; Ca – 2,0, ALT – 144; AST – 102. Grupa de sânge A (II); Rh(+).

După o pregătire preoperatorie generală a copilului s-a intervenit chirurgical. Cu anestezie generală, după prelucrarea câmpului operator, a fost efectuată o incizie longitudinală sub formațiunile patologice. Pe straturi a fost efectuată eliberarea formațiunii tumorale din țesuturile adiacente și înlăturarea ei în totalmente, fiind vizualizată traheea fără schimbări patologice (fig.5, fig. 6, fig.7).

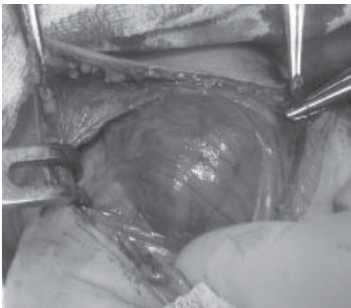


Figura 5. Formațiunea tumorală la incizia pielii (stratul adipos)

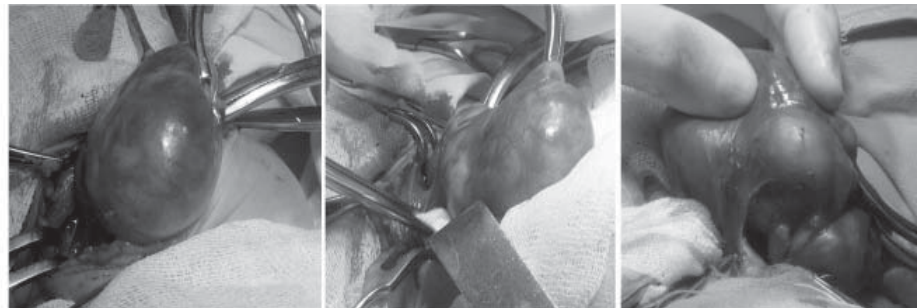


Figura 6. Timpii operativi de mielizare a formațiunii tumorale cervicale



Figura 7. Traheea după înlăturarea totală a formațiunii tumorale

Examenul macroscopic denotă o formațiune 9x5 cm., compusă din trei noduli acoperită cu o capsula fină, surie, neîntreruptă. La secțiune a fost prezentată din multipli noduli mici cu diferite dimensiuni (fig.8). După controlul hemostazei și al aspectului final al regiunii cervicale antero-laterale s-a plasat un dren – lamela de mânășă cu refacerea planului anatomic. Evoluția postoperatorie imediată după intervenția chirurgicală laborioasă a fost simplă, în special în ce privește timpul de reconstrucție, fapt confirmat prin cicatrice aproape invizibilă, refacerea postoperatorie rapidă.

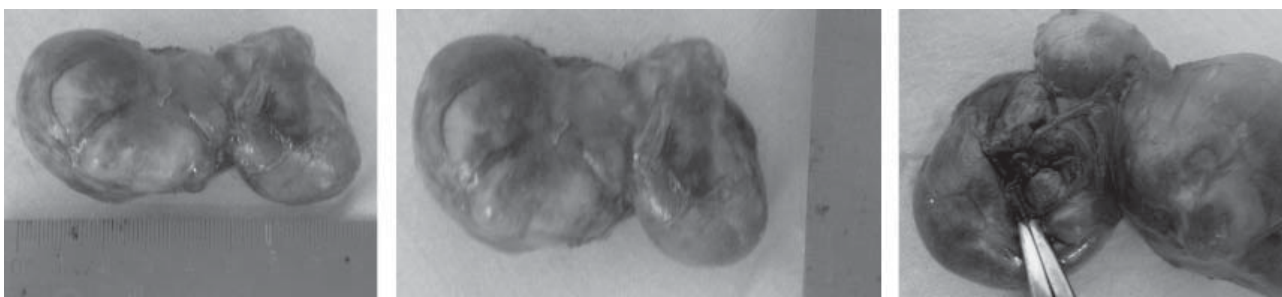


Figura 8. Piese de tumoră excizată totalmente

Examenul histopatologic indică la un teratom imatur.

Pe imagini prezentăm pacientul P. imediat după operație, peste 10 zile postoperator și peste 5 luni după operație (fig. 9, fig. 10, fig. 11).



Figura 9. Imediat după operație



Figura 10. Peste 10 zile postoperator



Figura 11. Peste 5 luni postoperator

În stare generală satisfăcătoare cu cicatrizarea primară a plăgii, copilul a fost externat la domiciliu cu evaluare la distanță.

Discuții. Teratomul (sinonim embriom) este o tumoră care se dezvoltă din celule embrionale și histologic se atribuie la tumora disembrională. Se dezvoltă încă până la nașterea copilului, dar se manifestă clinic la diferite vârste. Denumirea tumorii provine de la cuvântul grecesc „teratos” – „monstru” și „oma”- „tumoare”. Incidența 1:20000-40000 nou-născuți vii și doar în 5% se localizează în regiunea cervicală.

Anomalia hromozomială celulară este cauza ce se confirmă prin faptul, că tumora conține celule embrionale a mai multor organe (chiar țesut hepatic), care nu sunt caracteristice zonei anatomice afectate. Cu cât mai devreme în viața embrionului începe dezvoltarea tumorii, cu atât mai mult va fi dereglată dezvoltarea copilului. Semnele clinice ale tumorii în aceste cazuri sunt prezente deja la naștere.

Teratomul se determină în deosebi la copii în primii ani de viață și corespunde aproximativ 6% dintre toate tumorile întâlnite la copii. La nou-născuți și sugari cu afecțiuni tumorale, teratomul se determină în 22-25% de cazuri.

Este necesar de indicat că dezvoltarea teratomului:

- nu este legată cu modul de viață al mamei până la/și în timpul sarcinii;
- nu este legată de vârsta mamei;
- nu este legată cu ereditate;
- nu este legată cu rasă și etnologie.

La nou-născuți teratomul se dezvoltă din țesut nedevelopat și greu de diferențiat de tumorile maligne. La copiii de la 4 luni până la 5 ani teratomele sunt maligne în aproximativ 50-60% de cazuri.

Teratomul secretă substanță biologică activă (α -fetoprotein, ganadotropină β -corionică), prezența cărora în cantități mari în sânge indică activitatea tumorii.

Teratoamele sunt mature și imature (dezvoltate și nedevelopate).

Teratoamele imature sunt tumori alcătuite din țesut nedevelopat, provenind din toate cele trei foițe embrionale (ectoderm, mezoderm, endoderm), amintind de țesutul embrionar în perioada organogenezei. Macroscopic au o consistență solidă sau solid-chistică, consistență netedă-neomogenă, de culoare sur-albuie, la incizie cu multiple chisturi și sectoare mucoide. Microscopic se determină focare proliferative de epitelium intestinal matur, respirator, pluristratificat plat, mușchi transversali neformați, cartilajiu, localizați printre țesutul mezenchimal mixomatos. Pe alocuri printre elementele imature, de tip embrionar se întâlnesc sectoare de țesut teratomatos matur.

Pe lângă elementele de tip embrionar nedevelopate se determină și zone de țesut teratomatos dezvoltat. Este necesar de indicat că semnele patognomice ale tumorii maligne prezintă doar acele teratoame mature și imature, care se asociază cu cancerul embrionar, tumora vezicii biliare, testiculului sau carinoepiteliomul.

Semnele comune ale teratomului la copii sunt, ca regulă, debut benign și metastazarea rară în ganglioni limfatici apropiați, pulmoni, ficat și oase.

Formele teratoamelor:

- chisturi epidermoidale, întâlnite mai frecvent decât celelalte teratoame, alcătuit din epitelium plat pluristratificat;
- chisturi dermoide – cavitatea acoperită cu epitelium pluristratificat și conține rudimente ale pielii;
- chisturi teratoide – cavitatea acoperită cu epitelium și umplut cu conținut brânzos.

Semnele clinice ale teratomului cervical:

- este prezent imediat la naștere, rar după primul an de viață;
- mărimea diferită, în mediu 5-12 cm., mai frecvent ating valori gigante;
- înconjoară structurile vitale, așa ca esofagul, glanda tiroidă, traheea, ce provoacă greutate în respirația copilului după naștere;
- palpator este netedă sau deluroasă, nedureroasă sau dureroasă;
- conținutul semilichid sau dur;
- pielea deasupra formațiunii – nemodificată sau necrotizată în tumorile majore;
- temperatura pielii deasupra teratomului malign este de obicei normală, iar desenul vascular este bine accentuat;
- teratoamele maligne nu ating mărimi mari comparativ cu cele benigne
- respirația este stridorosă;

- cianoză și sufocare în rezultatul compresiei sau deplasării traheei;
- este posibilă disfagia;
- la examinările radiologice în 50% de cazuri se determină calcificări.

La ecografia uterului gravidei la a 18-a săptămână, patologia va fi suspectată dacă se va determina stomacul gol și polihidramnios, și necesită un monitoring ecografic în excluderea altor patologii. În 20-40 % de cazuri polihidroamniosul complică diagnosticarea prenatală a teratomului cervical.

Diagnosticul diferențial se va face cu:

1. Limfangiomul – tumora benignă cu caracter înăscut, microscopic ne amintește de chist cu pereții subțiri de diferită mărime de la noduli 0,2-0,3 cm până la formațiuni masive și constituie 10-12 % din toate tumorile benigne la copii. Mai frecvent se depistează în primul an de viață, mai rar în primii 2-3 ani. Formațiunea are diferite mărimi de la îngroșarea pielii, cu suprafața neregulată, cu margini rău conturate, cu o porțiune mică subcutanată până la formațiuni mari, de consistență elastică, cu fluctuație. La compresie se comprimă, apoi încet își revine, cu mobilitatea neînsemnată, pielea, ca regulă neschimbată, poate fi aderată la formațiune, fiind întinsă, subțiată (se prevede formațiunea albăstruie).

2. Chisturile cervicale mediane care nu ating mărimi mari, sunt deseori aderate la traheea și ușor deviază în timpul înghițirii.

3. Chisturile bronșice se situează pe marginea mușchiului sternocleidomastoidian.

4. Dermoizi-singulari, de consistență densă, delimitate clar, mai frecvent de forma rotundă, fără tendință de creștere rapidă.

Prognosticul la copii cu teratoame imature este deseori discutabil, comparativ cu cei cu teratoame mature.

După efectuarea terapiei complexe, copilul se va afla sub supraveghere permanentă.

Concluzii

1. Tratamentul chirurgical al teratoamelor se va efectua imediat la diagnosticarea lor;
2. Tehnicile radiologice au îmbunătățit posibilitățile de evaluare a tratamentului;
3. Tehnicile neinvazive (tomografia computerizată, diagnosticul cu ultrasunete, rezonanța magnetică) completează explorările paraclinice;
4. Calea sigură pentru stabilirea diagnosticului rămâne confirmarea histopatologică;
5. Microscopia electronică, analiza citogenetică, ADN prin citometrie sunt proceduri diagnostice specializate oferite azi de multe laboratoare;
6. Clinicianul și anatomopatologul în cele mai multe cazuri decid investigațiile speciale potrivite.

Bibliografie selectivă

1. Ашкрофт К. У., Холдер Т. М., Детская хирургия, Санкт-Петербург, 1999, p. 205-207.
2. Дурнов Л. А., Голдобенко Г. В., Детская хирургия, Москва, 2002.
3. Литовка В. К., Грона В. Н., Журило И. П., Мальцев В. Н., Латышов К. В. и соав., Тератоидные опухоли у детей // Украинский Журнал Хирургии, №2, 2008.

Rezumat

În acest articol este prezentat un caz clinic al unui bolnav cu teratom cervical. Această localizare este foarte rară și nu-i tipică pentru teratom. Acest articol descrie principiile de diagnostic și tactici de tratament în cazul pacienților cu această patologie.

Summary

In this article is described clinical case of child with neck teratoma. Given localization is very rare and not typical for teratomas. In the workn are described the principles of diagnostics and tactics of treatment of patients with such pathology.

EVALUAREA EFICIENȚEI METHOXIFLURANULUI (PENTHROX®) ÎN CALMAREA DURERII ACUTE: STUDIU-PILOT

Stanislav Groppa¹, dr. hab. în medicină, membru corespondent,
Adrian Belâi¹, dr. în medicină, conf. univ, **Gheorghe Ciobanu**², dr. hab. în medicină, prof.
univ., **Boris Leonte**², șef Departament Urgență, **Liviu Vovc**², director Serviciu
Asistență Medicală de Urgență, **Eugen Vâlcu**¹, medic-rezident neurolog, USMF „Nicolae
Testemițanu”¹, Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgență²

Introducere

Calmarea eficientă și sigură a durerii acute nu este doar o problemă medicală importantă. Din 2004, calmarea durerii este unul dintre Drepturile Fundamentale ale Omului [1]. Niciunul din analgezicele disponibile la ora actuală nu posedă eficiența dorită și nu este lipsit de efecte adverse [2]. De exemplu, protoxidul de azot necesită deținerea unui echipament costisitor și unui personal medical foarte calificat. Combinarea opioid/benzodiazepină impune prezența unei linii venoase periferice de securitate, iar titrarea dozei adecvate pentru analgezie sau sedare este relativ dificilă. Ketamina este asociată cu durate lungi de recuperare, iar propofolul – cu depresia respiratorie. Analgezia regională intravenoasă cere prezența unui echipament și a unui potențial specializat de expertiză [3].

Una dintre soluțiile posibile ale problemei calmării eficiente și sigure a durerii acute ar putea fi testarea eficienței analgezice în cadrul noilor indicații a unor medicamente, utilizate în trecut pentru realizarea anesteziei generale. Cu excepția protoxidului de azot, methoxifluranul (Penthrox®) este singurul analgezic inhalator, disponibil în prezent înafara sălii de operații.

Din această motiv, eficiența analgezică, siguranța și satisfacția pacienților, cu precizarea indicațiilor și stabilirea domeniilor posibile de aplicare a Penthrox-ului, necesită a fi evaluate prin prisma noilor cunoștințe și perspective.

În consecință, ne-am propus drept scop efectuarea unui studiu-pilot care să cuantifice efectele Penthrox-ului asupra durerii acute severe de origine traumatică.

Materiale și metode

Design-ul studiului

Studiul-pilot, de tip prospectiv, descriptiv, nerandomizat, a fost efectuat la Centrul Național Științifico-Practic de Medicină de Urgență. Protocolul de studiu elaborat a fost aprobat de Comitetul de Etică al instituției. Criteriile de includere în studiu au fost: persoană adultă (≥ 18 ani), cu durere intensă (≥ 50 mm pe Scorul Vizual Analogic, SVA) de origine traumatică, pentru care nu a primit anterior un alt analgezic, obținerea acordului informat de participare la studiu. Criteriile de excludere au fost bazate pe prezența unei contraindicații la administrarea methoxifluranului, cum ar fi, de exemplu, afecțiunea renală sau hepatică, diabetul zaharat, starea de comă, instabilitatea hemodinamică ș.a., sau refuzul pacientului de a participa la studiu.

Administrarea methoxifluranului (Penthrox®)

Methoxifluranul a fost autoadministrat de către pacient prin inhalare, cu ajutorul inhalatorului Penthrox® (fig. 1), după o scurtă instruire în prealabil. Inhalatorul, încărcat cu 3 mL de methoxifluran, produce o concentrație de vapor de 0,1-0,2% (când orificiul de diluție este deschis) sau 0,3-0,4% (când orificiul de diluție este închis). Efectul farmacologic complet se instalează după 8-10 inspirații profunde.

Au fost înregistrați parametrii generali (vârsta, masa corporală, înălțimea) și cei specifici scopului propus. În această ordine de idei, au fost apreciate cu ajutorul SVA: intensitatea durerii și gradul de anxietate a persoanei înainte de începerea analgeziei, în timpul inhalării, imediat după terminarea inhalării și peste 45 de minute de la terminarea administrării Penthrox®-ului. Satisfacția pacienților a fost apreciată prin intermediul Scorului Likert de 5 puncte (foarte satisfăcut, satisfăcut, indiferent, nesatisfăcut, foarte nesatisfăcut).



Figura 1. Inhalatorul Pentrox® și flaconul de 3 mL de methoxifluran

Achiziția datelor

Au fost definite drept evenimente adverse severe eventualitatea următoarelor situații: acrocianoza, apneea, stridorul, laringospasmul, obstrucția căilor aeriene superioare, bronhospasmul, instabilitatea hemodinamicii, reacții paradoxale, aspirația pulmonară, regurgitarea, necesitatea de a intuba traheea, leziunea neurologică permanentă.

Analiza datelor

Datele au fost numerizate în tabele Excel, versiunea 2007 (Microsoft®, SUA). Analiza statistică a fost executată cu ajutorul soft-ului GraphPad Prism®, versiunea 4.1 (GraphPad Software, San Diego, California, SUA). Pentru analiza statistică a parametrilor cu valori continue a fost utilizat testul ANOVA. Pentru numărul de 20 de persoane, cuprinse în studiul nostru, care a generat 4 coloane de date, o valoare critică a testului $F \geq 3,13$ permite identificarea diferenței statistic semnificative cu o probabilitate de 95%. Valoarea critică pentru F a fost obținută din tabele statistice precalculate. În cazul obținerii unui $F \geq 3,13$, s-a calculat mărimea diferenței obținute prin aplicarea post-testului de semnificație Bonferroni, unde un $p \leq 0,05$ a fost considerat semnificativ. Rezultatele sunt prezentate drept valori medii. În cazurile considerate relevante, au fost calculate și intervalele de încredere de 95% (95CI).

Cuantificarea eficienței clinice a Pentrox-ului s-a reflectat prin prisma indicatorului NNT (*number need to treat*), ce reprezintă numărul de pacienți care trebuie tratați pentru a observa manifestarea efectului clinic dorit al medicamentului studiat. Pentru calculul NNT, drept valoare de departajare eficient/ineficient a fost considerată reducerea intensității durerii cu $\geq 50\%$ a scorului SVA față de valoarea inițială.

Rezultate

În studiu au fost incluși 20 de pacienți, 12 bărbați și 8 femei, cu o vârstă medie de 42,7 (95CI 34,3-51) ani, o masă corporală medie de 70,7 (95CI 66,5-74,8) kg și o înălțime medie de 170 (95CI 166-173) cm. Cauza durerii acute a fost: luxația articulațiilor de membru superior – 7 (35%) cazuri, fractura de maleole – 4 (20%) cazuri, procedurile medicale dureroase – 4 (20%) cazuri, transportul intraspitalier al pacientului traumatizat – 3 (15%) cazuri, lombalgia acută – 2 (10%) cazuri. Efectul analgezic obținut în urma auto-administrării Pentrox®-ului este prezentat în figura 2. A fost constată o reducere medie de 68% (95CI 52-84%) a intensității durerii față de valorile inițiale (înainte de inhalarea Pentrox-ului).

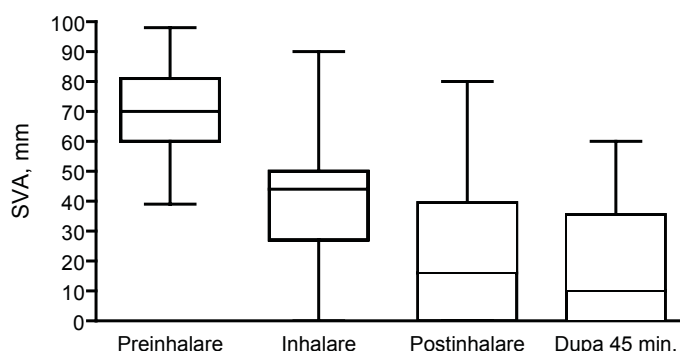


Figura 2. Efectul analgezic al methoxifluranului în calmarea durerii acute

Scăderea intensității durerii în funcție de etapele de achiziție de date și semnificația statistică a acestei scăderi este redată prin prisma post-testului Bonferroni în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Magnitudinea scăderii intensității durerii în analgezia cu methoxifluran

Coloane de valori	Diferența dintre medii	F	p	95CI a diferenței mediilor
Preinhalare vs inhalare	31,0	7,0	<0,001	18,9 – 43,3
Preinhalare vs postinhalare	47,6	10,7	0,001	35,4 – 59,8
Preinhalare vs după 45 de min.	53,8	12,1	0,001	41,6 – 66,0
Inhalare vs postinhalare	16,5	3,7	0,01	4,3 – 28,7
Inhalare vs după 45 de min.	22,8	5,1	0,001	10,6 – 35,0
Postinhalare vs după 45 de min.	6,3	1,4	ns	-5,93 – 18,5

Corespunzător, efectul anxiolitic obținut în urma auto-administrării methoxifluranului este prezentat în *figura 3*. Anxietatea pacienților s-a redus cu 73% (95CI 63-83%) față de nivelul inițial.

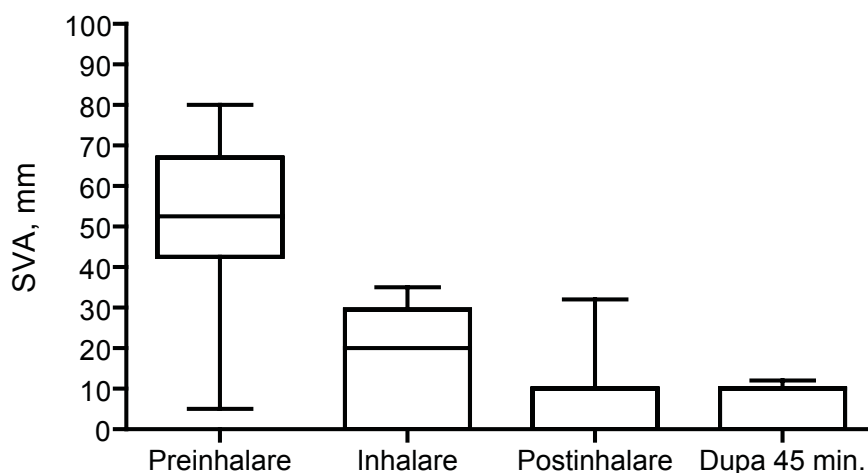


Figura 3. Efectul anxiolitic al methoxifluranului în cadrul calmării durerii acute intense de origine traumatică

Gradul de anxiozilă în funcție de etapele de achiziție de date și semnificația statistică a efectului este redată prin prisma post-testului Bonferroni în *tabelul 2*.

Tabelul 2

Anxioliza obținută în cadrul analgeziei cu methoxifluran

Coloane de valori	Diferența dintre medii	F	p	95%CI a diferenței mediilor
Preinhalare vs inhalare	33,6	7,9	< 0,001	22,0 – 45,1
Preinhalare vs postinhalare	43,7	10,2	< 0,001	32,0 – 55,3
Preinhalare vs după 45 de min.	45,2	10,6	< 0,001	33,6 – 56,8
Inhalare vs postinhalare	10,1	2,3	ns	-1,8 – 22,0
Inhalare vs după 45 de min.	11,7	2,7	ns	-0,2 – 23,6
Postinhalare vs după 45 de min.	1,6	0,4	ns	-10,3 – 13,5

Eficiența clinică a Pentrox-ului, reflectată prin prisma indicatorului NNT, în studiul nostru, a fost de 2,5. Analiza comparativă a datelor obținute cu cele relatate în literatură [6] pentru alte analgezice este prezentată în *tabelul 3*.

Analiza comparativă cu unele analgezice a eficienței clinice a Pentrox-ului prin prisma NNT

Medicamentul	Valoarea medie a NNT	Nr. pacienți studiați
Etoricoxib 180 mg per os	1,4	123
Ibuprofen 400 mg per os	2,9	101
Ibuprofen 200 mg per os	3,0	1414
Morfină 10 mg i.m.	3,4	946
Paracetamol 1000 mg per os	4,2	2759
Aspirină 600 mg per os	4,9	5061
Tramadol 100 mg per os	5,5	882
Methoxifluran (Pentrox)	2,5	20

Satisfacția pacienților, exprimată prin intermediul scorului Likert, este prezentată în *figura 4*.

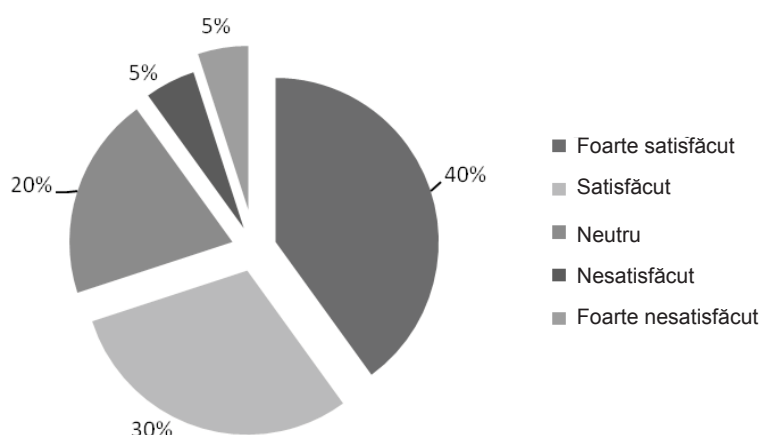


Figura 4. Gradul de satisfacție al pacienților referitor la eficiența clinică a methoxifluranului

Astfel, 70% din pacienți s-au declarat a fi mulțumiți de eficiența Pentrox-ului în calmarea durerii acute de origine traumatică. O singură pacientă s-a exprimat „total nesatisfăcută”, deoarece a avut grețuri în timpul inhalării preparatului și a solicitat schimbarea analgezicului. La cea de a doua pacientă, care s-a exprimat a fi „nesatisfăcută”, efectul analgezic al methoxifluranului nu a fost suficient pentru calmarea durerii în timpul reducerii fracturii de maleole, fiind necesară administrarea unui analgezic opioid (fentanil).

Nu au fost constatate modificări semnificative din punct de vedere clinic sau statistic în valorile presiunii arteriale, frecvenței cardiace, frecvenței respiratorii sau gradului de sedare pe durata sau după inhalarea methoxifluranului. Nu a fost înregistrat niciun eveniment advers sever, menționat în lista dată mai sus. Efecte farmacologice colaterale, nu neapărat negative, și considerate nesemnificative din punct de vedere clinic, au fost constatate la 85% din pacienți. Cele înregistrate au fost: dispoziție ameliorată – la 14 (70%) pacienți, vertij – la 13 (65%) pacienți, somnolență – la 6 (30%) pacienți, greață – la 1 (5%) pacient, și logoree – la 1 (5%) pacient.

Discuții

Există puține publicații contemporane care descriu eficiența analgezică a Pentrox[®]-ului. Babl F. și coaut. (2006) au raportat într-un studiu, efectuat pe un lot de 105 pacienți pediatrici, o reducere cu 34% a intensității durerii acute, tratate în condiții de prespital [4]. Buntine P. și coaut. (2007) au relatat la pacientul adult o reducere cu 24-32% a intensității durerii acute în aceleași condiții [5]. Datele înregistrate de noi (reducerea intensității durerii cu 68% (95CI 52-84%)) indică o magnitudine dublă a efectului analgezic vs cele relatate. Aceste diferențe ar putea fi explicate, probabil, prin deosebiri socio-culturale dintre populația australiană și cea din Republica Moldova, prin utilizarea Pentrox[®]-ului în cadrul altor indicații decât cele cu care au fost comparate datele sau prin numărul comparativ mic de pacienți, incluși în studiul nostru.

Indexul NNT de 2,5 plasează methoxifluranul alături de morfină (NNT 3,4), devansând cu mult tramadolul (NNT 5,5) – singurele preparate comparabile, în acest sens, prin prisma calmării durerii acute de origine traumatică.

Instalarea mai graduală a efectului analgezic, comparativ cu cel anxiolitic, observat în cazul studiului nostru, se explică, probabil, prin faptul că începerea manoperelor medicale inhibă fenomenul de anticipare a evenimentelor, produs de scoarța cerebrală și, respectiv, gradul de anxietate. Din contra, influxul nociceptiv, amplificat de manoperele medicale, contrabalansează efectul analgezic al medicamentului, manifestat cel mai bine după intervenție.

Nivelul de satisfacție de 70% din studiul nostru este comparabil cu cel raportat în metaanaliza lui Grindlay și Babl (2009) – 94% de pacienți și 74% – de asistente medicale satisfăcute de efect [7].

Cu toate că evaluarea efectului nefrototoxic al methoxifluranului nu a făcut parte din scopul cercetării noastre, acest aspect a fost aproape întotdeauna evocat de medicii care aveau în grijă pacienții incluși în studiu. După o pauză de cca 30 de ani, de când a fost scos din arsenalul anestezic datorită efectului lui nefrototoxic, methoxifluranul (Penthrox®) revine pe piața mondială în calitate de analgezic pentru calmarea durerii acute. Duratele scurte de administrare și dozele semnificativ scăzute de methoxifluran (Penthrox®), necesare pentru calmarea durerii, evită producerea efectului nefrotoxic, dependent de doza și durata de expoziție. Pentru a produce un efect nefrotoxic subclinic la pacientul adult, este nevoie de o doză de 20-24 g (96 mL) de methoxifluran, comparativ cu doza maximală nictimerală de 1,5 g (6 mL), recomandată și utilizată în prezent [7].

Concluzii

1. Penthrox®-ul a redus intensitatea durerii acute cu 68% (95CI 52-84%) față de valorile inițiale (înainte de inhalare).

2. Penthrox®-ul a redus anxietatea cu 73% (95CI 63-83%) față de valorile inițiale (înainte de inhalare).

3. Eficiența clinică a Penthrox®-ului în calmarea durerii acute este comparabilă cu cea a morfinei și mai bună decât cea a tramadolului (NNT respectiv, 2,5 vs 3,4 vs 5,5), obținând un nivel de satisfacție a pacienților de 70%.

4. Efectele farmacologice colaterale (dispoziție ridicată, vertij, somnolență, greață, logoree), înregistrate la 85% din pacienți, nu au avut niciun impact negativ semnificativ.

Bibliografie selectivă

1. Brennan F., Carr D., Cousins M. *Pain management – a fundamental human right*. *Anesth. Analg.*, 2007; 105: 205-221.

2. Krauss B., Green S. *Procedural sedation and analgesia in children*. *Lancet*, 2006; 367-380.

3. Davidson A., Eyres R., Cole W. *A comparison of prilocaine and lidocaine for intravenous regional anaesthesia for forearm reduction in children*. *Paediatr. Anaesth.*, 2002; 12: 146-150.

4. Babl F., Jamison S., Spicer M., Bernard S. *Inhaled methoxyflurane as a prehospital analgesic in children*. *Emerg. Med. Australas.*, 2006; 18: 404-410.

5. Buntine P., Thom O., Babl F., Bailey M., Bernard S. *Prehospital analgesia in adults using inhaled methoxyflurane*. *Emerg. Med. Australas.*, 2007; 19: 509-514.

6. Melzack R., Wall P. *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone Editions, 2005; 5-th edition, section 3, p. 418.

7. Grindlay J., Babl E. *Review article: Efficacy and safety of methoxyflurane analgesia in the emergency department and prehospital setting*. *Emerg. Med. Australas.*, 2009; 21: 4-11.

Rezumat

Studiul de tip prospectiv, descriptiv, nerandomizat, efectuat asupra a 20 de pacienți, prezintă rezultatele testării eficienței analgezice a methoxifluranului (Penthrox®) în calmarea durerii acute de origine traumatică. Penthrox®-ul a redus intensitatea durerii acute cu 68% (95CI 52-84%) și anxietatea cu 73% (95CI 63-83%) față de valorile inițiale (înainte de inhalare). Eficiența clinică a Penthrox®-ului în calmarea durerii acute a avut un NNT de 2,5, fiind comparabilă cu cea a morfinei (NNT=3,6) și mai bună decât cea a tramadolului (NNT=5,5). Nivelul de satisfacție a pacienților a fost de 70%. Efectele farmacologice colaterale (dispoziție ridicată, vertij, somnolență, greață, logoree), înregistrate la 85% din pacienți, nu au avut niciun impact negativ semnificativ și au fost rapid reversibile.

Summary

This prospective, descriptive, non randomized study included 20 patients and presents results of methoxyflurane's (Penthrox®) analgesic efficiency tests for acute traumatic pain relief. Penthrox® reduced intensity of acute pain with 68% (95CI 52-84%) and anxiety with 73% (95CI 63-83%) in comparison with initial values (before inhalation). Clinical efficiency of Penthrox® with the aim of acute pain relief had a NNT of 2,5, being comparable with that of morphine's (NNT=3,6) and better than the one for tramadol (NNT=5,5). The level of patient's satisfaction was 70%. The side pharmacological effects (good mood, dizziness, drowse, nausea, logorrhea), registered in 85% of patients, had no significant negative impact.

EFICACITATEA DERIVATULUI IZOTIOUREIC RAVISET ÎN PREVENIREA DISMENOREEI PRIMARE

Ina Tocarciuc¹, medic ginecolog, **Victor Ghicavâi²**, dr. hab. în medicină, prof. univ., **Corina Cardaniuc²**, asistentă, **Mihail Surguci²**, asistent, **Mihail Todiraș³**, cercetător principal, policlinica nr.10, USMF „Nicolae Testemițanu”, Agenția Medicamentului³

Introducere

Dismenoreea sau menstruația dureroasă, afectează 40-95% din femeile care au menstruație și cauzează probleme extensive de sănătate personală și publică, un grad înalt de absentare de la serviciu și pierderi economice severe. Există două tipuri de dismenoree: primară și secundară [6].

Dismenoreea primară este caracterizată prin crampe menstruale dureroase, fără o patologie organică pelvină depistabilă macroscopic. De obicei, debutează în adolescență, la scurt timp (6-12 luni) după menarhă și este caracterizată prin durere pelvină sub formă de crampe, care apare imediat înainte sau o dată cu debutul menstruelor și care durează de la 48 până la 72 de ore, fiind mai severă în prima și a doua zi a menstruației [3].

În dismenoreea secundară este prezentă o leziune vizibilă în structurile pelviene, care explică durerea. Aceasta poate fi cauzată de endometrioză, boala inflamatorie pelvină, dispozitivele intrauterine, cicluri neregulate sau probleme legate cu infertilitate, chisturi ovariene, adenomioză, mioame sau polipi uterini, sinechii intrauterine sau stenoză cervicală [1, 2, 3]. Durerea în dismenoreea secundară începe, de obicei, cu câteva zile înainte de debutul menstruației și durează mai mult timp pe parcursul ciclului menstrual.

Circa 50% din femeile postpubertare suferă de dismenoree primară, iar 10% sunt private de capacitatea de muncă de la una până la trei zile lunar. Aproximativ 15% din adolescente raportează dismenoree severă, aceasta fiind cauza principală a absențării școlare recurente de scurtă durată [1, 2].

Progresele obținute în studierea biochimiei prostaglandinelor și a rolului lor în fiziopatologia diemenoreei primare au stabilit o bază rațională pentru această dereglare.

Numeroase femei cu dismenoree au o secreție crescută de prostaglandine în țesutul endometrial, cu eliberarea crescută a acestora în fluidul menstrual. Studiul lui Powell A.M. et al. demonstrează că femeile cu dismenoree au concentrații menstruale semnificativ mai mari de PGF2 alpha și PGE2, comparativ cu femeile sănătoase [7]. Rezultatele studiilor existente confirmă sugestiile despre rolul important al PGF2 alfa în etiologia dismenoreei, sugerând și implicarea PGE2 în acest proces. Astfel, excesul de prostaglandine este considerat a fi o cauză directă a dismenoreei primare.

Prostaglandinele nu reprezintă, însă, întotdeauna cauza durerilor, ele apar și din cauza altor substanțe [4].

Ipoteza despre radicalul Oxidului nitric (NO), o moleculă gazoasă anorganică labilă, ca neurotransmițător a apărut pentru prima dată la sfârșitul anilor '80 – începutul anilor '90 și evidențe solide care susțin această idee au fost acumulate în decursul ultimei decade a secolului XX [8, 9].

Astăzi se cunoaște răspândirea *ubiquitară* a acestui mesager în vasele sanguine, țesut nervos, imunocite, aparatul reproductiv.

Rolul său în organism este complex, departe de a fi elucidat încă. Astfel, la nivel vascular determină relaxarea intensă, dar de scurtă durată a arteriolelor, efect exploatat, de altfel în terapie. Sintetizat

de către macrofage, în cazul stimulării lor, acționează atât ca mediator cât și ca substanță citotoxică, prin blocarea centrilor fier-sulf necesari respirației celulare a bacteriilor fagocitate, de asemenea este considerat ca fiind un factor proinflamator. În SNC determină activarea conducerii nervoase, cel mai proeminent exemplu în acest sens fiind descris la nivelul hipocampusului unde, eliberat sub acțiunea glutamatului, realizează un circuit invers, de autoîntreținere a transmisiei nervoase, fenomen denumit LTP (long term potentiation) și care favorizează comportamentul de învățare.

În ceea ce privește implicarea în procesele dureroase, pe lângă activitatea lui proinflamatorie care contribuie indirect la potențarea sensibilității algice, acționează la nivel medular, tot în tandem cu glutamatul, pentru a modula în sens pozitiv mecanismul de poartă descris anterior. Implicarea lui la nivele superioare ale SNC este mai puțin clară, dar foarte probabilă, deoarece derivații de nitro-indazol sintetizați de curând și care s-au dovedit a fi inhibitori specifici ai nNOS, au un efect analgezic indiscutabil în modele pe animale [8, 9, 10].

Scopul studiului a fost de a evalua efectul clinic al derivatului izotioureic Raviset administrat la scurt timp anterior debutului menstruației pentru prevenirea dismenoreei primare.

Material și metode

În studiu au fost incluse 50 de paciente cu vârsta cuprinsă între 17 și 35 de ani și dismenoree primară, care au fost divizate în 2 loturi:

I lot a inclus 25 de paciente care au administrat derivatul izotioureic Raviset (100 mg) sub formă de supozitoare vaginale pentru prevenirea dismenoreei primare;

II lot a inclus 25 de paciente, care au constituit lotul de referință și care au utilizat Diclofenac (100 mg) sub formă de supozitoare rectale pentru prevenirea dismenoreei primare.

Pacientele din ambele grupuri au fost comparabile după vârstă, greutate, durata menstruației și durata ciclului menstrual. Vârsta medie a pacientelor din lotul I a fost de $25,8 \pm 4,3$ ani, iar vârsta medie a pacientelor din lotul II a fost de $26,2 \pm 3,5$ ani. Durata ciclului menstrual în toate cazurile a fost normală, durata menstruelor de 3-7 zile, nici o pacientă n-a folosit contraceptive orale combinate timp de cel puțin 6 luni de zile. Toate pacientele au avut cel puțin 6 cicluri menstruale dureroase anterior includerii în studiu.

Anterior instituirii tratamentului a fost efectuat un examen ecografic pentru excluderea unui proces patologic la nivelul organelor bazinului mic.

Remediile au fost administrate, începând cu 2 zile înainte de debutul menstriei și/sau a durerii menstruale. Durata administrării remediilor a fost de 3 zile. Modul aplicării derivatului izotioureic Raviset – câte 1 supozitor 100 mg./24 ore, plasat în fornixul vaginal posterior.

Intensitatea durerii a fost monitorizată folosind o scară de evaluare verbală, datele fiind colectate la începutul, pe parcursul și la sfârșitul managementului medical. Bolnavele au apreciat intensitatea simptomului dolo, folosind unul dintre termenii: absența durerii; durere ușoară; durere moderată; și durere severă. Pacientele au fost solicitate să repete această apreciere în timpul tratamentului, la interval de 24 de ore și să compare severitatea durerii cu cea în momentul estimării anterioare.

Pentru comparații a fost ales unul din 5 răspunsuri:

- absența durerii
- durere mult diminuată
- durere slab diminuată
- durere de aproximativ aceeași intensitate
- intensificarea durerii

Efectele adverse posibile au fost explicate pacientelor și acordul informat a fost obținut de la toate bolnavele.

Rezultate

Ambele tratamente folosite au redus semnificativ incidența dismenoreei. Rezultatele studiului demonstrează o eficiență mai mare a derivatului izotioureic Raviset în prevenirea dismenoreei, comparativ cu inhibitorul neselectiv al ciclooxigenazei Diclofenac. Procentul femeilor care au raportat lipsa durerii menstruale a fost mai mare în lotul de paciente, care au administrat Raviset 100 mg. sub formă de supozitoare vaginale, comparativ cu lotul pacientelor care au administrat Diclofenac 100 mg. sub formă de supozitoare rectale. Administrarea a 3 supozitoare cu Raviset a determinat prevenirea dismenoreei la 23 de paciente incluse în lotul de studiu, în timp ce administrarea a 3 supozitoare cu Diclofenac a dus la prevenirea dis-

menoreei la 17 din 25 de paciente incluse în lotul de referință. Astfel, după tratamentul administrat, rata efectului total de cupare a durerii menstruale a constituit 92% în lotul I (Raviset) și 68% în lotul al II-lea (Diclofenac). Complicații sau efecte adverse în timpul administrării Ravisetului nu s-au constatat.

Discuții

Datele existente în literatura de specialitate indică la faptul că ameliorarea durerii cu antiinflamatoarele nesteroidiene este obținută la 80-85% dintre pacientele studiate cu dismenoree primară. Totuși, 15-20% din paciente nu răspund adecvat la tratamentul cu AINS [2,6] .

Studiile experimentale recente au demonstrat că derivații izotioureici prezintă acțiune antinociceptivă, iar valoarea antinociceptivă este dependentă de concentrația de substanță administrată [5, 8, 9, 10].

Rezultatele studiului arată că administrarea derivatului izotioureic Raviset este o metodă eficientă în prevenirea dismenoreei primare, cu o rată a succesului de 92% în ameliorarea durerii menstruale. Avantajul acestei metode propune un model de posologie comod și acceptat de către paciente, iar administrarea intravaginală, datorită absorbției sistemice reduse, determină efecte adverse minime posibile.

Studiul oferă o nouă alternativă de acțiune care poate fi oferită pacientelor cu dismenoree primară și deschide posibilități noi pentru utilizarea agenților inhibitori ai sintezei de oxid nitric în dereglările uterine.

Concluzii

1. Rezultatele studiului demonstrează efectul terapeutic al derivatului izotioureic Raviset 100 mg., administrat sub formă de supozitoare vaginale, în prevenirea dismenoreei primare.

2. Pentru pacientele cu dismenoree primară, tratamentul cu Raviset supozitoare vaginale reprezintă o alternativă medicamentoasă eficientă de prevenire și reducere a durerii menstruale.

Bibliografie selectivă

1. Dawood MY. Dysmenorrhea. Clin Obstet Gynecol. 1990 Mar;33(1):168-78.
2. Dawood MY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and changing attitudes toward dysmenorrhea. Am J Med. 1988 May 20;84(5A):23-9.
3. Deligeoroglou E. Dysmenorrhea. Ann N Y Acad Sci. 2000;900:237-44.
4. Eby GA. Zinc treatment prevents dysmenorrhea. Med Hypotheses. 2007;69(2):297-301. Epub 2007 Feb 7.
5. Garthwaite J., Charles S.L., Chess-Williams R. EDRF release on activation of NMDA receptors suggests the role as intercellular messenger in the brain. Nature (Lond.) 1988; 36:385-92.
6. Jones AE. Managing the pain of primary and secondary dysmenorrhoea. Nurs Times. 2004 Mar 9-15;100(10):40-3.
7. Powell AM, Chan WY, Alvin P, Litt IF. Menstrual-PGF2 alpha, PGE2 and TXA2 in normal and dysmenorrhic women and their temporal relationship to dysmenorrhea. Prostaglandins. 1985 Feb;29(2):273-90.
8. Rand M.J., Li C.G. Nitric oxide in the autonomic and enteric nervous systems. In: Nitric Oxide in the nervous system, edited by S. Vincent Acad. Press, London, New York. 1995: 262-79.
9. Rand, M.J.; Li, C.G. Nitric oxide as a neurotransmitter in peripheral nerves: nature of transmitter and mechanism of transmission. Annu. Rev. Physiol., 1995, 57, p. 659-82.
10. Szabo, C.; Southan, G.J.; Thiemermann, Cr. Beneficial effects and improved survival in rodent models of septic shock with S-methylisothiourea sulfate, a potent and selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, vol. 91, p. 12472-12476. Pharmacology.

Rezumat

Studiul a fost orientat spre evaluarea eficacității derivatului izotioureic Raviset în prevenirea dismenoreei primare. Rezultatele noastre indică explicit faptul, că Raviset 100 mg. sub formă de supozitoare vaginale este un remediu eficient, cu dispariția durerii menstruale în 92% cazuri și oferă o alternativă pentru prevenirea și tratamentul dismenoreei primare.

Summary

The aim of the study was to investigate the clinical effect of Raviset in the prevention of primary dysmenorrhea. Our results explicitly indicate that Raviset 100 mg. (vaginal suppositories) is an efficient medicine with disappearance of menstrual pain in 92% cases and provide an alternative approach for prevention and treatment of primary dysmenorrhea.

ESTIMAREA EFICIENȚEI ȘI TOLERANȚEI GELULUI HEPARINĂ 1200 UA FAȚĂ DE GELUL HEPARINĂ 800 UA

Corina Scutari¹, dr. în medicină, conf. univ., **Sergiu Melnic**¹, dr. în farmacie, conf. univ.,
Arcadie Calistru², medic ortoped-traumatolog, **Svetlana Melnic**³, manager,
Oleg Scutari⁴, dermatovenerolog, USMF „Nicolae Testemițanu”¹, Centrul Național
Științifico-Practic de Medicină Urgentă², compania Universal-Farm³,
Dispensarul Municipal Dermatovenerologic⁴

Insuficiența venoasă cronică reprezintă un complex de leziuni de severitate și amploare diferite ce afectează venele membrilor inferioare și care au în comun evoluția lent progresivă, cu cronicizarea și apariția în timp a complicațiilor [2,3]. Cu toate că de multe ori manifestările bolii sunt atenuate, inițial factorul estetic alarmează pacienții, consecințele pe termen lung reprezentând adevăratul pericol al neglijării bolii [5]. Singurul principiu medicamentos care are o influență benefică demonstrată este reprezentat de tonicele venoase. Aportul acestora constă în îmbunătățirea elasticității peretelui venos și în creșterea drenajului limfatic și venos. Gelurile și unguentele cu aplicare locală pot ajuta, fie prin efectul tonifiant și antiinflamator, fie prin conținutul în heparină, mai ales în complicațiile bolii varicoase și în tratamentul postoperator [4, 6]. Heparina este un protector vascular, intervine în mecanismele coagulării (previne formarea cheagurilor de sânge), are efecte antiinflamatoare și de reducere a edemului (acumulare de lichide, în special la nivelul membrilor inferioare) și ameliorează neplăcerile cauzate de o circulație venoasă deficitară [1, 8]. Deși s-a efectuat un număr mare de studii pentru determinarea eficienței gelului de heparină, în literatura de specialitate nu există date referitor la eficiența și toleranța gelului Heparină 1200 UA față de gelul Heparină 800 UA la pacienții cu afecțiuni venoase, fapt ce a argumentat realizarea studiului clinic.

Obiectivul studiului

Estimarea eficienței și toleranței gelului Heparină 1200 UA față de gelul Heparină 800 UA la pacienții cu afecțiuni venoase, tromboze, varice, ulcer varicos, tromboflebite; în cazul leziunilor nedeschise cauzate de accidente sau activități sportive, precum: entorse, contuzii, hematoame, acumulări sau umflături la nivelul articulațiilor, cicatrice.

Metodologie

Studiul clinic dublu-orb s-a efectuat în cadrul secției ambulatorice Ortopedie-Traumatologie CNȘPMU (Centrul Național Științifico-Practic Medicina de Urgență). Cincizeci (50) de pacienți cu afecțiuni venoase, tromboze, varice, ulcer varicos, tromboflebite; cu leziuni nedeschise cauzate de accidente sau activități sportive au fost înrolați în studiu.

Tratament: Aplicare topică de 2-3 ori pe zi a gelului Heparină 1200 UA și a gelului Heparină 800 UA (compania Universal-Farm), câte 3-10 cm gel pe suprafața afectată, masând ușor. Durata aproximativă de studiu a constituit 3 luni.

Rezultate obținute

În urma studiului efectuat s-a constatat că tratamentul cu Heparină 1200 UA realizează ameliorare clinică semnificativă evaluată chiar în prima zi de tratament, atingând un nivel maxim la a 3-a zi de la prima aplicare la pacienții cu senzație de picioare grele, tumefierea picioarelor seara, dureri, înțepături, prurit. Astfel, s-a constatat atenuarea durerii locale la 89%, a senzației de greutate la 93%, reducerea edemului și echimozelor la 70%. În cazul aplicării gelului Heparină 800 UA s-a determinat ameliorare clinică peste 3-4 zile, eficiența maximă atestându-se la a 7-a zi de la prima utilizare.

La pacienții cu afecțiuni venoase, tromboze, varice, ulcer varicos, tromboflebite s-a realizat o ameliorare a simptomelor evaluată în ziua a 14-a, și atingerea unui nivel maxim la a 20-a zi de la prima aplicare a gelului Heparină 1200 UA și, corespunzător, s-a realizat o îmbunătățire a simptomelor la a 21-a zi, cu atingerea unui nivel maxim la a 30-a zi de la prima aplicare a gelului Heparină 800 UA.

Reacții adverse manifestate prin senzații de iritare a pielii și hiperemie locală, cu cicatrizare len-

tă a plăgii s-a constatat numai la un pacient, după utilizarea gelului Heparină 1200 în apropierea plăgii deschise. Pacienții cu insuficiență vasculară acută (posttraumatică, limfostază severă) au manifestat crampe musculare după aplicarea gelului Heparină 1200 UA mai mult de 5 ori pe zi.

Discuții

Tratamentul topic (local) urmărește să atingă concentrații eficiente din punct de vedere terapeutic într-o zonă limitată, fără afectarea întregului organism [1, 4]. Gelurile cu heparină asigură, datorită formei de prezentare, transportul prin piele, direct la locul leziunii [8]. Astfel, o cantitate corespunzătoare de substanță activă (heparină 1200 UA) asigură o acțiune mai eficientă și rapidă, prevenind spargerea vaselor mici și îmbunătățind microcirculația. Gelurile sunt ușor de întins pe suprafața afectată, nu încarcă pielea și se usucă repede, eliberând compusul activ (heparina) mai rapid decât cremele sau unguentele [6]. Concentrația crescută de substanță activă din Heparina-gel 1200 UA, generează o presiune crescută de pătrundere în profunzimea țesutului afectat.

Concluzii

Utilizarea gelului Heparină 1200 UA o dată pe zi în tratamentul pacienților cu afecțiuni venoase, tromboze, varice, ulcer varicos, tromboflebite; în cazul leziunilor nedeschise cauzate de accidente sau activități sportive, precum: entorse, contuzii, hematoame, acumulări sau umflături la nivelul articulațiilor prezintă o eficiență mai înaltă, demonstrând efect antiexudativ, antiedematos, anticoagulant mai rapid și de lungă durată față de gelul Heparină 800 UA, care se recomandă de aplicat de 2-3 ori pe zi în afecțiunile vasculare cronice, precum și în profilaxia flebitelor.

Toleranța locală sau sistemică a ambelor produse este foarte bună.

Bibliografie selectivă

1. Antonescu D., Gherasim L., Tulbure D. *Medicina Internă*. 2007, 5(1):23-39.
2. Beckman J.A. *Diseases of the Veins. Cardiology Patient Page. Circulation* 2002, 106:2170.
3. Cornwall J.V., Dore S.J., Lewis J.D. *Leg ulcers: epidemiology and aetiology. Br. J. Surg.* 1986; 73: 693-696.
4. Evans C.J., Fowkes F.G.R., Ruckley S.V., Lee A.J. *Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population. J. Epidemiol. Commun Health.* 1999; 53: 149-153.
5. Geerts W., Pineo G., Heit J. et al. *Prevention of venous thromboembolism. Chest* 2004, 126:338-400.
6. Hanft J.R., Surprenant M.S. *Healing of chronic foot ulcers in diabetic patients treated with a human fibroblast-derived dermis. J Foot Ankle Surg.* 2001; 41: 291-299.
7. Ionescu-Tirgoviste C. *Tratat de diabet. București, Editura Academiei Romane.* 2004: 713, 840- 848.
8. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prophylaxis of venous thromboembolism. National Clinical Guideline. Edinburgh SIGN* 2002.

Rezumat

Studiul clinic efectuat pe 50 de pacienți a demonstrat că utilizarea gelului Heparină 1200 UA o dată în zi în tratamentul afecțiunilor venoase prezintă o eficiență mai înaltă, vădind efect antiexudativ, antiedematos, anticoagulant mai rapid și de lungă durată față de gelul Heparină 800 UA, care se recomandă a fi aplicat de 2-3 ori pe zi în afecțiunile vasculare cronice, precum și în profilaxia flebitelor. Toleranța locală sau sistemică a ambelor produse este foarte bună.

Summary

According to the clinical study on 50 patients was demonstrated that the use of Heparin gel 1200 UA once daily in the treatment of venous diseases has a higher efficiency, demonstrating a rapid and long antiexudativ, antiedematos, anticoagulation effects to gel Heparin 800 AU which is recommended to apply 2-3 times daily in chronic vascular diseases and for prevention phlebitis. Local and systemic tolerance of both products is very good.

APRECIEREA EFICIENȚEI CLINICE A UNGUENTULUI NORMODERM ÎN PSORIAZIS

Corina Scutari¹, dr. în medicină, conf. univ., **Sergiu Melnic**¹, dr. în farmacie, conf. univ., **Svetlana Melnic**², manager, **Oleg Scutari**³, dermatovenerolog, USMF „Nicolae Testemițanu”¹, compania Universal-Farm², Dispensarul Municipal Dermatovenerologic

Obiectivul studiului

În Moldova, 3% din populație suferă de psoriazis, o boală autoimună, cronică și necontagioasă, care se manifestă prin leziuni roșietice, cu scuame la nivelul pielii [1,7]. Se știe că în prezent nu există nici un tratament curativ (care vindecă boala) pentru psoriazis. Pe de altă parte, există mai multe tipuri de tratament care pot ameliora simptomele, precum unguentele speciale, fototerapia sau medicația orală [2,4]. Majoritatea cazurilor de psoriazis sunt ușoare și nu necesită pentru tratament decât folosirea anumitor unguente (tratamentul local) [8].

Scopul tratamentului psoriazisului este reducerea creșterii accentuate a țesutului cutanat (plăcilor) și a inflamației secundare acestuia [6]. În acest context, este binevenit unguentul Normoderm (compania Universal-Farm), destinat tratării plăcii cronice de psoriazis. Este un preparat combinat unic, care, pe lângă glucocorticoidul clobetasol care exercită efect antiinflamator, conține și acid salicilic cu acțiune antiseptică și keratolitică și uree care accelerează cicatrizarea pielii.

Astfel, **scopul** lucrării este studierea clinică a efectului antipsoriatic al preparatului Normoderm.

Pornind de la aceste raționamente s-au stabilit următoarele **obiective**:

a) studierea evoluției simptomelor subiective și obiective ale psoriazisului în decursul administrării unguentului Normoderm.

b) determinarea toleranței preparatului de către pacienții tratați și a reacțiilor adverse în urma tratamentului.

Metodologie

Studiul își propune estimarea eficienței tratamentului local cu Normoderm, utilizat în psoriazis (cu excepția psoriazisului în plăci întinse), a beneficiilor și riscurilor acestuia, făcând referire la un lot de pacienți în număr de cincizeci.

Studiul a fost efectuat în condiții de ambulatoriu la Dispensarul Dermatovenerologic Republican, Catedra Dermatovenerologie a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Eficiența tratamentului a fost estimată în funcție de criteriile tradiționale: vindecare clinică, ameliorare vădită, proces patologic în faza de stare, acutizarea procesului patologic.

De asemenea, au fost monitorizate caracteristicile leziunilor, complicațiile, bolnavii fiind urmăriți până la sfârșitul studiului. Durata aproximativă de studiu: 4 luni. Administrarea preparatului a fost efectuată după confirmarea diagnosticului clinic. Unguentul s-a aplicat într-un strat subțire pe porțiunile afectate ale pielii, o dată sau de 2 ori pe zi până la ameliorarea stării.

Rezultate obținute

S-au prezentat rezultatele unui studiu efectuat pe 50 bolnavi din care:

– 42 cu Psoriazis localizat (coate, genunchi, pielea capului);

– 8 cu Psoriazis generalizat: 33 de sex feminin, 17 de sex masculin.

Vârsta: 19 - 54 de ani, cu pondere mare la grupa de vârstă 35-45 de ani (30 de cazuri).

Toți bolnavii erau în tratament cronic cu ameliorări temporare, în unele cazuri, reapariția elementelor de psoriazis imediat după întreruperea tratamentului.

Reieșind din rezultatele obținute cu privire la noul tratament au arătat, că aproape 50% din pacienții, cărora le-a fost aplicat medicamentul, au răspuns considerabil bine la tratament, leziunile cutanate cauzate de psoriazis dispărând în proporție de 90 la sută pe durata unei luni.

S-a constatat regresia papulelor în medie cu 80 % după momentul instituirii tratamentului cu Normoderm, durata acestui fenomen fiind mai scurtă, comparativ cu alte preparate antipsoriaticice to-

pice (10-15 zile). S-a observat, de asemenea, atenuarea pruritului pe parcursul folosirii produsului. Acesta a fost totodată bine tolerat, fără a se înregistra efecte adverse semnificative.

După efectuarea tratamentului, timpul de apariție de noi elemente papuloase s-a redus, iar pruritul practic nu s-a atestat.

Discuții

Propionatul de clobetasol este un corticosteroid pentru uz topic foarte activ cu acțiune antiinflamatoare, antialergică, antipruritică [6, 9]. Aceștia li se adaugă proprietățile keratolitice, scuamolitice, moderat antibacteriene și antimicotice ale acidului salicilic. Pentru îndepărtarea scuamelor și facilitarea penetrării, pătrunderii în profunzime a medicamentelor active antipsoriazice în compoziția unguentului este inclusă ureea – substanță decapantă, keratolitică. Unguentul este recomandat în tratamentul de scurtă durată al dermatozelor rezistente, ca, de exemplu, psoriazis (exceptând forma eritrodermică). Regresia papulelor în medie cu 80 % după momentul instituirii tratamentului cu Normoderm, durata acestui fenomen fiind mai scurtă, comparativ cu alte preparate antipsoriazice topice, denotă asocierea salutară a componentelor unguentului Normoderm. Unguentul, fiind aplicat o dată pe zi, s-a dovedit, pe termen scurt, a fi o terapie foarte utilă pentru cazurile de psoriazis cu extensie relativ limitată, putând induce ameliorări spectaculoase și rapide, apreciate deosebit de favorabil atât de pacienți cât și de medici.

Concluzii

În concluzie, în urma studiului efectuat, considerăm că unguentul Normoderm, produs de compania Universal-Farm este eficient în tratamentul psoriazisului (forma ușoară și medie), având avantajul evitării reacțiilor adverse redutabile ale dermato-corticoizilor și fiind bine tolerat ca preparat antipsoriazic topic.

Bibliografie selectivă

1. Arathi R., Hyon K. Psoriatic Arthritis Epidemiology. *Current Rheumatology Reports*, 2007, 9: 449-454.
2. Constantinescu C. Artrita psoriazică. *Esențialul în reumatologie*. 2006, 300-307.
3. Gladman D., Antoni C., Mease P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005, 64 (suppl II): 1114-1118.
4. Gollnick H. Combination treatment in psoriasis. Abstracts : Daivobet – dual power in psoriasis. *Leo Satellite Symposium. 10th EADV Congress, Munich, October 2001*.
5. Guenther L., Cambazard F., Van De Kerkhof P. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Br. J. Dermatol.* 2002, 147: 316-323.
6. Koo J. Vitamin D and scalp psoriasis. Abstracts Booklet : „Updates in Vitamin D Therapy” The 2nd Joint Meeting of International Psoriasis Symposium/ European Congress of Psoriasis, San Francisco, June 2001.
7. Langley R., Krueger G., Griffiths C. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005, 64 (suppl II): 1128-1124.
8. Papp A., Guenther L., Boyden B. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1, January 2003, 5:48-54.
9. Sterry W., Barker J., Boehncke H. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br. J. Dermatol.* 2004, 151 (suppl 69): 3–17.

Rezumat

În urma studiului clinic efectuat pe 50 de pacienți care au utilizat unguentul Normoderm în tratamentul psoriazisului (forma ușoară și medie), s-a constatat regresia papulelor în medie cu 80 %, atenuarea pruritului, durata acestui fenomen fiind de 10-15 zile. Preparatul a fost totodată bine tolerat, fără a se înregistra efecte adverse semnificative.

Summary

Following clinical study on 50 patients who was used Normoderm ointment to treat psoriasis (mild and medium forms), was found regression of papules in average of 80% and alleviating pruritus. Duration of this phenomenon is 10-15 days. The drug was also well tolerated without significant adverse effects.

ASPECTE BIOFARMACEUTICE ȘI FARMACOCINETICE DE ADMINISTRARE A FENOBARBITALULUI LA COPII

Rodica Solonari, doctorandă, **Eugen Diug**, dr. hab. în farmacie, prof. univ.,
Diana Guranda, dr. în farmacie, conf. univ., **Octavian Diug**, dr. în farmacie,
cercet. șt., USMF „Nicolae Testemițanu“

Istoric. Primul barbituric sintetizat în 1902 de către chimiștii germani Emil Fischer și Joseph von Mering de la firma Bayer Pharmaceuticals a fost barbitalul. Prin 1904 mai multe medicamente aferente, inclusiv fenobarbitalul, au fost sintetizate de E. Fischer. Fenobarbitalul a fost adus pe piață în 1912 de compania Bayer Pharmaceuticals, folosind brand-ul *Luminal*. El a rămas un sedativ și un hipnotic prescris frecvent, până la introducerea benzodiazepinelor în anii 1950 [20].

Proprietățile sedative și hipnotice ale fenobarbitalului erau bine cunoscute în 1912, dar nu se știa că este, de asemenea, și un anticonvulsivant eficient. Medicul Alfred Hauptmann a observat că atacurile de epilepsie la pacienții care au folosit fenobarbital au fost sensibile la acest medicament. Starea acestor pacienți s-a îmbunătățit considerabil, iar acei care au suferit crize grave, le aveau mai puține și mai ușoare, de asemenea s-a îmbunătățit și starea lor fizică și mentală [17].

Fenobarbitalul a fost utilizat și la tratarea icterului neonatal, prin creșterea metabolismului hepatic, reducându-se astfel nivelul bilirubinei. În anii 1950, a fost descoperită fototerapia, și a devenit tratamentul standard. În 1940, firma *Winthrop Chemical* a fabricat comprimate de sulfatazol care au fost contaminate cu fenobarbital. Acest lucru s-a întâmplat din cauza că ambele medicamente au fost produse *side-by-side* la aceeași linie tehnologică. Fiecare comprimat antibacterian conținea mai mult decât de două ori doza necesară de fenobarbital pentru a induce somnul. Sute de pacienți au decedat. În SUA Food and Drug Administration (FDA) a inițiat o anchetă extrem de critică la adresa *Winthrop* și acest caz a dus la introducerea Regulilor de Bună Practică de Fabricație (GMP) [19].

Acest preparat, la nivel mondial, este cel mai utilizat anticonvulsivant și cel mai vechi utilizat în mod obișnuit. Fiind sedativ, posedă și proprietăți hipnotice, dar, ca și alte barbiturice, a fost înlocuit de benzodiazepine pentru aceste indicații [1, 5, 9].

Fenobarbitalul este medicamentul de bază inclus Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în lista medicamentelor esențiale, recomandat pentru utilizarea sa ca primă linie în crizele tonice parțiale și în convulsii-generalizate clonice (cunoscut anterior ca cele *grand mal*). În mai multe țări bogate, nu mai este recomandat ca o alegere de primă linie sau a doua, de anticonvulsivante pentru cele mai multe tipuri de convulsii, deși este încă utilizat în mod obișnuit pentru tratarea convulsiilor neonatale [12, 16, 23, 26].

Descriere. Preparatul este prezentat sub două forme: bază și sarea de sodiu (*fig. 1*).

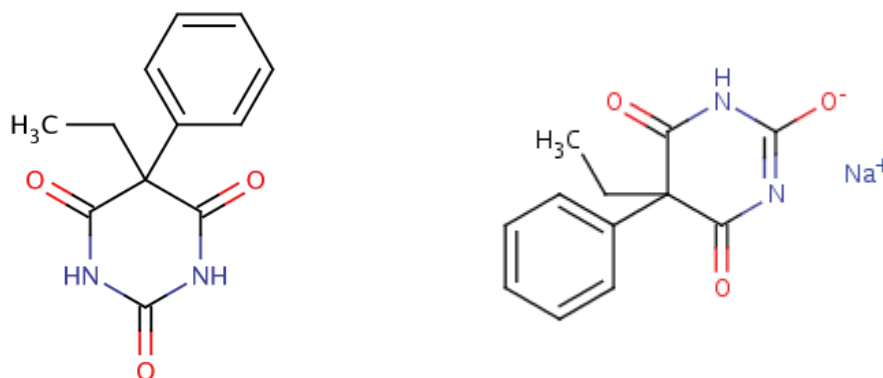


Figura 1. Structura chimică 2D și denumirea IUPAC: A - Phenobarbital (*5-ethyl-5-phenyl-2,4,6-pyrimidine-trione*); B - Phenobarbital sodiu (*5-ethyl-5-phenyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidine sodium salt*)

Sinonime: Fenobarbital, Phenobarbitol, Phenobarbituric Acid, Phenylethylbarbiturate, Phenylethylbarbituric Acid, Phenylethylmalonylurea.

Nume de brand: Adonal, Barbinal, Barbivis, Bardorm, Calminal, Cardenal, Dormital, Dormina, Ensodorm, Epsylone, Fenosed, Gardenal, Hypnette, Luminal, Lixophen, Noptil, Phenobarbyl, Sedofen, Somnolens, Triabarb, Zadonal etc., circa 138 de denumiri.

Cod ATC: N03A A02 – antiepileptice.

În cercetarea biofarmaceutică un rol important îl are identificarea și evaluarea proprietăților moleculare care limitează biodisponibilitatea medicamentelor administrate pe cale orală. În acest domeniu drept călăuză poate servi *regula lui LIPINSKI* sau „*regula celor 5*” (formulată de Christopher A. Lipinski în 1997).

Tabelul 1

Parametrii farmaceutici și biofarmaceutici ai preparatelor

Nr.o	Parametri	Fenobarbital	Fenobarbital sodic
1	Proprietăți fizice	Pulbere cristalină de culoare albă, cu gust slab amar, fără miros. Foarte puțin solubil în apă rece (1:1000), greu solubil în apă fierbândă, ușor solubil în alcool (1:10) și soluții alcaline	Pulbere cristalină sau granule de culoare albă, fără miros. Foarte ușor solubil în apă (1:10), solubil în alcool, practic insolubil în clorofom și eter
2	Temperatura de topire	174-178 °C	175 °C
3	pKa (constanta de ionizare)	7.4	7,4
4	pH-ul soluției apoase saturate	5,0 – 6,0	9,2 – 10,2
5	cLogP (capacitatea de partiție a formelor neionizate)	0,642	0,587
6	MLogP (capacitatea de partiție a formelor neionizate, corecția Moriguchi)	0,780	Nu este determinat
7	LogD (capacitatea de distribuție la pH=7.4)	calculată=1,51 ; experimentală= 1,14	Nu este determinat
8	cLogS	- 2,802	- 2,866

Tabelul 2

Datele structural-moleculare ale preparatelor

Nr.o	Parametri	Fenobarbital	Fenobarbital sodic
1	Masa moleculară	232,24 Da	254,22 Da
2	Aria suprafeței polare a moleculei	75,27 Å ²	81,59 Å ²
3	Suma donrilor de protoni (OH+NH)	2	1
4	Suma acceptorilor de protoni (N+O)	5	5
5	Numărul total al legăturilor de rotație (flexibilitatea moleculei)	2	2

Pentru o bună biodisponibilitate (absorbție și permeabilitate) a substanțelor medicamentoase datele structurale moleculare trebuie să se încadreze în următoarele limite [3, 11, 18, 25]:

- aria suprafeței polare $\leq 140 \text{ \AA}^2$;
- numărul total al legăturilor de rotație (flexibilitate moleculară) maximum 10;
- nu mai mult de 5 donori de hidrogen (atomi de N sau O cu unu sau mai mulți atomi de H);
- nu mai mulți de 10 acceptori de hidrogen (atomi de N sau O);
- masa moleculară sub 500 Da;
- $\text{ClogP} < 5$ sau $\text{MlogP} < 4,15$ (Moriguchi).

Examinând datele structural moleculare ale fenobarbitalului și fenobarbitalului sodic (tab. 2),

putem concluziona că acestea se încadrează în limitele valorilor conform regulii lui C. A. Lipinski. Astfel, administrarea acestor preparate pe cale orală nu ar crea probleme de absorbție și permeabilitate intestinală.

Un alt parametru foarte important pentru o biodisponibilitate bună a medicamentelor administrate pe cale orală este *constanta de ionizare* (pKa – valoare intrinsecă, caracteristică fiecărei substanțe medicamentoase în parte) (tab. 1).

După dezagregarea comprimatului (capsulei) și eliberarea substanței medicamentoase în traiecul gastrointestinal, are loc dizolvarea ei. La trecerea substanței medicamentoase în soluție, datorită proceselor de difuzie, are loc transferul *produselor de ionizare* a substanței prin mucoasa peretelui tractului gastrointestinal. Gradul de ionizare depinde în mare măsură de constanta de ionizare a SM și de valoarea pH-ului la locul de absorbție [4, 13,14].

De regulă, *forma neionizată* a substanței este *liposolubilă drept absorbabilă*. Astfel, scopul biofarmaciei constă în argumentarea formulării unui medicament capabil să pună la dispoziția organismului o cantitate cât mai mare de substanță medicamentoasă nemodificată (neionizată) din doza declarată pe unitatea farmaceutică (comprimat, capsulă, supozitor etc.), disponibilă pentru absorbție [6, 10].

Folosind ecuația 1, au fost efectuate calculele modificărilor raportului formelor ionizate și neionizate ale *fenobarbitalului* (fenobarbitalul sodic are aceeași valoare a pKa) în diferite segmente ale traiecului gastrointestinal (tab. 3).

Ecuația 1 permite evaluarea procentului molar de ionizare pentru acizi slabi:

$$\% \text{ ionizare} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(pK_a - pH)} \quad (1)$$

$$\% \text{ formei neionizate} = 100 - \% \text{ formei ionizate}$$

Tabelul 3

Raportul formelor ionizate și neionizate ale fenobarbitalului în diferite segmente ale traiecului gastrointestinal

Segmentul TGI/pH	Stomac (pH = 2,0)	Duoden (pH = 6,0)	Intestinul subțire (pH = 7,5)	Sânge (pH = 7,4)
Forma neionizată	99,99	96,2	44,2	50,0
Forma ionizată	4×10^{-4}	3,8	55,8	50,0

Atât în stomac (99,99%), cât și în duoden (96,2%) se află un procent destul de mare din forma neionizată a fenobarbitalului disponibil pentru absorbție, datorită lipofilității înalte care traversează ușor membrana lipidică. În intestin acest procent este mai mic (44,2%), dar suficient pentru o absorbție eficientă și rapidă. În sânge raportul acestor forme este de 1:1. Prezența a 50% din forma neionizată în sânge permite și o trecere eficientă prin bariera hematoencefalică.

Farmacocinetica. Fenobarbitalul are o biodisponibilitate orală de aproximativ 90%. Concentrațiile plasmatice maxime se ating de la 8 la 12 ore după administrarea orală. Este unul dintre barbituricele cu cele mai lungi durate de acțiune. Rămâne în organism pentru un timp foarte lung (timp de înjumătățire biologică – de la 2 la 7 zile) și are un foarte scăzut grad de legare de proteine (de la 20 până la 45%). Fenobarbitalul este metabolizat de ficat, în principal prin hidroxilare și glucurononconjugare, și induce izoenzimele, cele mai multe din sistemul citocromului P450. Este excretat în principal prin rinichi [15].

Au fost efectuate studii de farmacocinetică și biodisponibilitate la voluntari sănătoși adulți, după administrarea de fenobarbital în doză de 2.6 mg/kg – intravenos și 2.9 mg/kg – oral. Timp de 21 de zile a fost monitorizată concentrația plasmatică a fenobarbitalului (HPLC). Valoarea medie a $t_{1/2}$ de distribuție a fost de 0,18 ore, iar $t_{1/2}$ de eliminare – 5,8 zile, Cl_{total} - 3.0 ml/kg oră⁻¹ și

$Cl_{\text{renal}} - 0.8 \text{ ml/kg oră}^{-1}$, $V_d - 0,60 \text{ l/kg}$. După administrarea comprimatelor concentrația maximă de $5,5 \text{ mg/l}$ s-a stabilit la $2,3$ ore după administrare. Biodisponibilitatea pentru comprimate a fost de $94,9 \%$, iar $t_{1/2}$ de eliminare – $5,1$ zile. Pe parcursul studiului nu a fost observată o autoinducție evidentă de eliminare a fenobarbitalului [9,15].

Farmacocinetica la copii. Fenobarbitalul este frecvent utilizat în țările sărace pentru tratamentul „răului” epileptic la copii. Cu toate că o doză de 20 mg/kg este recomandată, această doză, administrată intramuscular pentru profilaxie, este asociată cu o creștere a mortalității la copiii cu malarie cerebrală. A fost cercetată o doză de 15 mg/kg administrată intravenos, în vederea stabilirii farmacocineticii și a efectelor clinice la copii cu malarie *falciparum* severă și stare de rău epileptic. Copii în vârstă de la 7 la 62 de luni au primit o doză de încărcare de fenobarbital (15 mg/kg) sub formă de perfuzie timp de 20 min. și apoi, doza de întreținere de 5 mg/kg la 24 și 48 de ore mai târziu. Simulările au fost efectuate pentru a prezice regimul optim de dozaj, care ar menține concentrațiile plasmatice de fenobarbital între 15 și 20 mg/l timp de 72 de ore. Au fost calculați următorii parametri farmacocinetici: $ASC - 4259,0 \text{ mg/l oră}$; $t_{1/2} - 82,9$ ore; $Cl - 5,8 \text{ ml/kg oră}^{-1}$; V_{dss} (volumul de distribuție în starea de echilibru staționar) – $0,8 \text{ l/kg}$; $C_{\text{max}} - 19,9 \text{ mg/l}$. Acest studiu a sugerat că o doză de încărcare de 15 mg/kg , urmată de două doze de întreținere de $2,5 \text{ mg/kg}$ la 24 de ore și 48 de ore, ar menține concentrațiile plasmatice ale fenobarbitalului între $16,4$ și $20,0 \text{ mg/l}$ timp de 72 de ore și poate fi un regim adecvat pentru tratamentul de convulsii la copii [8].

Au fost depistate relații semnificative între greutatea corporală totală (GCT), suprafața corporală (SC) și volumul de distribuție (V_d) și clearance-ul corporal total (Cl) de la nou-născuții prematuri pe termen lung care au fost tratați cu fenobarbital intravenos. Coeficienții de determinare au fost: 0.55 și 0.59 pentru V_d , și 0.76 și 0.72 pentru Cl față de GCT și SC, respectiv. În plus, au fost observate relațiile semnificative între înălțimea sugarilor și V_d al fenobarbitalului și Cl total. Coeficienții de determinare au fost $0,58$ pentru V_d și $0,56$ pentru Cl. O mai slabă, dar semnificativă corelație a existat între vârsta gestațională și V_d sau Cl fenobarbitalului. Coeficienții de determinare au fost 0.43 și, respectiv 0.64 . Nu a fost găsită nici o corelație între V_d/kg sau Cl/kg față de greutatea corporală. Cu toate acestea, parametrii farmacocinetici din urmă, au avut tendința să scadă, odată cu creșterea vârstei gestaționale și a înălțimii nou-născuților. Aceste rezultate permit optimizarea posologiei fenobarbitalului la nou-născuți, în funcție de greutatea totală a corpului și suprafața corporală și, bazată pe înălțime și vârsta gestațională, pentru cazurile în care greutatea nu este disponibilă [24].

Alte studii au stabilit că la nou-născuți $t_{1/2}$ este de lungă durată și poate atinge valori de la 45 până la 409 ore. Astfel, în perioada neonatală, pentru un tratament antiepileptic, se recomandă doze mici de fenobarbital [2].

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al barbituricelor (inclusiv al fenobarbitalului) este legat de afinitatea lor pentru receptorul GABA, de care se fixează în situri distincte, atât față de benzodiazepine, cât și de GABA (principalul neurotransmițător inhibitor din SNC), potențând efectul acestuia (fig.2).

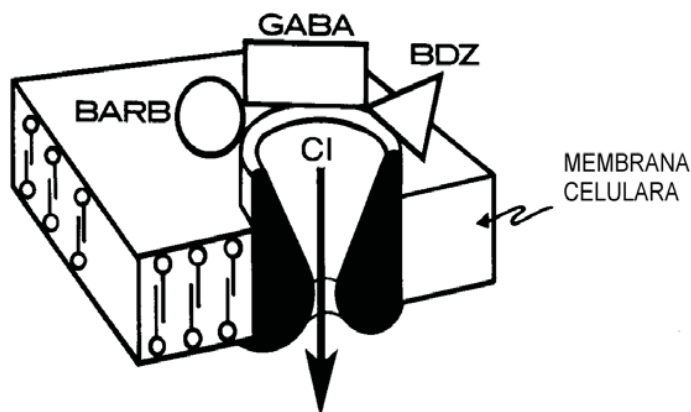


Figura 2. Mecanismul de acțiune a barbituraților

Totodată, barbituricele blochează un receptor al glutamatului – principalul neurotransmițător excitator

din SNC. Barbituricele produc efectele lor farmacologice, prin creșterea duratei de deschidere a canalelor de ioni de clor de la un receptor GABA (farmacodinamia aceasta crește eficacitatea GABA). Suprimarea deschiderii canalelor pentru ionii de clor este motivul pentru care *barbituricele au o toxicitate crescută* comparativ cu benzodiazepinele, în caz de supradozaj; mai ales acest efect se observă în cazul copiilor [1, 27].

Formele farmaceutice existente. Evaluarea căilor de administrare

Fenobarbitalul (fenobarbitalul sodic) este fabricat sub formă de comprimate a câte 15, 30, 60 și 100 mg, deși nu toate dozele sunt disponibile în toate țările, de exemplu, în Australia doar comprimate de 30 mg. Comprimatele sunt dificil de administrat la nou-născuți, în afară de aceasta, ele nu sunt disponibile în doze unice mici, recomandate pentru tratament. Se mai produce și sub formă de sirop oral, în concentrație de 20 mg/5 ml. Siropul conține substanțe auxiliare: zaharoză, glicerol, alcool etilic 13%, ulei volatil, coloranți – FD&C Red Nr.40 și FD&C Blue nr.1. Datorită concentrației mari de alcool, siropul nu este indicat copiilor cu epilepsie. Uleiul volatil și coloranții din această formulă le pot provoca reacții alergice. Se mai fabrică și soluție injectabilă de fenobarbital sodic 10% (200 mg/2 ml) și 4% (40 mg/1 ml). Forma injectabilă este folosită în principal pentru a controla starea de rău epileptic, în timp ce formele orale sunt folosite pentru profilaxie și terapie de întreținere.

În Republica Moldova fenobarbitalul este prescris de majoritatea medicilor de familie ai CMF teritoriale și suburbane, ca primă linie de prevenire a convulsiilor recidivante hipertermice ale nou-născuților după administrarea vaccinilor, în doze 1-6 mg/kg/zi într-o priză sau divizată în câteva.

Fenobarbitalul, de asemenea, este folosit pe larg și în profilaxia icterului neonatal (hiperbilirubinemie). În această situație clinică dozele și perioada de administrare variază de la autor la autor: nou-născuți 5–10 mg/kg/zi timp de câteva zile după naștere, un alt studiu a demonstrat că doze chiar mai mici, de 1mg/kg/zi, sunt eficiente pentru prevenirea hiperbilirubinemiei neonatale [7, 22].

Un studiu al recepturii extemporale de pulberi pentru copii în Republica Moldova, efectuat anterior, a demonstrat că prescripțiile cu fenobarbital în doză de 5 mg ocupă circa 20% din receptura totală [21]. Reieșind din situația că fenobarbitalul este fabricat de către producători doar sub formă de comprimate în doze neacceptabile pentru copii, la catedra Tehnologia medicamentelor a USMF „Nicolae Testemițanu” au fost elaborate formula și tehnologia capsulelor operculate cu fenobarbital în doze de 5 mg, destinate copiilor.

Bibliografie selectivă

1. Arroyo-Cabrales LM și colab. Use of prenatal phenobarbital in the prevention of subependymal/intraventricular hemorrhage in premature infants. Arch. Med. Res. 1998, vol.29, no.3, p. 247-251.
2. Battino D, Estienne M, Avanzini G Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part I: Phenobarbital, primidone, valproic acid, ethosuximide and mesuximide. Clin. Pharmacokinet. 1995, vol. 29, no.4, p. 257-286.
3. Cimpan G., Box K., Measurement of Physicochemical Parameters ADMET- turning chemicals into drugs. Nature-Biotechnology, 2001, 19, p. 722-726.
4. Comer J., Tam K., Lipophilicity Profiles: Theory and Measurement, in Pharmacokinetic Optimization in Drug Research: Biological, Physicochemical and Computational Strategies, E: Testa, B.; van de Waterbeemd, H.; Folkers, G.; Guy, R.; VHCA: Zurich, 2001, p. 275-304
5. De Silva M și colab. - Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. Lancet 1996, 347, p. 709.
6. Diug Eugen, Diana Guranda. Biofarmacie și farmacocinetică, ed. “Universul”, Chișinău, 2009, 143 p.
7. Farwell JR. et al., Phenobarbital for febrile seizures-effects on intelligence and on seizure recurrence. N Engl J Med., 1990, Vol. 322, no. 6, p. 364-369.
8. Kokwaro G.O., Ogutu B.R., Muchohi S.N., et al. Pharmacokinetics and clinical effect of Phenobarbital in children with severe falciparum malaria and convulsions. British Journal of Clinical Pharmacology, 2003, Vol. 56, no. 4, p. 453-457.
9. Kwan P, Brodie MJ - Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. Epilepsia. 2004, Vol.45, no.9, p. 1141-1149.
10. Leucuța S. Biofarmacie și farmacocinetică, ed. Dacia, Cluj-Napoca, 2002, 304 p.
11. Lipinski, C. A. et al. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. Adv. Drug Deliv. Rev., 1997, 23, p. 3-25
12. Mani KS și colab. - Epilepsy control with phenobarbital or phenytoin in rural south India: the Yelandur study. Lancet. 2001, Vol. 28, 357(9265), p. 1316-1320.
13. Mircioiu Constantin, Miron Dalia, Flavian Rădulescu, Ghiciuc Cristina, Mircioiu Ion. Elemente de

- biofarmacie și farmacocinetică, Vol.1, Fundamente. Editura Universitară Carol Davila, București, 2008, 190 p.
14. Mircioiu Constantin, Miron Dalia, Flavian Rădulescu, Mircioiu Ion, Anuța Valentina. Elemente de biofarmacie și farmacocinetică, Vol.2, Evaluări comparative și corelări. Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2008, 136 p.
 15. Nelson E., Powell JR, Conrad K. et al. Phenobarbital pharmacokinetics and bioavailability in adults. J. Clin. Pharmacol. 1982, Vol. 22, no. 2-3, p. 141-148.
 16. NICE. “CG20 Epilepsy in adults and children: NCE guideline”(www.nice.org.uk).
 17. OleDanielEnersen“AlfredHauptmann”,http://www.whonamedit.com/doctor.cfm.
 18. Palm, K. et al. Polar Molecular Surface Properties Predict the Intestinal Absorption of Drugs in Humans. Pharm. Res. 1997, 14, p. 568-571
 19. Rachel Sheremeta Pepling (iunie 2005). Phenobarbital. Chemical and Engineering News, 83(25).
 20. Schedler D.J.A., Drug Discovery: A History (Sneider, Walter), J. Chem. Edu., Vol. 83, no. 2. p. 215.
 21. Solonari R., Studiul recepturii pulberilor extemporale pentru copii în farmaciile de producere din municipiul Chișinău. Revista Farmaceutică a Moldovei, 2008, nr. 1-2, p. 20-23.
 22. Sulzbacher S si colab. - Late cognitive effects of early treatment with phenobarbital. Clin Pediatr (Phila). 1999, Vol.38, no.7, p. 387-394.
 23. Thorp JA si colab. - Effects of phenobarbital and multiple-dose corticosteroids on developmental outcome at age 7 years. Obstet. Gynecol., 2003, Vol.101, no.2, p.363-373.
 24. Touw D. J., Graafland O., Cranendonk A. et al. Clinical pharmacokinetics of phenobarbital in neonates. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2000, Vol. 12, no. 2, p.111-116
 25. Veber D. F., et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. J. Med. Chem., 2002, vol.45, no. 12, p. 2615–2623
 26. WHO Model List of Essential Medicines, March, 2005
 27. Wilmsurst JM si colab. - Withdrawal of parenteral phenobarbitone--implications for resource-poor countries. S Afr. Med. J. 2005, Vol.95, no.6, p.422-423.

Rezumat

Sub aspect biofarmaceutic este descrisă importanța cunoașterii proprietăților structural-moleculare ale fenobarbitalului în vederea optimizării farmacoterapiei la copii. Este prezentată farmacocinetica fenobarbitalului și argumentată necesitatea elaborării formelor farmaceutice cu fenobarbital pentru copii.

Summary

There is a description of the biopharmaceutical aspects of Phenobarbital and Phenobarbital sodium use in children, analyzing their structural-molecular properties and the importance of these parameters in order to optimize the pharmacotherapy. Phenobarbital pharmacokinetics in children and the necessity of elaboration of pharmaceutical forms for children in respective doses are presented.

ANALIZA IZOHIDRAFURALULUI PRIN SPECTROSCOPIE DE REZONANȚĂ MAGNETICĂ NUCLEARĂ

Iurie Tihon, asistent univ., Livia Uncu, dr. în farmacie, conf. univ. USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Dintre toate metodele fizice, rezonanța magnetică nucleară (RMN) oferă cea mai bogată și completă informație structurală despre compușii organici. Spre deosebire de spectroscopia IR, în RMN practic toate semnalele sunt interpretabile relativ ușor, iar spre deosebire de spectroscopia electronică, metoda RMN oferă mult mai multe informații. În timp ce spectroscopia IR sau cea de masă sunt prea bogate în informații, deci greu interpretabile, iar cea UV-VIS prea săracă, spectrele RMN, atât cele ^1H cât și cele ^{13}C , conțin exact informația necesară, care poate fi pusă în legătură directă cu formula structurală a substanței.

Analiza structurală a substanțelor medicamentoase organice este o etapă indispensabilă în studiul complex al proprietăților fizico-chimice. Presupunerea și confirmarea scheletului molecular al substanțelor se realizează cu ajutorul spectrelor RMN, care întrunesc semnalele de rezonanță, ce rezultă din interacțiunea spinului nuclear al atomului analizat într-un câmp magnetic cu o radiație electromagnetică, care posedă lungime de undă mare (unde hertziene) și energie mică. Ambianța chimică, determinată de totalitatea nucleelor grupelor funcționale, influențează absorbția radiației electromagnetice și corelează cu intensitatea deplasării chimice, respectiv cu structura chimică a

compusului analizat. Această ambianță chimică perturbază ușor valoarea câmpului magnetic exterior cu care vine în contact. Electronii de legătură dintre atomi produc un câmp magnetic care se opune câmpului magnetic exterior, fenomen succedat de o ecranare magnetică dintre nuclee, finisată cu *blindaj*. Efectul de blindaj se manifestă prin variații locale ale intensității câmpului magnetic, ceea ce are drept consecință decalarea frecvențelor de rezonanță în raport cu procesele similare care se petrec în vid. Intensitatea și forma benzilor de rezonanță din spectrograme este influențată de natura solventului deuterizat, standardul intern, temperatură, intensitatea câmpului magnetic.

Materiale și metode

Spectrele RMN ale *Izohidrafuralului* au fost înregistrate la spectrometru de Rezonanța Magnetică Nucleară cu Transformare Fourier (RMNFT) Bruker 800 US. A fost utilizată substanța medicamentoasă Izohidrafural – standard (03/0804).

La formularea concentrației soluției de Izohidrafural s-a luat în considerație masa moleculară. Deoarece masa moleculară se regăsește în diapazonul câtorva zeci de unități de masă, au fost suficiente 10 mg pentru obținerea spectrului ^1H protonic cu transformare Fourier și 50 mg pentru spectrul ^{13}C carbonic cu transformare Fourier.

Tehnica de lucru: Izohidrafuralul se usucă timp de 2 ore la o temperatură de 105°C . Probele de substanță se dizolvă în dimetilsulfoxid deuterizat și filtrate printr-un filtru *Millipore* $0,2\ \mu\text{m}$ în vid. Soluția obținută este transferată în tubul de sticlă (produs de *Wilmad*) cu lungimea de 15 cm și diametrul de 5 mm; stratul soluției de analizat este de 2-3 cm. Tubul este curățit de impurități paramagnetice, deoarece acestea pot influența frecvențele de rezonanță, generând benzi de rezonanță suplimentare, care pot să interfereze benzile principale ale substanței și implicit pozițiile semnalelor în spectrele RMN. În calitate de standard intern se adaugă tetrametilsilan, care este introdus în tubul cu soluția de analizat. Tubul cu soluția de analizat este atașat între polii magnetului, fiind menținut în poziția verticală cu ajutorul tubului de intrare.

Rezultate

După înregistrarea spectrului RMN al Izohidrafuralului, ne-am propus să demonstrăm structura chimică a acestei substanțe prin descifrarea spectrelor ^1H protonice și ^{13}C carbonice.

Pe spectrul ^1H protonic observăm prezența semnalelor de rezonanță cu diferite valori ale deplasării chimice δ (p.p.m), care corespund grupărilor funcțional- structurale, ce constituie complexitatea moleculară a Izohidrafuralului. Deși formula brută a Izohidrafuralului indică prezența a opt atomi de hidrogen, doar 6 semnale de rezonanță pot fi observate în spectru. Din aceste linii spectrale, primul și ultimul semnal demonstrează prezența atomilor de hidrogen, încorporați doar într-o grupă funcțională unică, pe când semnalul 2;3 (cu aceeași intensitate 1,64) și 4;5 (cu aceeași intensitate 3,14), sugerează existența a câte doi atomi de hidrogen pe segmente simetrice ale structurii moleculare de Izohidrafural. Deoarece intensitatea semnalelor nr. 4 și 5 este de două ori mai mare decât intensitatea semnalelor nr.2 și 3 ($3,14/1,64=2$), această imagine ne sugerează, că două perechi de atomi de hidrogen sunt prezenți la două perechi de atomi de carbon, care formează simetrie dublă.

Natura atomilor de carbon poate fi explicată cu ajutorul spectrului ^{13}C carbonic. Distribuția atomilor de hidrogen în diferite structuri funcționale ale Izohidrafuralului poate fi demonstrată și cu ajutorul intervalelor de integrare. Raportul intervalelor de integrare de la semnalul 1 la semnalul 6 sunt 2:2:2:4:4:2 sau 1:1:1:2:2:1, însumarea lor confirmă prezența a opt atomi de hidrogen, dintre care șase sunt încorporați în segmente simetrice, iar doi – în segmente asimetrice (*fig. 1*).

Analizând forma picurilor și valorile deplasărilor chimice, putem presupune natura atomului de hidrogen la atomul de carbon vecin, adică aplicând regula multiplicității $2nI+1$. Primul semnal de rezonanță, cu intensitatea 2,46 la $\delta = 6,55$ p.p.m.; $^4J=(0,44)$ se prezintă sub formă de singlet, ceea ce denotă că în vecinătatea lui din stânga sau dreapta nu există un alt atom de hidrogen cu care ar intra în rezonanță. Dipletele de rezonanță la $\delta = 6,88$; $^3J=(3,52)$ și la $\delta = 7,64$ p.p.m.; $^3J=(3,52)$ posedă aceeași intensitate 1,64, care corespunde atomilor de hidrogen din componența grupei dimetinice $=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$. Semnalele sub formă de diplet la fel sugerează, că în vecinătatea lor există grupe funcționale fără hidrogen, adică $-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-$. Diferența numerică dintre dipletele de aceeași intensitate ($\delta = 7,64 - 6,88$) presupune, că în apropierea grupei metinice este prezent un heteroatom cu electronegativitate mare. Acesta poate fi oxigenul, deoarece doar el va deplasa picul 3 de la picul 2 cu 0,76 p.p.m, în caz contrar, adică lipsa oxigenului ar facilita suprapunerea picurilor 2 și 3 de aceeași intensitate. Astfel, poate fi conturată existența structurii $-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-\text{O}$.

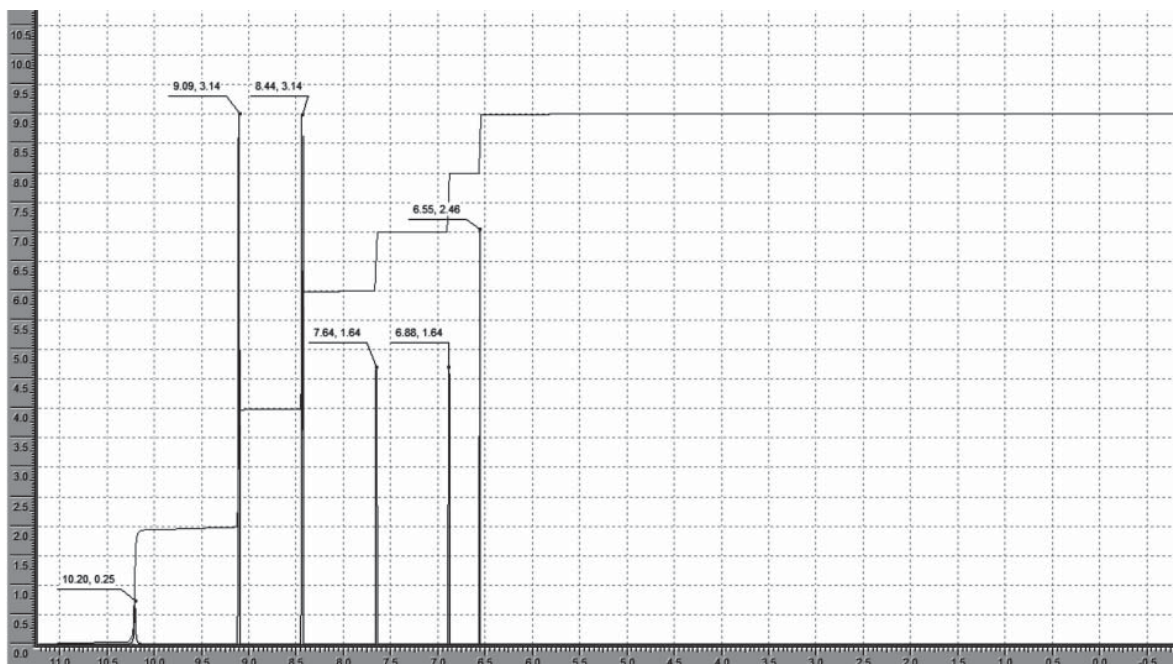


Figura 1. Caracteristicile analitice ale spectrului de rezonanță magnetică nucleară ^1H protonică

Semnalele atomilor de hidrogen din $\delta = 8,44$ p.p.m.; $^3\text{J}=(5,07)$; $^5\text{J}=(0,86)$ și $\delta = 9,04$ p.p.m.; $^3\text{J}=(5,07)$; $^5\text{J}=(0,86)$, incluse în două diplete de aceeași intensitate, dar deplasate una de alta cu 0,60 p.p.m, sunt atribuite atomilor de hidrogen din structura dublu-dimetinică, care se întâlnesc frecvent în sistemul aromatic. Aici, dipleții la fel sugerează, că în vecinătatea lor nu există atomi de hidrogen, cu care ar forma parteneri potențiali de rezonanță, dar este prezent un heteroatom, care ar putea fi mai degrabă azotul, decât oxigenul, deoarece cel din urmă ar perturba foarte mult densitatea electronică a sistemului aromatic și dublii-dipleți nu ar fi de aceeași densitate.

Picul singlet nr. 6 cu $(\delta) = 10,20$ p.p.m din spectrul protonic este pronunțat, cu raportul de intensitate 1 față de celelalte picuri și condiționează existența unui atom de hidrogen în grupa funcțională iminică. Hidrogenul nu ar putea fi prezent în grupa funcțională hidroxilică HO-, deoarece semnalul lui ar fi un pic *deformat*.

Astfel, s-a stabilit că în structură izohidrofuralului există: ciclul aromatic cu conținut de azot – piridina; gruparea dimetinică $-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-\text{O}$ și iminică.

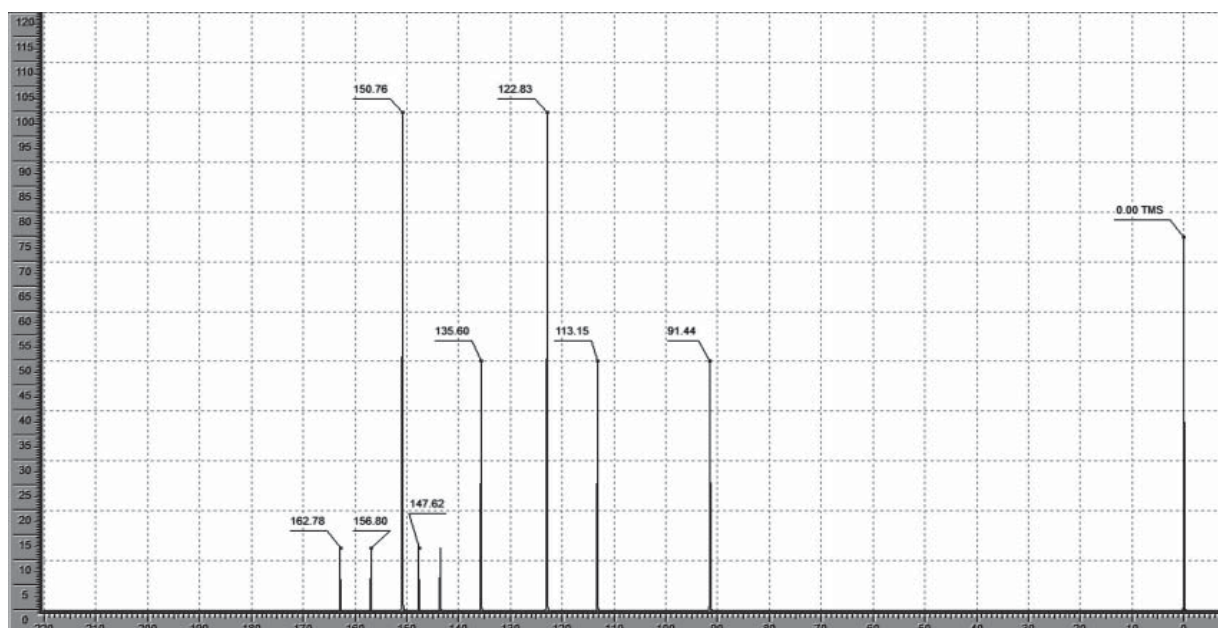
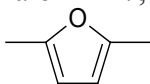


Figura 2. Caracteristicile analitice ale spectrului de rezonanță magnetică nucleară ^{13}C carbonică

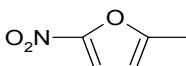
Pe spectrul ^{13}C carbonic al Izohidrafuralului (*figura 2*) se observă zece picuri de rezonanță, care denotă prezența diferitor grupe funcționale cu conținut de carbon.

Discuții

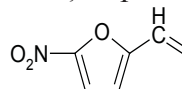
Picul nr. 1, cu deplasarea chimică 0,0 p.p.m este al tetrametilsilanului – standard intern. Acest pic se va exclude din analiza spectrală. Deoarece zona inițială de rezonanță începe la o frecvență medie de 90 p.p.m., rezultă că toți atomii de carbon din structura chimică a Izohidrafuralului au un caracter nesaturat. Semnalele cu valorile deplasărilor chimice 91,44 p.p.m. și 113,15 p.p.m au aceeași intensitate, care corespunde atomilor de carbon ai grupeii metinice $-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-\text{O}$. Ciclizarea acestora în formă de structură piranică este validată de carbonii cuaternari, semnalele lor fiind prea deplasate (cu 20 p.p.m față de normă) de la $\delta = 147,6$ p.p.m și respectiv de la $\delta = 156,7$ p.p.m spre zona de frecvență de rezonanță înaltă:



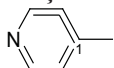
Deoarece aceste 2 picuri sunt de aceeași intensitate, dar despărțite prin 10 p.p.m, rezultă că ultimul pic al carbonului cuaternar este influențat de un grup de elemente electronegative – nitrogenul în tandem cu oxigenul, ce constituie grupa nitro: O_2N -



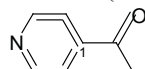
Penultimul pic, ce corespunde $\delta = 147,6$ p.p.m, este suplimentar influențat spre zona de rezonanță moderată, datorită unui atom de carbon terțiar cu $\delta = 135,6$ p.p.m: O_2N -



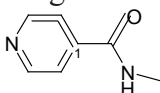
Structurile dublu-dimetinice sunt puse în evidență de semnalele analitice de rezonanță cu valorile deplasării chimice $\delta = 122,8$ și $\delta = 150,7$ p.p.m. Aceste semnale sunt ca intensitate de 2 ori mai mari decât cele anterioare și acest indice ne confirmă încă odată, că simetria bilaterală este asigurată de structura piridinică: N-



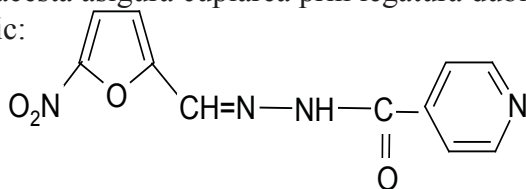
Prezența primului atom de carbon din structura piridinică este demonstrată prin semnalul de la $\delta = 143,52$ p.p.m, acesta este deplasat în zona de rezonanță înaltă datorită prezenței în vecinătate a segmentului cetonic. Prezența semnalelor de rezonanță în segmentul $\delta = 120-160$ p.p.m sugerează existența atomilor de carbon terțiar și cuaternari (fără hidrogen), iar prezența ultimului pic la $\delta = 162,7$ p.p.m corespunde grupeii ceto $\text{C}=\text{O}$:



Tot acest segment este legat de grupa imină, pusă în evidență prin picul pronunțat din spectrul ^1H protonic:



Din formula brută Izohidrafuralului ($\text{C}_{11}\text{H}_5\text{N}_4\text{O}_4$) rezultă, că încă un atom de azot este prezent în structură, acesta asigură cuplarea prin legătură dublă a nitrofuranelului cu structura imidă a acidului izonicotinic:



Concluzii

1. Caracteristicile analitice ale spectrelor de rezonanță magnetică nucleară ^1H protonică și ^{13}C carbonică confirmă structura Izohidrafuralului.
2. Metoda RMN poate fi utilizată pentru confirmarea și caracteristica structurii seriilor noi sintetizate, precum și pentru identificarea Izohidrafuralului-substanță.

Bibliografie selectivă

1. Bojiță Marius R. L., Analiza și Controlul Medicamentelor. Cluj Napoca: Intelcredo Deva. (2003).
2. Curea, C. B., Controlul Medicamentelor. București : Editura Didactică și Pedagogică (1983).
3. Dudley H. Williams, F. I., Spectroscopic Methods in Organic Chemistry. London: McGraw-Hill Publishing Company (2006).

4. Robinson W. James, E. M., Undergraduate Instrumental Analysis. New York : Marcel Dekker (2007).

5. Skoog A. Douglas, H. F., Principles of Instrumental Analysis. Philadelphia: Saunders College and Harcourt Brace College (1998).

Rezumat

A fost utilizată spectroscopia RMN pentru analiza calitativă a Izohidrafuralului. Caracteristicile analitice ale spectrului de rezonanță magnetică nucleară ^1H protonică ^{13}C carbonică confirmă structura substanței. Metoda poate fi utilizată pentru identificarea Izohidrafuralului-en gross.

Summary

The NMR spectroscopy for Izohidrafural qualitative analysis was used. The analytical magnetical resonance signals of spectra made in ^1H and ^{13}C confirm the structure of active substance. The method can be used for identification of Izohidrafuralul-en gross.

SPECTROSCOPIA DE MASĂ A BENZITURONULUI ȘI A METIFERONULUI

Iurie Tihon, asistent universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Masspectrometria (MS) este o metodă analitică, ce include tehnici de înaltă performanță pentru crearea ionilor în stare gazoasă, prin fragmentarea moleculelor sub acțiunea unor energii mari (100eV) și separarea lor conform masei moleculare în raport cu sarcina (m/z) pe care o posedă, precum și măsurarea abundenței speciilor ionice formate (Robinson W. James, 2007). Actualmente, metoda masspectrometrică se consideră una dintre cele mai rapide metode instrumentale de analiză, ce permite identificarea segemetelor moleculare cu sarcini pozitive, prezente în structura compușilor organici cu mase moleculare de ordinul miilor. Metoda permite determinarea cantitativă a speciilor analitice în regiunea de concentrație de la ppt (părți pe trilion) până la ppm (părți pe million). Rezultatele analizelor sunt stocate în baza de date (Data acquisition) în fracții de secunde (Bojiță Marius, 2003). Dar cea mai mare performanță a metodei masspectrometrice este că aceasta permite identificarea și determinarea cantitativă a diferitor specii de natură organică sau neorganică în amestecuri, fără separare preventivă.

Tehnica de fragmentare a moleculei condiționează sensibilitatea și varietatea metodei masspectrometrice. Scindarea moleculară se produce în condiția când specia analitică acumulează cantități mari de energie, este transformată în stare gazoasă și acumulată în camera de ionizare unde se petrece fragmentarea. În rezultatul acestui proces, se formează radicali, ioni radicali și molecule neutre. Toate fragmentele care se formează se vor lua în considerație la reconstituirea structurii moleculare. Informația analitică care se utilizează la discifrarea spectrelor este raportul dintre masă și sarcină, simbolizat prin m/z , unde m reprezintă unități convenționale din masa fragmentului, iar z -numărul de sarcini ale ionului analizat. În majoritatea tehnicilor masspectrometrice, speciile analitice vor fi scindate în așa fel, ca sarcina ionului să fie +1, pentru a facilita procedura de filtrare (cu ajutorul lentilelor de separare) a curentului ionic, care poartă în sine informația analitică de bază. Ulterior curentul de ioni va fi direcționat într-un analizator de masă, care va separa speciile de ioni conform maselor moleculare. Reprezentarea grafică a dependenței abundenței (în %) speciei analitice de m/z formează spectrul masspectrometric (Robinson W. James, 2007).

Materiale și metode

La identificarea *Benzituronului* și *Metiferonului*, substanțe din grupul derivaților izotioureici, s-au luat în considerație masele lor moleculare. Fragmentarea ionilor s-a produs prin ionizare chimică. Ionizarea chimică este o metodă mai blândă de obținere a ionilor cu sarcină pozitivă, deoarece

fragmentarea speciilor analitice este mult mai mică, ca rezultat al utilizării energiilor mici. Ionul molecular care se formează în camera de ionizare este mult mai abundent și deseori se reprezintă pe spectru ca unul integrat; aceasta permite identificarea rapidă a masei lui moleculare. Spectrele au fost înregistrate la *Agilent 6500 Series Accurate-Mass Quadrupole- MS*.

Tehnica de lucru: soluția apoasă a substanței analizate se injectează, iar trecerea în camera de ionizare se asigură datorită presiunii de 60 Pa; apa este scoasă ulterior prin evaporare, iar substanța este supusă atacului cu gaz reactiv (metan) în camera de ionizare. Presiunea în camera de ionizare chimică este de câteva sute de ori mai mare decât în cazul ionizării prin impact electronic, ceea ce asigură coliziunea dintre moleculele analizate și ionii gazului reactant. Ca rezultat al coliziunii și a asigurării presiunii prin vid, amestecul dintre substanța analizată și gazul reactant vor fi supuse bombardamentului electronic. Excesul de gaz, care are o concentrație de 10000 de ori mai mare decât substanța analizată, va fi atacat de un flux de electroni, care va produce fragmentarea moleculelor metanului. Ionii care se formează din metan reacționează cu moleculele neionizate ale acestui gaz, generând o plasmă cu conținut de ioni reactivi. Ionizarea moleculelor substanței analizate se va produce indirect, prin coliziune cu ionii moleculari ai metanului și prin transfer de protoni.

Rezultate, discuții

Ionizarea chimică a Benzituronului și a Metiferonului

La ionizarea chimică a *Benzituronului* și a *Metiferonului* s-a observat o scindare mai mică a integrității moleculare, deoarece această tehnică folosește energii mult mai mici ca în cazul tehnicii de ionizare cu impact electronic. Din spectrul de mai jos se observă prezența picurilor de intensitate la diferite valori ale m/z . În cazul *Benzituronului*, primul pic este în regiunea 167,2 unități convenționale de masă (u.c.m.), ceea ce corespunde bazei de *Benzituron* cu un proton de hidrogen $[M-36]^+ H^+$, fără acidul clorhidric, prezent și el în moleculă. Coliziunea dintre speciile ionice CH_5^+ sau $C_2H_5^+$ cu molecula *Benzituronului* cauzează ionizarea ei prin transfer de proton de la gazul reactant metan, care se prezintă în reacție ca acid Bronsted. Aceste entități moleculare sunt demonstrate prin prezența picului de cea mai înaltă intensitate la 203,7 u.c.m., ceea ce corespunde pentru $[M+H]^+$ (figura 1).

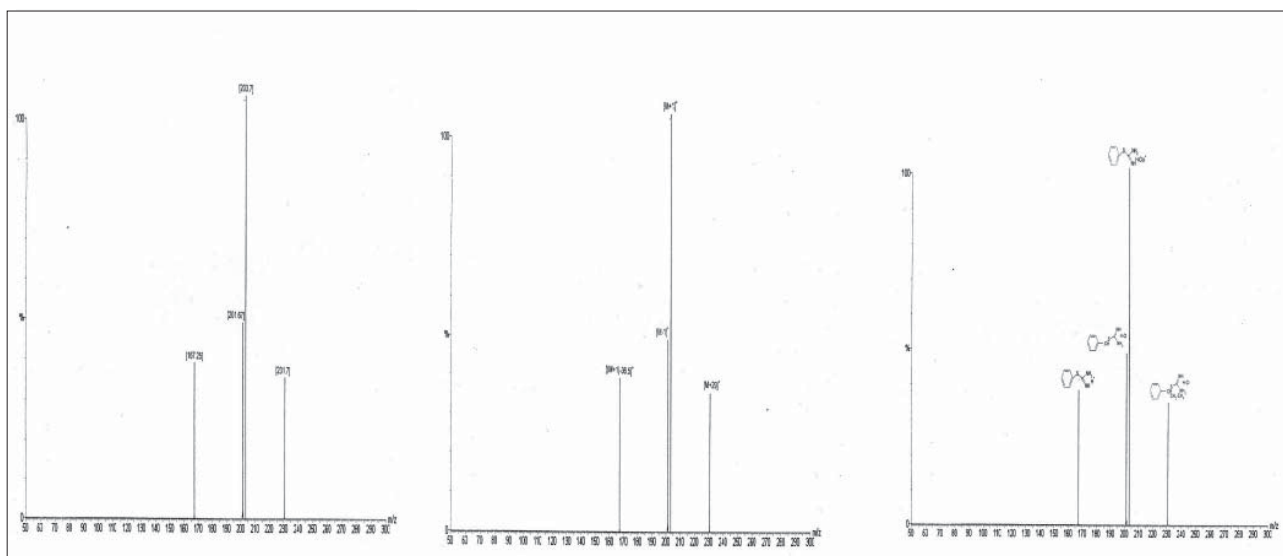
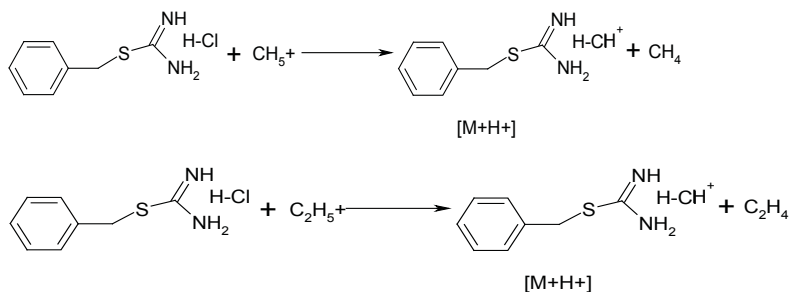


Figura 1. Spectrul de masă al Benzituronului obținut prin ionizare chimică

Concluzii

Spectrele de masă reprezentate prin raportul dintre masă și sarcină, obținute prin tehnica de ionizare chimică, separate cu ajutorul analizatorului filtru cuadrupol, au fost utilizate pentru analiza structurală a *Benzituronului* și a *Metiferonului*.

Bibliografie selectivă

1. Bojiță Marius R. L., Analiza și Controlul Medicamentelor. Cluj Napoca: Intelcredo Deva. 2003.
2. Dudley H. Williams F. I., Spectroscopic Methods in Organic Chemistry. London: McGraw-Hill. 1995. Publishing Company.
3. Robinson W. James E. M., Undergraduate Instrumental Analysis. New York : Marcel Dekker. 2007.
4. Skoog A. Douglas, H. F., Principles of Instrumental Analysis. Philadelphia: Saunders College and Harcourt Brace College. 1998.
5. Beckett A.H., Stenlake J. B., Practical Pharmaceutical Chemistry. London: The Athlone Press. 1988.

Rezumat

A fost utilizată tehnica de fragmentare a moleculelor de *Benzituron* și *Metiferon* prin ionizare chimică. Pe baza liniilor masspectrale (m/z), au fost identificate grupele funcționale, fragmentele structurale care constituie structura chimică moleculară a *Benzituronului* și a *Metiferonului*. Speciile de ioni fragmentați au fost separate cu ajutorul masanalizatorului de filtru cuadrupol.

Summary

Chemical ionization techniques were used in order to break down the molecules of *Benzituron* and *Metiferon*. Analytical mass-spectral lines (m/z) were used as signals to identify functional groups which made up the molecular chemical structures of *Benzituron* and *Metiferon*. As mass-analyzer was used Quadrupole Ion Filter (QIF)

ASPECTE GENETICE ALE CANCERULUI TIROIDIAN NONMEDULAR FAMILIAL

Rodica Mândruță, dr. în medicină, IMSP Institutul Oncologic

Studiile genetice, epidemiologice și experimentale sugerează că apariția cancerului tiroidian nonmedular familial (CTNMF) este rezultatul interacțiunii complexe dintre factorii de mediu și susceptibilitatea genetică. Eforturile de identificare a cauzelor și măsurilor de prevenire au condus la ipoteza că CTNMF este o entitate clinică unică. Majoritatea studiilor arată că CTNMF decurge ca o boală mult mai agresivă decât cazurile sporadice, cu rate înalte ale tumorilor multicentrice, metastaze în nodulii limfatici, invazie extratiroidiană și o supraviețuire mai scurtă până la revenirea bolii [1,2,3].

În medie, 5% din cancerele tiroidiene nonmedulare sunt ereditare. Cancerul tiroidian ereditar nonmedular se poate întâlni ca un component minor al sindroamelor de cancer familial (polipoză familială adenomatoasă, sindromul Gardner, boala Cowden, complexul Carney, tip 1, sindromul Werner și neoplazia renală papilară) sau ca trăsătură primară (cancerul tiroidian nonmedular familial (CTNMF) [1,2].

Cancerul tiroidian familial este o dereglare genetică care se desfășoară ca un proces evolutiv. În acceptul actual, termenul de boală genetică definește entitățile nosologice, în al căror determinism intervin alterări cantitative sau calitative ale informației genetice. Acest fapt nu reprezintă un criteriu limitativ, deoarece sunt considerate boli genetice și afecțiunile cauzate de modificări ale ADN-ului din celulele somatice, dacă acestea sunt permanente și se transmit de la o generație celulară la alta (modificări mutaționale).

În formele sporadice leziunea genetică inițială apare spontan sau indusă de agenți din mediu în genomul unei singure celule stem, care dobândește, astfel, avantaj proliferativ față de celulele înconjurătoare. Se constituie o clonă, adică o populație celulară, în care toate celulele au aceeași constituție

genomică și aceleași anomalii genetice. În cadrul acesteia apar noi modificări genetice, fiecare caracteristică a unei subclone evoluând în detrimentul celei inițiale – evoluție clonală. Aceleași alterări moleculare pot exista în genomul celulelor germinale, situație în care la descendenți apar cazuri ereditare de cancer tiroidian. Studiul molecular și introducerea metodelor de diagnostic precoce pot schimba într-un mod radical înțelegerea oncogenezei tiroidiene și ar permite individualizarea a numeroase forme etiopatogenice cu probleme particulare de diagnostic și prevenție.

Se consideră că mai mult de 1/3 din genele fiecărui individ se află într-o formă diferită de cea prezentă la majoritatea populației. Acest remarcabil polimorfism genic explică, pe de-o parte, variația unor trăsături fizice ale indivizilor „normali”, iar pe de altă parte, abilitatea fiecărui individ de a evita factorii de mediu ce-i pot produce îmbolnăvirea. În principiu, fiecare boală este considerată rezultatul interacțiunii dintre constituția genetică unică a individului și acțiunea factorilor de mediu. Bazele moleculare ale individualității genetice sunt reprezentate de totalitatea genelor ce formează genomul uman; analiza cromozomilor umani a permis stabilirea „hărții genomului uman” ce indică cu precizie locusul genei și funcția acesteia. Orice modificare la nivelul acizilor nucleici va avea drept rezultat apariția unor gene mutante ce se vor exprima clinic la nivel fenotipic. Aceste mutante se vor putea transmite descendenților. În afară de aceasta, s-a menționat, că pentru rudele din familie, acest risc se majorează, dacă și cancerul tiroidian a afectat ambii părinți [5].

Predispoziția ereditară pentru cancerul tiroidian nonmedular este bine stabilită, dar genele susceptibile pentru CTNMF izolat nu au fost identificate. Totuși, locusurile adiționale susceptibile pentru CTNMF au fost identificate în cazuri izolate clasice de CTNMF (1q21, 6q22, 8p23.1-p22, and 8q24). Mai multe studii sunt necesare, pentru a valida genele, susceptibilitatea locusurilor cromosomiale și a identifica genele susceptibile pentru CTNMF. Descoperirea genelor predispozante pot permite screening-ul și diagnosticul timpuriu, ce ar putea duce la rezultate îmbunătățite pentru pacienți și rudele lor [2, 3].

Multe boli au însă origine multifactorială, în care elementul principal este interacțiunea dintre încărcătura genetică și factorii de mediu. În aceste boli există o componentă reprezentată de o serie de gene care interacționează într-o manieră cumulativă. Un individ care moștenește combinația acestor gene nu depășește pragul de risc, la care componentele de mediu determină gradul de afectare clinică. Deoarece rudele de gradul 1 ale unui individ afectat au jumătate din genele acestuia, ele prezintă un risc crescut de a dezvolta același sindrom poligenic. Numărul de gene corespunzătoare unei afecțiuni poligenice nu este exact cunoscut, de aceea este dificil de calculat riscul de transmitere pentru o rudă a unui individ afectat, iar standardele de calcul se bazează pe valori empirice ale riscului, care a fost estimat la 5-10% din rudele de gradul I.

Primele lucrări, legate de determinarea rolului factorilor ereditari în dezvoltarea CTNMF au concluzionat că de la 3,5 la 6,2% din familiile acestor bolnavi mai au încă un membru al familiei, afectat de CTNMF. Cu cât este mai mare numărul rudelor afectate și cu cât afecțiunea este mai severă, riscul va fi mai crescut pentru celelalte rude [4, 6, 7].

Ipoteza unei componente poligenice în transmiterea bolilor multifactoriale a fost consolidată prin demonstrarea faptului că peste 1/3 din locusurile genetice poartă alelepolimorfe, ce reprezintă substratul variației predispoziției genetice în interacțiunea cu factorii de mediu înconjurător. Precum s-a observat, în unele variante familiale ale cancerului tiroidian papilar și folicular, se determină 2 - 4, câte odată și până la 8 rude afectate de tumori similare, și aceste familii se întâlnesc în 3-7% din toate cazurile acestei boli [8,9].

Căutările asocierii familiale a CTNMF cu neoplaziile de diferite localizări la rude se realizează cu luarea în considerare a riscului părinților și a *sibs*-urilor probanzilor. Utilizând aceste criterii, s-a dovedit asocierea între CTNMF și melanomul malign. Frecvența crescută a cancerului mamar a fost observată în familiile pacienților cu CTNMF în Canada [10,11].

Stoffer SS și coautorii, au anunțat cosegregarea cancerului tiroidian papilar cu cancerul intestinului gros. În baza acestei observații, ei au propus tuturor membrilor familiei, care au avut 2 și mai mulți membri ai familiei afectați de cancer tiroidian papilar, să se investigheze pentru a exclude cancerul glandei tiroide și, posibil, a cancerului intestinului gros [12]. Până în prezent, locusurile genetice cel mai clar asociate cu predispoziția pentru anumite boli, sunt cele care constituie sistemul HLA (sistem major de histocompatibilitate). Se consideră că 60% din populație va suferi în cursul vieții de pe urma bolilor cu determinism genetic [11,12]. Principiile care guvernează utilizarea testării genetice sunt valabile și în cazul testării pentru cancer tiroidian. Studiarea tabloului clinic și a pronos-

ticului în formele familiale și sporadice ale CTNMF, nu a determinat nici un semn fenotipic distinct al bolii. Dar în familiile, unde printre rude au existat acumulări de CTNMF, riscul apariției bolii a fost de 8,6 ori mai mare, decât în grupul de control [13]. Lucrările efectuate au acumulat dovezi ale existenței formelor ereditare ale CTNMF și au contribuit la căutarea genelor – candidate specifice predisunerii pentru dezvoltarea acestei patologii. Au fost publicate date despre localizarea genei în brânșa scurtă a cromozomului 19 [19p13.2], însă patogeniza moleculară a cancerului glandei tiroide rămâne o problemă ce necesită a fi investigată [14].

Până în prezent, baza genetică a dezvoltării CTNMF rămâne a fi neclară. S-au identificat sindroamele familiale ale CTNMF, însă rămâne de clarificat baza lui genetică. În mod general, studierea patogenizei CTNMF este centrată pe căutarea genelor-candidate sau a genelor potențial modificatoare, care se includ în dezvoltarea acestui cancer. Continuă studierea sindroamelor ereditare, care includ această patologie, precum sindromul Gardner, boala Cowden [12]. Sfatul genetic ar trebui să fie o componentă a oricărei testări genetice, pentru a se evidenția istoricul familial, element esențial în evaluarea riscului de dezvoltare a cancerului tiroidian. *Guidelines*-urile actuale pentru utilizarea testării genetice în neoplaziile familiale indică: testarea genetică ar trebui oferită doar indivizilor cu un istoric familial pentru cancer tiroidian, doar în cazul în care se poate oferi o interpretare corespunzătoare a testelor și atunci când testul va influența *screening*-ul și managementul clinic ulterior al pacientului. Dacă aceste teste moleculare sunt utilizate corect, pot îmbunătăți substanțial acuratețea evaluării riscului de apariție a cancerului tiroidian și în același timp vor duce la identificarea membrilor unei familii, care ar trebui supravegheați printr-un program de screening. Aceste persoane ar trebui evaluate medical și chirurgical și ulterior ar trebui eventual supuse *planning*-ului familial. Se recomandă de asemenea obținerea unui acord informat în scris al pacientului.

Studiul comparativ al frecvențelor cu care sunt identificate alterările genice specifice adenoamelor și carcinoamelor, a sugerat existența unei ordini preferențiale de apariție a leziunilor ADN-ului. Studiile epidemiologice indică o incidență a tumorii dependentă de vârstă, care pledează pentru pași independenți multipli, iar datele citogenetice indică faptul că multe tumori dobândesc alterări cromozomiale odată cu progresul bolii, ceea ce reflectă o evoluție clonală în care sunt selecționate cele mai multe celule maligne.

Bibliografie selectivă

1. Malchoff C, Malchoff D. The Genetics of Hereditary Nonmedullary Thyroid Carcinoma//J of Clin Endocrin and Metabolism 2002, V.87, №6, P.2455-2459).
2. Sippel RS, Caron NR, Clark OH. An evidence-based approach to familial nonmedullary thyroid cancer: screening, clinical management, and follow-up.
3. Uchino S, Noguchi S, Kawamoto H, Yamashita H, Watanabe S, Yamashita H, Shuto S Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrence rate in a large study population. Noguchi Thyroid Clinic and Hospital Foundation, 6-33 Noguchi Naka-machi, Beppu, Oita 874-0932, Japan.
4. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH 1994 Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. J Natl Cancer Inst 86:1600–1608.
5. Hemminki K, Dong C. Familial relationships in thyroid cancer by histopathological type. Int J Cancer 2000, 85:201–205.
6. Ron E, Kleinerman RA, Boice Jr JD, LiVolsi VA, Flannery JT, Fraumeni Jr JF 1987 A population-based case-control study of thyroid cancer. J Natl Cancer Inst 79:1–12.
7. Stoffer SS, Van Dyke DL, Bach JV, Szpunar W, Weiss L. Familial papillary carcinoma of the thyroid. Am J Med Genet. 1986 Dec;25(4):775-82.
8. Burgess JR, Duffield A, Wilkinson SJ, Ware R, Greenaway TM, Percival J, Hoffman L. Two families with an autosomal dominant inheritance pattern for papillary carcinoma of the thyroid. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:345–348.
9. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, Tsang R, Brierley J, Renard H, Sanders K, Kantemiroff T, Bagha S, Goldgar DE, Narod SA, Foulkes WD Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. J Clin Endocrinol 200 186:5307–531237.
10. Grossman R.F., Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, Suzuki A, Manabe Y, Hosoda Y 1988 Familial occurrence of differentiated, nonmedullary thyroid carcinoma. World J Surg 12:565–571.
11. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, Tsang R, Brierley J, Renard H, Sanders K, Kantemiroff T, Bagha S,

Goldgar DE, Narod SA, Foulkes WD. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Nov;86(11):5307-12.

12. Stoffer SS, Van Dyke DL, Bach JV, Szpunar W, Weiss L. Familial papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Med Genet.* 1986 Dec;25(4):775-82.

13. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick Cancer Inst 86:1600–1608.

14. Canzian F, Amati P, Harach R, Kraimps J-L, Lesueur F, Barbier J, Levillain P, Romeo G, Bonneau D 1998 A gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia maps to chromosome 19p13.2. *Am J Hum Genet* 63: 1743–1748.

Rezumat

Elaborarea testelor genetice, care ar depista CTNMF, ar permite depistarea și diagnosticul precoce al cancerului tiroidian la persoanele din familiile cu predispoziție. Viitorul tratamentului cancerului tiroidian ar fi fost facilitat în mare măsură de screening-ul efectuat în timp util și direcționat către grupul cel mai indicat de persoane. Strategiile de screening vor trebui îndreptate spre detecția cancerelor precoce și vor crește eficacitatea tratamentului.

Stabilirea exactă a carcinogenezei tiroidiene va aduce multiple beneficii în diagnosticul presimptomatic al cancerului tiroidian ereditar, evaluarea potențialului malign tumoral, individualizarea procedurilor operatorii și predicția posibilității de apariție a unui al doilea cancer primar.

Summary

Developing of genetic tests to find FNMTTC would allow the early diagnosis and finding of thyroid cancer in families with predisposition to thyroid cancer. The future of thyroid gland cancer treatment would be much facilitated by on-time screening of the most appropriate population cohort. Screening strategies would be directed towards early cancer detection and would raise the treatment efficacy.

Establishing of carcinogenesis will bring much benefit in presymptomatic diagnosis of hereditary thyroid cancer, evaluation of the malign tumor potential, optimizing of operation procedures, and prediction of a possible second primary cancer grow.

INTEGRARE ÎN PROGRAMUL UNIUNII EUROPENE

DIRECȚII DE INTEGRARE EUROPEANĂ ÎN DOMENIUL MEDICAMENTULUI ȘI ACTIVITĂȚII FARMACEUTICE

Vladimir Safta, dr. hab. în farmacie, conf. univ., **Vladimir Valica**, dr. hab. în farmacie, prof. univ., Centrul Științific în domeniul Medicamentului al USMF „Nicolae Testemițanu”

Scopul prezentei lucrări este argumentarea principalelor direcții de integrare europeană în domeniul medicamentului și activității farmaceutice.

Introducere

Vectorul european trasat de noua guvernare se referă în deplină măsură și la domeniul medicamentului și la activitatea farmaceutică. Procesul de integrare este unul de durată – fapt prin care se explică demararea procesului de ajustare a legislației farmaceutice încă din anii 2003 – 2008, când în planurile activității Institutului Național de Farmacie și ale Agenției Medicamentului au fost incluse activități privind elaborarea proiectelor regulilor de bune practici în domeniul medicamentului: de laborator (GLP), de studii clinice (GLP), de fabricație (GMP), de distribuție (GDP) și în farmacie (GPP), precum și Codului Farmaceutic și altor acte normative, care au ca scop armonizarea legislației farmaceutice la acquis-ul european. Toate proiectele menționate au fost elaborate, unele din ele au fost aprobate de către Ministerul Sănătății, altele sunt în proces de examinare sau de promovare, pentru a fi adoptate în modul stabilit de lege [1].

Primii pași integraționali ai sistemului farmaceutic au fost întreprinși începând cu 1999 când Asociația Farmaciștilor din Republica Moldova a devenit membru plenipotențiar al Europharm-Forum-ului.

Din anul 2008, Moldova devine membru-observator al „Farmacopeei Europene”, încă un pas important în procesul de integrare europeană.

Legislația farmaceutică europeană – bază de armonizare a legislației naționale

Legislația UE, care reglementează domeniul medicamentului și activității farmaceutice este cuprinsă într-un pachet legislativ intitulat EUDRALEX, [2], structurat în 10 volume:

- Volumul I – Legislația farmaceutică pentru medicamentele de uz uman;
- Volumul II – Recomandări pentru solicitanți și ghiduri de reglementare pentru medicamentele de uz uman;
- Volumul III – Ghiduri științifice pentru medicamentele de uz uman;
- Volumul IV – Ghiduri pentru buna practică de fabricație a medicamentelor de uz uman și veterinar;
- Volumul V – Legislația farmaceutică pentru medicamentele de uz veterinar;
- Volumul VI – Recomandări pentru solicitanți și ghiduri de reglementare pentru medicamentele de uz veterinar;
- Volumul VII – Ghiduri științifice pentru medicamentele de uz veterinar;
- Volumul VIII – Limite maxime ale reziduurilor;
- Volumul IX – Ghiduri pentru farmacovigilența medicamentelor de uz uman și veterinar;
- Volumul X – Ghidul studiilor clinice.

Prin legislația specială sunt reglementate medicamentele de uz pediatric, medicamentele orfane, cele din plante cu utilizare tradițională și cele pentru terapii avansate.

Unul dintre cele mai reglementate domenii este cel al medicamentelor de uz uman, care constituie peste 80 de mii pagini de reglementări, aflate într-un continuu proces de ajustare și modificare, condiționat de progresul ce se atestă în această ramură a științei.

Principalul act normativ ce reglementează producția, distribuția și utilizarea medicamentelor de uz uman este *Directiva nr. 2001/83/EC* a Parlamentului și a Consiliului Europei din 06 noiembrie 2001, care a asamblat 11 directive europene adoptate anterior și care a fost actualizată de 4 ori și prin aceasta, procesul de revizuire a legislației europene în domeniul medicamentului început în 2001 a fost finalizat intermediar în 2004.

Dispoziția EC/726/2004 descrie procedura comunitară de autorizare, supraveghere și farmacovigilența medicamentelor (de uz uman și veterinar). Prin această dispoziție se instituie Agenția Europeană de evaluare a Medicamentelor (EMEA), se stabilește componența, rolul și responsabilitățile ei.

Reglementarea standardelor de calitate și siguranță pentru colectarea, testarea, procesarea, depozitarea și distribuția sângelui și a componentelor din sângele uman, este asigurată de *Directiva 2002/98/EC*. Prin aceste reglementări se stabilește că statele membre ale UE pot să aplice măsuri mai severe decât cele descrise în directivă, dacă ele sunt în interesul sănătății populației.

Prin *Directiva 2001/20/EC* au fost instituite regulile de bună practică în studiul clinic, care în Republica Moldova au fost adoptate printr-un Ordin al MSRM încă în 2002 [3].

Încă o directivă care completează Regulile de bună practică în studiul clinic – *Directiva nr. 2005/28/EC*, reglementează ghiduri pentru documentația necesară în efectuarea unui studiu clinic în cazul medicamentelor investigaționale. Ghidurile privind procedurile de inspecție, la fel sunt adoptate prin această directivă.

Principiile și ghidurile privind buna practică de fabricație a medicamentelor sunt adoptate prin *directiva 2003/94/EC*, proiectul Hotărârii Guvernului Republicii Moldova privind aprobarea regulilor de bună practică de fabricație a medicamentelor (RBPFM) este elaborat și promovat în modul stabilit spre aprobare.

Discuțiile purtate de elaboratorii proiectului direct cu producătorii și prin intermediul presei științifice [4], denotă despre posibilitatea implementării etapizate a acestor reguli de către producătorii locali de medicamente.

Transparența măsurilor ce controlează politica prețurilor pentru produsele medicamentoase de uz uman și includerea lor în sistemul național de asigurări în sănătate este reglementată de *Directiva 89/105/EEC*. Este important de menționat că această directivă nu afectează politicile naționale privind formarea prețurilor pentru medicamente. Ea se referă doar la necesitatea asigurării transparenței prețurilor și a modalității de formare a lor. Problema asigurării transparenței în domeniul farmaciei este mult mai amplă decât doar aplicarea ei în politica de formare a prețurilor. La acest capitol pot fi menționate realizările privind asigurarea bunei guvernări în sistemul farmaceutic al Republicii Moldova evaluate prin prisma asigurării transparenței [5].

Dispoziția EEC/2309/93 reglementează procedura comunitară centralizată privind autorizarea de punere pe piață și supervizarea medicamentelor de uz uman, precum și a celor de uz veterinar, stabilită de EMEA. Importanța implementării acestei dispoziții va crește evident odată cu implementarea regulilor de bună practică de fabricație de către producătorii locali de medicamente. De rând cu alte reglementări, această dispoziție stabilește perioada de protecție de 10 ani pentru produsele medicamentoase brevetate.

O altă dispoziție – *EC/2141/96*, stabilește procedura de transfer a autorizației de punere pe piață, ceea ce înseamnă schimbarea deținătorului în sensul că deținătorul nou este diferit de cel precedent.

Medicamentele orfane sunt legalizate prin *Dispoziția EC/141/2000*, scopul căreia este stabilirea procedurilor de desemnare a medicamentelor „orfane”, precum și a măsurilor de stimulare pentru cercetare, dezvoltare și plasare pe piață a acestor medicamente. Necesitatea completării legislației naționale cu noțiunea de medicamente „orfane” a fost argumentată [6]; proiectul respectiv se află în proces de promovare. Suplimentar, *dispoziția EC/847/2000* stabilește criteriile de atribuire unui medicament a statutului de „orfan”, precum și definește termenii „produs medicinal similar” și „superioritate clinică”.

Încă o normă juridică absentă în legislația farmaceutică națională este cea reglementată de *dispoziția EC/507/2006*, și anume – autorizația condiționată de punere pe piață, care se referă la medicamentele destinate tratamentului, diagnosticului, prevenirii unor boli epuizante sau care pun în pericol viața pacientului, produse utilizate în urgențele medicale, medicamentele orfane.

De rând cu directivele și dispozițiile Consiliului European, domeniul medicamentului și activității farmaceutice este reglementat de un șir întreg de regulamente, esența cărora se prezintă în *tabelul 1*.

Majoritatea normelor juridice incluse în directivele, dispozițiile și regulamentele Europene care reglementează domeniul medicamentului și activității farmaceutice, sunt incluse în proiectul Codului Farmaceutic al Republicii Moldova precum și în proiectele actelor normative privind regulile de bune practici (GLP, GCP, GMP, GDP, GPP).

Tabelul 1

Regulamentele Comunității Europene în domeniul medicamentului și activității farmaceutice

Nr. d/o	Numărul Regulamentului		Data emiterii
1.	(CE) 1084/2003	Examinarea modificării condițiilor unei APP a produselor medicamentoase de uz uman și veterinar de o autoritate competentă a unui stat membru.	03.06.2003
2.	(CEE) 2309/93	Stabilirea procedurilor comunitare de autorizare și supraveghere a produselor medicamentoase de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții europene pentru evaluarea produselor medicamentoase.	22.07.1993
3.	(CE) 726/2004	Stabilirea procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții europene pentru medicamente.	31.03.2004
4.	(CE) 297/95	Taxele Agenției Europene pentru evaluarea produselor medicamentoase. <i>Notă : Taxele au fost modificate în aa. 1998 2003, 2005, 2008.</i>	10.02.1995
5.	(CE) 540/95	Stabilirea procedurilor de comunicare a reacțiilor adverse neașteptate suspectate care nu sunt grave, care apar fie în comunitate, fie într-o țară terță, la produsele medicamentoase de uz uman sau veterinar autorizate în conformitate cu dispozițiile din Regulamentul (CEE) nr. 2309/93 al Consiliului.	10.03.1995
6.	(CE) 1662/95	Stabilirea anumitor dispoziții de punere în aplicare a procedurilor comunitare de elaborare a deciziei cu privire la autorizațiile de comercializare a produselor de uz uman sau veterinar.	07.07.1995
7.	(CE) 2141/96	Examinarea unei cereri de transfer a unei autorizații de introducere pe piață a unui produs medicamentos care să intre în domeniul de aplicare a Regulamentului (CE) nr. 2309/93 al Consiliului.	07.11.1996
8.	(CE) 141/2000	Despre produsele medicamentoase orfane.	16.12.1999
9.	(CE) 847/2000	Stabilirea dispozițiilor de aplicare a criteriilor pentru desemnarea unui produs medicamentos ca produs medicamentos „orfan” și a definițiilor termenilor „produs medicamentos similar” și „superioritate clinică”.	27.04.2000
10.	(CE) 1085/2003	Examinarea modificării condițiilor unei autorizații de introducere pe piață acordată pentru produsele medicamentoase de uz uman și veterinar care intră în domeniul de aplicare al Regulamentului (CEE) al Consiliului nr. 2309/93 .	03.06.2003
11.	(CE) 2049/2005	Stabilirea în temeiul Regulamentului (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului a normelor privind taxele plătite de micro-întreprinderi și întreprinderi mici și mijlocii Agenției Europene pentru Medicamente și asistența administrativă pe care le-o acordă aceasta.	15.12.2005
12.	(CE) 507/2006	Despre autorizația de introducere pe piață condiționată pentru medicamente de uz uman care se încadrează în domeniul de aplicare a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului.	29.03.2006
13.	(CE) 1901/2006	Despre medicamentele de uz pediatric și modificarea Regulamentului (CEE) NR. 1768/92 a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004.	12.12.2006
14.	(CE) 1902/2006	Despre modificarea Regulamentului (CE) nr. 1901/2006 privind medicamentele de uz pediatric.	20.12.2006
15.	(CE) 658/2007	Penalitățile financiare pentru încălcarea anumitor obligații în legătură cu autorizațiile de comercializare acordate în temeiul Regulamentului (CE) nr. 726/2004.	14.06.2007
16.	(CE) 1394/2007	Medicamentele pentru terapie avansată și modificarea Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004.	13.11.2007
17.	EEC 1768/92	Cu privire la crearea unui certificat suplimentar pentru protecția produselor medicamentoase.	18.06.1992

Procesul de armonizare a legislației naționale cu cea a CE este unul laborios și dificil. Aceasta este condiționat de faptul că reglementările europene, la rândul lor, se află în continuă mișcare prin modificări, noi elaborări, ajustări.

În acest context, în Republica Moldova ar putea fi preluată experiența României, atât din punctul de vedere al conținutului reglementărilor, cât și al organizării procesului de armonizare a actelor normative.

Odată cu armonizarea legislației naționale la acquis-ul european – principala direcție de integrare în comunitatea farmaceutică europeană, nu trebuie ignorate și alte direcții, nu mai puțin importante, cum ar fi: încadrarea diferitor organisme farmaceutice naționale în cele similare din Europa, participarea activă a specialiștilor din Moldova la forurile științifice, la diverse seminare, ateliere de lucru etc. în domeniul medicamentului și activității farmaceutice.

În contextul celor expuse este necesar de menționat că Republica Moldova a fost acceptată în calitate de membru observator la ședința Sesiunii a 130-a a Farmacopeei Europene din cadrul EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare) al Consiliului Europei în martie 2008.

Convenția privind elaborarea Farmacopeei Europene a fost adoptată la Strasbourg în 1964 și este cadrul legal creat de Consiliul Europei pentru cooperarea cu toate țările europene în domeniul calității medicamentului, în vederea liberei circulații în Europa a medicamentelor, de calitate garantată.

Comisia Farmacopeei Europene asigură elaborarea Farmacopeei Europene și este constituită din delegați ai țărilor membre sau cu statut de observator din care face parte și Republica Moldova.

Prin aderarea Republicii Moldova la Convenție, standardele de calitate ale Farmacopeei Europene vor deveni la început prioritare, apoi obligatorii pentru toate medicamentele de uz uman fabricate în RM, cât și pentru cele din import.

Statutul de observator permite țării noastre să participe la lucrările științifice ale Comisiei, să beneficieze de experiența europeană în acest domeniu, accesul la locul de muncă cu privire la controlul calității medicamentelor și a metodelor de analiză utilizate.

Avantajele Republicii Moldova în urma aderării la Farmacopeea Europeană vor fi:

– în domeniul asigurării calității medicamentului:

asigurarea calității medicamentului în conformitate cu standardele europene;

– în domeniul economic:

îmbunătățirea posibilității exportului de medicamente din RM către piața Uniunii Europene;

– în domeniul social:

în avantajul sănătății publice, prin ridicarea nivelului calitativ al medicamentului fabricat în RM.

O altă organizație europeană la care tinde să adere Republica Moldova este Convenția de inspecție farmaceutică așa-numita PIC/S (The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) care reprezintă instrumente internaționale de cooperare în domeniul GMP.

Misiunea PIC / S este de a armoniza pe plan internațional standarde și sistemele de calitate a inspectoratelor în domeniul fabricării medicamentelor care ar duce la dezvoltarea, punerea în aplicare și menținerea bunei practici de fabricație.

Aceasta poate fi atins prin dezvoltarea și promovarea regulilor GMP armonizate și formarea autorităților competente, în special a inspectoratelor care evaluează producătorii de medicamente.

Concluzii

1. Principala direcție de integrare europeană în domeniul medicamentului și activității farmaceutice este armonizarea legislației naționale la acquis-ul european. Procesul de armonizare a legislației se află în desfășurare, însă este necesară o mai bună organizare și coordonare a acestuia.

2. Aderarea Republicii Moldova la Farmacopeea Europeană și PIC / S neapărat se va solda cu ridicarea nivelului de asigurare a calității medicamentelor fabricate în Republica Moldova în conformitate cu cerințele standardelor europene.

Bibliografie selectivă

1. Legea nr. 317 – XV din 18 iulie 2003 privind actele normative ale Guvernului și ale altor autorități ale administrației publice centrale și locale.

2. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/pharmleg_en.htm
3. Ordinul MS RM nr. 10 din 14.01.2002 „Cu privire la desfășurarea studiului clinic al medicamentelor în Republica Moldova”. Buletinul INF, ediție specială, Chișinău, 2002, 196 p.
4. Movilă L., Verdeș V., Safta V., et al. Industria farmaceutică națională: oportunități de dezvoltare. Al VI-lea Congres al farmaciștilor din Republica Moldova., Chișinău, 2009, p. 66-67.
5. Buna guvernare în sistemul farmaceutic (evaluarea națională a transparenței). Compartimentul 5, Chișinău, 2008, p. 71-83.
6. Safta V., Ciumeica V., Aplicarea conceptului medicamentelor orfane pentru Republica Moldova. Al VI-lea Congres al farmaciștilor din Republica Moldova., Chișinău, 2009, p. 31-32.

Rezumat

În articol se prezintă baza legislativă a Comunității Europene spre care poate fi direcționată activitatea de armonizare a legislației farmaceutice naționale. Reglementările comunitare sunt expuse prin prisma posibilității transpunerii lor în normele juridice ce reglementează medicamentul și activitatea farmaceutică în Republica Moldova.

Summary

The article presents the legislative of the European Community, to which may be directed the activity of harmonize the national pharmaceutical legislation. Community regulations are exposed in terms of their possibilities transposition in legal rules, regulating the medicine and the pharmaceutical activity in the Republic of Moldova.

РЕЦЕНЗИЯ

на учебник *Технология лекарств*,
авторы академик А. И. Тихонов, профессор Т. Г. Ярных

За последние годы в медицинской науке в целом и в области клинической фармакологии и фармакотерапии произошли существенные изменения. Во-первых, наши представления о многих патологических процессах перешли на уровень понимания их молекулярной основы. Многие генетические детерминанты патологических процессов стали не только понятными, но и воспроизводимыми на экспериментальных моделях. Если становятся понятными метаболические, эндокринные и биохимические основы патологических процессов, совершенно на иной уровень переключаются наши подходы к медикаментозной коррекции патологических состояний. Новые лекарственные средства и усовершенствование старых препаратов создаются во все возрастающем темпе, причем как правило, принципиально новые препараты становятся корректорами патологических процессов если не на молекулярном, то на клеточном уровне.

Каждое новое лекарственное средство в настоящее время получает объективную оценку его эффективности, переносимости и безопасности по методологии «Good clinical practice».

Метаанализ многих исследований, каждое из которых отвечает на определенные вопросы с полной достоверностью, формирует представление о «терапевтической нише» лекарственных препаратов. Таким образом, постепенно намечается переход к оптимизации фармакотерапии на основе научных данных о клинической ценности в основе которого лежат принципы приготовления препаратов при вполне определенных обстоятельствах.

Вся новая информация от обобщения оригинального материала о средствах малой механизации технологических процессов лекарственных препаратов аптечного производства, материала изложенного в 23 главах и представлены в определенной последовательности: определение, характеристика, классификация лекарственных форм, требования предъявляемые к ним, стадии технологического процесса, влияние технологических факторов на биодоступность лекарственных веществ и стабильность лекарственных форм, современный вид упаковки, а также перспективы их совершенствования, о всех лекарственных формах, а именно жидкие лекарственные формы для внутреннего и наружного применения, инъекционные и глазные лекарственные формы, где уделено внимание вспомогательным веществам, вопросам стабилизации и пролонгирования действия лекарств, совместимости и т.д., а также информация о лекарственных формах, применяемых в гомеопатии, ветеринарии, косметологии, особенности технологии, принципы оценки и возможность совершенствования, собрана и обобщена в предлагаемом учебнике читателю.

Главная цель авторов учебника обучить студентов деятельности провизора как технолога исследователя, научить их умениям и навыкам в обосновании оптимальной технологии экстенпоральных и готовых лекарственных форм, а также исследовании при создании новых препаратов.

Успехи и понимание авторами деталей лежащих в основе процесса технологии лекарств дают возможность понять, что лекарственная терапия рассматривается и исследуется от момента изготовления препарата фармацевтическим производителем до момента конечного терапевтического действия на пациента.

Авторы отнеслись с глубокой признательностью к тому, что в современной медицинской практике наиболее распространенным видом воздействия на организм человека является воздействие лекарственных веществ. Академик И.П. Павлов писал: «... нужно признать, что первый по универсальности прием лечения есть введение лекарственных веществ в человеческий организм». Актуальность сказанного сохраняет свое значение и сегодня.

Одной из основных задач технологии всех веществ лекарственных форм является макси-

мальное повышение терапевтической эффективности и снижение до минимума возможного побочного их действия на организм. В связи с этим в технологии создания новых лекарственных препаратов доклинические и клинические исследования включают в биофармацевтический скрининг, связанный с влиянием фармацевтических факторов на высвобождение, фармакокинетику, фармакодинамику и токсикодинамику лекарственных веществ.

Научный фундамент, необходимый для разработки эффективных и безвредных лекарственных средств в различных лекарственных формах с учетом фармацевтических факторов, обоснован усилиями ученых Государственного научного центра лекарственных средств и Национального Фармацевтического Университета г.Харькова. Эти результаты отражаются:

– в установлении связи между мазевыми основами и эффективностью действия антисептиков, биологически активных субстанций продуктов производства и других химиотерапевтических веществ, что позволило разработать и внедрить в медицинскую практику СНГ мази «Левосин», «Левомиколь», «Диоксиколь» и др;

– распределении молекул лекарственных веществ в зависимости от структуры, эффективности действия и побочных эффектов лекарственных препаратов, в результате которых были разработаны мази «Триокорт», «Тримистин», «Кортонитол», аэрозоль «Кортонизоль» и др;

– в установлении связи между надмолекулярной структурой ассоциатов поверхностно-активных веществ (ПАВ), и биодоступностью, результаты исследования которых позволили управлять фармакологическими и токсикологическими свойствами лекарственных средств в различных лекарственных формах: мазях, пенах, суппозиториях, гелях и легли в основу создания таких препаратов как «Сульйодопирон», суппозиторииев «Пропофен», «Поленфен», мазей «Липовит», «Пролидоксид» и др;

– в установлении закономерности фармакологического, фармако- и токсикодинамического взаимодействия лекарственных веществ в комбинированных препаратах, а также их биодоступность, результаты которого легли в основу создания группы комбинированных препаратов с парацетамолом, твердых лекарственных форм с продуктами пчеловодства (таблетки «Прополин», «Прополтин», «Фепрогит») и др.

Составление учебника «Технология лекарств» основывается на принципах сращивания фармацевтической технологии, индустриальной аптеки и биофармацевтических наук – главная цель центрального Европейского симпозиума по фармацевтической технологии и биофармации (Вена, 2001 г.).

В этом отношении авторы учебник, отражают междисциплинарные связи со специальными дисциплинами и интеграцию с базовыми предметами (химией, физикой, биологией, биохимией и др.).

Данный учебник соответствует требованиям современной науки, стоящие перед технологией лекарственных форм, решение которых позволит изготовление, сохранение лекарственных форм и самого лекарственного препарата согласно требованиям GMP.

Исходя из общей характеристики учебника, можно выделить следующие моменты: учебник, написанный академиком А. И. Тихоновым Украинской Академии Наук и профессором Т.Г. Ярных, характеризуется оригинальностью, большим теоретическим и практическим значением. Авторы основываются на современной методологии, используя высокоэффективную аппаратуру, с помощью которой удается получить новые результаты.

В заключение необходимо отметить, что учебник имеет реальное теоретическое и практическое значение и многочисленные оригинальные отзывы, что безусловно, поможет студентам освоить основу технологии лекарств и станет полезным в начале их фармацевтической деятельности как на Украине, так и за ее пределами.

Тамара Котеля
Доцент кафедры Фармацевтической
и токсикологической химии
ГУМФ «Николае Тестемицану»

IN MEMORIAM

VASILE PROCOPIȘIN – PATRIARHUL FARMACIEI DIN MOLDOVA

În anul 1948 tânărul Vasile Procopișin a absolvit școala medie necompletă de 7 ani din satul natal Șaptebani, apoi continuă studiile la Școala de felceri și moașe din or. Bălți, pe care a terminat-o cu mențiune în 1951. Activează în calitate de felcer la spitalul din satul Șaptebani, iar în 1952 devine student la Institutul de Farmacie din Odesa, pe care-l va absolvi cu mențiune în 1957.

În perioada anilor 1957-1965 activează în sistemul farmaceutic din Ucraina, timp de 7 ani a fost Șeful Direcției Farmaceutice din regiunea Cerkas, iar în 1965 a fost transferat în sistemul ocrotirii sănătății al Republicii Moldova, unde a fost șef-adjunct al Direcției Principale Farmaceutice a Ministerului Sănătății, șef al întreprinderii «Молдмедтехника», iar din 1966 până în anul 1971 – timp de 5 ani a fost șef al Direcției Principale Farmaceutice a Ministerului Sănătății a Republicii Moldova.

Începând cu 1967, Vasile Procopișin este invitat să țină, prin cumpul, cursul de Organizare și Economie farmaceutică la facultatea Farmacie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, iar din anul 1970, odată cu fondarea catedrelor de profil la facultate este numit, iar apoi ales prin concurs șef de catedră.

Direcția principală a activității științifice ține de cercetări în vederea optimizării asistenței cu medicamente. În centrul atenției sale s-a aflat desăvârșirea pregătirii cadrelor farmaceutice.

Primele cercetări le-a realizat în comun cu renumitul savant medic-organizator al ocrotirii sănătății V. I. Cant. Au continuat raporturile de colaborare eficientă cu matematicianul D. Gh. Zambîțchi, farmacologul A. N. Kudrin și V. V. Reajenov, doctorii în farmacie T. I. Tolițman, V. I. Kricov și A. N. Uzdenicov. În timpul acestor cercetări s-au consolidat direcțiile principale ale domeniului de activitate științifică și anume:

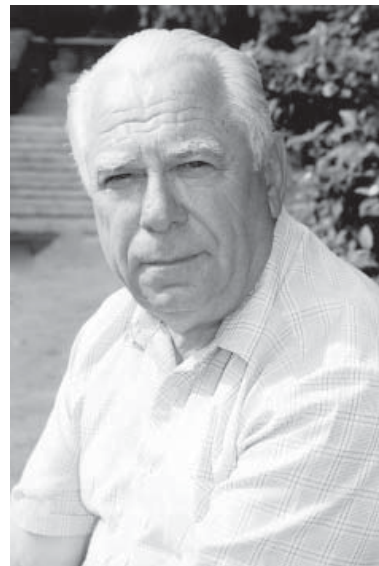
- bazele teoretice și principiile metodice de integrare a asistenței medicale cu cea farmaceutică;
- studiile de management orientate spre optimizarea sistemului farmaceutic al Republicii Moldova și activității farmaceutice desfășurate în cadrul acestui sistem;
- perfecționarea pregătirii cadrelor de farmaciști și altele.

Teza de doctor o susține în 1969 cu tema «Обоснование потребности и перспективы размещения аптечной сети в сельских районах Молдавской ССР». În această lucrare pentru prima dată a fost aplicată metoda programării liniare, în scopul optimizării amplasării rețelei de farmacii în localitățile rurale. Implementarea în practică a rezultatelor acestui studiu a contribuit la organizarea unei rețele moderne de farmacii rurale, care au condiționat majorarea accesibilității fizice la medicamente și dezvoltarea ascendentă a sistemului farmaceutic din localitățile rurale.

Au urmat apoi ani de cercetări intensive orientate spre perfecționarea sistemului farmaceutic și optimizarea asistenței cu medicamente la diverse niveluri.

În 1987 susține cu succes teza de doctor habilitat «Теоретические основы и методические принципы интеграции медицинской и лекарственной помощи населению». Lucrarea abordează principiile integrării asistenței farmaceutice cu cea medicală în condiții de îmbunătățire a domeniului ocrotirii sănătății, pe baza dezvoltării accelerate a societății și economiei, precum și a progresului tehnico-științific.

Savantul elaborează metode noi de evaluare a situației din sectorul de asistență cu medicamente: analiza și planificarea interdependenței dintre activitatea întreprinderilor farmaceutice și instituțiile



(1934-2008)

medico-sanitare, analiza automatizată a recepturii ca factor ce reflectă această interdependență, studiul plenitudinii utilizării de către personalul medical a sortimentului disponibil de medicamente, crearea și organizarea activității Comisiilor pentru utilizarea rațională a medicamentelor, repartizarea și controlul utilizării lor, studiul factorilor ce influențează farmacoterapia rațională în condiții de staționar. Principiul „integrării” a fost aplicat cu succes și în pregătirea cadrelor de farmaciști. Pentru prima dată, în baza modelării experimentale, V. Procopișin argumentează necesitatea pregătirii specialiștilor farmaciști-clinicieni și elaborează planul de studii și programele necesare.

Sub conducerea sa, în 1982, au fost puse bazele farmaciei didactice și de producere, prima de acest fel în fosta URSS și, care a beneficiat de cea mai înaltă apreciere din partea specialiștilor în domeniu. O astfel de farmacie avea misiunea de integrare a procesului de instruire a studenților facultății de farmacie cu cel de producere, controlul calității și livrarea medicamentelor. Pentru realizarea acestui scop clădirea farmaciei a fost construită separat, și în ea au fost create locuri de lucru, atât pentru angajații farmaciei, cât și pentru studenți. Farmacia a fost dotată cu cel mai performant pe atunci utilaj farmaceutic și electronic, ea fiind una din primele instituții de acest fel din spațiul fostei URSS, care a implementat mașini electronice de calcul (în 1984 – mașina mini-electronică SM-4, iar din 1994 – computere personale, programe automatizate de evidență și gestiune, rețea locală).

Lucrările științifice ale savantului V. Procopișin se caracterizează printr-un înalt grad de implementare, rezultatele lor fiind oglindite în 4 monografii, 4 manuale, 8 îndrumări, în peste 200 lucrări.

Sub îndrumarea sa au pregătit și susținut tezele de doctor în farmacie 8 discipoli, 5 dintre care activează la catedrele de profil ale USMF „Nicolae Testemițanu”. A fost consultant științific al unui doctor habilitat în farmacie. A fost conducător a 3 doctoranzi și 2 competitori, care au făcut cercetări în domeniul optimizării sistemului și a asistenței farmaceutice în Republica Moldova.

În anul 1995, după susținerea cu succes a concursului, savantul Vasile Procopișin devine membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei. Prin aceasta, începe o amplă activitate de organizator al științei farmaceutice, acordând o mare atenție pregătirii cadrelor științifice în domeniu. Din inițiativa și cu participarea profesorului Procopișin, la USMF „Nicolae Testemițanu”, din 1999 începe să funcționeze Consiliul Științific Specializat DH 15.99.62.

Ultimile preocupări științifice ale profesorului universitar Vasile Procopișin au fost orientate spre dezvoltarea industriei farmaceutice autohtone, spre majorarea și justificarea rolului farmacistului în societatea contemporană.

Pentru meritele științifice și contribuția sa la dezvoltarea farmaciei, în anul 2001 Societatea Română de Istorie a Farmaciei îi conferă medalia „Profesor Dr. Alexandru Ionescu-Matiu”.

În 2004, la Kiev i-au fost decernate Medalia Sf. Gheorghe „Cinste. Slavă. Muncă.” și Diploma „Golden Fortune” din partea asociației „International Academy of ratings and sociology”.

În 2009, comunitatea farmaceutică și cea științifică a marcat aniversarea a 75-a de la nașterea savantului Vasile Procopișin. La diversele manifestări s-a menționat că tezaurul științific lăsat de savant ca moștenire, merită să fie valorificat de profesorii de la Catedra Farmacie Socială, care-i poartă numele.

*Facultatea de Farmacie și
Centrul științific în domeniul medicamentului
USMF „Nicolae Testemițanu”*