

ASOCIAȚIA ECONOMIE, MANAGEMENT
ȘI PSIHOLOGIE ÎN MEDICINĂ

THE ECONOMY, MANAGEMENT AND
PSYCHOLOGY ASSOCIATION IN MEDICINE

АССОЦИАЦИЯ ЭКОНОМИКА, МЕНЕДЖМЕНТ И
ПСИХОЛОГИЯ В МЕДИЦИНЕ

SĂNĂTATE PUBLICĂ, ECONOMIE ȘI MANAGEMENT ÎN MEDICINĂ

PUBLIC HEALTH, ECONOMY AND
MANAGEMENT IN MEDICINE

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ЭКОНОМИКА
И МЕНЕДЖМЕНТ В МЕДИЦИНЕ

revistă științifico-practică
fondată în anul 2003

scientific-practical review
founded in 2003

научно-практический журнал
основан в 2003 году

4(78)/2018

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-07-2003.
Certificat de înregistrare nr. 145.

Revista este inclusă în **Tipul B** cu atribuția statutului de publicație științifică de profil prin HOTĂRÂREA comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și a Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare nr. 169 din 21 decembrie 2017 pentru publicarea rezultatelor științifico-practice din tezele de doctorat în domeniile medicină, farmacie, economie și psihologie.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiști din domeniile respective.

Cofondator:

AGENȚIA NAȚIONALĂ PENTRU SĂNĂTATE PUBLICĂ

Redactor-șef onorific Honorary Editor

Constantin EȚCO

Redactor-șef Chief Editor

Natalia ZARBAILOV

Colegiul de redacție Editorial Board

Valeriu Pantea – secretar

Boris Gilca, Aliona Serbulenco, Larisa Spinei, Elena Raevschi

Consiliul editorial

Ion Ababii
Emil Anton (România)
Ion Bahnarel
Grigore Belostecinic
Taras Boiciuc (Ucraina)
Vasyl Cheban (Ucraina)
Ghenadie Curocichin
Igor Denisov (Federația Rusă)
Ludmila Ețco
Grigore Friptuleac
Mihai Gavriiliuc

Victor Ghicavii
Gheorghe Ghidirim
Ludmila Goma
Eva Gudumac
Vladimir Hotineanu
Constantin Iavorschi
Sava Kostin (Germania)
Mihai Moroșanu
Nicolae Opopol
Gheorghe Paladi
Natalia Polunina (Federația Rusă)

Editorial council

Mihai Popovici
Viorel Prisacari
Ivan Puiu
Ninel Revenco
Constantin Spînu
Oleg Șekera (Ucraina)
Mihai Todiraș (Germania)
Teodor Tulcinschi (Israel)
Georghe Țăbârnă
Brigitha Vlaicu (România)
Iuri Voronenko (Ucraina)

Autorii poartă toată responsabilitatea pentru conținutul articolelor publicate.

Editura *Epigraf S.R.L.*
2012, str. București 60, of. 11, or. Chișinău
tel./fax 022 22.85.87,
e-mail: epigraf2018@gmail.com

Redactor literar – *Larisa Erșov*
Machetare computerizată – *Anatol Timotin*
Coperta – *Iulian Grosu*

Conținutul revistei poate fi consultat la pagina: www.ansp.md

Datele de contact ale redacției:

Telefon: 069 481 481

E-mail: redactor.spemm@gmail.com

CUPRINS

EVENIMENTE

Conferința Comunității Statelor Independente: Intersecții de politică, cercetare, educație și practică în domeniul asistenței medicale primare. 23–24 octombrie 2018, Universitatea Națională de Medicină, Kazahstan 5

Глобальная конференция по первичной медико-санитарной помощи: от Алма-Атинской декларации к всеобщему охвату услугами здравоохранения и Целям в области устойчивого развития. Астана, Казахстан, 25–26 октября 2018 г. 7

IN MEMORIAM

Constantin Ețco – un destin împlinit 14

RECENZII

ION CORCIMARI

Lucrarea *Nicolae Testemițanu – nume devenit simbol* 19

INFORMAȚII PENTRU AUTORI

Ghidul autorului 20
Declaratia autorilor 23
Model de referință 25

CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ

CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ ACTUALITĂȚI ÎN FARMACOLOGIE ȘI ÎN FARMACOLOGIA CLINICĂ

ARTICOLE

Efim Muhin – savant, pedagog și farmacolog remarcabil (100 de ani de la naștere) 29

EDUARD CHEPTEA, NICOLAE BACINSCHI, VEACESLAV GONCIAR, VALERIU DUBCENCO
Realizările farmacologilor autohtoni în domeniul oxihiperbariei 32

VICTOR GHICAVÎI, ECATERINA STRATU, IANOS COREȚCHI
Derivații izotioureici: realizări și perspective 36

OLESEA POPOVICI, ECATERINA STRATU, IANOS COREȚCHI, VICTOR GHICAVÎI
Oxidul nitric și unele medicamente 43

SIMONA NEGREȘ, CORNEL CHIRIȚĂ, CRISTINA ELENA ZBÂRCEA, EMIL ȘTEFĂNESCU
Studiu privind farmacoterapia cu antibiotice în farmacia de comunitate din România 47

NATALIA V. KRESIUN, VLADLENA V. GODOVAN, HANNA O. SON, TAMARA L. GODLEVSKA
Efectele acidului niacin-oxetilidendifosfonat germanat și acidului alfa-lipoic asupra stresului oxidativ indus de diabet în țesutul retinei 52

CORNEL CHIRIȚĂ, ANCA ZANFIRESCU, CRISTINA DANIELA MARINECI, EMIL ȘTEFĂNESCU, CRISTINA ELENA ZBÂRCEA, OANA CRISTINA ȘEREMET, BRUNO ȘTEFAN VELESCU, SIMONA NEGREȘ, DRAGOȘ PAUL MIHAI
Cercetări farmacologice experimentale privind efectele adverse ale asocierii alprazolam+bromazepam 57

NICOLAE BACINSCHI, AURELIA BACINSCHI, STELA BACINSCHI-GHEORGHITA
Antidiabeticile orale: noi abordări în diabetul zaharat tip 2 61

NICOLAE BACINSCHI, INA GUȚU
Strategii de obținere a antibioticelor noi 68

CONTENT

EVENTS

Commonwealth of Independent States Conference: crossroad of policy, research, education and practice in primary health care. 23–24 October 2018, Kazakh National Medical University, Kazakhstan 5

Global Conference on Primary Health Care: from Alma-Ata towards universal health coverage and the Sustainable Development Goals. Astana, Kazakhstan, 25–26 October 2018 7

IN MEMORIAM

Constantin Ețco – fulfilled destiny 14

REVIEWS

ION CORCIMARI

The book *Nicolae Testemițanu – name became a symbol* 19

INFORMATIONS FOR AUTHORS

Authors' Guide 20
Authors' Statement 23
Reference model 25

SCIENTIFIC CONFERENCE

WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION NEWS IN PHARMACOLOGY AND IN CLINICAL PHARMACOLOGY

ARTICLES

Efim Muhin – scientist, educator and remarkable pharmacologist (100 years after birth) 29

EDUARD CHEPTEA, NICOLAE BACINSCHI, VEACESLAV GONCIAR, VALERIU DUBCENCO
Achievements of pharmacologists from Republic of Moldova in the field of oxygenobarotherapy 32

VICTOR GHICAVII, ECATERINA STRATU, IANOS COREȚCHI
Isothiourea derivatives: achievements and perspectives 36

OLESEA POPOVICI, ECATERINA STRATU, IANOS COREȚCHI, VICTOR GHICAVII
Nitric oxide and some medicines 43

SIMONA NEGREȘ, CORNEL CHIRITA, CRISTINA ELENA ZBARCEA, EMIL ȘTEFĂNESCU
The study about pharmacotherapy with antibiotics in Romanian community pharmacy 47

NATALYA V. KRESYUN, VLADLENA V. GODOVAN, HANNA O. SON, TAMARA L. GODLEVSKA
Effects of niacin-oxyethylidendiphosphonato-germanate and alpha-lipoic acid upon diabet-induced oxidative stress in retina 52

CORNEL CHIRITA, ANCA ZANFIRESCU, CRISTINA DANIELA MARINECI, EMIL ȘTEFĂNESCU, CRISTINA ELENA ZBARCEA, OANA CRISTINA ȘEREMET, BRUNO ȘTEFAN VELESCU, SIMONA NEGREȘ, DRAGOS PAUL MIHAI
Pharmacological experimental research on the adverse effects of alprazolam+bromazepam association 57

NICOLAE BACINSCHI, AURELIA BACINSCHI, STELA BACINSCHI-GHEORGHITA
Oral antidiabetics: new approaches to type 2 diabetes 61

NICOLAE BACINSCHI, INA GUTU
Strategies for obtaining new antibiotics 68

SERGIU PARII	SERGIU PARII
Produse medicamentoase combinate în farmacoterapia afecțiunilor auriculare.....78	Combined drugs in pharmacotherapy of auricular diseases78
CORINA SCUTARI, VEACESLAV GONCIAR, NICOLAE PUȘCAȘ, SIMONA NEGREȘ, ELENA BODRUG, OLEG SCUTARI	CORINA SCUTARI, VEACESLAV GONCIAR, NICOLAE PUSCAS, SIMONA NEGRES, ELENA BODRUG, OLEG SCUTARI
Studiul acțiunii antimicrobiene a produselor vegetale (sanguiritrină, sanguirisal, uleiuri volatile de monardă și hiperforina de dietilamoniu).....88	The study of antimicrobial activity of vegetable products (sanguiritrine, sanguirisal, volatile oil of monarda and hyperforine dietilamonium).....88
CAROLINA CATCOV, INA POGONEA, VICTOR GHICAVÎ	CAROLINA CATCOV, INA POGONEA, VICTOR GHICAVII
Artropodele – o sursă bogată de medicamente93	Arthropods – a rich source of medicines93
ELENA BODRUG, VEACESLAV GONCIAR, CORINA SCUTARI	ELENA BODRUG, VEACESLAV GONCIAR, CORINA SCUTARI
Sistemul antioxidant în miocard în hepatita toxică experimentală sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei și asocierii lor.....97	Antioxidant system in the myocardium in experimental toxic hepatitis under the influence of enterosorption, oxygen-baric therapy and their association97
RODICA PEREDELUCU, VEACESLAV GONCIAR, CORINA SCUTARI, VASILE CAZACU	RODICA PEREDELUCU, VEACESLAV GONCIAR, CORINA SCUTARI, VASILE CAZACU
Proprietățile farmacologice ale alcaloizilor din rostopască 100	Pharmacological properties of alkaloids from <i>Chelidonium majus</i> 100
DIANA GURANDA, GHEORGHE GINCU	DIANA GURANDA, GHEORGHE GINCU
Vitaminele utilizate în tratamentul afecțiunilor hepatice la copii 106	Vitamins used in treatment of hepatic diseases in children 106
CORINA SCUTARI, VEACESLAV GONCIAR, ALEXANDRINA BEȘLIU, GEORGEL BACINSCHI	CORINA SCUTARI, VEACESLAV GONCIAR, ALEXANDRINA BESLIU, GEORGEL BACINSCHI
Interacțiunile farmacocinetice ale fitopreparatelor și medicamentelor 109	The pharmacokinetic interactions of medicinal herbs and drugs 109
VEACESLAV GONCIAR, CORINA SCUTARI, GEORGEL BACINSCHI, ALEXANDRINA BEȘLIU	VEACESLAV GONCIAR, CORINA SCUTARI, GEORGEL BACINSCHI, ALEXANDRINA BESLIU
Interacțiunile farmacodinamice ale fitopreparatelor și medicamentelor 117	The pharmacodynamic interactions of medicinal herbs and drugs 117
VEACESLAV GONCIAR, CORINA SCUTARI, GEORGEL BACINSCHI, ALEXANDRINA BEȘLIU	VEACESLAV GONCIAR, CORINA SCUTARI, GEORGEL BACINSCHI, ALEXANDRINA BESLIU
Interacțiunile dintre grepfrut și medicamente 127	The interactions of grapefruit and drugs..... 127
VASILE CAZACU, GEORGEL BACINSCHI	VASILE CAZACU, GEORGEL BACINSCHI
Clindamicina: aspecte de utilizare clinică..... 134	Clindamycin: aspects of clinical use 134
TEZE	THESIS
VLADIMIR REMIȘ, NATALIA PURICE	VLADIMIR REMIS, NATALIA PURICE
Studiu comparativ în elaborarea formelor farmaceutice cu conținut de substanțe medicamentoase antituberculoase ... 139	The comparative study of the antitubercular medicinal substances in the manufacturing of pharmaceutical forms... 139
MIHAI NECHIFOR, GABRIELA RUSU, DIANA CIUBOTARIU, CRISTINA GALEȘ	MIHAI NECHIFOR, GABRIELA RUSU, DIANA CIUBOTARIU, CRISTINA GALES
Cercetări asupra unor implicații ale receptorilor imidazolinici în activitatea sistemului nervos central..... 141	Researches on the implications of imidazolinic receptors in the activity of the central nervous system 141
CRISTINA MOGOȘAN	CRISTINA MOGOSAN
Probleme de siguranță pentru anumite tipuri de produse farmaceutice 142	Safety issues regarding some types of pharmaceuticals 142
Г.И. СТЕПАНЮК, А.И. КРАМАР, Н.И. ВОЛОЩУК, А.И. АЛЬЧУК	Г.И. СТЕПАНЮК, А.И. КРАМАР, Н.И. ВОЛОЩУК, А.И. АЛЬЧУК
Экспериментальное исследование механизмов антиноцицептивного действия 4-[4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил] бензойной кислоты..... 143	An experimental study of the mechanisms of antinociceptive action of 4-[4-oxo-4h-chinazolin-3-yl] benzoic acid 143
IN MEMORIAM	IN MEMORIAM
GRIGORE FRIPTULEAC	GRIGORE FRIPTULEAC
Activitatea rodnică a profesorului universitar Efim Muhin . 144	The fruitful activity of the professor Efim Muhin 144

CONFERINȚA COMUNITĂȚII
STATELOR INDEPENDENTE:
INTERSECȚII DE POLITICĂ, CERCETARE,
EDUCAȚIE ȘI PRACTICĂ ÎN DOMENIUL
ASISTENȚEI MEDICALE PRIMARE

23–24 octombrie 2018,
Universitatea Națională de Medicină, Kazahstan

Cadru

O abordare primară în domeniul sănătății a fost prezentată în anul 1978, în *Declarația de la Alma-Ata*. Patru decenii mai târziu, Declarația deține statutul iconic, deoarece a pledat nu numai pentru schimbări tehnice în ceea ce privește modul în care sunt furnizate serviciile de sănătate, ci și pentru o schimbare fundamentală în abordarea sănătății și a stării de bine, asociindu-le cu dezvoltarea socioeconomică. Principiile furnizării echitabile a serviciilor, participării comunității, dezvoltării forței de muncă în domeniul sănătății, utilizării adecvate a tehnologiei și colaborării multisectoriale au servit drept bază pentru reformele realizate în domeniul sănătății și au definit principiile generale ale asistenței medicale primare.

În acest an, la aniversarea celor 40 de ani ai *Declarației de la Alma-Ata*, specialiștii s-au reunit pentru a reinnoi angajamentul de a consolida asistența medicală primară, pentru a asigura acoperirea universală a sănătății și îndeplinirea *Obiectivelor de Dezvoltare Durabilă*. O conferință mondială a avut loc la 25-26 octombrie 2018 la Astana, în Republica Kazahstan. Delegațiile țărilor invitate la conferință au inclus miniștrii sănătății, educației și finanțelor, societatea civilă și partenerii-cheie, organizații internaționale. O declarație reinnoită, elaborată la Conferința de la Astana privind asistența medicală primară, va fi prezentată spre dezbateri și aprobare de către delegații țărilor participante.

În contextul acestui eveniment global și al etapei importante în dezvoltarea asistenței medicale primare, a fost prevăzută o preconferință științifică pentru regiunea europeană a OMS. Organizat la locul de naștere a asistenței medicale primare – orașul Alma-Ata (Almatî) – și găzduit de Universitatea

Națională de Medicină din Kazahstan, în parteneriat cu Ministerul Sănătății din Kazahstan și Centrul European pentru Sănătate Primară al OMS, acest eveniment și-a propus să exploreze legăturile dintre patru teme majore privind prestigiul și inovarea continuă a asistenței medicale primare: *politică, cercetare, educație și practică*, împărtășind dovezi și experiență în domeniul dat.

Domeniul preconferinței științifice

Preconferința științifică a pus accentul pe explorarea legăturilor dintre patru sfere de activitate adesea paralele, dar strâns legate între ele: politică, cercetare, educație și practică. În cadrul sesiunilor dedicate fiecărei teme vor fi abordate probleme majore privind prestigiul și competențele forței de muncă din domeniul sănătății, luarea deciziilor bazate pe dovezi și inovațiile în domeniul asistenței medicale primare.

Obiectivele conferinței

Obiectivele principale au fost următoarele:

1. Politică. A evidenția argumentele-cheie privind politicile actuale de asistență medicală primară, direcțiile strategice viitoare și impactul acestora asupra cercetării, educației și practicilor.

2. Cercetare. A împărtăși abordările inovatoare de cercetare și a discuta despre dinamica cercetării și politicii în raport cu excelența dovezilor în cercetare în domeniul asistenței medicale primare.

3. Educație. A explora progresele înregistrate în dezvoltarea și îmbunătățirea educației inițiale, în dezvoltarea continuă a profesioniștilor din domeniul asistenței medicale primare, care să fie orientate de la nevoile de politică și sănătate către o



forță de muncă competentă din domeniul asistenței medicale primare.

4. Practică. Schimb de informații privind transformările ce au loc în furnizarea serviciilor din conturile de primă importanță ale reformatorilor care oferă servicii, traducerea politicilor în practică.

Legături cu Conferința mondială privind asistența medicală primară

Preconferința științifică a abordat perspectiva practicienilor în domeniul asistenței medicale primare, a comunității educaționale și de cercetare, punând accentul pe asistența medicală primară ca agent furnizor de cunoștințe privind practica, politicile și investițiile continue în educație și cercetare în domeniul îngrijirii primare, în vederea creșterii prestigiului și excelenței asistenței medicale primare.



Participanți

Preconferința științifică a reunit un șir larg de participanți internaționali ce reprezintă factorii de decizie politică, comunitatea științifică, societatea civilă și profesioniștii din domeniul asistenței medicale primare, care efectuează în mod activ transformările în domeniu în comunitățile lor.

Participarea a fost posibilă prin înregistrarea deschisă pe site-ul conferinței. Toate părțile interesate au fost încurajate să participe. Profilul participanților a inclus:

- persoane oficiale din ministerele sănătății din țările regionale;
- autorități sanitare locale și regionale;
- cercetători și cadre universitare din universitățile medicale și școlile de sănătate publică;
- studenți la medicină, asistență medicală, din masterat și doctorat;
- profesioniști din domeniul sănătății de la diferite niveluri și tipuri de îngrijire;
- membri ai asociațiilor naționale profesionale și de pacienți;
- membri ai organizațiilor neguvernamentale, ai grupurilor de cercetare și grupurilor de interese speciale;
- reprezentanți ai organizațiilor internaționale, ai agențiilor ONU și ai organizațiilor bilaterale;
- medici, tineri și alte persoane interesate de căutarea excelenței în asistența medicală primară.

Conferința Mondială privind Asistența Medicală Primară s-a desfășurat în perioada 25-26 octombrie 2018 la Astana, Kazahstan. În continuare este publicată **Declarația de la Astana (2018)** în limbile rusă și engleză. Pentru mai multe detalii, vedeți: <http://www.who.int/primary-health/conference-phc/en/>

ГЛОБАЛЬНАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ПЕРВИЧНОЙ
МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ:
ОТ АЛМА-АТИНСКОЙ ДЕКЛАРАЦИИ К ВСЕОБЩЕМУ
ОХВАТУ УСЛУГАМИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И
ЦЕЛЯМ В ОБЛАСТИ УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ

Астана, Казахстан, 25 и 26 октября 2018 г.

Мы, главы государств и правительств, министры и представители государств и правительств¹, принимающие участие в Глобальной конференции по первичной медико-санитарной помощи: от Алма-Атинской декларации к всеобщему охвату услугами здравоохранения и Целям в области устойчивого развития, собравшиеся в Астане 25 и 26 октября 2018 г., вновь подтверждая обязательства, выраженные в смелой и дальновидной Алма-Атинской декларации 1978 г. и Повестке дня в области устойчивого развития на период до 2030 г., в стремлении к здоровью для всех настоящим принимаем следующую Декларацию.

¹ А также представители региональных организаций экономической интеграции.

Мы стремимся к миру, в котором:

Правительства и общества считают приоритетным вопросом, укрепляют и защищают здоровье и благополучие людей как на коллективном, так и на индивидуальном уровнях посредством надежных систем здравоохранения;

Первичная медико-санитарная помощь и услуги здравоохранения являются высококачественными, безопасными, всеобъемлющими, комплексными, доступными, имеющимися в наличии и приемлемыми по стоимости для каждого человека, где бы он ни находился, и предоставляются с состраданием, уважением и достоинством хорошо подготовленными, квалифицированными, мотивированными и приверженными своему делу специалистами здравоохранения;

Созданы благоприятные и способствующие здоровью условия, в которых люди и сообщества имеют права и возможности и участвуют в сохранении и укреплении своего здоровья и благополучия;

Партнеры и заинтересованные стороны действуют согласованно, оказывая эффективную поддержку национальным мерам политики, стратегиям и планам в области здравоохранения.

I

Мы решительно подтверждаем нашу приверженность фундаментальному праву каждого человека на обладание наивысшим достижимым

уровнем здоровья без каких-либо различий. Собравшись в сороковую годовщину проведения Алма-Атинской декларации, мы вновь заявляем о нашей приверженности всем ее ценностям и принципам, в частности, принципам справедливости и солидарности, и подчеркиваем важное значение здоровья для мира, безопасности и социально-экономического развития, а также их взаимозависимость

II

Мы убеждены, что укрепление первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) представляет собой наиболее всеохватный, эффективный и результативный подход к повышению уровня физического и психического здоровья людей, а также социального благополучия и что ПМСП является краеугольным камнем устойчивой системы здравоохранения, необходимой для достижения всеобщего охвата услугами здравоохранения (ВОУЗ) и связанных со здоровьем Целей в области устойчивого развития. Мы приветствуем созыв в 2019 г. заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций по вопросам ВОУЗ, чему настоящая Декларация будет способствовать. Каждый из нас будет продолжать работу для достижения ВОУЗ, с тем чтобы все люди имели равный доступ к качественной и эффективной медико-санитарной помощи, в которой они нуждаются, обеспечивая, чтобы пользование этими услугами не создавало для них финансовых трудностей.

III

Мы признаем, что, несмотря на заметные успехи, достигнутые за последние 40 лет, у людей во всех регионах мира остаются неудовлетворенные потребности в сфере здравоохранения. Сохранение здоровья для многих является трудной задачей, особенно для людей, проживающих в условиях бедности и уязвимости. Мы считаем неприемлемым с этической, политической, социальной и экономической точек зрения сохранение несправедливости в здравоохранении и неравенства в показателях здоровья.

Мы будем продолжать бороться с растущим бременем неинфекционных заболеваний,

которые ведут к ухудшению здоровья людей и преждевременной смертности в связи с употреблением табака, вредным употреблением алкоголя, нездоровыми формами поведения и образом жизни, а также с недостаточным уровнем физической активности и нездоровым рационом питания. Если мы не примем неотложные меры, мы по-прежнему будем терять жизни людей в результате войн, насилия, эпидемий, стихийных бедствий, воздействия изменения климата, экстремальных погодных явлений и других факторов окружающей среды на здоровье. Мы не должны упускать возможностей остановить вспышки заболеваний и глобальные угрозы здоровью, такие как устойчивость к противомикробным препаратам, которые распространяются за пределы государственных границ.

Услуги по укреплению здоровья, профилактике, лечению, реабилитации и паллиативной помощи должны быть доступны для всех. Мы обязаны спасти миллионы людей от бедности, особенно крайней бедности, вызванной непропорционально высокими расходами на услуги здравоохранения из собственных средств. Мы не можем более недооценивать важность укрепления здоровья и профилактики заболеваний и терпимо относиться к оказанию фрагментированной, небезопасной или низкокачественной медико-санитарной помощи. Мы должны решить проблему нехватки и неравномерного распределения кадров здравоохранения. Мы должны принять меры для решения проблемы растущей стоимости услуг здравоохранения, лекарственных средств и вакцин. Мы не можем допускать неэффективного расходования средств на здравоохранение.

Мы обязуемся:

IV

Принимать смелые политические решения в интересах здоровья во всех секторах

Мы вновь подтверждаем, что государства на всех уровнях играют главную роль и несут первоочередную ответственность за поощрение и защиту права каждого человека на обладание наивысшим достижимым уровнем здоровья. Мы будем способствовать многосекторальной деятельности и достижению ВОУЗ, взаимодействуя с соответствующими заинтересованными сторонами и наделяя сообщества правами и возможностями в интересах укрепления ПМСП. Мы будем принимать меры в отношении экономических, социальных и экологических детер-

минантов здоровья и стремиться к сокращению воздействия факторов риска посредством систематической реализации подхода, основанного на учете компонента здравоохранения во всех направлениях политики. Мы будем привлекать больше заинтересованных сторон к работе по достижению здоровья для всех, никого не оставляя без внимания, при этом регулируя и принимая меры в отношении конфликтов интересов, поощряя прозрачность и реализовывая принцип управления, основанный на широком участии. Мы будем стремиться предупреждать или смягчать конфликты, которые подрывают системы здравоохранения и сводят на нет успехи, достигнутые в сфере здравоохранения. Мы должны применять последовательные и всеохватные подходы к расширению ПМСП в качестве основополагающего элемента ВОУЗ в условиях чрезвычайных ситуаций, обеспечивая непрерывность оказания помощи и предоставления основных услуг здравоохранения в соответствии с гуманитарными принципами. Мы будем в надлежащем объеме предоставлять и выделять кадровые и прочие ресурсы для укрепления ПМСП. Мы приветствуем руководящую роль и пример правительств, которые продемонстрировали решительную поддержку ПМСП.

V

Выстраивать устойчивую первичную медико-санитарную помощь

ПМСП будет организована в соответствии с национальными законами, условиями и приоритетами. Мы будем укреплять системы здравоохранения посредством инвестиций в ПМСП. Мы будем расширять потенциал и инфраструктуру, необходимые для первичной медико-санитарной помощи, которая представляет собой точку первого контакта со службами здравоохранения, придавая при этом приоритетное значение важнейшим функциям в сфере общественного здравоохранения. Мы будем придавать приоритетное значение профилактике заболеваний и укреплению здоровья и стремиться к удовлетворению медико-санитарных потребностей всех людей на всем протяжении их жизни посредством организации комплексного оказания услуг по профилактике, укреплению здоровья, лечению, реабилитации и паллиативной помощи. В рамках ПМСП будет обеспечено предоставление широкого спектра услуг и видов помощи, включая, но не ограничиваясь перечисленным, вакцинацию; скрининг; профилактику, контроль и ведение неинфекционных и инфекционных заболеваний;

помощь и услуги, направленные на укрепление, сохранение и улучшение здоровья матерей, новорожденных, детей и подростков и психического, сексуального и репродуктивного здоровья². ПМСП также будет доступной, равноправной, безопасной, качественной, всеобъемлющей, эффективной, приемлемой, имеющейся в наличии и доступной по стоимости, позволяющей обеспечить непрерывное оказание комплексных услуг, ориентированных на потребности людей, с учетом гендерных различий. Мы будем стремиться избегать фрагментации и обеспечим наличие функциональной системы направления пациентов между первичным звеном и другими уровнями оказания помощи. Мы воспользуемся преимуществами устойчивой ПМСП, которая укрепит жизнестойкость системы здравоохранения и ее способность предупреждать и выявлять инфекционные болезни и вспышки и реагировать на них.

²Присоединяясь к консенсусу, делегация Соединенных Штатов Америки желает привлечь внимание к цели 8.25 Программы действий, содержащейся в докладе Международной конференции по народонаселению и развитию, где говорится, что «в любом случае аборт не следует поощрять как один из методов планирования семьи».

Успеху первичной медико-санитарной помощи будут способствовать:

Знания и создание потенциала. Мы будем применять знания, в том числе научные и традиционные, для усиления ПМСП, улучшения показателей здоровья и обеспечения доступа всех людей к надлежащей медико-санитарной помощи, оказываемой своевременно и на наиболее подходящем уровне, на основе уважения их прав, потребностей, достоинства и самостоятельности. Мы будем продолжать проводить научные исследования и обмениваться знаниями и опытом, укреплять потенциал и улучшать оказание услуг здравоохранения и медико-санитарной помощи.

Кадровые ресурсы здравоохранения. Мы обеспечим достойную работу и надлежащее вознаграждение для специалистов здравоохранения и других работников здравоохранения, работающих на уровне первичной медико-санитарной помощи, с тем чтобы они могли эффективно реагировать на медико-санитарные потребности людей в многопрофильном контексте. Мы будем продолжать инвестировать средства в образование, специальную подготовку, комплектование,

развитие, стимулирование и удержание трудовых ресурсов ПМСП с надлежащим сочетанием профессиональных навыков. Мы будем стремиться к удержанию и обеспечению наличия трудовых ресурсов ПМСП в сельских, удаленных и менее развитых районах. Мы заявляем, что международная миграция работников здравоохранения не должна негативно сказываться на возможности стран, особенно развивающихся стран, удовлетворять медико-санитарные потребности их населения.

Технология. Мы поддерживаем расширение и распространение доступа к различным услугам здравоохранения на основе использования качественных, безопасных, эффективных и доступных по стоимости лекарственных средств, в том числе, в соответствующих случаях, лекарственных средств народной медицины, вакцин, диагностических средств и других технологий. Мы будем способствовать обеспечению их доступности и их рациональному и безопасному использованию, а также защите личной информации. Благодаря прогрессу в области информационных систем мы сможем лучше собирать надлежащим образом дезагрегированные высококачественные данные и улучшать стабильность сбора и предоставления информации, эпиднадзор за болезнями, транспарентность, подотчетность и мониторинг эффективности систем здравоохранения. Мы будем использовать различные технологии для расширения доступа к медико-санитарной помощи, совершенствования услуг здравоохранения, повышения качества обслуживания и безопасности пациентов, а также для наращивания эффективности и улучшения координации медико-санитарной помощи. С помощью цифровых и других технологий мы обеспечим людям и сообществам возможность определять свои потребности в области здравоохранения, участвовать в планировании и предоставлении услуг и играть активную роль в поддержании своего собственного здоровья и благополучия.

Финансирование. Мы призываем все страны продолжать инвестировать средства в ПМСП для улучшения показателей здоровья. Мы будем устранять проявления неэффективности и несправедливости, из-за которых люди испытывают финансовые трудности в результате пользования услугами здравоохранения, путем лучшего распределения ресурсов для здравоохранения, адекватного финансирования первичной медико-санитарной помощи и обеспечения надлежащих систем возмещения расходов в целях расширения доступа и улучшения показателей здоровья.

Мы будем прилагать усилия для обеспечения финансовой устойчивости, эффективности и жизнестойкости национальных систем здравоохранения путем надлежащего распределения ресурсов для ПМСП с учетом национальных условий. Мы никого не оставим без внимания, включая тех, кто находится в нестабильных ситуациях и районах, затронутых конфликтами, путем обеспечения доступа к качественным услугам на уровне ПМСП в рамках непрерывного оказания медицинской помощи.

VI

Расширять права и возможности отдельных людей и сообществ

Мы поддерживаем привлечение отдельных людей, семей, сообществ и гражданского общества посредством обеспечения их участия в разработке и осуществлении мер политики и планов, оказывающих воздействие на здоровье. Мы будем способствовать обеспечению грамотности в вопросах здоровья и прилагать усилия для удовлетворения ожиданий отдельных людей и сообществ в отношении надежной информации по вопросам здоровья. Мы будем оказывать поддержку людям в приобретении знаний, навыков и ресурсов, необходимых для поддержания их здоровья или здоровья тех, о ком они заботятся, под руководством специалистов здравоохранения. Мы будем защищать и укреплять солидарность, этические принципы и права человека. Мы будем расширять участие сообществ и усиливать подотчетность государственного и частного секторов, с тем чтобы все больше людей могло жить более здоровой жизнью в благоприятных и способствующих укреплению здоровья условиях.

VII

Ориентировать поддержку, оказываемую заинтересованными сторонами, на национальные меры политики, стратегии и планы

Мы призываем все заинтересованные стороны – специалистов здравоохранения, научное сообщество, пациентов, гражданское общество, местных и международных партнеров, учреждения и фонды, частный сектор, конфессиональные организации и другие структуры – учитывать национальные меры политики, стратегии и планы в рамках всех секторов, в том числе путем применения подходов, ориентированных на потребности людей и учитывающих гендерные различия, и осуществлять совместные действия, направленные на формирование более надежной и устойчивой ПМСП на пути достижения ВОУЗ. Благодаря поддержке заинтересованных сторон страны смогут выделить для ПМСП достаточно кадровых, технологических, финансовых и информационных ресурсов. Претворяя в жизнь настоящую Декларацию, страны и заинтересованные стороны будут работать вместе в духе партнерства и эффективного сотрудничества в целях развития, обмениваясь знаниями и передовой практикой, на основе полного уважения национального суверенитета и прав человека.

• Мы будем действовать в соответствии с настоящей Декларацией в духе солидарности и сотрудничества между правительствами, Всемирной организацией здравоохранения, Детским фондом Организации Объединенных Наций и всеми другими заинтересованными сторонами.

• Мы призываем всех людей, страны и организации поддержать это движение.

• Страны будут проводить периодический обзор осуществления настоящей Декларации в сотрудничестве с заинтересованными сторонами.

• Вместе мы сможем обеспечить здоровье и благополучие для всех, никого не оставляя без внимания.

GLOBAL CONFERENCE
ON PRIMARY HEALTH CARE
FROM ALMA-ATA TOWARDS
UNIVERSAL HEALTH COVERAGE AND
THE SUSTAINABLE DEVELOPMENT GOALS

Astana, Kazakhstan, 25 and 26 October 2018

We, Heads of State and Government, ministers and representatives of States and Governments¹, participating in the Global Conference on Primary Health Care: From Alma-Ata towards universal health coverage and the Sustainable Development Goals, meeting in Astana on 25 and 26 October 2018, reaffirming the commitments expressed in the ambitious and visionary Declaration of Alma-Ata of 1978 and the 2030 Agenda for Sustainable Development, in pursuit of Health for All, hereby make the following Declaration.

¹As well as representatives of regional economic integration organizations.

We envision

Governments and societies that prioritize, promote and protect people's health and well-being, at both population and individual levels, through strong health systems;

Primary health care and health services that are high quality, safe, comprehensive, integrated, accessible, available and affordable for everyone and everywhere, provided with compassion, respect and dignity by health professionals who are well-trained, skilled, motivated and committed;

Enabling and health-conducive environments in which individuals and communities are empowered and engaged in maintaining and enhancing their health and well-being;

Partners and stakeholders aligned in providing effective support to national health policies, strategies and plans.

I

We strongly affirm our commitment to the fundamental right of every human being to the enjoyment of the highest attainable standard of health without distinction of any kind. Convening on the fortieth anniversary of the Declaration of Alma-Ata, we reaffirm our commitment to all its values and principles, in particular to justice and solidarity, and we underline the importance of health for peace, security and socioeconomic development, and their interdependence.

II

We are convinced that strengthening primary health care (PHC) is the most inclusive, effective and efficient approach to enhance people's physical and mental health, as well as social well-being, and that PHC is a cornerstone of a sustainable health system for universal health coverage (UHC) and health-related Sustainable Development Goals. We welcome the convening in 2019 of the United Nations General Assembly high-level meeting on UHC, to which this Declaration will contribute. We will each pursue our paths to achieving UHC so that all people have equitable access to the quality and effective health care they need, ensuring that the use of these services does not expose them to financial hardship.

III

We acknowledge that in spite of remarkable progress over the last 40 years, people in all parts of the world still have unaddressed health needs. Remaining healthy is challenging for many people, particularly the poor and people in vulnerable situations. We find it ethically, politically, socially and economically unacceptable that inequity in health and disparities in health outcomes persist.

We will continue to address the growing burden of non-communicable diseases, which lead to poor health and premature deaths due to tobacco use, the harmful use of alcohol, unhealthy lifestyles and behaviors, and insufficient physical activity and unhealthy diets. Unless we act immediately, we will continue to lose lives prematurely because of wars, violence, epidemics, natural disasters, the health impacts of climate change and extreme weather events and other environmental factors. We must not lose opportunities to halt disease outbreaks and global health threats such as antimicrobial resistance that spread beyond countries' boundaries.

Promotive, preventive, curative, rehabilitative services and palliative care must be accessible to all. We must save millions of people from poverty, particularly extreme poverty, caused by disproportionate out-of-pocket spending on health. We can no longer underemphasize the crucial importance of health promotion and disease prevention, nor tolerate fragmented, unsafe or poor-quality care.

We must address the shortage and uneven distribution of health workers. We must act on the growing costs of health care and medicines and vaccines. We cannot afford waste in health care spending due to inefficiency.

We commit to:

IV

Make bold political choices for health across all sectors

We reaffirm the primary role and responsibility of Governments at all levels in promoting and protecting the right of everyone to the enjoyment of the highest attainable standard of health. We will promote multisectoral action and UHC, engaging relevant stakeholders and empowering local communities to strengthen PHC. We will address economic, social and environmental determinants of health and aim to reduce risk factors by mainstreaming a Health in All Policies approach. We will involve more stakeholders in the achievement of Health for All, leaving no one behind, while addressing and managing conflicts of interest, promoting transparency and implementing participatory governance. We will strive to avoid or mitigate conflicts that undermine health systems and roll back health gains. We must use coherent and inclusive approaches to expand PHC as a pillar of UHC in emergencies, ensuring the continuum of care and the provision of essential health services in line with humanitarian principles. We will appropriately provide and allocate human and other resources to strengthen PHC. We applaud the leadership and example of Governments who have demonstrated strong support for PHC.

V

Build sustainable primary health care

PHC will be implemented in accordance with national legislation, contexts and priorities. We will strengthen health systems by investing in PHC. We will enhance capacity and infrastructure for primary care – the first contact with health services – prioritizing essential public health functions. We will prioritize disease prevention and health promotion and will aim to meet all people's health needs across the life course through comprehensive preventive, promotive, curative, rehabilitative services and palliative care. PHC will provide a comprehensive range of services and care, including but not limited to vaccination; screenings; prevention, control and management of non-communicable and communicable diseases; care and services that promote, maintain and improve maternal, newborn, child and

adolescent health; and mental health and sexual and reproductive health². PHC will also be accessible, equitable, safe, of high quality, comprehensive, efficient, acceptable, available and affordable, and will deliver continuous, integrated services that are people-centred and gender-sensitive. We will strive to avoid fragmentation and ensure a functional referral system between primary and other levels of care. We will benefit from sustainable PHC that enhances health systems' resilience to prevent, detect and respond to infectious diseases and outbreaks.

²In joining consensus, the delegation of the United States of America wishes to draw attention to objective 8.25 of the Programme of Action of the Report of the International Conference on Population and Development, which states, "in no case should abortion be promoted as a method of family planning".

The success of primary health care will be driven by:

Knowledge and capacity building. We will apply knowledge, including scientific as well as traditional knowledge, to strengthen PHC, improve health outcomes and ensure access for all people to the right care at the right time and at the most appropriate level of care, respecting their rights, needs, dignity and autonomy. We will continue to research and share knowledge and experience, build capacity and improve the delivery of health services and care.

Human resources for health. We will create decent work and appropriate compensation for health professionals and other health personnel working at the primary health care level to respond effectively to people's health needs in a multidisciplinary context. We will continue to invest in the education, training, recruitment, development, motivation and retention of the PHC workforce, with an appropriate skill mix. We will strive for the retention and availability of the PHC workforce in rural, remote and less developed areas. We assert that the international migration of health personnel should not undermine countries', particularly developing countries', ability to meet the health needs of their populations.

Technology. We support broadening and extending access to a range of health care services through the use of high-quality, safe, effective and affordable medicines, including, as appropriate, traditional medicines, vaccines, diagnostics and other technologies. We will promote their accessibility and their rational and safe use and the protection of personal data. Through advances in information systems, we will be better able to collect appropriately disaggregated, high-quality data and to

improve information continuity, disease surveillance, transparency, accountability and monitoring of health system performance. We will use a variety of technologies to improve access to health care, enrich health service delivery, improve the quality of service and patient safety, and increase the efficiency and coordination of care. Through digital and other technologies, we will enable individuals and communities to identify their health needs, participate in the planning and delivery of services and play an active role in maintaining their own health and well-being.

Financing. We call on all countries to continue to invest in PHC to improve health outcomes. We will address the inefficiencies and inequities that expose people to financial hardship resulting from their use of health services by ensuring better allocation of resources for health, adequate financing of primary health care and appropriate reimbursement systems in order to improve access and achieve better health outcomes. We will work towards the financial sustainability, efficiency and resilience of national health systems, appropriately allocating resources to PHC based on national context. We will leave no one behind, including those in fragile situations and conflict-affected areas, by providing access to quality PHC services across the continuum of care

VI

Empower individuals and communities

We support the involvement of individuals, families, communities and civil society through their participation in the development and implementation of policies and plans that have an impact on health. We will promote health literacy and work to satisfy the expectations of individuals and communities for reliable information about health. We will support people in acquiring the knowledge, skills and resources needed to maintain their health or

the health of those for whom they care, guided by health professionals. We will protect and promote solidarity, ethics and human rights. We will increase community ownership and contribute to the accountability of the public and private sectors for more people to live healthier lives in enabling and health-conducive environments.

VII

Align stakeholder support to national policies, strategies and plans

We call on all stakeholders – health professionals, academia, patients, civil society, local and international partners, agencies and funds, the private sector, faith-based organizations and others – to align with national policies, strategies and plans across all sectors, including through people-centred, gender-sensitive approaches, and to take joint actions to build stronger and sustainable PHC towards achieving UHC. Stakeholder support can assist countries to direct sufficient human, technological, financial and information resources to PHC. In implementing this Declaration, countries and stakeholders will work together in a spirit of partnership and effective development cooperation, sharing knowledge and good practices while fully respecting national sovereignty and human rights.

• We will act on this Declaration in solidarity and coordination between Governments, the World Health Organization, the United Nations Children’s Fund and all other stakeholders.

• All people, countries and organizations are encouraged to support this movement.

• Countries will periodically review the implementation of this Declaration, in cooperation with stakeholders.

• Together we can and will achieve health and well-being for all, leaving no one behind.

CONSTANTIN EȚCO –
UN DESTIN ÎMPLINIT



„Personalitatea este un dar. Darul de a-ți transforma numele într-o formulă magică.”

(Lucian Blaga)

La 19 decembrie 2017, a plecat fulgerător dintre noi **Constantin Ețco**, personalitate marcantă de talie internațională.

Nu întrebăm și nu ne supărăm pe Domnul atunci când decide să ia alături, sus, în Ceruri, pe cineva dintre noi. Rațiunea divină își are legile sale și rămâne să le acceptăm așa cum sunt. Și totuși, plecarea dintre noi a celui care a fost „Omul acțiunii”, Constantin Ețco, primul discipol al lui Nicolae Testemițanu, a lăsat în urmă un gol imens, greu de acoperit de generațiile actuale...

În noaptea de Sfântul Nicolae, după ce a împărțit cu grijă cadourile nepoțelilor, Dumnezeu a trimis după el o rază de lumină, pe care ușor, ca un fulg de nea, s-a ridicat spre nemurire. A plecat către Cel-de-Sus încărcat de daruri și ofrande, asemeni Sf. Nicolae, însoțit de un întreg alai de fapte bune și frumoase, pe care le-a realizat pe parcursul vieții. A avut o inimă atât de mare, încât în ea au încăput toți cei care aveau vreo suferință, nedreptăți de boală și destin. Pentru toți, din toate colțurile țării, vindecarea și ajutorul avea un singur nume: Constantin Ețco.

Filosofia vieții sale se baza pe un tezaur de înțelepciune milenară și valori morale moștenite de la părinții săi și completate cu strălucitoare diamante: învățămintele și povețele redutabililor săi dascăli, grație cărora a descoperit nu doar arta de a tămădui, ci și pe cea de

a trăi. A trăi cu demnitate a fost virtutea lui Constantin Ețco, cel pentru care a fi o adevărată personalitate însemna să reprezinți, mai întâi de toate, o valoare morală, căci valorile, odată nesocotite, fac cu neputință transformarea oricărei realizări în energie eternă. A cunoscut viața în toate aspectele ei, înfruntând cu semeție toate obstacolele apărute în cale. Evoluția precipitată a evenimentelor postbelice a făcut ca sute de familii de basarabeni să treacă printr-un adevărat calvar. Nu a fost ocolită de excesul de zel al noilor autorități sovietice nici familia Ețco: la vârsta de trei anișori, micul Costel a rămas doar cu mama. Mai apoi, realitățile dramatice din acele timpuri au determinat o cotitură radicală în opțiunile și prioritățile tânărului Constantin.

Sensibil la necesitățile, durerile și bucuriile neamului său, el hotărăște să se consacre medicinei. Un prim pas în cariera profesională l-au constituit studiile la Școala medicală din or. Tiraspol, pe care o absolveste cu succes în anul 1961. În anii serviciului militar, activează în calitate de felcer în unitățile dislocate la Batumi (1962-1964). Prin puterea sa neobișnuită de a-și realiza scopurile, el reușește să-și vadă visul împlinit: în 1965 devine student la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău. În 1971 absolveste cu mențiune medicina și este angajat în calitate de asistent la Catedra de igienă socială și organizarea ocrotirii sănătății, șef al catedrei fiind legendarul Nicolae Testemițanu, Constantin Ețco devenind ulterior primul lui doctorand. În unul dintre interviurile sale, se destăinuia cu mândrie: „Am fost primul doctorand al lui N. Testemițanu, de aceea m-a dădăcit, în adevăratul sens al cuvântului, mai ceva ca un tată. Știind că mă trag mai mult spre medicina practică, îndeosebi spre cea legată de pediatrie, de copii, m-a convins să-mi urmez drumul în viață anume așa cum am și făcut-o, de altfel, datorită Domniei sale. Îi plăcea să mă povățuiască, și nu numai pe mine: «lubiți-vă neamul, din sânul căruia v-ați ridicat. Numai așa veți putea iubi cu adevărat pe ceilalți»” (Revista *Făclia*, nr. 27-28 din 20 iulie 2018. *Urmele unui Titan de la Horodiște*, autor Ion Ețco, profesor, Săseni, Călărași).

Profesorul Constantin Ețco a muncit cu dăruire toată viața în alma mater – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*, fiind cunoscut ca un actor activ al formării și dezvoltării acestei instituții publice și un mare patriot. A fost devotat pe deplin domeniului profesional, devenind pe parcursul anilor specialist notoriu în sănătate publică, economie, management și psihopedagogie în medicină și savant de talie internațională.

Expunem în continuare reperele principale ale activității profesorului Constantin Ețco:

- asistent (1971), lector superior, fondator (1976) și șef al cursului *Dreptul în Medicină*, conferențiar universitar, profesor universitar al Catedrei de igienă socială și organizarea ocrotirii sănătății (actualmente Catedra de medicină socială și management sanitar *Nicolae Testemițanu*) și al Școlii de Management în Sănătate Publică, fondator (1997) și șef al catedrei de economie, management și psihopedagogie în medicină (1997-2017);
- președinte al Comitetului Sindical al studenților (1966-1970) și al colaboratorilor (1986-1990) USMF *Nicolae Testemițanu*;
- susținerea tezei de doctor în medicină *Aspecte medico-sociale ale mortalității infantile prin pneumonie la copiii din localitățile rurale* (Moscova, 1979);
- membru al Consiliului Științific (1986-2012) și al Senatului (1995-2013) USMF *Nicolae Testemițanu*;
- vicedecan al Facultății *Medicină Generală* (1990-1993);
- susținerea tezei de doctor habilitat în medicină *Condițiile, modul de viață și sănătatea copiilor din localitățile rurale dens populate* (Moscova, 1992);
- fondator (1993) și decan la studiile postuniversitare (internatură, secundariat clinic, rezidențiat, masterat, doctorantură și postdoctorantură) (1993-1995);
- membru al Asociației din SUA a profesorilor universitari de pregătire a administratorilor în ocrotirea sănătății (1994-2017);
- decan de masterat, doctorantură și postdoctorantură (1995-2000);
- vicepreședinte al Ligii medicilor din Republica Moldova (1998-2017);
- fondator (2000) și președinte al Asociației Republicane *Economie, Management și Psihologie în Medicină*, vicepreședinte al Asociației *Sănătate Publică și Management Sanitar* (2000-2017);
- șef secție *Medicină și farmacie* (consultant) a Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare al Republicii Moldova (CNAA, 2000-2017);
- membru al colegiilor de redacție ale revistelor științifico-practice *Curierul medical*, *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*, *Sănătate publică* – edițiile din România și Ucraina (2000-2017);
- membru al Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății (2001-2012);
- membru al Comisiei de Atestare în Sănătate Publică și Management (2001-2017);
- fondator (2003) și redactor-șef al revistei *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, categoria B (2003-2017);

- membru al Consiliului de administrare la Școala de Management în Sănătate Publică (2005-2015);
 - specialist principal în Management al Ministerului Sănătății (2006-2009);
 - membru și consultant al Consiliului de administrare al Companiei Naționale de Asigurări Obligatorii în Medicină (2007-2017);
 - președinte și membru al Seminarului științific de profil *Medicină Socială și Management* (2007-2017);
 - membru al Asociației Latine de Analiză a Sistemului de Sănătate (ALASS, 2007-2017);
 - academician al Academiei Internaționale *Noosfera – Dezvoltare durabilă* (1999), academician al Academiei Internaționale de Management și Informatică pe lângă ONU (2004), membru al Academiei de Studii Înalte, Iași, România (2008);
 - Om de onoare al raionului Călărași (1995) și al satului Horodiște (2016);
 - deținător al Insignei *Veteran al muncii* (1998), al Medaliei *Dimitrie Cantemir* și al Medaliei *Nicolae Testemițanu* (2011);
 - deținător al Ordinului *Gloria Muncii* (2012);
 - laureat al Premiului *Savantul Anului* al Academiei de Științe a Moldovei (2008, 2011), laureat al Galei Premiilor în Sănătate pentru *Întreaga Carieră Medicală* (2012) și deținător al Diplomelor Guvernului, gr. I (2011, 2016);
 - laureat al Premiului Național al Republicii Moldova (2016);
 - îndrumător (conducător sau consultant) al 40 de teze de doctor și doctor habilitat în științe medicale, ce confirmă cu certitudine că a fost creată o adevărată "Școală a lui C. Ețco";
 - a prezentat mai mult de 100 de comunicări științifice la foruri naționale și internaționale;
 - a publicat 750 de lucrări științifice și a editat 34 de monografii și 80 de manuale, compendii, ghiduri, suporturi de curs pentru medici și studenți, inclusiv **manualul *Management în sistemul de sănătate*** (2006, 864 p.), devenit „cartea vieții” lui.
- Această operă a constituit o sinteză a activității sale în domeniu, însă accentul principal a fost pus pe disciplina *Management*, care la moment practic nu se cunoștea și nu era aplicată în sistemul de sănătate, dar nici în țară în general. Prestigioasa operă pusă în circuitul științifico-practic de către profesorul Constantin Ețco a fost înalt apreciată de specialiști notorii în domeniu, de colegii de breaslă și în literatura de specialitate.
- La lansarea cărții *Management în sistemul de sănătate*, academicianul Ion Ababii, pe atunci Ministru al Sănătății și Protecției Sociale, sublinia: „Ținând cont de imperativele timpului, de necesitatea pregătirii

viitorilor specialiști pentru sistemul de sănătate din republică la nivelul cerințelor contemporane, de necesitatea integrării în spațiul educațional european, sunt necesare noi forme și metode de organizare, conducere și gestionare a instituțiilor medicale. Sub acest aspect, un rol deosebit îi revine managementului. Cunoștințele în domeniul managementului sunt absolut necesare magiștrilor și rezidenților, organizatorilor ocrotirii sănătății, conducătorilor instituțiilor medicale și altor persoane interesate. Din acest punct de vedere, manualul *Management în sistemul de sănătate*, care este rezultatul muncii îndelungate a unei echipe de profesioniști în frunte cu doctorul habilitat în medicină, profesorul universitar Constantin Ețco, specialist notoriu în domeniu, e necesar și bine-venit”.

„Noi, chirurgii – menționează academicianul Gheorghe Ghidirim – nu suntem prea familiarizați cu problemele managementului, dar, deschizând cartea *Management în sistemul de sănătate*, am avut o satisfacție deosebită. Autorii, sub conducerea dlui profesor Constantin Ețco, ne învață cum să gestionăm mai bine cele patru tipuri de resurse de care dispunem: resurse umane, materiale, finanțe și timp. Astfel, această «enciclopedie managerială» e la fel de utilă în conducerea statului, a ministerelor, a spitalelor, precum și pentru familie, deoarece aici poți găsi unele sfaturi bune și în acest domeniu”.

Gheorghe Russu, directorul Companiei Naționale de Asigurări în Medicină, referindu-se la această carte, sublinia că „ea este Biblia conducătorului, a lucrătorului medical; pentru că medicul este și el un manager care trebuie să-și organizeze munca. Era clar că lucrătorii medicali, conducătorii noștri, în condițiile în care într-o noapte au trecut de la medicina bugetară la medicina prin asigurări aveau nevoie de un așa manual, care ar fi dat răspunsuri necesităților apărute”.

„Un medic care se respectă pe sine trebuie neapărat să cunoască economia sănătății și managementul medical, el trebuie să se orienteze, să analizeze activitatea sa curentă și de perspectivă și să-și calculeze prompt activitatea sa. Manualul oferă cunoștințe teoretice și practice valoroase atât pentru studenți, la nivel universitar, cât și pentru rezidenți, magiștri, doctoranzi, asistenți, la nivel postuniversitar. La fel de importantă este pregătirea pentru știința universitară a doctoranzilor, magiștrilor și profesorilor în domeniul psihopedagogiei învățământului superior. Autorul C. Ețco este o figură excelentă în pedagogia medicală, un organizator excepțional al ocrotirii sănătății, un îndrumător de valoare al managerilor în medicină”, confirmă specialistul în sănătate publică și organizarea ocrotirii sănătății, conferențiarul universitar Ion Onceanu.

Dumitru Tintiuc, șeful Catedrei de sănătate publică și management a IP USMF N. Testemițanu, a subliniat că „editarea acestei cărți capitale are o importanță primordială în etapa actuală, deoarece reformele care se efectuează în sistemul de sănătate necesită un suport teoretic foarte puternic, pentru a aplica în practică cele mai avansate tehnologii din domeniu. Iar lansarea acesteia la 20 septembrie 2006 este o zi memorială, închinată mult stimatului și iubitului profesor Nicolae Testemițanu, este o încoronare a lucrului pe care l-au efectuat savanții noștri, predecesorii în domeniul managementului. În manualul său, C. Ețco a utilizat cele mai frumoase rezultate obținute de acești predecesori, îmbogățindu-le cu materiale și direcții noi”.

Boris Golovin, pe atunci Viceministru al Sănătății și Protecției Sociale, a menționat că „restructurarea sistemului de sănătate publică, a instituțiilor din cadrul lui, poate fi efectuată și implementată numai prin formarea și dezvoltarea capacităților manageriale ale conducătorilor de rang inferior, mediu și superior din cadrul acestor instituții, precum și ale tuturor lucrătorilor din sistemul de sănătate publică. Incluziunea disciplinei *Management* în cadrul pregătirii universitare și postuniversitare a medicilor începând cu anul 1997, când s-a fondat Catedra de economie, management și psihopedagogie în medicină, a fost o cerință a vremii, a schimbărilor sociale, economice și politice din țară. Munca depusă de colaboratorii acestei catedre sub conducerea profesorului C. Ețco în elaborarea planului de studii, în căutarea tematicii adecvate timpului și sistemului de sănătate, în formarea standardelor de pregătire a medicilor, în domeniul managementului este încununată astăzi de editarea manualului *Management în sistemul de sănătate* – lucrare fundamentală care este, de fapt, un tratat ce cuprinde majoritatea domeniilor de aplicare a managementului”.

Oleg Lozan, directorul Școlii de Management în Sănătate Publică, confirmă că „lucrarea *Management în sistemul de sănătate*, fiind prima lucrare editată în Moldova în acest domeniu, este utilizată în procesul de instruire a audiențelor Școlii de Management în Sănătate Publică în calitate de tratat, sursă principală la disciplina *Management* și este înalt apreciată de ei prin faptul că conținutul ei include practic toate compartimentele managementului, ele fiind totodată adaptate la necesitățile practice ale sistemului național de sănătate”.

Profesorul universitar al Universității de Stat din Moldova, Mihai Patraș, consideră că „opera analizată este una de pionierat pentru spațiul nostru, în felul său unică și reprezintă un important eveniment științifico-didactic. Autorii ei merită cea mai înaltă apreciere posibilă”. În opinia sa, „deprinderile mana-

geriale sunt foarte specifice și destul de complicate, ele nefiind pe puțină oricui, de aceea procesul de însușire a lor nu poate decurge rapid de la sine. Ele trebuie formate metodic, cu insistență, conform unei programe logice, integre, bine încheiate. Acestor cerințe și corespunde întocmai opera avizată, care reprezintă rodul muncii multianuale a unui grup de profesioniști, avându-l ca top-manager pe ilustrul pedagog, om de știință și manager în domeniu, Constantin Ețco, membru corespondent al Academiei Internaționale de Management. Lucrarea este destinată nu doar studenților din cadrul specialității *Sănătate publică și management*, dar și miilor de manageri din medicină (șefi de spitale, de subdiviziuni ale acestora, conducători ai diferitelor centre de învățământ și de cercetate din domeniul medicinei etc.), care au absolvit studii superioare sau medii speciale mai înainte, conform altor programe de învățământ. De asemenea, aceasta poate fi utilă și managerilor din orice domenii (diferite decât medicina).” (Academia de Studii Economice din Moldova. *Revista Economică*, nr. 4, 2007)

Conform afirmațiilor mai multor specialiști, lucrarea *Management în sistemul de sănătate* este o „carte a cărților” în domeniul de stringentă importanță pentru noi toți – al științelor de sănătate publică și management, dar ar trebui să devină carte de căpătâi pentru orice conducător, indiferent în ce domeniu activează. Un îndrumar – carte de căpătâi – ce a întrunit între copertele sale toată practica și înțelepciunea mondială, disecată cu abilitate și minuțiozitate de cel care a făurit-o cu un singur scop: *să fie de folos oamenilor, societății*. În context, profesorul Constantin Ețco avea un crez al său, de fapt un îndemn optimist pentru noi toți, contemporanii lui: „Dacă, în virtutea vieții, nu putem șterge trecutul, cu siguranță putem schimba viitorul. Să nu-i lăsăm pe alții s-o facă în locul nostru”.

Ultima publicație-capodoperă a profesorului Constantin Ețco a fost dedicată mentorului său Nicolae Testemițanu: ***Nicolae Testemițanu – nume devenit simbol*** (2017, 544 p.).

„Este bine-venită și laudabilă inițiativa profesorului Constantin Ețco de a aduna într-o culegere materialul informativ în anul 2017, declarat de Guvernul Republicii Moldova *Anul Nicolae Testemițanu*. În această lucrare, domnul profesor Constantin Ețco și-a pus drept scop să colecteze, în măsura posibilităților, articole despre viața și activitatea lui Nicolae Testemițanu, publicate de colegii lui de facultate și de serviciu, de prieteni, precum și de personalități din politică, știință, cultură și artă. Este o intenție nobilă, deoarece personalitatea Marelui savant și patriot N. Testemițanu este una absolut deosebită, care merită

să fie omagiată iar și iar”, susține Gheorghe Baciuc, profesor universitar.

În ziarul *Medicus* (nr. 11-12, anul 2017) se menționează: „O punte între viață și nemurire și-a creat regretatul profesor Constantin Ețco prin această valoroasă carte. Însuși autorul a recunoscut că a scrie sau a vorbi despre Nicolae Testemițanu este pe cât de greu, pe atât de ușor: ușor, deoarece l-a avut mereu atât ca dascăl, cât și ca model; greu, fiindcă a fost o persoană extraordinară și nu era simplu de găsit cuvintele potrivite pentru a reda caracterul marelui învățător și om de stat”. C. Ețco „s-a mândrit că a avut ocazia să învețe de la acest titan al medicinei și, ulterior, să-și împărtășească cunoștințele cu zeci de tinere generații de mediciniști. N. Testemițanu, după cum subliniază autorul, a fost și rămâne un exponent de valoare al progresului și al spiritului poporului, al ilustrilor înaintași ai neamului, care au lăsat o amprentă adâncă în istoria medicinei autohtone și în cultura națională”. Un interes sporit trezește „stenograma ședinței Biroului Comitetului Central al Partidului Comunist al RSSM și uimește rezistența lui la atâta umilință din partea așa-zisilor «demnitari», dar și spre mare regret a unor colegi și subalterni, care la acel moment l-au defăimat nefondat, urmărind scopuri meschine. Acest fapt s-a soldat cu destituirea, pe nedrept, din postul de ministru al ocrotirii sănătății. Peste ani, Domnia Sa a rămas un «luptător onest, martir suprem al adevărului». Această lucrare va rămâne ca un testament și un îndemn la demnitate pentru posteritate, în special pentru studenții și absolvenții Alma Mater, care vor păstra vie amintirea și chipul luminos al ilustrului medic și savant, precum și faptele curajoase ale eminentului strateg al medicinei naționale – Nicolae Testemițanu.

Ironia sorții a fost ca publicația dedicată mentorului său să fie ultima în palmaresul primului său ucenic, profesorul Constantin Ețco, care a plecat în eternitate cu misiunea îndeplinită, nereușind să se bucure binemeritat de aprecierile cititorilor”.

Dar lumina satului său natal, Horodiște, îl va încălzi și în mormânt. „A fost mereu legat de țărâna străbună, de patrie. Oriunde s-ar fi aflat, revenea cu dor și dragoste la Horodiștea natală, unde se alimenta cu seve și energii proaspete. Ele i-au dat puteri de a realiza o operă nemuritoare a faptelor bune și ajutorării celor necăjiți și îndurerați, lucruri care, cu siguranță, nu numai că au înnobilit spiritualitatea de la noi, dar au și lăsat urme adânci în conștiința celor care l-au cunoscut. Drept răsplătă pentru ele, a primit în dar de la Dumnezeu unul din cele mai frumoase destine, destine împlinite, în care se prefigurează sufletul veșnic al neamului, care va supraviețui în veșnicie”, conchide profesorul Ion Ețco în revista *Făclia*.



Consiliul Național pentru Acreditare și Atestare din Republica Moldova, 2013

Răsfoind cartea lui Tudor Țopa *Omul acțiunii*, editată către jubileul celor 70 de ani ai profesorului C. Ețco, găsim în prefața *Un destin împlinit* o apreciere la justa valoare a personalității acestuia dată de academicianul Vasile Anestiade, cavaler al Ordinului Republicii: „În cei 23 de ani cât m-am aflat în postura de rector al Institutului (azi Universitatea) de Stat de Medicină și Farmacie din Chișinău, am semnat mii de diplome, dând foaie de drum în viață unui număr impunător de specialiști, adevărați magi în halate albe, devotați cu trup și suflet jurământului lui Hippocrates. Ei ne fac astăzi faimă binemeritată în țară și peste hotare. Mulți dintre ei au format și făurit, pe parcursul anilor, dinastii întregi de medici erudiți, au fortificat și înmulțit cohorta savanților cu renume din acest domeniu de primă necesitate. Unii au revenit la Alma Mater în calitate de profesori, preluând cu demnitate ștabela premergătorilor lor. Printre aceștia se numără și Constantin Ețco, șeful Catedrei de economie, management și psihopedagogie în medicină, specialist de primă necesitate în ramură, doctor habilitat, profesor universitar, care a crescut sub ochii mei și cu care am colaborat împreună vreme îndelungată. Mă bucură sincer realizările Domniei Sale. Despre persoane de talia lui merită să se toarne filme, să se scrie cărți. În preajma celor 70 de ani din ziua nașterii ilustrului medic, publicistul Tudor Țopa i-a dedicat acest volum impunător de

proză documentară, care, vorbind în particular despre profesorul și savantul Constantin Ețco, la general reflectă, de fapt, treptele dezvoltării forjeriei noastre de cadre medicale în urcuș, istoria zbuciumată, dar glorioasă, a unui popor întreg. Vă îndemn să citiți cu luare aminte, filă după filă, cartea de față: truda unui salahor vestit al literelor și activitatea unui salahor de frunte al medicinei”.

Ne alăturăm spuselor lui Tudor Rusu, Liviu Belăi, Tudor Țopa, Viorel Prisăcaru, Ioan Caliniuc (ziarul *Făclia*, nr. 48 din 27 decembrie 2017): „Ne exprimăm imensa durere a pierderii Omului Constantin Ețco. Am pierdut nu doar un talentat organizator al ocrotirii sănătății, care în două rânduri a candidat la funcția de ministru, nu numai un cercetător științific de talie internațională, dar și un om de viață. Ne va lipsi mult și pentru totdeauna”.

Să-i păstrăm memoria pentru prezentul nostru și viitorul generațiilor.

**Colegiul de redacție al revistei *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*,
Asociația Obștească *Economie, Management și Psihologie în Medicină*,
discipoli, colegi, prieteni și persoane apropiate**

CONSTANTIN EȚCO.
„NICOLAE TESTEMIȚANU -
NUME DEVENIT SIMBOL”

(90 de ani de la naștere), Chișinău, 2017, 544 pag.

**”Omul trebuie să rămână om,
indiferent de felul în care se schimbă circumstanțele”**

(Nicolae Testemițanu)

În această lucrare este reflectată activitatea multilaterală a ilustrului medic și organizator al ocrotirii sănătății Nicolae Testemițanu, iscusit pedagog și savant, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician.

Cartea descrie activitatea marelui patriot Nicolae Testemițanu, participarea lui la traducerea în viață a principiilor noi de organizare a ocrotirii sănătății. Sunt prezentate opiniile personalităților care l-au cunoscut foarte bine pe profesorul N. Testemițanu. Materialele incluse sunt bine sistematizate de către doctorul habilitat în științe medicale, profesorul universitar Constantin Ețco, care a fost primul lui doctorand și a activat mult timp împreună cu Nicolae Testemițanu.

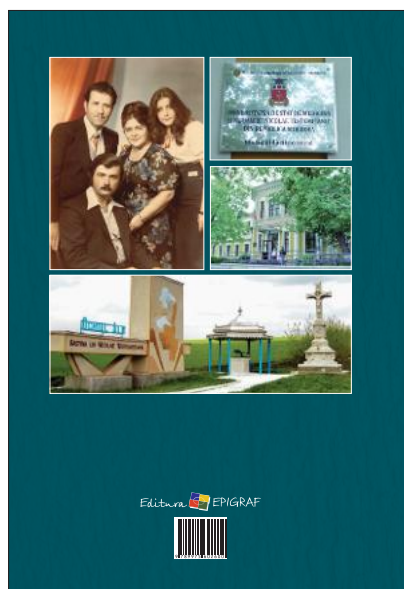
Prin studierea conținutului acestei lucrări, cititorul ia cunoștință nu numai de activitatea lui Nicolae Testemițanu, ci și de dezvoltarea ocrotirii sănătății în diferite etape, de contribuția sa la perfecționarea și implementarea profund argumentată a rezultatelor cercetărilor științifice.

Activitatea și viața lui Nicolae Testemițanu constituie însăși istoria ocrotirii sănătății în Republica Moldova, bine oglindită în cartea prezentată, care poate fi cercetată de studenți și medici, precum și de orice persoană interesată.

Ion Corcimar,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,
membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei

**NICOLAE
TESTEMIȚANU -
nume devenit simbol**



Informatii pentru autori

Revista "Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină" prezintă ediția periodică fondată de Asociația Obștească din Republica Moldova "Economie, Management și Psihologie în Medicină" în anul 2003. Asociația Obștească "Economie, Management și Psihologie în Medicină" a unit un grup de profesioniști din sistemul de sănătate, care promovează valorile, principiile, modelele și tehnologiile relevante ale sistemului de sănătate prin editarea revistei periodice, manualelor, monografiilor și altor cărți. Co-fondatorul revistei este Agenția Națională pentru Sănătate Publică. Scopul revistei "Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină" este difuzarea informației și publicarea rezultatelor științifice și realizărilor practice în domeniul ocrotirii sănătății, economiei în medicină, managementului sanitar, psihologiei, medicinei sociale și altor discipline, precum și informații cu caracter medico-social, propagarea și implementarea noilor tehnologii în domeniu. Revista să editează de 4 ori pe an și poate fi abonată de către persoane fizice sau juridice (instituții medico-sanitare, asociații etc.) prin încheierea contractului cu Asociația Obștească "Economie, Management și Psihologie în Medicină". Vă rugăm să trimiteți solicitările dumneavoastră în adresa redacției la redactor.spemm@gmail.com sau să ne contactați la tel.069481481.

Cu profund respect *Colegiul de redacție*

GHIDUL AUTORULUI

Structura unui articol original trebuie să respecte următoarea consecutivitate:

- **Titlul** (trebuie să fie laconic, relevant pentru conținutul manuscrisului, să reflecte tipul studiului și să nu depășească 25 de cuvinte; prezența abrevierilor în titlu nu se admite)

- **Numele și prenumele complete ale autorului/autorilor**

- **Afilierile autorului/autorilor**

- **Datele de contact ale autorului responsabil**

- **Rezumatul articolului** (compus din: introducere, materiale și metode, rezultate, concluzii), limitat la maximum 250 de cuvinte

- **Cuvintele-cheie**

Vor urma **titlul, rezumatul și cuvintele-cheie** traduse în limbile engleză (**Title, Summary, Keywords**) și rusă (**Название, Резюме, Ключевые слова**).

- **Introducere**

- **Materiale și metode**

- **Rezultate**

- **Discuții**

- **Concluzii**

- Lista abrevierilor utilizate (*dacă este cazul*)

- Mulțumiri și finanțare (*dacă este cazul*)

- **Referințe bibliografice**

- Tabelele și legendele la tabele (*dacă este cazul*) / pe foi aparte

- Ilustrațiile și figurile (*dacă este cazul*) / pe foi aparte

- Legendele figurilor (*dacă este cazul*)

- Descrierea datelor suplimentare, anexe (*dacă este cazul*) / pe foi aparte

Manuscrisul va fi însoțit de **Declarația de conflict de interese și contribuțiile autorilor** (vezi pagina 23).

Lucrarea va fi prezentată pe hârtie, cu toate elementele corespunzătoare, însoțită de varianta electronică; denumirea fișierului va indica numele autorului și data prezentării.

Manuscrisul se va prezenta pentru publicare pe foi de format A4, folosindu-se o singură față a foii. Se acceptă următoarele formate de text pentru manuscrisul principal: *Microsoft Word* (2003, 2007, 2010) și formatele „.rtf”, „.doc”, „.docx”. Textul va fi printat în stilul *Times New Roman*, mărimea 14, la 1,5 intervale, cu câmpul de 2,5 cm pe toate laturile.

Publicațiile medico-sociale, revistele (analiza literaturii, articolele de sinteză și materialele cu tematică farmaceutică nu vor depăși 18 pagini și vor conține cel mult 50 de referințe. **Textul articolelor** experimentale sau clinice cu un volum de până la 13 pagini și a publicațiilor scurte va include: introducere, metode și materiale, rezultate obținute, discuții, concluzii și referințe bibliografice. **Materialele informative** – ordine, regulamente, programe naționale, hotărâri de guvern și legi din domeniul sănătății – vor fi publicate integral.

Materialele ilustrative (fotografii, desene, figuri, scheme, diagrame), într-un număr minim, vor conține numărul în ordinea în care sunt citate și nu vor fi prezentate în text. Se acceptă numai desene realizate în tuș negru sau în variantă electronică negru-alb, fotografii realizate pe hârtie fotografică mată.

Legenda figurilor și tabelelor va fi dată la baza acestora.

Tabelele. Fiecare tabel va fi creat cu dublu spațiere și amplasat pe o pagină separată, după textul manuscrisului. Enumerarea tabelelor va fi consecutivă, cu cifre arabe, în ordinea primei lor citări în text, scris cu caractere grase (bold), alinierea – pe stânga, deasupra tabelului. Fiecare tabel va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) sub numărul tabelului, pe centru. În interiorul tabelului nu se vor utiliza caractere bold.

Formulele matematice sau chimice vor fi scrise citeț și corect (să se diferențieze clar nivelul pentru indici, exponenți, literele majuscule sau minuscule și simbolurile grecești).

Referințele bibliografice vor fi prezentate la sfârșitul lucrării în ordinea alfabetică a numelui autorilor, fiind numerotate, sau aranjate conform citării în manuscris. Titlurile fără autor se înscriu în ordinea anului de apariție. Bibliografia va corespunde cerințelor internaționale *Committee of Medical Journal Editors* față de publicațiile medico-biologice. În text, citările se fac prin indicarea între bare drepte [] a poziției din lista bibliografică.

Prezentarea manuscrisului

Manuscrisul trebuie să fie prezentat în formă electronică și pe hârtie, în limba română sau rusă, sau engleză. Doar autorul responsabil va putea depune manuscrisul la redacție; tot el va deține responsabilitatea completă de procesul de depunere, de corespondența cu redacția pe durata procesului de publicare. Procesul de publicare poate fi amânat, întrerupt sau anulat, la discreția autorului responsabil. **Odată manuscrisul depus, autorul responsabil va primi un cod electronic de identificare a manuscrisului, pe care îl va folosi în corespondența ulterioară cu redacția.**

Scrisoarea de însoțire. Lucrările vor fi însoțite de o scrisoare din numele autorului, responsabil pentru corespondență: **Declarația de conflict de interese și contribuțiile autorilor** (vezi pagina 23)

În atenția autorilor:

- articolele sunt recenzate de specialiști în domeniul respectiv;
- în cazul în care manuscrisul este restituit autorului pentru revizuire, modificare sau prescurtare, se va prezenta varianta nouă și varianta inițială a manuscrisului;
- corectura nu se expediază autorului;
- redacția nu este responsabilă pentru veridicitatea materialelor publicate;
- articolele prezentate necorespunzător regulilor descrise nu vor fi înregistrate și examinate.

Manuscrisul va fi depus redactorului-șef **Natalia Zarbailov**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*, sau secretarului **Valeriu Pantea**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, Agenția Națională pentru Sănătate Publică. Prezentarea manuscrisului se va coordona prin telefon la numerele: (+373) 69481481; (+373) 79575247 sau prin e-mail: redactor.spemm@gmail.com

Autorii care doresc să susțină editarea revistei pot contribui la contul fondatorului revistei cu un transfer în MLD la:

Asociația Obștească *Economie, Management și Psihologie în Medicină*

IBAN: MD49VI225100000104725MDL

Cod fiscal: 1017620001093

BC "Victoiabank" S.A., fil. nr. 3, Chișinău, Republica Moldova

РУКОВОДСТВО ДЛЯ АВТОРОВ

Структура оригинальной статьи должна соответствовать следующей последовательности:

- **Название** (должно быть лаконичным, относящимся к содержанию рукописи, отражать тип исследования и не превышать 25 слов, наличие сокращений в названии не допускается)

- **Полное имя и фамилия автора(ов)**
- **Принадлежность автора(ов) к организации**

- **Контактные данные ответственного автора**

- **Резюме статьи** (в том числе: введение, материалы и методы, результаты, выводы), ограничено максимум 250 словами

- **Ключевые слова**

Название, резюме и ключевые слова будут переведены на румынский язык (**Denumire, Rezumat, Cuvinte-cheie**) и на английский язык (**Title, Summary, Keywords**).

- **Введение**
- **Материал и методы**
- **Результаты**
- **Обсуждение**
- **Выводы**
- Список используемых сокращений (*если применимо*)

- Выражение признательности и финансирование (*если применимо*)

- **Библиография**

- Таблицы и табличные легенды (*если применимо*) / на отдельных листах

- Иллюстрации и рисунки (*если применимо*) / на отдельных листах

- Легенда рисунков (*если применимо*)

- Описание дополнительных данных, приложений (*если применимо*) / на отдельных листах

Рукопись будет сопровождаться **Декларацией об отсутствии конфликта интересов и вкладе авторов** (см. стр. 24).

Рукопись будет представлена на бумаге со всеми соответствующими элементами, в сопровождении электронной версии; в названии файла указывается имя ответственного автора и дата представления.

Рукопись будет представлена для публикации на листах формата A4, используя только одну сторону листа. Поддерживаются следующие текстовые форматы рукописи: *Microsoft Word* (2003, 2007, 2010) и форматы «.rtf», «.doc», «.docx». Текст будет напечатан в *Times New Roman*, размер 14, с интервалом 1,5, с полем 2,5 см со всех сторон.

Медико-социальные публикации, литературные обзоры, обзорные статьи и фармацевтические тематические материалы не превышают 18 страниц и содержат до 50 наименований библиографических ссылок. Текст экспериментальных или клинических статей объемом до 13 страниц и коротких публикаций будет включать: введение, материалы и методы, полученные результаты, обсуждения, выводы и библиографические ссылки. Информативные материалы – указы, положения, национальные программы, решения правительства и законы о здравоохранении – будут опубликованы в полном объеме.

Иллюстративные материалы (фотографии, рисунки, фигуры, схемы, диаграммы) в минимальном количестве будут содержать номер в том порядке, в котором они указаны, и не будут представлены в тексте. Принимаются только рисунки, сделанные черными чернилами, или черно-белый электронный формат, фотографии, сделанные на матовой фотобумаге.

Легенда фигур и таблиц будет представлена у их основания.

Таблицы. Каждая таблица будет создана с двойным интервалом и размещена на отдельной странице после текста рукописи. Перечисление таблиц будет последовательным, используя арабские цифры, в порядке их цитирования в тексте, выделено жирным шрифтом, выравнивание – по левому краю, над таблицей. Каждая таблица будет иметь лаконичный заголовок, который будет записан обычными (регулярными) символами под номером таблицы, в центре. Внутри таблицы жирные символы не будут использоваться.

Математические или химические **формулы** будут написаны и напечатаны правильно (будут четко различимы индексы, показатели, прописные или строчные буквы и греческие символы).

Библиографические ссылки будут представлены в конце статьи в алфавитном порядке имени автора и пронумерованы, или в порядке цитирования в тексте. Незарегистрированные названия будут перечислены в порядке года издания. Библиография будет соответствовать требованиям Международного комитета редакторов медицинских журналов для медико-биологических публикаций. В тексте цитаты будут даны, указывая позицию в библиографическом списке между квадратными скобками [].

Презентация рукописи

Рукопись должна быть представлена в электронном виде и на бумаге, на румынском, русском или английском языке. Только ответственный

автор сможет подать рукопись в редакцию; он также будет нести полную ответственность за процесс подачи заявки, переписку с редакцией во время процесса публикации. Процесс публикации может быть отложен, прерван или отменен по усмотрению ответственного автора. После подачи рукописи ответственный автор получит электронный код для идентификации рукописи, который он будет использовать в последующей переписке с редакцией.

Сопровождающее письмо. Рукопись будет сопровождаться письмом от имени автора, ответственного за переписку: **Декларацией об отсутствии конфликта интересов и вкладе авторов** (см. приложение 1).

Вниманию авторов:

- статьи рецензируются специалистами в соответствующей области;
- если рукопись возвращается автору для пересмотра, модификации или сокращения, в редакцию будет представлена новая версия и оригинальная версия рукописи;
- коррективы не направляются автору;
- редакция не несет ответственность за достоверность опубликованных материалов;
- статьи, которые не соответствуют описанным правилам, не будут зарегистрированы и рассмотрены.

Рукопись будет представлена главному редактору журнала **Наталье Зарбайловой**, кандидату медицинских наук, доценту Государственного университета медицины и фармации им. Николая Тестемицану, или секретарю **Валерию Пантя**, кандидату медицинских наук, доценту, сотруднику Национального агентства общественного здравоохранения. Представление рукописи будет координироваться по телефону: (+373) 69481481; (+373) 79575247 или по электронной почте: redactor.spemm@gmail.com.

Авторы, желающие поддержать издание журнала, могут содействовать, сделав перевод на счет в МДЛ для:

Общественной Ассоциации *Экономика, Менеджмент и Психология в Медицине*

IBAN: MD49VI225100000104725MDL

Фискальный код: 1017620001093

BC "Victoriabank" S.A., фил. № 3, Кишинэу, Республика Молдова

DECLARAȚIA AUTORILOR

Titlul manuscrisului: _____

Autorul responsabil: numele _____, instituția _____,
tel.: _____, e-mail: _____**Toți autorii subsemnați ai manuscrisului declară că (bifați):**

- lucrarea menționată este originală;
- lucrarea menționată nu a fost publicată anterior;
- lucrarea menționată nu este depusă pentru publicare în altă revistă;
- toți autorii subsemnați au contribuit la elaborarea manuscrisului;
- toți autorii subsemnați au aprobat versiunea finală a manuscrisului;
- suntem de acord cu verificarea anti-plagiat a manuscrisului;
- au fost declarate orice potențiale conflicte de interes.

Toate persoanele care îndeplinesc criteriile de autor sunt menționate drept autori. Toți autorii certifică faptul că au participat suficient la elaborarea lucrării, încât să își asume responsabilitatea publică pentru conținutul remis, inclusiv pentru concept, design, analiză, scris sau revizuire a manuscrisului. Mai mult decât atât, fiecare autor certifică faptul că acest material sau un material similar nu a fost și nu va fi propus spre publicare sau publicat în orice altă ediție periodică, înainte de apariția lui în Revista *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*.

Contribuția autorilor. Vă rugăm să indicați contribuțiile specifice efectuate de fiecare autor (înscrieți inițialele autorilor, urmate de numele lor, de exemplu: AZ/ Alexei Zubcu). Numele fiecărui autor trebuie să apară cel puțin o dată în fiecare dintre cele trei categorii menționate mai jos:

Categoria 1

Concepția și designul studiului: _____;

Achiziția de date: _____;

Analiza și/sau interpretarea datelor: _____.

Categoria 2

Elaborarea (draftingul) manuscrisului: _____;

Revizuirea semnificativă a manuscrisului, cu implicare intelectuală semnificativă: _____.

*Categoria 3*Aprobarea versiunii „gata pentru tipar” a manuscrisului (*trebuie menționate numele tuturor autorilor*):

Mulțumiri. Toate persoanele care au adus contribuții importante la lucrul raportat în manuscris (de exemplu, ajutor tehnic, scris și asistență la editare, suport general), dar care nu îndeplinesc criteriile de autor, sunt menționate în secțiunea „Mulțumiri”, iar acestea și-au dat acordul în scris ca să fie menționate. Dacă secțiunea „Mulțumiri” lipsește din manuscris, atunci acest fapt semnifică că nu au existat contribuții substanțiale din partea nonautorilor.

Prezenta declarație este semnată de către toți autorii.Numele autorului (*tipărit*)

Semnătura autorului

Data

(Puteți utiliza o fotocopie a formularului dat în cazul existenței a mai mult de 6 autori.)

Vă rugăm să transmiteți formularul după completare colegiului de redacție sau scanat pe adresa:
redactor.spemm@gmail.com

ДЕКЛАРАЦИЯ АВТОРОВ

Название рукописи: _____

Ответственный автор: имя _____, учреждение _____,

тел.: _____, эл. почта: _____

Все нижеподписавшиеся авторы рукописи утверждают, что (отметьте галочкой):

- представленная работа является оригинальной;
- представленная работа не была опубликована ранее;
- представленная работа не представлена для публикации в другом журнале;
- все нижеподписавшиеся авторы способствовали написанию рукописи;
- все нижеподписавшиеся авторы утвердили окончательную версию рукописи;
- мы согласны с проверкой рукописи относительно антиплагиата;
- любые потенциальные конфликты интересов были объявлены.

В качестве авторов упоминаются все лица, отвечающие критериям автора. Все авторы подтверждают, что они были достаточно вовлечены в написание рукописи, чтобы взять на себя публичную ответственность за содержание, включая концепцию, дизайн, анализ, написание или просмотр рукописи. Более того, каждый автор подтверждает, что этот материал или аналогичный материал не был опубликован и не будет предлагаться для публикации в любом другом периодическом издании до того, как он появится в журнале *Общественное Здоровье, Экономика и Менеджмент в Медицине*.

Вклад автора. Просьба указать конкретный вклад, сделанный каждым автором (введите инициалы авторов, за которыми следуют их имена, например, ИИ/Иван Иванов). Имя каждого автора должно появляться по крайней мере один раз в каждой из трех категорий, упомянутых ниже.

Категория 1

Концепция и дизайн исследования: _____;

Сбор данных: _____;

Анализ и/или интерпретация данных: _____.

Категория 2

Составление рукописи: _____;

Значимый обзор рукописи со значительным интеллектуальным участием: _____.

Категория 3

Утверждение версии рукописи «готовой к печати» (все имена авторов должны быть упомянуты): _____

Выражение признательности

Все лица, внесшие важный вклад в работу, указанную в рукописи (например, техническая помощь, помощь в написании и редактировании, общая поддержка), но которые не соответствуют критериям автора, перечислены в разделе «Благодарность», дали письменное согласие на упоминание. Если в рукописи отсутствует раздел «Благодарность», это означает, что существенных вкладов от лиц, не являющихся авторами, не было.

Эта декларация подписывается всеми авторами:

Имя автора (печатными буквами)

Подпись автора

Дата

(Вы можете использовать ксерокопию данной формы, если насчитывается более 6 авторов.)

Пожалуйста, отправьте форму после заполнения редакционной коллегии или отсканированную копию по адресу: redactor.spemm@gmail.com

**CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ
CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ**

***ACTUALITĂȚI ÎN FARMACOLOGIE ȘI ÎN
FARMACOLOGIA CLINICĂ***

**întru comemorarea celor 100 de ani de la nașterea
ilustrului savant, profesor universitar,
laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova
EFIM MUHIN**

29 noiembrie – 1 decembrie 2018

Chișinău

EFIM MUHIN – SAVANT, PEDAGOG
ȘI FARMACOLOG REMARCABIL
100 de ani de la naștere

**„Două calități pe lume nu pot fi simulate și
nici înlocuite: inteligența și bunătatea!”**
(I. Vulpescu)



Anul acesta se împlinesc 100 de ani de la nașterea remarcabilului savant Efim Muhin, profesor universitar, talentat organizator al cercetărilor științifice, Om Emerit în știință, Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova, personalitate de un farmec aparte. Numele său se asociază cu im-

plementarea unor domenii științifice farmacologice importante, cu crearea școlii științifice, cu fondarea Societății Științifice a Farmacologilor și cu multe alte realizări.

Efim Alekseevici Muhin s-a născut la 28 decembrie 1918 în satul Ciulkovo, raionul Belozorsk, Regiunea Vologda, într-o familie de funcționari cu tradiții vechi și o cultură deosebită. La îndrumarea părinților, Efim susține cu succes examenele de admitere (1937) la studii medicale superioare în Academia Medico-militară *S.M. Kirov* din Leningrad. Învăță în această instituție numai patru ani, deoarece intervin marile cataclisme istorice – anii grei ai celui de Al Doilea Război Mondial. În septembrie 1941 a fost eliberat înainte de termen din Academie, fiind înrolat în armată în calitate de medic militar. În anii de război a activat în diverse posturi medicale în Divizia de pușcași nr. 177, pe Fronturile Leningrad și Volhov. Anii de război au constituit o perioadă importantă în viața sa, de aceea era de înțeles faptul că în fiecare zi de 9 mai era prezent la Sankt Petersburg pentru întâlnirea cu foștii camarazi. Pentru participarea și pentru munca desfășurată în anii războiului, Efim Alekseevici Muhin a fost decorat cu două Ordine *Красная Звезда*, Ordinul *Отечественная война* de gradul II și nouă medalii.

După terminarea războiului a fost reînmatriculat la studii, iar în 1947 Efim Muhin a absolvit cu mențiune Academia Medico-militară *S.M. Kirov*, fiind angajat în această instituție ca lucrător științific, urmând ca ulterior să parcurgă toate etapele unui cadru științifico-didactic: adjutant (secretar) la Catedra de farmacologie (1948-1951), lector inferior (1951-1953), lector superior (1953-1956) și conferențiar al Catedrei

de farmacologie (1956-1968). Ultima perioadă de activitate a conferențiarului Efim Muhin include și cei doi ani (1959-1960) în funcția de șef al Catedrei de farmacologie a Academiei Medico-militare. La această catedră a trăit și a împărțit cu colegii de breaslă bucuriile și necazurile perioadelor de tranziție.

Fiind discipolul marelui savant-farmacolog, profesorului A.I. Kuznețov, Efim Muhin este considerat reprezentant și continuator al prestigioasei școli științifice farmacologice a lui N.P. Kravkov, fondatorul farmacologiei ruse. În 1952, E. Muhin susține teza de doctor în științe medicale cu tema *Caracteristica farmacologică a dihidrosferofizinei*, iar în 1967 – cea de doctor habilitat cu tema *Materiale în farmacologia derivaților izotioureici*.

În anul 1968, savantul Efim Muhin este invitat de către conducerea Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (ISMC) pentru a activa în cadrul Catedrei de farmacologie. În același an a fost ales, prin concurs, șef al acestei catedre. Aici s-a manifestat ca un specialist de o înaltă calificare, cu o experiență mare și cu spirit de organizator al activității educațional-instructive și a celei științifice. În 1970, după doi ani de activitate la Institutul de Medicină din Chișinău, i se conferă titlul științifico-didactic de profesor universitar. Din primii ani de lucru, E. Muhin a optat pentru editarea literaturii didactice în limba națională (pe atunci moldovenească), personal se străduia să învețe limba poporului nostru, să însușească tradițiile lui.

Ca metodist de înaltă valoare, Efim Muhin acorda multă atenție, timp și forțe pentru perfecționarea, integrarea, unificarea și specializarea procesului didactic la facultate și la catedră. Ca pedagog erudit, mereu era la curent cu performanțele din farmacologie, cu noutățile din disciplinele medicale și din pedagogia școlii superioare. A fost un lector bun și exigent. Pe parcursul a două decenii, desfășoară la Chișinău o activitate pedagogică și științifică rodnică. Mereu era preocupat de cultivarea și instruirea selectă a specialiștilor în farmacologie. Astfel, a elaborat (ca autor sau coautor) 3 manuale pentru studenți și cursanți, 6 monografii, 4 ghiduri de preparate medicamentoase și 7 culegeri de indicații metodice; a publicat circa 180 de lucrări științifice în reviste internaționale și republicane, a prezentat materiale în ediții de peste hotare și din țară, comunicări rezumative la simpozioane și congrese internaționale. Printre cele mai valoroase lucrări se înscriu: *Farmacologia* (edițiile I și II) – manual pentru cursanții Academiei Medico-militare și studenții Institutului de Medicină din Chișinău; *Pesticidele*; *Antibioticele*; *Farmacologie și receptură*; *Practicum de farmacologie*; *Farmacologia medicamentelor cu acțiune preponderentă asupra metabolismului și preparatelor antimicrobiene*; *Îndreptar farmacoterapeutic pentru terapeutul de sector* etc. În semn de recunoaștere a meritelor sale, a fost decorat

(1978) cu medalia comemorativă în numele fondatorului farmacologiei ruse – *N.P. Kravkov*.

În baza unui șir de lucrări didactice editate împreună cu discipolul său, membrul corespondent al AȘM, profesorul universitar Victor Ghicavii, și alți colegi de breaslă din Chișinău (profesorul universitar Sofia Sârbu) și Sankt Petersburg (conferențiarul Tamara Pariiskaia), cu susținerea conducerii USMF *Nicolae Testemițanu* și personal a dlui rector Ion Ababii, a Consiliului Științific al Universității și a altor colegi, profesorul universitar Efim Muhin a devenit, în 1996, Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova.

Ca savant, Efim Muhin este un bun organizator al cercetărilor științifice. Odată cu venirea sa la Chișinău, a fost pus începutul cercetărilor științifice sistematice. Domeniul de studiu din cele două teze pe care le-a susținut a conturat în mare parte direcțiile prioritare ale școlii farmacologice din Chișinău. Anume aici și-a manifestat capacitățile sale excepționale organizatorice și concepția sa, exclusiv nouă în știință. Principalele interese științifice ale profesorului Efim Muhin s-au concentrat asupra problemelor actuale ca: medicația sistemului cardiovascular, preparatele radioprotectoare, preparatele ce reduc acțiunea toxică a oxigenului sub presiune, locul terapiei hiperbarice în asociere cu remediile medicamentoase în tratamentul diferitor maladii și intoxicații.

Astfel, savantul fondează o nouă direcție științifică – **farmacologia hiperbarică experimentală**, selectând și promovând un grup mare de tinere talente, pune bazele școlii sale științifice, cu pregătirea cadrelor farmacologice prin doctoratură, care au studiat problemele interacțiunii preparatelor medicamentoase cu oxigenul hiperbaric, precum și problemele de profilaxie în intoxicația cu oxigen. Peste puțin timp (1972), sunt susținute deja primele teze de doctor în științe medicale la acest compartiment (E. Cheptea, N. Guțu), iar ulterior cercetările în acest domeniu se finalizează cu încă 8 teze de doctor în științe medicale (N. Bolocan, V. Dubcenco, V. Gonciar, N. Bacinschi, F. Coperschi, V. Gasnaș, E. Onea, V. Grati) și 2 de doctor habilitat în științe medicale (S. Nicolai, V. Dubcenco). Lucrările în acest domeniu au obținut o mare popularitate în țară și peste hotarele ei, de nenumărate ori au fost prezentate la conferințe unionale și la congrese internaționale consacrate terapiei hiperbarice. Trei monografii consacrate acestui domeniu au fost remarcate ca valoare deosebită de marii savanți ai lumii, iar academicianul rus Serghei Efun menționa: „Monografiile profesorului universitar E.A. Muhin au contribuit la formarea unei direcții, unui capitol nou în farmacologia hiperbarică experimentală”.

O altă direcție de cercetări științifice, nu mai puțin valoroasă și care s-a încununat cu rezultate frumoase, vizează farmacologia sistemului cardiovascular, îndeosebi remediile antihipotensive, care s-a cristalizat în 3 teze de doctor în științe medicale (V. Ghicavii, S. Nicolai, B. Parii) și, ulterior, în 2 teze de doctor ha-

bilitat (V. Ghicavii, B. Parii), cu elaborarea unui nou medicament antihipotensiv – *Izoturion*, înregistrat și autorizat pentru utilizare în practica medicală în Moldova (1993) și Rusia (1996). Acest fapt a fost mult așteptat și destul de îmbucurător pentru adevăratul farmacolog, profesorul universitar Efim Muhin.

Este de menționat și faptul că studiile efectuate în domeniul științei sub conducerea lui Efim Muhin s-au soldat cu editarea următoarelor monografii: *Очерки гипербарической фармакологии; Гипербарическая фармакология; Кислород под повышенным давлением и гормоны; Гипертензивные средства; Фармакология гипертензивных средств*, precum și a unor culegeri de materiale științifice: *Фармакология амидиновых соединений; Повышение резистентности организма к экстремальным воздействиям* etc. Sub conducerea eminentului savant au fost realizate și susținute cu succes 14 teze de doctor și 4 teze de doctor habilitat în medicină.

Efim Muhin a fondat școala sa științifică. Discipolii săi conduc activitatea catedrelor și laboratoarelor farmacologice. El este promotorul mai multor invenții de valoare în domeniul farmacologiei. Multă energie a depus savantul în consolidarea farmacologiei naționale în știința mondială. Profesorul Muhin și discipolii săi au participat la 2 congrese internaționale cu genericul *Oxygenarea hiperbarică* (Aberdin, 1977; Moscova, 1981) și la 4 congrese ale farmacologilor din fosta URSS (1971, 1976, 1982, 1988). Sub egida lui în acest răstimp la Chișinău își țin lucrările un șir de conferințe, simpozioane, plenare și congrese, printre care: plenara conducerii Societății științifice unionale a farmacologilor *Стресс и его патогенетические механизмы* (1974), plenara Comisiei unionale de problemă *Fiziologia circulației sangvine* (1983) etc. Pentru lucrările sale științifice valoroase în domeniul medicinei și pentru participare activă în viața medicală, profesorului Efim Muhin, în 1975, i s-a conferit titlul onorific de *Om Emerit în știință din RSSM*, a fost decorat (1978) cu medalia comemorativă *N.P. Kravkov*, fondatorul farmacologiei ruse.

Efim Muhin este fondatorul și primul președinte al Societății Științifice a Farmacologilor din Republica Moldova, a fost membru al Organului de conducere al Societății Științifice a Farmacologilor din URSS.

În decurs de mai mulți ani, profesorul E. Muhin a activat cu dedicație în procesul de educație și instruire, fiind decan al Facultăților *Farmacie* (1970) și *Medicină Generală* (1970-1986) ale Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, bucurându-se de o autoritate impresionantă printre profesori și studenți. Activitatea sa științifico-didactică și obștească a fost înalt apreciată. Pentru munca rodnică depusă de-a lungul anilor, a fost menționat cu Diploma de onoare a Prezidiului Sovietului Suprem al RSSM, cu diplome și distincții ministeriale și universitare.

În legătură cu plecarea la odihna binemeritată, Efim Muhin depune cererea de eliberare din posturile

de decan (1986) și șef al catedrei (1988) și se întoarce la Sankt Petersburg, pentru a fi mai aproape de copii și nepoți. Dar iarăși s-a încadrat în activitate, chiar și în funcția de laborant la catedra de farmacologie a Academiei Medico-militare. Totodată continuă să lucreze în plan didactic și științific. Împreună cu profesorul Vasili Mihailovici Vinogradov lucrează asupra ediției a III-a a manualului de farmacologie pentru cursanții academiei, iar în colaborare cu profesorii V.M. Vinogradov și E.B. Katkova – asupra manualului de farmacologie pentru colegiile de medicină (lucrarea a văzut lumina tiparului deja după decesul său).

Devotamentul și profesionalismul de care a dat dovadă întreaga viață nu s-a epuizat nici în anii de odihnă binemeritată. Cu aceeași dăruire de sine continua să lucreze asupra celei de-a III-a ediții a manualului pentru cursanții academiilor, participa la un șir de evenimente științifice în probleme de oxihiperbarie.

Fiind un om de o bărbăție excepțională, Efim Muhin, în pofida stării precare de sănătate, a continuat să muncească activ și mereu și-a păstrat optimismul, bunăvoința și bucuria de a trăi.

La 15 ianuarie 1999, la Chișinău s-a desfășurat Conferința științifică internațională *Realizări științifice în farmacologie*, consacrată jubileului celor 80 de ani ai profesorului Efim Muhin. Starea sănătății însă nu i-a permis să participe la festivitatea desfășurată, însă a trimis un mesaj telefonic în semn de recunoștință:

„Дорогой Виктор Иванович! Вам, всем сотрудникам Вашей кафедры, низкий поклон и сердечное спасибо за то, что вы сотворили в честь моего юбилея. Это грандиозно и превосходит во много раз все, что мне вместе с коллегами удавалось сделать в плане организации конференций и симпозиумов. Посмотрев фильм, я снова на время вернулся в родную и любимую мною Молдову. Да, это был лучший период в моей жизни, как педагога высшей школы, и я бесконечно рад, что мои ученики и коллеги превзошли меня по всем аспектам кафедры. Наилучшие пожелания Вашим сотрудникам и Вашей семье. 25 января 1999 г. Обнимаю. Ваш Ефим Алексеевич”. Acest mesaj a fost și ultima ocazie de a auzi vocea lui Efim Muhin. Conferința în cauză a fost una dintre primele conferințe dedicate unei personalități aflate în viață. În cadrul vizitei la Sankt Petersburg, una din rudele apropiate ale profesorului Muhin a menționat: „При жизни в России, такую конференцию еще никто не проводил”.

Efim Muhin s-a stins din viață la 26 noiembrie 1999 la Sankt Petersburg. În acele momente grele pentru copii și nepoți, discipolii au fost alături de ei, participând la funeraliile dascălului lor. Și după trecerea în lumea celor drepti, discipolii au menținut până azi relații frumoase cu copiii, nepoții și strănepoții marelui savant. Când ne aflăm la Sankt Petersburg, ne întâlnim cu copiii săi (Irina și Aleksandr) și vizităm mormântul celui care a fost și va rămâne un mare dascăl și personalitate remarcabilă.

Relațiile științifice și profesionale întemeiate de profesorul Efim Muhin, stilul de muncă, spiritul intelectual, devotamentul și profesionalismul rămân la temelia activității discipolilor și a prietenilor care-i continuă ideile pe tărâmul științific și pedagogic. Numeroșii discipoli, colegi și prieteni, cei care l-au cunoscut pe distinsul profesor își exprimă sincera convingere că acesta a fost reprezentantul vechii intelectualități ruse, care și-a consacrat cunoștințele și capacitățile intelectuale în numele prosperării științei medicale. Numele profesorului Efim Muhin va rămâne în memoria tuturor celor care l-au cunoscut și cu care a activat, manifestându-se ca o personalitate de o inteligență rară, de o bunătate deosebită, cu un devotament și cu o responsabilitate-model.

Efim Muhin a fost modest, sincer și binevoitor față de oameni, calități ce i-au creat o autoritate binemeritată în rândurile colegilor de breaslă și ale studențimii. Caracterul pozitiv l-a prezentat întotdeauna ca o persoană accesibilă pentru toți cei care i-au solicitat ajutorul în rezolvarea problemelor de specialitate și celor cotidiene.

Profesorul Efim Muhin a fost un om foarte principial și cinstit, care totdeauna a pus pe primul loc interesele cauzei. El a fost exigent față de sine și colaboratorii săi, fiind totodată un prieten devotat și un dascăl foarte atent la nevoie colegilor și ale discipolilor săi.

La 27 decembrie 2003 a avut loc ședința comemorativă a Societății Științifice a Farmacologilor din Republica Moldova, consacrată celor 85 de ani de la nașterea profesorului universitar Efim Muhin, cu inaugurarea bustului ilustrului savant pentru aportul în organizarea și dezvoltarea școlii farmacologice din Moldova. Peste cinci ani, la 28 noiembrie 2008, a avut loc ședința Societății Științifice a Farmacologilor din Republica Moldova cu genericul *90 de ani de la nașterea profesorului universitar Efim Muhin*, un eveniment important întru educația tinerelor generații.

Cineva spunea: „Bătrânețea nu se măsoară în ani, ci în amintiri”. Dacă ar fi așa, atunci Efim Muhin, care și-a petrecut viața sub semnul străduinței profesionale, devotamentului și responsabilității, ar împlini pe data de 28 decembrie cu mult mai mulți ani decât știm să socotim. În acest context sunt binevenite cuvintele actriței Larina Demian: „Nu cred în generații, doar în personalități. Cred că pe oameni nu îi desparte neapărat vârsta, ci educația și cultura”.

Noi, discipolii remarcabilei personalități Efim Muhin, considerăm cuvintele „Unii oameni apar în viața ta ca o binecuvântare, alții – ca o lecție” și ca o binecuvântare, și ca o lecție, deoarece am avut marea ocazie și onoare să activăm cot la cot cu acest Om, de la care am învățat multe lecții de viață.

**Societatea Științifică a Farmacologilor
din Republica Moldova**

CZU: 616.008.9.612.273.1.615.21

REALIZĂRILE FARMACOLOGILOR AUTOHTONI ÎN DOMENIUL OXIHIPERBARIEI

Eduard CHEPTEA¹, Nicolae BACINSCHI²,
Veaceslav GONCIAR¹, Valeriu DUBCENCO¹,

¹Catedra de farmacologie și farmacie clinică,

²Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Rezumat

Oxigenul hiperbaric se manifestă ca medicament cu o varietate de mecanisme de acțiune și efecte, cu indicații, contraindicații și reacții adverse. Diverse medicamente pot preîntâmpina sau diminua efectele toxice ale oxigenului sub presiune, iar acesta poate modifica farmacodinamia preparatelor. Oxigenobaroterapia este o metodă eficientă de tratament și profilaxie a diferitor maladii și stări patologice.

Cuvinte-cheie: oxigenobaroterapie, oxigen sub presiune, oxigen hiperbaric, efecte toxice, efecte curative, convulsii, parametri biochimici

Summary

Achievements of pharmacologists from Republic of Moldova in the field of oxygenobarotherapy

Hyperbaric oxygen is manifest like a drug with a variety of mechanisms of action and effects, indications, contraindications and adverse reactions. Various drugs can prevent or reduce the toxic effects of oxygen under pressure, and it can modify the pharmacodynamics of the preparations. Oxygenobarotherapy is an effective method of treatment and prevention of various diseases and pathological conditions.

Keywords: oxygenobarotherapy, oxygen under pressure, hyperbaric oxygen, toxic effects, curative effects, convulsions, biochemical parameters

Резюме

Достижения молдавских фармакологов в области оксигипербарии

Гипербарический кислород является лекарством с многообразием механизмов действия и эффектов, показаний и противопоказаний к применению и побочных эффектов. Различные лекарства могут предупредить или ослабить токсические эффекты кислорода под повышенным давлением, а сжатый кислород может видоизменять фармакодинамику лекарственных препаратов. Оксигенобаротерапия является эффективным методом лечения и профилактики различных заболеваний и патологических состояний.

Ключевые слова: оксигенобаротерапия, кислород под повышенным давлением, гипербарический кислород, токсические эффекты, лечебные эффекты, лекарственные препараты, судороги, биохимические параметры

Introducere

Oxigenul, ca element esențial pentru existența materiei vii, reprezintă și un agent farmacologic, efectele căruia depind de concentrația lui în organism. E necesar de menționat că nivelul oxigenului în sânge este determinat nu numai de cuplarea cu hemoglobina, ci și de dizolvarea lui în plasmă. Oxigenul din plasmă este mai ușor cedat țesuturilor, din care considerente s-a recurs la utilizarea acestuia sub presiune, care crește semnificativ conținutul lui în plasmă. Caracterizarea oxigenului ca medicament se supune legităților de bază ale farmacologiei: mecanismul de acțiune, efectele, indicațiile, contraindicațiile, reacțiile adverse și parametrii farmacocinetici.

Rezultate și discuții

Cercetările în domeniul oxigenului sub presiune sau al oxigenobaroterapiei în cadrul Catedrei de farmacologie s-au inițiat odată cu sosirea la Chișinău a savantului rus Efim Alekseevici Muhin. În acest context s-au formulat următoarele direcții de cercetări: elucidarea modificărilor fiziologice, biochimice și morfologice la acțiunea oxigenului sub presiune asupra organismului; deliberarea efectelor curativ și toxic ale oxigenului hiperbaric; interacțiunea oxigenului sub presiune cu medicamentele, cu elucidarea preparatelor capabile să înlăture și/sau să preîntâmpine efectele toxice (determinarea oxigenoprotectorilor); relevarea sinergismului sau a antagonismului dintre medicamente și oxigen pentru utilizarea ulterioară în tratamentul maladiilor și al stărilor patologice; influența oxigenului hiperbaric asupra efectelor medicamentelor [6, 16–19].

Cercetările efectuate în anii 1970-1990 în domeniul interacțiunii oxigenului sub presiune cu medicamentele au fost axate pe o gamă largă de grupe farmacologice, precum: derivații izotioureici; alfa-adrenoblocante; beta-adrenoblocante, anxiolitice; derivații GABA și ai serotoninei; glicozidele cardiace; glucocorticoizii; insulina; antiritmicele; nitrații organici; blocantele canalelor de calciu; anticoagulantele directe; analgezicele opioide; alfa- și beta-adrenomimeticele; antihistaminicele; nootropele, preparatele metabolice etc. În baza acestor cercetări s-au formulat un șir de postulate și ipoteze: elucidarea criteriilor timpurii și a celor tardive ale acțiunii curative și toxice a oxigenului sub presiune; evidențierea valorilor presiunii oxigenului, duratei expoziției și numărului de ședințe de oxigenobaroterapie, ce determină eficacitatea și inofensivitatea oxigenului hiperbaric; determinarea oxigenoprotectorilor – preparate ce vor anihila efectele toxice ale oxigenului sub presiune – și elucidarea mecanismelor posibile de protecție

ale acestora; argumentarea posibilităților utilizării asociate a oxigenobaroterapiei și a preparatelor farmacologice în tratamentul maladiilor și stărilor patologice; aprecierea influenței oxigenului hiperbaric asupra farmacodinamicii medicamentelor, cu elaborarea criteriilor eficacității și inofensivității acestora [6, 16–19].

După 1990, cercetările experimentale în domeniul oxigenării hiperbarice au fost continuate de discipolii profesorului E. Muhin – profesorii universitari Nicolai Sava, Eduard Cheptea, Veaceslav Gonciar și Valeriu Dubcenco, rezultatele cărora au fost reflectate în tezele de doctor habilitat în științe medicale.

Cercetările experimentale au demonstrat că oxigenului normobaric și cel hiperbaric au diminuat atracția către utilizarea alcoolului și a determinat o evoluție benefică a intoxicației acute și celei cronice cu alcool. Totodată, s-a constatat că asocierea oxigenului normobaric și celui sub presiune cu unele medicamente (dipromoniul, vitamina B₆, naloxona) a determinat un sinergism în tratamentul intoxicației acute sau cronice cu etanol. Oxigenoterapia manifesta proprietăți psihofarmacologice (antidepressive, antagonizarea efectului sedativ-hipnotic al alcoolului), fapt ce a permis a considera această metodă prioritară în corecția intoxicației acute cu etanol, precum și a stărilor patologice care însoțesc alcoolismul cronic [9].

Studiile experimentale au demonstrat efectele benefice ale asocierii oxigenului sub presiune cu enterosorbția în evoluția hepatitei toxice acute cauzate de tetraclorura de carbon. Oxigenobaroterapia (2 atm 60 min 5 și, respectiv, 10 ședințe) a contribuit la utilizarea glucozei pe calea aerobă, cu micșorarea folosirii lipidelor, ceea ce s-a reflectat pozitiv asupra evoluției proceselor reparative în ficat. Totodată, nu s-au depistat modificări esențiale în metabolismul proteic și conținutul bilirubinei. Normalizarea activității transaminazelor și fosfatazei alcaline, îndeosebi după 10 ședințe de oxihiperbarie, ne permite să concluzionăm că oxigenul hiperbaric contribuie la accelerarea proceselor reparative în ficat, cu menținerea activității funcționale a hepatocitelor și activității citocromului P-450. Oxigenul sub presiune a contribuit de asemenea la normalizarea nivelului radicalilor liberi, ceruloplasminei și transferinei, ce denotă menținerea sau activarea sistemului antioxidant al hepatocitelor [5, 8].

Oxigenul sub presiunea de 6 atm 50 min. determină o majorare a activității alaninaminotransferazei (ALAT), aspartataminotransferazei (AsAT), fosfatazei alcaline și gama-glutamiltanspeptidazei (γ-GTP) în ser, cu micșorarea activității fructozo-1,6-difos-

fataldolazei (FDF-A) și creatininfosfochinazei (KFK). Se poate considera că creșterea activității acestor enzime, provocată de oxigenul hiperbaric, este determinată de creșterea tonusului simpatic și activarea proceselor de peroxidare a lipidelor, cu afectarea membranelor celulare. Beta-adrenoblocantul propranolol în doză de 1,5 mg/kg, administrat cu 10-15 min. înainte de expoziție la oxigenul hiperbaric, reducea activitatea ALAT, AsAT, γ-GTP și o majora pe cea a FDF-A și KFK [11].

Oxigenul sub presiunea de 6 atm 50 min. provoacă un sindrom convulsiv la circa 90% din șobolani, dezvoltarea edemului pulmonar și moartea a circa 30% animale, precum și majorarea conținutului în plasmă de lipide totale, fosfolipide totale, colesterol total, lipoproteine totale, glucoză și uree. Derivații izotiourici izoturon și difetur preîntâmpinau dezvoltarea convulsiilor, edemului pulmonar, moartea animalelor și majorarea parametrilor biochimici. Derivații benzodiazepinici diazepam și fenazepam anihila evoluția sindromului convulsiv și edemului pulmonar. Diazepamul nu influența nivelul lipidelor totale, glucozei și ureei, iar fenazepamul – pe cel al glucozei. Astfel, preparatele studiate pot fi considerate oxigenoprotectori, capabili să protejeze organismul de acțiunea toxică a oxigenului hiperbaric, iar parametrii biochimici studiați pot servi drept criterii de eficacitate și inofensivitate a oxigenobaroterapiei [12].

Cercetările experimentale au demonstrat că la asocierea cu oxigenul sub presiunea de 3 atm 60 min., diazepamul în doză de 5 mg/kg manifesta un efect mai pronunțat de micșorare a nivelului proteinelor totale, globulinelor totale, alfa-2-globulinelor, gama-globulinelor, cu majorarea conținutului albuminelor, beta-globulinelor și coeficientului albumine-globuline. Oxigenobaroterapia preîntâmpina creșterea nivelului ureei, fibrinogenului, dar accentua reducerea conținutului azotului ureei cauzate de derivatul benzodiazepinic [13].

Studiul proceselor POL și al sistemului antioxidant a demonstrat că oxigenul sub presiune (6 atm 50 min.) manifesta efecte toxice, cu intensificarea POL și dezechilibrul enzimelor antioxidante (micșorarea activității SOD, catalazei, activității antioxidante totale și majorarea activității glutatationperoxidazei). Propranololul în doză de 1,5 mg/kg preîntâmpina activarea proceselor POL și intensifica activitatea enzimelor sistemului antioxidant. În aceste condiții, diazepamul manifesta o acțiune protectoare mai slabă față de efectele toxice ale oxigenului hiperbaric [14, 15].

Oxigenul sub presiune în regim toxic (6 atm 50 min.) este responsabil de dezvoltarea sindromului convulsiv, letalității și edemului pulmonar. Studiul unei game variate de preparate farmacologice a demonstrat că agoniștii benzodiazepinici (diazepamul, fenazepamul), alfa-2-adrenomimeticul cu acțiune centrală (clonidina), derivații izitioureici (izoturonul, difeturul), alfa-adrenoblocantele (fentolamina, tropafen) și beta-adrenoblocantul (propranololul) manifestau un efect protector împotriva toxicității oxigenului hiperbaric. În același timp, beta-1-adrenoblocantul (talinololul), H₁-antihistaminicul (difenhidramina) și agonistul GABA-receptorilor (oxibatulul de sodiu) nu influențau semnificativ dezvoltarea edemului pulmonar. Un efect sinergic referitor la supraviețuirea animalelor s-a constatat la asocierea izoturonului cu diazepamul, fenazepamul și propranololul [9].

Sub influența complexă a digoxinei cu fraxiparina și oxigenul hiperbaric la animalele intacte, în miocard se restabilește practic nivelul tuturor produșilor peroxidării lipidelor (POL): hidroperoxidizilor inițiali (HPLi), hidroperoxidizilor intermediari (HPLint.) și dialdehidei malonice (DAM). Activitatea superoxidismutazei (SOD) crește și mai mult, comparativ cu lotul animalelor nesupuse oxihiperbariei, iar activitatea catalazei se intensifică față de lotul animalelor în care fraxiparina s-a administrat de sine stătător. În ficat crește conținutul HPLint. În raport cu efectul preparatelor în normobarie, sporește cantitatea hidroperoxidizilor finali (HPLf) și activitatea catalazei față de valorile considerate de referință, iar activitatea inhibată a SOD se menține la același nivel ca și în experiențele din condițiile normoatmosferice. Normalizarea legăturilor de corelație dintre enzimele lizozomale, între enzimele antioxidante cu conținutul produșilor POL la utilizarea asociată a digoxinei, fraxiparinei și oxigenării hiperbarice în cadrul insuficienței cardiace acute indică influența benefică a hiperoxibariei asupra efectelor farmacologice ale preparatelor medicamentoase în direcția intensificării acțiunii lor curative în contextul patologiei cardiace [7].

În cercetările experimentale la animalele cu insuficiență cardiacă acută, oxigenobaroterapia (2 atm 60 min.) a determinat o micșorare a activității glucozo-6-fosfatdehidrogenazei (G-6-FDH), succinatdehidrogenazei (SDH) și o majorare a activității piruvatchinazei (PK). La asocierea digoxinei cu oxigenul sub presiune, la animalele cu insuficiență cardiacă acută s-a restabilit activitatea G-6-FDH, NAD-malatdehidrogenazei (MDH) și hexochinazei (HK). Tratamentul șobolanilor cu insuficiență cardiacă

acută cu strofantină și oxigen hiperbaric a contribuit la restabilirea activității majorității enzimelor proceselor glicolitice în ficat [3].

Oxigenul sub presiune a determinat o micșorare a activității G-6-FDH, succinatdehidrogenazei (SDH) și o majorare a activității lactatdehidrogenazei (LDH) la șobolanii cu insuficiență cardiacă acută. La aceste animale, asocierea oxigenului hiperbaric cu digoxina a contribuit la restabilirea activității SDH, MDH, fără a modifica activitatea G-6-FDH, HK și LDH, iar asocierea oxigenobaroterapiei cu strofantina a determinat restabilirea activității HK și LDH [4].

Studiul proceselor POL și al activității unor enzime ale sistemului antioxidant în hepatita toxică acută a demonstrat că enterosorbantul Medicas E, oxigenul sub presiune și asocierea lor în termenele timpurii (7 zile) diminuau preponderent nivelul HPLf, iar în termenele tardive (14 zile) normalizau conținutul HPLi și HPLf în ficat. Cărbunele Medicas E contribuia la corecția nivelului hidroperoxidizilor în cord, îndeosebi după 14 zile de utilizare, efect ce predomină și la asocierea lui cu OBt. Oxigenul sub presiune + cărbunii activi reduceau semnificativ nivelul DAM în creier pe fundalul creșterii conținutului hidroperoxidizilor lipidici, cauzate de acțiunea hiperoxică a oxigenului sub presiune. Enterosorbția și asocierea ei cu oxigenul sub presiune micșora nivelul hidroperoxidizilor, cu normalizarea conținutului DAM în rinichi, îndeosebi în termenele tardive ale hepatitei toxice. În afecțiunea hepatică experimentală, asocierea cărbunelui medicinal și Medicas E cu OBt contribuia la restabilirea activității SOD, catalazei și glutatioreductazei (GR) în ficat. OBt și asocierea ei cu Medicas E intensifica activitatea SOD și o reducea pe cea a catalazei și glutatioreductazei în miocard, la modelarea hepatitei toxice. Cărbunii activi contribuiau la restabilirea activității SOD în creier în termenele timpurii ale afecțiunii hepatice, efect ce se potențează la asocierea lor cu OBt și în termenele tardive. Oxigenul sub presiune și asocierea lui cu Medicas E intensifică activitatea SOD, GR și o normalizează pe cea a catalazei în rinichi la animalele cu hepatită toxică acută [2].

Concluzii

În baza analizei cercetărilor efectuate, putem concluziona că oxigenul sub presiune manifestă proprietățile unui agent farmacologic, iar oxigenobaroterapia reprezintă o metodă eficientă și de perspectivă în tratamentul maladiilor și al stărilor patologice, îndeosebi însoțite de hipoxii.

În același timp, o gamă variată de medicamente manifestă acțiune protectoare împotriva efectelor

toxice ale oxigenului și/sau amplifică efectele curative ale oxigenului hiperbaric. Totodată, hiperoxia poate influența efectele farmacologice ale preparatelor, fapt important pentru dozarea, potențarea efectelor benefice și reducerea reacțiilor adverse ale acestora.

Bibliografie

1. Bacinschi N. ș.a. *Aspectele patogenetice ale utilizării oxihiperbariei în tratamentul hepatitei toxice acute*. În: Realizări științifice în farmacologie. Chișinău, 1999, p. 57-62.
2. Bodrug E. *Particularități farmacologice ale sorbantului Medicas E și asocierii lui cu oxigenobaroterapia*. Teză de doctor în medicină. Chișinău, 2012. 175 p.
3. Cazacu V. *Modificarea proceselor glicolitice în ficat sub influența glicozidelor cardiace pe fundal de insuficiență cardiacă acută în condiții normo- și hiperoxibarice*. În: Realizări științifice în farmacologie. Chișinău, 1999, p. 118-123.
4. Cazacu V. *Studiul modificărilor metabolismului glucidic în miocard sub influența glicozidelor cardiace pe fundal de insuficiență cardiacă acută în condiții normo- și hiperoxibarice*. În: Realizări științifice în farmacologie. Chișinău, 1999, p. 112-117.
5. Gonciar V. *Optimizarea farmacologică și utilizarea rațională a enterosorbției*. Teză de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2008. 260 p.
6. Muhin E.A., Bacinschi N., Gonciar V. *Oxigenul hiperbaric ca agent farmacologic: efecte curative și toxice*. În: Realizările farmacologiei naționale în perioada anilor 1971-2001. Chișinău, 2001, p. 16-22.
7. Scutari C. *Contribuții la studiul interacțiunii farmacodinamice a digoxinei cu fraxiparina și hiperoxibarica pe fundal de insuficiență cardiacă acută*. Teza de doctor în științe medicale. Chișinău, 2000. 177 p.
8. Бачинский Н.Г., Гикавый В. И., Гончар В.И. *Патогенетические аспекты применения гипербарической оксигенации при токсическом гепатите*. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. 5-я Всеармейская научно-практическая конференция с международным участием. 28-29 мая 2003 г. Санкт-Петербург, 2003, с. 34.
9. Гончар В.И. и др. *Влияние лекарственных препаратов на последствие кислорода под повышенным давлением*. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. VIII-я Всеармейская научно-практическая конференция с международным участием. 15-16 марта 2012 г. Санкт-Петербург, 2012, с. 31.
10. Дубченко В.В., Мухин Е.А. *Перспективы применения гипербарической оксигенации, лекарственных средств и их сочетаний в лечении алкогольной интоксикации*. În: Realizări științifice în farmacologie. Chișinău, 1999, p. 24-27.
11. Кептя Э. *Влияние пропранолола на изменение активности некоторых ферментов, вызываемых гипербарическим кислородом*. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. 5-я Всеармейская научно-практическая конференция с международным участием. 28-29 мая 2003 г. Санкт-Петербург, 2003, с. 48.
12. Кептя Э.Б., Гончар В.И., Бачинский Н.Г. *Влияние некоторых производных тиомочевины и бензодиазепина на токсические эффекты гипербарического кислорода*. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. VI-я Всеармейская научно-практическая конференция с международным участием. 31 мая – 1 июня 2006 г. Санкт-Петербург, 2006, с. 35.
13. Кептя Э.Б., Гончар В.И., Бачинский Н.Г. *Влияние гипербарической оксигенации в лечебном режиме на изменения показателей белкового обмена, вызываемые диазепамом*. В: Баротерапия в комплексном лечении раненых, больных и пораженных. VII-я Всеармейская научно-практическая конференция с международным участием, 12-13 марта 2009 г. Санкт-Петербург, 2009, с. 34.
14. Кептя Э.Б., Гончар В.И., Бачинский Н.Г. *Влияние диазепамы, кислорода под повышенным давлением и их сочетания на процессы ПОЛ и антиоксидантную систему*. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. VIII-я Всеармейская научно-практическая конференция с международным участием. 15-16 марта 2012 г. Санкт-Петербург, 2012, с. 41-42.
15. Кептя Э.Б., Гончар В.И., Бачинский Н.Г. *Влияние пропранолола, кислорода под повышенным давлением и их сочетания на процессы ПОЛ и антиоксидантную систему*. В: Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных. VIII-я Всеармейская научно-практическая конференция с международным участием. 15-16 марта 2012 г. Санкт-Петербург, 2012, с. 42.
16. Мухин Е.А. и др. *Гипербарическая фармакология*. Кишинэу, 1978, 123 с.
17. Мухин Е.А. и др. *Гипербарическая фармакология*. Кишинэу, 1985, 120 с.
18. Мухин Е.А. и др. *Гормоны и кислород под повышенным давлением*. Кишинэу, 1988, 120 с.
19. Мухин Е.А. *Лекарственные препараты и механизмы токсического действия кислорода под повышенным давлением*. În: Realizări științifice în farmacologie. Chișinău, 1999, p. 10-14.

Nicolae Bacinschi, prof. univ.,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-414, +373-79-104-662,
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

CZU: 615.225+615.31

DERIVAȚII IZOTIOUREICI:
REALIZĂRI ȘI PERSPECTIVEVictor GHICAVÎI, Ecaterina STRATU,
Ianoș COREȚCHI,Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu**Rezumat**

În ultimele două decenii, activitățile de cercetare în domeniul derivaților izotioureici cu acțiune asupra sintezei oxidului nitric (NO), care cuprind compuși noi și originali cu lanț scurt de hidrocarbură, cum sunt S-metilizotiuroniu (metironul), S-etilizotiuroniu (izoturonul), și derivați ce conțin fosfor, așa ca dietilfosfat-S-etilizotiuroniu (difeturul), izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu (profeturul), dimetilfosfat-S-metilizotiuroniu (metiferonul) etc., s-au încununat cu autorizarea și includerea în Nomenclatorul de Stat al Republicii Moldova, precum și cu implementarea a șase preparate noi autohtone din această categorie, și anume: izoturon, difetur, raviten, ravimig, raviset, olizin, alte produse actualmente aflându-se în etapa cercetărilor preclinice și clinice [14]. În cadrul cercetărilor s-a determinat că derivații izotioureici posedă acțiune hipertensivă (antihipotensivă) vasoconstrictoare musculotropă de durată la administrarea unimomentană, măbind valorile tensiunii arteriale atât în condiții de normotensiune, cât și pe fundal de hipotensiune arterială. Concomitent se conturează necesitatea cercetării altor efecte farmacologice ale acestor compuși, cum ar fi acțiunea antiinflamatoare și analgezică [14], precum și a posibilității de utilizare combinată cu unele medicamente cardiovasculare în scopul diminuării reacțiilor adverse și sporirii eficacității tratamentului respectiv. Astfel, considerăm că derivații izotioureici constituie o clasă nouă de medicamente cu un complex de acțiuni farmacologice deja demonstrate sau care se află în etapa de cercetare, care prin mecanismele de acțiune și efectele lor se deosebesc considerabil de medicația respectivă utilizată astăzi în practica medicală și a căror implementare modifică și eficientizează strategiile de acordare a asistenței medicale, precum și optimizează tratamentul medicamentos al diverselor afecțiuni și stări patologice.

Cuvinte-cheie: derivat izotioureic, sinteza oxidului nitric, vasoconstrictor, antihipotensiv

Summary**Isothiourea derivatives: achievements and perspectives**

Over the past two decades, research activities in the field of novel and original isothiourea derivatives, such as S-methylisothiuronium (metiron), S-ethylisothiuronium (isoturon), diethylphosphate-S-ethylisothiuronium (difetur), isopropylphosphite-S-isopropylisothiuronium (profetur), dimethylphosphate-S-methylisothiuronium (metiferon), led to authorization and inclusion in the State Nomenclature

of the Republic of Moldova, as well as the implementation in medical practice of 6 new domestic preparations of this category such as: isoturon, difetur or raviten, ravimig, raviset, olizin, other products currently being stage of preclinical and clinical research [14]. In the experimental research it was determined that the isothiourea derivatives have long-lasting muscle-vasoconstrictive hypertensive (antihypotensive) action at single administration, increasing the blood pressure values under both normotensive and experimental arterial hypotension. At the same time, there is a need to investigate other pharmacological effects of these compounds, such as anti-inflammatory and analgesic action [14], as well as the possibility of their combined use with some cardiovascular drugs in order to diminish adverse reactions and increase the effectiveness of the treatment. Thus, we consider that isothiourea derivatives are a new class of drugs with a complex of already demonstrated or undergoing research pharmacological actions, which, by the mechanisms of action and their effects, differ considerably from the medication currently used in medical practice and whose implementation modifies and streamlines health care strategies, and optimizes the medical treatment of various diseases and pathologies.

Keywords: isothiourea derivative, nitric oxide synthase, vasoconstrictor, antihypotensive

Резюме**Производные изотиомочевин: достижения и перспективы**

В последние два десятилетия исследовательская деятельность в области новых и оригинальных производных изотиомочевин, включающие короткоцепочечные углеводородные соединения, такие как S-метилизотиоуроний (метирун), S-этилизотиоуроний (изотурон), и производные содержащие фосфор, такие как диэтилфосфат-S-этилизотиоуроний (дифетур), изопропилфосфит-S-изопропилизотиоуроний (профетур), диметилфосфат-S-метилизотиоуроний (метирун) и т.п., способствовала авторизации и включению в Государственный Реестр Республики Молдова. В медицинскую практику были внедрены 6 новых отечественных препаратов производных изотиомочевин: изотурон, дифетур, равитен, равимиг, рависет, олизин. Другие соединения в настоящее время находятся на стадиях доклинических и клинических исследований. Было установлено, что производные изотиомочевин обладают длительным сосудосуживающим гипертензивным (антигипотензивным) действием при однократном введении, повышая значения артериального давления как при нормотензии, так и в условиях острой артериальной гипотензии. В то же время необходимо исследовать и другие фармакологические эффекты этих соединений, такие как противовоспалительное и обезболивающее действия [14], а также возможность их сочетанного применения с некоторыми сердечнососудистыми препаратами для уменьшения побочных реакций и повышения эффективности соответствующего лечения. Таким образом, мы считаем, что производные

изотиомочевины представляют собой новый класс лекарств с комплексом уже доказанных или находящихся на стадии исследования фармакологических эффектов, которые по механизму действия значительно отличаются от медикаментов, используемых в настоящее время в медицинской практике, а их внедрение меняет и оптимизирует стратегии оказания медицинской помощи и лечение различных заболеваний и патологий.

Ключевые слова: производное изотиомочевины, синтаза оксида азота, сосудосуживающий, антигипотензивный

Introducere

Tratamentul hipertensiunilor și hipotensiunilor arteriale, al afecțiunilor însoțite de inflamație și dureri continuă să rămână o problemă destul de actuală pentru medicina contemporană [14].

Cercetările recente în domeniul derivaților izotioureici au demonstrat că aceste substanțe posedă acțiune vasoconstrictoare și vasodilatatoare, respectiv acțiune antihipotensivă și antihipertensivă pronunțată și de lungă durată, antiinflamatoare și analgezică [14, 28, 30, 31, 33, 34, 38, 41]. Această grupă de substanțe medicamentoase include compuși cu lanț scurt de hidrocarbură, cum este S-etilizotiuroniul (metironul, izoturonul sau etironul) și derivați ce conțin fosfor, așa ca dietilfosfat-S-etilizotiuroniul (difeturul sau ravitenul, ravisetul, ravimigul), izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul (profeturul), dimetilfosfat-S-metilizotiuroniul (metiferonul) [11, 12, 14, 15].

Derivații izotioureici au avantajul de a optimiza și a extinde posibilitățile de reglare farmacoterapeutică a stărilor patologice însoțite de hipotensiune arterială, inflamație și durere [6, 7, 14, 31, 33]. Efectul antihipotensiv al derivaților investigați se manifestă pe fundalul hipotensiunii arteriale experimentale provocate cu ganglioblocante, antipsihotice, anestezice generale și α -adrenoblocante, precum și în hipotensiunea arterială acută din cadrul șocului hemoragic, șocului hemoragic pe fundal de intoxicare cu alcool, șocului endotoxic. Derivații izotioureici amplifică evident efectul vasoconstrictor al adrenomimeticelelor, angiotensinei II, clorurii de potasiu, serotoninei, diminuând sau anihilând complet efectul vasodilatator al carbacolului și L-argininei [25]. La utilizarea combinată a derivaților izotioureici cu ganglioblocantele se obține stabilizarea valorilor TA fără a diminua acțiunea protectoare a ganglioplegicelor împotriva reflexelor cardiovasculare patologice [4, 14, 15, 29].

Material și metode

În studiu a fost cercetat potențialul terapeutic al derivaților izotioureici. Experiențele privind efectele

acestor substanțe au fost efectuate pe animale de laborator (șobolani, pisici, iepuri) prin modelarea anumitor stări. Astfel, s-a demonstrat că derivații izotioureici reprezintă o clasă nouă de medicamente cu acțiune specifică asupra sistemului cardiovascular, care prin efectul lor se deosebesc considerabil de antihipotensivele utilizate la moment în practica medicală.

Rezultate și discuții

Substanțele cercetate, conținând gruparea guanidinică sau amidinică, după structura chimică sunt asemănătoare cu aminoacidul esențial L-arginina, implicat în biosinteza vasopresinei, bradichininei și a oxidului nitric (NO).

Conform rezultatelor experimentale obținute de V. Ghicavii (1987), administrarea unimomentană intravenoasă a izoturonului în doză de 5 și, respectiv, 10 mg/kg pisicilor anesteziate mărește presiunea arterială (PA) rapid și timp îndelungat (60 min.), fenomenul fiind însoțit de bradicardie reflectorie, apnee scurtă și hipotensiune tranzitorie. S-a observat de asemenea că administrarea intravenoasă rapidă a izoturonului în doze de 5 și 10 mg/kg este însoțită de bradicardie, apnee scurtă și hipotensiune tranzitorie. Administrarea intramusculară a izoturonului în doză de 10 mg/kg determină mărirea tensiunii arteriale cu 50 mmHg, având o durată a efectului hipertensiv de 2 ore [30]. Trebuie de menționat că acțiunea antihipotensivă a izoturonului este însoțită de bradicardie.

Inițial a fost demonstrat că mecanismul acțiunii vasoconstrictoare a derivaților izotioureici este de natură periferică. Astfel, a fost dovedit că izoturonul contractă vasele perfuzate ale membrelor posterioare de șobolan și arterele urechii izolate perfuzate de iepure, iar acțiunea hipertensivă se manifestă și la animalele decerebrate și spinalizate [38]. Ulterior a fost elucidată și natura centrală a mecanismului acțiunii hipertensive a derivaților izotioureici. În acest context, substanțele cercetate inhibă sinteza NO în medula rostrală ventrolaterală, unde sunt localizați neuronii simpatici premotori, și măresc eferența simpatică vasomotorie [4,14].

Difeturul, administrat i/v în doză de 5 mg/kg corp în condiții de normotensiune arterială, mărește pronunțat presiunea arterială, cu o durată de acțiune de peste o oră. Efectul hipertensiv este însoțit de creșterea rezistenței periferice vasculare (RPV), de majorarea nesemnificativă a lucrului ventriculului stâng în perioada inițială și, după 30 min. de la administrare, de scăderea debitului cardiac [6, 7, 31].

V. Ghicavii (1987) a demonstrat că creșterea PA și a RPV, fără modificări esențiale ale volumului sistolic și ale debitului cardiac, creează condiții de ameliorare a perfuziei tisulare.

Acțiunea antihipotensivă a derivaților izotioureici a fost elucidată prin modelarea hipotensiunilor arteriale acute experimentale, inclusiv cu utilizarea substanțelor medicamentoase cu acțiune vasodilatatoare. Cercetările efectuate demonstrează că efectul antihipotensiv al izoturonului se menține pe fundalul hipotensiunii provocate de ganglioplegice [30, 37], clorpromazină și levomepromazină [28], nitritul de sodiu, tiopentalul sodic, hexenal [30], rezerpină și fentolamină [34], precum și enalaprilat [32].

La utilizarea izoturonului pe fundalul blocării canalelor lente de calciu cu verapamil, presiunea arterială și rezistența periferică vasculară se măresc semnificativ doar după 30 min. de la administrarea derivatului izotioureic. În acest model de hipotensiune arterială experimentală, izoturonul micșorează frecvența contracțiilor cardiace, nu modifică semnificativ volumul sistolic, debitul cardiac și lucrul ventriculului stâng. Astfel, cercetătorii conchid că substanța studiată provoacă vasoconstricție inducând influxul de Ca^{2+} în mușchii netezi ai vaselor sangvine și că această acțiune poate fi diminuată de blocantele canalelor lente de calciu în primele 30 min. după administrare.

Difeturul și izoturonul, utilizate la pisici în doze de 5 mg/kg, precum și profeturul și metiferonul, administrate la șobolani în doză de 20 mg/kg, pe fundalul blocării selective a α_1 -adrenoreceptorilor cu prazosin, măresc semnificativ presiunea arterială. Rezultatele acestor cercetări au evidențiat că acțiunea antihipotensivă a derivaților izotioureici nu este blocată de antagoniștii selectivi ai α_1 -adrenoreceptorilor (prazosin), fapt ce demonstrează că efectul vasoconstrictor al acestor substanțe nu se realizează prin stimularea receptorilor α_1 -adrenergici postsinaptici, dar, posibil, printr-un alt mecanism de acțiune [7, 14, 15].

Administrarea iohimbinei – substanță cu acțiune α_2 -adrenoblocantă – în doză de 3 mg/kg pe fundalul utilizării izoturonului micșorează valorile PA cu 45,7%, comparativ cu cele inițiale. Totodată, folosirea izoturonului în doză de 5 mg/kg pe fundalul blocării selective a α_2 -adrenoreceptorilor cu iohimbina nu mărește semnificativ valorile PA în primele 10 minute după administrare. Astfel, mecanismul acțiunii vasoconstrictoare a derivaților izotioureici poate fi realizat prin intermediul canalelor de calciu alfa-adrenoreceptor dependente. Prin urmare, acțiunea antihipotensivă a derivaților izotioureici poate fi diminuată în primele 10 minute de către α_2 -adrenoblocantele selective (iohimbina), fără a fi influențată de blocarea selectivă a α_1 -adrenoreceptorilor cu prazosin.

Izopropilfosfit-S-izopropilizotiouroniul (profeturul) reprezintă o nouă substanță hipertensivă [4, 15], similară după eficacitatea acțiunii hipertensive cu izoturonul, dar cu durata de acțiune de două ori mai mare și cu o inofensivitate mai bună. DL_{50} la administrarea intraperitoneală constituie 569,24 mg/kg la șoareci și 352,3 mg/kg la șobolani, iar la administrarea internă la șobolani depășește 2 g/kg. Administrarea sistematică a profeturului nu exercită influență negativă asupra evoluției sarcinii la femelele de șobolani pe întreaga durată a sarcinii, iar la utilizarea în perioada antenatală nu posedă acțiune embrio- sau fetotoxică [4]. La administrarea intravenoasă unimomentană a profeturului la pisici anesteziate, presiunea arterială se mărește cu 53% față de valorile inițiale, menținându-se la un nivel înalt până la 135 minute, când, deși nesemnificativ, depășea acest indice înregistrat în etapa inițială cu aproximativ 10%.

Acțiunea hipertensivă este evidentă și la folosirea derivatului cercetat în doză de 20 mg/kg la șobolani neanesteziați. În acest caz, substanța mărește valorile TA cu 24-27% comparativ cu valorile inițiale. Aceste deosebiri dintre valorile acțiunii hipertensive pot fi cauzate de sensibilitatea diferită față de substanța cercetată a speciilor de animale utilizate și de influența anesteziei (prezentă la pisici și absentă la șobolani). Acțiunea hipertensivă a derivatului alchilizotioureic este determinată de creșterea atât a rezistenței vasculare periferice, cât și a minut-volumului circulator ca urmare a sporirii volumului sistolic și volumului de sânge circulant [13]. Astfel, după durata efectului hipertensiv la administrarea intravenoasă unimomentană, profeturul depășește izoturonul de 2-3 ori, ceea ce permite de a corija mai eficient parametrii hemodinamicii sistemice în hipotensiunea arterială acută, totodată limitând maximal apariția reacțiilor adverse.

Dimetilfosfat-S-metilizoturoniul (metiferonul), un derivat izotioureic cu acțiune vasoconstrictoare musculotropă ce conține fosfor, la al 2-lea minut după administrarea intravenoasă unimomentană mărește valorile presiunii arteriale cu 30,2%, comparativ cu cele înregistrate inițial [15]. Durata efectului hipertensiv este de circa 90 minute, fiind de aproximativ două ori mai mare decât cea a izoturonului. Metiferonul, la fel ca izoturonul și fenilefrina, provoacă bradicardie, însă pe o durată de timp mai lungă.

Un șir de cercetări sunt consacrate studiului eficacității antihipotensive a derivaților izotioureici la utilizarea pe fundal de diferite șocuri experimentale – traumatic, anafilactic, hemoragic și septic. Cercetând influența derivaților izotioureici asupra

parametrilor hemodinamici la șobolani anesteziati cu șoc hipovolemic, a fost determinată existența unei corelații între efectul antihipotensiv și dimensiunile moleculei derivaților izotioureici S, N-substituiți (metil-, etil- și izopropil), acesta fiind mai pronunțat la compușii cu capacitate inhibitoare înaltă a sintezei NO, ce conțin radicalul izopropil [20, 21].

La utilizarea intravenoasă unimomentană a izoturonului în doză de 5 mg/kg la pisici în faza torpidă a șocului traumatic, se obține mărirea presiunii arteriale și a rezistenței periferice vasculare, pe când debitul cardiac, volumul bătaie și lucrul ventriculului stâng variază în mod diferit [33, 35]. Acțiunea antihipotensivă a substanței cercetate s-a menținut 40 de minute.

Acțiunea antihipotensivă a izoturonului a fost demonstrată și pe modele de șoc anafilactic [39, 40] și șoc hemoragic [7, 31, 34, 37]. Deși eficacitatea hipertensivă a izoturonului la utilizarea în condiții de normotensiune arterială este aproximativ similară celei a fenilefrinei, la folosirea derivatului izotioureic în tratamentul șocului hemoragic experimental s-a determinat o evoluție mai favorabilă a stării patologice, comparativ cu utilizarea unimomentană intravenoasă a α_1 -adrenomimeticului. Aceste discrepanțe dintre intensitatea acțiunii antihipotensive la utilizarea substanțelor investigate pentru tratamentul șocului hemoragic experimental sunt explicate de către autori prin diminuarea sensibilității receptorilor α_1 -adrenergici în condițiile acidozei metabolice provocate de șoc.

Izoturonul, conform cercetărilor efectuate de către V. Ghicavii, are acțiune miotropă și asupra venelor, fapt care poate fi explicat prin creșterea presiunii venoase centrale și prin modificările semnalate la nivelul microcirculației asupra vaselor de capacitanță [16].

Acțiunea antihipotensivă a difeturului a fost cercetată în condiții de șoc hemoragic experimental. În acest caz, efectul antihipotensiv al substanței investigate este determinat inițial (primele 30 min.) atât de creșterea debitului cardiac, cât și de mărirea rezistenței vasculare periferice, iar ulterior doar de mărirea RVP, fiind însoțit chiar de micșorarea debitului cardiac [7]. Volumul central de sânge circulant și frecvența contracțiilor cardiace (FCC) nu au suferit modificări semnificative, deși s-a înregistrat o tendință de micșorare a FCC.

Alături de acțiunea antihipotensivă, difeturul sau ravitenul exercită acțiune antiinflamatoare la utilizarea în tratamentul șocului hemoragic și al șocului hemoragic pe fundal de intoxicație acută cu alcool etilic. Aceasta se manifestă prin diminuarea

enzimemiei, a nivelului de citokine proinflamatoare și prin scăderea gradului de leziuni celulare [27].

Având în vedere multiplele avantaje ale derivaților izotioureici față de medicamentele vasoconstrictoare tradiționale – posedă proprietăți antihipotensive (hipertensive) exprimate și de durată lungă la administrarea unimomentană pe diferite căi (i.v., i.m. și per os), acțiunea hipertensivă evidențiindu-se atât în condiții obișnuite, cât și pe fundalul de blocare a ganglionilor vegetativi și alfa-adrenoreceptorilor, reduc consumul oxigenului în organism, măresc rezistența organismului la acțiunea toxică a oxigenului hiperbaric, au proprietăți hipoglicemizante și radioprotectoare, nu provoacă aritmii, dereglări ale metabolismului și echilibrului acido-bazic etc. – și pornind de la faptul că tratamentul șocului de obicei începe în afara instituțiilor medico-sanitare sau în unități puțin specializate, cercetătorii consideră oportună administrarea intramusculară sau rectală a derivaților izotioureici în acest caz încă la locul accidentului. Răspunsul terapeutic al acestor preparate asociate cu substituenți de volum plasmatic și cardiostimulante moderate ar putea constitui un element de bază în tratamentul șocului [15]. Cele menționate deschid noi posibilități pentru a mări valorile presiunii arteriale și a stabili indicii hemodinamicii sistemice în hipotensiunea arterială acută, provocată de intervenții chirurgicale, traume, hemoragii și stări de șoc. În baza raționamentelor enumerate, izoturonul sau difeturul este recomandat de a fi utilizat în situațiile de supradozare a vasodilatatoarelor (hexametoniu, fentolamină, prazosin) sau de a administra gariglioblocantele sau adrenoblocantele concomitent cu una din substanțele antihipotensive din grupa derivaților izotioureici în tratamentul complex al șocului [7, 33, 34, 35].

Este necesar de menționat că derivații izotioureici restabilesc valorile PA în hipotensiunea arterială acută experimentală, provocată de vasodilatatoare cu diverse mecanisme de acțiune. Pe baza acestor rezultate, E.A. Muhin. și coaut. (1979) presupun că mecanismul antihipotensiv de acțiune al izoturonului nu este legat de stimularea structurilor adrenergice, ci este cauzat de acțiunea sa directă asupra musculaturii netede vasculare. Cercetările efectuate de A.A. Spasov (1975, 1977) arată că acțiunea constrictoare a izoturonului asupra musculaturii netede vasculare (studiată pe artere izolate de câine) este dependentă de influxul ionilor de calciu [16].

Izoturonul mărește atât forța, cât și frecvența contracțiilor cordului izolat de pisică. Anterior, acțiunea inotrop și cea cronotrop pozitivă ale sub-

stanței au fost explicate prin intermediul acțiunii β -adrenostimulatoare indirecte a preparatului. Modificările metabolice în miocard au fost explicate prin prisma efectelor mediate de catecolamine [15, 42, 43].

Acțiunea inotrop pozitivă a fost demonstrată și la cercetarea influenței derivaților izotioureici asupra parametrilor activității cordului izolat de șobolani [6, 7]. Astfel, difeturul mărește maximal contractilitatea cordului la 30 min. de la administrare, concomitent constatându-se stabilizarea nivelului presiunii intraventriculare pe întreaga perioadă de stimulare (70 min.) Efectul coronarodilatator al difeturului, comparativ cu cel al derivaților tiazolidinici, apare mai târziu, dar are o durată mai lungă de acțiune. Ameliorarea și aprofundarea relaxării diastolice caracteristică difeturului poate servi ca o premisă benefică de sporire a volumului end-diastolic în stările patologice însoțite de micșorarea returului venos.

La aplicarea derivaților izotioureici pe meninge și pe mezoappendix de șobolan, s-a observat o acțiune constrictoare pronunțată asupra arteriolelor, sfincterelor precapilare, anastomozelor arteriolo-venulare și mai puțin asupra vaselor de capacitanță [15]. Este demonstrat de asemenea că derivații izotioureici posedă acțiune antihipoxică; efectul apare rapid și se menține timp de o oră după administrarea i/v a substanței medicamentoase [15].

Din cele menționate anterior rezultă că derivații izotioureici cu lanț scurt de hidrocarbură, precum și cei ce conțin fosfor, posedă acțiune miotropă evidentă asupra musculaturii netede a vaselor sangvine și a altor organe.

Cercetările derivaților izotioureici [15, 16, 23, 24, 25] pe segmente de intestin izolat au demonstrat că aceste substanțe măresc contractilitatea intestinală atât în condiții obișnuite, cât și pe fundal de pretratare cu M-colinoblocante (atropină, pirenzepină) și H_1 -histaminoblocante (clorpiramină), fapt care denotă că acțiunea compușilor investigați asupra intestinului nu se realizează prin receptori colinergici sau histaminergici, ci prin alte mecanisme sau datorită acțiunii directe musculotrope.

Un șir de cercetări [8, 17, 18, 19, 28] demonstrează că derivații izotioureici inhibă NO-sintetaza inductibilă, micșorând astfel eliberarea monoxidului de azot.

Multiple studii consacrate evaluării influenței derivaților izotioureici asupra contractilității inelelor izolate de aortă de șobolan, precum și asupra segmentelor de arteră femurală, renală, uterină și ramificări ale arterei pulmonare de origine umană, atât dezendotelizate, cât și cu endoteliul intact, au determinat că substanțele cercetate, în condiții

obișnuite, nu dezvoltă vasoconstricție. Aceasta a permis emiterea ipotezei conform căreia derivații izotioureici nu acționează pe situri specifice. Ulterior a fost demonstrat că utilizarea izoturonului în platoul contracției induse de fenilefrină mărește cu 155% vasoconstricția inelelor de aortă, ceea ce demonstrează că izoturonul potențează considerabil efectele vasoconstrictoare ale fenilefrinei. Totodată, izoturonul antagonizează acțiunea relaxantă a carbacolului. Cele relatate au permis să se conchidă că izoturonul acționează prin anihilarea acțiunii factorului relaxant de origine endotelială [15, 26].

În favoarea acestei teorii sunt și rezultatele cercetărilor acțiunii izoturonului și L-argininei asupra inelelor izolate de aortă de șobolan. În cadrul acestora a fost demonstrat că pretratarea cu izoturon preîntâmpină dezvoltarea acțiunii vasorelaxante a donatorului fiziologic de NO, fapt care dovedește încă o dată că izoturonul inhibă sinteza de NO [15].

La administrarea izoturonului pe fundal de utilizare a asocierilor de medicamente antagoniști competitivi (fentolamină+fenilefrină sau prazosin+fenilefrină), vasoconstricția se manifestă cu 155% din contracția în control. Aceasta demonstrează că efectul vasoconstrictor poate fi determinat de modularea activității enzimatică sau a afinității și funcționării receptorilor ce se dezvoltă sub acțiunea izoturonului, deoarece pe fundalul acestuia fenilefrina își restabilește potența chiar și în condiții de blocare a receptorilor specifici. Concomitent, pe inele izolate de aortă de șobolan, a fost demonstrat, că derivații izotioureici potențează reactivitatea vasculară angiotensinică și cea serotoninergică.

Analizând rezultatele obținute, putem conchide că mecanismul vasoconstrictor musculotrop al derivaților izotioureici este determinat primordial de influența lor asupra reglării echilibrului dintre substanțele vasodilatatoare și vasoconstrictoare endogene prin blocarea sintezei oxidului nitric și, consecutiv, micșorarea sintezei factorului endotelial de relaxare (NO), deplasând astfel echilibrul în direcția măririi tonusului vascular de către substanțele constrictoare – noradrenalină, adrenalină, angiotensine, endoteline ș.a. [4]. Derivații izotioureici acționează, posibil, ca agoniști ai receptorilor α_2 -adrenergici, blocând astfel canalele de potasiu, cu creșterea concomitentă a influxului de calciu extracelular. Nu este exclus și faptul că aceste substanțe ar putea exercita și o acțiune directă de blocare a canalelor K^+ -ATP-dependente. Se presupune de asemenea că acțiunea inhibitorie a acestor derivați asupra NO-sintetazei inductibile, precum și cea de potențare de către ei a reactivității angiotenzinice și serotoninergice, ar putea fi de asemenea semnifica-

tive la desfășurarea efectelor lor vasoconstrictoare, spre exemplu prin modularea activității simpaticе, și anume a receptorilor α_2 -adrenergici [16].

În baza cercetărilor efectuate s-au obținut preparate cu proprietăți vasoconstrictoare (antihipotensive sau hipertensive) superioare celor existente la moment. Medicamentele acestei grupe, posedând acțiuni antihipotensivă, analgezică și antiinflamatoare, și-au demonstrat eficacitatea și inofensivitatea în bolile și stările patologice însoțite de hipotensiune arterială acută, inflamație și durere și pot fi utilizate în anesteziologie, hemodializă, cardiocirurgie, ginecologie, traumatologie etc. [10, 11, 12, 14, 15].

Utilizarea izoturonului în complexul terapiei intensive la pacienții aflați în stări critice în tratamentul sindromului hipotensiv sever este însoțită de creșterea tensiunii arteriale, fracției de ejeție, minut-volumului, indicelui de ejeție și a celui cardiac, rezistenței vasculare periferice și lucrului ventriculului stâng, precum și de micșorarea frecvenței contracțiilor cardiace [9]. Concomitent s-a determinat o scădere semnificativă a incidenței dereglărilor echilibrului acido-bazic la pacienți și o influență benefică asupra evoluției tulburărilor statutului hemostazic.

În baza substanței biologice active S-etilizotiuron (izoturon) s-a cercetat, elaborat și autorizat un preparat medicamentos nou – *Olizin*. Acesta reprezintă un medicament decongestiv sub formă de picături nazale, utilizat în practica ORL în tratamentul rinitelor și pentru stoparea hemoragiilor nazale [1].

Difeturul (*Ravitenul*), administrat timpuriu după bypass cardiopulmonar, majorează tensiunea arterială sistolică, rezistența vasculară periferică și micșorează indicele cardiac [22]. Combinarea ravitenului cu lidocaină în anestezia peridurală creează posibilități de micșorare a dozelor anesteziului administrat în spațiul epidural și a volumului infuziilor necesare. Ca urmare se previne progresarea sindromului algic și se micșorează intensitatea acestuia [3].

Datorită acțiunii vasoconstrictoare directe, a acțiunii analgezice, precum și datorită faptului că sub acțiunea preparatului se mărește tonusul uterin, difeturul este utilizat în tratamentul algodismenoreei și a metroragiilor la paciente cu miom uterin, sub denumirea *Raviset*. Evaluarea eficacității derivatului izotioureic *Raviset* (difetur) în tratamentul dismenoreei primare și a hemoragiilor uterine patologice asociate miomului uterin a demonstrat că *Raviset* (100 mg.) sub formă de supozitoare vaginale este un remediu eficient, stopând hemoragiile uterine în 87,1% cazuri. *Ravisetul* determină diminuarea

durerii menstruale în 94,7% cazuri și este o alternativă pentru prevenirea și tratamentul dismenoreei primare [2].

Cercetările clinice ale unui alt derivat izotioureic – *Ravimig* – au demonstrat eficacitatea acestuia în tratamentul acceselor de migrenă. La administrarea internă, preparatul jugulează cefaleea în mai puțin de două ore, fără dezvoltarea acceselor recurente. Pe parcursul utilizării preparatului, efecte adverse cardiovasculare nu au fost semnalate [15].

Un alt derivat izotioureic – *benzituronul* – se deosebește de celelalte substanțe din această grupă prin faptul că posedă acțiune hipotensivă (antihipertensivă) [16]. La utilizarea benzituronului pe fundal de hipertensiune arterială experimentală provocată cu difetur se observă reducerea valorilor presiunii arteriale și înlăturarea acțiunii bradicardizante a difeturului. Antagonismul maxim dintre substanțele cercetate se determină peste 30 min. – o oră de la administrarea benzituronului pe fundalul difeturului. Astfel, autorii emit ipoteza existenței antagonismului parțial între benzituron și difetur, referitor la efectul hipertensiv al ultimului, și un antagonism complet față de acțiunea bradicardizantă a vasoconstrictorului. Posibil, benzituronul și difeturul concurează pentru substratul specific – NOS, fenomen care poate fi determinat de concentrația lor la nivelul musculaturii netede vasculare [16].

Concluzii

Derivații izotioureici sunt medicamente noi autohtone, originale și eficiente, care posedă acțiune hipertensivă (antihipotensivă), antiinflamatoare și analgezică. Efectele respective sunt determinate preponderent de inhibarea sintezei NO – substanță cu multiple implicări în patogeneza diferitor boli și stări patologice.

Acțiunea lor antihipotensivă se manifestă pe fundal de blocare a ganglionilor vegetativi, adrenoreceptorilor, canalelor de calciu. Ele potențează semnificativ efectele vasoconstrictoare ale serotoninei, angiotensinei și clorurii de potasiu.

În tratamentul șocului, aceste substanțe medicamentoase acționează benefic asupra parametrilor hemodinamicii sistemice, echilibrului acido-bazic și hemostazei, manifestând și acțiune antiinflamatoare.

Derivatul izotioureic benzituron manifestă efecte vasodilatatoare, micșorând presiunea arterială, probabil datorita prezenței sale în structura chimică a inelului benzoic.

Astfel, conchidem că derivații izotioureici reprezintă o clasă nouă de medicamente cu acțiune specifică asupra sistemului cardiovascular,

care prin efectul lor se deosebesc considerabil de antihipotensivele utilizate la moment în practica medicală, concomitent evidențiindu-se noi direcții de cercetare și utilizare a acestora, determinate de proprietățile lor antiinflamatoare și analgezice, ceea ce prezintă un interes considerabil în tratamentul afecțiunilor asociate.

Bibliografie

1. Brevet MD 2875 G2 2005.10.31.
2. Cardaniuc C. ș.a. *Eficacitatea clinică a derivatului izotiureic Raviset în dismenoreea primară și hemoragiile uterine asociate miomului uterin*. În: Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”, 2010, nr. 5(11), p. 39-45.
3. Cojocaru V. ș.a. *Analgezia epidurală postoperatorie prelungită potențată cu raviten la pacienții supuși intervenției chirurgicale pe motiv de cancer al vezicii urinare*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2010, nr. 4(27), p. 229-232.
4. Corețchi I. *Inofensivitatea și aspectele farmacologice ale izopropilfosfit-S-izopropilizotiuronului*. Teza de dr. șt. med. Chișinău, 2014. 121 p.
5. Corețchi I., Stratu E., Ghicavii V. *Influența profeturului asupra echilibrului acido-bazic și electrolitic*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2015, nr. 1(46), p. 133-137.
6. Darciuc V.V. *Optimizarea corecției dereglărilor hemodinamice și metabolice cu derivați izotiureici și tiazolidinici în stările patologice cu hipotensiune arterială acută*. Autoref. tezei de dr. hab. șt. med. Chișinău, 1998.
7. Darciuc V.V., Ghicavii V.I., Cobeț V. *Profeturul (LL+35) – un nou medicament cu proprietăți cardiotrope*. În: Curierul medical, Chișinău, 1997, № 5, p. 25-28.
8. Garvey E.P., Oplinger J.A. et al. *Potent and selective inhibition of human nitric oxid synthases inhibition by non-amino acid izothiureas*. În: Journal of Biological Chemistry, 1994, vol. 269, nr. 43, p. 26669-26676.
9. Gheceva O. *Efectele vasopresorii ale Izoturonului în complexul terapiei intensive la pacienții în stări critice*. Autoref. tezei de dr. șt. med. Chișinău, 2010, 27 p.
10. Ghicavii N. *Difeturul (inhibitor al NO-sintetazei) în stabilizarea și menținerea hemodinamicii la pacienții cardiochirurgicali*. În: Arta Medica, Chișinău, 2009, nr. 4(37), p. 53-58.
11. Ghicavii V. *Contribuții la realizările farmacologiei naționale*. În: Curierul medical, 2012, nr. 5 (329), p. 52-56.
12. Ghicavii V. *Noi direcții de elaborare a medicamentelor autohtone*. În: Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”, 2013, nr. 2(29), p. 74-79.
13. Ghicavii V., Corețchi I. *Acțiunea profeturului asupra parametrilor principali ai hemodinamicii sistemice*. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2014, nr. 1(52), p. 45-50.
14. Ghicavii V., Corețchi I., Stratu E. *Potențialul terapeutic al derivaților izotiureici*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2016, nr. 3(52), p. 205-208.
15. Ghicavii V., Stratu E., Corețchi I. *Farmacologia medicamentelor hipertensive*. Chișinău: F.E.-P. „Tipografia centrală”, 2015, 256 p.
16. Ghicavii V., Stratu E., Todiraș M. *Derivații izotiureici – o nouă clasă de remedii originale antihipotensive și antihipertensive*. În: Materialele Conferinței științifice “Farmacologia națională la 35 de ani”. Revista farmaceutică a Moldovei, Chișinău, 2006, p. 8-16.
17. Harada S., Imaizumi T. et al. *Arginine vasopressin attenuates phenylephrine-induced forearm vasoconstriction in men*. În: Clinical Science, 1991, vol. 81(6), p. 733-737.
18. Meng X., Ao L., Brown J.M. et al. *Nitric oxide synthase in hot involved in cardiac contractile dysfunction in a rat model of endotoxemia without shock*. În: Shock, 1997, vol. 7, № 2, p. 111-118.
19. Muraki Fugii E. et al. *Effect of S-ethylisothiurea a puritative inhibition of inductible nitric oxide synthase, on mouse skin vascular permeability*. În: Japanese Journal of Pharmacology, 1996, vol. 70(3), p. 269-271.
20. Proskurjakov S.Y. et al. *Effect of NO inhibitors on hypovolemic shock-induced hypotension*. În: Bull. Exp. Biol. Med., 2010, Dec., nr. 150(1), p. 18-22.
21. Proskuryakov S.Y. et al. *NO-inhibiting and vasotropic activity of some compounds with thioamidine group*. În: Bull. Exp. Biol. Med., 2002, Oct., nr. 134(4), p. 338-341.
22. Sasson L. et al. *Nitric oxide synthase inhibitor (MTR-105) during open-heart surgery. A pilot double-blind placebo-controlled study of hemodynamic effects and safety*. În: Cardiology, 2008, nr. 111(3), p. 181-187.
23. Stratu E., Ghicavii V. *Influența izoturonului și difeturului asupra tonusului și motilității intestinului izolat de șobolan*. În: Materialele Conferinței anuale medicamentoase a USMF “N. Testemițanu”, Chișinău, 1998, p. 106.
24. Stratu E., Ghicavii V., Todiraș M. *Contribuții la mecanismul de acțiune a izoturonului*. În: Materialele Conferinței anuale medicamentoase a USMF “N. Testemițanu”, Chișinău, 1999.
25. Stratu E., Ghicavii V., Todiraș M. *Noi argumente referitoare la mecanismul de acțiune al derivaților izotiureici*. În: Probleme medico-biologice și fundamentale. Vol. 1. Chișinău, 2000, p. 182.
26. Todiraș M. *Interrelațiile dintre factorii vasomotrici locali și rolul lor în reglarea tonusului vascular*. Teza de dr. hab. șt. med. Chișinău, 2006. 224 p.
27. Vișnevschi A. *Impactul intoxicației acute cu alcool asupra șocului hemoragic*. Teza de dr. hab. șt. med. Chișinău, 2011. 230 p.
28. Wildnirt S.M., Suzuki H. et al. *S-methylizothiurea inhibitors inductible nitric oxide synthase and improves left ventricular performance after acute myocardial infarction*. În: Biochemical and Biophysical Research communications, 1996, vol. 337, № 2, p. 328-333.
29. Гикавый В., Корецкий Я., Страту Е. *Ганглиоблокирующее действие азаметония при применении профетура*. В: Материалы XXI Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство». Москва, Россия, 2014, с. 222.
30. Гикавый В.И. *Влияние этирона и его комбинации с гексонием на кислородный режим организма*. Автореф. дис. канд. мед. наук. Кишинэу, 1971, 23 с.
31. Гикавый В.И. *Фармакологическая коррекция баланса при острых артериальных гипотензиях*. Автореф. дис. докт. мед. наук, Ленинград, 1987, 35 с.

32. Гикавый В.И., Корецкий Я.Г., Бондарчук А.М. и др. *Применение профетур при острой артериальной гипотензии вызванной ингибиторами АПФ*. В: Сборник материалов XXV Национального Конгресса «Человек и лекарство». Москва, Россия, 2014, с. 64-65.
33. Гикавый В.И., Мухин Е.А., Ершова И.Н. *Влияние изотурона и его комбинации с ганглиоблокаторами на системную гемодинамику при травматическом шоке*. В: Фармакология и токсикология, 1986, № 5, с. 76-80.
34. Гикавый и др. *Влияние изотурона и его комбинации с ганглиоблокаторами и α -адреноблокаторами на системную гемодинамику при травматическом шоке*. В: Фармакология, 1986, № 5, с. 76-80.
35. Ершова И.Н., Заветная ГЛ. В: *Повышение резистентности организма к экстремальным воздействиям*. Кишинэу, 1973, с. 156-160.
36. Мухин Е.А. и др. В: *Тезисы стендовых докладов III Всесоюзного симпозиума по целенаправленному изысканию новых физиологически активных веществ*. Рига, 1979, с. 54.
37. Мухин Е.А., Рачинский Ф.Ю. В: *Материалы X Всесоюзной конференции фармакологов, токсикологов и химиотерапевтов по вопросам заболеваний сердечно-сосудистой системы*. Волгоград, 1962, с. 245-246.
38. Мухин Е.А., Гикавый В.И., Парий Б.И. *Гипертензивные средства*. Кишинэу, 1983. 196 с.
39. Овсяников В.Г. *Влияние этирона на системную гемодинамику и микроциркуляцию при анафилактическом шоке*. В: Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1978, № 2, с. 44-47.
40. Овсяников В.Г. *Нарушения кровообращения при анафилактическом шоке*. Автореф. дис. докт. мед. наук. Ростов на Дону, 1977, 31 с.
41. Парий Б.И. *Сравнительная характеристика этирона, адреномиметиков и их комбинации (экспериментальные исследования)*. Автореф. дис. канд. мед. наук, Кишинэу, 1974, 19 с.
42. Спасов А.А. *Биохимические аспекты механизма действия некоторых вазоактивных средств*. Автореф. дис. докт. мед. наук, Москва, 1975, 23 с.
43. Спасов А.А. *Биохимические механизмы кардио- и вазотропного действия сосудистых средств*. В: Фармакология процессов регуляции кровообращения. Труды ВГМИ. Волгоград, 1977, том XXX, вып. 3, с. 23-90.

Victor Ghicavii, profesor universitar,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
e-mail: victor.ghicavii@usmf.md

CZU: 615.225+615.31

OXIDUL NITRIC ȘI UNELE MEDICAMENTE

**Olesea POPOVICI, Ecaterina STRATU,
Ianoș COREȚCHI, Victor GHICAVÎI,**
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Rezumat

Sinteza literaturii în domeniul include date actuale privind caracteristicile fiziologice și patobiologice ale uneia dintre cele mai importante molecule de semnalizare ale organismului – oxidul nitric (NO). Efectul citotoxic al NO se datorează capacității sale de a produce oxidantul puternic peroxinitrit (ONOO-) ca urmare a reacționării cu radicalul superoxid. Capacitatea peroxinitritului de a schimba structura moleculelor se datorează în principal formării radicalilor liberi OH⁻ și NO⁺. În concentrații mari, NO și peroxinitritul induc moartea celulară prin apoptoză sau necroză.

Cuvinte-cheie: oxid nitric, NOS inductibilă, peroxinitrit, inflamație, apoptoză

Summary

Nitric oxide and some medicines

The presented review of literature covers the current notions on the physiological and pathobiological characteristics of the most important signaling molecule of the body - nitric oxide (NO). The cytotoxic effect of NO is due to its ability to produce a strong oxidant peroxynitrite (ONOO-) in reaction with the superoxide radical. The ability of peroxynitrite to change the structure of molecules is mainly due to the formation of OH⁻ and NO⁺ free radicals. In high concentrations NO and peroxynitrite induces cell death by apoptosis or necrosis.

Keywords: nitric oxide, inducible NOS, peroxynitrite, inflammation, apoptosis

Резюме

Оксид азота и некоторые лекарства

Представленный литературный обзор включает в себя современные данные, относительно физиологических и патобиологических характеристик важнейшей сигнальной молекулы организма – оксида азота (NO). Цитотоксическое действие NO обусловлено его способностью производить, в реакции с супероксидным радикалом, пероксинитрит (ONOO-). Способность пероксинитрита изменять структуру молекул обусловлена, в основном, образованием в этих реакциях свободных радикалов OH⁻ и NO⁺. В больших концентрациях NO или пероксинитрит индуцируют клеточную смерть по пути апоптоза либо некроза.

Ключевые слова: оксид азота, индуцибельная NOS, пероксинитрит, воспаление, апоптоз

Introducere

Oxidul de azot (oxidul nitric) prezintă un mare interes pentru specialiștii din diverse domenii ale biologiei și medicinei.

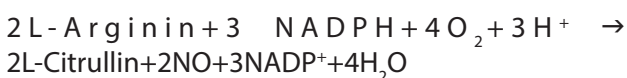
Deși activitatea fiziologică a oxidului nitric (NO) a fost descrisă pentru prima dată în secolul XIX, ipoteza de sinteză a lui în organism a fost înaintată abia la începutul secolului XX. Cercetarea rolului biologic al NO avansează rapid începând cu anul 1980, când s-a constatat că NO este un factor endogen de relaxare vasculară și este prezent în macrofagele activate și în țesuturile cerebrale [1, 13].

Volumul de date științifice referitor la rolul biologic al oxidului nitric, acumulat până în prezent, este enorm, dar încă nu a fost recunoscută acțiunea totală produsă de acesta. NO este implicat în reglarea activității mitocondriale, tonusului vascular și adeziunii celulelor sangvine, contractilității miocardului și a mușchilor scheletici, tonusului bronhiilor și motilității gastrointestinale. Substanța modulează angiogeneza și regenerarea, fiind implicată în răspunsul imun, etc. [1, 5, 6, 14].

Rezultate și discuții

Oxidul de azot din organismul mamiferelor se formează prin oxidarea aminoacidului L-arginina (L-ARG) sub influența enzimei NO-sintetaza (NOS), în prezența oxigenului molecular, a NADPH (nicotinamid adenin nucleotid fosfat, forma redusă) și a altor cofactori, cum ar fi: tetrahidrobiopterina (BH4), FMN/FAD (flavinmononucleotid/flavinadenindinucleotid), glutationul, ionii de Ca²⁺ și calmodulina [6].

Reacția, ce duce la formarea de NO este descrisă de către M. Marletta [19]:



Pe parcursul acestei reacții, concomitent cu NO, se formează un produs inactiv – L-citrulina, care din nou poate să se transforme rapid în arginină, menținând astfel fondul acesteia în celulele endoteliale.

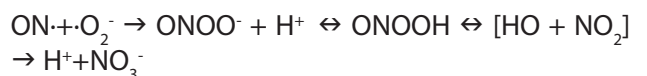
Nitric oxid sintetaza (NOS) este cunoscută sub 3 izoforme: endotelială (NOS-3, eNOS, endothelial NOS), neuronală (NOS-1, nNOS, neuronal NOS) și macrofagală (NOS-2, iNOS, inducible isoform) [6, 12].

Izoformele nNOS (NOS-1) și eNOS (NOS-3) sunt produse în mod constant în celulele endoteliale și neuronale, din acest motiv fiind numite *NOS constitutive*, fiind forme Ca²⁺-dependente. iNOS (NOS-2) este forma inductibilă și Ca²⁺ – forma independentă, funcționează în mod periodic. Enzima a fost detectată pentru prima dată în macrofage, dar se conține de asemenea în multe alte celule, precum neutrofilele, celulele musculare netede, celulele epiteliale, microgliale, hepatocite, fibroblaste și altele [6, 18].

Generarea oxidului nitric de către NOS constitutivă duce la eliberarea unor cantități mici de NO (pmol) [5] pentru o perioadă scurtă de timp și are un efect biologic pozitiv, pe când pentru activarea NOS inductibilă este nevoie de mai mult timp. Expresia iNOS este indusă de citokinele proinflamatorii: interleukina-1, interleukina-2, γ-interferonul, factorul de necroză tumorală α (TNFα) și lipopolizaharidele bacteriene, catecolaminele și alte substanțe [1, 6]. NOS macrofagală (iNOS) se activează peste 2-8 ore după excitarea din exterior a celulelor, formând o cantitate enormă de NO (nanomoli) [5], de 100-1000 de ori mai mare decât cantitatea fiziologică produsă de formele constitutive ale NOS, are un efect toxic și este implicată în dezvoltarea inflamației [6, 19]. În același timp, sinteza de NO se mărește pentru o perioadă mai lungă de timp.

NOS inductibilă este mecanismul de declanșare (trigger mechanism) a stadiului timpuriu în răspunsul inflamator – formarea edemului inflamator și infiltrarea ulterioară cu leucocite. Septicemia și șocul septic cauzate de infecțiile bacteriene reprezintă un răspuns inflamator sistemic. A fost demonstrat că excesul de oxid nitric joacă un rol important în dezvoltarea șocului septic [5]. Efectele NO în inflamație se manifestă prin creșterea permeabilității vasculare, dilatarea pronunțată și de durată a vaselor mici, activarea adeziunii leucocitelor, modularea efectelor citotoxice ale leucocitelor (în special ale macrofagelor), a proliferării și a regenerării [4].

În focarul inflamator se acumulează în cantitate excesivă radicalul superoxid (anionul superoxid) – O₂⁻. În prezența enzimelor ce conțin fier, NO, interacționând cu radicalul superoxid, formează radicalul oxidant puternic peroxinitrit (O = NO-O-), care depășește după reactivitatea sa toți radicalii de oxigen [3, 22].



Nici superoxidul, nici NO nu sunt toxice *in vivo*, datorită mecanismelor eficiente de minimizare a acumulării lor. Superoxidul este îndepărtat rapid prin enzima superoxidismutaza (SOD). NO difuzează din țesuturi în eritrocite, unde se transformă în nitrați prin reacția cu oxihemoglobina. NO este o moleculă biologică ce reacționează cu superoxidul mai rapid decât SOD și este produs în concentrații destul de mari, care depășesc nivelul endogen al SOD. Ca agent puternic de oxidare, peroxinitritul are un grad ridicat de citotoxicitate, oxidând grupele sulfhidrice și legăturile tioeterice din peptide, proteine și lipide. NO de asemenea este capabil să nitreze și să hidroxileze inelul aromatic al guanozinei (afectând AND-ul), tirozinei, triptofanului și tocoferolului. Acest

efect negativ al radicalilor NO perturbă procesele de semnalizare celulară și poate duce la modificări patologice [3].

Formarea peroxinitritului duce la deteriorarea endotelului vascular, a proteinelor și lipidelor membranelor celulare și la creșterea agregării plachetare. Peroxinitritul pătrunde cu ușurință prin membranele celulare și, odată pătruns în interiorul celulei, inactivează gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenaza, blochează sinteza de ATP, încetinește transportul de electroni în mitocondrii, ducând la destabilizarea energetică și moartea celulelor; deteriorează ADN-ul celulelor-țintă prin dezaminarea sa, precum și inhibă ribonucleotid reductaza, care controlează viteza de replicare a ADN-ului; are un efect genotoxic, afectând direct aparatul genetic al celulei. Astfel, nivelele înalte ale oxidului nitric au efect proinflamator în endotoxemie, șocul septic și bolile inflamatorii.

Un alt mecanism al citotoxicității peroxinitritului este interacțiunea cu superoxidismutaza (SOD). Reacționând cu ionii metalelor din componența SOD, peroxinitritul determină formarea cationului nitrosou (NO⁺), reactiv și foarte toxic, care în final se leagă de grupările fenolice, formând nitrofenoli [2, 4].

Formarea nitroxidului, împreună cu alte forme reactive de oxigen, reprezintă o cauză esențială în distrugerea biomembranelor celulare în cazul afecțiunilor ischemice, traumatice și convulsive. Totodată, nitrarea proteinelor mărește antigenitatea lor, fapt care conduce la dezvoltarea proceselor autoimune.

În afară de reglarea inflamației, NO poate avea efecte proapoptotice asupra celulei. Concentrațiile mărite de NO sau peroxinitrit induc moartea celulară prin apoptoză sau necroză. Căile de semnal pentru inițierea apoptozei și necrozei sunt adesea comune, iar realizarea unei sau a altei variante depinde de diferite motive, de exemplu, de concentrația ATP: în apoptoză, în etapa activării caspazelor în lipsa ATP-ului în celulă se dezvoltă necroza. Factorii ce determină sensibilitatea specifică a celulei la apoptoză mediată de NO pot fi asociați cu starea energetică a celulei, activarea cascadei caspazei, eliberarea citocromului C mitocondrial sau reglarea expresiei genelor [3, 11].

Moartea celulelor în apoptoză pe cale mitocondrială este asociată cu eliberarea citocromului C mitocondrial în citosol (lichidul intracelular), activarea căilor de semnalizare a apoptozei și a caspazelor efectoare. Citocromul C este una dintre enzimele-cheie ale lanțului respirator în mitocondrii și, în același timp, una dintre cele mai importante proteine în realizarea căilor mitocondriale de apoptoză. În citosol, citocromul C activează cascada

de semnalizare a apoptozei, având ca rezultat degradarea inhibitorului DNazei activate de caspază (caspase-activated DNase, CAD), activarea CAD și fragmentarea ADN-ului. În mitocondrii, NO se leagă în mod reversibil cu enzimele mitocondriale ce conțin FeS, cum ar fi aconitaza, complexe I și II ale lanțului respirator mitocondrial, precum și oxidaza citocromului C (complex IV), inhibând astfel sinteza de ATP. Deteriorarea ADN-ului indusă de NO duce la acumularea proteinei p53, care determină stoparea ciclului celular prin creșterea expresiei inhibitorului kinazelor ciclin-dependente p21, sau apoptoză prin exprimarea crescută a genei *bax*. Acumularea de p53 joacă un rol critic în moartea celulară indusă de NO. Concentrarea acestei proteine în celule reduce expresia iNOS și eNOS, ceea ce duce la o scădere a sintezei NO, fapt important atât în reglarea apoptozei, cât și în suprimarea producției de cantități genotoxice de NO [11].

Apoptoză mediată de NO poate fi indusă și de semnalul reticulului endoplasmatic (ER), stresul ER duce la activarea caspazei 12, care apoi activează direct caspaza 9 fără citocrom C sau caspaza 3. În cazul apoptozei induse de NO, apare inhibarea mecanismului dependent de ubiquitină, însă nu se cunoaște dacă inhibarea proteasomului este o consecință sau unul dintre motivele lansării cascadei de semnalizare a apoptozei [10].

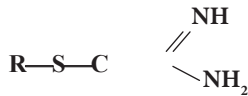
Astfel, apoptoză indusă de NO include reducerea potențialului transmembranar mitocondrial, eliberarea din mitocondrii a citocromului C, activarea caspazei, condensarea cromatinei, fragmentarea ADN-ului, creșterea expresiei proteinei p53, activarea expresiei genelor proapoptotice, cum ar fi *bax* și p21 inhibitorii kinazelor dependente de ciclină, scăderea expresiei genelor antiapoptotice, ca *bcl-2* și *bcl-XL* [20].

Activitatea biologică a NO este stimulată de unii agoniști, inclusiv L-arginina, bradikina etc., dar sinteza de NO este un proces reglementat și poate fi inhibat de diferiți analogi ai L-argininei, care sunt inhibitori competitivi ai NOS. În acest caz, N-omega-cicloporil-L-arginina este un inhibitor selectiv al NOS constitutive, pe când aminoguanidina este inhibitor selectiv al NOS inductibile [7]. Alți analogi ai L-argininei, cum ar fi N-monometil-L-arginina (L-NMMA), N-nitro-L-arginin-metil-esterul (L-NAME), N-nitro-L-arginina (L-NNA), pot inhiba sinteza de NO prin ambele enzime [9, 17]. Producerea de NO poate fi încetinită sau stopată sub influența hemoproteinelor, albastrului de metilen, radicalilor de superoxid, etanolului, glucocorticosteroidelor, indometacinei.

Prezintă un mare interes științific și practic substanțele medicamentoase ce suprimă sinteză

de NO endogen-inhibitori ai nitric oxid sintetazelor (NOS) – derivații izotioureici [15, 21]. Reprezentanții acestei grupe de compuși sunt: metiron (S-metilzotiuroniu), izoturon (S-etilzotiuroniu), difetur (raviten, dietilfosfat-S-etilzotiuroniu), metiferon (dimetilfosfat-S-metilzotiuroniu), profetur (izopropilfosfit-S-izopropilzotiuroniu).

Preparatele din grupa respectivă au următoarea structură chimică generală:



unde R – radical etilic, metilic, dietilfosfat sau izopropilfosfit-S-izopropil.

Din structura chimică a preparatelor se vede că ele posedă gruparea amidinică, care intră în componența argininei. Acest aminoacid face parte din componența vasopresinei și bradichininei. Derivații S-izotioureici cu lanț scurt alchilic sunt inhibitori ai NOS cu selectivitate față de izoforma inductibilă [16]. S-a determinat că derivații izotioureici posedă acțiune vasoconstrictoare musculotropă directă, efect antihipotensiv de lungă durată și activitate antihipotensivă marcată pe fundal de acțiune a $\alpha 1$ -adrenoblocanțelor. În comparație cu adrenomimeticele, nu activează sistemul simpatic, nu determină creșterea frecvenței cardiace, nu dereglează echilibrul electrolitic și acidobazic și nu provoacă hipotensiune secundară [15, 16]. Pe lângă aceste efecte farmacologice, posedă și acțiune radioprotectoare și antiinflamatoare.

Concluzii

Considerând cele menționate anterior, conchidem că NO are un rol dublu în organism: pozitiv (participarea în procesele de imunitate celulară, precum și în reglarea activității enzimelor sistemului de semnalizare celulară) și negativ (participarea la dezvoltarea stresului oxidativ în celule și țesuturi) [8]. Generat în urma inducției NOS, oxidul nitric are, în primul rând, rolul de a proteja organismul, a reduce activitatea celulelor inflamatoare; provoacă moartea microorganismelor și a paraziților intracelulari, inhibă agregarea plachetară și îmbunătățește circulația sangvină locală. Sensul acțiunii biologice a oxidului nitric este determinat de concentrația sa. În concentrații mici predomină, în general, efectele directe ale oxidului nitric, direcționate spre menținerea hemostazei sistemelor cardiovascular și nervos. În concentrații mari predomină efectele sale indirecte, determinate de formarea și acțiunea ulterioară a oxidantului puternic – peroxinitritul.

Este necesar de remarcat faptul că, în pofida numărului mare de cercetări ce abordează rolul oxidului nitric în inflamație și al utilizării inhibitorilor NO-sintetazelor, multe momente importante rămân

neelucidate. Legătura dintre acțiunile distructive și cele de protecție, în rezultatul acumulării de NO, determină rolul său în deteriorarea celulelor.

Bibliografie

1. Гришина Г.В. *Применение регуляторов синтеза оксида азота при инфузионной терапии геморрагического шока в эксперименте*. Автореф. дисс. канд. биол. наук. Санкт-Петербург, 2014. 23 с.
2. Губский Ю.И. *Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз*. 2015.
3. Киселева А.В., Чурляев Ю.А., Григорьев Е.В. *Роль оксида азота в повреждении нейронов при критических состояниях*. В: *Общая реаниматология*, 2009, том 5, с. 80–84.
4. Максимович Н.Е. *Использование L-аргинина и ингибиторов образования оксида азота для коррекции воспалительного процесса в мозге крыс при его ишемии-реперфузии*. В: *Имунопатология, аллергология, инфектология*, 2004, № 3, с. 14–17.
5. Малкоч А.В., Майданник В.Г., Курбанов Э.Г. *Физиологическая роль оксида азота в организме*. В: *Нефрология и диализ*, 2000, том 2, № 1–2, с. 69–75.
6. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. *Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека*. В: *Лабораторная медицина*, 2005, № 7, с. 19–23.
7. Нероев В.В., Давыдова Г.А., Перова Т.С. *Применение доноров оксида азота и ингибиторов NO-синтаз при увеитах, травмах и другой офтальмопатологии*. В: РМЖ «Клиническая офтальмология», 2005, № 4, с. 172.
8. Стародубцева М.Н. *Двойственная роль пероксинитрита в организме*. В: *Проблемы здоровья и экологии*, 2004, № 1, с. 35–41.
9. Allen J.B., McGahan M.C., Ferrell J.B. et al. *Nitric Oxide synthase inhibitors exert differential time-dependent effects on LPS-induced uveitis*. In: *Exp. Eye Res.*, 1996, vol. 62, № 1, p. 21–28.
10. Chen J., Qin J., Lui X. et al. *Nitric oxide-mediated neuronal apoptosis in rats with recurrent febrile seizures through endoplasmic reticulum stress pathway*. In: *Neurosci. Lett.*, 2008, p. 134–139.
11. Choi B.M., Pae H.O., Jang I.S. et al. *Nitric oxide as a Pro-apoptotic as well as Anti-apoptotic Modulator*. In: *J. Biochem. Mol. Biol.*, 2002, № 35, p. 116–126.
12. Forstermann U., Shmidt H.H.W., Pollock J.S. et al. *Isoforms of nitric oxide synthase: characterization and purification from different cell types*. In: *Biochem. Pharmacol.*, 1991, № 42, p. 1849–1857.
13. Forstermann U., Sessa W.C. *Nitric oxide synthases: regulation and function*. In: *Eur. Heart J.*, 2012, vol. 33, № 7, p. 829–837.
14. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. In: *Nature*, 1980, vol. 288, p. 5789.
15. Ghicavii Victor, Stratu Ecaterina, Todiras Mihai. *Derivații izotioureici – o nouă clasă de remedii originale antihipertensive și antihipertensive*. În: *Revista Farmaceutică a Moldovei*, 2006, p. 8-16.
16. Ghicavii V., Stratu E., Corețchi Ia. *Farmacologia medicamentelor hipertensive*. Chișinău, 2015.
17. Ianaro A., O'Donnell C.A., Di Rosa M., Liew F.Y. *A nitric oxide synthase inhibitor reduces inflammation, down-regulates inflammatory cytokines and enhances interleukin-10 production in carrageenin-induced oedema in mice*. In: *Immunology*, 1994, vol. 82(3), p. 370–375.

18. Lowenstein C.J., Dinerman J.L., Snyder S.H. *Nitric oxide: a physiologic messengers*. In: Ann. Intern. Med., 1994, vol. 120, p. 227–237.
19. Marletta M.A., Yoon P.S., Iyengar R. et al. *Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: nitric oxide is an intermediate*. In: Biochemistry, 1988, № 27, p. 8706–8711.
20. Perrotta C., De Palma C., Clementi E. *Nitric oxide and sphingolipids: mechanisms of interaction and role in cellular pathophysiology*. In: Biol. Chem., 2008, p. 1391–1397.
21. Stratu Ecaterina. *Analiza comparativă a acțiunii musculotrope a derivaților izotioureici*. Teză de doctor în științe medicale, USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2001. 154 p.
22. Stuehr D.J., Pou S., Rosen G.M. *Oxygen reduction by nitric oxide synthase*. In: J. Biol. Chem., 2001, vol. 276, № 18, p. 14533–14536.

Ianoș Corețchi, conferențiar universitar,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373 69 097 202,
e-mail: ianos.coretchi@usmf.md

CZU: 615.33(498)

STUDIU PRIVIND FARMACOTERAPIA CU ANTIBIOTICE ÎN FARMACIA DE COMUNITATE DIN ROMÂNIA

**Simona NEGREȘ, Cornel CHIRIȚĂ,
Cristina Elena ZBĂRCEA, Emil ȘTEFĂNESCU,**
Disciplina Farmacologie și Farmacie clinică,
Facultatea Farmacie, Universitatea de Medicină și
Farmacie Carol Davila, București, România

Rezumat

Antibioticele și chimioterapicele antimicrobiene reprezintă unele dintre cele mai cunoscute și mai utilizate medicamente. Notorietatea lor și insuficienta înțelegere a mecanismelor de acțiune determină tot mai mulți pacienți să le folosească pentru tratarea tusei, răcelii comune sau chiar durerii [6]. În multe cazuri, chiar prescrierea de antibiotice este neadecvată [3]. Astfel, antibioticele sunt adesea prescrise fără a exista confirmarea unei infecții de origine bacteriană sau fără să existe motivul unui tratament profilactic. Cunoașterea agentului infecțios în vederea stabilirii substanței active potrivite, a dozei corecte, a căii de administrare și a duratei tratamentului este absolut necesară pentru a putea institui o antibioterapie științifică și rațională [1, 4]. Utilizarea inadecvată a antibioticelor poate duce la reacții adverse, toxicitate de organ, suprainfecție cu microorganisme rezistente, precum *Clostridium difficile* sau *Pseudomonas aeruginosa* [5].

Cuvinte-cheie: antibiotice, chimioterapie, farmacoterapie, microorganisme

Summary

The study about pharmacotherapy with antibiotics in Romanian community pharmacy

Antibiotics and antimicrobial chemotherapeutic drugs are among the best known and most used drugs. This notoriety and the insufficient knowledge of their mechanism of action lead more and more patients to use them in the treatment of the common cold cough or even pain [6]. In many cases, the prescription itself of antibiotics is inadequate [3] as it often occurs without the confirmation of a bacterial infection or without a real need of a prophylactic treatment. Knowing the infectious agent in order to determine the appropriate active substance, the correct dosage, the administration path and the length of treatment is essential for establishing a scientific and rational antibiotherapy [1, 4]. Inadequate use of antibiotics may lead to side effects, organ toxicity, over infection with highly resistant microorganisms such as *Clostridium difficile* or *Pseudomonas aeruginosa* [5].

Keywords: antibiotics, chemotherapy, pharmacotherapy, microorganisms

Резюме

Исследование антибиотикотерапии в коммунарных аптеках в Румынии

Антибиотики и противомикробные препараты являются одними из самых популярных и наиболее часто используемых препаратов. Их новаторство и неадекватное понимание механизмов действия заставляют все больше пациентов использовать их для лечения кашля, простуды или даже боли [6]. Во многих случаях даже выписывание антибиотиков неадекватное [3]. Таким образом, антибиотики часто назначают без подтверждения инфекции бактериального происхождения или без причины профилактического лечения. Определение инфекционного агента для установления правильного активного вещества, правильная доза, путь введения и продолжительность лечения абсолютно необходимы для установления научной и рациональной антибактериальной терапии [1, 4]. Неправильное использование антибиотиков может привести к неблагоприятным реакциям, органной токсичности, суперинфекции с устойчивыми микроорганизмами, такими как *Clostridium difficile* или *Pseudomonas aeruginosa* [5].

Ключевые слова: антибиотики, химиотерапия, фармакотерапия, микроорганизмы

Introducere

Obiectivele antibioterapiei trebuie să fie eficacitatea și siguranța tratamentului pacientului afectat de o anumită infecție. De asemenea, este important a se avea în vedere și faptul că eficacitatea antibioticului administrat se extinde dincolo de pacientul individual și de patogenul-țintă și că antibioticul influențează microecologia bacteriană generală a bolnavului [2].

Un fenomen grav și tot mai frecvent întâlnit este automedicația cu antibiotice, care poate conduce la apariția unor reacții adverse grave, interacțiuni nedorite cu alte medicamente sau alimente, punând astfel în pericol sănătatea pacienților [7].

În acest studiu, ne-am propus să analizăm terapia cu antibiotice (AB) și chimioterapice (CT) antimicrobiene pe un eșantion de 450 de pacienți intervievați în farmaciile de comunitate pe baza unor chestionare standardizate. Evaluând răspunsurile, s-a constatat o frecvență mare de utilizare a acestor medicamente. Pe baza rezultatelor obținute, considerăm că atât medicii, cât și farmaciștii din farmacia de comunitate ar trebui să acorde o mai mare atenție pacienților care solicită antibiotice și chimioterapice antimicrobiene.

Ipoteza de lucru

Studiul a pornit de la premisa că antibioticele și chimioterapicele antimicrobiene sunt folosite din ce în ce mai des. Scopul urmărit a fost de a analiza frecvența tratamentelor cu antibiotice și chimioterapice, natura acestora, simptomele ce determină inițierea antibioterapiei, precum și discernământul cu care sunt folosite aceste medicamente.

Protocolul experimental

Au fost analizate 450 de chestionare, completate în 20 de farmacii cu circuit deschis, care deservește toate sectoarele municipiului București. În urma analizei au fost cuantificați următorii parametri:

- ❖ Caracteristicile pacientului (vârstă, sex);
- ❖ Nivelul educației (studii superioare, medii, primare);
- ❖ Modalitatea de recomandare a tratamentului cu antimicrobiene;
- ❖ Simptomul care a determinat inițierea antibioterapiei;
- ❖ Antibioticele și chimioterapicele eliberate;
- ❖ Apariția unor reacții adverse și natura lor;
- ❖ Frecvența tratamentelor cu antibiotice pe o perioadă de 12 luni;
- ❖ Folosirea altor medicamente pe perioada antibioterapiei;
- ❖ Informațiile oferite de către farmacist la eliberarea antibioticelor;
- ❖ Modul de eliberare a antibioticelor și chimioterapicele antimicrobiene considerat ideal de către pacienți.

Chestionarul folosit pentru analiză este prezentat în continuare.

CHESTIONAR ANTIBIOTERAPIE

- Informații pacient**

VÂRSTĂ	SEX	STUDII
- Ați urmat vreun tratament cu antibiotice în ultimele 12 luni? În eventualitatea unui răspuns afirmativ, precizați de câte ori ați folosit antibiotice în ultimele 12 luni.**
 NU DA Precizare
- Tratamentul urmat a fost:**
 - În baza unei prescripții medicale
 - În baza unei recomandări verbale din partea medicului
 - La recomandarea farmacistului
 - Din proprie inițiativă
 - La recomandarea unor rude, vecini, prieteni, etc
- Simptomul care a determinat inițierea antibioterapiei a fost:**
 Febra Durerea Tusea Alt simptom
- Ați urmat tratamentul cu antibiotic până când:**
 - Au dispărut simptomele
 - A trecut perioada indicată de medic
 - Am urmat tratamentul cu intermitență
- 6. Precizați denumirea antibioticului utilizat la ultima cură de tratament:**
- 7. În urma antibioterapiei ați înregistrat vreo reacție adversă? În eventualitate de răspuns afirmativ, specificați care este aceasta.**
 NU DA Precizare
- 8. Pe durata tratamentului cu antibiotice ați mai folosit și alte medicamente? În eventualitate de răspuns afirmativ, specificați care este aceasta.**
 NU DA Precizare
- 9. La eliberarea antibioticului, farmacistul v-a oferit informații cu privire la:**
 - Modul de administrare
 - Eventuale reacții adverse
 - Interacțiuni cu alte medicamente sau alimente
 - Nici o informație
- 10. În urma terapiei cu antibiotice apreciați că accesul pacienților la acestea ar trebui să fie:**
 - Liber
 - Condiționat de prescripția medicală
 - Doar în unitățile spitalicești

Rezultate și discuții

Analizând cele 450 de chestionare, s-a observat că pacienții care urmează cel mai frecvent tratament cu antibiotice au vârsta cuprinsă în intervalul 26-45 de ani. Pacienții din această categorie reprezintă peste 50% din totalul celor intervievați. Cei cu vârsta cuprinsă în intervalele 18-25 de ani și 46-65 de ani reprezintă aproximativ câte 20% din total, iar cel mai mic procent, de sub 8%, este reprezentat de cei cu vârsta peste 65 de ani (figura 1).

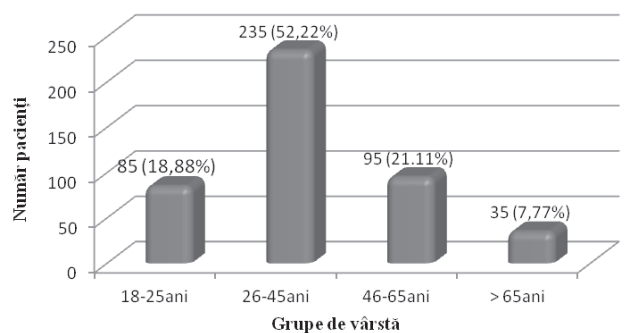


Figura 1. Repartizarea pacienților pe categorii de vârstă

Cea mai mare parte dintre pacienții intervievați au fost de sex feminin – aproape două treimi din total (figura 2).

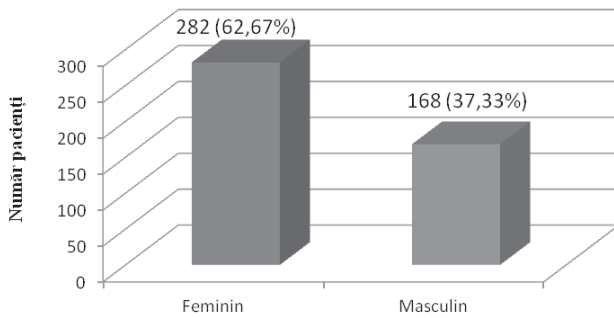


Figura 2. Repartizarea pacienților pe sexe

Sub aspectul nivelului de educație, s-a constatat că majoritatea respondenților aveau studii superioare (figura 3).

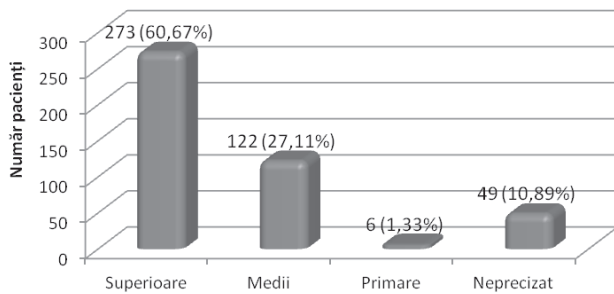


Figura 3. Repartizarea pacienților în funcție de nivelul de educație

Pe baza chestionarelor s-a analizat frecvența tratamentelor cu antibiotice pe o perioadă de 12 luni. Cei mai mulți dintre pacienții intervievați au urmat doar un sigur tratament cu antibiotice în ultimele 12 luni. Totuși, aproximativ 30% din ei au folosit antibiotice de 2-3 ori sau chiar mai des într-o perioadă de 12 luni (figura 4).

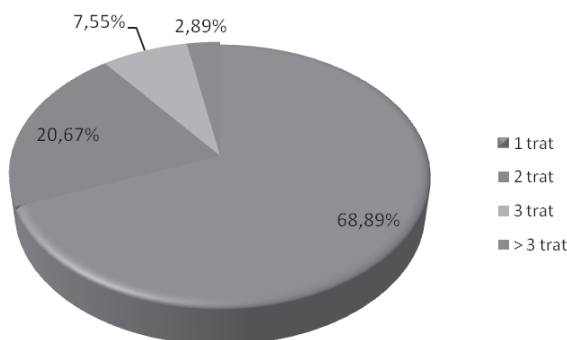


Figura 4. Frecvența tratamentelor cu antibiotice în cursul unui an

Antibioticele și chimioterapicele antibacteriene sunt medicamente care se eliberează pe bază de prescripție medicală ce se reține în farmacie. Cu toate acestea, am constatat că un număr destul de mare de pacienți încep un tratament cu antibiotice din proprie inițiativă sau la îndemnul unor persoane neavizate (figura 5).

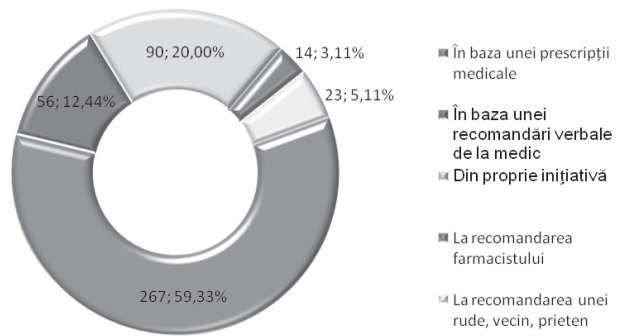


Figura 5. Modul de inițiere a tratamentului cu antibiotice

Printre cauzele de insucces ale terapiei cu antibiotice se numără atât utilizarea antibioticelor pentru tratarea bolilor neinfecțioase, a febrei persistente sau a altor simptome, cât și anamneza incompletă sau un examen clinic superficial. În figura 6 sunt prezentate cele mai frecvente manifestări ce determină declanșarea unui tratament cu antibiotice.

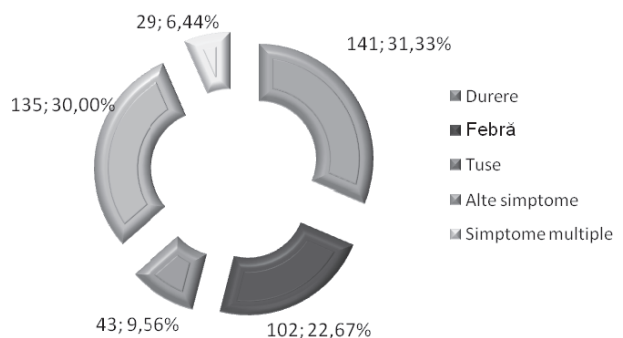


Figura 6. Simptome care determină inițierea antibioticoterapiei

În ceea ce privește durata antibioticoterapiei, cei mai mulți dintre pacienții intervievați au urmat tratamentul cu antibiotice pe toată perioada recomandată de către medic. Un procent de aproape 37% dintre cei intervievați au folosit antibiotice doar până când au dispărut simptomele (figura 7). Majoritatea acestora sunt din categoria celor care au început un tratament cu antibiotice din proprie inițiativă.

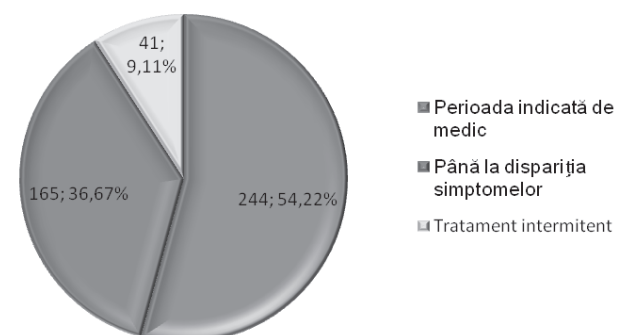


Figura 7. Durata tratamentului cu antibiotice

În urma analizei chestionarelor, am vrut să aflăm care sunt cele mai folosite clase de antibiotice și chimioterapice antimicrobiene, precum și cele mai utilizate substanțe active. Dintre pacienții intervievați, doar 9% au folosit asocieri de AB/CT, restul urmând tratament doar cu un singur AB sau CT (figurile 8, 9).

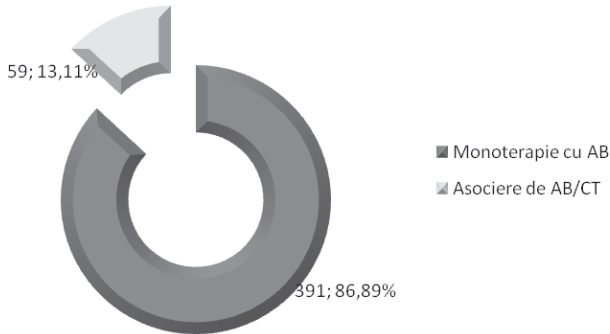


Figura 8. Prevalența monoterapiei comparativ cu politerapia

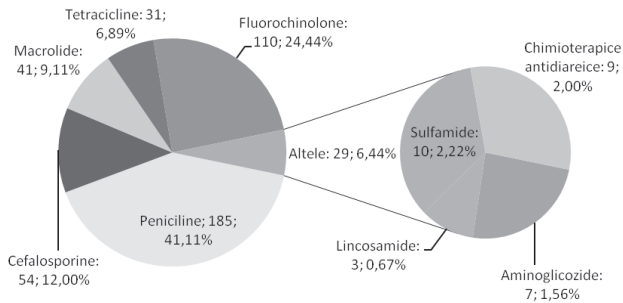


Figura 9. Principalele clase de antibiotice și chimioterapice utilizate în terapie

Se observă că cele mai folosite antibiotice sunt cele din clasa antibioticelor betalactamice (53,11%), fiind urmate de fluorochinolone (24,44%) și antibiotice macrolide (9,11%), în timp ce sulfonamidele (2,22%), tetracilinele (6,89%), aminoglicozidele (1,56%) sunt mai puțin utilizate. Dintre peniciline, substanța activă folosită cel mai des este amoxicilina (77,3%), cea mai întrebuițată cefalosporină este cefuroxima (74,07%); dintre fluorochinolone cel mai des este utilizată ciprofloxacina (52%), iar claritromicina reprezintă 62% din macrolidele folosite (figurile 10–13).

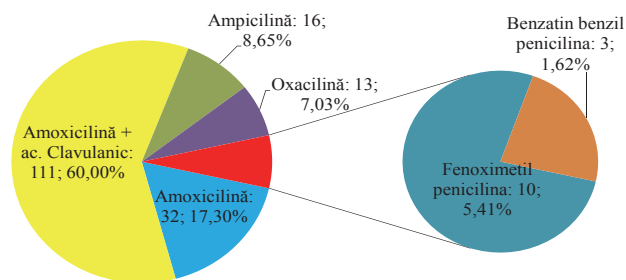


Figura 10. Pondere diversilor reprezentanți ai penicilinelor

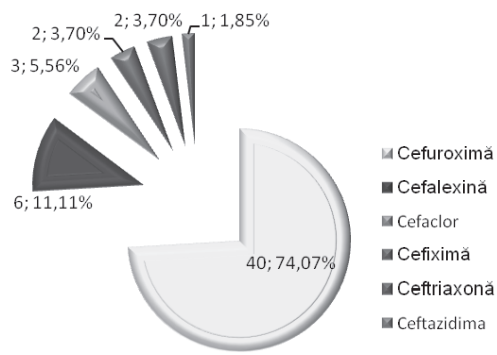


Figura 11. Pondere diversilor reprezentanți ai cefalosporinelor

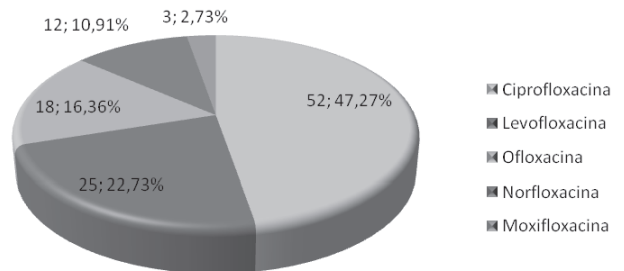


Figura 12. Pondere diversilor reprezentanți ai fluorochinolonelor

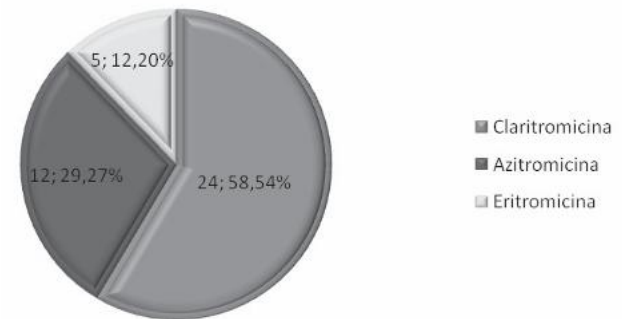


Figura 13. Pondere diversilor reprezentanți ai macrolidelor

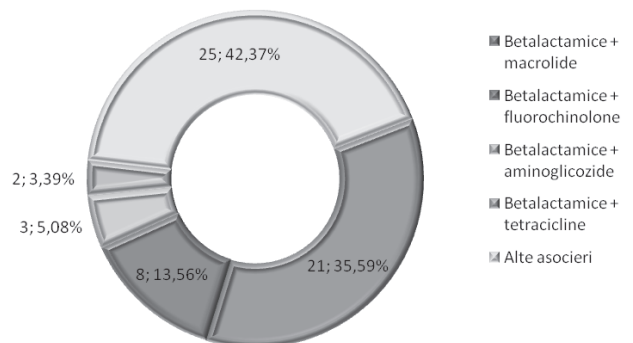


Figura 14. Pondere asocierilor de antibiotice și chimioterapice

În ceea ce privește reacțiile adverse (RA), cei mai mulți dintre pacienți au declarat că nu au resimțit astfel de manifestări, iar în majoritatea cazurilor în care acestea au apărut, ele au fost de natură bacteriologică (figurile 15, 16).

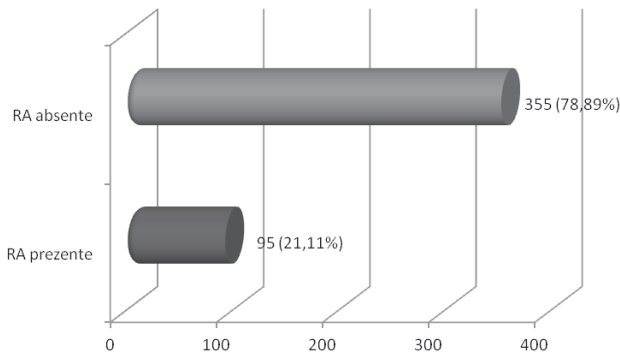


Figura 15. Frecvența reacțiilor adverse

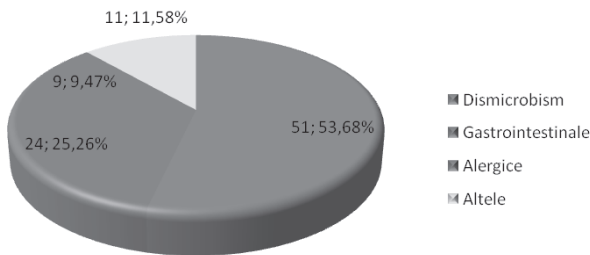


Figura 16. Natura reacțiilor adverse raportate

Dintre pacienții intervievați, 292 au confirmat că pe durata tratamentului cu antibiotice au mai folosit și alte medicamente (figurile 17, 18).

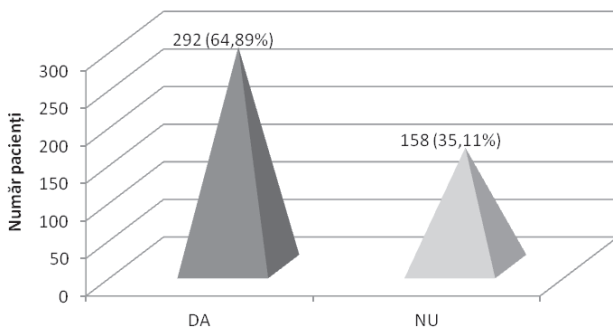


Figura 17. Rata utilizării altor medicamente pe parcursul antibioterapiei

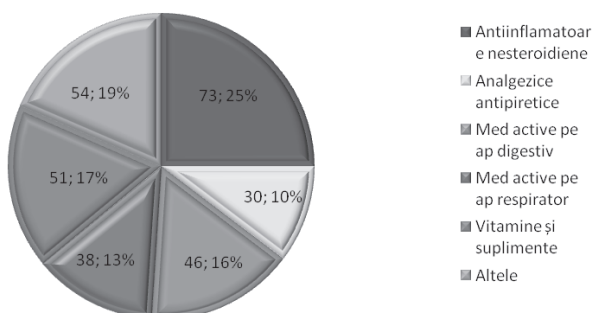


Figura 18. Natura celorlalte medicamente folosite pe parcursul antibioterapiei

La eliberarea antibioticelor, cei mai mulți dintre pacienți au primit numai informații despre modul de administrare (58,89%). Doar 24,89% au primit informații și despre eventualele reacții adverse și 13,56% au fost informați și cu privire la interacțiunile care pot să apară cu alte medicamente sau alimente. Totuși, un număr de 2,67% dintre pacienți nu au primit nicio informație la eliberarea antibioticelor (figura 19).

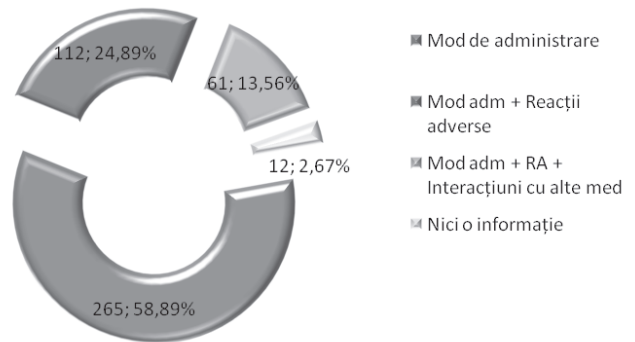


Figura 19. Natura informațiilor oferite de farmacist pacientului la eliberarea medicamentului

Deși un număr semnificativ din pacienții intervievați au declarat că au inițiat terapia cu antibiotice din proprie inițiativă, 79% consideră că accesul la antibiotice ar trebui să fie condiționat de prescripția medicală (figura 20).

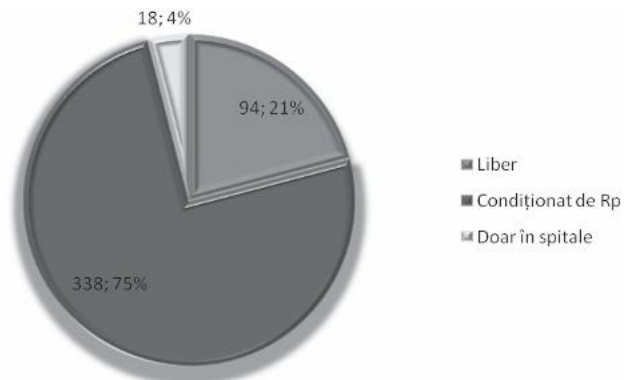


Figura 20. Opinia pacienților cu privire la modelul optim de accesibilitate a antibioticelor

Concluzii

1. Terapia cu antibiotice și chimioterapice antimicrobiene ar trebui inițiată cu mai mult discernământ și mai multă reținere din partea medicilor.
2. Prescrierea trebuie însoțită de o explicație clară a tuturor aspectelor antibioterapiei, pentru maximizarea aderenței pacienților la tratament.
3. Farmaciștii trebuie să evite eliberarea de antibiotice fără prescripție medicală și să descurajeze automedicația cu astfel de substanțe.
4. În calitate de profesionist al domeniului sanitar, farmacistul trebuie să își consolideze rolul

educativ promovând principiile farmacoterapiei științifice și raționale și eliminând din mentalul colectiv falsa convingere că antibioticele sunt bune pentru orice afecțiune.

Bibliografie

1. Cristea A.N., Chiriță C., Turculeț I.L. ș.a. *Farmacie clinică*. Volumul I: *Farmacia clinică în farmacia de comunitate*. Editura medicală, 2006, p. 64-66.
2. Grover M.L., Nordrum J.T., Mookadam M., et al. *Addressing antibiotic use for acute respiratory tract infections in an academic family medicine practice*. In: *Am. J. Med. Qual.*, 2013, PubMed PMID: 23401621.
3. Marc C., Vrignaud B., Levieux K., et al. *Inappropriate prescription of antibiotics in pediatric practice: Analysis of the prescriptions in primary care*. In: *J. Child Health Care*, 2016, PubMed PMID: 27091956.
4. Nightingale C.H., Murakawa T., Ambrose P.G. *Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice*. NY: Marcel Dekker Inc., 2001.
5. Suda K.J., Hicks L.A., Roberts R.M., et al. *A national evaluation of antibiotic expenditures by healthcare setting in the United States, 2009*. In: *J. Antimicrob. Chemother.*, 2013, nr. 68(3), p. 715-718.
6. Sun Q., Dyar O.J., Zhao L., et al. *Overuse of antibiotics for the common cold – attitudes and behaviors among doctors in rural areas of Shandong Province, China*. In: *BMC Pharmacol. Toxicol.*, 2015, PubMed PMID: 25884702.
7. Topor G., Grosu I.A., Chiciuc C.M. et al. *Awareness about antibiotic resistance in a self-medication user group from Eastern Romania – a pilot study*. In: *Peer J.*, 2017, PubMed PMID: 28924507.

Emil Ștefănescu, conferențiar universitar,
UMF Carol Davila, București,
tel.: +40722811227,
e-mail: emil_e_stefanescu@yahoo.com

CZU: 615.252.349.7: 612.015.11+617.735-
002:616.379-008.64-092.9

EFFECTS OF NIACIN-OXYETHYLIDENDIPHOSPHONATO-GERMANATE AND ALPHA-LIPOIC ACID UPON DIABETES-INDUCED OXIDATIVE STRESS IN RETINA

*Natalya V. KRESYUN, Vladlena V. GODOVAN,
Hanna O. SON, Tamara L. GODLEVSKA,*
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Summary

Effects of two weeks treatment with niacin-oxyethylidendiphosphonato-germanate (MIGU-4, 2,5; 25,0 mg/kg, i.p.) and alpha-lipoic acid (LA, 5,0 and 50,0 mg/kg, i.p.) as well as their combined usage (MIGU-4 – 2,5, and LA – 5,0 mg/kg)

upon antioxidative enzymes and level of malon dialdehyde (MDA) in retina tissue of rats with streptozotocin (STZ)-induced diabetes was determined. It was established that in six weeks after STZ administration superoxididismutase (SOD) activity decreased by 33,4% (P<0,05), catalase (CAT) – by 28,2% (P<0,05), glutathione peroxidase (GPx) – by 39,8%, glutathione reductase (GR) – by 48,3%, and MDA level raised by 2,65 times when compared with intact rats (P<0,05). MIGU-4 treatment (25,0 mg/kg, i.p.) increased SOD activity by 38,1% (P<0,05), GPx and GR – by 62,9% (P<0,05) and by 35,2% (P<0,05), when compared with diabetes rats. MDA level was reduced by 30,2% (P<0,05) correspondently. The SOD activity under condition of combined MIGU-4 (2,5 mg/kg) and LA (5,0 mg/kg) administration exceeded its level in rats with diabetes by 41,3% (P<0,05), while activity of GPx and GR also was higher by 52,4% and by 47,8% (P<0,05) correspondently. MDA level reduction was higher than in groups which were given MIGU-4 or LA alone (P<0,05). Thus, niacin-oxyethylidendiphosphonato-germanate caused prevention on diabetes-induced deterioration of antioxidant enzymes activity and level of MDA in retina tissue. Combined usage of MIGU-4 and LA was resulted in heightened preventive effects upon manifestations of oxidative stress.

Keywords: *experimental diabetes mellitus, streptozotocin, diabetes retinopathy, niacin-oxyethylidendiphosphonato-germanate, lipoic acid, oxidative stress*

Rezumat

Efectele acidului nicacin-oxetilendifosfonat germanat și acidului alfa-lipoic asupra stresului oxidativ indus de diabet în țesutul retinei

Au fost investigate efectele administrării de două săptămâni a hidroxietilidendifosfonat germanatului (MIGU-4, 2,5; 25,0 mg/kg, i.p.) și a acidului alfa-lipoic (LC, 5,0 și 50,0 mg/kg, i.p.) și efectul utilizării lor combinate (MIGU-4 – 2,5 și LC – 5,0 mg/kg) asupra activității enzimelor antioxidante și nivelului de malondialdehidă (MDA) în țesutul retinei șobolanilor cu diabet indus de streptozotocină (STZ). S-a constatat că după 6 săptămâni de la momentul aplicării STZ, activitatea superoxididismutazei (SOD) a scăzut cu 33,4% (P < 0,05), a catalazei (CAT) – cu 28,2% (P < 0,05), a glutatationperoxidazei – cu 39,8%, a glutatationreductazei (GR) – cu 48,3%, cu o creștere a conținutului de MDA de 2,65 ori, comparativ cu șobolanii intacti (P < 0,05). Odată cu introducerea MIGU-4 (25,0 mg/kg, i.p.), activitatea SOD a fost mai mare cu 38,1% (P < 0,05), a HP și GR – cu 62,9% (P < 0,05) și, respectiv, 35,2% (P < 0,05), în comparație cu animalele cu diabet zaharat. Nivelul MDA a scăzut cu 30,2% (P < 0,05). Eficacitatea MIGU-4 (25,0 mg/kg) a fost comparabilă cu cea a LK utilizată în doză de 50,0 mg/kg. În cazul folosirii combinate a MIGU-4 (2,5 mg/kg) și a LC (5,0 mg/kg), activitatea SOD a depășit-o pe cea a șobolanilor cu diabet zaharat cu 41,3% (P < 0,05), GP și GR fiind mai mari cu 52,4% și, respectiv, cu 47,8% (P < 0,05). Scăderea nivelului MDA a fost mai mare decât în cazul grupurilor care utilizează MIGU-4 sau LC (P < 0,05). Astfel, administrarea hidroxietildidendifosfonat germanatului previne dereglările activității enzimelor antioxidante și nivelului MDA induse de diabet în țesutul retinian. Administrarea asociată a MIGU-4

și a LC este însoțită de o acțiune preventivă sporită împotriva manifestărilor stresului oxidativ.

Cuvinte-cheie: diabet experimental, streptozotocin, retinopatie diabetică, niacin-oxietildendifosfonat germanat, acid lipoic, stres oxidativ

Резюме

Эффекты ниацин-оксиэтилидендифосфонат германата и альфа-липоевой кислоты на диабет-индуцированный оксидантный стресс в ткани сетчатки

Исследовали влияние двухнедельного введения ниацин-оксиэтилидендифосфонат германата (МИГУ-4, 2,5; 25,0 мг/кг, в/бр) и альфа-липоевой кислоты (ЛК, 5,0 и 50,0 мг/кг, в/бр), а также влияние их совместного применения (МИГУ-4 – 2,5, и ЛК – 5,0 мг/кг) на активность антиоксидантных ферментов и уровень малонового диальдегида (МДА) в ткани сетчатки крыс со стрептозотоцин (СТЗ)-индуцированным диабетом. Установлено, что через 6 недель с момента применения СТЗ активность супероксидсмутазы (СОД) уменьшилась на 33,4% ($P < 0,05$), каталазы (КАТ) – на 28,2% ($P < 0,05$), глутатионпероксидазы (ГП) – на 39,8%, глутатионредуктазы (ГР) – на 48,3% при увеличении содержания МДА в 2,65 раза в сравнении с интактными крысами ($P < 0,05$). На фоне введения МИГУ-4 (25,0 мг/кг, в/бр) активность СОД была выше на 38,1% ($P < 0,05$), ГП и ГР – на 62,9% ($P < 0,05$) и соответственно 35,2% ($P < 0,05$) при сравнении с животными с диабетом. При этом уровень МДА уменьшался на 30,2% ($P < 0,05$). При комбинированном применении МИГУ-4 (2,5 мг/кг) и ЛК (5,0 мг/кг) активность СОД превышала таковую у крыс с диабетом на 41,3% ($P < 0,05$), в то время как активность ГП и ГР была выше на 52,4% и соответственно 47,8% ($P < 0,05$) соответственно. Величина снижения уровня МДА была выше, чем в группах с применением одного МИГУ-4 или ЛК ($P < 0,05$). Таким образом, применение ниацин-оксиэтилидендифосфонат германата предотвращает диабет-вызванные нарушения активности антиоксидантных ферментов и уровня МДА в ткани сетчатки. Совместное введение МИГУ-4 и ЛК сопровождается потенцированным превентивным действием в отношении проявлений оксидативного стресса.

Ключевые слова: экспериментальный диабет, стрептозотоцин, диабетическая ретинопатия, ниацин-оксиэтилидендифосфонат германат, липоевая кислота, оксидативный стресс

Introduction

The intensification of mechanisms of oxidative stress in retinal tissue is regarded as a key mechanism of diabetes retinopathy development [1, 2]. Those drugs, which alleviate diabetes retinopathy manifestations are known as such ones which suppress oxidative stress as well [3].

During last years the pharmacological activity of different derivatives of germanium has been

investigated at our laboratory [4, 5]. Among others such one as oxyethylidendiphosphonate germanate: $(\text{NiCH})_2 [\text{Ge}(\text{OH})_2 (\text{Oedph})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (MIGU-4) with molecular weight of 593 g/M was identified as perspective compound. It was established that MIGU-4 intensify oxidative phosphorylation, prevented discordant state of mitochondrial ATP-ases and heightened mitochondrial resistance to damages. Such pharmacological properties of MIGU-4 led to the stabilization of mitochondrial membrane phospholipids, and suppressed an oxidative stress – both on behalf of enzymatic and antiradical components of defense [5, 6].

That is why it was reasonable to investigate effects of MIGU-4 upon diabetes-induced experimental retinopathy. Hence, the aim of work was to investigate activity of antioxidative enzymes in retina of rats with experimental diabetes under condition of treatment with MIGU-4, and to compare effects with such ones caused by alpha-lipoic acid (LA), which is used for diabetes retinopathy treatment.

Material and methods

Investigations were performed on 94 Wistar male rats with body weight of 170- 240 g, which were kept under standard conditions at Odessa National Medical University (ONMedU) vivarium. Animals were randomly allocated to the following conditions: a constant temperature of 23°C, relative humidity of 60%, 12 h dark/light cycles, a standard diet, and tap water were given *ad libitum* in accordance to international laws and policies (EU Council Directive 86/609, OJ L 358, 18/12/1986 P.0001-0028; National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals, US National Research Council, 1996, p. 21-55) and in strict accordance to prescriptions issued by Commission on Bioethic at ONMedU (Protocol no 84, 10th October, 2008).

Experimental diabetes was induced via i.p. streptozotocin (STZ, *Sigma Aldrich.ru* RF) administration (55,0 mg/kg) which was dissolved in sodium-citrate buffer solution (pH 4,5). The level of glucose was determined in vein blood in one week from the moment of STZ administration and those rats with level not less than 300 mg/dL have been included into observation [1, 3]. Measurements were performed at 9.00 AM under conditions of free access to water and food during night time. Insulin administration (0,2 IU, subcutaneously, two-five times per week) was performed during all period of observation [1, 3].

The treatment with MIGU-4 and LA was performed during fifth-sixth weeks from the moment of diabetes modeling via STZ administration. Both drugs were administered daily and tissues for measurement of enzyme activity and MDA level were got

in 24 h from the moment of last (14th) administration. After euthanasia was performed retina was got and kept in liquid nitrogen.

Retina tissue washed out from blood remnants with a buffer solution was homogenized in 0,1M phosphate buffer solution (pH 7,0) at the ratio of 1:20 (weight of tissue/volume of homogenate). Homogenized samples were centrifugated during 15 min at velocity of 13.000 rotations/min at + 4°C.

SOD activity was determined in accordance to [7], CAT – [8], GPx – [9], and GR – [10] methods.

MDA was determined with spectrophotometric method [11]. The incubation of homogenate was performed at high temperature with thiobarbituric acid and gained pink solution was investigated at 532 nm length of wave. The tetraoxypropane solution was used as a standard. The MDA level was expressed as nmoles/mg of proprotein. The protein level was determined in accordance to Lowery method [11].

Results of investigation were statistically analyzed using ANOVA method and followed with Newman-Keuls test.

Results and discussion

Effects of MIGU-4 administrations. Obtained data revealed that in rats with diabetes the significant reduction of investigated enzymes activity was detected (table 1). Thus, Superoxide dismutase (SOD, EC 1.15.1.1) was reduced by 33,4% ($P < 0,05$), CAT (EC 1.11.1.6) – by 28,2% ($P < 0,05$), Glutathione peroxidase (GPx, EC 1.11.1.9) and Glutathione reductase (GR, EC 1.8.1.7) – by 39,8% and by 48,3% ($P < 0,05$) pertained to corresponded data registered in control rats. Besides, the increased level of MDA, which exceeded such one in the control group by 2,65 times was also observed ($P < 0,05$).

In the group of rats treated with MIGU-4 in lower dosage (2,5 mg/kg, i.p.) SOD activity increased by 7,6% when compared with such one in the rats with diabetes ($P > 0,05$), and CAT activity also have been raised by 5,2% ($P > 0,05$). Meanwhile the GPx activity exceeded initial value by 15,8% ($P > 0,05$), while GR activity also raised by 17,6% ($P > 0,05$). MDA level was higher when compared with the initial one by 6,8% ($P > 0,05$).

MIGU-4 (25,0 mg/kg, i.p.) administration was followed by SOD activity increasing by 38,1% when compared with diabetes rats ($P < 0,05$) and was not differ from such one registered in the control group ($P > 0,05$). The CAT activity also increased by 32,0% ($P < 0,05$), while GPx and GR activity exceeded initial values by 62,9% ($P < 0,05$) and by 35,2% ($P < 0,05$) correspondently. CAT and GPx activity was not differ

from control values, and GR activity remained reduced by 30,1% ($P < 0,05$). The MDA level was less when compared with diabetes rats by 30,2% ($P < 0,05$) and continued to be reduced when compared with the control group – by 85,0% ($P < 0,05$) (table 1).

Table 1

The activity of antioxidative enzymes in retinal tissue (6 weeks from the moment of STZ-administration) under conditions of MIGU-4 treatment ($M_{\pm m}$)

	Control group (intact rats, vehicle i.p.) (n=11)	STZ-diabetes (n=11)	STZ-diabetes + MIGU-4 (2,5 mg/kg) (n=10)	STZ-diabetes + MIGU-4 (25,0 mg/kg) (n=10)
Superoxide dismutase (% of blocking of nitroblue tetrazolium reduction)	121,3±5,56	80,80± 6,53*	86,97±6,59*	111,6± 7,71#
CAT (H ₂ O ₂ / (min.mg of protein)	3,48±0,23	2,50±0,18*	2,63±0,24*	3,30± 0,27#
Glutathione peroxidase (GSH/(min. mg of protein), nM)	1,03±0,07	0,62±0,05*	0,78±0,08	1,01± 0,09#
Glutathione reductase (NADPH/ (min.mg of protein), nM)	12,84±0,61	6,64±0,56*	7,81±0,55*	8,98±0,44*#
Malon dialdehyde (nM/mg of protein)	2,00±0,18	5,30±0,43*	4,94±0,41*	3,70± 0,25*#

Notes. * – $P < 0,05$ when compared with the data in the control group (intact false operated rats); # – $P < 0,05$ when compared with the data in diabetes rats. Method ANOVA + Newman-Keuls test were used.

Alpha-lipoic acid (LA) effects. LA administration in a lower dosage (5,0 mg/kg, i.p.) was followed by the tendency of the antioxidant enzymes increasing with the GR activity heightened by 35,0% as a greatest one ($P < 0,05$) (table 2). At the same time the SOD activity raised by 22,7% ($P > 0,05$), while CAT activity increased only by 2,8% ($P > 0,05$). Meanwhile, both SOD and CAT activity continued to be less when compared with control data – by 32,7% ($P < 0,05$) and by 23,8% ($P < 0,05$) correspondently. The MDA level decreased by 9,9% when compared with diabetes rats ($P > 0,05$).

LA administered in a dosage of 50,0 mg/kg, i.p. caused more pronounced effect when all investigated indices – activities of enzymes were did not differ

from the corresponded data in the control group ($P>0,05$). Besides, SOD and GR activity exceeded the value of analogous indices in the control group by 37,2% and by 43,9% ($P<0,05$) correspondently. The MDA level also was reduced when compared with the control group by 42,1% ($P<0,05$) and continued to be greater than such one in rats with diabetes by 1,65 times ($P<0,05$) (table 2).

Table 2

Antioxidative enzymes activity in rat retina (six weeks from the moment of diabetes modeling via STZ administration) under conditions of alpha-lipoic acid treatment ($M\pm m$)

	Control group (intact rats, vehicle i.p.) (n=11)	STZ-diabetes (n=11)	STZ-diabetes + LA (5,0 mg/kg) (n=10)	STZ-diabetes + LA (50,0 mg/kg) (n=10)
Superoxide dismutase (% of blocking of nitroblue tetrazolium reduction)	111,39 \pm 7,44	61,06 \pm 6,69*	74,93 \pm 6,94*	97,22 \pm 7,77#
CAT (H ₂ O ₂ / (min.mg of protein)	3,32 \pm 0,21	2,46 \pm 0,19*	2,53 \pm 0,24*	3,10 \pm 0,26
Glutathione peroxidase (GSH/ (min. mg of protein), nM)	1,04 \pm 0,07	0,69 \pm 0,07*	0,75 \pm 0,08	0,98 \pm 0,12
Glutathione reductase (NADPH/ (min.mg of protein), nM)	13,21 \pm 0,99	8,74 \pm 0,81*	11,80 \pm 1,10#	12,58 \pm 1,21#
Malon dialdehyde (nM/mg of protein)	1,96 \pm 0,14	5,58 \pm 0,52*	5,03 \pm 0,46*	3,23 \pm 0,25#*

Notes. The same as in table 1.

Effects of combined usage of MIGU-4 and LA.

Combined administration of MIGU-4 and LA in lower dosages (2,5 mg/kg and 5,0 mg/kg correspondently) resulted in SOD activity increasing by 41,3% pertained to the level observed in rats with diabetes ($P<0,05$) (table 3). Besides, the activity of GPx and GR have been increased also when compared with the data in rats with diabetes – by 52,4% and by 47,8% correspondently ($P<0,05$). It should be stressed that in this session of experimental observation LA administration (5,0 mg/ kg, i.p.) effectively prevented GPx activity decreasing, which significantly exceeded the corresponded value in rats with diabetes – by 52,4% ($P<0,05$). There were any significant differences between enzymatic activity in groups with separate and combined usage of MIGU-4 and LA ($P>0,05$).

Table 3

Antioxidant enzymes activity in retina tissue (6 weeks from the moment of STZ – administration) under conditions of treatment with MIGU-4 and alpha-lipoic acid ($M\pm m$)

	Control (intact rats, vehicle i.p.) (n=11)	STZ-diabetes (n=10)	MIGU-4 (2,5 mg/kg) (n=11)	LA (5,0 mg/kg) (n=10)	MIGU-4 + LA (n=10)
Superoxide dismutase (% of blocking of nitroblue tetrazolium reduction)	120,5 \pm 6,4	74,3 \pm 5,9*	86,97 \pm 6,59*	78,12 \pm 7,88*	105,03 \pm 9,62#
CAT (H ₂ O ₂ / (min.mg of protein)	3,28 \pm 0,20	2,33 \pm 0,22*	2,63 \pm 0,24	2,87 \pm 0,25	3,08 \pm 0,26
Glutathione peroxidase (GSH/ (min.mg of protein), nM)	1,07 \pm 0,07	0,63 \pm 0,05*	0,75 \pm 0,06*	0,89 \pm 0,07#	0,96 \pm 0,08#
Glutathione reductase (NADPH/ (min.mg of protein), nM)	14,49 \pm 0,80	9,37 \pm 0,64*	11,06 \pm 1,16*	12,13 \pm 0,86	13,85 \pm 0,93#
Malon dialdehyde (nM/mg of protein)	1,96 \pm 0,14	5,54 \pm 0,60*	5,30 \pm 0,43*	4,95 \pm 0,27*	3,09 \pm 0,21#*

Notes. The same as in table 1.

MDA level was reduced by 44,2% ($P<0,05$) pertained to rats with diabetes and exceeded the corresponded level in control group by 57,6% ($P<0,05$). It should be stressed that MDA level in rats given combined treatment was significantly less when compared with such one in the groups treated with MIGU-4 – by 41,7%, ($P<0,05$) and LA – by 37,6%, ($P<0,05$) (table 3).

Hence, gained data are in favor that in six weeks from the moment of experimental diabetes modeling via STZ administration the net reduction of antioxidant enzymes activity is registered in rat's retina. Namely, SOD activity decreased by 33,4% ($P<0,05$), CAT – by 28,2% ($P<0,05$), GPx – by 39,8% and GR – by 48,3% when compared with corresponded data in the control group ($P<0,05$). Besides, MDA level raised by 2,65 times pertained to control data ($P<0,05$). Such data are in correspondence with other investigations [1].

MIGU-4 (25,0 mg/kg, i.p.) administration performed during fifth-sixth weeks from the moment of STZ administration prevented the mentioned reduction of antioxidant enzymes activity reduction and raising of MDA level. Thus, SOD activity increased

by 38,1% ($P < 0,05$), GPx and GR – by 62,9% ($P < 0,05$) and by 35,2% ($P < 0,05$), when compared with corresponded data in rats with diabetes. At the same time MDA level was reduced by 30,2% ($P < 0,05$) when compared with diabetes rats. The pronounced tendency to GPx activity raising was also noted in diabetes rats treated with MIGU-4 in lower dosage (2,5 mg/kg, i.p.). Such effectiveness was also observed for Ge- containing compounds in case of other types of oxidative stress [12, 13].

Obtained data were in favor for the effectiveness of LA treatment against STZ-diabetes-induced oxidative stress in retina tissue. Thus, even lower dosage of LA (5,0 mg/kg, i.p.) prevented diabetes-induced decreasing of GR activity, which exceeded such one in rats with diabetes by 35,0% ($P < 0,05$), and in higher dosage (50,0 mg/kg, i.p.) such difference raised up to 43,9% ($P < 0,05$). Besides, higher dosage of LA effectively prevented SOD activity decreasing, and it's activity exceeded control value by 37,2% ($P < 0,05$). At the same time the MDA level decreased by 42,1% pertained to level in diabetes rats ($P < 0,05$).

The comparison of the pronouncement of protective effects of MIGU-4 revealed that in dosage of 25,0 mg/kg they are equal to such one caused by LA administered in a dosage of 50,0 mg/kg. But in lower dosages LA administration (5,0 mg/kg) was followed by more pronounced effects than MIGU-4 (2,5 mg/kg). Such differences might be explained by realization of LA protective action via influence upon glutamate turnover, which plays an important role in diabetes retinopathy [1, 2].

Combined administration of MIGU-4 (2,5 mg/kg) and LA (5,0 mg/kg) caused the prevention of diabetes-induced SOD activity decreasing: it exceeded by 41,3% similar index in rats with diabetes ($P < 0,05$). The activity of GPx and GR also exceeded such ones in rats with diabetes – by 52,4% and by 47,8% correspondently ($P < 0,05$). The absence of differences between enzymatic activity in groups with separate and combined usage of MIGU-4 and LA was in favor for the summation as a main mechanism of their combined therapeutic preventive action.

It should be stressed that MDA level in rats given combined treatment was significantly less when compared with such one in the groups treated with MIGU-4 – by 41,7%, ($P < 0,05$) and LA – by 37,6%, ($P < 0,05$). This fact is in favor for potentiating as the main mechanism of MIGU-4 and LA interaction with respect to prevention of MDA level increasing in STZ-induced diabetes. But, absence of mentioned differences in the case of effects upon enzymatic activity assumes summation of preventive activity of MIGU-4 and LA as well.

Conclusions

1. Retinopathy in STZ-induced diabetes is characterized by reduction of antioxidants enzymes – superoxidismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase activity and accumulation of malon dialdehyde in retina tissue.

2. Niacin-oxyethylidendiphosphonato-germanate (25,0 mg/kg, i.p.) caused preventive effects upon diabetes-induced oxidative stress in retina tissue, and pronouncement of activity is comparable with such one induced with alpha-lipoic acid used in a dosage of 50,0 mg/kg, i.p.

3. Combined usage of niacin-oxyethylidendiphosphonato-germanate and alpha-lipoic acid are followed with strengthened protective effects which might be regarded as effect of summation in case of correction of antioxidant enzymes activity and as potentiating in case of correction of MDA accumulation.

Bibliography

1. Kowluru R.A., Tang J., Kern T.S. *Abnormalities of retinal metabolism in diabetes and experimental galactosemia. VII. Effect of long-term administration of antioxidants on the development of retinopathy.* In: Diabetes, 2001; nr. 50, p. 1938-1942.
2. Kresyun N.V. *Neurodegenerative changes in rat retina in the course of streptozotocin-induced diabetes experimental treatment.* In: Zaporozhye Medical Journal, 2014; nr. 4, p. 21-25 [in Ukrainian].
3. Ali M.M., Naoman E., Kamal S., et al. *Role of germanium L-cysteine a-tocopherol complex as stimulator of some antioxidant defense systems in gamma-irradiated rats.* In: Acta Pharm., 2007; nr. 57, p. 1–12.
4. Godovan V.V., Kresyun N.V. *Antioxidant defense in galactosamine-induced hepatitis and treatment with oxyethylidendiphosphonate germanate derivatives. Second newsletter.* In: Odeskyi medychnyi zhurnal [Ukraine], 2007; nr. 5(103), p. 5-10 [in Ukrainian].
5. Kresyun N.V., Son H.O. *Lipid peroxidation and antiradical defense in the course of experimental diabetes development and effects of drug therapy.* In: Dosyagnennya Biologii ta Meditsyny [Ukraine], 2017, nr. 1, p. 4-9 [in Ukrainian].
6. Kresyun N.V., Godlevsky L.S., Son H.O. *Mitochondria membrane of rat hepatocytes state under condition of diabetes development and experimental pharmacological correction.* In: Odeskyi medychnyi zhurnal [Ukraine], 2017, № 1, p. 5-12 [in Ukrainian].
7. Chevari C., Andyal T.D., Shtrenger D. *Antioxidant blood parameters determination and their diagnostic significance in aged people.* In: Lab. Delo, 1991; nr. 10, p. 9-13 [in Russian].
8. Korolyuk M.A., Ivanova I.G., Mayorova I.G. *The method of catalase activity determination.* In: Lab. Delo, 1988; nr. 1, p. 16-18 [in Russian].
9. Moin V.M. *Simple and specific method of glutathione peroxidase activity determination in erythrocytes.* In: Lab. Delo, 1986; nr. 12, p. 124-126 [in Russian].

10. Goldberg D.M., Spooner R.J., Bergmeyer H.U. *Methods of Enzymatic Analysis*. 3rd ed. Weinheim: Verlag Chemie; 1983; nr. 5(3), p. 258-265.
11. Stalnaya I.D. *Определение диеновых конъюгатов*. In: Orehovich V.N., editor. *Contemporary Methods in Biochemistry*. Moscow: Meditsina, 1977, p. 63–64.
12. Al-Malki A.L. *Oat attenuation of hyperglycemia-induced retinal oxidative stress and NF- κ B activation in streptozotocin-induced diabetic rats*. In: *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, Article ID 983923, 8 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/983923>
13. Yoshinari O., Shiojima Y., Igarashi K. *Hepatoprotective effect of germanium-containing Spirulina in rats with D-galactosamine- and lipopolysaccharide-induced hepatitis*. In: *British Journal of Nutrition*, 2014; nr. 111, p. 135–140.

Natalya V. Kresyun, Academician Professor,
Odessa National Medical University,
2 Valehovskiy Lane, 65082 Odessa, Ukraine,
tel. (048) 723-33-24, (048) 723-64-78

CZU: 615.214.22.065

**CERCETĂRI FARMACOLOGICE EXPERIMENTALE
PRIVIND EFECTELE ADVERSE ALE
ASOCIERII ALPRAZOLAM+BROMAZEPAM**

Cornel CHIRIȚĂ, Anca ZANFIRESCU, Cristina Daniela MARINECI, Emil ȘTEFĂNESCU, Cristina Elena ZBĂRCEA, Oana Cristina ȘEREMET, Bruno Ștefan VELESCU, Simona NEGREȘ, Dragoș Paul MIHAI,
Disciplina Farmacologie și Farmacie clinică,
Facultatea Farmacie,
UMF Carol Davila, București, România

Rezumat

În lucrarea de față ne-am propus cercetarea preclinică a potențialului farmacotoxicologic al asocierii dintre două benzodiazepine: alprazolam și bromazepam. Cercetările noastre s-au efectuat la șoareci prin teste farmacologice specifice de evaluare a efectului miorelaxant (testul rotarod) și a efectului asupra memoriei și achiziției spațiale (labirintul acvatic Morris). Dozele administrate au fost: alprazolam 0,5 mg/kg corp și bromazepam 0,75 mg/kg corp. În urma cercetărilor efectuate, putem afirma că cele două benzodiazepine studiate, alprazolam și bromazepam, la dozele administrate, singure sau în asocieri, nu influențează în sens negativ abilitatea șoarecilor de a se menține pe axul în rotație sau capacitatea de a învăța și de a memora poziția platformei în testul labirintului acvatic Morris.

Cuvinte-cheie: alprazolam, bromazepam, testul rotarod, labirintul acvatic Morris

Summary

Pharmacological experimental research on the adverse effects of alprazolam+bromazepam association

In the present paper we have researched, through experimental pharmacology studies, the pharmacotoxicological potential of the association between two benzodiazepine drugs: alprazolam and bromazepam. Our research has performed using specific pharmacological tests to evaluate the effect of miorelaxant (rotarod test) and effect on memory and spatial acquisition (Morris aquatic labyrinth). The doses administered were alprazolam 0.5 mg/kg body weight and bromazepam 0.75 mg/kg body weight. Based on our research, we can state that the studied benzodiazepines, alprazolam and bromazepam, at the doses administered alone or in combination, do not adversely affect the ability of mice to maintain on the rotating spindle or the ability to learn and to remember platform position in the Morris aquatic labyrinth test.

Keywords: alprazolam, bromazepam, rotarod test, aquatic labyrinth Morris

Резюме

Фармакологические экспериментальные исследования побочных эффектов ассоциации алпразолам+бромазепам

В этой статье мы поставили себе цель провести доклинические исследования фармакотоксикологического потенциала ассоциации между двумя бензодиазепинами: альпразоламом и бромазепамом. Наши исследования проводились на мышах с помощью специфических фармакологических тестов для оценки влияния миорелаксанта (тест ротарода) и влияния на память и пространственное поглощение (водный лабиринт Морриса). Доза альпразолама была 0,5 мг/кг массы тела и бромазепа – 0,75 мг/кг массы тела. Основываясь на наших исследованиях, мы можем констатировать, что два исследуемых бензодиазепина, альпразолам и бромазепам в указанных дозах, вводимых отдельно или в комбинации, не оказывают отрицательного влияния на способность мышей поддерживать ось вращения или способность учиться и помнить позицию платформы в тесте водного лабиринта Морриса.

Ключевые слова: альпразолам, бромазепам, тест ротарода, водный лабиринт Морриса

Introducere

De la descoperirea lor la începutul anului 1960 și până în prezent, benzodiazepinele s-au numărat printre cele mai prescrise medicamente datorită multiplelor acțiuni farmacologice (anxiolitică, hipnoinductoare, anticonvulsivantă, miorelaxantă), care le-au conferit o importantă valoare terapeutică și le-au permis folosirea într-o varietate de afecțiuni. Utilizarea lor pe scară largă se datorează într-o mare măsură tolerabilității și siguranței acestora. În comparație cu alte medicamente deprimante ale sistemului nervos

central, benzodiazepinele prezintă un indice terapeutic ridicat și un potențial farmacotoxicologic scăzut, printre reacțiile adverse numărându-se somnolența reziduală, incoordonarea motorie, scăderea memoriei de lungă durată, toleranța și farmacodependența la tratamente îndelungate [3, 6, 7].

Benzodiazepinele se utilizează mult în tratamentul tulburărilor anxioase și al insomniilor, deși ghidurile actuale privind farmacoterapia anxietății nu mai recomandă în prezent folosirea pe termen lung a acestei grupe farmacologice, din cauza toleranței și reacțiilor adverse, mai frecvente în special la vârstnici [5, 8].

În cazul tulburărilor comportamentale severe, în practica medicală se întâlnește frecvent prescrierea de benzodiazepine asociate, de regulă un anxiolitic de zi (alprazolam, medazepam) alături de unul cu componentă sedativ-hipnotică mai mare (bromazepam, nitrazepam).

Literatura de specialitate menționează că asocierea dintre două benzodiazepine trebuie evitată din cauza apariției competiției pentru siturile de legare ale benzodiazepinelor, cu antagonizarea reciprocă a efectelor. Creșterea dozelor, ca urmare a necunoașterii acestui fenomen, poate provoca intoxicații cu efecte paradoxale (dezorientare, agitație) [3].

În lucrarea de față ne-am propus cercetarea, prin studii de farmacologie experimentală, a potențialului farmacotoxicologic al asocierii dintre două substanțe din clasa benzodiazepinelor: alprazolam și bromazepam. Alprazolamul este un anxiolitic cu latență și durată de acțiune relativ scurte, care prezintă în plus față de restul benzodiazepinelor și efect antidepressiv, fiind indicat în depresia anxioasă. Bromazepamul este un reprezentant cu timp de înjumătățire mai lung și cu o potență ridicată a efectului anxiolitic și celui hipnoinductor.

Cercetările noastre s-au concentrat pe studierea efectului miorelaxant și amnezic al celor două benzodiazepine asociate. În acest sens, am întreprins primele studii preclinice prin efectuarea unor teste farmacologice specifice de evaluare a efectului miorelaxant (testul rotarod) și a efectului asupra memoriei și achiziției spațiale (labirintul acvatic Morris) [1, 2, 4].

Materiale și metode

Animale: șoareci albi, masculi, din specia NMRI, cu greutatea corporală cuprinsă între 22 și 45 g, proveniți de la biobaza UMF Carol Davila.

Materiale:

Substanțe folosite:

- alprazolam, susp. 1/10000 și 1/20000;
- bromazepam, susp. 1,5/10000 și 1,5/20000;
- apă distilată + tween 80.

Bazinul (labirintul) cu apă: diametrul 122 cm; înălțimea 25 cm, cu suprafețe nereflectorizante (mate);

interiorul este vopsit în negru pentru testarea animalelor albe. Este necesară amplasarea bazinului într-o cameră cu numeroase repere vizuale. Acestea pot fi intenționale sau preexistente. Este esențial ca aceste repere să nu fie modificate pe parcursul testării. Bazinul a fost împărțit în patru cadrane: NE, NV, SE, SV.

Platforma: circulară, cu un diametru de 10 cm, scufundată 1 cm sub apă. Platforma a fost plasată în cadranul NV al bazinului.

Sistemul de monitorizare: plasat astfel încât să poată înregistra toate mișcările șobolanilor aflați în bazin.

Rotarod Ugo Basile pentru șoareci.

Condiții experimentale. Apa din bazin a avut temperatura de aprox. 22°C. Am lucrat în următoarele condiții de mediu: temperatura ambiantă – 23±1°C, umiditatea – 55±5 %, iluminare artificială.

Observatorul a stat nemișcat într-o poziție constantă, în dreptul poziției S a bazinului. În acest caz, observatorul devine el însuși un reper pentru animale.

Mod de lucru. Experimentul a fost efectuat în perioada 14 martie – 11 aprilie 2017. După aducerea animalelor de la biobază, acestea au fost ținute în cuști separate de restul animalelor din laborator, în scopul adaptării fiziologice și psihologice la noile condiții de viață. Ulterior, animalele au fost mutate câte 10 în cuști de plexiglas de dimensiuni potrivite, care asigurau acces *ad libitum* la hrană și apă.

Activitățile de cercetare care au necesitat lucrul pe animalul de experiență au fost efectuate cu respectarea prevederilor Directivei 2010/63/UE din 22 septembrie 2010 ale Ordonanței de Guvern nr. 37/30.01.2002 referitoare la protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau în alte scopuri științifice, ale GAP (Good Animal Practice) și ale GLP (Good Laboratory Practice). Protocolul de lucru pe animalele de experiență a fost întocmit în conformitate cu normele de bioetică, ținând cont de utilizarea unui număr cât mai mic de animale de experiență, dar suficient din punct de vedere al acurateții științifice.

Pentru determinarea acțiunilor benzodiazepinelor asupra memoriei și tonusului muscular, am luat în lucru 48 de șoareci, împărțiți în patru loturi a câte 12 animale.

Substanțele au fost administrate după cum urmează:

- Lot 1 (lot-martor): apă distilată – 0,1 ml/10 g corp p.o.
- Lot 2: APZ (alprazolam) – 0,5 mg/kg corp susp. 0,005% p.o.
- Lot 3: BRZ (bromazepam) – 0,75 mg/kg corp susp. 0,0075% p.o.
- Lot 4: APZ 0,5 mg/kg corp susp. 0,01% + BRZ 0,75 mg/kg corp susp. 0,015% p.o.

Determinările experimentale s-au desfășurat astfel:

➤ **Testul rotarod** – după 1, 7, 14 și 21 de zile de administrare.

Înainte de administrarea compușilor, șoarecii au fost aduși în camera de testare și au fost ținuți fără hrană timp de câteva ore, pentru a se asigura o absorbție cât mai bună a substanțelor administrate. Testările s-au efectuat cu o latență de aproximativ o oră din momentul administrării. Administrarea substanțelor s-a efectuat la intervale de 7 minute, pentru a permite testarea animalelor la același interval de timp din momentul administrării.

S-a folosit modul de lucru accelerat. Viteza de începere a fost de 4 rpm, iar cea de final – de 35 rpm. Durata maximă a testului a fost de 300 sec. Animalul a fost așezat invers față de direcția de rotație și s-a notat turația la care a căzut șoarecele.

➤ **Testul labirintului acvatic Morris** – începând cu ziua a 22-a de administrare.

Achiziție spațială (zilele 1-5):

■ Se pune animalul în poziția de start dorită în labirint, cu fața la peretele bazinului.

■ Animalul este eliberat la nivelul apei (nu aruncat!). Se pornesc camera video și un cronometru.

■ Se oprește cronometrul atunci când animalul ajunge/atinge platforma; timpul limită = 60 secunde. Animalele care nu au găsit platforma în acest timp sunt plasate pe platformă sau ghidate spre ea.

■ Se lasă animalul pe platformă în timpul intervalului inter-proces = 15 secunde.

■ Se pune animalul în labirint într-un nou loc de pornire și se repetă procesul până când fiecare animal a efectuat patru sesiuni de învățare.

■ În următoarele 5 zile, se repetă zilnic sesiunile de învățare.

Memoria de referință (ziua a 6-a):

■ Se îndepărtează platforma.

■ Se pune animalul într-o poziție nouă de start în labirint, cu fața la peretele bazinului – de exemplu, la 180° față de poziția inițială a platformei.

■ Se pornesc camera video și un cronometru.

■ Se scoate animalul după 30 secunde.

În timpul determinărilor, animalele sunt ferite de stimuli externi care ar putea să le modifice comportamentul (zgomote, variații de lumină etc.). Experimentatorul urmărește de la distanță animalul, notând eventualele stereotipii sau comportament modificat.

Bazinul cu apă și axul în rotație vor fi foarte bine curățate de dejecții sau de alte urme ale fiecărui animal testat, pentru ca acestea să nu influențeze următoarea determinare.

Prelucrarea statistică. Analiza statistică a rezultatelor s-a efectuat cu ajutorul softului Graphpad

Prism 5. Acest soft utilizează testul "t" Student (pentru două loturi) și testul ANOVA (pentru mai multe loturi) pentru a prelucra populațiile cu distribuție normală. În caz de distribuție anormală, am efectuat testul Mann-Whitney (pentru două loturi) și testul Kruskal-Wallis (pentru mai multe loturi). Verificarea tipului de distribuție (normală/anormală) s-a realizat cu ajutorul testului d'Agostino & Pearson.

Rezultate și discuții

Testul rotarod. După administrarea acută, șoarecii tratați cu asocierea APZ+BRZ au căzut de pe axul în rotație la o turație mai mică decât celelalte loturi de animale, semn al unui posibil ușor efect miorelaxant. Rezultatele nu sunt însă semnificative statistic față de lotul-martor sau față de loturile tratate cu o singură benzodiazepină.

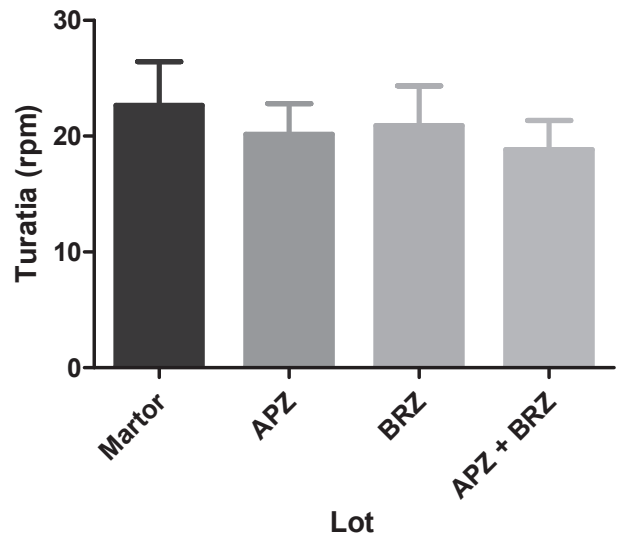


Figura 1. Turația la care au căzut șoarecii – testul rotarod; testare acută

După 7 zile de administrare, toate loturile tratate cu benzodiazepine în mono- sau în biterapie au prezentat un foarte redus efect miorelaxant, nesemnificativ statistic față de lotul-martor.

Testul rotarod – turația (rpm). Testare după 14 zile de administrare

Animal	Martor	APZ	BRZ	APZ + BRZ
Media/lot ± ds	27,92± 10,02	23,75± 13,10	28,75± 7,25	28,00± 12,01
Distribuție normală	NU	DA	NU	DA
Efect % față de martor		-14,94%	2,97%	0,29%
Kruskal-Wallis	ns			

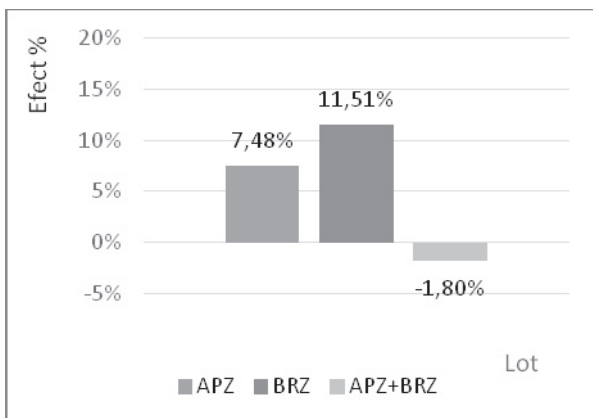
După 14 zile de administrare, șoarecii tratați cu alprazolam au căzut de pe ax la turația cea mai mică, însă efectul față de martor este redus. Deviația-standard în cadrul lotului este mare, ceea ce face ca rezultatul să nu fie semnificativ statistic față de lotul-martor.

După 21 de administrări zilnice, se constată o uniformizare a comportamentului șoarecilor în testul rotarod, ceea ce este în conformitate cu datele din literatură ce susțin faptul că se poate instala toleranța pentru efectul miorelaxant.

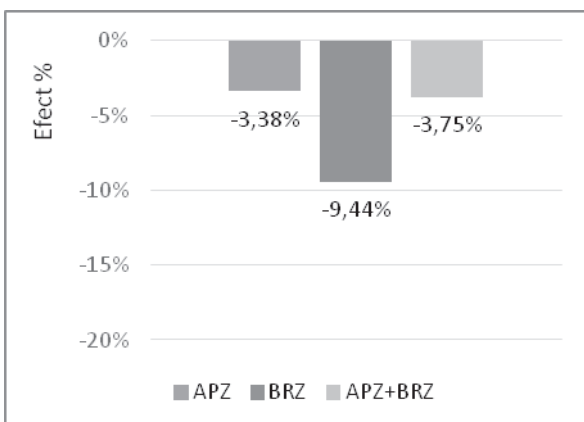
În urma acestui test, putem concluziona că cele două benzodiazepine folosite în testul rotarod nu au produs decât un foarte redus efect miorelaxant, ne semnificativ statistic, efect care scade treptat pe parcursul administrărilor repetate.

Labirintul acvatic Morris (zilele 1-5). În prima zi de testare, benzodiazepinele administrate în monoterapie au produs o ușoară scădere a latenței cu care șoarecii au găsit platforma submersă, efectele fiind însă reduse și ne semnificative statistic față de lotul netratat. Asocierea APZ+BRZ nu influențează acest parametru în testul labirintului acvatic Morris, valoarea latenței fiind comparabilă cu cea înregistrată la martor.

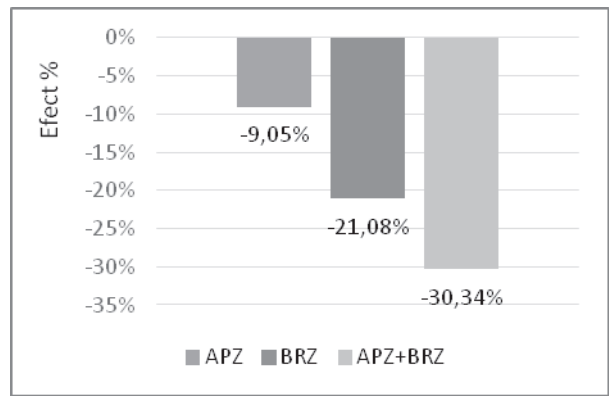
În ziua a doua de testare, se constată o scădere semnificativă a latenței pentru toate loturile, comparativ cu prima zi. Este semnul că șoarecii au învățat poziția platformei în spațiu și astfel o găsesc mult mai repede. Diferențele dintre cele patru loturi testate sunt extrem de mici, semn că benzodiazepinele administrate nu au influențat semnificativ capacitatea șoarecilor de a găsi platforma.



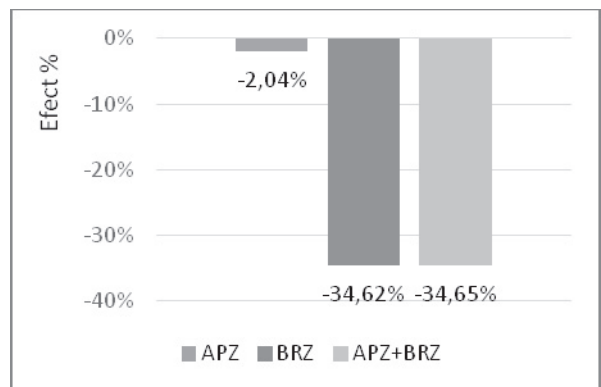
ZIUA 1



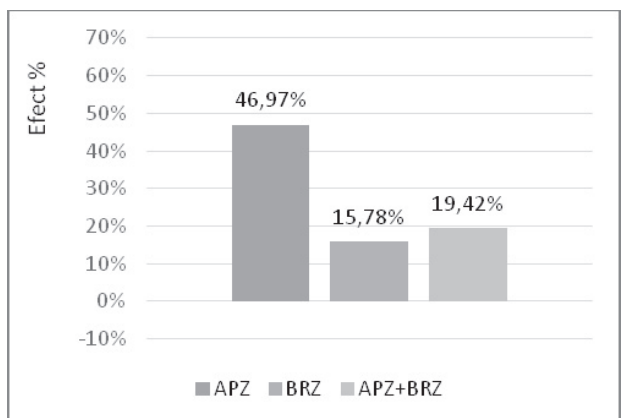
ZIUA 2



ZIUA 3



ZIUA 4



ZIUA 5

Figura 2. Latența până la găsirea platformei – efect % față de martor (zilele 1-5)

În zilele trei și patru de testare, atât BRZ administrat singur, cât și asocierea APZ+BRZ au determinat o scădere a timpului de găsire a platformei, semnificative statistic față de lotul-martor ($p < 0,05$ – „t” Student).

În a cincea zi de testare, toate benzodiazepinele administrate au produs o creștere a latenței până la găsirea platformei submersă, cu efecte cuprinse între 15% și 47%. APZ administrat singur a influențat cel mai mult capacitatea de învățare a șoarecilor, aceștia ajungând la platformă cel mai încet. Rezultatele obținute nu sunt

însă semnificative statistic, dar este primul semn de influențare a memoriei de către aceste substanțe.

În ziua a șasea, după îndepărtarea platformei submerse, rezultatele au arătat că cele două benzodiazepine administrate, singure sau în asociere, la dozele utilizate de noi, nu au influențat negativ memoria de referință a șoarecilor. Astfel, șoarecii tratați cu asocierea APZ+BRZ au petrecut cel mai mult timp și au parcurs cea mai mare distanță în cadranul NV, în care s-a aflat platforma. De asemenea, au petrecut cel mai mult timp și au avut și cele mai multe treceri prin zona P, definită ca zona exactă în care s-a aflat poziționată platforma înainte de a fi îndepărtată.

Concluzii

În urma cercetărilor experimentale efectuate, putem afirma că cele două benzodiazepine studiate, alprazolam și bromazepam, la dozele administrate, singure sau în asociere, nu influențează în sens negativ abilitatea șoarecilor de a se menține pe axul în rotație sau capacitatea de a învăța și de a memora poziția platformei în testul labirintului acvatic Morris. În vederea stabilirii exacte a influenței benzodiazepinelor asupra tonusului muscular și a memoriei spațiale ale animalelor, sunt necesare cercetări suplimentare, la alte niveluri de doze și cu înlăturarea a cât mai multor factori generatori de erori.

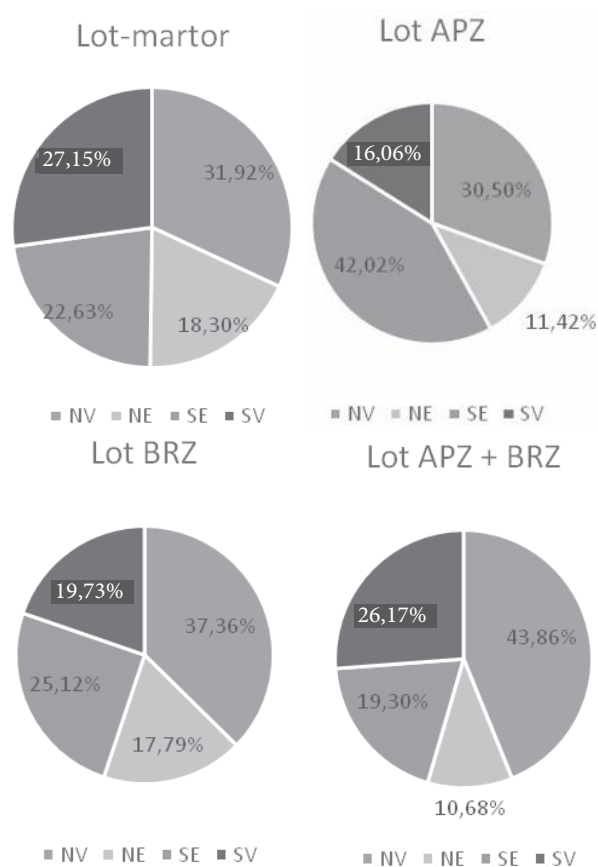


Figura 3. Timpul petrecut în cele patru cadrane ale bazinului, după îndepărtarea platformei (%)

Bibliografie

1. Bourin M., Hascoet M., Mansouri B., et al. *Comparison of behavioral effects after single and repeated administrations of four benzodiazepines in three mice behavioral models*. In: Journal of Psychiatry and Neuroscience, 1992; nr. 17(2), p. 72-77.
2. Brooks S., Dunnett B. *Tests to assess motor phenotype in mice: a user's guide*. In: Nature Reviews Neuroscience, 2009; nr. 10, p. 519-529.
3. Cristea Aurelia Nicoleta (sub redacția). *Tratat de Farmacologie*. Ediția I. București: Editura Medicală, 2006, p. 46-65.
4. Deacon R. *Measuring Motor Coordination in Mice*. In: Journal of Visualized Experiments, 2013; nr. 75, p. 2609.
5. Kurko T., Saastamoinen L., Tähkää S., et al. *Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns – a systematic review of register-based studies*. In: European Psychiatry, 2015; nr. 30(8), p. 1037-1047.
6. Lister R.G. *The Amnesic Action of Benzodiazepines in man*. In: Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 1985; nr. 9, p. 87-94.
7. Roth T., Roehrs T., Wittig R., Zorick F. *Benzodiazepines and memory*. In: British Journal of Clinical Pharmacology, 1984; nr. 18 (suppl. 1), p. 45-49.
8. Uzun S., Kozumplik O., Jakovljević M., Sedić B. *Side effects of treatment with benzodiazepines*. In: Psychiatria Danubina, 2010; nr. 22(1), p. 90-93.

Anca Zanfirescu, conferențiar universitar,
UMF Carol Davila, București,
tel.: +40723632617,
e-mail: zanfirescuanca@yahoo.com.

CZU: 615.252.349.7

ANTIDIABETICELE ORALE: NOI ABORDĂRI ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2

**Nicolae BACINSCHI¹, Aurelia BACINSCHI²,
Stela BACINSCHI-GHEORGHIȚA³**

¹Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Centrul Republican de Diagnosticare Medicală,
³IP USMF Nicolae Testemițanu

Rezumat

Grupele de antidiabetice orale disponibile actualmente sunt utilizate singure sau în combinații, dar un număr mare de molecule, unele cu mecanisme noi, formează clase noi de preparate, cum ar fi: bi/pan agonistii PPAR receptorilor, inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu / glucoză (SGLT2), inhibitorii duali SGLT1/SGLT2, activatorii AMPK-kinazei, activatorii de glucochinază, inhibitorii alfa-glucozidazei, inhibitorii aldoreductazei, analogii amilinei, antagoniștii re-

ceptorului CB1-canabionoid, agoniștii receptorului cuplat cu proteina G, agoniștii peptidici hibridi, antagoniștii receptorilor de glucagon, secheștrantii acizilor biliari, agoniștii receptorilor dopaminei etc.

Cuvinte-cheie: diabet zaharat, antidiabetice orale, mecanisme noi, agoniști, antagoniști, inhibitori, activatori

Summary

Oral antidiabetics: new approaches to type 2 diabetes

Currently available antidiabetic drugs are used alone or in combinations but a large number of molecules, some with novel mechanisms, are being developed under newer classes like: dual/pan PPAR agonists, Sodium glucose co-transporter-2 inhibitors, dual SGLT1/SGLT2 inhibitors, AMPK activators, glucokinase activators, alpha-glucosidase inhibitors, aldose reductase inhibitors, amylin analogs, canabionoid CB1-receptor antagonists, G-protein coupled receptor agonists, hybrid peptide agonists, glucagon receptor antagonists, bile acid sequestrant, dopamine receptor agonists etc.

Keywords: diabetes mellitus, antidiabetic drugs, novel mechanisms, agonists, antagonists, inhibitors, activators

Резюме

Пероральные противодиабетические препараты: новые возможности лечения сахарного диабета 2 типа

В настоящее время доступные группы пероральных противодиабетических средств используются самостоятельно или в комбинации, но большое количество молекул, некоторые из которых с новым механизмом действия, составляют новые классы препаратов, такие как: двойные или полные агонисты PPAR рецепторов, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (SGLT2), двойные ингибиторы SGLT1/SGLT2, активаторы AMPK-киназы, активаторы глюкокиназы, ингибиторы альфа-глюкозидазы, ингибиторы альдоредуктазы, аналоги амилина, антагонисты CB1-каннабиноидного рецептора, агонисты рецепторов, связанных с белком G, гибридные пептидные агонисты, антагонисты рецепторов глюкагона, секвестранты желчных кислот, агонисты дофаминовых рецепторов и т.д.

Ключевые слова: сахарный диабет, противодиабетические средства, новые механизмы, агонисты, антагонисты, ингибиторы, активаторы

Diabetul zaharat de tip 2 (DZ2) este o maladie care afectează peste 400 milioane de oameni din întreaga lume. În 2040, numărul de bolnavi va constitui circa 640 milioane de persoane. Prevalența DZ2 se așteaptă să se dubleze în următorii 20 de ani, din contul creșterii numărului persoanelor de vârstă a treia, a obezității, a numărului de grupuri etnice cu risc înalt în populație, ceea ce va majora riscul de boli cardiovasculare, afectarea rinichilor, retinopatie și neuropatie.

Algoritmele de tratament al diabetului subliniază necesitatea unui control glicemic bun, pentru a reduce dezvoltarea sau progresarea

complicațiilor diabetului. În ultimii ani a crescut numărul agenților hipoglicemici disponibili pentru tratamentul DZ2. Terapia medicamentoasă include nu numai antidiabetice propriu-zise, ci și alte strategii pentru a menține controlul glicemic în timp, adesea necesitând mai multe medicamente cu diferite mecanisme de acțiune. Medicii ar trebui să fie familiarizați cu diferitele tipuri de medicamente existente pentru tratamentul diabetului zaharat și să le selecteze pe cele mai eficiente, mai sigure și mai bine tolerate de către pacienți. În acest articol intenționăm să facem o analiză a grupelor actuale și viitoare de antidiabetice, a beneficiilor și limitărilor diferitor medicamente pentru bolnavii cu DZ2, utilizarea lor în practica medicală și în situații speciale [1, 2, 9, 12, 14].

În funcție de mecanismul de acțiune, preparatele antidiabetice se subdivizează în:

- 1) preparate de substituție – *preparatele insulinei*;
- 2) preparate ce contribuie la eliberarea insulinei (secretagoge):
 - derivații sulfonilureei: *glibenclamida, glipizida, glimeperida, glicvidona etc.*;
 - meglitinidele: *repaglinida, nateglinida, metinglinida*;
 - incretinele: agoniștii GLP-1 – *exenatida, liraglutida, lixisenatida*;
 - inhibitorii DPP-IV – *sitagliptina, valdagliptina, saxagliptina*;
- 3) preparate ce contribuie la utilizarea glucozei – *biguanidele: metformina, metformina retard*;
- 4) preparate care inhibă absorbția glucozei din intestin – *tetrazaharidele: acarboza, miglitolul, vogliboza*;
- 5) preparate ce cresc sensibilitatea celulelor țintă la insulină (insulinosenșibilizantii) – *tiazolidindionele: pioglitazonul, roziglitazonul*;
- 6) preparate care inhibă metabolismul glucozei – *inhibitorii aldozoreductazei: tolrestatul, epalrestatul*;

7) preparate combinate:

- *Glibomed și glucoavance (glibenclamidă+metformină)*;
- *Avandamet (metformină+roziglitazonă)*;
- *Avandaril (roziglitazon+glimeperidă) etc.*

Actualmente, în *Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor din Republica Moldova* sunt înregistrate următoarele antidiabetice orale:

1) Biguanidele: metformina (glucofag, siofor, insufor, metformina actavis, formetin, glifor, metfogamma);

2) Sulfonilureicele: glimepirida (amaril, glimepirida, glisen, limeral, meglumid, oltar); gliclazida (diaprel, gliclazida MR, glucoton, gliclada); glibenclamida (glibenclamida, glibenclamida-zdorovie, maninil);

3) Inhibitorii dihidropeptidazei-4 (IDPP-4): vil-dagliptina (galvus); sitagliptina (januvia);

4) Agoniștii peptidei glucagonului-1 (GLP-1): lixisenatida (lyxumia);

5) Meglitinidele: repaglinida (insvada, novonorm, reneos);

6) Combinații: metformina+glibenclamida (glibomet); metformina+sitagliptina (janumet); metformina+vidagliptina (galvusmet).

Cercetările experimentale și studiile clinice din ultimul deceniu au elucidat mai multe aspecte patogenetice ale diabetului zaharat tip 2, fiind elaborate noi strategii în tratamentul acestei afecțiuni. Acestea se reduc la obținerea unor preparate noi din grupele deja aprobate sau din grupe cu mecanisme noi de acțiune. Referitor la prima direcție, putem menționa noi produse din: agoniștii GLP-1 (albiglutida, dulaglutida, semaglutida); inhibitorii DPP-IV (alogliptina, linagliptina, gemigliptina, evogliptina, sitagliptina+simvastatina); analogii amilinei (pramlintid). Printre grupele de antidiabetice cu mecanisme noi de acțiune le putem menționa pe cele înregistrate deja în unele țări sau care se află în etape avansate de studii clinice (fazele II și III): inhibitorii co-transportorului 2 sodiu-glucoză – gliflozinele (dalagliflozina, canagliflozina, empagliflozina etc.); modulatorii bi- și pan ai PPAR receptorilor – glitazarele (tesaglitazar, muraglitazar, aleglitazar, ciclitazar etc.); antagoniștii GB1-receptorilor canabinoizi (rimonabant); activatorii AMP-proteinkinazei – gliminele (imeglimina); activatorii glucokinazei (piragliatin etc.); sirtuinele (resveratrol etc.); agoniștii D2-receptorilor (bromocriptina etc.) și secheștrantii acizilor biliari (colescelevam etc.).

La nivel experimental sau ca ipoteze de cercetări se află o gamă largă de substanțe: 11-beta-hidroxisteroid dehidrogenaza de tip 1 (11p-HSD-1); inhibitorii ai PTP-1B (proteină tirozină fosfatază-1B); antagoniștii ai GCGR (receptor de glucagon); antagoniștii GR (receptor glucocorticoid); agoniștii GPR119 (receptor 119 cuplat cu proteină); medicamente ce cresc secreția de GLP-1 (agoniști ai receptorului GPR40, receptor al acidului biliar cuplat cu proteină G (TGR5), agoniștii acil-CoA, inhibitorii diacilglicerol aciltransferaza 1 – DGAT1); agoniștii receptorului FGF-21 (factor de creștere fibroblast-21); ranolazina; leptina și analogii ei; adiponectina și analogii ei; antagoniștii rezistinei; antagoniștii TNF-alfa; antagoniștii glucagonului; supresorii acizilor grași liberi; antagoniștii neuropeptidei γ ; inhibitorii glicozilării; beta-3-agoniștii. Totodată, în studii sunt unele metode de tratament al diabetului zaharat: preparate antiinflamatoare și imunomodulatoare; protecția și regenerarea celulelor beta pancreatice; transplantul de celule pancreatice [1, 2, 9, 12, 17].

Agoniștii receptorilor GLP1. În prezent, agoniștii receptorilor GLP1 sunt disponibili numai sub formă injectabilă o dată pe zi sau o dată pe săptămână. Semaglutida, sub formă injectabilă, este un agonist cu acțiune prelungită, administrat o dată pe săptămână. Recent a fost elaborată o formă orală de semaglutidă, care are o solubilitate mai mare și este rezistentă la degradarea enzimatică. În studiul de fază, doi pacienți cu DZ2, cu o durată a maladiei de 6-7 ani, tratați cu sau fără metformină (HbA1c 7,0-9,5%), au folosit semaglutida intern în doze de 2,5, 5, 10, 20 sau 40 mg/zi sau semaglutidă injectată o dată pe săptămână 1 mg. Studiul a demonstrat că, după utilizarea timp de 26 de săptămâni, valoarea medie a HbA1c a scăzut în funcție de doza semaglutidei orale de la 0,7% (2,5 mg) până la 1,9% (40 mg). Semaglutida, administrată subcutanat o dată pe săptămână, de asemenea a produs o scădere cu 1,9% a HbA1c. La utilizarea semaglutidei intern 5 mg, peste 80% din pacienți au atins valorile HbA1c mai mici de 7%, iar în doze de 10 mg sau mai mult, HbA1c a constituit sub 6,5%. Concomitent s-a constatat o reducere semnificativă a glicemiei și o pierdere în greutate de 5%. Rezultatele relatate au permis de a include semaglutida administrată pe cale orală într-un studiu extins de fază 3 [16].

Analogii amilinei. Amilina este secretată concomitent cu insulina de celulele beta-pancreatice și este responsabilă de controlul glicemiei postprandiale. În DZ2, secreția și activitatea amilinei sunt dereglate similar cu cele ale insulinei. Pramlintidul administrat înainte de mese diminuează evacuarea hranei din stomac; reduce eliberarea glucagonului dependentă de glucoză; micșorează necesitatea în insulină la mese; crește senzația de sațietate; reduce masa corpului; diminuează nivelul HbA1c cu 0,5-0,7%; ameliorează unii parametri ai sistemului cardiovascular. Preparatul este indicat în tratamentul DZ tipurile 1 și 2 în asociere cu insulina la bolnavii la care aceasta nu asigură un control adecvat al glicemiei. Pramlintidul se administrează subcutanat câte 60, 90 sau 120 mkg de 2-3 ori/zi înainte de mese [10, 14, 21].

Preparatele ce cresc sensibilitatea la insulină (insulinosensibilizații). Acestea au efecte pozitive atât asupra țesuturilor-țintă, cât și asupra pancreasului, pot inversa evoluția bolii și preveni progresarea și dezvoltarea complicațiilor diabetice. Din aceste considerente, insulinosensibilizații ar fi preferabili pentru pacienții cu DZ tip 2, dacă efectele lor adverse (retenția de lichide, creșterea în greutate, hemodiluția, edemul și insuficiența cardiacă congestivă) ar putea fi reduse la minimum. Astfel, elaborarea unui insulinosensibilizant sigur și eficient rămâne o problemă prioritară.

În acest context, primii insulinosensibilizatori, agoniștii receptorilor PPAR γ , nu satisfac pe deplin cerințele pentru acest tip de medicamente și actualmente sunt cercetate alte grupe în baza studiului mecanismelor patofiziologice ale insulinoresistenței.

Actualmente, insulinosensibilizatorii sunt subdivizați în: agoniști direcți ai PPAR γ , modulatori selectivi ai PPAR γ și compuși care protejează PPAR γ . Agoniști direcți ai PPAR γ includ agoniștii PPAR γ puri și bi-agoniștii PPAR α/γ . Modulatorii PPAR γ selectivi sunt în principal compuși care se leagă cu PPAR γ , dar prezintă agonism puțin sau deloc și inhibă fosforilarea PPAR γ la serina 273 într-o manieră selectivă a țesutului. Compușii care protejează PPAR γ nu se leagă cu PPAR γ , ci cu țintele mitocondriale noi identificate, proteinele mitocondriale externe sau pe membrana internă. Acești agoniști țintesc așa efectori precum: căile de semnalizare ale factorului de creștere de adiponectină și ale factorului de

creștere fibroblast 21 (FGF21); inductori ai proteinei de șoc (HSP); activatori ai proteinkinazei 5'adenozin monofosfat activat (AMPK); inhibitori ai 11 β -hidroxisteroid dehidrogenazei tip 1 (11 β -HSD1); biguanidele și clorochinele (figura 1) [1].

Modulatorii PPAR β/δ . Efectele modulatorilor PPAR β/δ în diabetul zaharat de tip 2 sunt datorate acțiunii la nivelul: țesutului adipos – previn rezistența la insulină indusă de IL-6 prin inhibarea STAT3 în mușchii scheletici; comută polarizarea macrofagelor către fenotipul M₂ antiinflamator; induc oxidarea acizilor grași, reducând disponibilitatea lor pentru sinteza lipidelor complexe implicate în inflamație; previn stresul reticulului endoplasmatic prin activarea AMP-kinazei în ficat; blochează efectele IL-6 prin inhibarea căii STAT3 prin mai multe mecanisme în celulele pancreatice beta; promovează efectele benefice ale GLP-1 în pancreas; cresc secreția de insulină stimulată cu glucoză (figura 2) [1, 9, 13, 16].

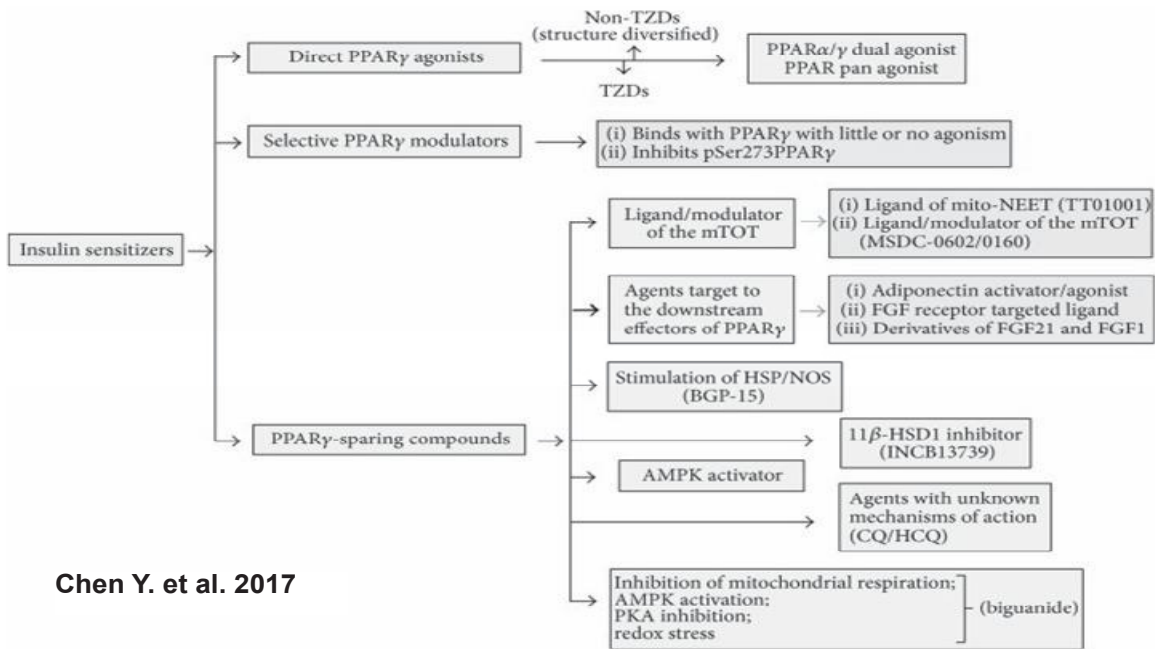
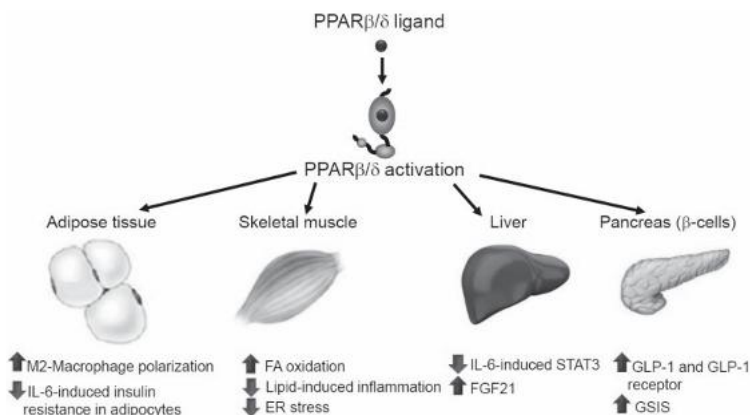


Figura 1. Clasificarea insulinosensibilizatorilor (după Chen Y. et al., 2017)



Inhibitorii SGLT2 în DZ2. În rinichi, glucoza este filtrată liber în glomerul și este reabsorbită prin mecanisme de transport activ în tubul proximal prin co-transportorii sodiu-glucoză SGLT1 și SGLT2. SGLT1, care se găsește în intestin și alte țesuturi, determină aproximativ 10% din reabsorbție. SGLT2, exprimat exclusiv în segmentul S1 al tubului proximal, determină aproximativ 90% din reabsorbție. Gradientul de concentrație ce acționează asupra acestor transportoare este asociat de pompa Na⁺/ATPază și transportat înapoi în sânge prin intermediul transportorului de glucoză GLUT2 (figura 3). Astfel, gliflozinele vor inhiba transportorul SGLT2, cu inhibarea reabsorbției de glucoză, datorită localizării sale exclusive în rinichi [3, 5, 14, 17–20].

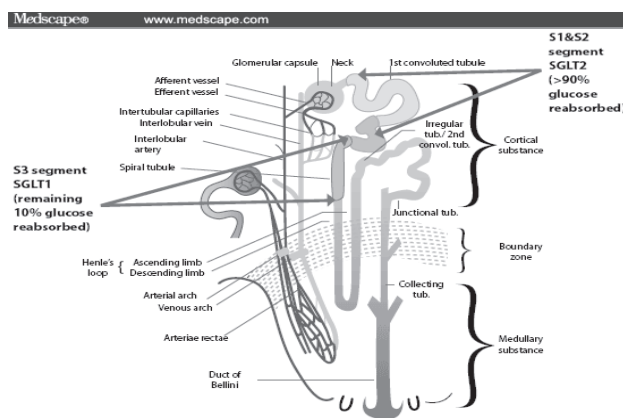


Figura 3. Acțiunea co-transportorilor sodiu-glucoză SGLT1 și SGLT2 (după Scheen A.J., 2018)

Efectul nefroprotector al inhibitorilor SGLT2 se realizează datorită: reducerii hiperfiltrării glomerulare prin restaurarea feedbackului tubuloglobular, efect care este mediat de creșterea eliberării de sodiu în tubul distal; ameliorării oxigenării renale datorită încărcării tubulare reduse; efectului antiinflamator și antifibrotic (figura 4) [5].

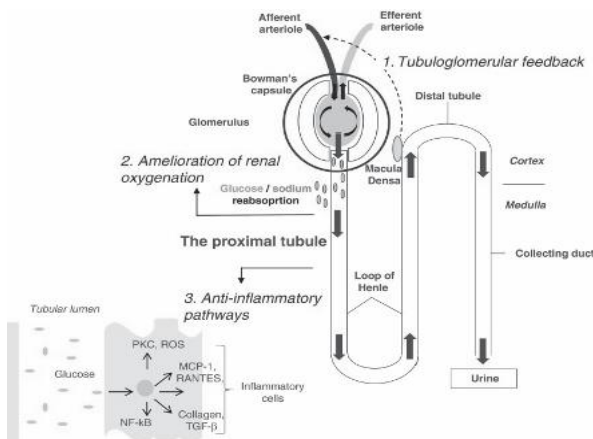


Figura 4. Efectul nefroprotector al inhibitorilor SGLT2 (după Dekkers C.C.J., 2018)

Efectele pleiotrope ale ISGLT2 se reduc la: scăderea masei corporale pe baza reducerii grăsimilor anormale viscerale; micșorarea tensiunii sistolice și celei diastolice prin diureza osmotică inițială și inhibarea ulterioară a sistemului renină-angiotensină; majorarea HDL-colesterolului și micșorarea trigliceridelor; diminuarea nivelurilor serice ale acidului uric; creșterea filtrării glomerulare cu dezvoltarea acțiunii nefroprotectoare [14].

Inhibitorii duali ai SGLT1 și SGLT2. Sotagliflozina este un inhibitor dual al SGLT1 și SGLT2 cu selectivitate de aproximativ 20 de ori pentru SGLT2. Studiile experimentale au demonstrat că sotagliflozina a crescut excreția glucozei prin urină, eliberarea de glucoză în cec, majorarea nivelului postprandial al GLP1 și eliberarea peptidelor YY, care au fost asociate cu scăderi semnificative ale glucozei postprandiale. Sotagliflozina, la pacienții cu DZ2 care nu au fost controlați cu metformină, a redus glicemia și HbA1c cu o excreție modestă a glucozei prin urină, în comparație cu inhibitorii selectivi SGLT2. Eficacitatea glicemică ridicată observată numai prin excreția modestă a glucozei urinare a sugerat că a fost inhibată SGLT1 gastrointestinală. Studiile asupra fazei 1 și fazei 2 au identificat oportunități speciale de sinergie cu inhibitorii dihidripeptidazei-4 pentru tratamentul pacienților cu DZ2 și insuficiență renală [14].

Activatorii AMP-kinazei. AMP – proteina kinaza activată (AMPK) – este o enzimă ce controlează metabolismul energetic prin reglarea homeostazei glucozei și a acizilor grași în țesuturile periferice, mușchii scheletici și ficat – țesuturile-cheie în patogeneza diabetului de tip 2. Activatorii AMPK vor normaliza glicemia și profilul lipidic prin: stimularea captării glucozei (independent de insulină); oxidarea lipidelor; scăderea producției de glucoză și lipide. Din această grupă fac parte: activatori activi și neselectivi ai AMPK (metformina și imeglimina); activatorii selectivi și direcți ai AMPK (comparativ cu activarea indirectă și neselectivă produsă de metformină) induc un beneficiu mai mare asupra diabetului și a profilului dislipidemic [1, 23].

Imeglimina vizează cele trei defecte-cheie ale diabetului de tip 2: producerea insuficientă de insulină; sinteza excesivă de glucoză de către ficat; scăderea captării de glucoză de către mușchii scheletici. Preparatul este un activator indirect al AMP-kinazei, acționând la nivel mitocondrial pentru a reduce raportul fosfat (ATP/ADP). Este singurul produs antidiabetic care vizează direct ficatul, mușchii scheletici și pancreasul, implicate în reglarea glucozei, printr-un mecanism de acțiune inovator – inhibarea fosforilării oxidative. Astfel, se inhibă gluconeogeneza hepatică, crește absorbția glucozei musculare prin restabilirea

consumului de glucoză cu un mecanism independent de insulină, se restabilește secreția normală de insulină printr-un mecanism dependent de glucoză. I meglimina este recomandată: ca adjuvant activ la dietă și exerciții pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2; ca monoterapie sau ca terapie suplimentară cu antidiabetice prescrise, dacă agentul unic nu asigură un control glicemic adecvat; poate fi o alternativă reală pentru populația în vârstă și persoanele cu insuficiență renală cronică [1].

Activatori ai glucokinazei (GK) – piragliatina.

Glucokinaza este o enzimă implicată în controlul echilibrului energetic. Prin fosforilarea glucozei (ficat, pancreas, intestin și creier), GK acționează ca un senzor de glucoză, controlând atât secreția de insulină indusă de glucoză în celulele beta, cât și metabolismul glucozei în ficat. Afectarea genei ce codifică GK la bolnavii cu DZ2 se caracterizează prin micșorarea capacității de răspuns la glucoză a celulelor beta, reducerea acumulării de glicogen și creșterea producerii de glucoză hepatică după mese. Activatorii de GK vor restabili detectarea adecvată a glucozei, adică secreția de insulină ca răspuns la glucoză, producția de glucoză hepatică și secreția de GLP1 [17].

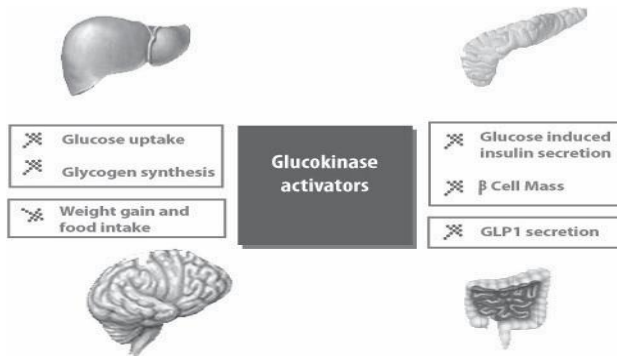


Figura 5. Efectele activatorilor de glucokinază în diabetul zaharat (după Rochester C.D., 2014)

Inhibitorii 11 β -HSD1. 11 β -hidroxisteroid dehidrogenaza tip 1 (11 β -HSD1) este o enzimă ce reglează nivelurile de glucocorticoizi din țesutul adipos, mușchii scheletici și ficat. Glucocorticoizii reglează secreția de adipokine respective, modelul de răspuns al insulinei pentru țesuturile-țintă, masa de grăsime viscerală și profilul lipidic plasmatic. Printre inhibitorii 11 β -HSD1 se evidențiază cei cu acțiune neselectivă (carbenoxolona, vitamina A) și cei cu acțiune selectivă (INCB013739, MK0916, PF915275, AMG221). Inhibitorii 11 β -HSD1 normalizează secreția de adipokină, cu efect benefic asupra parametrilor cardiometabolici. Inhibitorii 11 β -HSD1 ca antidiabetice realizează controlul glicemic prin: micșorarea rezistenței la insulină; ameliorarea profilului lipidic; reducerea riscurilor cardiovasculare [1, 17].

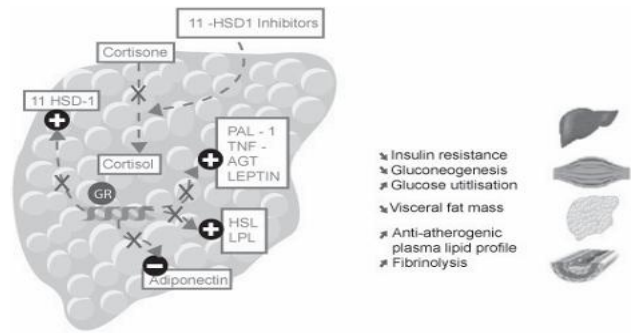


Figura 6. Efectele inhibitorilor 11 β -HSD1 în diabetul zaharat (după Rochester C.D., 2014; Chen Y. et al., 2017)

Inhibitorii aldoreductazei (tolrestat, epalrestat, ponalrestat, zenarestat, zopolrestat). În condiții fiziologice (figura 7 A), glucoza este utilizată pentru producerea energiei (ATP) prin intermediul glicolizei și a căilor ciclului Krebs. Glucoza poate trece pe calea pentozo-fosfat cu producerea de NADPH și riboză. Excesul de glucoză poate fi depozitat ca glicogen sau acizi grași. În condițiile diabetului zaharat (figura 7 B), aproximativ 30% din glucoză poate fi oxidată pe cale poliolică, cu transformarea mai întâi în sorbitol, apoi în fructoză prin intermediul a două reacții consecutive, care transformă de asemenea NADPH în NADH [6, 7, 8, 22].

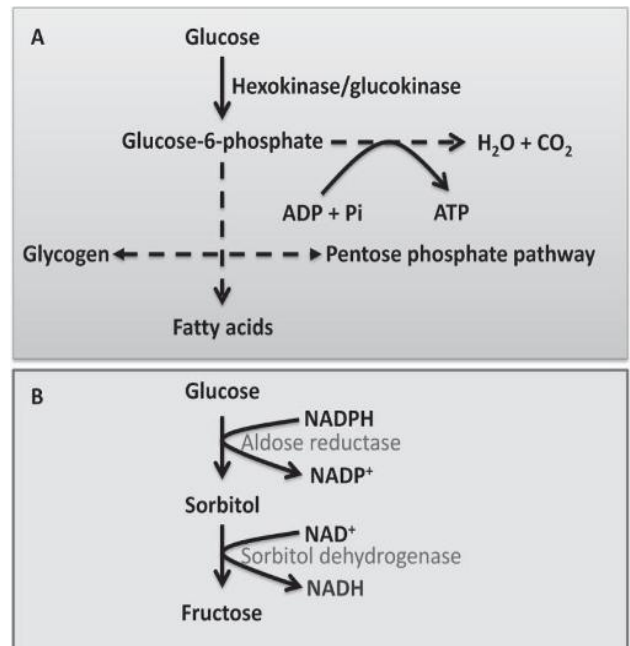


Figura 7. Căile metabolice ale glucozei în condiții euglicemice și hiperglicemice (după Yan L.J., 2018)

Calea poliolică este principala verigă patogenică a nefropatiei diabetice, în care enzima aldoreductaza transformă glucoza în sorbitol (un zahăr relativ nemetabolizabil). Metabolizarea glucozei pe această cale determină: stresul osmotic; stresul oxidativ;

activarea proteinei kinaze C (PKC); producerea de produse finale de glicozilare (AGE) în rinichi (figurile 8, 9) [4, 7, 8].

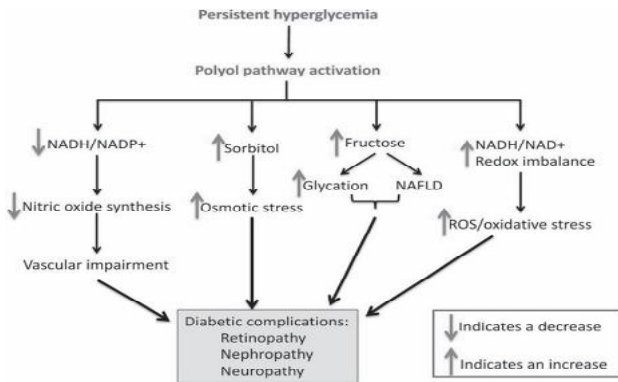


Figura 8. Mecanismele patofiziologice ale căii poliolică în hiperglicemie (după Yan L.J., 2018)

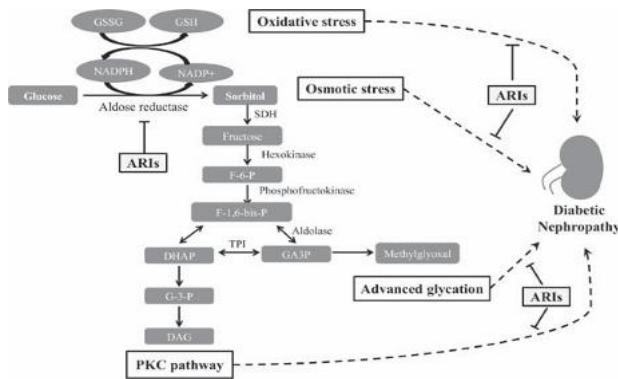


Figura 9. Patogeneza nefropatiei diabetice (după El-Gamal H., Munusamy S., 2017)

Inhibitorii aldoreductazei naturali. Soiurile de cartof violet și roșu au un nivel ridicat de compuși polifenolici (acid fenolic) și antocianide (derivați de petunidină, peonidină, malvidină și pelargonidină) cu proprietăți antioxidante. S-a constatat un potențial inhibitor al extractelor din cartofi asupra activității alfa-amilazei, alfa-glucosidazei și aldoreductazei. Extractul din cartofii violeti a demonstrat cea mai eficientă inhibare a alfa-amilazei, alfa-glucosidazei și aldoreductazei. Antocianidele s-au manifestat ca inhibitori necompetitivi ai acestor enzime, iar acizii fenolici – ca inhibitori amestecați pentru α -amilază și α -glucozidază și inhibitori necompetitivi pentru aldoreductază.[11, 12].

Cercetările asupra preparatelor antidiabetice sunt într-o ascensiune permanentă și se bazează pe elucidarea mecanismelor patogenetice ale dereglărilor metabolice în diabetul zaharat și descoperirea unor noi ținte terapeutice.

Bibliografie

- Chen Y. et al. *Discovery of Novel Insulin Sensitizers: Promising Approaches and Targets*. In: PPAR Res., 2017: 8360919.
- Chikara G. et al. *A Narrative Review of Potential Future Antidiabetic Drugs: Should We Expect More?* In: Indian J. Clin. Biochem., 2018, Apr., nr. 33(2), p. 121-131.
- da Silva P.N. et al. *Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors: a new antidiabetic drug class*. In: Medchemcomm, 2018, Jun. 6, nr. 9(8), p. 1273-1281.
- Dewanjee S. et al. *Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets*. In: Eur. J. Pharmacol., 2018, Aug. 15, nr. 833, p. 472-523.
- Dekkers C.C.J., Gansevoort R.T., Heerspink H.J.L. *New Diabetes Therapies and Diabetic Kidney Disease Progression: the Role of SGLT-2 Inhibitors*. In: Curr. Diab. Rep., 2018, Mar. 27, nr. 18(5), p. 27.
- Dréanic M.P., Edge C.M., Tuttle T. *New Insights into the Catalytic Mechanism of Aldose Reductase: A QM/MM Study*. In: ACS Omega, 2017, Sep. 30, nr. 2(9), p. 5737-5747.
- El Gamal H., Eid A.H., Munusamy S. *Renoprotective Effects of Aldose Reductase Inhibitor Epalrestat against High Glucose-Induced Cellular Injury*. In: Biomed. Res. Int., 2017: 5903105.
- El Gamal H., Munusamy S. *Aldose Reductase as a Drug Target for Treatment of Diabetic Nephropathy: Promises and Challenges*. In: Protein. Pept. Lett., 2017, nr. 24(1), p. 71-77.
- Han L. et al. *PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- β/δ and PPAR- γ* . In: Future Cardiol., 2017, May, nr. 13(3), p. 279-296.
- Hoogwerf B.J., Doshi K.B., Diab D. *Pramlintide, the synthetic analogue of amylin: physiology, pathophysiology, and effects on glycemic control, body weight, and selected biomarkers of vascular risk*. In: Vasc. Health Risk Manag., 2008, nr. 4(2), p. 355-362.
- Kalita D. et al. *Inhibition of α -glucosidase, α -amylase, and aldose reductase by potato polyphenolic compounds*. In: PLoS One, 2018, Jan. 25, nr. 13(1): e0191025.
- Kerru N. et al. *Current anti-diabetic agents and their molecular targets: A review*. In: Eur. J. Med. Chem., 2018, May 25, nr. 152, p. 436-488.
- Maltarollo V.G. et al. *Advances and Challenges in Drug Design of PPAR δ Ligands*. In: Curr. Drug Targets., 2018, nr. 19(2), p. 144-154.
- Marín-Peñalver J.J. et al. *Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus*. In: World J. Diabetes, 2016, Sep. 15, nr. 7(17), p. 354-395.
- Mittermayer F. et al. *Addressing Unmet Medical Needs in Type 1 Diabetes: A Review of Drugs Under Development*. In: Curr. Diabetes Rev., 2017, nr. 13(3), p. 300-314.
- Palomer X. et al. *PPAR β/δ : A Key Therapeutic Target in Metabolic Disorders*. In: Int. J. Mol. Sci., 2018, Mar. 20, nr. 19(3): E913.
- Rochester C.D., Akiyode O. *Novel and emerging diabetes mellitus drug therapies for the type 2 diabetes patient*. In: World J. Diabetes, 2014, Jun. 15, nr. 5(3), p. 305-315.
- Santos L.L. et al. *Use of SGLT-2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus*. In: Rev. Assoc. Med. Bras. (1992), 2017, Jul., nr. 63(7), p. 636-641.

19. Scheen A.J. *Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. In: *Drugs*, 2015, Jan., nr. 75(1), p. 33-59.
20. Scheen A.J. *Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents: DPP-4 and SGLT-2 Inhibitors*. In: *Circ. Res.*, 2018, May 11, nr. 122(10), p. 1439-1459.
21. Shah R.B. *Insulin delivery methods: Past, present and future*. In: *Int. J. Pharm. Investig.*, 2016, Jan.-Mar., nr. 6(1), p. 1-9.
22. Yan L.J. *Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway*. In: *Animal Model Exp. Med.*, 2018, Mar., nr. 1(1), p. 7-13.
23. Weikel K.A., Ruderman N.B., Cacicedo J.M. *Unraveling the actions of AMP-activated protein kinase in metabolic diseases: Systemic to molecular insights*. In: *Metabolism*, 2016, May, nr. 65(5), p. 634-645.

Nicolae Bacinschi, profesor universitar,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-414, +373-79-104-662,
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

CZU: 615.33.012

STRATEGII DE OBTINERE A ANTIBIOTICELOR NOI

Nicolae BACINSCHI, Ina GUȚU,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Rezumat

Elaborarea antibioticelor noi s-a axat pe descoperirea unor grupe noi – lipopeptide ciclice (daptomicină); glicilciline (tigeciclină); pleuromutiline (lefamulină, retapamulină); streptogramine (quinopristină/dalfopristină) – sau pe obținerea unor antibiotice noi din grupele deja cunoscute: cefalosporine de generația V (ceftobiprol, ceftarolină, ceftolozan, cefditoren); carbapeneme (ertapenem, biapenem, razupenem, faropenem, doripenem, panipenem, tebipenem, tonopenem); monobactame (tigemonam); asocieri beta-lactamine + inhibitori beta-lactamaze (cefoperazonă + sulbactam; piperacilină + tazobactam; ceftazidim + avibactam; ceftolozan + tazobactam; ceftarolină + avibactam; meropenem+vaborbactam); macrolide (macrocycle – fidaxomicină; ketolide – cetroomicină; fluorketolide – solitromicina; biciclolide); aminoglicozide (isepamicină, arbecacina, plazomicină); tetraciline (fluorcicline – eravaciclina; aminometilciline – omadaciclina; pentaciline; azatetraciline); glicopeptide (lipoglicopeptide – dalbavancina, oritavancina, telavancina; tiopeptide – ticilina).

Cuvinte-cheie: antibiotice, pleuromutiline, glicilciline, cefalosporine, carbapeneme, macrolide, aminoglicozide, tetraciline, glicopeptide

Summary

Strategies for obtaining new antibiotics

The development of new antibiotics focused on the discovery of new groups: cyclic lipopeptides (daptomycin), glycylicline (tegicycline), pleuromutilins (lefamulin, retapamulin), streptogramins (quinopristin/dalfopristin) or new antibiotics from the already known groups: cephalosporine V generation (ceftobiprole, ceftaroline, ceftolozane, cefditorene), carbapenems (ertapenem, biapenem, razupenem, faropenem, doripenem, panipenem, tebipenem, tonopenem); beta-lactams and beta-lactamase inhibitors (cefoperazone + sulbactam; piperacilline + tazobactam; ceftazidime + avibactam; ceftolozan + tazobactam; ceftaroline + avibactam; meropenem + vaborbactam); macrolides (macrocycle – fidaxomicin, ketolide – cetromycin, fluorketolide – solithromycin, biciclolide) aminoglycosides (isepamicine, arbecacine, plazomicine) tetracyclins (fluorcycline – eravaciclina; aminomethylciline – omadaciclina; pentacycline; azatetracycline); glycopeptides (lipoglycopeptide – dalbavancin, oritavancin, telavancin, thiopeptide-thiocillin).

Keywords: antibiotics, glycylicline, cephalosporine, pleuromutilins, carbapenems, macrolides, aminoglycosids, tetracyclins, glycopeptides

Резюме

Стратегии получения новых антибиотиков

Разработка новых антибиотиков была сосредоточена на открытии новых групп – циклические липопептиды (даптомицин); глицилциклины (тигециклин), плевромутилины (лефамутилин, ретапамутилин), стрептограммины (квинопристин/далфопристин) или получение новых антибиотиков из уже известных групп: цефалоспорины V поколения (цефтобипрол, цефтаролин, цефтолозан, цефдиторен), карбапенемы (эртапенем, биапенем, разупенем, фаропенем, дорипенем, панипенем, тебипенем, тонопенем), монобактамы (тигемонам); сочетание бета-лактамов + ингибиторы бета-лактамаз (цефоперазон + сульбактам, пиперациллина + тазобактам; цефтазидим + авибактам; цефтолозан + тазобактам; цефтаролин + авибактам; меропенем + вабобактам), макролиды (макроциклические – фидаксомицин; кетолиды – цетромидин; фторкетолитиды – солитромидин; бициклолиды); аминогликозиды (изепамицин, арбекацин, плазомидин) тетрациклины (фторциклины – эравацилин; аминометилциклины – омадацилин; пентациклины, азатетрациклины); гликопептиды (липогликопептиды – далбаванцин, оритаванцин, тедаванцин; тиопептиды – тиоциклин).

Ключевые слова: антибиотик, глицилциклины, плевромутилины, цефалоспорины, карбапенемы, макролиды, аминогликозиды, тетрациклины, гликопептиды

Introducere. Tratamentul antimicrobian al madațiilor infectioase reprezintă o problemă stringentă de sănătate publică, din cauza creșterii periculoase a rezistenței microorganismelor la preparatele antibacteriene existente, iar introducerea în practica

medicală a unor noi medicamente este dificilă și de lungă durată. Numărul de antibiotice și chimioterapice sintetice înregistrate este în descreștere și constituie, de regulă, 1-2 preparate din mai multe considerente: costul destul de mare de elaborare și punere pe piață (circa 2,6 miliarde dolari); durata relativ mică a patentului (20 de ani, dintre care circa jumătate se reduce la studiile preclinice și clinice); cure scurte ale tratamentului antibacterian, spre deosebire de preparatele utilizate în terapia bolilor cronice care determină profitul mic pentru companii; includerea preparatelor noi elaborate în lista celor de rezervă (din cauza costului mare și pentru preîntâmpinarea dezvoltării rezistenței) [42, 44, 45].

Actualmente, elaborarea preparatelor antimicrobiene noi se efectuează în două direcții: I – cercetarea și obținerea unor grupe principial noi de antibacteriene; II – cercetarea și obținerea unor preparate cu proprietăți noi din grupele de antibacteriene cunoscute.

Prima direcție, de regulă, se realizează printr-un screening general sau țintit al compușilor noi sintetizați sau naturali. Screeningul general este o cale comodă pentru a căpăta un număr mare de compuși cu utilizarea unor metode simple și obținerea rapidă a rezultatelor, dar care se caracterizează prin productivitate mică. Screeningul țintit prevede căpătarea unor compuși mai activi și inofensivi cu eforturi mai mici, datorită studiului proprietăților biologice ale microorganismelor și ale omului. Odată cu descifrarea genomului microbilor, a devenit posibil de a elucidă ținte noi pentru acțiunea antibioticelor. Concomitent, studiul genomului microorganismelor (actinomicetelor, fungilor) utilizate pentru producerea de antibacteriene a permis de a folosi și a modifica metabolismii acestora, pentru obținerea unor noi preparate. În acest sens, în decursul a cinci decenii s-au descoperit grupe noi de antibacteriene, precum: lipopeptidele ciclice (daptomicină); glicilciclilinele (der. tetracicliline – tigeciclină); pleuromutilinele (lefamulină, retapamulină); streptograminele (quinopristină/dalfopristină); oxazolidinonele (linesolid, tedizolid, eperezolid, sutezolid etc.).

Cea de a doua direcție ține de obținerea unor antibiotice noi din grupele deja cunoscute: cefalosporinele de generația IV – cefepim (maxipin), cefpirom (keiten), cefclidin, cefquinom, cefozopran, cefluprenam, cefoselis); cefalosporine de generația V (ceftobiprol, ceftarolină, ceftolozan, cefditoren); carbapeneme (ertapenem, biapenem, razupenem, faropenem, doripenem, panipenem, tebipenem, tonopenem); monobactame (tigemonam); asocieri beta-lactamine + inhibitori beta-lactamaze (cefoperazonă+sulbactam; piperacilină+tazobactam;

ceftazidim+avibactam; ceftolozan+tazobactam; ceftarolină+avibactam; meropenem+vaborbactam); macrolide – macrociclice (fidaxomicina), ketolide (cetromicina), fluorkerolide (solitromicina), biciclide); aminoglicozide (isepamicină, arbeciclină, plazomicină); tetracicliline – fluorocicliline (eravaciclină); aminometilcicliline (omadaciclină), pentacicliline, azatetracicliline); glicopeptide – lipoglicopeptide (dalbavancină, oritavancină, telavancină), tiopeptide (tiocilină); preparate cu proprietăți similare glicopeptidelor și cefalosporinelor [42, 44, 45].

Antibiotice pleuromutilinice. Pleuromutilinele sunt antibiotice obținute din ciuperca *Pleurotus mutilus*, care inhibă selectiv translația bacteriană și sunt derivați semisintetici ai pleuromutilinei diterpenoide triciclice. Din această clasă de antibiotice, tiamulina și valnemulina sunt utilizate în medicina veterinară, iar în medicină s-au introdus retapamulina (pentru tratament local) și lefamulina. Pleuromutilinele nu sunt afectate de rezistența la alte clase majore de antibiotice (macrolide, fluorochinolone, tetracicliline, beta-lactamine etc.) și prezintă frecvențe foarte scăzute de mutație spontană și potențial lent de dezvoltare a rezistenței în clinică [26, 31].

Lefamulina este un antibiotic pleuromutilinic pentru administrare intravenoasă sau orală. Preparatul este activ față de microorganismele gram pozitive și atipice, agenți patogeni ai pneumoniilor comunitare (*Str. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* și *Mycoplasma pneumoniae*, *S. aureus* (MRSA, vancomicină-intermediar), stafilococi coagulazo-negativi, streptococi grupele A și B, *Enterococcus faecium* (rezistent la vancomicină), precum și față de *Neisseria gonorrhoeae* și *Mycoplasma genitalium* (rezistente la mai multe medicamente), de sporii *Clostridium spp*, formele nesporulate de *Propionibacteriaceae spp*, *Peptostreptococcus*. Mecanismul de acțiune se reduce la inhibarea sintezei proteinelor prin legarea la centrul de peptidil transferază al ribozomului bacterian 50s, prevenind astfel legarea ARNt pentru transferul de peptide. Acțiunea antibacteriană este dependentă de timp și determinată de parametrul aria de sub curba concentrației/concentrația minimă inhibitoare (AUC/CMI). Lefamulina se concentrează în țesutul pulmonar și este bine tolerată la o doză IV de 150 mg de două ori pe zi, în decurs de o oră, sau o doză de 600 mg de două ori pe zi. De rând cu indicația principală – pneumoniile comunitare, lefamulina se cercetează în tratamentul infecțiilor bacteriene acute ale pielii și țesuturilor moi, infecțiilor cu transmitere sexuală. Printre reacțiile adverse pot fi menționate hipokaliemia, greața, insomnia, flebite, hipertensiunea, diareea, majorarea activității transaminazelor [26, 31].

Lipopeptidele ciclice. Daptomicina este un antibiotic lipopeptidic ciclic cu activitate bactericidă marcată față de flora grampozitivă. Preparatul reprezintă un lipopolipeptid din 13 inele ciclice, care conțin la un capăt al moleculei un număr mare de grupări hidrofobe (lipofile), iar la celălalt – reziduuri neutre și anionice. Mecanismul de acțiune al daptomicinei se reduce la dereglarea permeabilității membranei citoplasmice. Grupele hidrofobe interacționează cu reziduurile de acil ale membranei bacteriene printr-un mecanism dependent de calciu, care neutralizează sarcinile negative ale reziduurilor anionice care favorizează interacțiunea antibioticului cu membrana. Intercalarea daptomicinei în membrana bacteriană contribuie la penetrarea mai profundă a antibioticului, cu oligomerizarea moleculelor daptomicinei și formarea de pori nespecifici. Aceasta conduce la ieșirea cationilor (preponderent a potasiului) și depolarizarea membranei, cu dereglarea sintezei macromoleculilor și moartea rapidă a celulei, dar fără distrugerea peretelui celular și eliberarea componentelor intracelulare în mediul extern. Datorită acestui mecanism, nu are loc eliberarea masivă de toxine bacteriene fără amplificarea răspunsului imun, fapt important la bolnavii cu sepsis și bacteriemie masivă. Efectul bactericid este mai mare față de microbii ce se află în faza de multiplicare, dar și față de cei aflați în faza de repaus [12, 13, 41].

Spectrul de acțiune al daptomicinei include flora grampozitivă aerobă și cea anaerobă: *S. aureus* meticilin-rezistent (MRSA), *S. aureus* vancomicin-rezistent, stafilococii coagulazo-negativi meticilin-rezistenți (CoNS), *Str. pneumoniae* și *viridans* rezistenți la peniciline și fluorochinolone, *Enterococcus faecalis*, inclusiv vancomicin-rezistent, *Str. pyogenes* și *agalacticae*, *Clostridium*, *Bacillus*, *Listeria*, *Corynebacterium*, *Erysipelothrix*, *Propionibacterium* etc. Unele bacterii anaerobe, precum *Actinomyces*, *Clostridium ramosum*, *Eubacterium lentum* și *Lactobacillus plantarum*, s-au dovedit puțin sensibile la daptomicină. Totuși, prezintă interes clinic activitatea daptomicinei față de stafilococi și enterococi, și mai puțin față de streptococi. Absența activității față de bacteriile gramnegative se explică prin incapacitatea preparatului de a pătrunde prin membrana externă, prezentă la flora respectivă [41].

Daptomicina este aprobată pentru tratamentul pacienților cu infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi; cu bacteriemie cu *S. aureus*, inclusiv a celor cu endocardită infecțioasă, cauzată de izolate sensibile și rezistente la meticilină. Astfel, preparatul este inclus în recomandările americane și europene pentru tratamentul endocarditei stafilococice în caz de alergie la beta-lactamine și vancomicină sau

la evidențierea tulpinilor meticilin-rezistente. Doza recomandată la adulți și copii constituie 10 mg/kg.

Totodată, există publicații despre eficacitatea daptomicinei în infecțiile oaselor și articulațiilor, endocarditei infecțioase, peritonitei, precum și în tratamentul infecțiilor cauzate de enterococi și stafilococi cu sensibilitate redusă la vancomicină. În infecțiile oaselor și articulațiilor, daptomicina creează concentrații adecvate bactericide la o doză de 6 mg/kg înainte de intervenția de endoprotezare a articulației coxofemorale și a genunchiului. În unele studii clinice s-a demonstrat eficacitatea daptomicinei în tratamentul osteomielitei și al infecțiilor asociate cu proteze ortopedice. În anul 2016, FDA a aprobat daptomicina injectabilă (daptomicină RF), care oferă o stabilitate mai bună și o solubilitate mai rapidă [12, 13, 41].

În cazul infecțiilor cu coci grampozitivi cu poli-rezistență, s-a constatat un efect sinergic sau aditiv la asocierea cu gentamicina, rifampicina, beta-lactaminele și beta-lactamine+inhibitori de beta-lactamaze. Se presupune că efectele utilizării concomitente a ampicilinei și daptomicinei se datorează micșorării sarcinii pozitive a celulei bacteriene prin penicilină, posibil datorită eliberării acidului lipoteichoic din peretele celular, ce determină capacitatea cationică daptomicină/Ca de a se cupla cu membrana celulară. În baza mai multor studii s-a constatat că utilizarea daptomicinei la copii poate fi o alternativă eficientă în tratamentul bacteriemiei, endocarditei infecțioase, infecțiilor pielii și țesuturilor moi, cauzate de agenții grampozitivi cu rezistență, demonstrând tolerabilitate și inofensivitate bune [12, 13, 41, 43].

Cefalosporine de generația V: ceftobiprol (zeftera), ceftarolin fosamil (zinforo), ceftolozan, cefditoren.

Ceftobiprolul, sub formă de medocaril, este un promedicament cu un spectru foarte larg, ce include bacteriile grampozitive și majoritatea celor gramnegative: *S. aureus* meticilin-rezistent (MRSA), *S. aureus* vancomicin-rezistent, stafilococii coagulazo-negativi meticilin-rezistenți (CoNS), *Str. pneumoniae* penicilin-rezistent, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium perfringens*, *Ps. aeruginosa* și 85% din enterobacteriacee [21, 44, 45].

Ceftobiprolul are o afinitate mare față de proteinele ce cuplează penicilinele (PBP), inclusiv PBP2A, care mediază rezistența MRSA și CoNS, precum și PBP2x în cazul pneumococului rezistent la penicilină și la ceftriaxon. Antibioticul manifestă acțiune bactericidă și față de bacteriile gramnegative, similar cef-tazidimului, cefepimului și piperacilină+tazobactam. Ceftobiprolul este moderat activ față de *Acinetobacter*, are activitate limitată față de bacteriile anaerobe

Bacteroides fragilis și *non-fragilis*. În același timp, *Pr. vulgaris*, *Ps. aeruginosa*, *Bacteroides spp.*, rezistenți la ceftazidim, și microorganismele ce produc beta-lactamaze cu spectru extins nu sunt sensibile la ceftobiprol. Preparatul este refractar la hidroliza de PC1-beta-lactamaza stafilococului și clasa A TEM-1 beta-lactamaze, dar este labil la hidroliza de beta-lactamazele claselor B, D și A cu spectru extins, fiind similar cu ceftazidimul și cefepimul. Ceftobiprolul manifestă un efect post-antibiotic slab (30 min.) față de MRSA și de 2 ore față de pneumococii rezistenți la penicilină [21, 44, 45].

Ceftobiprolul este recomandat în tratamentul pneumoniei comunitare (agenți cauzali *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) și intraspitalicești (cauzate de *Enterobacteriaceae* – *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* și de *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus*) în calitate de tratament empiric inițial. Mai multe trialuri clinice remarcă posibilitatea utilizării lui în infecțiile pielii și țesuturilor moi. Preparatul se administrează intravenos, dar ar putea fi disponibil și sub formă orală [21, 44, 45].

Ceftarolina, sub formă de promedicament (fosamil), este activă față de bacterii cu rezistență multiplă (MRSA, *H. influenzae*, streptococi, enterobacterii). Utilizat în infecțiile pielii și ale țesuturilor moi, pneumonii extraspitalicești, iar în ultimii ani și în tratamentul pneumoniilor nosocomiale, infecțiile cauzate de *S. aureus* vancomycin-rezistent, infecțiile sistemului nervos central [9, 44, 45].

Ceftolozanul este similar cefalosporinelor de generația III, dar are o activitate mai mare față de *Ps. aeruginosa*, rezistentă la ceftazidim. Ceftolozan+tazobactam este activ față de microorganismele ce produc beta-lactamaze cu spectru larg, cu excepția metalo-beta-lactamazelor [44, 45].

Carbapenemele noi (biapenem, ertapenem, faropenem, doripenem, razupenem, tebipenem, panipenem, tomopenem) reprezintă o grupă importantă de antibiotice beta-lactamice cu un spectru foarte larg, parametri farmacocinetici favorabili și toxicitate mică, utilizate în tratamentul infecțiilor extraspitalicești și nosocomiale de gravitate medie și în cele severe.

Actualmente, carbapenemele se subdivizează în trei subgrupe: I include ertapenemul, preparat cu spectru larg de acțiune față de bacilii gramnegativi, cu excepția celor nefermentativi, utilizat în infecțiile extraspitalicești; II – imipenem, meropenem și doripenem, agenți cu spectru larg, activi împotriva bacililor gramnegativi nefermentativi, și sunt folosiți în tratamentul infecțiilor nosocomiale; III – PZ-601, CS-023, care sunt active față de MRSA [8, 39].

Carbapenemele sunt active față de flora gram-positivă (*Str. pneumoniae* – penicilin-sensibil, penicilin-rezistent; *Str. Pyogenes*, *Str. viridans*, *S. aureus* meticilin-sensibil)), gramnegativă (*Neisseria*, *Moraxella*, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus*) și anaerobă (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Prevotella bivia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium mortiferum*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* și *Clostridium perfringens*). Bacteriile rezistente la carbapeneme includ: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* (rezistent la ampicilină), *S. aureus* (meticilin-rezistent), *Stenotrophomonas maltophilia* și unele izolate de *Clostridium difficile*. Imipenemul, meropenemul și doripenemul se caracterizează prin activitate față de *Acinetobacter*, *Ps. Aeruginosa*, *Listeria*, *Propionibacterium* și variabilă față de *Burkholderia cepacia* și *Enterococcus faecalis*. Ertapenemul nu acționează asupra florei gramnegative nefermentative (*Ps. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* și *Acinetobacter spp.*), *Listeria* și *Acinetobacter*.

Activitatea antibacteriană a carbapenemelor se datorează mai multor factori: sunt molecule mai mici decât cefalosporinele și sunt amfoteri (au atât sarcini pozitive, cât și negative în soluție), facilitând pătrunderea rapidă prin membrana externă a agenților gramnegativi; au o mare afinitate pentru proteinele esențiale de legare pentru penicilină (PBP-2, PBP-4, PBP-3 și PBP-1b); sunt rezistente la o gamă largă de β-lactamaze ale bacteriilor grampozitive și celor gramnegative [8, 39].

Carbapenemele inhibă sinteza peretelui celular prin cuplarea și inactivarea transpeptidazelor sau proteinelor ce cuplează penicilinele (PBP) cu unele specificații față de diferite proteine. Astfel, imipenemul inhibă activitatea transpeptidazică a PBP-1A, PBP-2, PBP-4 și PBP-5 (*E. coli*), dar cu o afinitate mai mică față de PBP-3. Meropenemul și ertapenemul se cuplează preponderent cu PBP-2 și PBP-3 și au o afinitate înaltă față de PBP-1A și 1B. Doripenemul se deosebește prin cuplarea specifică cu PBP-3 (*Ps. aeruginosa*), PBP-1,2 (*S. aureus*) și PBP-2 (*E. coli*). Majoritatea carbapenemelor, spre deosebire de alte beta-lactamine, determină formarea de sferoplaști, cu liza ulterioară a celulei microbiene. Aceasta determină o creștere neînsemnată a masei celulei bacteriene înainte de liză, cu eliberarea unei cantități mai mici de endotoxine. Acest efect benefic s-a observat la tratamentul pacienților urologici cu sepsis cauzat de bacteriile gramnegative prin micșorarea mai rapidă a febrei, cu un nivel mai mic al endotoxinelor și cu o normalizare mai rapidă a conținutului citochinelor [8, 39].

Tebipenemul. Tebipenem-pivoxilul este un promedicament administrat pe cale orală pentru

tratamentul la adulți al infecțiilor bacteriene, cauzate de enterobacteriile producătoare de beta-lactamaze cu spectru larg și AmpC lactamaze cu rezistență la fluorochinolone. Studiile *in vitro* au determinat că concentrația minimă inhibitoare (MIC₉₀) pentru flora grampozitivă (*S. aureus* meticilin-sensibil, MRSA, *S. epidermidis* meticilin-sensibil, *S. epidermidis* meticilin-rezistent, *Str. pyogenes*, *Enterococcus faecalis*) era cuprinsă între 0,125 și 32 μg/mL, iar pentru flora gramnegativă (*E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) – între 0,125 și 64 μg/mL [16, 26, 37].

Doripenemul. Doripenemul *in vitro* este activ față de streptococi, stafilococi sensibili la meticilină, enterobacteriacee (inclusiv tulpinile producătoare de beta-lactamază cu spectru extins), *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter* și *Bacteroides fragilis*. Preparatul nu acționează asupra MRSA, enterococilor rezistenți la vancomicină și asupra majorității bacteriilor gram-negative rezistente la meropenem sau la imipenem. Doripenemul a fost aprobat pentru tratamentul infecțiilor intraabdominale complicate și al infecțiilor complicate ale tractului urinar, pielonefritelor, precum și al pneumoniilor intraspitalești și asociate ventilației asistate [25, 27].

Faropenemul. Faropenem medoxomilul este un carbapenem pentru administrare orală datorită modificărilor structurale comparativ cu imipenemul, ce îi conferă rezistență la sucul gastric, dihidropeptidaza renală și efecte reduse asupra SNC. Preparatul *in vitro* demonstrează activitate antimicrobiană față de germenii aerobi și anaerobi grampozitivi și este rezistent la hidroliză prin aproape toate beta-lactamazele, inclusiv cele cu spectru extins, și beta-lactamazele AmpC. Faropenemul nu este activ împotriva MRSA, *Enterococcus faecium* rezistent la vancomicină, *Pseudomonas aeruginosa* sau *Stenotrophomonas maltophilia*. Studiile clinice comparative au demonstrat că faropenem medoxomil are eficacitate și siguranță echivalente în comparație cu cefuroxima, claritromicina, azitromicina, amoxicilina, cefpodoxima și amoxicilina-clavulanat. De asemenea, în tratamentul pacienților cu sinuzită bacteriană acută, exacerbări acute ale bronșitei cronice, pneumonie comunitară și infecții necomplicate ale pielii și țesuturilor moi. Faropenem medoxomil este cercetat și pentru tratamentul amigdalitei, faringitei și otitei medii la copii [11, 28].

Asocierile beta-lactaminelor cu inhibitorii de beta-lactamaze sunt o direcție importantă de fortificare a activității unor antibiotice deja cunoscute cu inhibitorii de beta-lactamaze de structură beta-lactamică și non-beta-lactamică. În acest sens

sunt bine cunoscute asocierile amoxicilină + acid clavulanic (augmentin, clavomed, amoxiclav, fle-moclav, clamox etc.), ampicilină + sulbactam (sultamicilină etc.), ticarcilină + acid clavulanic (timentin), precum și combinații introduse mai recent pe piața farmaceutică: cefoperazonă + sulbactam (sulperazon etc.), piperacilină + tazobactam, ceftazidim + avibactam (avicaz), ceftolozan + tazobactam (zebraxa), ceftarolin + avibactam, imipenem + relebactam, aztreonam + avibactam, meropenem+vaborbactam etc. Prezintă interes deosebit inhibitorii de beta-lactamază de structură non-beta-lactamică avibactam, relebactam, derivați diazabiciclooxani, care prezintă rezistență la o parte mai mare de clase de beta-lactamaze (A, B, C, D), iar unii compuși pot manifesta și un efect antibacterian propriu [6, 22, 26, 32].

Ceftazidim/avibactam (Avycaz) este o combinație dintre o cefalosporină de generația a III-a și avibactam, un inhibitor de beta-lactamaze non-beta-lactamic, derivat de diazabiciclooxani. Avibactamul manifestă activitate puternică împotriva majorității enzimelor Ambler de clasă A (beta-lactamaze cu spectru îngust și spectru extins și câteva carbapenemaze), clasa C (cefalosporinaze cu spectru extins) și carbapenemaze. Ceftazidimul, activ față de bacteriile gramnegative, inclusiv *Ps. aeruginosa*, la asocierea cu avibactamul manifestă activitate pentru organismele care produc beta-lactamaze, dar nu este efectiv împotriva microorganismelor anaerobe. Asocierea ceftazidim / avibactam a demonstrat o activitate marcată împotriva enterobacteriaceelor, producătoare de beta-lactamaze, și *Ps. aeruginosa* rezistentă la meropenem, ambele fiind rezistente la alți inhibitori de beta-lactamaze (acid clavulanic, tazobactam și sulbactam). Avibactamul se leagă covalent cu beta-lactamazele la locul activ, fără a implica o rearanjare după deschiderea inelului beta-lactamic, caracteristică altor inhibitori cu structură beta-lactamică, ceea ce îi conferă o activitate superioară acestora. Astfel, pentru a inhiba o moleculă de beta-lactamază, este necesară o cantitate semnificativă de tazobactam și acid clavulanic, iar pentru avibactam – doar 1-5 molecule. Aceasta se datorează deschiderii inelului și stabilizării prin reziduuri, care sunt aproape de locul activ, cauzând interacțiuni polare, ceea ce permite o inhibare mai eficientă a beta-lactamazelor [6, 15, 26, 29].

Indicațiile clinice actuale pentru ceftazidim/avibactam includ tratamentul pacienților peste 18 ani cu infecții urinare și intraabdominale complicate. Acestea tind să fie extinse pentru tratamentul bolnavilor spitalizați cu pneumonie nosocomială și asociată ventilației asistate; pacienților spitalizați, cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 18 ani, cu infecții

intraabdominale complicate și pacienți cu fibroză chistică cu infecții respiratorii cauzate de *Ps. aeruginosa* rezistentă [6, 15, 29].

Ceftolozan/tazobactam. Ceftolozanul are o afinitate mai mare față de proteinele ce cuplează penicilina, a demonstrat o stabilitate crescută la β -lactamaze și o activitate potentă împotriva *Ps. aeruginosa* de 4-16 ori mai mare comparativ cu ceftazidimul, dar nu afectează bacteriile gramnegative producătoare de carbapenemază. Asocierea cu tazobactamul lărgeste spectrul de acțiune al ceftolozanului, inclusiv față de agenții producători de beta-lactamaze cu spectru larg și speciile anaerobe. Nu este afectată de mecanismele de rezistență a microbilor (pompele de eflux, pierderea porilor). Ceftolozanul se elimină prin excreție urinară ($\geq 92\%$), iar ajustarea dozei este necesară la pacienții cu un clearance al creatininei < 50 ml/min. Ceftolozan/tazobactam pătrunde excelent în plămâni și poate fi considerat un antibiotic potențial pentru tratamentul pneumoniilor nosocomiale. Studii recente au demonstrat posibilitatea utilizării combinației în tratamentul infecțiilor complicate ale tractului urinar, infecțiilor intraabdominale complicate și pneumoniilor bacteriene asociate ventilației asistate.

Ceftolozan/tazobactam se consideră terapia empirică în caz de suspectare a infecției cu germeni gramnegativi (ce produc beta-lactamaze cu spectru larg) sau ca parte a terapiei combinate (de exemplu, cu metronidazol) în care se suspectează o infecție polimicrobiană. Combinația poate fi considerată un tratament de alternativă în caz de eșec la cefalosporinele de generația a III-a sau pentru infecțiile documentate cu bacilii gramnegativi, care produc beta-lactamaze cu spectru larg. Ceftolozan/tazobactam, datorită activității față de *Ps. aeruginosa*, inclusiv tulpinile polirezistente, poate fi considerat remediu de elecție în tratamentul infecțiilor cu bacilul piocianic suspectate și/sau documentate. Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt tulburările gastrointestinale și de somn, cefaleea și dereglările de perfuzie renală (87%), ce necesită ajustarea în disfuncția renală moderată și cea severă [7, 17, 33].

Imipenem+relebactam. Relebactamul, derivat biciclic de diazabiciclooctan, este un inhibitor al β -lactamazelor cu spectru larg, beta-lactamazelor din clasă C (AmpC) și carbapenemazelor produse de *Kl. Pneumoniae*. Suplimentarea relebactamului la imipenem crește semnificativ activitatea față de speciile *Enterobacteriaceae* și *Ps. aeruginosa*, dar nu și față de *Acinetobacter baumannii* și *Stenotrophomonas maltophilia*. Imipenem-relebactamul este utilizat pentru tratamentul infecțiilor intraabdominale complicate și infecțiilor complicate ale tractului urinar, inclusiv

al pielonefritei acute. Imipenem-relebactam este cercetat în studii clinice pentru tratamentul infecțiilor bacteriene rezistente la imipenem, precum și al pneumoniei bacteriene nosocomiale și a pneumoniei bacteriene asociate ventilației asistate [26, 32].

Meropenem+vaborbactam. Vaborbactamul este un inhibitor al beta-lactamelor, ciclic, pe bază de acid boric, cu o structură diferită de alți inhibitori, fiind rezistent la beta-lactamaze cu spectru extins, beta-lactamaze de clasă C (AmpC) și carbapenemaze produse de *Kl. Pneumoniae*. Suplimentarea vaborbactamului la imipenem crește semnificativ activitatea față de speciile *Enterobacteriaceae*, dar nu și față de *Acinetobacter baumannii*, *Ps. aeruginosa* și *Stenotrophomonas maltophilia*. Meropenem-vaborbactam este recomandat pentru tratamentul infecțiilor complicate ale tractului urinar, inclusiv al pielonefritei acute, infecțiilor cauzate de enterobacterii rezistente la carbapeneme, precum și pentru terapia pneumoniei bacteriene nosocomiale și a pneumoniei bacteriene asociate ventilației asistate [22, 32].

Aminoglicozidele. Printre aminoglicozidele noi se enumeră isepamicina, arbecacina, plazomicina, vertilmicina, etimicina.

Arbecacina (habecacinul) este un antibiotic aminoglicozidic derivat de dibecacină, cu activitate față de bacteriile grampozitive, inclusiv *S. aureus* rezistent la metilicilină (MRSA), *Enterococcus faecalis* și *Enterococcus faecium* rezistenți la gentamicină (în asociere cu ampicilina) și bacteriile gramnegative precum *E. coli*, *Ps. aeruginosa* și *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter baumannii*. Antibioticul a fost aprobat pentru tratamentul pacienților cu pneumonie și sepsis cauzate de MRSA și, de perspectivă, pentru tratarea infecțiilor bacteriene gramnegative polirezistente, inclusiv în asociere cu beta-lactaminele și glicopeptidele datorită efectului sinergic. Printre reacțiile adverse principale se enumeră nefrotoxicitatea și hepatotoxicitatea, cu o incidență sub 10% [19, 20, 24].

Arbecacina sulfat, un antibiotic aminoglicozidic, a fost descoperit în 1972 și a fost derivat din dibecacină pentru stabilitatea la enzimele ce inactivează aminoglicozidele. Spectrul acțiunii antimicrobiene include bacteriile grampozitive, inclusiv a *S. aureus* rezistent la metilicilină (MRSA), și gramnegative, precum *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Klebsiella pneumoniae*. Arbecacina a fost aprobată pentru tratamentul pacienților cu pneumonie și sepsis cauzate de MRSA, demonstrând beneficii clinice și siguranță. Preparatul este testat pentru tratamentul infecțiilor bacteriene gramnegative, cauzate de *Ps. aeruginosa* și *Acinetobacter baumannii*, rezistente la

mai multe medicamente, datorită efectului sinergetic în combinație cu beta-lactaminele.

Plazomicina este un derivat semisintetic al sisomicinei, cu activitate semnificativ marcată împotriva tulpinilor rezistente la amicacină sau gentamicină. Plazomicina de asemenea manifestă activitate bactericidă împotriva agenților patogeni producători de beta-lactamaze cu spectru larg și cefalosporinaze, incluzând bacteriile gramnegative rezistente la fluorochinolone, aminoglicozide și carbapeneme, cu excepția speciilor *Proteus*. Plazomicina nu este hidrolizată de enzimele ce inactivează aminoglicozidele, în afară de N-acetiltransferaze AAC Ia, Ib și Ic produse de *Providencia spp.* Plazomicina prezintă sinergism *in vitro* împotriva *Ps. aeruginosa* la asocieră cu cefepim, doripenem, imipenem, piperacilină/tazobactam. Medicamentul este recomandat pentru tratamentul infecțiilor urinare complicate. În cadrul studiilor nu s-a constatat semne de nefrotoxicitate, iar printre reacțiile adverse s-au raportat cazuri ușoare sau moderate de tinitus, greață, amețelă și hipertensiune. Plazomicina se elimină pe cale renală (87%), necesitând ajustare în disfuncția renală moderată și cea severă [17, 26].

Macrolidele și similarele lor. Grupa de macrolide reprezintă o bază importantă de obținere a unor antibiotice noi, precum: ketolide (cetromicină), fluorcketolide (solitromicină), preparate macrociclice (fidaxomicină) și biciclice (EDP-788, EDP-322) [23, 26, 34].

Ketolidele. Cetromicina, o nouă cetolidă, are un mecanism de acțiune similar cu telitromicina, dar un profil de siguranță mai bun. Preparatul prezintă activitate *in vitro* împotriva bacteriilor grampozitive, gramnegative și atipice (*Str. pneumoniae*, inclusiv polirezistent, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), agenților pneumoniei comunitare, precum și față de *Neisseria gonorrhoeae* și *Chlamydia trachomatis*, agenți ai infecțiilor sexual transmisibile, și microorganismele utilizate în calitate de arme biologice (*Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*). Indicația principală este tratamentul pneumoniei comunitare formele ușoară și moderată, la pacienții peste 18 ani, în doza de 300 mg intern o dată pe zi, indiferent de mese. Cetromicina, în calitate de medicament orfan, este recomandată pentru profilaxia tularemiei, pestei și antraxului [14, 23, 26].

Fluoroketolidele. Solitromicina este o fluoroketolidă pentru administrarea internă și intravenoasă în tratamentul pneumoniei comunitare, cauzate de agenții patogeni cu rezistentă la macrolide. Preparatul, spre deosebire de predecesorii săi macrolidici

și cetolidici, are trei situri de legare ce măresc interacțiunea cu ribozomii și reduc posibilitățile de dezvoltare a rezistenței prin mecanismele cunoscute de rezistență la macrolide. Solitromicina afectează formarea și funcția subunității ribozomale 50S, precum și erorile de transmisie a cadrului în timpul traducerii. Activitatea antimicrobiană este dependentă de timp (raportul ariei sub curba concentrației la concentrația inhibitoare minimă). Solitromicina a demonstrat o activitate marcată *in vitro* față de agenții patogeni ai pneumoniei comunitare, incluzând tulpini rezistente la macrolide, peniciline și fluorochinolone de *Str. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma*, *Legionella*. Preparatul mai este activ și față de *Ureaplasma*, *Pl. vivax* și *Pl. falciparum* rezistente la macrolide.

Solitromicina are o biodisponibilitate de aproximativ 67% după administrarea orală, un volum mare de distribuție (>500 L), cuplarea cu proteinele constituie 81%. Preparatul se metabolizează în mare parte prin citocromul P450 (CYP3A4), metabolizării fiind supuși unei excreții biliare. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 6-9 ore, ceea ce este suficient pentru administrarea o dată pe zi. Solitromicina a demonstrat rate similare de eficacitatea clinică comparativă cu levofloxacină, moxifloxacină. Preparatul a fost bine tolerat în studiile clinice, cu reacții adverse gastrointestinale la aproximativ 10% și creșterea transaminazelor la 5-10% dintre pacienți, dar care s-au rezolvat după întreruperea tratamentului. Reacții adverse grave (hepatotoxicitatea), caracteristice telitromicinei, la solitromicină nu s-au observat, posibil datorită faptului că aceasta (spre deosebire de telitromicină) nu posedă o porțiune de piridină în structura sa, care a fost implicată în inhibarea receptorilor nicotini. Solitromicina este un substrat posibil și inhibitor atât al CYP3A4, cât și al P-glicoproteinei, din care cauză poate prezenta interacțiuni medicamentoase similare cu macrolidele. [26, 34].

În studii clinice s-a constatat că solitromicina are un potențial extraordinar pentru tratamentul infecțiilor intrauterine, prevenirea nașterii premature și terapia infecțiilor perinatale și postnatale. Proprietățile sale farmacodinamice și farmacocinetice sunt ideale pentru terapia antimicrobiană în timpul sarcinii. Se estimează că solitromicina poate fi utilizată în tratamentul profilactic al femeilor asimptomatice cu risc crescut de naștere prematură în prima jumătate a sarcinii, prin identificarea femeilor cu risc de infecție intrauterină și cu microbiota vaginală anormală sau prezența unor tulpini microbiene, sau cu un cervix scurt cu modificari inflamatorii. O altă situație ar prezenta femeile cu ruperi timpurii ale membranelor

pentru tratamentul intrauterin al fătului. Solitromicina poate fi eficientă în ameliorarea rezultatelor neonatale la femeile care prezintă travaliu prematur și membrane intacte, oferind fătului înainte de naștere atât beneficii antimicrobiene, cât și antiinflamatorii, îndeosebi la asocierea cu un antiinflamator [18].

Macrolidele macrociclice. Fidaxomicina produce efectele sale antibacteriene prin inhibarea ARN polimerazei bacteriene la inițierea transcripției. Fidaxomicina, spre deosebire de rifamicină, acționează la o etapă anterioară în calea de inițiere a transcripției prin legarea la complexul ARN-polimerază+ADN și previne separarea inițială a lanțurilor de ADN, care precedă sinteza ARN-ului mesager prin inhibarea subunității σ . Situl specific de cuplare a fidaxomicinei explică spectrul limitat de activitate antimicrobiană, deoarece subunitățile σ diferă între speciile bacteriene. Tulpinile de *Cl. difficile* rezistente la rifamicine sau la alte clase antimicrobiene (fluorochinolone, clindamicină) nu sunt rezistente încrucișat la fidaxomicină. Acest preparat inhibă de asemenea formarea sporilor și eliberarea endotoxinelor A și B de *C. difficile* [3, 35].

Fidaxomicina este un agent cu spectru îngust, cu acțiune selectivă asupra anaerobilor grampozitivi, inclusiv *Clostridium* (în special *Cl. difficile* și *Clostridium perfringens*). Ea este mai puțin activă față de bacilii grampozitivi nesporulați (*Propionibacterium*, *Lactobacilli*), peptostreptococi și este slab activă față de bacilii gramnegativi aerobi și anaerobi (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Campylobacter*, *Helicobacter*, *Haemophilus*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella* și *Veillonella*). Fidaxomicina este inactivă față de speciile de *Candida* [3, 35].

Fidaxomicina are un spectru de activitate antimicrobiană mai îngust decât metronidazolul sau vancomicina, limitând astfel perturbarea florei gastrointestinale normale. Preparatul are un efect post-antibiotic prelungit (circa 10 ore), permițând administrarea de două ori pe zi. Efectul *in vitro* al fidaxomicinei și al metabolitului său asupra creșterii *Cl. difficile* și dinamicii sporulației este similar cu cel al vancomicinei, metronidazolului și rifaximinei. Fidaxomicina s-a dovedit a fi similară cu vancomicina pentru tratamentul infecției cu *Cl. difficile* și mai eficace decât vancomicina în reducerea ratei de recurență. Antibioticul trebuie considerat o alternativă la vancomicină pentru tratamentul colitei pseudomembranoase, în special la adulții vârstnici, care au o probabilitate mai mare de a dezvolta boli recurente. În plus, fidaxomicina are un profil favorabil de siguranță și de administrare de două ori pe zi. Preparatul nu necesită ajustarea dozei la vârstnici sau la pacienții cu disfuncție hepatică sau renală. Se absoarbe slab, din care considerente efec-

tele adverse sistemice sunt minime. Printre reacțiile adverse se enumeră greața, voma, diareea, durerile abdominale și constipația [3, 35].

Tetraciline noi. Printre tetraciclinele noi sunt testate glicilciclinele (tigeciclina), fluorciclinele (eravaciclina, TP-271), aminometilciclinele (omadaciclina), pentaciclinele (TP-038, TP-834) și azatetraciclinele (TP-787, TP-120).

Glicilciclinele. Tigeciclina, o glicilciclină, derivat al minociclonei, manifestă un efect bacteriostatic prin inhibarea sintezei proteinelor. Spectrul de acțiune include *Enterobacteriaceae* producătoare de beta-lactamaze cu spectru larg, *Acinetobacter baumannii* cu rezistență multiplă și extinsă și *K. pneumoniae*, producătoare de carbapenemaze. Agenții patogeni *Pseudomonas*, *Proteus*, *Providencia* și *M. morgani* sunt slab sensibili la tigeciclină. Preparatul este utilizat pentru tratamentul infecțiilor intraabdominale complicate, infecțiilor pielii și țesuturilor moi complicate, iar mai recent – și al pneumoniilor cauzate de bacteriile respective. Preparatul se deosebește prin capacitatea de a evita efluxul activ și mecanismele de rezistență la proteinele ribozomale, care inactivează tetraciclinele mai vechi. Rezistența la tigeciclină crește datorită utilizării extinse a acesteia ca antibiotic în infecțiile cu rezistență extinsă *K. pneumoniae* în regiunile endemice [17].

Fluorciclinele. Eravaciclina este un antibiotic tetracilinic sintetic cu activitate antibacteriană față de flora grampozitivă (inclusiv MRSA, streptococi, enterococi) și gramnegativă (enterobacterii producătoare de beta-lactamaze cu spectru larg, *Acinetobacter baumannii* cu polirezistență, izolate producătoare de carbapenemază, cu excepția *Ps. aeruginosa* și *B. cepacia*). S-a demonstrat că activitatea antibacteriană a eravaciclonei este minim afectată de mecanismele de rezistență ale bacteriilor (pompa de eflux și modificare a funcțiilor ribozomului) și a demonstrat o potență mai mare decât tigeciclina. Efectul antibacterian este dependent de doză și are o cinetică liniară. Eravaciclina creează concentrații destul de mari în macrofagele alveolare și ale tubului digestiv. Preparatul este recomandat în tratamentul infecțiilor intraabdominale complicate și al celor respiratorii. Cele mai frecvente reacții adverse au fost dereglările gastrointestinale și tulburările vasculare. Eravaciclina este disponibilă și într-o formulă pentru administrarea orală [17, 26].

Aminometilciclinele. Omadaciclina este reprezentantul unei generații noi de tetracicline, destinat tratamentului infecțiilor bacteriene acute ale pielii și anexelor, pneumoniei spitalicești. Este activă față de flora grampozitivă, inclusiv MRSA, și gramnegativă (cu excepția *Ps. aeruginosa*) [26].

Antibioticele glicopeptidice (vancomicină, ristomicină, teicoplanină) și **lipoglicopeptidice** (dalbavancina, oritavancina, telavancina). Lipoglicopeptidele sunt derivați semisintetici ai vancomicinei sau teicoplaninei prin modificări structurale ce le conferă proprietăți farmacodinamice și farmacocinetice mai avantajoase. Dalbavancina, oritavancina și telavancina sunt lipoglicopeptide semisintetice care conțin un nucleu heptapeptidic, comun tuturor glicopeptidelor, care le permite să inhibe transglicozilarea și transpeptidarea, respectiv sinteza peretelui celular. Modificările miezului heptapeptidic au ca rezultat diferite activități *in vitro* pentru cele trei lipoglicopeptide semisintetice. Preparatele conțin lanțuri laterale lipofile, care prelungesc timpul lor de înjumătățire, contribuie la ancorarea agenților pe membrana celulară și la creșterea activității lor împotriva cocilor grampozitivi [1, 2, 4, 5, 10, 36, 40].

Mecanismul de acțiune al lipoglicopeptidelor se datorează unei acțiuni duble. Antibioticele glicopeptidice acționează prin legarea la precursorul lipidic II al peptidoglicanului, prevenind încorporarea acestuia în componenta peretelui celular. Legarea vancomicinei și a altor glicopeptide la lipidul II este precedată printr-o dimerizare cooperativă, care crește afinitatea lor de legare la lipidul II. Preparatele inhibă stadiile finale de sinteză a peretelui celular prin cuplarea cu reziduurile D-alanină-D-alanină ale monomerilor peptidoglicanului, cu dereglarea polimerizării și formării legăturilor între lanțurile peptidoglicanului. Acest mecanism este de 10 ori mai puternic la telavancină. Telavancina și oritavancina dereglează permeabilitatea membranei citoplasmice, cu creșterea permeabilității și pierderea de ATP și potasiu, ce cauzează depolarizarea membranei, iar oritavancina inhibă de asemenea sinteza ARN [1, 2, 4, 5, 10, 36, 38, 40].

Spectrul de acțiune al lipoglicopeptidelor include flora grampozitivă *S. aureus* (inclusiv MRSA), *St. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. agalactiae*, *Str. anginosus*, *Str. intermedius*, *Str. constellatus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Micrococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium*, *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium acnes*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* Enterococii care manifestă rezistență la vancomicină (VanA) și la teicoplanină sunt rezistenți la dalbavancină și la telavancină, pe când oritavancina își păstrează activitatea. Dalbavancina, oritavancina și telavancina prezintă activitate împotriva enterococilor rezistenți la vancomicină, fenotipul VanB. Toate cele trei lipoglicopeptide demonstrează o activitate *in vitro* puternică împotriva *S. aureus* și *S. epidermidis*, indiferent de susceptibilitatea lor la metilicină, precum și *Streptococcus spp.*

Dalbavancina și telavancina sunt active împotriva *S. aureus* cu sensibilitate intermediară la vancomicină (VISA), dar prezintă o activitate slabă față de *S. aureus* rezistent la vancomicină (VRSA). Oritavancina este activă împotriva VISA și VRSA. Telavancina are o activitate mai mare împotriva *Clostridium spp.* decât dalbavancina, oritavancina sau vancomicina [1, 2, 4, 5, 10, 36, 38, 40].

Timpul de înjumătățire al dalbavancinei variază de la 147 la 258 de ore, ceea ce permite dozarea o dată pe săptămână, iar timpul de înjumătățire al oritavancinei de 393 ore poate permite administrarea în doză unică, pe când telavancina necesită administrare zilnică. Dalbavancina și telavancina prezintă activitate dependentă de concentrație și ASC/MIC, care este parametrul farmacodinamic ce descrie cel mai bine activitățile lor. Activitatea oritavancinei de asemenea este considerată dependentă de concentrație *in vitro*, în timp ce activitatea *in vivo* depinde atât de concentrație, cât și de timp. Cu toate acestea, ASC/MIC este parametrul farmacodinamic care descrie cel mai bine activitatea sa [2, 4, 5, 10, 36, 38, 40].

Studiile clinice care au implicat pacienți cu infecții complicate ale pielii și ale structurii pielii au demonstrat că toți cei trei agenți lipoglicopeptidici sunt la fel de eficienți ca și preparatele de comparație [2, 4, 5, 10, 36, 40].

Cele mai frecvente efecte adverse raportate la utilizarea dalbavancinei au inclus greață, diaree și constipație, în timp ce reacțiile la locul injectării, febra și diareea au fost frecvent observate în timpul tratamentului cu oritavancină. Pacienții cărora li s-a administrat telavancină au raportat frecvent greață, tulburări de gust și insomnie [2, 4, 5, 10, 36, 38, 40].

Dalbavancina, oritavancina și telavancina sunt preparate de alternativă pentru tratamentul infecțiilor pielii și țesuturilor moi în caz de: sensibilitate redusă sau rezistență la vancomicină; reacții adverse la vancomicină; ineficiență a vancomicinei ca opțiune mai economică [2, 4, 5, 10, 36, 38, 40].

Polimixinele (colistina). Colistina, o peptidă antimicrobiană cationică, a fost reintrodusă datorită creșterii vertiginose a bacteriilor gramnegative cu polirezistență. Preparatul interacționează prin peptidele cationice cu lipopolizaharidele negative ale membranei celulare, cu destabilizarea membranei externe prin deplasarea calciului și magneziului, cu creșterea permeabilității membranei citoplasmice și pierderea conținutului celulelor, cu un efect bactericid absolut asupra microbilor în faza de multiplicare și repaus dependent de concentrație. Colistina este disponibilă sub formă de: sulfat pentru administrare internă și locală și metansulfonat pentru administrare parenterală [17].

Colistina este activă față de enterobacteriacee (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Salmonella spp.* și *Shigella spp.*, inclusiv beta-lactamaze cu spectru larg, *K. pneumoniae* ce produce carbapenemase, *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Legionella pneumophila*, *Stenotrophomonas maltophilia* și *Aeromonas spp.* cu rezistență multiplă și extinsă. În același timp, *Proteus* și *Providencia spp.*, *Burkholderia spp.*, *Serratia marcescens* și *Morganella morganii* practic sunt rezistente, iar flora grampozitivă și cea anaerobă prezintă o rezistență naturală [17].

Colistina metansulfat este indicată în tratamentul pneumoniilor din fibroza chistică, infecțiilor grave cauzate de *K. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, cu rezistență extinsă ca monoterapie sau în asociere cu rifampicina, carbapeneme, aminoglicozide, tigeciclină, asocierile beta-lactamine + inhibitori de beta-lactamaze [17].

Colistina metansulfat reprezintă un promedicament ce se supune hidrolizei parțial în derivat sulfometilat și colistină. Preparatul se elimină rapid prin urină, iar colistina are o cale nonrenală [17].

Polimixinele (polimixina B și colistina) sunt utilizate ca terapie de ultimă linie în infecțiile cu germeni gramnegativi, inclusiv în tratamentul infecțiilor SNC cauzate de bacteriile gramnegative cu polirezistență. Colistina are o eficacitate semnificativă în tratamentul infecțiilor SNC cauzate de bacteriile gramnegative, în special *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Klebsiella pneumoniae*, cu rezistență la cefalosporine, carbapenemi și aminoglicozide. Dar pentru utilizarea eficientă și inofensivă a polimixinelor, sunt necesare studii asupra farmacocineticii / farmacodinamicii, inclusiv pentru administrarea intratecală / intraventriculară, având în vedere neurotoxicitatea lor potențială [30].

Bibliografie

- Al Jalali V., Zeitlinger M. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Telavancin Compared with the Other Glycopeptides*. In: Clin. Pharmacokinet. 2018; nr. 57(7), p. 797–816.
- Alduina R., Sosio M., Donadio S. *Complex Regulatory Networks Governing Production of the Glycopeptide A40926*. In: Antibiotics (Basel), 2018, Jun., nr. 7(2), p. 30.
- Asempa T.E., Nicolau D.P. *Clostridium difficile infection in the elderly: an update on management*. In: Clin. Interv. Aging., 2017; nr. 12, p. 1799–1809.
- Binda E. et al. *Old and New Glycopeptide Antibiotics: Action and Resistance*. In: Antibiotics (Basel), 2014, Dec., nr. 3(4), p. 572–594.
- Blaskovich M.A. et al. *Developments in Glycopeptide Antibiotics*. In: ACS Infect. Dis., 2018, May, nr. 11(5), p. 715–735.
- Bush K., Bradford P.A. *β -Lactams and β -Lactamase inhibitors: An Overview*. In: Cold Spring Harb. Perspect. Med., 2016; nr. 6, p. 1–17.
- Cluck D. et al. *Ceftolozane-tazobactam: A new-generation cephalosporin*. In: Am. J. Health Syst. Pharm., 2015, Dec. 15, nr. 72(24), p. 2135–2146.
- Codjoe F.S., Donkor E.S. *Carbapenem Resistance: A Review*. In: Med. Sci. (Basel), 2018, Mar, nr. 6(1), p. 1.
- Cosimi R.A. et al. *Ceftaroline for Severe Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus infections: A Systematic Review*. In: Open Forum Infect Dis., 2017 Spring; nr. 4(2): ofx084.
- Crotty M.P. et al. *New Gram-Positive Agents: the Next Generation of Oxazolidinones and Lipoglycopeptides*. In: J. Clin. Microbiol., 2016, Sep, nr. 54(9), p. 2225–2232.
- Faropenem medoxomil: A0026, BAY 56-6854, BAY 566854, faropenem daloxate, SUN 208, SUN A0026*. In: Drugs R. D., 2008, nr. 9(2), p. 115–124.
- Frankenfeld C. et al. *Daptomycin: a comparison of two intravenous formulations*. In: Drug Des. Devel. Ther., 2018, Jun. 29, nr. 12, p. 1953–1958.
- Gonzalez-Ruiz A., Seaton R.A., Hamed K. *Daptomycin: an evidence-based review of its role in the treatment of Gram-positive infections*. In: Infect. Drug Resist., 2016, nr. 9, p. 47–58.
- Hammerschlag M.R., Sharma R. *Use of cethromycin, a new ketolide, for treatment of community-acquired respiratory infections*. In: Expert Opin. Investig. Drugs, 2008, Mar., nr. 17(3), p. 387–400.
- Hidalgo J.A., Vinluan Celeste M., Antony N. *Ceftazidime/avibactam: a novel cephalosporin/nonbeta-lactam beta-lactamase inhibitor for the treatment of complicated urinary tract infections and complicated intra-abdominal infections*. In: Drug Des. Devel. Ther., 2016; nr. 10, p. 2379–2386.
- Jain A. et al. *Tebipenem, the first oral carbapenem antibiotic*. In: Expert Rev. Anti Infect. Ther., 2018, Jul., nr. 27, p. 1–10.
- Karaiskos I., Giamarellou H. *Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches*. In: Expert Opin. Pharmacother., 2014, Jul. 3; nr. 15(10), p. 1351–1370.
- Keelan J.A. et al. *A New, Potent, and Placenta-Permeable Macrolide Antibiotic, Solithromycin, for the Prevention and Treatment of Bacterial Infections in Pregnancy*. In: Front. Immunol., 2016, Apr. 1, nr. 7, p. 111.
- Krause K.M. et al. *Aminoglycosides: An Overview*. In: Cold Spring Harb. Perspect. Med., 2016, Jun., nr. 6(6): a027029.
- Lee J.H., Lee C.S. *Clinical Usefulness of Arbekacin*. In: Infect. Chemother., 2016, Mar., nr. 48(1), p. 1–11.
- Liapikou A., Cillóniz C., Torres A. *Ceftobiprole for the treatment of pneumonia: a European perspective*. In: Drug Des. Devel. Ther., 2015; nr. 9, p. 4565–4572.
- McCarthy M.W., Walsh T.J. *Meropenem/vaborbactam fixed combination for the treatment of patients with complicated urinary tract infections*. In: Drugs Today (Barc.), 2017, Oct., nr. 53(10), p. 521–530.
- Mansour H. et al. *Cethromycin: a new ketolide antibiotic*. In: Ann. Pharmacother., 2013, Mar., nr. 47(3), p. 368–379.
- Matsumoto T. *Arbekacin: another novel agent for treating infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus and multidrug-resistant Gram-negative pathogens*. In: Clin. Pharmacol., 2014; nr. 6, p. 139–148.

25. Paterson D.L., Depestel D.D. *Doripenem*. In: Clin. Infect. Dis., 2009, Jul. 15, nr. 49(2), p. 291-298.
26. Pucci M.J., Jain A., Utey L. et al. *Tebipenem, the first oral carbapenem antibiotic*. In: Expert Rev. Anti Infect. Ther., 2018, Jul. 17.
27. Qu X.Y., Hu T.T., Zhou W. *A meta-analysis of efficacy and safety of doripenem for treating bacterial infections*. In: Braz. J. Infect. Dis., 2015, Mar.-Apr., nr. 19(2), p. 156-162.
28. Schurek K.N. et al. *Faropenem: review of a new oral penem*. In: Expert Rev. Anti Infect. Ther., 2007, Apr., nr. 5(2), p. 185-198.
29. Tuon F.F., Rocha J.L., Formigoni-Pinto M.R. *Pharmacological aspects and spectrum of action of ceftazidime-avibactam: a systematic review*. In: Infection, 2018, Apr., nr. 46(2), p. 165-181.
30. Velkov T. et al. *Polymyxins for CNS infections: Pharmacology and neurotoxicity*. In: Pharmacol. Ther., 2018, Jan., nr. 181, p. 85-90.
31. Veve M.P., Wagner J.L. *Lefamulin: Review of a promising novel pleuromutilin antibiotic*. In: Pharmacotherapy, 2018, Jul. 18.
32. Zhanel G.G. et al. *Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem-β-Lactamase Inhibitor Combinations*. In: Drugs, 2018, Jan., nr. 78(1), p. 65-98.
33. Zhanel G.G. et al. *Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli*. In: Drugs, 2014, Jan., nr. 74(1), p. 31-51.
34. Zhanel G.G. et al. *Solithromycin: A Novel Fluoroketolide for the Treatment of Community-Acquired Bacterial Pneumonia*. In: Drugs, 2016, Dec., nr. 76(18), p. 1737-1757.
35. Zhanel G.G., Walkty A.J., Karlowsky J.A. *Fidaxomicin: A novel agent for the treatment of Clostridium difficile infection*. In: Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol., 2015, Nov.-Dec., nr. 26(6), p. 305-312.
36. Zhanel G.G. et al. *New lipoglycopeptides: a comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin*. In: Drugs, 2010, May 7; nr. 70(7), p. 859-886.
37. Yao Q. et al. *Antibacterial Properties of Tebipenem Pivoxil Tablet, a New Oral Carbapenem Preparation against a Variety of Pathogenic Bacteria in Vitro and in Vivo*. In: Molecules, 2016, Jan. 6, nr. 21(1), p. 62.
38. Абатуров А.Е., Крючко Т.А. *Настоящая и будущая этиологическая терапия бактериальных пневмоний. 2. Антибактериальная терапия госпитальных пневмоний*. В: Здоровье детей, 2017, т. 12, № 4; с. 491-497.
39. Галкин Д.В. *Карбапенемы через 20 лет после открытия: современные микробиологические и клинические аспекты*. В: Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., 2007; т. 9; № 2, с. 133-152.
40. Дехнич А.В. и др. *Телаванцин – новый препарат, активный против полирезистентных грамположительных возбудителей. Клинические и микробиологические аспекты в вопросах и ответах*. В: Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., 2015; т. 17; № 2, с. 127-145.
41. Дехнич Д.А., Данилов А.И. *Дантомицин: обзор фармакологических, клинических и микробиологических параметров*. В: Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., 2010; том 12; № 4, с. 295-313.
42. Зубов П.В., Новикова В.В. *Разработка новых антибактериальных препаратов – проблемы и перспективы*. В: Современные проблемы науки и образования, 2015, т. 5.
43. Попов Д.А., Зубарева Н.А., Дехнич А.В. *Обзор доказательных данных по применению дантомицина при грамположительных инфекциях*. В: Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., 2016; т. 18; № 4, с. 270-281.
44. Решетько О.В., Якимова Ю.Н. *Инновационные антибиотики для системного применения*. В: Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., 2015; том 17; № 4, с. 272-285.
45. Якимова Ю.Н. *Клинико-фармакологический анализ рынка антибиотиков для системного применения и перспективы его развития*. Дисс. уч. ст. канд. фарм. наук, 2016. 224 с.

Nicolae Bacinschi, profesor universitar,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-414, +373-79-104-662,
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

CZU: 615.2/.3:616.28

PRODUSE MEDICAMENTOASE COMBinate ÎN FARMACOTERAPIA AFECȚIUNILOR AURICULARE (ARTICOL DE SINTEZĂ)

Sergiu PARII,

Laboratorul de evaluare preclinică și clinică
a medicamentului,
Centrul Științific al Medicamentului,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Rezumat

Urechea este organul de simț care asigură perceperea și deosebirea undelor sonore, orientarea în spațiu și vorbirea ca mijloc de comunicare interumană. Este formată din trei părți: periferică (urechea externă, urechea medie, urechea internă); căile de conducere a impulsurilor nervoase; porțiunea centrală, unde are loc analiza și sinteza definitivă a auzului. Activitatea analizatorului auditiv este condiționată de funcții vasculare, hematologice, metabolice și endocrine normale. Ca urmare, afectarea aproape a oricărui sistem al organismului uman poate determina alterarea funcției auditive. Medicamentele combinate presupun asocierea într-un singur preparat a doi sau mai mulți agenți cu acțiune terapeutică diferită, în doză fixă. Tratamentul afecțiunilor urechii este caracteristic prin: administrarea preparatelor din diverse grupe farmacologice, indicarea combinată a medicamentelor, utilizarea medicamentelor cu potențial efect ototoxic (diuretice, antiinflamatorii, antibacteriene), în special pentru tratamentul formelor acute de surditate senzorieurală. Aspectele menționate indică

necesitatea studiilor privind elaborarea și utilizarea produselor combinate în farmacoterapia otologică. Din 2007, elaborarea produselor medicamentoase combinate, în special în domeniul maladiilor ORL, este efectuată în cadrul Centrului Științific al Medicamentului al IP USMF "Nicolae Testemițanu". O direcție importantă pentru tratamentul afecțiunilor auriculare este elaborarea și utilizarea în practica medicală a preparatelor medicamentoase multicomponente, ce conțin substanțe de sinteză și naturiste. Prezintă interes științifico-practic și de perspectivă în farmacoterapia afecțiunilor inflamatorii ale urechii externe și medii utilizarea produselor combinate: CB-12 picături auriculare, Flamena gel, iar în tratamentul maladiilor sensorineurale ale urechii interne și nervului auditiv – Flamena emulsie, Neamonhepa capsule și Merion suspensie orală.

Cuvinte-cheie: otită, surditate senzorieurală, farmacoterapie, medicamente combinate

Summary

Combined drugs in pharmacotherapy of auricular diseases

The ear is the sense organ that perceives and distinguishes the sound waves, the orientation in space, and the speech as a means of inter-human communication. It consists of three parts: peripheral (external, middle and inner ear); nerve impulse conduction pathways; the central portion, where hearing analysis and definitive synthesis occurs. Hearing analyzer activity is conditioned by normal vascular, hematological, metabolic and endocrine functions. As a result, affecting almost any system of the human body can cause hearing impairment. Combined drugs involve the combination of two or more agents with fixed therapeutic action in a single formulation. The treatment of ear disorders is characterized by: administration of preparations from various pharmacological groups, combined prescription of drugs, use of drugs with potential ototoxic effect (diuretics, anti-inflammatory, antibacterial drugs), especially for the treatment of acute forms of sensorineural hearing loss. These aspects indicate the need for studies on the development and use of combined products in ear pharmacology. Since 2007 elaboration of combined medicinal products, especially in the field of ENT, is carried out within the Scientific Drug Center. An important direction for the treatment of auricular diseases is the development and use of combined medicaments with synthetic and natural substances. It presents interest in the pharmacotherapy of the external and middle otitis combined drugs: CB-12 ear drops, Flamena gel and for treatment of sensorineural deafness – Flamena emulsion, Neamon-hepa capsules and Merion suspension.

Keywords: otitis, sensorineural deafness, pharmacotherapy, combined drugs

Резюме

Комбинированные лекарственные средства в фармакотерапии заболеваний уха

Ухо представляет собой сенсорный орган, который обеспечивает восприятие и различие звуковых волн,

пространственную ориентацию и речь как средство межличностного общения. Оно состоит из трех частей: периферической (внешнее ухо, среднее ухо, внутреннее ухо); элементы проведения нервных импульсов; центральная часть, где происходит анализ и синтез окончательного слухового восприятия. Нормальная активность слухового анализатора обусловлена слаженностью функций сосудистых, гематологических, метаболических и эндокринных систем. В результате, повреждение практически любой системы человеческого организма может привести к повреждению органа слуха. Комбинированные лекарства включают сочетание в одном препарате двух или более терапевтических активных веществ в фиксированной дозе. Лечение заболеваний уха, как правило, включает: назначение препаратов различных фармакологических групп, комбинированная фармакотерапия, использование препаратов с потенциальным ототоксическим эффектом (диуретики, противовоспалительные препараты, антибиотики), в частности, для лечения острых форм сенсоневральной тугоухости. Вышеупомянутые исследования указывают на необходимость разработки и использования комбинированных медикаментов в фармакотерапии ушных заболеваний. С 2007 года, в Научном центре лекарств ГУМФ им Н. Тестемицану проводятся исследования и разработки комбинированных лекарственных средств, включительно для лечения заболеваний ЛОР органов. Важным направлением является разработка и практическое использование лекарственных препаратов, содержащих натуральные и синтетизированные вещества. Представляет научно-практический интерес в фармакотерапии воспалительных заболеваний наружного и среднего уха использование препарата CB-12 ушные капли и Фламена гель, а также при лечении сенсоневральных заболеваний уха – Фламена эмульсия, и слухового нерва – Неамон-гепа капсулы и Мерин супензия.

Ключевые слова: отит, сенсоневральная тугоухость, фармакотерапия, комбинированные лекарственные средства

Farmacoterapia modernă presupune utilizarea combinată a medicamentelor din diverse grupe farmacologice, fapt determinat, în primul rând, de necesitatea de a acționa concomitent asupra mai multor organe și sisteme. Asocierea rațională a medicamentelor presupune majorarea eficacității terapeutice cel puțin a unuia dintre componente sau micșorarea unor proprietăți nedorite [17, 19, 39]. O astfel de asociere trebuie să tindă către următoarele obiective: sporirea efectului farmacologic dorit, diminuarea efectului farmacologic nedorit și dirijarea farmacocineticii substanței de bază a compoziției date [19]. Farmacologia multor medicamente în mare măsură este dozodependentă. Anume din aceste considerente, pentru a micșora efectele adverse, deseori se recurge la administrarea asociată a me-

dicamentelor cu o farmacodinamie similară, dar în doze terapeutice reduse [19, 21].

Elaborarea produselor medicamentoase combinate constituie unul din domeniile de dezvoltare a noilor preparate. Medicamentele combinate presupun asocierea într-un singur preparat comercial a doi sau mai mulți agenți cu acțiune terapeutică diferită, în doză fixă. Ele, conținând în sine substanțe active cu diferită acțiune, pot avea 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 [3, 31]. 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; combinația de două sau mai multe entități chimice noi [3, 10]. Aproape jumătate din produsele medicamentoase combinate prezente pe piața farmaceutică sunt combinații fixe.

Medicamentele combinate posedă o serie de avantaje, precum: eficiența crescută a efectului terapeutic prin acțiunea aditivă sau sinergică la o parte din pacienți; reducerea efectelor secundare, rezultată din utilizarea unor doze mai mici de substanțe active cu reacții adverse diferite, creșterea tolerabilității medicației și complianței pacienților la tratament. Asocierea unor agenți activi cu acțiuni complementare la nivelul organelor-țintă poate fi de asemenea benefică [20, 21, 31]. Putem prezenta numeroase exemple de medicamente combinate utilizate cu succes în farmacoterapia actuală în diverse domenii clinice (cardiologie, ginecologie, pneumologie, gastrologie, afecțiuni inflamatorii ale rinofaringelui etc.), precum: amoxicilină și ac.clavulanic, paracetamol și ac.acetilsalicilic, cinarizină și dimenhidrinat, losartan și hidroclorotiazidă etc. [40].

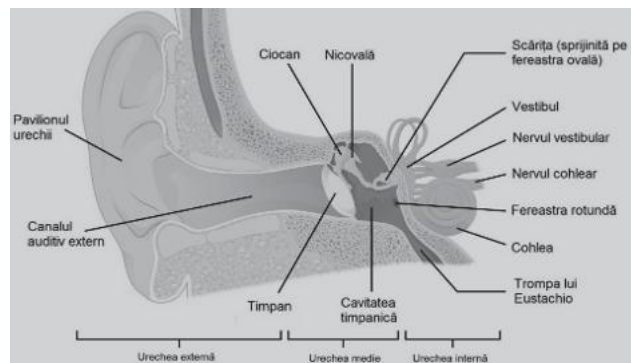
În Republica Moldova, elaborarea și cercetarea farmacologică a produselor medicamentoase combinate s-a efectuat sub tutela ilustrului profesor Efim Muhin, începând cu anii 1970, la catedra de farmacologie a USMF Nicolae Testemițanu, în perioada respectivă – Institutul de Stat de Medicină din Chișinău. Ulterior, direcția respectivă de cercetare a fost dezvoltată în cadrul Centrului Farmaceutic Științific și de Producție al MS RM (1991-1995), apoi la Institutul Național de Farmacie (1996-2005) sub conducerea regretatului profesor Boris Parii, discipol al savantului E. Muhin. În perioadele respective au fost elaborate: clatratal strofantinei cu heparină, aspirinei și hexametilen-tetraminei; a fost implementat aspicorglicoturonol

(produs medicamentos combinat ce conținea aspirină solubilă, glicozid cardiac și izoturon, cu utilizare în diverse forme de șoc), precum și alți compuși farmacologici combinați [19]. Din anul 2007, elaborarea produselor medicamentoase combinate cu indicații inclusiv în domeniul maladiilor ORL este efectuată în cadrul Centrului Științific al Medicamentului al IP USMF Nicolae Testemițanu [33].

Analizatorul auditiv reprezintă organul de simț care asigură perceperea și deosebirea undelor sonore, orientarea în spațiu și vorbirea ca mijloc de comunicare interumană. Este format din trei părți: segmentul periferic (urechea externă, urechea medie, urechea internă), căile de conducere a impulsurilor nervoase, segmentul central, unde au loc analiza și sinteza definitivă a auzului [1, 21].

Segmentul periferic. Din punct de vedere anatomicofuncțional, este alcătuit din *aparatură de captare și transmitere a undelor sonore*, situat în urechea externă, urechea medie și urechea internă (spațiile perilimfatic și endolimfatic), și din *aparatură de receptare a sunetelor*, situat în urechea internă (organul Corti), și nervul acustico-vestibular (vezi imaginea).

Analizatorul auditiv [21]



Căile de conducere a impulsurilor nervoase. Axonii neuronilor din *ganglionul Corti* formează ramura acustică a nervului cranian VIII. Acesta face sinapsă cu neuronii din nucleii cohleari pontini. Majoritatea axonilor deutoneuronilor se încrucișează în punte și fac sinapsă cu al treilea neuron, în corpul geniculat medial (metatalamus). Din metatalamus, informația auditivă ajunge la scoarța cerebrală [1, 21].

Segmentul central. *Aria auditivă primară* se află în *lobul temporal*. Aici se formează senzația de auz. Există însă și arii de asociație, localizate îndeosebi în *cortexul parietal*. Din impulsurile nervoase ce codifică sunetele receptate, neuronii din cortex „încheagă” armonii, melodii, zgomot etc. *Cortexul este dispozitivul integrator* care leagă senzațiile auditive de senzațiile vizuale, tactile, musculare etc., realizând o

percepție complexă, care este memorată în circuite și mecanisme de rețea [1, 2].

Astfel, analizatorul auditiv reprezintă o structură morfologică complexă, ce depinde de funcționarea eficientă a mai multor sisteme: integritatea anatomică a urechii medii și celei interne, integritatea mecanică și celulară a organului Corti, homeostazia mediului biochimic și celui bioelectric al urechii interne, integritatea anatomofuncțională a căilor de conducere nervoasă auditivă și a nucleilor centrali subcorticali și corticali. Acestea sunt condiționate de funcții vasculare, hematologice, metabolice și endocrine normale. Astfel, afectarea aproape a oricărui sistem al organismului uman poate determina alterarea funcției auditive [21, 37]. În analogie cu complicațiile altor sisteme de organe (insuficiența cardiovasculară, insuficiența respiratorie, insuficiența renală), surditatea de percepție de asemenea patogenetic poate fi interpretată ca „insuficiență auditivă” [21, 25].

Bolile urechii sunt clasificate în maladii *inflamatorii* și maladii *neinflamatorii*. Cele mai frecvente maladii auriculare sunt:

- *Urechea externă*: traumatisme, degerături, combustii ale pavilionului urechii și ale conductorului auditiv extern (CAE), otita externă difuză, furunculul CAE, dopul de cerumen etc.;

- *Urechea medie*: a) maladii inflamatorii – otita medie acută și cea cronică, complicațiile otitei – mastoidita; endocraniene (abces), sistemice (sepsis); b) afecțiuni neinflamatorii – otita adezivă, timpanoscleroza, otoscleroza;

- *Urechea internă*: surditatea senzorieurală (SSN), boala Ménière, labirintita [1, 2, 4].

SSN indică afectarea urechii interne sau a zonei cohleare, a nervului cranian VIII:

- ♦ otologic: boala Ménière (acumularea excesivă a endolimfei la nivelul membranei labirintice), neurinom de acustic (tumoră benignă, cu originea în celulele Schwann, care acoperă ramura vestibulară a nervului cranian VIII), traumatism sonor, inclusiv inducerea pierderii auzului prin zgomot (Noise – induced hearing loss), nevrită cohleară etc.;

- ♦ ototoxic: medicamente sau substanțe chimice;

- ♦ neurologic: scleroză multiplă, leziuni ale nivelului creierului;

- ♦ metabolic: boli tiroidiene, hiperlipidemie, deficit de vitamina B₁₂ [21, 22].

Medicația ototoxică sau alte substanțe ototoxice sunt cauzele apariției SSN și a tinitusului subiectiv (zgomote auriculare). Deseori, un număr mare de grupe de medicamente include una sau mai multe componente cu proprietăți ototoxice [23].

Terapia și reabilitarea complexă a pacienților cu maladii acute sau cronice este de neînchipuit fără valorificarea compușilor chimici ai bioelementelor sau suplimentelor ce conțin vitamine, minerale, oligopeptide. Numărul de surse cu proprietăți polivalente, concomitent și stimulente, este însă redus. Interacțiunile competitive dintre microelemente, nivelul scăzut de asimilare sunt printre cauzele eficienței reduse a utilizării lor în ameliorarea diverselor situații clinice. Întru soluționarea problemei în cauză, poate fi bine-venită utilizarea produselor combinate polifuncționale, cu eficiență clinică și inofensivitate demonstrate [21, 24, 28].

Centrul Științific în Domeniul Medicamentului al USMF *Nicolae Testemițanu* (ulterior – CȘM) a fost fondat prin ordinul Ministerului Sănătății și Protecției Sociale în octombrie 2006. Centrul are în componența sa patru laboratoare: laboratorul plante medicinale și fitochimie; laboratorul de analiză, standardizarea și controlul medicamentelor; laboratorul de evaluare preclinică și clinică a medicamentului; laboratorul de tehnologie farmaceutică și transfer tehnologic [33]. După cum a fost menționat anterior, una dintre direcțiile de cercetare ale Centrului Științific al Medicamentului (CȘM), (șef centru – Vladimir Valica, dr. hab. șt. farm., prof. univ.), este elaborarea medicamentelor combinate. Studiile descrise în articol (farmaceutice, farmacologice preclinice – pe șoareci, șobolani, iepuri, precum și farmacologice clinice – cu implicarea subiecților umani) se încadrează în tematica științifică respectivă.

În Laboratorul *Evaluare preclinică și clinică a medicamentelor* al CȘM au fost efectuate următoarele cercetări farmacologice care țin de produsele medicamentoase combinate cu potențial pentru tratamentul afecțiunilor auriculare:

- determinarea toxicității acute a picăturilor auriculare CB 12;

- determinarea toxicității acute și subcronice a produsului Flamena gel;

- determinarea toxicității acute și subcronice a preparatului Flamena emulsie;

- determinarea eficacității otoprotectoare pe animale de laborator a CB 12 (modelarea experimentală a otitei);

- determinarea eficacității otoprotectoare preclinice a preparatelor Flamena emulsie, Merion suspensie, Neamon-hepa capsule (modelarea experimentală a SSN).

Cercetările farmaceutice ale produselor respective s-au efectuat în cadrul *Laboratorului de analiză, standardizarea și controlul medicamentelor* al CȘM (șef laborator Livia Uncu, dr. șt. farm., conf. univ.)

Studiile farmaceutice și farmacologice respective au fost efectuate în colaborare cu următoarele subdiviziuni ale USMF *Nicolae Testemițanu*:

- Catedra de farmacologie și farmacie clinică (șef catedră – Veaceslav Gonciar, dr. hab. șt. med., prof. univ.) – determinarea eficacității otoprotectoare pe animale de laborator a CB 12 (modelarea experimentală a otitei) și determinarea eficacității otoprotectoare preclinice a preparatelor Flamera emulsie, Merion, Neamon-hepa pe animale de laborator în SSN indusă;

- Laboratorul de biochimie (șef laborator – Valentin Gudumac, dr. hab. șt. med., prof. univ.) – analiza hematologică și biochimică a CB-12; evaluarea preparatelor Flamera gel, Flamera emulsie, Neamon-hepa, Merion (studii preclinice);

- Laboratorul de inginerie tisulară și culturi celulare (șef laborator – Viorel Nacu, dr. hab. șt. med., prof. univ.) – studiu preclinic pe animale de laborator cu SSN indusă; studii preclinice microscopice și histologice ale preparatelor CB-12, Flamera gel, Flamera emulsie, Merion;

- Catedra de epidemiologie (șef catedră – Viorel Prisacari, m. c. AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ.) – stabilirea spectrului antimicrobian al produsului CB 12;

- Laboratorul de otorinolaringologie (șef laborator – Mihail Maniuc, dr. hab. șt. med., prof. univ.) – elaborarea picăturilor auriculare combinate cu efect antimicrobian, antiinflamator, analgezic și regenerativ CB-12;

- Clinica de oncologie și mamologie (șef clinică – Ion Mereuță, dr. hab. șt. med., prof. univ.) – evaluarea clinică a eficacității, inclusiv a celei otoprotectoare, a preparatului Flamera emulsie în tratamentul bolnavilor oncologici cu SSN după polichimio- și radioterapie; elaborarea produsului Merion.

Toate cercetările au avut loc cu acordul Comitetului de etică a cercetării al USMF *Nicolae Testemițanu*, conform recomandărilor naționale și internaționale privind experiențele cu implicarea animalelor de laborator și conform bunelor practici în studiul clinic [8, 21, 38].

În cadrul CȘM al IP USMF *Nicolae Testemițanu*, în colaborare cu Compania farmaceutică *SC CSK Grup Plus* a fost evaluat farmacologic preclinic produsul medicamentos combinat Flamera gel, producător – *Standart SRL* (Federația Rusă). Forma de prezentare farmaceutică – gel în dispersator. Compoziția la 50 ml: glicină – 1500 mg, dihidroquercetină – 150 mg, lecitina – 1000 mg, sanguiritină – 4 mg.

Dihidroquercetina (taxifolinul) este un flavonoid derivat din tulpina copacilor *Larix sib.*, *Larix dahurica*. Dihidroquercetina posedă următoarele

acțiuni terapeutice: antioxidantă, capilaroprotectoare, regeneratoare, detoxifiantă și antiinflamatoare [2, 3]. Alcaloizii de sanguiritină se conțin în planta *Macleaya cordata Will.*, care se caracterizează prin activitate antimicrobiană față de bacteriile grampozitive și gramnegative. De asemenea, posedă acțiune antimicotică [13, 42]. Aminoacidul glicina (metabolit natural) este un neuromediator de tip inhibitor și reglator al proceselor metabolice în sistemul nervos, manifestă acțiune neuroprotectoare [14]. Lecitina este o fosfolipidă și participă la constituirea membranelor celulare la nivelul celulelor nervoase. În cazul deficitului de lecitină, scade eficiența acetilcolinei în țesutul nervos. Lecitina participă la restabilirea activității funcționale a celulelor endoteliale, la sinteza și eliberarea factorului de relaxare endotelial, îmbunătățește microcirculația și proprietățile reologice ale sângelui. Lecitina inhibă procesele de peroxidare a lipidelor în sânge și țesuturi, susține activitatea sistemelor antioxidante ale organismului, manifestă acțiune membrano-protectoare [21].

Ținând cont de particularitățile farmacoterapeutice ale principiilor active, produsul respectiv are un potențial de utilizare în tratamentul medicamentos al maladiilor din sfera organelor ORL, inclusiv afecțiuni inflamatorii, traumatisme, plăgi, combustii ale urechii externe – ale pavilionului urechii și conductului auditiv extern [1, 2, 32]. În Republica Moldova, prevalența generală prin bolile urechii constituie anual 105,3 la 10 000 de locuitori [2].

Produsul cercetat manifestă toxicitate acută redusă, fiind clasificat în clasa de toxicitate 5 și doza letală medie care provoacă decesul a 50% din numărul animalelor experimentale (LD_{50}) >2500 mg/kg – *practic netoxic*. Rezultatele cercetării toxicității subcronice de asemenea au demonstrat o toxicitate redusă a produsului studiat [30].

Conform datelor din literatură, circa 1,5–4% din populația Terrei suferă de diferite forme ale otitei medii cronice. Până la 30% din populație cel puțin o dată în viață a suferit un puseu de otită medie acută. Ponderea pacienților cu mezotimpanită cronică supurantă este de 65-67%; cu epitimpanită cronică supurantă – de 26-31%, iar 2-7% dintre pacienți dezvoltă „maladia urechii operate” după epi-mezotimpanită, din numărul total de otite medii supurante cronice [2, 29]. În România sunt raportate anual peste 130.000 de cazuri de otită medie la copii [9].

Data fiind creșterea ratei rezistenței bacteriene la antibiotice, un număr important de cazuri nu răspund la terapie (rezistență de peste 60% la tratamentul clasic cu peniciline), de aceea este critică necesitatea de molecule și produse noi [16]. Studii recente arată că cele mai multe cazuri de otită medie

sunt provocate de infecții cu *Streptococcus pneumoniae* (70%), care prezintă și cea mai mare rezistență la antibiotice, urmat de *Haemophilus influenzae* (21%), *Streptococcus pyogenes* (4,5%) și *Moraxella catarrhalis* (1,8%), pe când otitele externe pot fi de natură bacteriană (*Staphylococcus aureus* – 50%, *Staphylococcus aureus* meticilinorezistent – 10% și *Pseudomonas aeruginosa* – 30%) sau fungică (*Candida* spp. și *Aspergillus* spp.) [35].

Farmacoterapia afecțiunilor inflamatorii din sfera organelor ORL include utilizarea combinată a remediilor antibacteriene, imunomodulatoare, simptomatice, regenerative etc. [2]. Volumul indicațiilor terapeutice depinde de etapa maladiei: în faza acută se efectuează preponderent farmacoterapie etiotropă și simptomatică, inclusiv cu preparate combinate; în faza subacută – diverse manipulări invazive și terapie medicamentoasă cu includerea în complex a imunomodulatoarelor; în cazul unui proces cronic, se adaugă metodele chirurgicale și remediile medicamentoase complexe [1, 29, 32]. Astfel, intensitatea și calitatea terapiei din fiecare etapă determină succesul tratamentului.

În funcție de etiologia, patogenia și localizarea maladiei, una dintre cele mai utilizate forme farmaceutice pentru tratamentul otitelor sunt picăturile auriculare [1]. În ultimii ani, pe piața farmaceutică autohtonă au apărut un număr mare de medicamente sub formă de picături auriculare, dar majoritatea sunt de sinteză și au ca contraindicație perforația membranei timpanice. În același timp, în țară există doar un singur producător autohton care produce o singură denumire de picături auriculare.

În tratamentul otitelor se utilizează picături ce conțin ca principii active atât substanțe de sinteză, cât și naturiste, dar nu am întâlnit o combinație a acestor principii într-o formă farmaceutică. Valorificarea compușilor de origine sintetică cu acțiune antimicrobiană, prin combinarea acestora cu produse de origine vegetală, reprezintă o direcție actuală în elaborarea noilor preparate combinate pentru tratamentul maladiilor inflamatorii. Noi am elaborat și am evaluat farmacologic preclinic un produs medicamentos combinat, care conține substanțe active de sinteză și naturiste cu indicații atât în otitele neperforante, cât și cele cu perforația membranei timpanice.

Produsul cu denumirea de lucru CB 12 picături auriculare reprezintă o combinație de ciprofloxacina clorhidrat, ulei volatil de busuioc, indicat în afecțiunile inflamatorii nesupurante și cele supurante ale urechii externe și urechii medii (Certificat de inovator nr. 5308 din 15.02.2014, IP USMF Nicolae Testemițanu). Ciprofloxacina este un antibacterian fluorochinolon

cu spectru larg de acțiune, activ față de un număr mare de germeni patogeni. Mecanismul de acțiune constă în blocarea ADN-girazei microorganismelor sensibile și a replicării ADN-ului. Fluorul este responsabil de lărgirea spectrului antibacterian pentru gramnegativi și extinderea spectrului la grampozitivi. Ciclul piperazinic face preparatul activ contra pseudomonadelor. Busuiocul (*Ocimum basilicum*) este o plantă din familia *Laminacea*, cu vaste efecte terapeutice. Posedă acțiune antiinflamatorie, regenerativă, calmantă, antipiretică, ușoară anestezică etc. Este utilizat inclusiv în tratamentul afecțiunilor tractului respirator superior și celui inferior. În rezultatul cercetărilor farmaceutice ale principiilor active – ciprofloxacina, ulei de busuioc (modificat la viscozitatea de soluție pentru comoditatea administrării locale în conductul auditiv extern) – și ale combinației lor a fost elaborat un nou produs medicamentos cu acțiune polivalentă pentru tratamentul otitelor externe și otitelor medii. Pentru prima oară se propune sub formă de picături auriculare combinația dintre un antibacterian fluorochinolon și un remediu naturist în tratamentul afecțiunilor inflamatorii ale urechii [14, 18].

Cercetările farmaceutice au demonstrat compatibilitatea ciprofloxacinei si uleiului de busuioc prin metode exacte și sensibile: spectrofotometria UV (ultraviolet), HPLC (cromatografia lichidă de înaltă performanță) și GC (cromatografia de gaze), care au demonstrat că substanțele nu interferează și pot fi asociate în aceeași formă farmaceutică. Studiile de preformulare au condus la elaborarea formulei optime și a tehnologiei de preparare pentru picăturile auriculare. Au fost elaborate metodele de analiză și standardizare a principiilor active din picăturile auriculare; metoda spectrofotometrică în UV de dozare a ciprofloxacinei a fost validată [32].

Rezultatele farmacologice indică o toxicitate redusă (clasa de toxicitate 5 – $LD_{50} = 2500$ mg/kg) a preparatului studiat și pot servi ca premisă pentru continuarea cercetărilor farmacologice de evaluare a eficacității și a inofensivității, precum și pentru planificarea studiului clinic al preparatului CB-12 [29, 32].

Surditatea senzorieală (SSN) se manifestă clinic prin deficiență auditivă de tip percepție și/sau acufene (zgomot auricular). Antrenarea în procesul patologic și a fibrelor porțiunii vestibulare a nervului cranian VIII provoacă apariția simptomaticeii vestibulare, de rând cu cele auditive: vertij, nistagm și dereglări de echilibru. SSN afectează procesul de percepere a sunetelor. Din punctul de vedere al evoluției clinice, SSN se clasifică în *acute*, *subacute* și *cronice*. Substratul anatomic al SSN este situat nu la

nivelul urechii externe și medii, ci la nivelul urechii interne (organul Corti), nervului auditiv, centrilor nervoși subcorticali și corticali [21, 37], deci SSN poate fi cohleară, retrocohleară sau centrală. Aspectul patomorfologic principal al SSN cohleare (peste 90% din cazuri) este procesul distrofic și apoptoza celulelor ciliate ale organului Corti, care deseori este reversibil în cazul farmacoterapiei timpurii (îndeosebi în formele acute și cele subacute de SSN). La rândul său, medicația afecțiunilor cardiovasculare, sistemului nervos central, sistemului endocrin, corijarea statusului imun este concomitent și tratamentul profilactic de prevenire a agravării SSN cronice (metoda de recuperare auditivă de bază a căreia este protezarea auditivă și implantul cohlear [21, 37].

Principiile de bază ale tratamentului SSN acute sunt: înlăturarea factorului etiologic; începutul terapiei cât mai devreme la debutul bolii, care să includă: îmbunătățirea hemodinamicii și a funcției pereților vasculari ai urechii interne; terapia de deshidratare labirintică, detoxificare și hiposensibilizare; ameliorarea metabolismului urechii interne; îmbunătățirea transmiterii sinaptice a impulsurilor nervoase; reducerea excitabilității sistemelor nervoase central și vegetativ [1, 17, 21, 22]. Medicamentele de primă linie utilizate în tratamentul SSN sunt: vasodilatatoare cerebrale, nootrope, antioxidante, vitamine, diuretice, corticosteroizi. Preparatele pătrund în urechea internă din circulația sistemică fie prin mecanisme de transport, fie prin dizolvare în endoteliul capilar [4, 7, 11]. Actualmente se utilizează și introducerea intratimpanica a preparatelor farmacologice [12]. Traversarea barierei hematolabirintice de către medicamente depinde de caracteristicile chimice ale acestora. Remediile cu greutate moleculară sau încărcătură electrică înaltă o traversează cu dificultate în mod pasiv [4, 21]. Liposolubilitatea sporită facilitează trecerea. Medicamentele care se leagă de proteine o traversează mai greu. Potențialul pozitiv neobișnuit din *scala media* a urechii interne (care conține endolimfă) îngreunează suplimentar trecerea medicamentelor încărcate pozitiv, deoarece acestea au de înfruntat un gradient electric invers [4].

Așadar, tratamentul SSN se caracterizează prin: administrarea preparatelor din diverse grupe farmacologice, combinarea lor, utilizarea medicamentelor cu potențial efect ototoxic (diuretice, antiinflamatorii, antibacteriene), în special pentru tratamentul formelor acute. Aspectele menționate indică necesitatea studiilor privind elaborarea și utilizarea produselor combinate în farmacoterapia SSN [25].

Produsul medicamentos combinat *Flamena* emulsie orală este original prin faptul că la bază are un complex liposomal antioxidant-fosfolipidic,

datorită căruia medicamentul posedă proprietăți biologice polivalente. Ca principii active conține glicina și dihidroquercitina. Produsul este elaborat de Compania *Standart SRL* din Federația Rusă. Forma de prezentare: emulsie orală în flacoane. Principii active: glicină – 150 mg, dihidroquercetină – 6 mg /5 ml [26]. Certificat de autorizare în Republica Moldova nr. 23972 (conform Ordinului nr. 866 din 16.11.2017 al MS RM). Deținător al certificatului de autorizare – *CSK Grup Plus*, producător – *Eurofarmaco SA* [21].

Acest produs medicamentos manifestă o acțiune antihipoxică, crește viteza difuziei oxigenului în țesuturi, normalizează procesele respirației tisulare, îmbunătățește activitatea funcțională a celulelor endoteliale, contribuind la ameliorarea microcirculației și a parametrilor reologici. Rezultatele toxicității acute și celei subcronice au permis continuarea studiilor pentru determinarea eficacității și inofensivității, precum și pentru planificarea ulterioară a strategiei studiului clinic [6, 41, 42]. Având în vedere potențialul antitoxic și citoprotector, devine promițătoare utilizarea produsului *Flamena* emulsie în tratamentul farmacologic al SSN la pacienții cu SSN după chimio- și radioterapie. Rezultatele studiului efectuat au demonstrat că emulsia *Flamena* este practic netoxică și nu posedă proprietăți cumulative. Administrarea îndelungată a produsului medicamentos elaborat nu duce la dezvoltarea proceselor toxice în organismul animalelor [26, 27]. Studiile clinice de fază I și fază II au înregistrat indicii farmacocinetici și farmacoterapeutici [15, 41]. A fost demonstrată eficacitatea produsului *Flamena* emulsie în tratamentul bolnavilor cu cancer după chimio- și radioterapie [15, 21].

Datele studiilor preclinice cu modelarea SSN pun în evidență efectul otoprotector al produsului *Flamena*. A fost constatată îmbunătățirea indicilor reflexului Preyer și ai otoemisiunilor acustice, care indică funcționarea adecvată a organului auditiv. Rezultatele obținute în urma determinării inofensivității și eficacității produsului pot servi ca bază pentru inițierea unor studii clinice post-autorizare (faza IV), în vederea determinării efectului benefic al produsului *Flamena* în tratamentul complex al SSN [21].

În ultimele decenii, nanotehnologia și-a găsit numeroase aplicații în sfera medicinei și farmaciei. Nanoparticulele sunt particulele a căror dimensiune variază între 1 și 100 de nanometri (nm). Livrarea medicamentelor către țesuturile sau celulele-țintă este posibilă prin utilizarea nanoparticulelor special preparate. Nanoparticulele "încărcate" cu agenți terapeutici pot fi astfel protejate pentru a mari efectul terapeutic, devin rezistente la sucul gastric și capabile să "trimită" substanțele active cu care sunt cuplate direct în circulația sangvină.

Prin introducerea nanoparticulelor transportatoare ale substanțelor farmaceutice se tinde spre o maximizare a biodisponibilității, atât din punctul de vedere al țesutului-țintă, cât și din punctul de vedere al perioadei de timp în care se eliberează substanța activă. Nanoparticulele pot transporta medicamentele în mediul intern al celulei fără a produce efecte adverse, întrucât ele devin active numai la atingerea "țintei" finale [21].

Pentru prima dată, nanoparticulele au fost sintetizate în 1963 și au fost aplicate în diverse tehnologii industriale. Este semnificativ faptul că în procesul activității acestor nanoparticule are loc degajarea de căldură. O particularitate aparte a nanoparticulelor este ca ele pătrund în membrana celulară și se pot precipita la suprafața sferică a mai multor celule, substanțe biologic active, medicamente, polimere etc. Aceste caracteristici au stat la baza aplicării nanoparticulelor cu scop de dezintoxicare și drept conductor [21].

În urma studiului efectuat în comun de Clinica de oncologie a IP USMF Nicolae Testemițanu, CȘM al USMF și Compania farmaceutică SC CSK Grup Plus din Republica Moldova, a fost obținută o nouă compoziție medicamentoasă (brevet MD 4341 B1 din 2015.04.30). Produsul a fost patentat ca supliment alimentar sub denumirea *Merion* (suspensie 100 ml) și reprezintă un complex de vitamine lipo- și hidrosolubile, microelemente și nanoparticule de zinc (Zn). Produsul respectiv a primit aviz sanitar pozitiv din partea MS al RM pentru produsele alimentare și nealimentare (nr. 2253 din 24.09.2015), producător – *Farmaco SA*, deținător al certificatului – *SC CSK Grup Plus SRL*. Produsul *Merion* reprezintă o combinație echilibrată de vitamine, minerale și nanoparticule cu acțiune antioxidantă și cu alte efecte polivalente și constituie o sursă echilibrată de compuși necesari pentru metabolismul uman în caz de carențe, afecțiuni cronice, supraefort fizic și intelectual [28].

Rezultatele studiului acestui preparat denotă toxicitate acută și toxicitate cronică redusă la administrarea atât enterală, cât și parenterală. Aceasta poate servi drept premisă pentru continuarea studiilor preclinice de determinare a eficacității, cu planificarea ulterioară a studiilor clinice pentru produsul *Merion* (suspensie 100 ml). Așadar, în urma cercetărilor farmaceutice a fost elaborat un nou produs combinat cu acțiune polivalentă. Pentru prima dată se propune combinația dintre vitamine, microelemente și nanoparticule de Zn sub formă de suspensie [28].

Este cunoscută utilizarea complexelor de multivitamine și minerale la pacienții cu SSN. În special, în tratamentul medicamentos al SSN asociat cu tinitus este bine-venită folosirea preparatelor îmbogățite

cu Zn. Elementul chimic Zn participă la reglarea metabolismului și transmiterea impulsurilor nervoase în celulele ciliate ale organului Corti, posedă efect antioxidant și regenerativ etc. [36]. De aceea prezintă interes utilizarea produsului respectiv în scopul evidențierii efectelor otoprotectoare în tratamentul SSN de comun cu *Flamena* emulsie, care după părerea noastră, reduce durata de terapie, fără manifestarea unui șir de efecte adverse. Cercetările în domeniul respectiv au fost argumentate în Certificatul de inovator *Metodă de tratament medicamentos al afecțiunilor senzorie neurale ale analizatorului auditiv*, nr. 5498 din 06.04.2016, IP USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău.

Peroxidarea lipidică (POL) este un mecanism autocatalitic, care conduce la alterarea oxidativă a membranelor biologice. Dereglarea echilibrului POL accelerează reacțiile de oxidare peroxidică a lipidelor în membranele biologice și este unul dintre factorii fundamentali în patogenia multor stări patologice: hiperoxie, hipoxie, hiper- și hipotermie, suprasolicitări fizice, combustii, hepatotoxicitate, ototoxicitate, ischemie, anemie hemolitică, ateroscleroză, diabet, inflamații etc. [6, 11, 21].

În patogenia SSN, un rol deosebit îi revine dezechilibrului POL [24]. În același timp, este demonstrată acțiunea factorilor din exterior asupra decurgerii severe a SSN, precum: medicamentele ototoxice, traumatismul sonor acut și cel cronic, infecțiile virale bacteriene, infecțiile virale, inclusiv hepatitele cronice și encefalopatia în cadrul cirozei hepatice etc. [5, 21].

Produsul medicamentos combinat *Neamon-hepa* (capsule 834 mg), elaborat în cadrul CȘM al USMF Nicolae Testemițanu, conține următoarele substanțe active: aspartat de arginină – 450 mg, spironolactonă – 24 mg și produsul indigen BioR – 9 mg, pentru prima dată propuse sub forma unei combinații fixe de medicamente (Certificat de inovator nr. 5177 din 10.01.2013, USMF Nicolae Testemițanu). Elaborarea produsului *Neamon-hepa* a fost posibilă datorită cercetărilor și participării active a profesorului Boris Parii [34].

Modul de preparare a formei farmaceutice *Neamon-hepa* capsule: cântărirea și măsurarea volumului componentelor, impregnarea lactozei cu sol. BioR, uscarea lactozei cu BioR și pulverizarea amestecului uscat. Pregătirea mixurilor: I – spironolactonă: lactoză anhidră în raport de 1:2; II – se amestecă mixul I cu lactoza impregnată cu BioR; III – se amestecă mixul II cu amidon de porumb, celuloză microcristalină, stearat de magneziu; IV (final) – se amestecă mixul III cu aspartat de L-arginină uscată; condiționarea în capsule [34].

Eficacitatea și inofensivitatea produsului au fost demonstrate mai întâi prin experimente preclinice pe un lot de 56 de șoricei, cu determinarea toxicității acute și celei subcronice și modelarea hepatitei toxice induse cu CCl_4 (tetraclorură de carbon). Rezultatele au arătat că la animalele de laborator cu afectare cronică indusă a ficatului, cărora li s-a administrat preparatul Neamon-hepa, s-a redus semnificativ declinul masei corporale, s-a diminuat hepatomegalia, s-a ameliorat starea funcțională a ficatului, exprimată prin reducerea bilirubinei totale, ALAT, AsAT, fosfatazei alcaline, lactatdehidrogenazei și colesterolului seric [34]. Efectele hepatoprotectoare și antioxidante ale produsului au fost demonstrate și în cadrul studiului clinic multicentric de fază II [21, 34].

Aspartatul de arginină stimulează metabolismul celular și cel al ureei, contribuie la neutralizarea și eliminarea amoniacului, reglează nivelul zahărului în sânge, manifestă acțiune nootropă și antiamezică, preîntâmpină modificările metabolice ale aminoacizilor mediatori, crește fosforilarea proteinelor în SNC. Arginina se folosește în tratamentul și profilaxia encefalopatiei hepatice cauzate de surplusul de amoniac în creier [34, 40].

Spironolactona reprezintă un produs medicamentos diuretic ce economisește potasiul. Este un antagonist specific al aldosteronului, legându-se competitiv cu receptorii acestuia la nivelul tubilor contorți distali. Stimulează excreția ionilor de sodiu, în schimbul celor de potasiu, magneziu și hidrogen. Are efect diuretic și antihipertensiv. Spironolactona este unul dintre cele mai eficiente diuretice care mențin ionii de potasiu în celule [14, 18]. La pacienții cu ciroză hepatică asociată cu SSN și hidrops endolimfatic (maladia Ménière, sindroame menieriforme), utilizarea spironolactonei este foarte importantă.

BioR® este un preparat biologic complex, obținut din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* (elaborat la Institutul de Microbiologie și Biotehnologie, director – Valeriu Rudic, academician, în colaborare cu *Ficotehfarm SRL*, producător – *Eurofarmaco SA*). Conține aminoacizi esențiali și neesențiali, inclusiv aminoacizi imunoactivi, polizaharide sulfatate, acizi grași polinesaturați, macro- și microelemente esențiale. BioR manifestă acțiune antioxidantă și de stabilizare a membranelor celulare și lizozomale prin normalizarea metabolismului glutationului și menținerea la un nivel optim a echilibrului dintre sistemele de oxidare peroxidică a lipidelor și cel antioxidant [21]. În cadrul cercetărilor preclinice pe animale de laborator (șobolani) cu inducerea aminoglicozidică a SSN, a fost demonstrat efectul otoprotector al preparatelor BioR și Neamon-hepa. Ulterior a fost

demonstrată eficacitatea produsului BioR în cadrul SSN asociate cu tinitus [24].

Dintre preparatele medicamentoase combinate produse și autorizate în Republica Moldova putem menționa și *Noocitam* capsule (preparat generic, producător *Eurofarmaco SA*), care posedă efecte antihipoxice, nootrope și vasodilatatoare. Piracetamul activează procesele metabolice în creier prin intensificarea metabolismului energetic și proteic, accelerarea utilizării glucozei de către celule și mărirea rezistenței lor la hipoxie; îmbunătățește transmiterea impulsurilor nervoase în neuronii SNC, ameliorează circulația sangvină regională în zona ischemică. Cinarizina este un blocator al canalelor de calciu, reduce tonusul musculaturii netede al arteriolelor și micșorează reacția lor la substanțele vasoconstrictoare biogene. Ca principii active, atât piracetamul, cât și cinarizina se utilizează în special în tratamentul formelor acute și celor cronice de SSN [14, 17, 22]. Cercetările noastre au demonstrat eficacitatea produsului *Noocitam* și în tratamentul complex al bolnavilor cu SSN și tinitus [21].

Discuții și concluzii

Deficiența de auz, mai ales formele severe și profunde, duc la schimbarea poziției persoanei respective în societate, la pierderea capacității de lucru, la schimbarea structurii psihologice. În același timp, eficacitatea tratamentului medicamentos al afecțiunilor analizatorului auditiv subcronice și, în special, al formelor cronice este destul de rezervată. Procesele inflamatorii ale urechii medii, la rândul lor, prezintă pericol prin posibilitatea dezvoltării SSN și a complicațiilor supurante endocraniene și generalizate. Până în prezent există aspecte neelucidate ce țin de tratamentul farmacologic al afecțiunilor analizatorului auditiv. Astfel, devin oportune studiile ce vor contribui la ameliorarea și/sau preîntâmpinarea consecințelor SSN și ale otitelor. De asemenea, are o mare perspectivă și elaborarea noilor medicamente pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii supurante și al celor nesupurante ale analizatorului auditiv, inclusiv în scopul prevenirii dezvoltării complicațiilor sensorineurale ale urechii interne.

O direcție importantă în tratamentul maladiilor inflamatorii și celor neinflamatorii ale urechii o constituie elaborarea și implementarea preparatelor medicamentoase combinate, ce conțin substanțe de sinteză și naturiste. În acest sens, putem menționa produsele *Flamena gel* și *CB-12 picături auriculare*, care, datorită proprietăților lor antimicrobiene, antiinflamatorii, regenerative, prezintă interes în

tratamentul afecțiunilor inflamatorii ale urechii externe și medii.

Farmacoterapia și reabilitarea complexă a pacienților cu maladii subacute și cronice, inclusiv cu SSN, sunt în corelație cu valorificarea compușilor chimici ai bioelementelor sau suplimentelor lor ce conțin vitamine, minerale, oligopeptide. Numărul surselor vegetale cu proprietăți polivalente, concomitent și stimulente, este însă redus. Interacțiunile concurente dintre microelemente și nivelul scăzut de asimilare a lor, în cazul suplimentelor ce le conțin, sunt printre cauzele eficienței reduse a utilizării lor cu succes în ameliorarea diverselor situații clinice. Întru soluționarea problemei în cauză, poate fi considerată oportună utilizarea medicamentelor polifuncționale, obținute din preparate cu eficiență clinică și inofensivitate bine demonstrate, cu efecte polivalente, cum ar fi Neamon-hepa capsule, care este promițător în tratamentul complex al SSN, în special în cea asociată cu hepatită cronică și hidrops endolimfatic [21].

Luând în considerație faptul că, din punct de vedere fizic, corpurile vii sunt mai aproape de cele lichide decât de cele solide, am putea presupune că medicamentele-lichide sunt mai potrivite pentru organismul uman, care conține peste 70% apă. Această precizare rezultă și din legea de bază a termodinamicii, conform căreia, dacă într-un sistem închis revin unele schimbări, atunci el (sistemul) tinde spre revenirea la starea inițială. În cazul concret, dacă în organismul viu (fază lichidă) au pătruns gaze sau corpuri solide, atunci ultimele trebuie să fie transformate tot în stare lichidă [19]. Obținerea noilor substanțe care în condiții obișnuite ar fi sub formă de lichid ar putea contribui la micșorarea riscului apariției reacțiilor secundare nedorite la noile medicamente.

În acest context, prezintă interes farmacoterapeutic produsele combinate lichide: Flamena emulsie orală (care este o combinație dintr-un principiu activ de sinteză – glicină și unul vegetal – dihidroquercitină) și Merion suspensie orală.

Bibliografie

1. Ababii I., Maniuc M., Erencov V. *Terapia medicamentoasă în otorinolaringologia pediatrică*. Chișinău, 2004. 455 p.
2. Ababii I., Popa V., Vetrician S. ș.a. *Otita medie cronică supurantă la adult*. Protocol clinic național. Chișinău, 2016, 25 p.
3. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., et al. *Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis*. In: Am. J. Med., 2007, nr. 120, p. 713–719. [PubMed]
4. Chirtes F., Albu S. *Tratamentul intratimpanic în terapia sindroamelor cohleovestibulare*. Rezumat al tezei de doctorat. Cluj-Napoca, 2015, 50 p.
5. Elaheh Gholami Parizad, Houshang Gerami Matin, Eskandar Gholami Parizad, Afra Khosravi. *The Prevalence of Hearing Loss in Patients with Hepatitis B Infection Compared with Healthy Volunteers*. In: Iran. J. Otorhinolaryngol., 2017 May; nr. 29(92), p. 127–132.
6. Ewert D.L., Lu J., Li W., et al. *Antioxidant treatment reduces blast-induced cochlear damage and hearing loss*. In: Hear. Res., 2012. Mar.; nr. 285(1-2), p. 29-39. doi: 10.1016/j.heares.2012.01.013. Epub 2012 Feb 6.
7. Fazel M.T., Jedlowski P.M., Cravens R.B. Jr, Erstad B.L. *Evaluation and Treatment of Acute and Subacute Hearing Loss: A Review of Pharmacotherapy*. In: Pharmacotherapy, 2017, Oct. 10. doi: 10.1002/phar.2044.
8. Feldman L., Efrati S., Eviatar E., et al. *Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine*. In: Kidney International, 2007, nr. 72(3), p. 359-363.
9. Falup-Pecurariu O., Leibovitz E., Mercas A., et al. *Pneumococcal acute otitis media in infants and children in central Romania, 2009-2011: microbiological characteristics and potential coverage by pneumococcal conjugate vaccines*. In: Int. J. Infect. Dis., 2013, nr. 17(9), p. 702-706.
10. *Guide on clinical development of fixed combination medicinal products*. Doc. Ref. CHMP/EWP/240/95 Rev/1. London, 2009, 9 p.
11. Kostal M., Jakub Drsata, Milan Bláha, et al. *Rheopheresis in treatment of idiopathic sensorineural sudden hearing loss*. In: J. Otolaryngol. Head. Neck. Surg., 2017; nr. 46, p. 50. Published online 2017 Jun 29. doi: 10.1186/s40463-017-0228-9.
12. Lamm Hans, Claus Müller Kortkamp, Athanasia Warnecke et al. *Concurrent hyperbaric oxygen therapy and intratympanic steroid application as salvage therapy after severe sudden sensorineural hearing loss*. In: Clin. Case Rep., 2016, Mar.; nr. 4(3), p. 287–293. Published online 2016 Feb 11. doi: 10.1002/ccr3.510.
13. Loke W.M., Proudfoot J.M., Stewart S., et al. *Metabolic transformation has a profound effect on anti-inflammatory activity of flavonoids such as quercetin: lack of association between antioxidant and lipoxygenase inhibitory activity*. In: Biochem. Pharmacol., 2008, nr. 75(5), p. 1045-1053.
14. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. *Ghid farmacoterapeutic*. Chișinău, 2006, 1157 p.
15. Mereuță I., Valica V., Parii S. ș.a. *Rezultatele cercetării clinice: Studiul proprietăților citoprotectoare (chimio-, radioprotectoare) ale emulsiei orale Flamena 100 ml la pacientele cu cancer mamar și cancerul organelor reproductive supuse chimio- sau radioterapiei*. În: Revista „InfoMed”, Chișinău, 2016, nr. 2/1, p. 75-83.
16. Mittal R., Lisi C., Gerring R. *Current concepts in the pathogenesis and treatment of chronic suppurative otitis media*. In: Journal Med. Microbiol., 2015, Oct.; nr. 64(10), p. 1103-1116
17. Muhin E., Ghicavii V., Gonciar V., Bacinschi N. *Medicația dereglărilor circulației cerebrale și periferice*. Chișinău, 1998, 137 p.
18. Nicolai S., Scutari C., Cekman I., Cârliș V. *Farmacologie*. Chișinău: CEP „Medicina”, 2003, 397 p.

19. Parii B. *Efectele specifice și nespecifice ale medicamentelor – mecanisme la nivel molecular*. În: *Academos*, 2007, nr. 4(8), p. 62-65.
20. Parii B., Todiraș M., Valica V. ș.a. *Medicamentele autohtone combinate. Actualități și perspective*. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, Chișinău, 2010, nr. 1, p. 33-36.
21. Parii S. *Surditatea și tratamentul medicamentos*. Monografie. Chișinău: CEP „Medicina”, 2018, 136 p.
22. Parii S., Chiaburu A., Diacova S., Parii B. *Farmacoterapia surdității neurosenzoriale acute și cronice: medicamente ototoxice și otoprotectoare*. În: *Revista Farmaceutică a Moldovei*, Chișinău, 2008, nr. 3-4, p. 48-52.
23. Parii S. *Particularități ale managementului pacienților cu tinnitus*. În: *Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Ediția a XII-a. Chișinău, 2011, vol. 4, p. 333-339.
24. Parii S., Rudic V. *Utilizarea extractului din biomasa tulpinii cianobacteriei Spirulina platensis (Nordst) Geitl CN-MN-CB-02 pentru tratamentul pacienților cu hipoacuzie*. Brevet de invenție MD 4277 C1 din 2014.10.27. În: *Buletinul Oficial de Proprietate Industrială*. Chișinău, 2014, nr. 3, p. 27.
25. Parii S., Gonciar V., Ungureanu A. ș.a. *Medicamente combinate și surditatea sensorineurală*. În: *Volumul de rezumate ale Simpozionului „Zilele Medicamentului. Medicamentul: de la idee la clinică”*. Ediția a XXVI-a. Iași, România, 29-31 martie 2018, p. 89-90.
26. Parii S., Valica V., Carauș V. ș.a. *Evaluarea toxicității acute a unor noi compuși medicamentoși combinați*. În: *Revista Farmaceutică a Moldovei*, Chișinău, 2015, nr. 1-2, p. 35-38.
27. Parii S., Valica V., Gudumac V. ș.a. *Determinarea toxicității cronice a unui nou compus medicamentos combinat*. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. Chișinău, 2016, nr. 1, p. 214-219.
28. Parii S., Mereuță I., Valica V. ș.a. *Evaluarea toxicității acute a suspensiei Merion 100 ml*. În: *Revista „InfoMed”*, Chișinău, 2016, nr. 2/2, p. 240-244.
29. Parii S., Uncu L., Valica V. ș.a. *Elaborarea și evaluarea toxicității acute a unui nou produs medicamentos pentru tratamentul otitelor*. În: *Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași, România*, 2016, vol. 120, nr. 2/supl. 1, p. 61-69.
30. Parii S. *Evaluarea inofensivității unui nou produs medicamentos sub formă de gel*. În: *Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași, România*, 2018, vol. 122, nr. 2/supl. 1, p. 195-202.
31. Saramet G. *Combinările fixe de substanțe active, provocări ale industriei farmaceutice*. În: *Univers Farmaceutic*, nr. 3, București, 2015, p. 20-21.
32. Uncu L., Nicolai E., Pomană E. ș.a. *Studiul stabilității picăturilor auriculare cu conținut de ciprofloxacină 3 mg/ml*. În: *Revista Farmaceutică a Moldovei*, Chișinău, 2016, nr. 1-4, p. 65-67.
33. Valica V., Rusnac L. *Centrul Științific în Domeniul Medicamentului – actualități și perspective*. În: *Revista Farmaceutică a Moldovei*, Chișinău, 2014, nr. 1-2, p. 15-18.
34. Valica V., Todiraș M., Parii S. ș.a. *Neamon-hepa, capsule, în tratamentul hepatitelor și cirozei hepatice*. În: *Materialele Conferinței științifico-practice dedicate aniversării celor 70 de ani de la nașterea profesorului Boris Parii „Medicamentul: de la idee la farmacie”*. *Revista Farmaceutică a Moldovei*, Chișinău, 2014, nr. 1-2, p. 37-42.
35. Venekamp R.P., Sanders S.L., Glasziou P.P., et al. *Antibiotics for acute otitis media in children*. In: *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015, Jun. 23; 6CD000219.
36. Yang C.H., Ko M.T., Peng J.P., Hwang C.F. *Zinc in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss*. In: *Laryngoscope*, 2011, nr. 121(3), p. 617-621.
37. Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С. Маркова Т.Г. и др. *Сенсоневральная тугоухость у детей. Клинические рекомендации*. Москва, 2016, 29 с.
38. Каркищенко Н.Н. и соавт. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях*. Москва, 2010, 358 с.
39. Кукес В.Г. *Новые подходы к оптимизации фармакотерапии некоторых заболеваний внутренних органов с позиции персонализированной медицины*. Монография. Москва, 2010, 168 с.
40. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. 16-ое издание. Москва, 2012, 1117 с.
41. Лапочкина Н.П. *Фармакокинетика. Суспензия Фламена на здоровых добровольцах (фаза 1) и перспективы ее применения в онкологии*. În: *Revista „InfoMed”*, Chișinău, 2016, nr. 2/1, p. 83-88.
42. Уминский А.А., Хавстеен Б.Х., Баканева Б.Ф. *Биохимия флавоноидов и их значение в медицине*. Монография. Пущино, 2007, 250 с.

Sergiu Parii, conferențiar universitar,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-239, +373-69-616-999,
e-mail: sergiu.parii@usmf.md

CZU: 615.322:615.28

STUDIUL ACȚIUNII ANTIMICROBIENE A PRODUSELOR VEGETALE (SANGUIRITRINĂ, SANGUIRISAL, ULEIURI VOLATILE DE MONARDĂ ȘI HIPERFORINA DE DIETILAMONIU)

**Corina SCUTARI^{1,2}, Veaceslav GONCIAR¹,
Nicolae PUȘCAȘ¹, Simona NEGREȘ³,
Elena BODRUG¹, Oleg SCUTARI⁴**

¹Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Laboratorul de evaluare preclinică
și clinică a medicamentelor,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

³Disciplina de farmacologie și farmacie clinică,
UMF Carol Davila, București,

⁴Dispensarul Municipal Dermatovenerologic,
mun. Chișinău

Rezumat

Investigațiile privind evaluarea activității antimicrobiene a sanguiritrinei, sanguirisalului, hiperforinei de dietilamoniu și uleiului volatil de monardă cu și fără timochinon, efectuate

in vitro, au constatat activități antibacteriene și antifungice pronunțate ale produselor vegetale obținute din materie primă autohtonă. Studiile au constatat că hiperforina de dietilamoniu posedă activitate bacteriostatică și bactericidă mai pronunțată asupra bacteriilor grampozitive, sanguiritrina și sanguirisalul exercită efect antibacterian mai pronunțat față de bacteriile gramnegative, fiind mai active față de *E. coli*, *B. subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. cerreus*, iar uleiul volatil de monardă cu și fără timochinon exercită activitate pronunțată față de bacterii precum *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis* și *Pseudomonas aeruginosa*. Un efect antimicotic mai semnificativ față de *Candida albicans* a manifestat uleiul volatil de monardă fără timochinon și mai puțin semnificativ – uleiul cu timochinon.

Cuvinte-cheie: produse vegetale, antimicrobian, bacterii, sanguiritrină, sanguirisal, monardă, hiperforină de dietilamoniu

Summary

The study of antimicrobial activity of vegetable products (Sanguiritrine, Sanguirisal, volatile oil of Monarda and Hyperforine dietilamonium)

Investigations of the antimicrobial activity of Sanguiritrine, Sanguirisal, Hypeforin diethylammonium, and volatile oil of Monarda with and without timoquinone, performed *in vitro*, found significant antibacterial and antifungal activity of vegetal products obtained from raw material. The studies have determined that Hypeforin diethylammonium possesses more pronounced bacteriostatic and bactericidal activity on gram-positive bacteria; Sanguiritrine and Sanguirisal are more active against gram-negative bacteria, as *E. coli*, *B. subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. cerreus*. Besides, volatile oil of Monarda with and without timoquinone exerts pronounced activity against *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis* and *Pseudomonas aeruginosa*. Volatile oil of Monarda without timoquinone produces more significant antimycotic activity against *Candida albicans*, while volatile oil with timoquinone manifests a less significant activity.

Keywords: plant products, antimicrobial, bacteria, sanguithrin, sanguirisal, monarda, hypeforin diethylammonium

Резюме

Исследование антимикробной активности растительных продуктов (сангвиритрин, сангирисал, эфирные масла монарды и гиперфорин диэтиламмония)

Исследования по оценке антимикробной активности сангвиритрина, сангирисала, гиперфорина диэтиламмония и эфирного масла монарды с содержанием или без тимохинона, выполненных *in vitro*, выявили выраженную антибактериальную и антимикотическую активность растительных продуктов, полученных из отечественного сырья. Исследования показали, что гиперфорин диэтиламмония имеет бактериостатическое и бактерицидное влияние, большие на грамположитель-

ные бактерии; сангирисал и сангвиритрин оказывают более выраженное действие против грамотрицательных бактерий, будучи активны в отношении *E. coli*, *B. subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. cerreus*, а эфирное масло Монарды с/без содержания тимохинона вызывает выраженный антибактериальный эффект против *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis* и *Pseudomonas aeruginosa*. Более существенный эффект против *Candida albicans* оказало эфирное масло монарды без тимохинона и менее значительное – масло с тимохиноном.

Ключевые слова: растительные продукты, противомикробное действие, бактерии, сангвиритрин, сангирисал, монарда, гиперфорин диэтиламмония

Introducere

În perioada preantibiotică, infecțiile reprezentau principala cauză de deces chiar și în țările dezvoltate. De exemplu, în țările europene, speranța de viață în anul 1900 constituia 45 de ani la bărbați și 47 de ani la femei. Impactul introducerii terapiei cu antibiotice a fost spectaculos în ceea ce privește reducerea mortalității (în special a mortalității infantile): pentru anul 2000, în Europa, speranța de viață era estimată la 74 de ani la bărbați, iar la femei – 79 de ani [6].

În ultimii ani a crescut semnificativ rezistența microorganismelor gramnegative producătoare de β-Lactamaze cu spectru larg (ESBL – Extended Spectrum β-Lactamases), rezistente față de peniciline și cefalosporine, preparate utilizate astăzi pe larg în practica medicală [1, 10].

În acest context, *Strategia globală pentru supravegherea și controlul rezistenței la antibiotice* (1984, 1995, 2001, 2005) este considerată de OMS o prioritate. Dacă în anul 1995, OMS considera pentru prima dată că rezistența la antibiotice constituie o „amenințare globală”, apoi anul 2011 a fost declarat „Anul luptei cu antibioticorezistența”, sub sloganul „Nu vom lua măsuri azi – nu vom avea cu ce trata bolnavii mâine” [6].

Cu toate acestea, utilizarea antibioticelor devine din ce în ce mai limitată, deoarece acestea pot dezvolta rezistență la bacteriile gram pozitive și gramnegative [10], la scurt timp după introducere [1]. Așadar, devine stringentă cercetarea și utilizarea produselor vegetale cu acțiune antimicrobiană, cu o rată mai mică de dezvoltare a rezistenței și cu toxicitate minimă [6].

Sanguiritrina este suma alcaloizilor benzofenantridinici ai *Macleei* sub formă de bisulfați și posedă proprietățile alcaloizilor de benzo[c]fenantridină ale sanguinarinei și cheleritrinei [17]. În studiile efectuate s-a stabilit că sanguiritrina suprimă creșterea

și dezvoltarea unei game largi de microorganisme, inclusiv tulpinile clinice, cu grad ridicat de rezistență la tetraciline, aminoglicozide, eritromicină, cloramfenicol etc., inclusiv bacterii, protozoare patogene, precum și agenți patogeni din șirul *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* și altele, inclusiv agenți patogeni de micoze profunde (*Nocardia*, *Cryptococcus*, *Actinomyces*) [2, 5].

În cadrul Centrului Științific al Medicamentului, conferențiarilor I. Casian și A. Casian au elaborat produsul obținut din *Maclea*, sanguirisal, care reprezintă suma alcaloizilor benzofenantridinici, sub formă de salicilați.

Monarda fistulosa L. este originară din America de Nord și se caracterizează prin conținut deosebit de uleiuri volatile cu multiple efecte terapeutice. În anul 2009 a fost introdusă în colecția de plante a Centrului de Cultivare a Plantelor Medicinale a USMF Nicolae Testemițanu. În numeroase studii s-a demonstrat că *Monarda fistulosa*, uleiul și extractele sale cu timochinon acționează ca agenți antimicrobieni, imunostimulatori, hipotensivi, antiinflamatori, anticancer, hipoglicemici, spasmolitici și bronhodilatatori. Extractele (timochinona și timohidrochinona) izolate din uleiul volatil s-au dovedit a avea activitate inhibitoare asupra bacteriilor grampozitive și gramnegative [7, 11].

Hypericum Perforatum L. este o plantă cunoscută și folosită din Antichitate, în special pentru uz extern, dar a căpătat o popularitate sporită în Europa și SUA în ultimii 20 de ani ca remediu eficient pentru tulburări digestive, helminți, vindecarea plăgilor, consecințelor traumatismelor, febră, mușcături de șarpe etc. [13, 14]. Analizând datele literaturii de specialitate ce țin de acțiunea antibacteriană a *Hypericum perforatum* L., Z. Saddiqe și col. [2010] au ajuns la concluzia că planta are o lungă istorie de vindecare a rănilor, care este determinată de activitatea sa antibacteriană. Extractele s-au dovedit a fi mai active împotriva bacteriilor grampozitive decât împotriva celor gramnegative. În ceea ce privește activitatea antifungică, ea este mai puțin studiată. Planta conține un spectru larg de compuși biologic activi. Hiperforina de dietilamoniu este un compus farmacologic activ din grupul floroglucinonilor prenilați, fiind obținută din părțile aeriene uscate de sunătoare (vârfurile plantei), recoltate din flora spontană în faza de înflorire și începutul fazei de fructificare [3].

Având în vedere cele expuse, există necesitatea de a cerceta acțiunea antimicrobiană a produselor de origine vegetală [13].

Scopul cercetării a fost evidențierea și determinarea activității antibacteriene și antifungice a sanguiritrinei, sanguirisalului, uleiului volatil de monardă cu și fără timochinon și a hiperforinei de dieilamoniu față de diverse tulpini ale microorganismelor grampozitive și gramnegative.

Material și metode

Activitatea antimicrobiană a compușilor cercetați a fost studiată prin metoda recomandată de *Farmacopeea* ediția XI-a și prin metoda modificată cu condiția respectării algoritmului *Metoda determinării activității antimicrobiene și Controlul purității microbiene*. Totodată, a fost utilizată metoda replicării, recomandată în special pentru mostre de compuși insolubili și colorați, care constă în aplicarea diluțiilor corespunzătoare de compuși studiați în mediu agarizat, iar microorganismele-test – în formă de plăci.

Ca medii de referință au fost utilizate: bulion pentru inocul în flacon, precum *BD Tryptocase Say Broth* (bulion cu extract de cazeină din soia) și *Mueller Hinton Broth II* (cation-ajustat) pentru prepararea inoculatului-standard, bulion steril și soluție salină pentru diluarea inoculatului, *BD Mueller Hinton II Agar+Square*, bulion *Sabourand* pentru determinarea de fungi și levuri în produsele farmaceutice și *Sabourand Agar*. Sistemele de medii descrise au diferite forme și sunt utilizate în proceduri standardizate de difuziune pentru determinarea sensibilității izolatelor clinice de microorganisme aerobe și, facultativ, anaerobe cu creștere și multiplicare rapidă față de agenții antimicrobieni, conform standardizării realizate de Comisia Europeană pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST).

În experiență au fost utilizate tulpini de referință și tulpini din izolate clinice grampozitive și gramnegative, rezultatele studiului fiind reduse la stabilirea *in vitro* a capacității de a inhiba creșterea și multiplicarea agenților patogeni prin determinarea concentrației minime inhibitoare (CMI) și concentrației minime bactericide (CMB) a substanței.

Evaluarea rezultatelor s-a efectuat vizual, activitatea bacteriostatică (CMI) stabilindu-se în cazul lipsei creșterii microorganismelor în mediul nutritiv. Activitatea bactericidă (CMB) era determinată în baza lipsei creșterii microorganismelor după însămânțarea repetată pe geloză peptonată cu termostatarea ulterioară timp de 24 de ore.

Activitatea fungistică a fost determinată după lipsa creșterii fungilor în mediul lichid nutritiv, diluat cu substanța cercetată; activitatea – prin însămânțarea repetată pe geloză *Sabouraux* și prin termostatarea timp de 14 zile la temperatura de 28°C.

Tulpinile bacteriene utilizate în acest studiu au fost reprezentate de:

- Tulpini bacteriene de referință: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *E.coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *B. subtilis* ATCC 6633, *B. cereus* ATCC 10702 3. Acestea sunt tulpini de referință a căror sensibilitate față de antibioticele uzuale este standardizată. Culturile de lucru pentru aceste tulpini au fost obținute din culturi stoc.

- Tulpini bacteriene izolate din cazuri clinice: *Staphylococcus aureus* 209 P, *Staphylococcus aureus* N11-209 P, *Staphylococcus aureus* TS1, *Staphylococcus aureus* TS2, *E.coli* TS1, *E. coli* TS2, *B. subtilis* var. 1,2, *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 2134, *B. cereus* var. *mucoides* 537.

- Tulpina de referință (levuri): *C. albicans* ATCC 885-65 și tulpini micotice izolate din cazuri clinice: *C. albicans* TS1, TS2, TS3.

Rezultate obținute

Concentrația minimă inhibitoare (CMI) a preparatelor testate – sanguiritrinei (SGR), sanguirisalului (SGsal), hiperforinei de dietilamoniu (HPF) și uleiului volatil de monardă cu și fără timochinon (UM și UM cu timoch.) – este apreciată pentru bacterii și pentru *C. albicans*.

Concentrația minimă bactericidă (CMB) este la fel apreciată pentru bacterii și *C. albicans*.

Rezultatele cercetărilor efectuate (vezi tabelul, pag. 92) au demonstrat că față de tulpina bacteriană grampozitivă de referință *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P sunt mai eficiente SGsal, HPF și UM și UM cu timoch. (CMI și CMB 1 de 0,5 mg/ml), iar față de tulpini bacteriene izolate din cazuri clinice, precum *Staphylococcus aureus* N11-209 P, *Staphylococcus aureus* TS1, acțiune antibacteriană mai pronunțată au manifestat toate produsele (CMI și CMB 1 de 0,5 mg/ml), cu excepția sanguiritrinei, la care acțiunea este mai slabă.

Față de bacteria gramnegativă de referință, precum *E. coli* ATCC 25922, s-a constatat o eficiență antimicrobiană mai sporită la uleiul volatil de monardă cu timochinon (CMI și CMB – 00,39 mg/ml și 0,078 mg/ml), iar față de tulpinile izolate din cazuri clinice, precum *E. coli* TS1 și *E. coli* TS2, au exercitat acțiune antibacteriană semnificativă SGR, HPF și UM (CMI și CMB 1 de 0,5 mg/ml). Uleiul de monardă cu timochinon a manifestat activitate numai față de *E. coli* TS1.

Este de menționat că sanguiritrina a produs acțiune antimicrobiană față de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 cu CMI de 0,015 mg/ml și CMB de 0,031 mg/ml și nu a manifestat activitate față de tulpina clinică *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 2134, față de care a avut eficiență SGsal și UM (CMI = 0,5 mg/ml).

Sanguiritrina și uleiul de monardă cu timochinon sunt mai active față de tulpina de referință *B. subtilis* ATCC 6633 (CMI și CMB 1 de 0,5 mg/ml) și mai puțin activ este uleiul de monardă fără timochinon (CMI = 0,5 mg/ml). Față de tulpina clinică, precum *B. subtilis* var. 1,2, exercită o acțiune mai înaltă sanguiritrina, cu CMI de 0,062, și mai puțin pronunțată – hiperforina de dietilamoniu, cu CMI de 0,5. Sanguiritrina a manifestat activitate antibacteriană atât față de *B. cereus* ATCC 10702, cât și față de *B. cereus* var. *mucoides* 537.

Au fost efectuate studii ale efectului antimicotic al produselor studiate asupra tulpinii micotice de referință, *C. albicans* ATCC 885-65, și tulpinilor micotice izolate din cazuri clinice, *C. albicans* TS1, TS2, TS3. Astfel, s-a constatat că efect antimicotic pronunțat față de *C. albicans* ATCC 885-65 a manifestat UM și UM cu timoch. și SGsal (CMI și CMB 1 de 0,5 mg/ml). Față de tulpinile clinice ale *C. albicans* TS2, TS3 a exercitat activitate majoră UM (CMI și CMB 1 de 0,5 mg/ml), pe când UM cu timochinon a fost activ numai asupra tulpinii clinice *C. albicans* TS3, iar HPF a manifestat activitate antimicotică numai față de *C. albicans* TS2 cu CMI de 0,25 mg/ml și CMB de 0,5 mg/ml.

Rezumând datele studiului antimicrobian obținute în urma cercetărilor efectuate, putem conchide că hiperforina de dietilamoniu posedă activitate bacteriostatică și bactericidă mai pronunțată asupra *S. aureus*, ceea ce confirmă datele din literatură despre efectul antibacterian mai pronunțat al hiperforinei asupra bacteriilor grampozitive [10].

Sanguiritrina și sanguirisalul exercită efect antibacterian mai pronunțat decât hiperforina de dietilamoniu, fiind active față de *S. aureus*, *E. coli*, iar față de tulpinile de *B. subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. cereus* a manifestat activitate mai semnificativă sanguiritrina. Uleiul volatil de monardă cu și fără timochinon a exercitat activitate pronunțată față de tulpinile clinice și cele de referință de *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis* și *Pseudomonas aeruginosa*. Efect antimicotic mai puternic față de *C. albicans* a manifestat uleiul de monardă fără timochinon și mai puțin semnificativ – cel cu timochinon [7, 9].

Rezultatele testării antimicrobiene a sanguiritrinei (SGR), sanguirisalului (SGsal), hiperforinei de dietilamoniu (HPF) și uleiului volatil de monardă cu sau fără timochinon

Denumirea compusului		<i>E. coli</i> ATCC 25922		<i>S. aureus</i> ATCC 6538-P		<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	
		CMI mg/ml	CMB mg/ml	CMI mg/ml	CMB mg/ml	CMI mg/ml	CMB mg/ml
1.	SGR	0,5	1,0	0,5	1,0	0,5	1,0
2.	HPF	1,0	0,5	0,3125	0,625	1,0	0,5
3.	SGsal	0,5	0,5	0,00195	0,0039	0,00097	0,0156
4.	UM cu timoch.	0,00390 626	0,00781 25	0,0004882 81	0,00097656 3	0,0039062 6	0,0078125
5.	UM	-	-	0,00097	0,00195	0,0625	0,125
Denumirea compusului		<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027		<i>B. subtilis</i> ATCC 6633		<i>B. cereus</i> ATCC 10702	
1.	SGR	0,01562 5	0,03125	0,0002441 41	0,00048828 1	0,0078125	0,015625
2.	HPF	-	-	-	-	-	-
3.	SGsal	-	-	-	-	-	-
4.	UM cu timoch.	0,5	1,0	0,062	0,25	-	-
5.	UM	0,5	-	0,5	-	1,0	-
Denumirea compusului		<i>S. aureus</i> 209 P		<i>B. cereus</i> var. <i>mucooides</i> 537		<i>B. subtilis</i> var. <i>L2</i>	
1.	SGR	0,5	-	0,25	-	0,062	-
2.	HPF	-	-	0,5	1,0	0,5	-
3.	SGsal	-	-	1,0	-	1,0	-
4.	UM cu timoch.	-	-	1,0	-	1,0	-
5.	UM	-	-	1,0	-	1,0	-
Denumirea compusului		<i>P. aeruginosa</i> NCTC 2134		<i>S. aureus</i> N11-209 P		<i>S. aureus</i> TS 1	
1.	SGR	1,0	-	0,25	0,5	1,0	-
2.	HPF	-	-	0,0078	0,0156	0,062	0,125
3.	SGsal	0,5	1,0	0,00012	0,000488	0,0156	0,25
4.	UM cu timoch.	-	-	0,00012	0,0039	0,00195	0,0039
5.	UM	0,5	1,0	0,00012	0,0039	0,0156	0,125
Denumirea compusului		<i>S. aureus</i> TS 2		<i>E. coli</i> TS1		<i>E. coli</i> TS2	
1.	SGR	-	-	0,00097	0,00195	0,0039	0,125
2.	HPF	0,5	-	0,062	0,125	0,0156	0,03125
3.	SGsal	1,0	-	0,5	1,0	0,5	1,0
4.	UM cu timoch.	-	-	0,156	0,625	-	-
5.	UM	-	-	0,0019531 25	0,00390626	0,0078125	0,03125
Denumirea compusului		<i>C. albicans</i> TS 1		<i>C. albicans</i> TS 2		<i>C. albicans</i> TS 3	
1.	SGR	-	-	-	-	-	-
2.	HPF	-	-	0,25	0,5	-	-
3.	SGsal	-	-	-	-	-	-
4.	UM cu timoch.	-	-	-	-	0,0009765 63	0,0019531 25
5.	UM	0,25	0,5	0,03125	0,0625	0,0625	0,25

Notă. CMI – concentrația minimă de inhibiție (mg/ml); CMB – concentrația minimă bactericidă (mg/ml); SGR – sanguiritrina; Sgsal – sanguirisal, UM – ulei de monardă; HPF – hiperforina de dietilamoniu; TS – tulpini sălbatice din izolate clinice.

Discuții

Având în vedere cele menționate anterior, putem concluziona că produsele vegetale studiate (sanguiritrina, sanguirisalul, hiperforina de dietilamoniu și uleiului volatil de monardă cu și fără timochinon) posedă o activitate antimicrobiană sporită, putând fi utilizate în tratamentul diferitor afecțiuni infecțioase. De asemenea, este benefică activitatea antimicrobică asupra *C. albicans*, manifestată îndeosebi de uleiul volatil de monardă. Proprietățile depistate prezintă interes din punctul de vedere al lărgirii arsenalului de preparate antibacteriene și antimicotice cu spectru larg de acțiune.

Precum s-a menționat anterior, se presupune că mecanismul de acțiune antimicrobiană a produselor cercetate este suprimarea nucleazei bacteriene, dereglarea permeabilității pereților celulari, a structurii nucleozilor [16]. Totodată, sunt necesare studii suplimentare pentru a determina mecanismele activității antimicrobiene a produselor vegetale studiate în diverse boli infecțioase, în asociere cu antibiotice de referință. Utilizarea produselor vegetale aparte sau în combinație cu antibioticele ar contribui la creșterea eficienței tratamentului antibacterian, la reducerea antibioretistenței și la diminuarea toxicității și a efectelor adverse ale preparatelor antibacteriene sintetice.

Investigațiile privind activitatea antimicrobiană a sanguiritrinei, sanguirisalului, hiperforinei de dietilamoniu și uleiului volatil de monardă cu și fără timochinon au fost efectuate *in vitro*, utilizând 6 tulpini de referință și 12 tulpini izolate clinic: microorganisme

grampozitive, gramnegative și funghi. Studiile au constatat activități pronunțate antibacteriene și antifungice ale produselor vegetale obținute din materie primă autohtonă.

Concluzii

1. Hipeforina de dietilamoniu posedă activitate bacteriostatică și bactericidă mai pronunțată asupra bacteriilor grampozitive.

2. Sanguiritrina și sanguirisalul exercită efect antibacterian mai pronunțat asupra bacteriilor gramnegative, fiind mai active față de *E. coli*, *B. subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. cereus* decât hiperforina de dietilamoniu.

3. Uleiul volatil de monardă cu sau fără timochinon a demonstrat activitate mai pronunțată față de bacteriile grampozitive și cele gramnegative, precum *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis* și *Pseudomonas aeruginosa*.

4. Efect antimicotic mai semnificativ față de *Candida albicans* a manifestat uleiul volatil de monardă fără timochinon și mai puțin semnificativ – uleiul cu timochinon.

Bibliografie

1. Benea E., Popescu C., Popescu G.A. *Ghidul Angelescu – Terapie antimicrobiană*. Ed. a 3-a. București: Editura Houston NPA, 2012, 312 p. ISBN: 973-86612-2-6.
2. Brabec M.J., Simanek V. *Sanguinarine and chelerythrine: assessment of safety on pigs inninety days feeding experiment*. In: Food Chem. Toxicol., 2004, nr. 42, p. 85–91.
3. Casian A., Casian I. *Obținerea sării dietilamoniu de hiperforină din herba de sunătoare (Hypericum perforatum L.)*. În: Intellectus 2. Revistă de proprietate intelectuală, 2013, nr. 2, p. 95-97.
4. Chaturvedi M.M., Kumar A., Darnay B.G., et al. *Sanguinarine (pseudochelerythrine) is a potent inhibitor of NF- κ B activation, I κ B phosphorylation, and degradation*. In: J. Biol. Chem., 1997, nr. 272, p. 30129–30134.
5. Drșata J., Ulrichova J., Walterova D. *Sanguinarine and chelerythrine as inhibitors of aromatic amino acid decarboxylase*. In: J. Enzym. Inhib., 1996, nr. 10, p. 231–237.
6. European Centre for Disease Prevention and Control, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. *Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-NET)*, Stockholm, ECDC, 2015.
7. Hatem M.E. *Studies on the antimicrobial activity of Nigella sativa seed (Black cummin)*. In: Journal of Ethnopharmacology, 1991, nr. 34, p. 275-278.
8. Khan M.A., M.K. Ashfaq, H.S. Zuberi, A.H. Zuberi. *The in vivo antifungal activity of the aqueous extract from Nigella sativa seed*. In: Phytotherapy Research, 2003, nr. 17, p. 183-186.
9. Morsi N.M. *Antimicrobial effect of crude extracts of Nigella sativa on multiple antibioticresistant bacteria*. In: Acta Microbiologica Polonica, 2000, nr. 49, p. 63-74.
10. Popescu G.A., Pistol A., Șerban R. *Consumul de antibiotice. Rezistența microbiană și infecții nosocomiale în România în 2012*. București, 2015.
11. Randhawa M.A., Al-Ghamdi M.S. *A review of the pharmacotherapeutic effects of Nigella sativa*. In: Pakistan Journal of Medical Research, 2002, nr. 41, p. 77-83.
12. Rawling M.D., Merrifield D.L., Davies S.J. *Preliminary assessment of dietary supplementation of Sangrovit® on red tilapia (Oreochromis niloticus) growth performance and health*. In: Aquaculture, 2009, nr. 294, p. 118–122.
13. Saddiqe Z., Naeem I., Maimoona A. *A review of the antibacterial activity of Hypericum perforatum L.* In: J. Ethnopharmacol., 2010; nr. 131(3), p. 511-521.
14. Saroglou V., Marin P.D., Rancic A., et al. *Composition and antimicrobial activity of the essential oil of six Hypericum species from Serbia*. In: Biochemical Systematics and Ecology, 2007; nr. 35, p. 146-152.
15. Schempp C.M., Petz K., Wittmer A., et al. *Antibacterial activity of hyperforin from St. John's Wort, against multiresistant Staphylococcus aureus and gram positive bacteria*. In: Lancet, 1999; nr. 353, p. 2129.
16. Tolkunova N.N., Cheuva E.N., Bidyuk A.Ya. *Effect of medicinal plant extracts on microorganism development*. In: Pishchevaya Promyshlennost, 2002; nr. 8, p. 70-71.
17. Vichkanova S.A. *Sanguiritrine (Methodological Recommendations to Specialists)* [in Russian]. In: VILAR, Moscow, 2002, p. 1–24.

Corina Scutari, conferențiar universitar,
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-435, +373-68-687-788,
e-mail: corina.scutari@usmf.md

CZU: 615.375:595.78

ARTROPODELE – O SURSĂ BOGATĂ DE MEDICAMENTE

Carolina CATCOV, Ina POGONEA, Victor GHICAVÎI,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Rezumat

Din cele mai vechi timpuri, insectele și produsele derivate din insecte au fost folosite pe larg în vindecarea populației. Aloferonul, un compus antimicrobian produs de larvele de muște, familia Calliphoridae, are proprietăți antivirale și antitumorale. Veninul furnicii roșii, datorită efectului imunomodulator, se utilizează în tratamentul artritei și reumatismului. În condiții de laborator, produsele albinelor de miere au demonstrat o multitudine de proprietăți benefice în diferite patologii. Din insectele de ordinul Lepidoptera, familia Lemantria, la diferite stadii de dezvoltare s-au sintetizat imupurinul, adenoprosinul și entoheptinul, demonstrându-se efectul lor antiinflamator, imunomodulator și hepatoprotector. Așadar, combinarea compușilor derivați din insecte cu tratamentele convenționale poate oferi beneficii suplimentare în eradicarea totală a patologiilor.

Cuvinte-cheie: artropode, entomopreparate, insecte

Summary

Arthropods – a rich source of medicines

Since ancient times, insects and insect-derived products have been widely used in the healing of the population. Aloferon, an antimicrobial compound produced by mold larvae, has an antiviral and antitumoral property. The venom of the red ant, due to the immunomodulatory effect, is used in the treatment of arthritis and rheumatism. Honey bee products demonstrate in laboratory conditions a multitude of beneficial properties in various pathologies. From the Lepidoptera insects, the *Letantria* family, at different stages of development, has been synthesized imupurin, adenoprosin and entoheptin, demonstrating their antiinflammatory, immunomodulatory and hepatoprotective effect. Combining insects with conventional treatments may provide further benefit.

Keywords: arthropods, entomological preparations, insects

Резюме

Членистоногие – богатый источник лекарств

Издавна насекомые и продукты, полученные из насекомых, широко применялись в лечении у многих народов. Противомикробным средством, полученным из личинок мух, является алоферон, который также обладает противовирусными и противоопухолевыми свойствами. Красный муравьиный яд, обусловленный иммуномодулирующим эффектом, используется при лечении артрита и ревматизма. Продукты жизнедеятельности пчел демонстрируют множество полезных свойств при различных патологиях. Из насекомых *Lepidoptera* семейства *Letantria*, на разных стадиях развития, были синтезированы такие препараты как: имупурин, аденопросин и энтохептин, которые оказывают противовоспалительное, иммуномодулирующее и гепатопротекторное действие. Таким образом, продукты, полученные из насекомых, могут обеспечивать дополнительные преимущества при лечении заболеваний.

Ключевые слова: артроподы, энтомологические препараты, насекомые

Introducere

Insectele ocupă toate nișele imaginabile terestre și de apă dulce de pe Pământ. Drept urmare, ele au avut o serie de interacțiuni uluitoare cu alte organisme, ceea ce le-a permis evoluția lor în timp, sintetizând o varietate enormă de compuși pentru a se proteja pe ele însele sau pentru a-i ataca pe alții. [1]. Artropodele reprezintă o sursă bogată și neexplicată de compuși medicamentoși noi [11]. De secole întregi, insectele au fost utilizate pe scară largă în tratamentul maladiilor, totuși, studii entomologice medicale au fost efectuate relativ puține de la apariția revoluționară a antibioticelor. Utilizarea pe larg a antimicrobielenor a limitat domeniul farma-

coentomologic, însă creșterea infecțiilor rezistente la antibiotice a reînnoit interesul în căutarea unor compuși utili noi din natură, cunoscut sub numele de „bioprospecting” [1].

Știința modernă este construită pe baze antice și pe programe de „descoperire a produselor naturale” stabilite de companiile farmaceutice, care ne furnizează medicamente ce ar putea trata cancerul, infecțiile și multe alte afecțiuni. Însă descoperirea medicamentelor din natură este departe de a fi simplă. Este destul de greu să se adune suficiente părți din sursa de materie primă, dar și mai greu este să se izoleze exact compusul chimic medicinal și apoi să se producă în cantități mari [1].

Folosirea, la nivel mondial, în scopuri medicale a insectelor și al altor artropode a fost revizuită de Meyer-Rochow [3], care descrie grupurile majore de insecte, păianjeni, viermi, moluște și discută potențialul lor de furnizori de componente bioactive.

Din numărul mic de insecte investigate, au fost identificați mai mulți compuși activi. De exemplu, aloferonul, un compus antimicrobian produs de larvele de muște, familia *Calliphoridae*, este utilizat ca agent antiviral și antitumoral în Coreea de Sud și Rusia [1]. De asemenea, s-a studiat un compus extras din veninul viespii *Polybia paulista*, care poate distruge celulele canceroase fără a afecta celulele normale [1].

Centipedele nevertebrate din familia *Scolopendra* sunt utilizate în tratamentul tetanosului, convulsiilor și epilepsiei [8]. Veninul furnicilor roșii posedă proprietăți antibacteriene [3], antitumorale [13], anti-îmbătrânire și contribuie la creșterea virilității și fertilității [13].

Apiterapia este utilizarea în scopuri medicale a produselor de albine, cum ar fi mierea, polenul, pâinea de albine, propolisul, jeleul regal și veninul acestor insecte [7]. Produsele de albine au demonstrat în studii de laborator efecte antimicrobiene capabile să distrugă bacteriile rezistente la antibiotic [9], precum și efecte antioxidante, antimutagenice [14], antivirale [12], anestezice, antiinflamatorii și estrogenice [3].

Explorarea corectă a resurselor naturale și cercetarea nemijlocită a artropodelor este o victorie a omului pe parcursul evoluției. Inspirându-ne din arsenalul bogat de compuși activi medicamentoși deja studiați și din efectele farmacologice benefice în diferite patologii, devine indiscutabil faptul că insectele reprezintă o sursă de medicamente noi pentru viitor. Astfel, un domeniu relativ nou în imunofarmacologie sunt *produsele entomologice* – preparate bazate pe sistemul imunitar al insectelor.

Material și metode

Activitatea noastră, în cadrul Catedrei de farmacologie și farmacologie clinică a USMF, este o continuare și o argumentare că natura este un „rezervor” imens de substanțe medicamentoase. Au fost elaborate și studiate preparate entomologice din insecte de ordinul *Lepidoptera*, familia *Lemantria*, la diferite stadii de dezvoltare. Acestea au fost obținute prin tehnologie specială din ouăle, pupele, larvele și insectele mature. Au fost aplicate așa metode de cercetare ca reacția de formare a rozetelor și metoda imunofluorescenței cu anticorpi monoclonali.

În scopul evaluării eficacității tratamentului complex cu preparate entomologice la pacienții cu hepatită cronică virală C, în studiu au fost incluși 15 pacienți cu hepatită cronică virală C cu vârsta cuprinsă între 24 și 60 de ani și cu o durată a maladiei de 4-6 ani.

Eficacitatea preparatelor a fost studiată în baza loturilor experimentale și de control pe animale de laborator (șoricel).

Rezultate și discuții

Preparate entomologice studiate includ întregul spectru de *aminoacizi neesențiali* (acidul asparaginic, serina, acidul glutamic, prolina, cisteina, glicina, alanina, tirozina) și *aminoacizi esențiali* (treonina, valina, metionina, izoleucina, leucina, fenilalanina, histidina, lizina, arginina, triptofanul). Dintre ei menționăm acizii aminici imunoactivi: acidul asparaginic, treonina, serina, asparagina, acidul glutamic, alanina, valina, cisteina, acidul γ -aminobutiric, triptofanul. În afară de proteine, lipide și glucide, componentele insectelor conțin keratină și antioxidanți, care constituie aproximativ 4-5%, în funcție de stadiul de dezvoltare și specia de insectă. Un rol important îl au aminoacizii esențiali și cei *semiesențiali*, în primul rând cisteina, care participă la sinteza glutatationului, și metionina, care se poate transforma în cisteină sau poate stimula procesele de sulfatare prin donarea sulfat-ionului [4, 5].

Faptul că insectele pot produce substanțe ce modulează mecanismele principale ale imunității omului a stat la baza sintezei unor noi preparate din insecte, cu diferite proprietăți farmacodinamice, cum ar fi preparatele entomologice din ouă – **adenoprusinul**, pupe – **imupurinul**, larve – **entoheptinul**, iar insectele mature din ordinul *Lepidoptera* reprezintă combinații de aminoacizi, care și sunt responsabili de efectele preparatelor [2].

Cercetările efectuate au relevat că preparatele entomologice au **acțiune imunotropă** considerabilă, acționând și asupra verigii celulare, și asupra celei umorale, fapt demonstrat în cercetările populațiilor

și subpopulațiilor limfocitare. Astfel, prin reacția de formare a rozetelor efectuată *in vitro* pe sângele a 24 de voluntari sănătoși, s-a demonstrat că preparatele entomologice (imupurin, imuheptin și adenoprosin) au stimulat numărul limfocitelor T/TFS, comparativ cu lotul-martor, indicele de modulare fiind mai mare de 1,2 (acțiune imunostimulatoare). În același timp, s-a micșorat procentul limfocitelor T în grupul-martor [6].

Procentul limfocitelor T sensibile la teofilină (T-supresori) a crescut veridic. În acest caz, indicele de modulare (IM) a constituit $1,66 \pm 0,14$, ceea ce demonstrează acțiunea imunostimulatoare a preparatelor. Procentul limfocitelor B la pacienții examinați a crescut dublu, norma fiind de 5-15%.

Imupurinul a contribuit la reducerea limfocitelor B de la $31,9 \pm 1,29\%$ în proba-martor până la $26,4 \pm 1,73\%$ în cea experimentală. În acest caz, IM a constituit $0,84 \pm 0,05$, ceea ce remarcă o acțiune modulatorie asupra limfocitelor B. În același timp, preparatele entomologice au manifestat o acțiune modulatorie asupra imunității umorale, remarcată prin reducerea nivelului crescut al limfocitelor B [6]. Astfel, experimentele *in vitro* au demonstrat că preparatele entomologice manifestă o **acțiune imunomodulatoare** asupra imunității celulare (majorarea T-helperilor, indicilor imunoreglator și imunomodulator) și umorale (diminuarea sau corecția limfocitelor B).

Comparând datele obținute prin două metode de cercetare (reacția de formare a rozetelor și metoda imunofluorescenței cu anticorpi monoclonali), s-au obținut date convingătoare referitor la acțiunea imunomodulatoare a preparatelor, cel mai puternic fiind imupurinul [6].

A fost supusă evaluării eficacitatea tratamentului complex cu preparate entomologice la pacienții cu hepatită cronică virală C. În studiu s-au aflat 15 pacienți cu hepatită cronică virală C (8 bărbați și 7 femei) cu vârsta cuprinsă între 24 și 60 de ani și cu o durată a maladiei de 4-6 ani (4 ani – 5 pacienți, 5 ani – 5 pacienți, 6 ani – 5 pacienți) [6].

După tratamentul aplicat s-a observat o micșorare a dimensiunilor ficatului și splinei. Activitatea ALAT a fost normală la 5 pacienți și mărită la 10 (până la $2,2 \text{ mmol/h/1}$). După trei luni de terapie, la pacienții cu valori crescute s-a observat o diminuare a activității transaminazei. După tratament, indicii probei cu timol la unii bolnavi s-au micșorat considerabil, dar nu s-au normalizat.

Înainte de tratament, la toți bolnavii aflați în studiu au fost depistate disfuncții imune: deficiență celulară T (12 persoane) și dezechilibru al funcțiilor imunoreglatoare; leucopenie severă ($2,2-2,3 \times 10^9/l$

– la 5 bolnavi); limfocitoză ușoară (8 pacienți); micșorarea numărului de limfocite TFR (9 bolnavi) și de limfocite TFS (8 pacienți); creșterea concentrației IgG (6 bolnavi) și a complexelor imune circulante (8 pacienți) [6].

În urma tratamentului s-a constatat ameliorarea statusului imun la majoritatea bolnavilor, prin majorarea și/sau micșorarea indicilor studiați.

Creșterea numărului de limfocite T totale a avut loc mai ales pe contul subpopulației de celule teofilinrezistente și mai puțin pe contul celor teofilinsensibile. Tratamentul a fost bine suportat. Reacții adverse nu au fost constatate [6].

Studiul efectului **antiinflamator** ne-a demonstrat că substanțele cercetate nu preîntâmpină inflamația, ci gradul ei de manifestare, îndeosebi după 24 și, respectiv, 48 de ore. Cianoza și durerea la acțiunea mecanică la animalele din loturile experimentale nu este atât de manifestă ca în cel de control și chiar în lotul căruia i s-a administrat diclofenac.

Involuția inflamației la șoricelii care au primit preparatele studiate are loc timp de 24-48 de ore de la inducerea inflamației și nu cedează acțiunii antiinflamatorii a diclofenacului (unul dintre cei mai puternici antiinflamatori nesteroidieni) [10].

Analiza rezultatelor obținute ne permite să concluzionăm că preparatele entomologice posedă o activitate antiinflamatorie comparabilă cu alte preparate antiinflamatoare clasice. Analiza comparativă între potențialul antiinflamator al adenoprusinului, entoheptinului, imupurinului și diclofenacului ne denotă că entoheptinul posedă cea mai puternică activitate antiinflamatorie, realizând vindecarea completă în 48 de ore, după care urmează diclofenacul și adenoprusinul (cu o diferență mica față de diclofenac). Imupurinul a manifestat cea mai slabă activitate [10].

Concluzii

1. Este demonstrat faptul că natura înconjurătoare reprezintă un „laborator farmaceutic” indispensabil lumii medicale, ce ne oferă de secole o multitudine de compuși medicamentoși de diferite origini (insecte, gândaci, furnici etc.).

2. Actualmente, pe plan global a crescut interesul față de medicamentele obținute din diverse insecte și din produsele lor (ouă, pupe, larve).

3. Preparatele entomologice au manifestat atât în *in vitro*, cât și *in vivo* diferite proprietăți farmacologice, precum: antiinflamatoare, imunomodulatoare, hepatoprotectoare.

Bibliografie

1. Ababil Wings S.S. *Drugs from bugs: the next blockbuster medicine could be lurking inside an insects*. In: The conversation. Academic rigour, journalistic flair, 2017, January 27.
2. Andrieș L., Olinescu A. *Compendiu de imunologie fundamentală*. Chișinău: Editura „Știința”, 1992, p. 3.
3. Annette Turk. *10 Surprising Uses of Insects in Medicine*. Nursing School Rankings, 2012.
4. Chiu H., Gardner C.R., Dambach D.M. et al. *Role of tumor necrosis factor receptor 1 in hepatocyte proliferation during acetaminophen induced toxicity in mice*. In: Toxicol. Appl. Pharmacol., 2003, Dec. 1; nr. 193 (2)218-227, p. 55.
5. Gao B., Jeong W.I., Tian Z. *Liver: An organ with predominant immunity*. In: Hepatology, 2007, Dec. 31; nr. 47, p. 729-736.
6. Ghicavii V., Pogonea I., Bacinschi N. ș.a. *Optimizarea tratamentului complex al unor deficiențe*. Chișinău, 2011. 31 p.
7. *Insects boost immune system*. BBC. Retrieved 1 April 2016.
8. Meyer-Rochow V.B. *Therapeutic arthropods and other, largely terrestrial, folk-medicinally important invertebrates: a comparative survey and review*. In: Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine, 2017, nr. 13, p. 9.
9. Ratcliffe N.A. et al. *Insect natural products and processes: new treatments for human disease*. In: Insect Biochemistry and Molecular Biology, 2011, nr. 41, p. 747-769.
10. Oșel E., Tutunaru I., Gherman C. ș.a. *Acțiunea antiinflamatoare a preparatelor entomologice*. În: Anale științifice ale USMF „N. Testemițanu”, ediția a IX-a, vol. 1, Chișinău, 2008, p. 207-210.
11. Ramos-Elorduy de Concini J., Pino Moreno J.M. *The utilization of insects in the empirical medicine of ancient Mexicans*. In: Journal of Ethnobiology, 1988, nr. 8(2), p. 195-202.
12. Schnitzler P., Neuner A., Nolkemper S., et al. *Antiviral activity and mode of action of propolis extracts and selected compounds*. In: Phytother. Res., 2010, nr. 24, p. 20-28.
13. Srivastava S.K., Babu N., Pandey H. *Traditional insect bioprospecting – As human food and medicine*. In: Indian Journal of Traditional Knowledge, 2009, nr. 8(4), p. 485-494.
14. Wang X.H., Andrae L., Engeseth N.J. *Antimutagenic effect of various honeys and sugars against Trp-p-1*. In: J. Agric. Food Chem., 2012, nr. 50, p. 6923-6928.

Carolina Catcov, asistent universitar,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-69-307-599,
e-mail: carutacarolina@yahoo.com

CZU: 615.246.2:616.36-002-099-092.9

SISTEMUL ANTIOXIDANT ÎN MIOCARD ÎN HEPATITA TOXICĂ EXPERIMENTALĂ SUB INFLUENȚA ENTEROSORBȚIEI, OXIGENOBAROTERAPIEI ȘI ASOCIERII LOR

*Elena BODRUG, Veaceslav GONCIAR,
Corina SCUTARI,*

Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

În experiențele efectuate pe 130 de șobolani albi, a fost studiat efectul enterosorbției, oxigenobaroterapiei și asocierii lor asupra activității sistemului antioxidant din miocard în hepatita toxică acută indusă de tetraclorura de carbon. Analiza datelor obținute denotă că în hepatita toxică acută survin modificări nesemnificative ale activității sistemului antioxidant în miocard, manifestate prin micșorarea nivelului superoxididismutazei (SOD) și o majorare a catalazei. Cărbunele medicinal și enterosorbantul Medicas E contribuie la restabilirea modificărilor depistate, în special atunci când sunt utilizate în termen de 14 zile. Enterosorbția în asociere cu oxigenobaroterapia măresc activitatea SOD, care este însoțită de modificări inverse în activitatea γ -GTP, catalazei și GR.

Cuvinte-cheie: enterosorbție, oxigenobaroterapie, hepatită toxică, sistem antioxidant

Summary

Antioxidant system in the myocardium in experimental toxic hepatitis under the influence of enterosorption, oxygen-baric therapy and their association

The experiments carried out on 13 white rats focused on study of influence of enterosorption, oxygen-baric therapy and their association upon the intensity of the antioxidant system in the myocardium in acute toxic hepatitis induced by tetrachlormethane. Analysis of the obtained results revealed that acute toxic hepatitis leads to some insignificant disorders of the antioxidant system in the myocardium which manifest by reduction of level of superoxide-dismutase (SOD, and increase of catalase. The medicinal charcoal and Medicas E enterosorbent contribute to restoration of the revealed disturbances, mainly when being used for 14 days. Enterosorption in association with oxygen-baric therapy increase the activity of SOD which is accompanied by indirect changes of, gamma-glutamyl transpeptidase, catalase and glutathione-reductase activity.

Keywords: enterosorption, oxygen-baric therapy, toxic hepatitis, antioxidant system

Резюме

Антиоксидантная система в сердечной мышце при экспериментальном токсическом гепатите под влиянием энтеросорбции, гипербарической оксигенации и их ассоциации

В опытах на 130 белых крысах было изучено влияние энтеросорбции, гипербарической оксигенации и их ком-

бинации на интенсивность антиоксидантной системы в сердечной мышце при остром токсическом гепатите, индуцированном тетрахлоорметаном. В результате анализа полученных данных было установлено, что острый токсический гепатит приводит к несущественным нарушениям антиоксидантной системы в сердечной мышце, которые проявляются снижением уровня супероксиддисмутазы (СОД) и увеличением каталазы. Активированный уголь и энтеросорбент Медикас Е способствуют восстановлению обнаруженных нарушений, в частности, при использовании их в течение 14 дней. Энтеросорбция в сочетании с гипербарической оксигенацией приводят к повышению активности СОД, которая сопровождается непрямыми изменениями активности гамма-глутамилтранспептидазы, каталазы и глутатионредуктазы.

Ключевые слова: энтеросорбция, гипербарическая оксигенация, токсический гепатит, антиоксидантная система

Introducere

Stresul oxidativ reprezintă prezența perturbărilor metabolice produse de radicalii liberi ai oxigenului atât la nivel celular, cât și la nivelul întregului organism, manifestându-se printr-un dezechilibru în sistemele pro- și antioxidant, prin formarea excesivă a radicalilor liberi sau epuizarea capacității antioxidante a organismului. Majoritatea proceselor patologice se caracterizează prin implicarea sistemelor pro- și antioxidant, iar studierea activității acestora este justificată atât pentru elucidarea aspectelor fiziopatologice ale proceselor patologice, cât și pentru implicațiile terapeutice ale unor remedii cu proprietăți antioxidante [1–6].

Stabilizarea echilibrului dintre generarea speciilor reactive ale oxigenului (SRO) și protecția antioxidantă reprezintă factorul crucial în profilaxia unor boli cu evoluție cronică. Antioxidanții inhibă procesele oxidative, neutralizează radicalii liberi. Aceste remedii pot bloca inițierea proceselor oxidative, promovarea lor, precum și ramificarea lanțului de reacții prin care se produc noi radicali liberi (de exemplu, peroxidarea lipidelor din membranele celulare sau a lipoproteinelor).

Există o corelație negativă între conținutul produșilor secundari ai peroxidării lipidelor (POL) și activitatea enzimelor sistemului antioxidant [7]. Dereglarea acestui echilibru conduce la accelerarea reacțiilor de oxidare peroxidică a lipidelor în membranele biologice și reprezintă unul din factorii fundamentali în patogeniza multiplelor stări patologice: hepatotoxicitate, hiperoxie, hipoxie, hiper- și hipotermie, ischemie, inflamații etc. [8].

Enterosorbția, datorită mecanismelor variate de acțiune directă și indirectă, își găsește o utilizare tot

mai largă în practica medicală, inclusiv în tratamentul complex al maladiilor hepatice. Afecțiunile toxice ale ficatului, provocate de xenobiotice (toxice industriale, medicamente etc.), au o pondere considerabilă în maladiile hepatice. Tetraclorura de carbon (CCl_4) 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. În hepatitele toxice, prin administrarea tetraclorurii de carbon, s-a constatat că enterosorbția contribuie la micșorarea considerabilă a produselor intermediare și finale ale peroxidării lipidelor (conjugatilor dienici și dialdehidei malonice), precum și la corecția activității superoxidismutazei, catalazei, glutatiperoxidazei, glutatireductazei, concentrației fosfolipidelor, alfa-tocoferolului, ceruloplasminei, acidului ascorbic și retinolului [8].

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

Așadar, scopul studiului constă în aprecierea influenței enterosorbției, oxigenobaroterapiei și asocierii lor asupra evoluției sistemului antioxidant în miocard în hepatita toxică acută.

Material și metode

Experiențele au fost efectuate pe 130 de șobolani albi, câte 10 în fiecare lot, cu masa corporală 180-220 g. Hepatita toxică a fost modelată prin administrarea tetraclorurii de carbon subcutanat, timp de patru zile, în doza de 0,4 ml/100 g. Enterosorbantii – cărbunele medicinal (CM) și *Medicas E* – s-au folosit în doze a câte 50 mg/100 g, care s-au administrat intragastral, începând cu prima zi, timp de 7 și, respectiv, 14 zile. Animalele au fost divizate în 13 loturi: 1 – martor – 7 zile; 2 – CCl_4 – 7 zile; 3 – CCl_4 – 14 zile; 4 – CCl_4 + cărbune medicinal – 7 zile; 5 – CCl_4 + cărbune medicinal – 14 zile; 6 – CCl_4 + *Medicas E* – 7 zile; 7 – CCl_4 + *Medicas E* – 14 zile; 8 – CCl_4 + OBT (2026 kPa – 60 min.) – 7 ședințe; 9 – CCl_4 + OBT (2026 kPa – 60 min.) – 10 ședințe (14 zile); 10 – CCl_4 + OBT (2026 kPa – 60 min.) 7 ședințe + CM 7 zile; 11 – CCl_4 + OBT (2026 kPa – 60 min.) 10 ședințe + CM 14 zile; 12 – CCl_4 + OBT (2026 kPa – 60 min.) 7 ședințe + *Medicas E* 7 zile; 13 – CCl_4 + OBT (2026 kPa – 60 min.) 10 ședințe + *Medicas E* 14 zile. Șobolanii au fost eutanasiați la a 8-a și a 15-a zi, după care s-a preluat miocardul pentru studii biochimice. Rezultatele investigațiilor au fost supuse analizei statistice, utilizând criteriul *t-Student*.

În miocardul recoltat s-a determinat activitatea următoarelor enzime: superoxidismutaza (SOD), catalaza (CT), gama-glutamiltanspeptidaza (γ -GTP)

și glutatireductaza (GR), folosind metoda imunoenzimatică.

Rezultate și discuții

Analiza literaturii referitoare la acțiunea toxică a tetraclorurii de carbon ne demonstrează că, de rând cu modificările tipice ce survin în ficat ca organ-țintă de acțiune a hepatotoxicului, din cauza stresului oxidativ declanșat se pot produce un șir de perturbări și în alte organe și țesuturi, inclusiv în miocard. Activitatea sistemului antioxidant: superoxidismutazei (SOD), catalazei (CT), gama-glutamiltanspeptidazei (γ -GTP) și glutatireductazei (GR) este redată în tabel. La administrarea dozelor toxice de CCl_4 , la a 8-a zi s-a depistat o majorare neesențială a activității SOD în miocard. La a 14-a zi după utilizarea hepatotoxicului, activitatea SOD a scăzut în lotul-martor de la $11,5 \pm 0,78$ până la $9,8 \pm 0,34$ U/g.prot. ($p < 0,01$).

Activitatea sistemului antioxidant în miocardul șobolanilor cu hepatită toxică acută sub influența enterosorbției, oxigenobaroterapiei (OBT) și asocierii lor

Nr. gr.	Condițiile experienței	SOD, $M \pm m$ u/g.prot.	Gama-GTP, $M \pm m$ u/s.g.prot.	GR, $M \pm m$ $\mu\text{mol/s.g.prot.}$	CT, $M \pm m$ $\mu\text{mol/s.g.prot.}$
1.	Lotul-martor	$11,57 \pm 0,78$	$0,108 \pm 0,01$	$3,72 \pm 0,22$	$1,58 \pm 0,07$
2.	CCl_4 – 7 zile (control)	$11,99 \pm 1,61$	$0,106 \pm 0,004$	$3,95 \pm 0,32$	$2,17 \pm 0,07^*$
3.	CCl_4 – 14 zile	$9,8 \pm 0,34^*$	$0,104 \pm 0,007$	$3,31 \pm 0,2$	$1,21 \pm 0,02^{***}$
4.	CCl_4 + CM – 7 zile	$11,1 \pm 0,78$	$0,091 \pm 0,005$	$2,8 \pm 0,17^{***}$	$1,85 \pm 0,04^{***}$
5.	CCl_4 + CM – 14 zile	$12,95 \pm 0,59^{**}$	$0,112 \pm 0,004^{***}$	$4,55 \pm 0,16^{***}$	$1,41 \pm 0,07^{***}$
6.	CCl_4 + <i>Medicas E</i> – 7 zile	$9,4 \pm 0,67$	$0,1 \pm 0,003$	$3,81 \pm 0,28^{***}$	$1,71 \pm 0,07^{**}$
7.	CCl_4 + <i>Medicas E</i> – 14 zile	$9,85 \pm 0,87^{***}$	$0,103 \pm 0,005$	$3,69 \pm 0,27^{***}$	$1,71 \pm 0,009^{***}$
8.	CCl_4 + OBT – 7 zile	$34,4 \pm 2,1^{***}$	$0,056 \pm 0,005^{***}$	$1,95 \pm 0,14^{***}$	$0,28 \pm 0,03^{***}$
9.	CCl_4 + OBT – 14 zile	$27,5 \pm 2,52^{***}$	$0,056 \pm 0,004^{***}$	$1,93 \pm 0,18^{***}$	$0,34 \pm 0,02^{***}$
10.	CCl_4 + CM + OBT – 7 zile	$36,0 \pm 3,37^{***}$	$0,053 \pm 0,003^{***}$	$1,61 \pm 0,11^{***}$	$0,31 \pm 0,02^{***}$
11.	CCl_4 + CM + OBT – 14 zile	$31,2 \pm 2,11^{***}$	$0,058 \pm 0,004^{***}$	$1,73 \pm 0,45^{***}$	$0,30 \pm 0,02^{***}$
12.	CCl_4 + <i>Medicas E</i> + OBT – 7 zile	$31,6 \pm 2,14^{***}$	$0,048 \pm 0,004^{***}$	$1,49 \pm 0,17^{***}$	$0,27 \pm 0,02^{***}$
13.	CCl_4 + <i>Medicas E</i> + OBT – 14 zile	$25,3 \pm 1,35^{***}$	$0,053 \pm 0,005^{***}$	$1,28 \pm 0,08^{***}$	$0,33 \pm 0,03^{***}$

Notă. * – statistic veridic cu lotul-martor (1); ** – statistic veridic cu CCl_4 după 7 sau 14 zile (2 și 3); *** – statistic veridic cu CCl_4 + preparatul respectiv (4 și 6).

La utilizarea CM timp de 7 zile pe fundalul dozelor toxice de CCl_4 , activitatea SOD nu se modifica. Posibil că aceasta corela cu nivelul normal al HPLi, HPLm și HPLf. În același timp, după două săptămâni de tratament al animalelor cu hepatită toxică acută cu CM, s-a depistat majorarea activității SOD de la $9,8 \pm 0,34$ (în lotul intoxicat cu CCl_4) până la $12,9 \pm 0,59$ U/g.prot. ($p < 0,001$), ceea ce corelează cu reducerea semnificativă a nivelului HPLi. Adsorbantul nou *Medicas E*, utilizat timp de o săptămână, micșora activitatea SOD de la $11,9 \pm 1,61$ (în lotul intoxicat cu CCl_4) până la $9,4 \pm 0,67$ U/g.prot. ($p > 0,05$), iar la administrarea timp de 14 zile, activitatea SOD rămânea la nivelul lotului-martor. Rezultatele relatate denotă că în termenele timpurii ale afecțiunii hepatice toxice are loc o intensificare nesemnificativă a formării hidroperoxidilor, care este contracarată de creșterea relativă a activității SOD. Această corelație nu se manifestă în termenele tardive, deoarece, odată cu normalizarea nivelului hidroperoxidilor, se reduce activitatea enzimei antioxidante. Cărbunii activați modifică activitatea SOD în corelație cu conținutul hidroperoxidilor, îndeosebi al HPLi.

La expunerea zilnică a șobolanilor cu hepatită toxică acută acțiunii oxigenului sub presiune 2026 kPa timp de 60 min. pe parcursul a 7 zile consecutive, s-a constatat o creștere a activității SOD față de lotul-martor de la $11,5 \pm 0,78$ până la $34,4 \pm 2,1$ U/g. prot. Același efect s-a depistat și la efectuarea a 10 ședințe de OBT. În cazul tratamentului complex cu cărbuni activați (CM și *Medicas E*) și oxigen hiperbaric se releva o majorare a activității SOD caracteristice oxigenului sub presiune. E necesar de menționat că la acțiunea oxigenului hiperbaric se constată o corelație între numărul de expuneri, în aspectul creșterii nivelului hidroperoxidilor, îndeosebi al HPLi, și activitatea SOD, fapt ce denotă intensificarea proceselor de peroxidare a lipidelor și a sistemului enzimatic antioxidant.

La modelarea hepatitei toxice acute nu s-au constatat devieri semnificative ale activității γ -GTP la a 8-a și a 15-a zi. La utilizarea CM la animalele cu afecțiune hepatică toxică timp de 7 zile, activitatea γ -GTP s-a micșorat, în U/g.prot. ($p > 0,05$). La administrarea enterosorbantului timp de două săptămâni la șobolanii cu hepatită toxică acută, s-a relevat o normalizare a enzimei studiate. Folosirea adsorbantului nou *Medicas E* pentru tratamentul animalelor intoxicate cu CCl_4 nu s-a soldat cu modificări esențiale ale activității γ -GTP în termenele timpurii și tardiv.

La expunerea zilnică a șobolanilor cu leziune hepatică oxigenului hiperbaric timp de 7 zile, s-a constatat o reducere a activității γ -GTP, în comparație cu lotul-martor, de la $0,108 \pm 0,01$ până la

$0,056 \pm 0,005$ U/g.prot. ($p < 0,001$). Un efect similar s-a depistat și la animalele ce urmau 10 ședințe de OBT. În tratamentul combinat al hepatitei toxice acute cu enterosorbant (CM și *Medicas E*) și oxigen hiperbaric, activitatea γ -GTP era la nivelul tratării doar cu oxigen sub presiune, ceea ce demonstrează prevalarea efectului oxihiperbariei.

Rezultatele obținute ne permit să constatăm că hepatotoxicul nu modifică esențial activitatea γ -GTP, pe când oxigenul hiperbaric o scade semnificativ. Enterosorbția manifestă unele tendințe de reechilibrare a activității enzimei, îndeosebi în termenele tardive ale afecțiunii hepatice, iar asocierea ei cu OBT nu influențează asupra efectului oxihiperbariei.

La acțiunea dozelor toxice de CCl_4 , la a 8-a zi s-a constatat o majorare a conținutului GR de la $3,72 \pm 0,22$ până la $3,95 \pm 0,32$ $\mu\text{mol/s.g.prot.}$ ($p > 0,05$), iar la a 15-a zi – o micșorare de la $3,72 \pm 0,22$ până la $3,31 \pm 0,2$ $\mu\text{mol/s.g.prot.}$ ($p > 0,05$). La administrarea timp de o săptămână a CM animalelor cu hepatită toxică acută, s-a constatat o diminuare a activității GR, în comparație cu lotul-martor și cel intoxicat cu CCl_4 . În același timp, administrarea CM pe durata de 14 zile s-a soldat cu creșterea activității enzimei date de la $3,31 \pm 0,2$ (lotul cu CCl_4 – 14 zile) până la $4,55 \pm 0,16$ $\mu\text{mol/s.g.prot.}$ ($p < 0,05$). Enterosorbantul nou *Medicas E*, în condiții similare (utilizat timp de 7 și 14 zile), a menținut activitatea GR în limitele animalelor din lotul-martor. Rezultatele obținute denotă că atunci când CM manifesta efecte opuse hepatotoxicului, cărbunele activat *Medicas E* normaliza activitatea GR la șobolanii cu afecțiune hepatică toxică.

Utilizarea oxigenului sub presiune, ca agent farmacologic, în tratamentul hepatitei toxice acute s-a soldat cu reducerea esențială a activității GR atât după 7, cât și după 10 ședințe. Asocierea CM cu OBT timp de 7 și, respectiv, 10 zile a determinat o diminuare mai marcată a activității acestei enzime ($p > 0,05$). Un efect similar s-a constatat și la utilizarea enterosorbantului *Medicas E* cu oxigenul hiperbaric timp de una și două săptămâni. Astfel, în condițiile tratamentului asociat al enterosorbției cu OBT predomină efectele oxigenului sub presiune.

La modelarea afecțiunii hepatice toxice s-au remarcat modificări semnificative ale activității catalazei în miocard. Astfel, în fazele timpurii ale hepatitei toxice acute, activitatea enzimei creștea de la $1,58 \pm 0,07$ până la $2,17 \pm 0,07$ $\mu\text{mol/s.g.prot.}$ ($p < 0,001$), pe când în fazele tardive ea se micșora esențial – de la $1,58 \pm 0,07$ până la $1,21 \pm 0,02$ $\mu\text{mol/s.g.prot.}$ ($p < 0,001$). În tratamentul leziunii hepatice cu CM timp de 7 zile s-a constatat o activitate scăzută a catalazei față de lotul cu CCl_4 , dar care era încă ridicată față de lotul-martor. Tratamentul, timp de două

săptămâni, cu CM al animalelor cu hepatită toxică a contribuit la normalizarea nivelului catalazei. La administrarea adsorbantului *Medicas E* timp de 7 zile, activitatea catalazei a scăzut, față de lotul de control, de la $2,17 \pm 0,07$ până la $1,71 \pm 0,07$ $\mu\text{mol/s.g.prot.}$ ($p < 0,001$), iar la utilizarea timp de 14 zile, ea a crescut de la $1,21 \pm 0,02$ până la $1,71 \pm 0,09$ $\mu\text{mol/s.g.prot.}$ ($p < 0,001$). Așadar, enterosorbția manifestă efecte opuse hepatotoxicului asupra activității catalazei.

Oxigenul sub presiune și tratamentul concomitent cu enterosorbanți exercita o influență semnificativă asupra activității catalazei la animalele cu hepatită toxică acută. Astfel, 7 și, respectiv, 10 expuneri ale OBT au contribuit la diminuarea activității catalazei, comparativ cu lotul de control (CCl_4), de la $2,17 \pm 0,07$ până la $0,28 \pm 0,03$ $\mu\text{mol/s.g.prot.}$ și, respectiv, $0,34 \pm 0,02$ $\mu\text{mol/s.g.prot.}$ ($p < 0,001$). La asocierea oxigenului hiperbaric cu CM și *Medicas E*, activitatea catalazei era la nivelul animalelor tratate numai cu OBT. Rezultatele obținute confirmă faptul că enterosorbția, oxigenul sub presiune și asocierea lor înlătură efectele hepatotoxicului.

Cercetările experimentale efectuate demonstrează că în miocard survin modificări importante, determinate de intensificarea POL, cu implicarea sistemului antioxidant enzimatic. Aceste perturbări sunt mai semnificative în termenele timpurii ale acțiunii hepatotoxicului, iar în termenele tardive sunt parțial anihilate prin includerea mecanismelor de protecție. Enterosorbția contribuie, în mare parte, la corectarea manifestărilor stresului oxidativ, îndeosebi la utilizarea pe parcursul a două săptămâni. Oxigenul sub presiune induce formarea hidroperoxidilor și crește activitatea unor enzime antioxidante, iar în asociere cu enterosorbția predomină efectele lui.

Concluzii

În hepatita toxică acută indusă de CCl_4 survin modificări ne semnificative ale activității sistemului antioxidant în miocard, manifestate prin micșorarea nivelului SOD și majorarea catalazei. Cărbunele medicinal și enterosorbantul *Medicas E* nu influențează semnificativ enzimele sistemului antioxidant la utilizarea timp de 7 zile, dar pot contribui la reglarea perturbărilor depistate, îndeosebi la utilizarea timp de 14 zile. Enterosorbția în asociere cu oxigenoterapia măresc activitatea SOD însoțite cu modificări inverse în activitatea γ -GTP, catalazei și GR.

Bibliografie

- Akindede A.J. et al. *Hepatoprotective and in vivo antioxidant effects of Byrsocarpus coccineus Scum. And Thonn. (Connaraceae).* In: J. Ethnopharmacol., 2010, May 4; nr. 129 (1), p. 46-52. Epub 2010 Feb. 26.
- Cemek M. et al. *Protective potential of Royal Jelly against carbon tetrachloride induced-toxicity and changes in the serum sialic acid levels.* In: Food Chem. Toxicol., 2010, Jul. 15.
- Lee M.K., Kim S.H., Yang H., et al. *Asiatic acid derivatives protect primary cultures of rat hepatocytes against carbon tetrachloride-induced injury via the cellular antioxidant system.* In: Nat. Prod. Commun., 2009, Jun., nr. 4(6), p. 765-768.
- Login C.C. *Implicațiile stresului oxidativ în mecanismele patogenetice ale hepatopatiilor toxice experimentale.* 2009.
- Nogueira C.W., Borges L.P., Souza A.C. *Oral administration of diphenyl diselenide potentiates hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride in rats.* In: J. Appl. Toxicol., 2009, Mar., nr. 29 (2), p.156-164.
- Uzma N., Kumar B.S., Priyadarsini K.I. *Hepatoprotective, Immunomodulatory and Anti-inflammatory Activities of Selenocystine in Exoperimental Liver Ingury of Rats.* In: Biol. Trace Elem. Res., 2010, Aug. 25.
- Корда М.М. *Антиоксидантный статус организма при остром токсическом поражении печени и его коррекция энтеросорбцией и антиоксидантами.* Автореферат диссертации канд. мед. наук, Львов, 1991, 19 с.
- Мурзаахмедова К.Т. и др. *Влияние иммуномодулина и соединений фитина на показатели перекисного окисления липидов при экспериментальном токсическом гепатите.* В: Сибирский медицинский журнал, 2009, № 5, с. 122-124.

Elena Bodrug, conferențiar universitar,
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-448, +373-69-236-534,
e-mail: elena.bodrug@usmf.md

■ CZU: 615.322:582.675.5

PROPRIETĂȚILE FARMACOLOGICE ALE ALCALOIZILOR DIN ROSTOPASCĂ

Rodica PEREDELUCU, Veaceslav GONCIAR,
Corina SCUTARI, Vasile CAZACU,
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Rezumat

În *Chelidonium majus L.* s-au izolat circa 70 de compuși și 24 de macro- și microelemente: alcaloizi, flavonoizi, saponine, vitamine, minerale, acizi aromatici și alifatici, fitosteroli, alcoolii etc. O atenție aparte necesită alcaloizii izochinolinci: berberina, protoberberina, coptizina, dihidrocoptizina, 8-oxicoptizina, stilopina, corisamina, canadina. Extractele din rostopască au fost utilizate din cele mai vechi timpuri pentru tratamentul mai multor maladii, datorită unei game largi de

proprietăți: antimicrobiană, antiinflamatoare, imunomodulatoare, antioxidantă, hepatoprotectoare, antitumorală, cardioprotectoare, spasmolitică, hipoglicemiantă, hipolipemiantă.

Cuvinte-cheie: rostopască, alcaloizi, proprietăți farmacologice, hepatoprotector, coptizina

Summary

Pharmacological properties of alkaloids from *Chelidonium majus*

In the composition of *Chelidonium majus* were isolated about 70 compounds and 24 macro- and microelements: alkaloids, flavonoids, saponins, vitamins, minerals, aromatic and aliphatic acids, phytosterols, alcohols etc. To mention the isoquinoline alkaloids that contain berberine, protoberberine, coptisine, dihydrocoptisine, 8-oxicoptisine, stilopine, corisamine, canadine. The extract of Buttock has been used since ancient times for the treatment of many diseases due to a wide range of properties: antimicrobial, anti-inflammatory, immunomodulatory, antioxidant, hepatoprotective, antitumoral, cardioprotective, spasmolytic, hypoglycemic, hypolipidemic.

Keywords: *Chelidonium majus*, alkaloids, pharmacological properties, hepatoprotector, coptisin

Резюме

Фармакологические свойства алкалоидов чистотела

В *Chelidonium majus* были выделены около 70 соединений и 24 макро- и микроэлемента: алкалоиды, флавоноиды, сапонины, витамины, минералы, ароматические и алифатические кислоты, фитостеролы, спирты и т.д. Отдельное внимание привлекают изохинолиновые алкалоиды: берберин, протеберберин, коптизин, дигидрокоптизин, 8-оксикоптизин, стилопин, коризамин, канадин. Экстракты чистотела использовались с древних времен для лечения многих заболеваний из-за широкого спектра свойств: противомикробного, противовоспалительного, антиоксидантного, иммуномодулирующего, гепатопротекторного, противоопухолевого, кардиопротекторного, спазмолитического, гипогликемического, гиполлипидемического.

Ключевые слова: чистотел, алкалоиды, фармакологические свойства, гепатопротекторный, коптизин

Introducere

Se știe că în rostopască se conțin peste 70 de compuși și 24 de macro- și microelemente, dintre care: alcaloizi, flavonoizi, saponine, vitamine, minerale, acizi aromatici și alifatici, fitosteroli, alcoolii etc. Prezintă interes alcaloizii izochinolinici, care constituie 0,27-2,25% în părțile aeriene și 3-4% în rădăcini; de importanță majoră se consideră alcaloizii protoberberinici: berberina, protoberberina, dihidrocoptizina, 8-oxicoptizina, coptizina, stilopina, corisamina,

canadina. În sucul părților aeriene de rostopască se conțin de la 0,1% până la 1,3% alcaloizi, peste 20 de derivați, inclusiv de benzofenantridină, importanți în raport cantitativ fiind homochelidonina, sangvinarina, chelidonina, coptizina, chelitrina, berberina, alocriptopina, protopina, stilopina, oxisangvinarina, chelirubina, canadina [9, 18, 29].

Rostopasca este utilizată pe larg din Antichitate ca o plantă cu efecte variate asupra organismului: antimicrobian [6, 7, 14, 15]; antiinflamator [3, 6, 14, 15, 21]; antioxidant [6, 12, 14, 21, 25]; hepatoprotector [6, 7, 9, 18, 24]; antidiareic [6, 14]; antihipertensiv [6, 15]; cardioprotector [27]; antitumoral [6, 14, 15]; hipoglicemiant [6, 7, 14, 15, 17, 21]; hipolipemiant și antiaterosclerotic [1, 6, 7, 8, 14, 17, 21, 22]. Alcaloizii din rostopască sunt derivați benzil tetrahidroizochinolinici, dar conțin grupe de substituție variate în poziții-cheie, posedă afinitate și varietate în activitatea farmacologică.

Conform structurii chimice, berberina și coptizina posedă câte o grupare metilendioxi în pozițiile C2 și C3, diferită de alți alcaloizi; coptizina conține grupe metilendioxi și în pozițiile C9 și C10, pe când la berberină se determină grupa metoxil. S-a constatat o creștere a activității antibacteriene și antifungice a alcaloizilor la substituția grupărilor metilendioxi, iar odată cu substituția acestor grupe cu cele metoxil s-a majorat și toxicitatea [16]. Prezența grupei metilendioxi contribuie la generarea glutationului redus (GSH) în mitocondriile hepatocitelor, având efect benefic în steatoza hepatică [7].

Proprietățile hepatotrope

Acțiunea hepatoprotectoare a *Chelidonium majus* a fost demonstrată pentru chelidonină, berberină, protopină. S-a stabilit acțiunea benefică asupra funcțiilor ficatului și ale derivaților izochinolinici cu efect antioxidant, coleretic, antiinflamator și imunomodulator (coptizina, berberina, protopina, chelitrina, sanguinarina, acidul chelidonic). Studiile preclinice au demonstrat că extractul din rostopască nu lezează în condiții intacte funcțiile ficatului, pe când extractul și alcaloizii pot preveni leziunile hepatice induse de tetraclorura de carbon (CCl₄), paracetamol prin reducerea activității enzimelor (AIAT, AsAT, FA) și a nivelului bilirubinei.

Prezintă interes major efectul antioxidant, întrucât în afecțiunile hepatice este demonstrată acțiunea nefastă a stresului oxidativ asupra hepatocitelor. Efect antioxidant mai pronunțat s-a înregistrat la extractul din rostopască cu un arsenal bogat de alcaloizi, fiind generat de captarea radicalilor liberi (hidroxil, peroxil, hipoclorid), anionilor (superoxid, singlet), precum și prin creșterea activității enzimelor

antioxidante (catalaza, Mn superoxid dismutaza – Mn SOD) [9, 10, 18, 20, 24].

Conform lui Y.R. Hu et al. [12], acțiunea hepatoprotectoare poate fi determinată de efectul antioxidant al coptizinei în concentrații de 0,8 și 10 mkg/ml, de micșorarea producerii de specii reactive ale oxigenului, inhibarea peroxidării lipidelor, creșterea sintezei de glutatation și activitatea enzimelor antioxidante (superoxid dismutazei – SOD, glutatation peroxidazei – GP).

M. Gîlca și coaut. [9] au demonstrat, în studii experimentale, că extractul etanolic manifestă efect hepatoprotector prin reducerea numărului de hepatocite necrotizate, modificărilor fibrotice, activității transaminazelor și nivelului bilirubinei în hepatita toxică (HT) indusă prin CCl₄.

În cadrul HT induse prin CCl₄ la șobolani, extractul din rostopască în dozele de 400, 600 și 800 mg/kg a produs efecte hepatoprotectoare prin reducerea activității ALAT, AsAT și prin creșterea activității SOD, la baza cărora stau proprietățile antioxidante ale extractului [24]. În dozele de 12,5, 62,5 și 125 mg/kg administrate intragastral de două ori pe săptămână timp de trei săptămâni, scădea evident acțiunea hepatotoxică a CCl₄ prin reducerea activității alanin aminotransferazei (ALAT), aspartat aminotransferazei (AsAT), fosfatazei alcaline (FA), lactat dehidrogenazei (LDH) și nivelului bilirubinei. În același timp, s-a restabilit nivelul colesterolului, micșorat inițial de acțiunea hepatotoxicului. Histologic s-a determinat diminuarea numărului hepatocitelor necrotice [29].

Conform *Monografiilor OMS* [29], studiile pe ficat izolat perfuzat au demonstrat că extractul alcoolic din rostopască cu un conținut de 1,6% alcaloizi a crescut de două ori eliminarea bilei. Coptizina a redus leziunea hepatică indusă la șoareci de lipopolizaharide și D-galactozamină (LPS/D-GalN) la administrarea preventivă timp de șapte zile, prin scăderea activității ALAT și AsAT, creșterea valorilor hepatice ale GSH și SOD și menținerea intactă a structurii morfofuncționale a hepatocitelor. Studiile *in vitro* au arătat că utilizarea coptizinei a indus apoptoza celulelor HepG2, demonstrând un efect protector important asupra leziunilor hepatice [4, 7, 13].

Extractul etanolic din *Chelidonium majus* a diminuat acumularea lipidelor, dezvoltarea necrozei celulare și a condus la absența fibrozei, demonstrând capacitatea de a reduce hepatotoxicitatea generată de CCl₄ [11, 13, 17, 28].

Sub formă de produs homeopatic, tinctura de *Chelidonium majus* este eficientă *in vivo* la șoareci și *in vitro* în culturi de hepatocite în hepatotoxicitatea, indusă de cadmiu, în celulele HepG2 și în modelele hepatocitelor primare de șobolan, cu un efect asemă-

nător cu *Silybum marianum*. Mecanismele care stau la baza activității hepatoprotectoare au fost asociate cu reducerea stresului oxidativ (inhibarea peroxidării lipidelor, acumulării speciilor intracelulare reactive de oxigen, majorarea nivelului GSH), precum și cu diminuarea simptomelor apoptozei (fragmentarea nucleului, eliberarea citocromului C, activarea caspazei 3). S-a constatat ameliorarea tabloului histopatologic al ficatului, restabilirea activității ALAT, AsAT și FA la nivelele animalelor intacte prin atenuarea stresului oxidativ (diminuarea peroxidării lipidelor), ameliorarea stării antioxidante (majorarea activității GSH, SOD și catalazei) și a markerilor de necroză a celulelor și inflamației (nivelul scăzut al proteinei TNF-α, IL-6, NFκB, p65, cas-3, iNOS) [17, 22, 48].

Un șir de studii clinice cu produse ce conțin extract de *Chelidonium majus* la pacienții cu afecțiuni biliare (colecistită, colangită/colecistită, sindrom postcolecistectomie, HT alcoolică) au raportat despre o ameliorare semnificativă a parametrilor clinici, instrumentali și de laborator (bilirubină, transaminaze, tabloul sângelui) [9, 18, 28].

Proprietățile antiinflamatoare

Coptidis chinensis se utilizează din cele mai vechi timpuri în tratamentul afecțiunilor inflamatoare. Datele experimentale denotă că coptizina a inhibat substanțial formarea de monoxid de azot (MO) prin deprimarea expresiei nitroxid sintezei inductibile în macrofagele stimulate prin lipopolizaharide. La șobolanii cu ischemie și reperfuție miocardică, coptizina a atenuat producerea de citokine proinflamatoare (IL-1 beta, IL-6, TNF-alfa) în miocard și suprimarea căii Rho/Rock [3, 23].

În esofagita de reflux la șobolani, alcaloizii din *Rhizoma Coptidis*, inclusiv coptizina, au exercitat acțiune antiinflamatoare prin suprimarea activității factorului nuclear (NF-κB) și creșterea activității enzimelor oxidative [14].

În studiile *in vitro*, extractul din rostopască, în concentrație de 0,68% alcaloizi, a diminuat activitatea 5-lipooxygenazei, iar sangvinarina și cheleretrina au inhibat și activitatea 12-lipooxygenazei [5, 17, 29].

S-a constatat că extractul metanolic din *Chelidonium majus* inhibă progresarea artritei induse de colagen la șoricea, determinată de scăderea producerii TNF-alfa, IL-6, INF-gama, B-celule și majorarea raportului CD4+CD25+ T-celule reglatoare; s-a diminuat nivelul imunoglobulinelor G și M [9, 18].

Obezitatea, prin consumul de grăsimi și calorii, se asociază cu un grad înalt de inflamație. La animalele cu dietă bogată în grăsimi și colesterol au intervenit modificări semnificative în greutatea

corporală, în nivelul lipidelor plasmatic, colesterolului total, trigliceridelor, lipoproteinelor de densitate mică, lipoproteinelor de densitate foarte mică, ApoB și în conținutul citokinelor proinflamatoare TNF- α , IL-6 și lipopolizaharide (LPS). Sub acțiunea coptizinei în volum de 60-700 mg/l s-a majorat – dependent de doză – nivelul *Enterobacter cloacae*, responsabil de inducerea obezității și rezistenței la insulină. Coptizina a manifestat efect benefic prin reducerea conținutului de lipopolizaharide în inflamație, a suprimat tolreceptorii (TLR-4) în țesutul adipos visceral și a redus expresia CD14 în ficatul animalelor. Aceste date ne sugerează posibilitatea utilizării coptizinei în prevenirea bolilor metabolice, asociate cu supraponderabilitate prin calea de semnalizare mediată de LPS/TLR-4 [5, 13, 17].

Coptizina poate avea efecte benefice în terapia aterosclerozei prin reducerea inflamației generate de obezitate și stresul oxidativ, datorită acțiunii hipolipidemiante și antiinflamatoare. S-a constatat că tratamentul cu coptizină a scăzut nivelul seric al parametrilor metabolismului lipidic (colesterolului total, trigliceridelor și colesterolului lipoproteinelor cu densitate mică) și al mediatorilor inflamației (IL-6, IL-1 β și TNF- α), precum și conținutul ARNm al NF- κ Bp65, VCAM-1, ICAM-1, IL-6, IL-1 β în aortă și ficat. Sub influența coptizinei s-a redus evident placa aterosclerotică, datorită efectului antiinflamator și hipolipidemiante, realizat prin activarea inhibitorilor de căilii de semnalizare MAPK și a translocării nucleare NF- κ B [8, 9, 12, 25].

Deoarece coptizina prezintă interes major pentru terapia afecțiunilor inflamatorii, au fost cercetate proprietățile antiinflamatoare ale bazei libere de coptizină (8-hidroxi-7,8-dihidrocoptizină) prin edemul urechii indus de xilen. S-a ameliorat permeabilitatea vasculară indusă de acidul acetic și a scăzut edemul labei indus de caragenan. Alcaloidul a suprimat evident producerea de interleukină-1 beta (IL-1 β), interleukină-6 (IL-6), prostaglandină E2 (PGE2) și factorul de necroză tumorală (TNF- α) după tratamentul cu caragenan. Coptizina previne eficient inflamația prin inhibarea căilii NF- κ B și protein kinazei activate de mitogen (MAPK), inhibă MAPK prin blocarea fosforilării p-p38 (fosfo-p38 protein kinazelor activate) și p-JNK (kinaza fosfo-c-jun N-terminală) [3, 18, 23].

Fracția alcaloizilor din *Chelidonium majus* a avut efect pozitiv asupra edemului lăbuței de șobolan indus de caragenan. Extractele cu conținut preponderent de coptizină au fost eficiente în testul cu plăci fierbinți, demonstrând proprietăți antinociceptive datorită acțiunii supramedulare [28].

La șoareci cu dermatită atopică indusă de DNCB (1-cloro-2,4-dinitrobenzen), extractul hidroetanolic din părți aeriene de *Chelidonium majus* în doze de 200 mg și 400 mg/kg scădea pruritul și leziunea pielii, atenua nivelele serice ale IL-4 și TNF- α , normaliza conținutul IgE [28].

Extractul metanol-hidric din rostopască, în doze enterale de 40 și 400 mg/kg, la șoarecii cu artrită indusă de colagen a inhibat progresarea afectării articulațiilor și migrarea celulelor în ganglionii limfatici, splină, timus și lichidul sinovial, un efect marcat înregistrându-se în ganglionii limfatici și articulații. Totodată, s-a produs o scădere neînsemnată a celulelor CD4+, CD8+ și CD3e+, dar o scădere marcată a celulelor B CD19+. De asemenea, a crescut semnificativ numărul celulelor T CD4+, CD25+ de reglementare, ceea ce presupune antrenarea răspunsului adaptiv imun pentru înlăturarea sau echilibrarea proceselor inflamatorii exagerate. După administrarea extractului în doza de 400 mg/kg, s-a înregistrat supresiunea mediatorilor inflamatorii (IL-6, TNF α , IFN γ), precum și un nivel scăzut al Ig G și Ig M [28].

Proprietățile imunotrope

In vitro, pe macrofage de șoricea, a fost demonstrată capacitatea alcaloizilor din *Chelidonium majus*, inclusiv a coptizinei, de a spori activitatea macrofagelor peritoneale prin modificarea conformațională a proteinelor membranare și a îmbunătăți activitatea respiratorie și fagocitară a macrofagelor [9, 18, 27]. Tinctura din *Chelidonium majus* clinic a influențat benefic rezistența nespecifică, imunitatea umorală și celulară și a diminuat numărul de recurențe ale tonsilitei la copii [9].

Sub influența *Rhizoma Coptidis* poate crește imunitatea prin activarea celulelor MOLT-4 și a celulelor T helper de tip I, crescând producția de citokine T de tip T helper, inclusiv IFN- γ , IL-1 β , IL-2 și IL-6, și prin activarea căilii de semnalizare ale protein kinazei activate de mitogen [16, 18, 27].

Proprietățile antioxidante

Cercetările *in vitro* au demonstrat capacitatea extractului din *Chelidonium majus* de a manifesta activitate antioxidantă, determinată de totalul de alcaloizi. După administrarea perorală a extractului din diferite părți ale plantei, a avut loc captarea radicalilor liberi (hidroxil, peroxil), anionilor hipoclorit și superoxid, oxigenului singlet și peroxidului de hidrogen prin activarea factorului de transcripție, cu îmbunătățirea activității enzimelor antioxidante majore – catalaza și MnSOD [18]. După administrarea extractului din rădăcini de rostopască *in vitro* a crescut capacitatea de a capta mai eficace peroxinitritul

(ONOO⁻), comparativ cu predecesorii săi: oxidul nitric (NO) și anionul superoxid. Extractul nominalizat, în doze de 50 și 100 mg/kg/zi timp de 30 de zile, *in vivo* a inhibat mai accentuat provocarea de ONOO⁻, decât NO și anionul superoxid, sugerându-se că are loc captarea directă a ONOO⁻. În același timp, extractul a îmbunătățit activitatea enzimelor antioxidante – SOD, catalazei, GP.

Conform rezultatelor obținute în urma analizei fracțiilor extractului, cea mai activă în neutralizarea peroxinitritului a fost fracția alcaloizilor berberină, palmatină și coptizină [25]. Atât extractul din *Rhizoma Coptidis*, cât și alcaloizii puri – berberina, palmatina, jatrorrhizina, epiberberina, coptizina și groenlandicina – au dovedit proprietăți antioxidante prin inhibarea ONOO⁻ și a speciilor reactive ale oxigenului la șobolani [12, 25, 27].

Studiile *in vitro* au arătat că extractul din rostopască și alcaloizii fracționați au inhibat puternic glutation-S-transferaza, acetilcolinesteraza și mai puțin carboxilesteraza, lucru confirmat și *in vivo* prin cercetarea efectului insecticid al alcaloizilor, soldat cu dispariția larvelor de *Lymantria*, datorită afectării activității și transcripției ARNm a enzimelor detoxifiante și de protecție [29].

Coptizina administrată în doza de 10 μg/ml a redus formarea speciilor reactive ale oxigenului, peroxidarea lipidelor și decesul celular în stresul oxidativ experimental; în doza de 0,8 μg/ml a micșorat nivelul speciilor reactive ale oxigenului, a sporit conținutul GSH, activitatea SOD și GP. Conform lui Y.R. Hu et al. [12], coptizina mărește nivelul enzimelor antioxidante de faza II NADPH chinon oxidaza 1 prin activarea căilor factorului 2 asociat cu factorul nuclear, proteinkinazei B și jun kinazei terminale. O.J. Kwon et al. [14] au demonstrat, pe model de esofagită de reflux, că alcaloizii din rostopască, inclusiv coptizina, au redus stresul oxidativ prin scăderea formării speciilor reactive ale oxigenului și creșterea activității enzimelor antioxidante.

La șobolanii cu diabet experimental indus prin streptozocină, conform datelor experimentale obținute de G. Chen et al., J.C. Li et al. [2, 14], *Rhizoma Coptidis* a favorizat inhibarea stresului oxidativ prin micșorarea expresiei monoxidului de azot și a dialdehidei malonice și prin sporirea expresiei SOD și GP, cu creșterea importantă a activității SOD și a conținutului de glutation, diminuarea nivelului speciilor reactive de oxigen.

K.B. Kwon et al. (2005) [14] au demonstrat că extractul din *Chelidonium majus* posedă efect antioxidant prin reglarea subgrupului de proteine FOXO3a, implicate în controlul ciclului celular, apoptoză, refacerea ADN și detoxificarea speciilor reactive ale oxigenului prin reglarea genelor. De asemenea,

au constatat că extractul din *Chelidonium majus* crește activitatea FOXO3a prin diverse mecanisme responsabile de neutralizarea speciilor reactive ale oxigenului, cum ar fi: fosforilarea, acetilarea, amplificarea activității translaționale a genelor enzimelor antioxidante.

Sub influența *Rhizoma Coptidis* s-a modelat efectul neuroprotector împotriva stresului oxidativ în celulele neuroblastomului uman și în modelele de boală Parkinson; extractele metanolice și hidrice au manifestat acțiune inhibitoare asupra acetilcolinesterazei în concentrații de 0,031 μg/ml și, respectiv, 2,5 μg/ml. Experimental, s-a demonstrat efectul analgezic al extractului etanolic de 70% din *Rhizoma Coptidis*, prin inhibarea eliberării serotoninei și a exprimării colecistokininelor în colonul distal de șobolan [26]. Terapia cu extract apos din *Rhizoma Coptidis* a redus nivelul dialdehidei malonice și a crescut activitatea SOD în piele și ser la șobolanii cu leziuni cutanate induse de radiații [3, 18, 27].

Concluzii

1. Extractele și alcaloizii din *Chelidonium majus* exercită acțiune hepatoprotectoare prin: scăderea producerii speciilor reactive ale oxigenului; inhibarea peroxidării lipidelor; creșterea sintezei de glutation și a activității enzimelor antioxidante; diminuarea procesului inflamator prin micșorarea producerii citokinelor proinflamatorii; corecția dereglărilor metabolismului lipidic.

2. Acțiunea antiinflamatoare a extractului din *Chelidonium majus* și a alcaloizilor constituenți, inclusiv a coptizinei, se poate realiza prin: atenuarea producerii de prostaglandine și citokine proinflamatoare (PGE₂, IL-1 beta, IL-6, TNF-alfa); inhibarea căii lipooxigenazice a acidului arahidonic; suprimarea activității factorului nuclear (NF-kB) și a căilor de semnalizare prin factorul nuclear; modularea imunității umorale și celei celulare; activitatea antioxidantă.

3. Acțiunea antioxidantă a coptizinei, posibil, este determinată de: captarea radicalilor liberi ai oxigenului și azotului; intensificarea activității și expresiei enzimelor antioxidante; reglarea factorilor de transcripție responsabili de neutralizarea stresului oxidativ; refacerea rezervelor cu substraturi antioxidante.

Bibliografie

1. Cao Y. et al. *Hypocholesterolemia of Rhizoma Coptidis alkaloids is related to the bile acid by up-regulated CYP7A1 in hyperlipidemic rats*. In: *Phytomedicine*, 2012, Jun 15, nr. 19(8-9), p. 686-692.
2. Chen G. et al. *Jia-Wei-Jiao-Tai-Wan ameliorates type 2 diabetes by improving β cell function and reducing insulin resistance in diabetic rats*. In: *BMC Complement. Altern. Med.*, 2017, Nov. 29, nr. 17(1), p. 507.

3. Chen HB et al. *Anti-inflammatory activity of coptisine free base in mice through inhibition of NF- κ B and MAPK signaling pathways*. In: Eur. J. Pharmacol., 2017, Sep. 15, nr. 811, p. 222-231.
4. Chen HY et al. *Cytotoxicity and antihyperglycemic effect of minor constituents from Rhizoma Coptis in HepG2 cells*. In: Fitoterapia, 2012, Jan., nr. 83(1), p. 67-73.
5. Choi J.S. et al. *Coptis chinensis alkaloids exert anti-adipogenic activity on 3T3-L1 adipocytes by downregulating C/EBP- α and PPAR- γ* . In: Fitoterapia, 2014, Oct., nr. 98, p. 199-208.
6. Cui H.M. et al. *Poor permeability and absorption affect the activity of four alkaloids from Coptis*. In: Mol. Med. Rep., 2015, Nov., nr. 12(5), p. 7160-7168.
7. Fan H. et al. *In Vitro Screening for Antihepatic Steatosis Active Components within Coptidis Rhizoma Alkaloids Extract Using Liver Cell Extraction with HPLC Analysis and a Free Fatty Acid-Induced Hepatic Steatosis HepG2 Cell Assay*. In: Evid. Based Complement. Alternat. Med., 2013: 459390.
8. Feng M. et al. *The protective effect of coptisine on experimental atherosclerosis ApoE^{-/-} mice is mediated by MAPK/NF- κ B-dependent pathway*. In: Biomed. Pharmacother., 2017, Sep., nr. 93, p. 721-729.
9. Gilca M. et al. *Chelidonium majus – an integrative review: traditional knowledge versus modern findings*. In: Forsch Komplementmed., 2010, Oct., nr. 17(5), p. 241-248.
10. Han Y.L. et al. *In vitro inhibition of Huanglian [Rhizoma coptidis (L.)] and its six active alkaloids on six cytochrome P450 isoforms in human liver microsomes*. In: Phytother. Res., 2011, Nov., nr. 25(11), p. 1660-1665.
11. He K. et al. *Hypolipidemic Effects of Alkaloids from Rhizoma Coptidis in Diet-Induced Hyperlipidemic Hamsters*. In: Planta Med., 2016, May, nr. 82(8), p. 690-697
12. Hu Y.R. *Activation of Akt and JNK/Nrf2/NQO1 pathway contributes to the protective effect of coptisine against AAPH-induced oxidative stress*. In: Biomed. Pharmacother., 2017, Jan., nr. 85, p. 313-322.
13. Kou S. et al. *Synergetic cholesterol-lowering effects of main alkaloids from Rhizoma Coptidis in HepG2 cells and hypercholesterolemia hamsters*. In: Life Sci., 2016, Apr. 15, nr. 151, p. 50-60.
14. Kwon O.J. et al. *Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Rhei Rhizoma and Coptidis Rhizoma Mixture on Reflux Esophagitis in Rats*. In: Evid. Based Complement. Alternat. Med., 2016: 2052180.
15. Li Y. et al. *Comparative Metabolism Study of Five Protoberberine Alkaloids in Liver Microsomes from Rat, Rhesus Monkey, and Human*. In: Planta Med., 2017, Nov., nr. 83(16), p. 1281-1288.
16. Ma B.L., Ma Y.M. *Pharmacokinetic properties, potential herb-drug interactions and acute toxicity of oral Rhizoma coptidis alkaloids*. In: Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., 2013, Jan., nr. 9(1), p. 51-61.
17. Ma H. et al. *Antihyperglycemia and Antihyperlipidemia Effect of Protoberberine Alkaloids From Rhizoma Coptidis in HepG2 Cell and Diabetic KK-Ay Mice*. In: Drug Dev. Res., 2016, Jun., nr. 77(4), p. 163-170.
18. Maji A.L., Pratim B. *Chelidonium majus L. (Greater celandine) – A Review on its Phytochemical and therapeutic Proprieties*. In: International journal of Herbal medicine, 2015, nr. 3(1), p. 10-27.
19. Qu Q. et al. *Inhibitory effects of phytochemicals on metabolic capabilities of CYP2D6(*)1 and CYP2D6(*)10 using cell-based models in vitro*. In: Acta Pharmacol. Sin., 2014, May, nr. 35(5), p. 685-696.
20. Songcan L. et al. *Metabolic Interaction of the Active Constituents of Coptis chinensis in Human Liver Microsomes*. In: Evid. Based Complement. Alternat. Med., 2015: 802903.
21. Wang H. et al. *The Antihyperglycemic Effects of Rhizoma Coptidis and Mechanism of Actions: A Review of Systematic Reviews and Pharmacological Research*. In: Biomed. Res. Int., 2014: 798093.
22. Wang J. et al. *Exploring the mechanism of Rhizoma Coptidis in treating type II diabetes mellitus based on metabolomics by gas chromatography-mass spectrometry*. In: Se Pu., 2012, Jan., nr. 30(1), p. 8-13.
23. Wu J. et al. *Coptisine from Coptis chinensis inhibits production of inflammatory mediators in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 murine macrophage cells*. In: Eur. J. Pharmacol., 2016, Jun 5, nr. 780, p. 106-114.
24. Ye X. et al. *Hepatoprotective effects of Coptidis rhizoma aqueous extract on carbon tetrachloride-induced acute liver hepatotoxicity in rats*. In: J. Ethnopharmacol., 2009, Jul 6, nr. 124(1), p. 130-136.
25. Yokozawa T. et al. *Coptidis Rhizoma: protective effects against peroxyxynitrite-induced oxidative damage and elucidation of its active components*. In: J. Pharm. Pharmacol., 2004, Apr., nr. 56(4), p. 547-556.
26. Zhang X. et al. *Intestinal absorption mechanisms of berberine, palmatine, jatrorrhizine, and coptisine: involvement of P-glycoprotein*. In: Xenobiotica, 2011, Apr., nr. 41(4), p. 290-296.
27. Zhou X. *Effects of alkaloids from Coptidis Rhizoma on mouse peritoneal macrophages in vitro*. In: Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2015, nr. 40(23), p. 4660-4666.
28. Zielińska S. et al. *Greater Celandine's Ups and Downs—21 Centuries of Medicinal Uses of Chelidonium majus From the Viewpoint of Today's Pharmacology*. In: Front Pharmacol., 2018, nr. 9, p. 299.
29. *Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (ННГ)*. Всемирная Организация Здравоохранения, 2010 г., с. 75-92. ISBN 978 92 4 459772 9.

Rodica Peredelcu, asistent universitar,
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel. 067668266,
e-mail: rodica.peredelcu@usmf.md

CZU: 615.356:616.36-053.2

VITAMINELE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL AFECȚIUNILOR HEPATICE LA COPII

Diana GURANDA¹, Gheorghe GINCU²,

¹Catedra de tehnologie a medicamentelor,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie
pediatrică,
IP USMF Nicolae Testemițanu;
IMSP Institutul Mamei și Copilului

Rezumat

Actualmente, bolile hepatice în rândurile copiilor constituie o problemă importantă de ordin social și biologic. Această problemă devine tot mai amplă în legătură cu creșterea continuă a morbidității copiilor, atât în Republica Moldova, cât și în multe țări economic dezvoltate. Dereglările funcționale ale ficatului la copii pot provoca în timp un șir de patologii grave. Colaborând cu medicii IMSP Institutul Mamei și Copilului, am constatat că diagnosticul poate fi stabilit din primele zile de viață a copilului, iar tratamentul medicamentos și un regim alimentar special pot conduce la însănătoșire deplină. Studiul practic a demonstrat că includerea vitaminelor în tratamentul medicamentos al copiilor cu afecțiuni hepatice este absolut indicată, manifestând efect benefic în normalizarea funcțiilor de sinteză proteică; în producerea și evacuarea bilei și a colesterolului; în multiple funcții metabolice de neutralizare și detoxificare a substanțelor toxice din organism; în menținerea funcțiilor hemodinamice.

Cuvinte-cheie: afecțiuni hepatice, vitamine, practică pediatrică

Summary

Vitamins used in treatment of hepatic diseases in children

Currently, liver diseases among children represent an important social and biological problem. This problem becomes more vague due to the continued growth of morbidity of children both in the Republic of Moldova and in many economically developed countries. Malfunction of children's liver can cause a number of serious diseases. Collaborating with the doctors of IMSP Institute of Mother and Child we have discovered that the diagnosis can be determined starting with the first days of the children's life, and the right treatment and a special diet, allow a satisfying development and a normal way of life. The study has shown that the inclusion of vitamins in the medical treatment of children with liver disease is absolutely indicated, showing a beneficial effect in the normalization of protein synthesis functions, production, bile and cholesterol production, multiple metabolic neutralization functions and detoxification of toxic substances in the body, maintaining hemodynamic functions.

Keywords: liver diseases, vitamins, pediatric practice

Резюме

Витамины, используемые в лечении гепатических заболеваний у детей

В настоящее время заболевание печени среди детей является важной социальной и биологической проблемой. Эта проблема ухудшается в связи с продолжающимся ростом детской заболеваемости как в Республике Молдова, так и во многих экономически развитых странах мира. Функциональные нарушения печени у детей могут привести к ряду серьезных заболеваний. Работая с медиками Института матери и ребенка установили, что диагноз может быть установлен с первых дней жизни ребенка, а лечение и специальная диета могут привести к полному выздоровлению. Исследование показало, что включение витаминов в медицинское лечение детей с заболеваниями печени абсолютно указано, что показывает положительный эффект при нормализации функций синтеза белка, продукции, производства желчи и холестерина, множественных функциях нейтрализации метаболитов и детоксикации токсических веществ в организме, поддерживая гемодинамические функции.

Ключевые слова: заболевания печени, витамины, педиатрическая практика

Introducere

Afecțiunile hepatice sunt foarte răspândite în rândurile copiilor, constituind un procent major în Republica Moldova și în Europa. Alimentația nesănătoasă, factorul genetic, afectarea înaltă cu hepatite virale, intoxicațiile și starea mediului ambiant sunt principalii factori de risc responsabili de dezvoltarea diferitor maladii ale organelor interne, inclusiv a bolilor hepatice cronice la copii [1, 3].

Ficatul este un organ complex, ce realizează o mulțime de funcții metabolice. Este implicat în producerea proteinelor, reglarea glicemiei, are rol termoreglator, depozitează fierul, produce lichid biliar, reglează schimbul de grăsimi și asigură detoxificarea organismului prin intermediul sistemelor enzimatică, producerea factorilor de coagulare, metabolismul hormonilor [15]. Patologia ficatului este complexă și aceasta se referă preponderent la hepatita neonatală, malformații congenitale ale sistemelor biliar și vascular, hepatite metabolice, virale, bacteriene, toxice, dereglări de producere și eliminare a bilei.

Atrezia căilor biliare este cea mai gravă anomalie hepatică la copii, cu o incidență de 1 la 10.000-15.000 nașteri, cu o prevalență mai mare la fete. 70% din totalul transplanturilor de ficat se efectuează din motivul atreziei căilor biliare. Cauza atreziei biliare nu este cunoscută, iar tratamentul chirurgical deseori are un succes parțial [13,14]. Tratamentul acestei afecțiuni constă în intervenții chirurgicale specializate. Complexul de vitamine recomandat în perioada

pre- și cea postoperatorie este bine-venit pentru copii, având rol în: menținerea barierei de apărare la nivelul mucoaselor și creșterea rezistenței la infecții; metabolismul proteinelor, glucidelor, lipidelor și mineralelor; sinteza unor structuri indispensabile (acizi nucleici și nucleoproteine din molecula de ADN, enzime, factori de coagulare); procesele de oxidare (efect antioxidant) și aterogeneză (efect antiaterogen) [8]. Vitaminele acționează ca biocatalizatori, împreună cu enzimele și hormonii. Influențează metabolismul intermediar, intrând în compoziția unor enzime sau participând direct la procese redox.

Structura chimică a vitaminelor este foarte diferită. Clasificarea se face după solubilitate: hidrosolubile (vitaminele complexului B, vitamina C); liposolubile (A, D, E, K). Studiile au arătat că dintre pacienții hepatici, aproximativ 40% au deficit de vitamine liposolubile și 10% – de vitamine hidrosolubile. E cunoscut faptul că, pentru o mai bună asimilare a vitaminelor în organism, se folosește combinația de vitamine A, B, C, D, E și K, întrucât doar așa se obține efectul dorit, fiecare vitamină potențând acțiunea celeilalte [12].

Necesitățile în vitamine sunt stabilite de către medicii-specialiști în funcție de vârstă, rația alimentară, flora bacteriană intestinală a copilului [16]. Este imperios ca bolnavii cu maladii hepatite să consume alimente bogate în aceste vitamine. Acordarea unui ajutor medical sau inițierea unui tratament la un copil necesită cunoștințe vaste în domeniul pediatriei și, neapărat, profesionalism [4, 6]. Astfel, organismul nou-născutului, sugarului sau copilului va fi privit printr-o „lupă” a particularităților anatomofiziologice, pentru a-i putea acorda o anumită îngrijire medicală [2, 5].

Farmacoterapia pediatrică este un subdomeniu distinctiv, care presupune atenție și responsabilitate sporită și impune cunoașterea farmacocineticii substanțelor medicamentoase la copii, care diferă de cea a adulților [9,10]. Prin urmare, este necesară o delimitare a regimurilor de dozare pentru diferite vârste ale pacienților pediatriei (nou-născuți, sugari, preșcolari, școlari și adolescenți) și o monitorizare a terapiei medicamentoase, pentru a putea efectua ajustări în funcție de variațiile individuale ale organismului prematur [7, 11].

Ținând cont de cele expuse, ne-am propus ca scop studierea manifestărilor clinice și a eficacității tratamentului cu complexul de vitamine A, B, C, D, E și K în afecțiunile hepatice la copii. Tratamentul chirurgical calificat, cu indicarea preparatelor medicamentoase și vitaminelor, poate ameliora starea copiilor bolnavi, atât în perioada preoperatorie, cât și în cea postoperatorie, contribuind la însănătoșirea lor.

Material și metode

Pentru realizarea scopului propus, în cadrul consultului medicului-specialist de la IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2015-2017 a fost examinat un eșantion de 60 de copii cu diverse patologii hepatobiliare și au fost supuse chestionării 80 de persoane.

Consilierea medico-hepatică a membrilor familiilor copiilor cu patologii hepatobiliare reprezintă un suport medico-psihologic foarte valoros, fiind considerată și o metodă educativă, de informare, ghidare și susținere a copiilor în stări grave.

Studiul a fost realizat în cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului, analizând fișele medicale ale copiilor, testele de laborator, starea clinică generală pre- și postoperatorie, cu administrarea vitaminelor în tratamentul maladiilor hepatobiliare la copii.

Rezultate obținute

În procesul de examinare a copiilor incluși în studiu a fost întocmită fișa individuală a copilului bolnav. Aceasta a inclus date privind diagnosticarea, examenul clinic, nivelul de dezvoltare al copiilor cu maladii hepatobiliare și tratamentul medicamentos.

La elaborarea fișei respective, un aport important privind selectarea informației l-a avut familia. Informatizarea părinților și a rudelor copiilor bolnavi reprezintă un factor primar pentru optimizarea mediului, ceea ce ușurează procesul de însănătoșire a acestor copii.

De asemenea, a fost elaborat un chestionar aplicat părinților și rudelor copiilor cu afecțiuni hepatice, care a inclus următoarele întrebări orientative:

1. Ce cunoașteți despre bolile hepatobiliare? Din ce surse?
 2. Ce cunoașteți despre tratamentul chirurgical în cazul malformațiilor congenitale?
 3. Ce metode de profilaxie a afecțiunilor hepatice la copii cunoașteți?
 4. Cum vă orientați Dvs. când copilul acuză dureri?
 5. Ce cunoștințe aveți despre preparatele medicamentoase folosite în tratament?
 6. Ce cunoștințe aveți despre rolul vitaminelor în tratamentul adjuvant al maladiilor hepatobiliare?
 7. Cunoașteți ce produse alimentare cu conținut de vitamine sunt necesare copilului D-voastră?
 8. Cunoașteți ce dietă este necesar să respecte copilul cu afecțiuni hepatice?
 9. Ce intenționați să faceți în continuare pentru ameliorarea stării sănătății copilului D-voastră?
 10. Cunoașteți care este efectul toxic al substanțelor chimice asupra ficatului?
- Analizând răspunsurile persoanelor chestionate, s-a depistat că nu toți părinții și rudele copiilor cu

maladii hepatobiliare cunosc despre patologie. Unii părinți supuși chestionării nu sunt indiferenți față de boala copilului și doresc să se documenteze cu mai multă informație referitor la maladie, cauzele și tratamentul acesteia. Părinții ar dori ca copiii lor să primească un tratament înalt calificat începând cu apariția primelor semne a maladii.

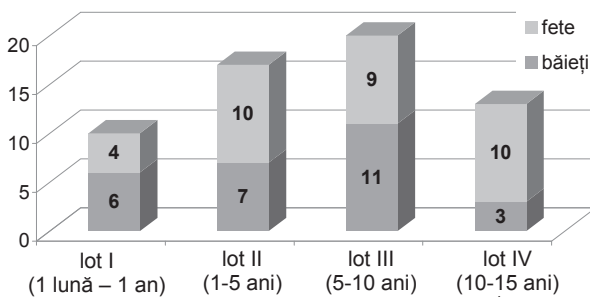
Din cei chestionați, 75% nu cunosc metodele de profilaxie a afecțiunilor hepatobiliare, 15% cunosc semnele, cauzele și metodele de tratament ale maladiilor hepatice, dar majoritatea acordă foarte puțin timp copiilor bolnavi, necunoscând particularitățile de dezvoltare, specificul maladii sau manifestând frică și descurajare.

În general, s-a identificat un nivel scăzut al cunoașterii naturii și originii acestei maladii, al informării referitor la metodele de diagnostic, cauzele apariției, semnele ușoare și cele grave, metodele de tratament. Din aceste motive, considerăm foarte importante cunoașterea simptomaticei de către părinți și adresarea timpurie la medicul-specialist, diagnosticarea și tratamentul copiilor în instituțiile specializate.

Discuții

În cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului, în studiu au fost incluși 60 de copii cu afecțiuni hepatobiliare, în perioada îngrijirii pre- și postoperatorii. Copiii au fost investigați conform programului unic până la tratament și după (3–6 luni) acesta prin examenul clinico-paraclinic [14]. Pacienții au fost subdivizați în patru loturi (vezi figura): I lot: vârsta 1 luna – 1 an (10 copii: 6 băieți, 4 fete); II lot: vârsta 1–5 ani (17 copii: 7 băieți, 10 fete); III lot: vârsta 6–10 ani (20 de copii: 11 băieți, 9 fete); IV lot: vârsta 11–15 ani (13 copii: 3 băieți, 10 fete). Loturile pacienților examinați au fost comparabile după vârsta (ani) și sexul copiilor.

Repartizarea copiilor în funcție de vârstă și sex



Specialiștii IMSP Institutul Mamei și Copilului, luând în considerație tabloul clinico-evolutiv, indică tratament medicamentos cu includerea obligatorie a vitaminelor pentru pacienții pediatrici și chirurgicali. Copiii supuși studiului au primit preparate cu vitamine pe cale orală zilnic, peroral și intramuscular. Cantitatea zilnică de vitamine pentru diferită vârstă a copiilor este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Necesarul zilnic de vitamine în funcție de vârsta copilului

Vitamine	Vârsta copiilor				
	lot I	lot II	lot III	lot IV	
				fete	băieți
A (mg)	400	450	700	1000	1000
B ₆ (mg)	0,4–0,6	0,9	1,6	1,7	1,9
D (UI)	400	400	100	100	100
C (mg)	30–40	45	60	60	70
E (mg)	4–5	7	10	10	12
K (mcg)	2–2,5	30	55	70–75	

Studiile efectuate au demonstrat că utilizarea complexului de vitamine din grupele A, B, C, D, E și K în tratamentul pre- și postoperatoriu la copiii bolnavi a condus la ameliorarea indicilor paraclinici. Rezultatele obținute arată schimbări în perioada preoperatorie în a 10–14-a zi în loturile III și IV și în a 15–20-a zi în loturile I și II, iar în perioada postoperatorie, o ameliorare se observă în a 6–10-a zi în loturile III și IV și în a 10–12-a zi în loturile I și II.

La cercetarea indicilor biochimici s-a relevat că, în decurs de 4-5 săptămâni de tratament cu complexul de vitamine, s-au micșorat aminotransaminazele (AlAT, AsAT). Activitatea transaminazelor s-a normalizat la 75% pacienți din loturile II, III și IV, pe când în lotul I, normalizarea acestor indici a fost semnalată în doar 45% cazuri. Suplimentarea cu vitamine în tratamentul postoperatoriu a contribuit la normalizarea nivelului bilirubinei, care a ajuns la valori cuprinse în limitele 0,5–1,5 mg/dl.

Eficacitatea clinică a preparatelor cu vitamine în tratamentul complex al copiilor cu afecțiuni hepatobiliare de diferită etiologie este considerată în medie bună, fiind apreciată în 90-100% cazuri ca „bună” sau „satisfăcătoare” (tabelul 2).

Tabelul 2

Eficacitatea clinică a vitaminelor în funcție de vârsta și sexul copilului

Eficacitatea clinică a vitaminelor		Bună	Satisfăcătoare	Nesatisfăcătoare
Lot I	băieți	4 (40%)	1 (10%)	1 (10%)
	fete	2 (20%)	2 (20%)	-
Lot II	băieți	7 (42%)	2 (12%)	1 (5%)
	fete	3 (17%)	2 (12%)	2 (12%)
Lot III	băieți	7 (35%)	3 (15%)	1 (5%)
	fete	5 (25%)	2 (10%)	2 (10%)
Lot IV	băieți	2 (15%)	1 (8%)	-
	fete	6 (46%)	3 (23%)	1 (8%)

În toate loturile de copii s-a depistat diminuarea și tendința spre normalizare a transaminazelor, bilirubinei, conținutului de glucoză, colesterolului și trigliceridelor. Totodată, analiza detaliată a spectrului lipidic până la inițierea tratamentului cu vitamine a demonstrat că la copiii cu afecțiuni hepatobiliare se constatau următoarele dereglări: majorarea cu 31,4% a lipidelor totale; cu 23,5% – a trigliceridelor; cu 29,8% – a lipoproteidelor de densitate joasă (LDL); diminuarea cu 33,1% a lipoproteidelor de densitate înaltă (HDL). Tratamentul chirurgical asociat cu complexul de vitamine din grupele A, B, C, D, E, K a contribuit la ameliorarea semnificativă a parametrilor metabolismului biochimic.

Concluzii

În urma realizării studiului s-a constatat că complexul de vitamine A, B, C, D, E și K are o acțiune favorabilă în tratamentul bolilor hepatobiliare la copii, în perioadele pre- și postoperatorie, având efecte benefice asupra organismului, cu o ameliorare marcată a tabloului clinic (semnele clinice au dispărut la 90-95% din pacienți).

Chestionarea părinților și a rudelor copiilor cu afecțiuni hepatice în cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului denotă lipsa informării necesare privind profilaxia, diagnosticul, cauzele apariției și tratamentul necesar.

Cunoașterea și studierea consecințelor maladiilor hepatice, care pot surveni în timp din cauza neglijării tratamentului, necesită o abordare multidisciplinară, esențială pentru prevenirea acestora și îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Bibliografie

1. Ciofu E.P., Ciofu C. *Esențialul în pediatrie*. București: Ed. medicală AMALTEA, 1997, 390 p.
2. Ciofu E.P., Ciofu C. *Pediatria. Tratat*. Ediția I. București: Ed. Medicală, 2001, 281 p.
3. Dumbrava V. ș.a. *Bazele hepatologiei*. Chișinău, 2010, vol. II, 416 p.
4. Geormăneanu M., Bulucea D. *Manual de Pediatrie*. Vol. 1. Craiova: Ed. AIUS, 1997, 345 p.
5. Geormăneanu M., Roșianu S. *Patologia sugarului și copilului mic*. Ed. a II-a. București: Ed. Medicală, 1975, 726 p.
6. Geormăneanu M., Muntean I. *Pediatrie*. Partea I. București: Ed. didactică și pedagogică, 1997, 470 p.
7. Geormăneanu M. *Terapie pediatrică*. București: Ed. IMECO, 1990, 568 p.
8. Ghicavii V., Bacinschi N., Gușuică Gh. *Farmacologie*. Ediția a II-a. Chișinău, 2010, p. 655-672.
9. Iuliana Popovici, Dumitru Lupuleasa. *Tehnologie farmaceutică*. Vol. 3. Polirom, 2009, p. 737-742.

10. Leucuța S., Vlase L. *Farmacocinetica și interacțiunile medicamentoase metabolice*. Cluj-Napoca: Ed. Dacia, 2005, p. 5-11.
11. Leucuța Sorin. *Farmacocinetica în terapia medicamentoasă*. București: Ed. Medicală, 1989, 270 p.
12. Lîsii L. *Biochimie medicală*. Ediția a II-a. Chișinău, 2007, p. 491-522.
13. Marra F., Bertolani C. *Addipokines in liver diseases*. In: *Hepatology*, 2009, p. 69.
14. Pântea V. *Hepatitele virale C, B și D acute și cronice*. Chișinău, 2011, 104 p.
15. Posada C., Morgan E.E., Moore D.J., et al. *Neurocognitive effects of the hepatitis C virus*. In: *Curr. Hepatitis Rep.*, 2009; nr. 8, p. 158-166.
16. Voloc A., Țurea V. *Dezvoltarea copilului și conduita în maladiile nutriționale*. MS al R. Moldova, USMF „N. Testemițanu”. Chișinău: Tipografia Centrală, 2007, p. 136-147.

Diana Guranda, conferențiar universitar,
tel.: +373 22 205 466, +373 67 101 107;
e-mail: diana.guranda@usmf.md

CZU: 615.2/.3.015

INTERACȚIUNILE FARMACOCINETICE ALE FITOPREPARATELOR ȘI MEDICAMENTELOR

**Corina SCUTARI, Veaceslav GONCIAR¹,
Alexandrina BEȘLIU², Georgel BACINSCHI²**

¹Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Compania farmaceutică *Balkan Pharmaceuticals*

Rezumat

Interacțiunile farmacocinetice ale fitopreparatelor și medicamentelor pot fi cauzate de interacțiunea la nivelul absorbției, distribuției, metabolismului sau eliminării. Mecanismele care stau la baza interacțiunii dintre medicamente și preparatele din plante pot fi reduse la: modificarea pH-ului sucului gastrointestinal; formarea de complexe neabsorbabile; concurența pentru centrele active ale sistemelor de transport; modificarea activității enzimelor și a sistemelor de transport; dereglarea integrității mucoasei tractului gastrointestinal; modificarea motilității tubului digestiv; inducția și/sau supresiunea enzimelor hepatice microzomiale ale citocromului P-450, în special a izoenzimelor CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 și 3A5; modificări ale activității glucuroniltransferazelor, sulfatazelor, esterazelor; majorarea sau diminuarea filtrării glomerulare, secreției și reabsorbției tubulare.

Cuvinte-cheie: interacțiune farmacocinetică, fitopreparat, absorbție, distribuție, metabolism, eliminare, citocromul P-450, P-glicoproteina

Summary**The pharmacokinetic interactions of medicinal herbs and drugs**

The pharmacokinetic herb-drug interactions may be induced by the interference at the absorption, distribution, metabolism, or elimination of drugs. The mechanisms underlying the interaction of drugs and preparations from plants can be reduced to: a change in the pH of the gastrointestinal juice; formation of non-absorbable complexes; competition for active centers of transport systems; change in the activity of enzyme and transport systems; violation of the integrity of the mucosa of the gastrointestinal tract; alteration of the motility of the digestive tract, induction and/or suppression of microsomal liver enzymes of cytochrome P-450, especially the subfamilies CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 and 3A5; changes in the activity of glucuronyl transferases, sulfatases, esterases; strengthening or suppressing glomerular filtration, tubular secretion and reabsorption.

Keywords: pharmacokinetic interaction, herbal products, absorption, distribution, metabolism, elimination, cytochrom P-450, P-glicoprotein

Резюме**Фармакокинетические взаимодействия фитопрепаратов и лекарств**

Фармакокинетические взаимодействия фитопрепаратов и лекарств могут быть вызваны взаимодействием на уровне всасывания, распределения, метаболизма или выведения. Механизмы, лежащие в основе взаимодействия лекарств и препаратов из растений, могут сводиться к: изменению pH желудочно-кишечного сока; образованию не всасывающихся комплексов; конкуренции за активные центры транспортных систем; изменению активности ферментных и транспортных систем; нарушению целостности слизистой желудочно-кишечного тракта; изменению моторики пищеварительного тракта; индукции и/или супрессии микросомальных ферментов печени цитохрома P-450, особенно подсемейства CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 и 3A5; изменению активности глюкуронилтрансфераз, сульфатаз, эстераз; усилению или подавлению клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции.

Ключевые слова: фармакокинетическое взаимодействие, фитопрепарат, всасывание, распределение, метаболизм, выведение, P-гликопротеин, цитохром P-450

Introducere

Administrarea medicamentelor pe bază de plante pentru tratament primar sau în medicina complementară și de alternativă, prin prisma siguranței și eficacității lor, a devenit o problemă de sănătate publică. Utilizarea fitopreparatelor monocomponente și, îndeosebi, policomponente are loc pe fundalul

asocierii cu medicamentele folosite în tratamentul maladiilor. În legătură cu aceasta, eficacitatea și inofensivitatea utilizării concomitente a produselor vegetale și a medicamentelor constituie o problemă stringentă din următoarele considerente: majoritatea pacienților – și chiar a medicilor – consideră că preparatele de origine vegetală sunt absolut inofensive, iar multe persoane nu comunică medicului despre utilizarea fitopreparatelor, deoarece consideră aceasta neimportant sau din cauza fricii că medicul nu va accepta decizia lor; majoritatea populației nu știe și nici nu conștientizează că utilizarea concomitentă a medicamentelor și a preparatelor vegetale poate duce la interacțiuni imprevizibile și la dezvoltarea reacțiilor adverse; o parte din preparatele vegetale nu corespund standardelor internaționale; cu regret, pe piața farmaceutică sunt prezente fitopreparate falsificate [2, 7, 16, 23, 27].

Toate acestea au făcut ca cercetătorii să acorde o atenție sporită problemei interacțiunilor dintre medicamente și fitopreparate, în contextul creșterii eficacității, dar mai ales al preîntâmpinării efectelor nedorite. Înțelegerea acestor relații este determinată în mare parte de posibilitatea elucidării componentelor activi ai plantelor și de studiul efectelor lor farmacologice, precum și de perfecționarea metodelor de standardizare, de evidențiere a principiilor active și a tehnologiei formelor medicamentoase. Analiza bazelor de date contemporane a demonstrat că aceste probleme sunt abordate în sute de relatări și de studii clinice randomizate [11, 16].

Material și metode

A fost efectuată analiza surselor din literatura de specialitate din țară și de peste hotare, din ultimii 5-10 ani, consacrate problemei interacțiunilor farmacocinetice dintre fitopreparate și medicamente.

Rezultate și discuții

La utilizarea concomitentă a medicamentelor și a fitopreparatelor se pot constata interacțiuni de tip farmacocinetic, farmacogenetic și farmacodinamic. Interacțiunile farmacocinetice se pot realiza la nivelul absorbției, distribuției, metabolismului și eliminării.

Interacțiunea fitopreparatelor și a medicamentelor la nivelul absorbției. Mecanismele interacțiunii la nivelul absorbției dintre medicamente și fitopreparate se pot reduce la: modificarea pH-ului sucului gastric și celui intestinal; formarea complexelor chelatoare și neabsorbabile; concurența pentru sistemele transportoare; modificarea activității enzimelor și sistemelor transportoare la nivelul mucoasei

intestinale; dereglarea integrității mucoasei tractului gastrointestinal; influența asupra motilității tubului digestiv [14, 25, 27].

Modificarea pH-ului stomacului și intestinului poate influența asupra solubilității și absorbției ketoconazolului și itraconazolului. Ginsengul poate micșora secreția gastrică. Unele preparate din plante sau componenții activi (revent) pot crește solubilitatea furosemidului și, respectiv, pot majora absorbția lui. În rezultatul complexării și chelării se formează complexe insolubile, cu dereglarea absorbției. Unele plante (*Cassia senna*, *Rhamnus purshiana*, *Rheum officinalis*), prin componenții lor activi (antranoide) și fibrele solubile, pot diminua absorbția medicamentelor prin accelerarea motilității gastrointestinale [14].

Dereglarea motilității tubului digestiv provocată de fitopreparate poate cauza interacțiuni cu medicamentele prin următoarele mecanisme: stimularea directă a mucoasei și a peristaltismului; micșorarea (Na+K+-ATP-azei) și/sau majorarea activității (NO-sintetazei) enzimelor epitelului intestinal, cu intensificarea sau reducerea absorbției apei și a sărurilor; sechestrarea acizilor biliari; majorarea secreției hormonilor gastrointestinali (motilinei, peptidei vasoactive, calcitoninei). Astfel, antranoidele și antraglicozidele pot influența asupra epitelului intestinal, cu dereglarea absorbției apei și a ionilor, creșterea volumului intestinal și intensificarea peristaltismului. S-a constatat că derivații din usturoi sporesc activitatea chinonreductazei și glutatión-transferazei tubului digestiv, enzime ce protejează mucoasa de substanțele cancerigene [14].

Plantele bogate în fibre pot diminua absorbția unor medicamente (fenoximetilpenicilinei, metforminei, glibenclamidei, lovastatinei) prin sechestrarea acizilor biliari. Unele plante japoneze tradiționale, ce intensifică circulația în mucoasă, cresc secreția motilinei, peptidei vasoactive și calcitoninei, cu intensificarea motilității și reducerea absorbției. În același timp, altele majorează secreția grelinei, hormon ce reglează apetitul, cu încetinirea evacuării stomacului. Specia din plantele chineze majorează nivelul motilinei și, respectiv, motilitatea, cu reducerea absorbției medicamentelor [14].

Influența asupra sistemelor de transport.

P-glicoproteina, una dintre cele mai semnificative clinic sisteme ATP-dependente de transportatori transmembranari la om, este situată pe suprafața apicală a celulelor epiteliale intestinale, canaliculii biliari, celulele tubulare renale, placentă și suprafața luminală a celulelor endoteliale capilare din creier și testicule și joacă un rol important în absorbția și eliminarea medicamentelor. Fitopreparatele se

pot comporta ca inductori sau inhibitori ai acestei proteine transportoare. Astfel, inductori ai P-glicoproteinei sunt: pojarănița sau sunătoarea (*Hypericum perforatum*), trifoiul (*Trofolium pratense*), iar inhibitori ai P-glicoproteinei se consideră grepfrutul (*Citrus paradisi*), ceaiul verde (*Camellia sinesis*), licorina (*Glycyrrhiza glabra*), gingerul (*Zingiber officinale*), rosmarinul (*Rosmarinus officinalis*), ginsengul (*Panax ginseng*) [2, 25, 27].

Substraturi ale P-glicoproteinei sunt: glicozidele cardiace, blocantele canalelor de calciu, macrolidele, fluorochinolonele, antiretroviralele inhibitoare ale proteazei virale, statinele, antitumoralele. Inductorii P-glicoproteinei inhibă absorbția medicamentelor, cu micșorarea concentrației lor în sânge și, respectiv, a efectului farmacologic. Inhibitorii acestei proteine transportoare – invers: vor crește absorbția, respectiv nivelul medicamentelor în sânge și efectul farmacologic, cu dezvoltarea chiar a reacțiilor adverse [5, 24, 25].

Studiile *in vitro* și pe P-glicoproteina umană au demonstrat că, prin componenții activi, un șir de plante precum ceaiul verde (catechine, epigalocatechină), gingerul (G-gingerol), rosmarinul (acidul rosmarinic) și ginsengul (ginsenoide) au inhibat activitatea P-glicoproteinei. În studiile *in vitro* și *in vivo*, Ginkgo biloba s-a dovedit a micșora activitatea P-glicoproteinei. În același timp, studiile experimentale au demonstrat că preparatele din usturoi (*Allivum sativum*) au avut efecte contradictorii asupra activității P-glicoproteinei [5].

S-a demonstrat că extractul din sunătoare, prin creșterea activității și expresiei P-glicoproteinei, micșora concentrația și eficacitatea digoxinei, ciclosporinei, iar la bolnavii cu HIV/SIDA – a inhibitorilor proteazelor indinavir și sacvinavir. Fitopreparatul în cauză a redus de două ori concentrația digoxinei în sânge, efect determinat de componentul activ hiperforina [2, 23].

Studiile *in vitro* au dovedit că extractele din valeriană (*Valleriana officinalis*) cu un conținut de 1-5% acid valerianic au manifestat efect inhibitor asupra activității P-glicoproteinei [12].

Cele mai multe medicamente antitumorale sunt supuse fazei I și/sau II de metabolizare și sunt substraturi ale P-glicoproteinei, proteinei de rezistență la cancerul de sân, proteinei asociate polirezistenței sau altor transportatori. Inducția și inhibarea acestor enzime și transportatori sunt considerate mecanisme importante pentru interacțiunile dintre fitopreparate și antitumorale. Studiile recente au demonstrat că un șir de plante medicinale influențează sistemele de transportori implicate în farmacocinetica preparatelor antitumorale (tabelul 1) [14, 23].

Tabelul 1

Influența plantelor medicinale asupra preparatelor antitumorale prin modificarea activității sistemelor de transport (după Pius S. et al., 2012)

Sistemul de transport	Preparatele antitumorale	Planta medicinală
P-glicoproteina (ABCB-1, MDR-1)	Actinomicina D, daunorubicină, docetaxel, doxorubicină, etoposidă, irinotecan, mitoxantron, paclitaxel, teniposidă, topotecan, vinblastină, vincristină, tamoxifen, mitomicina C, tipifarnib, epirubicină, bisantren	<i>Rosmarinus officinalis</i>
MRP-1 (ABCC-1)	Etoposidă, teniposidă, vincristină, vinblastină, doxorubicină, daunorubicină, epirubicină, idarubicină, topotecan, irinotecan, mitoxantron, clorambucil, methotrexat, melfalan	<i>Curcuma longa</i>
MRP-2 (ABCC-2)	SN-38G (metabolit al irinotecanului), metotrexat, sulfpirazonă, vinblastină	<i>Inchin-ko-to</i>
BCRP (ABCG-2, MXR)	9-Aminocamfotecină, daunorubicină, epirubicină, etoposidă, lurtotecan, mitoxantronă, SN-38, topotecan	Flavonoidele din <i>Glycine max</i> , <i>Gymnema sylvestre</i> , <i>Cimicifuga racemosa</i>

Notă. ABC – pompă ATP-dependență; BCRP – proteine de rezistență la cancer de sân; MDR – gena de polirezistență; MRP – multidrog proteină asociată cu polirezistență; MXR – proteină asociată cu rezistența la mitoxantronă.

Interacțiunea fitopreparatelor și medicamentelor la nivelul metabolismului. Metabolismul medicamentelor, xenobioticelor, principiilor active din preparatele vegetale, precum și al metaboliților endogeni are loc prin intermediul sistemelor enzimatice ale fazelor I și II. Un rol important în procesele de metabolizare ale fazei I îi revine sistemului citocromilor P-450 (CYP 450), îndeosebi izoenzimelor CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 și 3A5. Preparatele de origine vegetală sunt capabile să influențeze farmacocinetica medicamentelor prin inhibarea sau inducția izoenzimelor CYP 450 la nivelul intestinului, ficatului și altor organe [7, 14, 16, 26, 27].

Sistemul CYP 450 este o familie diversă de peste 60 de enzime care funcționează pentru a cataliza oxidarea substanțelor organice. Izoenzimele citocromului P-450 sunt cele mai importante în procesele de metabolizare a medicamentelor, constituind circa 75% din procesele de bioinactivare a acestora [20, 21].

Inducția izoenzimelor CYP 450 se manifestă prin creșterea activității enzimelor intestinului și

ficatului datorită intensificării transcripției ARNm și majorării nivelului proteinei respective, cu activarea metabolismului medicamentelor și modificarea biodisponibilității și efectului sistemic. Unele preparate pe bază de plante sunt capabile să inducă CYP 450, iar utilizarea concomitentă cu medicamentele poate fi responsabilă de diminuarea concentrațiilor lor în sânge și reducerea efectului terapeutic. **Inductori** ai izoenzimelor CYP 450 sunt [5, 20, 21, 27]:

- pojară sau sunătoarea (*Hypericum perforatum*) – CYP 3A4, 2E1, 1A2;
- echinacea (*Echinacea purpurea*) – CYP 3A4 (ficat);
- ceaiul verde (*Camellia sinensis*) – CYP 3A4 (ficat); 1A1, 1A2;
- rosmarinul (*Rosmarinus officinalis*) – CYP 1A1, 1A2, 2B1, 2B2, 2E1, 3A4;
- hameiul (*Humulus lupulus*) – CYP 2B1, 2B6;
- iarba lămâioasă (*Cymbopogon citratus*) – CYP 2B1, 2B6;
- dafinul (*Laur nobilis*) – 2B1, 2B6.

Inhibarea CYP 450 și a altor enzime prin produsele vegetale modifică semnificativ parametrii farmacocinetici ai medicamentelor și xenobioticelor. În urma diminuării metabolismului intestinal și hepatic pot crește concentrațiile plasmatiche, cu amplificarea efectelor farmacologice sau apariția reacțiilor adverse, îndeosebi pentru preparatele cu indice terapeutic mic. **Inhibitori** ai izoenzimelor CYP 450 sunt [4, 20, 21, 27]:

- armurariul (*Siyibun mariamum*) – CYP 2C9, 3A4;
- echinacea (*Echinacea purpurea*) – CYP 1A2, 2C9 (ficat), 3A4 (intestin);
- ceaiul verde (*Camellia sinensis*) – CYP 3A4 (intestin); CYP 2C9, 2D6, 1A2;
- usturoiul (*Allium sativum*) – CYP 2E1;
- mușețelul (*Matricaria chamomilla*) – CYP 3A4;
- lemnul dulce (*Glycyrrhiza glabra*) – CYP 3A4;
- eleuterococul (*Eleutherococcus senicosus*) – CYP 3A4;
- lămâiul chinezesc (*Schisandra fruit*) – CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4;
- angelica chinezească (*Angelica sinensis*) – CYP 3A4;
- urticaria (*Uncaria tomentosa*) – CYP 3A4;
- ginsengul (*Panax ginseng*) – CYP 1A1, 1A2, 1B1, 2E1, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4.

Preparatele și extractele din părțile aeriene de sunătoare (*Hypericum perforatum*) conțin numeroase ingrediente farmacologic active, inclusiv naftodianfrone (de exemplu, hipericina și derivații

săi), derivații floroglucinoși (de exemplu, hiperforina, care inhibă recaptarea de neurotransmițători, inclusiv serotonină) și flavonoide. Astfel de extracte sunt utilizate pe larg pentru tratarea depresiei ușoare până la moderată. Preparatele din sunătoare au demonstrat siguranță în cazul monoterapiei, iar la asocierea cu alte medicamente, în special cu cele care sunt substraturi ale citocromului P450 și/sau P-glicoproteinei, au fost raportate interacțiuni periculoase pentru viață. Unele interacțiuni ale pojarăniței sunt documentate și includ: 1) reducerea concentrației ciclosporinei în sânge, 2) sindrom serotoninergic sau letargie la asocierea cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, 3) sarcini nedorite la femeile în timp ce utilizau anticoncepționalele orale și preparate din sunătoare, 4) micșorarea concentrației plasmatice a antiretroviralelor (de exemplu, indinavir, nevirapină) și antitumoralelor (de exemplu, irinotecan, imatinib). Hiperforina, care se consideră responsabilă de acțiunea antidepressivă a sunătoarei, este de asemenea suspectată pentru a fi responsabilă de cele mai multe dintre interacțiunile descrise [2, 3, 16, 20].

Studii experimentale, preclinice și clinice au sugerat că sunătoarea poate modula activitatea citocromului P-450. Utilizarea de substraturi ale diferitor izoenzime ale citocromului (de exemplu, alprazolamul și midazolamul pentru CYP3A4, cafeina pentru CYP1A2, clorzoxazona pentru CYP2E1, dextrometorfanul și debrisoquina pentru CYP2D6, tolbutamida pentru CYP2C9, omeprazolul pentru CYP2C19) a arătat că pojarănița induce CYP3A4, CYP2E1 și CYP2C19 fără a influența asupra CYP1A2, CYP2D6 sau CYP2C9. Unii autori au sugerat că sunătoarea poate induce CYP1A2 numai la femei. Cel mai detaliat a fost studiat efectul pojarăniței asupra CYP3A4. Astfel, s-a constatat că sunătoarea a influențat mai puternic farmacocinetica midazolamului după administrarea orală versus cea intravenoasă. Aceste rezultate arată că extractul acționează mai puternic asupra CYP3A4 din intestin, decât din ficat. S-a demonstrat că hiperforina, derivatul floroglucinic, influențează receptorul nuclear ce reglează expresia CYP3A4 [3, 6, 20].

Pojarănița (*Hipericum perforatum*) este cunoscută ca un inductor al citocromului P-450, ceea ce determină micșorarea concentrației plasmatice a amitriptilinei, digoxinei, teofilinei, antiinflamatoarelor nesteroidiene și anticoncepționalelor orale [2, 20].

Efectul inductor al sunătoarei asupra enzimelor citocromului P-450 este determinat de durata utilizării (zece sau mai multe zile) și de conținutul hiperforinei. Rezultatele clinice au sugerat că extractele cu conținut mic de hiperforină au avut un

efect slab sau nul pe citocromul P-450. Astfel, acestea nu au modificat farmacocinetica alprazolamului și midazolamului (substrat CYP3A4), tolbutamidei (substrat CYP2C9), ciclosporinei (substrat CYP3A4), etinilestradiolului și desogestrelului, componente ale anticoncepționalelor orale [2, 3].

Un studiu clinic asupra pacienților cu cancer a raportat că tratamentul cu sunătoare 900 mg/zi, oral, pentru 18 zile a scăzut cu 42% concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ al irinotecanului. La subiecții sănătoși, două săptămâni de tratament cu sunătoare la 900 mg/zi au redus semnificativ – cu 32% – expunerea sistemică la imatinib. La femeile cu cancer de sân avansat, administrarea concomitentă a suplimentului de usturoi a diminuat clearance-ul docetaxelului cu 23,1–35,1%. Cele mai multe medicamente antitumorale sunt supuse fazei I și/sau II de metabolizare și sunt substraturi ale P-glicoproteinei, proteinei de rezistență la cancerul de sân, proteinei asociate polirezistenței sau altor transportatori. Inducția și inhibarea acestor enzime și transportori sunt considerate mecanisme importante pentru interacțiunile dintre fitopreparate și antitumorale [20, 22].

În studiile *in vitro* s-a constatat că preparatele din valeriană (*Valleriana officinalis*) majorau activitatea CYP 3A4 și 2D6, fără a influența activitatea CYP 1A2 și 2E1. Aceste efecte ale odoleanului practic nu s-au concretizat în cercetările *in vivo* [12].

Echinacea s-a dovedit a fi inductor al CYP 3A4 în ficat și inhibitor al CYP 1A2 și CYP 2C9 în ficat, al CYP 3A4 în intestin. Semnificație clinică pot avea interacțiunile extractului de echinacea cu medicamentele substraturi ale acestor izoenzime (teofilina, fenitoina, ciclosporina) [20, 27].

Extractul din vin roșu intră în componența mai multor fitopreparate. Studiile *in vitro* au demonstrat că resveratrolul, flavonoid al vinului roșu, inhibă CYP 3A4, care după intensitate este similară cu cea a macrolidelor. Deoarece nu s-a stabilit corelația dintre conținutul resveratrolului și capacitatea de inhibare a CYP 3A4, s-a estimat că activitatea acestei izoenzime este diminuată și de alte flavonoide ale vinului roșu. Astfel, s-a constatat că flavonoidele epsilon-vineferina (dimer al resveratrolului) inhibă mai puternic CYP 3A4, precum și CYP 1A1, 1B1 și 2B6. Acestea pot avea importanță clinică confirmată prin influența asupra farmacocineticii medicamentelor. La voluntari s-a constatat că vinul roșu (*Cabernet Sauvignon*) crește timpul atingerii concentrației maxime a felodipinei (substrat al CYP 3A4) și a metabolitului său – dihidrofelodipina. De asemenea, s-a demonstrat că vinul roșu a manifestat o tendință de majorare a concentrației și a timpului de atingere a ei la

cisapridă, un alt substrat al CYP 3A4. În aceste studii nu s-au determinat modificări ale efectului farmacologic cauzate, posibil, de administrarea unică, și nu de utilizarea în cură. În alte studii s-a demonstrat că vinul roșu (*Bleackstone Merlot*, *Bleackstone Winery*) a redus biodisponibilitatea și concentrația maximă a ciclosporinei în sânge. Aceste rezultate sunt determinate, posibil, de conținutul de flavonoide în vin și de durata utilizării [21, 27].

În studii pe voluntari, extractul de valeriană (1000 mg/zi) a provocat o diminuare neesențială a CYP 3A4 relevată prin majorarea neesențială a concentrației alprazolamului, substrat specific, fără a influența activitatea CYP 2D6 la utilizarea dextrometorfanului, substrat caracteristic. Aceste date au permis de a conchide că preparatele de valeriană nu vor exercita influențe importante clinic asupra activității izoenzimelor studiate și, respectiv, asupra farmacocineticii substraturilor specifice ale acestora [26, 27].

Ginkgo biloba și componentele ei active (ginkgolidele etc.) au crescut nivelul ARNm al CYP 2D1/2 și 3A1/2 la șobolani, fără a-l modifica semnificativ pe cel al CYP 1A1/2, 2C11, 2E1 și 4A1. Concomitent, Ginkgo biloba a majorat activitatea CYP 3A4 la oameni, iar *in vitro* pe hepatocite umane a diminuat activitatea CYP 1A2, 2C9 și 2E1. Ginkgolidele *in vitro* nu au influențat activitatea CYP 1A2 și 2C9, pe când ginkgolida A a majorat-o pe cea a CYP 3A4 prin intermediul X-receptorilor pregnanți [5, 20].

Usturoiul (*Allium sativum*, *Allium cepa*), sub formă de bulbi, extracte și ulei, conține un număr mare de compuși activi, precum alliina, allicina, dialildisulfidele, dialilsulfidele, responsabili de efectele biologice. La șoricei, sucul de usturoi a indus expresia proteinelor CYP 1A2 și 2E1. Extractul din usturoi *in vitro*, pe sisteme de enzime umane recombinat, a inhibat activitatea CYP 2C9#1, 2C19, 3A4, 3A5 și 3A7, nu a modificat-o pe cea a CYP 2D6 și a diminuat-o pe cea a CYP 2C9#2. Dialildisulfidele au indus *in vivo* activitatea CYP 2B1/2 la șobolani și au inhibat *in vitro* activitatea CYP 2E1 pe izoenzime umane recombinat. Allicina a inhibat activitatea CYP 1A2 *in vitro* pe izoenzime umane recombinat [5, 20].

Usturoiul, prin conținutul de dialilsulfide, este un inhibitor al CYP 2E1 și îi reduce activitatea cu peste 30%, iar semnificația clinică necesită unele precizări [27].

Folosirea usturoiului timp îndelungat în doze multiple a relevat modificări esențiale ale parametrilor farmacocinetici (C_{max}, ASC, T_{0,5}) ai atorvastatinei. Astfel, s-a constatat o majorare a acestor parametri și micșorarea ratei de eliminare, date ce vorbesc despre creșterea biodisponibilității, reducerii

metabolismului și eliminării. Majorarea C_{max} și ASC denotă despre sporirea cantității de atorvastatină absorbită din tubul digestiv datorită inhibării P-glicoproteinei și CYP 3A4 din intestin. Deoarece atorvastatina este metabolizată de CYP 3A4 intestinală și hepatică, usturoiul a crescut biodisponibilitatea statinei într-o manieră dozodependentă și a redus metabolismul, fapt confirmat prin majorarea concentrației în echilibru la utilizarea dozelor mai mari de usturoi [13, 20].

Preparatele din usturoi conțin o mare varietate de compuși organosulfurici: S-alilcisteină (S-ALC), N-acetilcisteină (NAC) și S-alilmercaptocisteină (S-AMC), derivați de aliin. La dereglarea integrității usturoiului se formează alicina, care se consideră principiul activ, dar studii recente au demonstrat că aceasta nu este detectabilă în sânge, deoarece este un produs instabil, cu descompunerea în S-ALC și S-AMC. Administrarea usturoiului timp de trei săptămâni, intern, a permis obținerea unor concentrații superioare de S-ALC și S-AMC. Cercetările experimentale au demonstrat că usturoiul a crescut parametrii farmacocinetici (C_{max} și ASC) ce caracterizează majorarea biodisponibilității propranololului. Aceste date vorbesc despre reducerea metabolismului presistemic al beta-adrenoblocantului, efect destul de caracteristic pentru acesta. Concomitent s-a constatat o reducere a clearance-ului și o majorare a T_{0,5}, de rând cu o diminuare a vitezei de absorbție, dar cu C_{max} identice atinse în timp. Efectul respectiv al usturoiului poate fi determinat de inhibarea enzimelor sau de modificarea fluxului hepatic [1].

Interacțiunile farmacocinetice dintre plante și anticoagulante și antiagregante, în majoritatea cazurilor, s-au datorat inhibării metabolismului warfarinei sau clopidogrelului pe calea citocromului P450, inclusiv CYP 1A2, CYP 3A4 și CYP 2C9. Astfel, păpădia (*Taraxacum officinale*), portocala amară (*Citrus aurantium*) și armurariul (*Silybum marianum*) au fost raportate ca inhibitori ai CYP1A2, CYP 3A4 și CYP 2C9, cu diminuarea metabolismului warfarinei sau clopidogrelului, cu creșterea concentrației în sânge și a activității lor anticoagulante și antiplachetare. În mod similar, Ginkgo biloba (*Ginkgo biloba*), trifoiul roșu (*Trifolium pratense*) și ginsengul siberian (*Eleutherococcus senticosus*) au fost documentate ca inhibitori ai acestor trei enzime ale citocromului P-450, cu posibile efecte similare asupra acțiunii warfarinei sau clopidogrelului [17, 18].

Silibinina și isosilibinina se consideră antagoniști ai receptorilor X-pregnani nucleari, responsabili de transcripția CYP 3A4, izoenzimă inducția căreia este importantă în inactivarea preparatelor antitumorale [13].

Datele sumare despre influența fitopreparatelor asupra izoenzimelor citocromului P-450 sunt reflectate în tabelul 2.

Tabelul 2

Influența preparatelor vegetale asupra activității citocromului P-450 (după 20, 21, 24)

Plantele medicinale	Inhibarea izoenzimelor	Inducția izoenzimelor
<i>Peumus boldus</i>	CYP 1A2, CYP 3A4	-
<i>Catharanthus roseus</i>	CYP 2D6	-
Soc (<i>Sambucus canadensis</i>)	CYP 3A4	-
Odolean (<i>Valeriana officinalis</i>)	-	-
Gingko biloba (<i>Ginkgo biloba</i>)	CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2E1	CYP 1A2, CYP 3A4
<i>Citrus aurantium</i>	CYP 3A4	-
<i>Citrus paradishi</i>		CYP 3A4
<i>Lycium barbarum</i>	CYP 2C9	-
<i>Angelica dahurica</i>	CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4	-
<i>Angelica sinensis</i>	CYP 3A4	-
Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)	-	CYP 3A4
<i>Hydrastis canadensis</i>	CYP 3A4, CYP 2D6	-
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	-	CYP 3A4, CYP 2E1, CYP 1A2 (la femei), CYP 2C19
<i>Camellia sinensis</i>	CYP 3A4 (intestin)	CYP 3A4 (ficat)
<i>Ziziphus jujuba</i>	-	CYP 1A2
<i>Alpinia galanga</i>	CYP 2D6	-
<i>Uncaria lamellosa</i>	CYP 3A4	-
<i>Cinnamomum burmani</i>	CYP 3A4	-
<i>Laur nobilis</i>	-	CYP 2B1, CYP 2B6
<i>Ligusticum chuansiong</i>	CYP 2D6, CYP 3A4	-
<i>Schizandra fruit</i>	CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4	-
<i>Malalena leucadendron</i>	CYP 2D6	-
<i>Piper nigrum</i>	CYP 2D6	-
<i>Pueraria lobata</i>	CYP 2B1, CYP 2E1, CYP 3A4	CYP 1A1, CYP 1A2
Armurariu (<i>Silybum marianum</i>)	CYP 2C9, CYP 3A4	-
Rozmarin (<i>Rosmarinus officinalis</i>)	-	CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2B1, CYP 2B2, CYP 2E1, CYP 3A4
Revent (<i>Rheum palmatum</i>)	-	CYP 2D6, CYP 3A4
Mușețel (<i>Matricaria chamomilla</i>)	CYP 1A2 (intens), CYP 3A4 (slab)	-
Lemn dulce (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	CYP 3A4	-
Soie	CYP 2C9, CYP 3A4	-

Fenicul (<i>Foeniculum vulgare</i>)	CYP 3A4	-
Hamei (<i>Humulus lupulus</i>)	-	CYP 2B1, CYP 2D6
Cimicifugă (<i>Cimicifuga racemosa</i>)	CYP 3A4	-
<i>Cymbopogon citralus</i>	-	CYP 2B1, CYP 2D6
<i>Prunus serotina</i>	CYP 3A4	-
Usturoi (<i>Allium sativum</i>)	CYP 2E1, CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19	-
Salvie (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)	CYP 1A2	-
Echinacee (<i>Echinacea purpurea</i>)	CYP 1A2, CYP 3A4 (intestin)	CYP 3A4 (ficat)
Eleuterococ (<i>Eleutherococcus senicosus</i>)	CYP 3A4	-
<i>Epimelli herba</i>	CYP 2C19, CYP 2E1, CYP 2C9, CYP 3A4, CYP 2D6, CYP 1A2	-

Ginsengul (*Panax ginseng*) se consideră un produs vegetal deseori implicat în interacțiunile cu medicamentele. În studiile *in vitro* s-a constatat capacitatea ginsenoidului potopanaxatriol de a inhiba unele glucuroniltransferaze (UGT 1A1, 2B7) implicate în metabolismul unor medicamente [10, 21].

În studiile recente s-a demonstrat că ginsenoidele, de rând cu capacitatea de inhibare a citocromului P-450, pot bloca glucuroniltransferazele (enzime ale fazei a II-a de metabolizare) și pot diminua procesele de glucuronizare. Aceste mecanisme pot fi responsabile de interacțiunile dintre ginseng și medicamente [8].

Interacțiunea fitopreparatelor și medicamentelor la nivelul eliminării. Interacțiunile la nivelul eliminării dintre fitopreparate și medicamente pot fi determinate de influența asupra filtrației glomerulare, secreției și reabsorbției tubulare. Multe preparate vegetale sunt utilizate în calitate de diuretice cu mecanism complex și variat. Podbalul (*Arctostaphylos Uva Ursi*), splinuța (*Solidago virgaurea*), păpădia (*Taraxacum officinale*), ienupărul (*Juniperus communis*), coada-calului (*Equisetum arvense*), leușteanul (*Levisticum officinale*), pătrunjelul (*Petroselinum crispum*), sparanghelul (*Asparagus officinalis*), urzica (*Urtica dioica*), lucerna (*Medicago sativa*), utilizate ca plante diuretice, pot crește excreția prin rinichi a altor medicamente [14].

Unele fitopreparate pot intensifica filtrația glomerulară, fără accentuarea eliminării electroliților, iar altele pot exercita acțiune iritantă directă asupra tubilor renali. Lemnul dulce (*Glycyrrhiza glabra*) conține acidul glicirizic, iar metabolitul activ acidul gliceritic

inhibă 11-hidroxisteroid dehidrogenaza renală, cu dezvoltarea pseudoaldosteronismului, cumulara cortizolului în rinichi, stimularea receptorilor aldosteronului, ce conduce la creșterea tensiunii arteriale, retenția sodiului și eliminarea potasiului. Aceste influențe pot intensifica efectul unor medicamente precum digoxina, cu dezvoltarea chiar a reacțiilor adverse [14].

Unele plante medicinale – lucerna (*Medicago sativa*), păpădia (*Taraxacum officinale*), coada-calului (*Equisetum arvense*), urzica (*Urtica dioica*) – conțin cantități importante de potasiu, ce pot cauza hiperkaliemie. Rubarba (*Rheum medicinalis*), utilizată în calitate de purgativ, datorită conținutului mare de acid oxalic, poate conduce la formarea calculilor renali și la alte dereglări renale [14].

În rinichi s-au determinat enzimele metabolismului fazei I (CYP 1A1, CYP 1A2, CYP3A4, CYP 2E1) și fazei II (UDP-glucuroniltransferaza, N-acetiltransferaza, beta-liaza, alcooldehidrogenaza, MAO, glutatión-S-transferaza, sulfotransferaza, carboxilesteraza), care se pot implica în metabolismul medicamentelor sau pot fi țintă pentru interacțiunile medicamentoase, inclusiv cu fitopreparatele [26, 27].

S-a constatat că conținutul CYP 450 este mai mic decât în ficat, iar activitatea izoenzimelor CYP 450 este mai mare în stratul cortical, decât în cel medular. Astfel, s-a dovedit că izoenzimele CYP 1A1 și 1A2 sunt induse de hidrocarburi aromatice policiclice, cu formare de substanțe cancerigene. Astfel, rozmarinul, prin inducția ambelor izoenzime, iar sunătoarea – prin cea a CYP 1A2, pot influența asupra acestui proces. Izoenzima CYP 2E1 în rinichi este responsabilă de oxidarea paracetamolului în N-acetilbenzochinonimină, metabolit toxic responsabil de efectul nefrototoxic al analgezicului, îndeosebi sub acțiunea inductorilor CYP 2E1 (etanol, testosteron etc.), precum și de oxidarea tropisetronului în forma activă.

Este necesar de menționat că unele plante sunt inductori (sunătoarea, rozmarinul) sau inhibitori (grefrutul, usturoiul) ai CYP 2E1 și teoretic pot influența asupra proceselor metabolice controlate de această izoenzimă. În rinichi s-a demonstrat o importanță a beta-liazei (enzimă mai activă ca în ficat), ce contribuie la trecerea promedicamentului mercaptopurină în 6-mercaptopurină cu acțiune citostatică selectivă la nivelul rinichilor în glomerulonefrita cronică. Această acțiune are importanță clinică prin reducerea efectelor toxice sistemice ale mercaptopurinei. În rinichi pot avea loc și reacții ale fazei II a metabolismului cu participarea UDP-glucuroniltransferazei responsabile de glucuronizarea paracetamolului, morfinei, furosemidului, cloramfenicolului etc. Unele plante pot modifica activitatea

glucuroniltransferazelor, cu consecințe benefice sau nedorite asupra eliminării medicamentelor menționate [26].

Folosirea usturoiului timp îndelungat în doze multiple a relevat o majorare a T_{0,5}, cu reducerea ratei de eliminare. Ultima este determinată și de dezvoltarea leziunilor renale, confirmate prin biomarkeri, histologic și prin microscopie electronică. În procesul de eliminare sunt implicați și unii transportori anionici (OATP 1B), fapt confirmat prin datele că rifampicina, inhibitor puternic al acestei proteine transportoare, a crescut ASC și concentrația plasmatică a atorvastatinei. Dialilsulfuratul din usturoi poate fi implicat în procesele de eliminare a atorvastatinei prin reducerea expresiei hepatice a OATP 1B, cu micșorarea ratei de eliminare a statinei [15].

Concluzii

1. Analiza datelor prezentate denotă că asocierea medicamentelor cu fitopreparatele necesită prudență, argumentare și monitorizare privind eventuala posibilitate de interacțiuni la nivelul absorbției, distribuției, metabolismului și eliminării, cu posibile consecințe clinice.

2. O atenție deosebită necesită asocierea cu medicamentele din diferite grupe farmacologice a produselor vegetale din pojarăniță (*Hypericum perforatum*), usturoi (*Allium sativum*), ginseng (*Panax ginseng*), Ginkgo biloba (*Ginkgo biloba*), lemn dulce (*Glycyrrhiza glabra*) etc.

3. Interacțiunile farmacocinetice dintre fitopreparate și medicamente sunt determinate preponderent de influența asupra sistemelor de transport (P-glicoproteina, OATP, MDR etc.) și izoenzimelor citocromului P-450 (CYP 3A4, 2D6, 2C9, 2C19, 2E1, 1A1, 1A2 etc.).

Bibliografie

1. Asdaq S.M., Inamdar M.N. *Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions of Propranolol with Garlic (Allium sativum) in Rats*. In: Evid. Based. Complement. Alternat. Med., 2011: 824042.
2. Bhadra R. et al. *Herb-drug interaction: The importance of communicating with primary care physicians*. In: Australas Med. J., 2015, nr. 8(10), p. 315–319.
3. Borrelli F., Izzo A.A. *Herb-drug interactions with St John's wort (Hypericum perforatum): an update on clinical observations*. In: AAPS J., 2009, Dec., nr. 11(4), p. 710–727.
4. Bushra R., Aslam N., Khan A.Y. *Food-Drug Interactions*. In: Oman Med. J., 2011, Mar., nr. 26(2), p. 77–83.
5. Cho Hyun-Jong, Yoon In-Soo. *Pharmacokinetic Interactions of Herbs with Cytochrome P450 and P-Glycoprotein*. In: Evid. Based. Complement. Alternat. Med., 2015: 736431.
6. Chrubasik-Hausmann S., Vlachojannis J., McLachlan A.J. *Understanding drug interactions with St John's wort (Hypericum perforatum L.): impact of hyperforin content*. In: J. Pharm. Pharmacol., 2018, Feb. 7.

7. Fasinu P.S., Bouic P.J., Rosenkranz B. *An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions*. In: Front. Pharmacol., 2012, Apr. 30, nr. 3, p. 69.
8. Fong S.Y., Gao Q., Zuo Z. *Interaction of Carbamazepine with Herbs, Dietary Supplements, and Food: A Systematic Review*. In: Evid. Based. Complement. Alternat. Med., 2013: 898261. Epub. 2013 Aug 19.
9. Haefeli W.E., Carls A. *Drug interactions with phytotherapeutics in oncology*. In: Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., 2014, Jan. 6.
10. He Y.J. et al. *The inhibitory effect of 20(S)-protopanaxatriol (ppt) towards UGT1A1 and UGT2B7*. In: Phytother. Res., 2013, Apr., nr. 27(4), p. 628-632.
11. Izzo A.A., Ernst E. *Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review*. In: Drugs, 2009, nr. 69(13), p. 1777-1798.
12. Kelber O., Nieber K., Kraft K. *Valerian: No Evidence for Clinically Relevant Interactions*. In: Evid. Based. Complement. Alternat. Med., 2014: 879396.
13. Mooiman K.D. et al. *Milk thistle's active components silybin and isosilybin: novel inhibitors of PXR-mediated CYP3A4 induction*. In: Drug Metab. Dispos., 2013, Aug., nr. 41(8), p. 1494-1504.
14. Pius S. Fasinu, Patrick J. Bouic, Bernd Rosenkranz. *An Overview of the Evidence and Mechanisms of Herb-Drug Interactions*. In: Front. Pharmacol., 2012, nr. 3, p. 69.
15. Reddy G.D. et al. *Pharmacokinetic interaction of garlic and atorvastatin in dyslipidemic rats*. In: Indian J. Pharmacol., 2012, Mar., nr. 44(2), p. 246-252.
16. Soleymani S. et al. *Clinical risks of St John's Wort (Hypericum perforatum) co-administration*. In: Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., 2017, Oct., nr. 13(10), p. 1047-1062.
17. Tsai H.H. et al. *A review of potential harmful interactions between anticoagulant/antiplatelet agents and Chinese herbal medicines*. In: PLoS One, 2013, May 9, nr. 8(5): e64255.
18. Unger M. *Pharmacokinetic drug interactions involving Ginkgo biloba*. In: Drug Metab. Rev., 2013, Aug., nr. 45(3), p. 353-385.
19. Vidushi S. Neergheen-Bhujun. *Underestimating the toxicological challenges associated with the use of herbal medicinal products in developing countries*. In: Biomed. Res. Int., 2013: 804086.
20. Wanwimolruk S., Prachayasittikul V. *Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 1)*. In: EXCLI J., 2014, nr. 13, p. 347-391.
21. Wanwimolruk S., Phopin K., Prachayasittikul V. *Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 2)*. In: EXCLI J., 2014, nr. 13, p. 869-896.
22. Yang A.K. et al. *Herbal interactions with anticancer drugs: mechanistic and clinical considerations*. In: Curr. Med. Chem., 2010, nr. 17(16), p. 1635-1678.
23. Булаев В.М., Ших Е.В., Сычев Д.А. *Безопасность и эффективность лекарственных растений*. Издательство «Практическая Медицина», 2013 г. 270 с.
24. *Клиническая фармакология*. Под редакцией В.Г. Кукеса. М., 2009, 1056 с.
25. Кукес В.Г и др. *Клиническое значение фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств и фитопрепаратов*. В: Экспериментальная и клиническая фармакология, 2006, № 2, с. 75-79.
26. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А. *Метаболизм лекарственных средств*. Научные основы персонализированной медицины. ГЭОТАР-Медиа, 2008.
27. Сычев Д.А. и др. *Механизмы фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств и фитопрепаратов: взгляд клинического фармаколога*. В: Биомедицина, 2005, № 1, с. 25-34.

Corina Scutari, conferențiar universitar,
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-435, +373-68-687-788,
e-mail: corina.scutari@usmf.md

CZU: 615.2/.3.015

INTERACȚIUNILE FARMACODINAMICE ALE FITOPREPARATELOR ȘI MEDICAMENTELOR

**Veaceslav GONCIAR¹, Corina SCUTARI,
Georgel BACINSCHI², Alexandrina BEȘLIU²**

¹Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Compania farmaceutică Balkan Pharmaceuticals

Rezumat

Interacțiunile farmacodinamice dintre fitopreparate și medicamente se pot solda cu efecte sinergice, antagoniste și/sau aditive cu majorarea, diminuarea și/sau inversarea efectelor terapeutice, cu corecția și/sau apariția reacțiilor adverse, iar în unele cazuri – cu fenomene de intoxicație. Mecanismele care stau la baza interacțiunilor dintre medicamente și fitopreparate pot fi cauzate de: acțiunea asupra unor ținte comune sau diverse; reglarea enzimelor implicate în metabolismul hepatic și cel intestinal și transportorilor, cu influențarea biodisponibilității medicamentelor; modificarea afinității medicamentelor față de receptori; modularea neurotransmisiei; depășirea mecanismelor de rezistență la medicamente ale celulelor microbiene și canceroase; alterarea verigilor patogenetice ale efectelor adverse ale medicamentelor.

Cuvinte-cheie: interacțiune farmacodinamică, fitopreparat, efect sinergic, antagonist sau aditiv, efect advers

Summary

The pharmacodynamic interactions of medicinal herbs and drugs

The pharmacodynamic interactions between herbal products and drugs may result in synergistic, antagonistic and/or additive effects with increasing, diminishing and/or reversing therapeutic effects, correction and/or occurrence of adverse reactions and, in some cases, with intoxication phenomena.

Mechanisms that underlie interactions between drugs and herbal products may be caused by: action on common or various targets; regulation of enzymes involved in hepatic and intestinal metabolism, and transporters influencing the bioavailability of drugs; the modification of the affinity of drugs for receptors; the modulation of neurotransmission; the prevention of drug resistance mechanisms of microbial and cancer cells; the alteration of the pathogenetic links of adverse drug effects.

Keywords: pharmacodynamic interaction, herbal products, synergistic, antagonistic and additive effects, adverse effect

Резюме

Фармакодинамическое взаимодействие фитопрепаратов и лекарств

Фармакодинамические взаимодействия между фитопрепаратами и лекарствами могут приводить к синергидному, антагонистическому и/или аддитивному эффектам с увеличением, уменьшением и/или извращением терапевтических эффектов, коррекцией и/или возникновением неблагоприятных реакций, а в некоторых случаях и с явлениями интоксикации. В основу взаимодействия лекарств и фитопрепаратов могут лежать следующие механизмы: действие на общие или различные точки приложения; регуляция активности ферментов, участвующих в метаболизме в печени и кишечнике, и транспортеров, влияющих на биодоступность лекарств; изменение сродства лекарств к рецепторам; модуляция нейротрансмиссии; преодоление механизмов лекарственной устойчивости микробных и раковых клеток.

Ключевые слова: фармакодинамическое взаимодействие, фитопрепарат, синергидный, антагонистический или аддитивный эффект, нежелательный эффект

Introducere

Utilizarea preparatelor pe bază de plante în tratamentul complex al maladiilor are o pondere tot mai mare, de aceea sunt necesare date științifice despre raționalitatea, eficacitatea și siguranța asocierii lor cu preparatele medicamentoase. Atenția specialiștilor și medicilor-practicieni este îndreptată tot mai mult asupra problemelor de interacțiune între preparatele pe bază de plante și medicamente. Folosirea medicamentelor pe bază de plante, fie pentru tratament primar, fie în medicina complementară și de alternativă, prin prisma siguranței și eficacității lor a devenit o problemă de sănătate publică.

Până în prezent, a fost dificil să se facă estimări fiabile ale problemelor de sănătate, cauzate de produsele pe bază de plante, din mai multe motive: convingerea că tot ce este natural nu ar putea avea efecte negative; lipsa de comunicare între pacienți și medici cu privire

la utilizarea medicamentelor vegetale; absența unei informații adecvate despre produsele pe bază de plante pe piață; furnizarea de produse contrafăcute.

Material și metode

Au fost cercetate datele bibliografice (2005-2018) și bazele de date naționale și internaționale relevante privind mecanismele și efectele interacțiunilor farmacodinamice ale fitopreparatelor și medicamentelor.

Rezultate și discuții

Folosirea concomitentă a preparatelor vegetale și a medicamentelor prescrise poate induce modificări farmacodinamice și farmacocinetice complexe ale medicamentelor administrate [12, 13, 14, 19, 20, 23, 26, 29, 30, 33, 35].

Studiile asupra bazelor de date internaționale au relevat o prevalență a utilizării concomitente a medicamentelor și fitopreparatelor de către pacienții de diferită vârstă între 5,3% și 88,3%. Preparatele pe bază de plante au fost asociate cu circa 70 de medicamente, printre care cele mai frecvente grupe farmacologice au fost: antihipertensivele, beta-adrenoblocantele, blocantele canalelor de calciu, diureticele, hipolipemiantele, anticoagulantele, analgezicele, antidiabeticele, H1-antihistaminicele, antidepresivele, anticoncepționalele orale, antiretroviralele. S-a descris folosirea a circa 100 de plante medicinale, dintre care cel mai frecvent au fost utilizate grepfrutul, pojarnița, Gingko biloba, usturoiul, ginsengul, sunătoarea, echinacea, serenoa reperens, uleiurile de primroză și ghimbir [1, 2, 4, 9, 25].

Sunătoarea sau pojarnița (*Hypericum perforatum*) interacționează clinic cu un număr mare de medicamente, inclusiv imunodepresive, anticoncepționale orale, preparate cardiovasculare, antiretrovirale, antitumorale, anxiolitice, antidepresive, anticonvulsivante, anestezice, antidiabetice orale, antimicrobiene, miorelaxante, antimigrenoase, medicamente utilizate la pacienții cu dependență de opioide (metadona), preparate cu influență asupra sistemului respirator, tractului gastrointestinal. Aceste interacțiuni pot fi de ordin farmacocinetic și farmacodinamic [6, 7].

Studiile clinice au relevat că sunătoarea, prin inducția citocromului P450 și/sau P-glicoproteinei, reduce concentrațiile plasmatice și/sau crește clearance-ul la alprazolam, amitriptilină, atorvastatină, clorzoxazonă, ciclosporină, debrisochină, digoxină, eritromicină, fexofenadină, gliclazidă, imatinib, indinavir, irinotecan, ivabradină, mefenitoină, metadonă, midazolam, nifedipină, omeprazol, contraceptive orale, cvazepam, simvastatină, tacrolimus, talinolol, verapamil, voriconazol și warfarină, ceea ce cauzează

reducerea efectelor farmacologice și insuccesul farmacoterapiei. De asemenea, au fost raportate cazuri sau serii de cazuri ce sugerează interacțiuni ale sunătoarei cu vasopresoarele adrenergice, anestezice, bupropion, buspironă, ciclosporină, eletriptan, lope-ramidă, nefazodonă, nevirapină, contraceptive orale, paroxetină, fenprocumonă, prednison, sertralină, tacrolimus, teofilină, tibolonă, triptofan, venlafaxină și warfarină [7, 14].

Preparatele și extractele din părțile aeriene de sunătoare (*Hypericum perforatum*) conțin numeroase ingrediente farmacologic active, inclusiv naftodianfrone (de exemplu, hipericina și derivații săi), derivații floroglucinoli (de exemplu, hiperforina, care inhibă recaptarea unor neurotransmițători, inclusiv a serotoninei) și flavonoide. Astfel de extracte sunt utilizate pe scară largă pentru tratarea depresiei ușoare și celei moderate. Preparatele din sunătoare au demonstrat siguranță în cazul monoterapiei, iar la asocierea cu alte medicamente, în special cu cele ce sunt substraturi ale citocromului P450 și/sau P-glicoproteinei, au fost raportate interacțiuni periculoase pentru viață. Unele interacțiuni ale pojarăniței sunt documentate și includ: 1) reducerea concentrației ciclosporinei în sânge; 2) sindrom serotoninergic sau letargie la asocierea cu inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei; 3) sarcini nedorite la femei în timp ce utilizează anticoncepționalele orale; 4) micșorarea concentrației plasmatică a antiretroviralelor (de exemplu, indinavir, nevirapină) și antitumoralelor (de exemplu, irinotecan, imatinib). Hiperforina, care se consideră responsabilă de acțiunea antidepresivă a sunătoarei, de asemenea este suspectată a fi responsabilă de cele mai multe dintre interacțiunile descrise [7].

Extractele obținute din părțile aeriene ale sunătoarei erau recomandate în mod tradițional pentru o gamă largă de maladii. Cea mai comună indicație a preparatelor din sunătoare (esberic, kiral, nueroplant, movina etc.) este pentru tratamentul depresiei. În mai multe analize ale literaturii s-a estimat că preparatele din pojarăniță au un efect superior față de placebo și efect similar cu medicamentele antidepresive sintetice în tratamentul pe termen scurt al tulburărilor depresive, inclusiv al depresiei majore. S-a demonstrat experimental că sunătoarea, dar în special hiperforina, inhibă recaptarea neurotransmițătorilor precum serotonina, noradrenalina, dopamina, glutamatul și acidul gamma-aminobutiric [7].

Actualmente, preparatele din sunătoare sunt recomandate în tratamentul depresiei ușoare și celor moderate. Mecanismul acțiunii antidepresive inițial se considera a fi determinat de naptodianfrone, care acționează ca inhibitorii ai monoaminooxidazei. Se presupunea că preparatele din *Hypericum perforatum*,

prin inhibarea acetilcolinesterazei, cresc nivelul de acetilcolină. Efectul sedativ se atribuie prezenței hipericinei, bioflavonoidelor și hiperforinei. În alte studii s-a raportat că preparatele din sunătoare manifestă activitate serotoninergică, acționând ca inhibitorii selectivi slabi ai recaptării serotoninei. De asemenea, s-a estimat că compușii activi se comportă ca modulatorii ai altor receptori și neuromediatorii, precum noradrenalina și dopamina, acidul gamma-aminobutiric și cel glutamic [6].

Într-un studiu experimental s-a demonstrat că extractul de *Hypericum perforatum*, similar cu imipramina, antidepresiv triciclic, a influențat transcripția genelor la nivelul hipotalamusului. Aceste gene sunt responsabile de transportul intracelular, de sinteza și descompunerea proteinelor, transmiterea impulsului în celule prin modularea proteinelor de legare de calciu și metabolismul glicolitic în mitocondrii. Aceste efecte pot fi asociate cu reglarea imună și inflamatoare, precum și cu protecția neuronilor de leziuni la nivel celular [6].

S-a relatat că preparatele din sunătoare pot stimula producerea de hormoni tiroidieni, dar relevanța clinică nu este certă [6].

Necesită atenție utilizarea concomitentă a preparatelor din sunătoare cu inhibitorii selectivi ai serotoninei, triptofanul și 5-hidroxitriptofanul datorită posibilului sindrom serotoninergic. Organizația americană FDA estimează că sindromul serotoninergic se poate manifesta prin dereglări ale statusului psihic (excitație, halucinații, comă), disfuncții vegetative (tahicardie, labilitatea tensiunii arteriale, hipertermie), dereglări neuromusculare (hiperreflexie, tulburări de coordonare), simptome gastrointestinale (greață, vomă, diaree), iar în cazurile grave poate surveni sindromul neuroleptic malign (hipertermie, rigiditate musculară, instabilitatea sistemului vegetativ și a statutului psihic) [6, 7].

Utilizarea preparatelor ce conțin sunătoare concomitent cu alte plante sub formă de suplimente alimentare poate duce la unele interacțiuni. S-au documentat cazuri de folosire concomitentă a preparatelor din pojarăniță cu plante care au proprietăți sedative pentru potențarea efectelor terapeutice, dar s-au constatat și efecte nedorite, inclusiv la asocierea cu obligeana, calendula, macul de California, ardeul gras, țelina, ginsengul siberian, mușețelul german, hameiul, kava, balsamul de lămâie, salvia, traistăciobanului, urzica, valeriana, morcovul sălbatic etc. [20].

Prednisonul este un glucocorticoid utilizat în tratamentul afecțiunilor imune ca imunodepresiv. A fost raportat un caz de manie la administrarea concomitentă a sunătoarei și prednisonului la un pacient

care făcea abuz de cocaină și alcool. Atât sunătoarea, cât și prednisonul pot cauza manie la administrarea în monoterapie. Cauza acestei interacțiuni poate fi de origine farmacodinamică, deoarece pojarănuța nu a avut nicio influență asupra farmacocineticii prednisonului la voluntarii sănătoși [7].

Tibolona, un analog de progesteron, noretinodrel care influențează sinteza și metabolismul de estrogeni endogeni, progesteroni și androgeni, este utilizată pentru tratamentul simptomelor menopauzei, pentru preîntâmpinarea și calmarea simptomelor care însoțesc bolile legate de vârstă. A fost raportat un caz al unui pacient sub terapie cu tibolonă timp de doi ani, la care s-a dezvoltat o leziune hepatică de tip mixt, cu colestază prelungită, și sindromul de dispariție a ductului biliar în urma unui tratament de 10 săptămâni cu pojarănuța. S-a suspectat că interacțiunea dintre sunătoare și tibolonă poate să fie cauza probabilă a leziunii hepatice [7].

Analiza datelor relatate ne sugerează că preparatele din sunătoare pot fi responsabile de mai multe interacțiuni farmacodinamice, mai frecvent cu consecințe toxicologice, datorită modificării unor parametri farmacocinetici ai medicamentelor utilizate concomitent și interferenței la nivelul membranelor presinaptice (influența asupra eliberării, recaptării și metabolismului mediatorilor) și postsinaptice. Din aceste considerente, folosirea fitopreparatelor din *Hypericum perforatum* în scopuri terapeutice sau a produselor galenice (infuzii, extracte) în alimentație necesită o prudență majoră.

Valeriana sau odoleanul (*Valeriana officinalis*). Rizomii și rădăcinile sub formă de infuzie, extract, comprimate sau plantă mărunțită manifestă efect sedativ, anxiolitic, hipnotic, antidepresiv, miorelaxant, spasmolitic, coleretic, crește secreția glandelor tubului digestiv. Efectele sunt cauzate de substanțele biologice active (circa 150 SBA), printre care acidul valerenic, valepotriate și valeranone. Acidul valerenic este un modulator specific alosteric al receptorilor GABA_A, agonist parțial al 5-HTreceptorilor (subtipul 5a), preîntâmpină inactivarea GABA (mediator important în patogeniza anxietății, convulsiilor și altor procese neurologice) [5, 10, 17].

Acidul valerenic este responsabil de efectul anxiolitic, sedativ, antidepresiv, spasmolitic, miorelaxant. Valepotriatele sunt instabile, iar produsele de degradare (baldrinalele) exercită acțiune sedativă și spasmolitică slabă. Valepotriatele diminuează simptomele dependenței la benzodiazepine, ce permite a considera valeriana ca un remediu în tratamentul acesteia. Acidul valerenic, valeranalul și întregul extract provoca la șoricea un efect sedativ similar cu barbituricele. Efectul sedativ a fost confirmat

prin analiza encefalogramelor. Extractul de valeriană avea un efect anticonvulsivant și anxiolitic dozodependent (100-1000 mg/kg), micșora activitatea motorie a animalelor și prelungea durata somnului indus de tiopental și pentobarbital. Influența asupra sistemului cardiovascular se datorează modulării mecanismelor neuroreglatoare și acțiunii directe asupra automatismului și sistemului conductibil [5, 10, 17].

Studiul influenței extractului de valeriană asupra structurii somnului a relevat inducerea somnului (doze 1000-3000 mg/kg), creșterea frecvenței undelor delta, fără a modifica durata de veghe și a fazei REM. S-a demonstrat și acțiunea protectivă a extractului de valeriană față de toxicitatea beta-amiloidului, fapt ce denotă despre posibilitatea corecției dereglărilor cognitive la bolnavii cu maladia Alzheimer [24].

Melisa (*Melissa officinalis*). Infuzia, extractul, comprimatele, materia pură de melisă exercită acțiune sedativă, anxiolitică, antidepresivă, miorelaxantă, anticonvulsivantă, spasmolitică, antiaritmă, antihipertensivă și antivomitivă. Componentii uleiurilor eterice, citralul, cariofilenul, geraniolul, linaloolul, neralul în asociere cu terpenozii, glicozidii, evgenolul, acidul benzilic și acizii fenolcarbonici determină efectul antimicrobian, antiviral și antiinflamator. Componentii activi ameliorează digestia, cresc secreția enzimelor digestive, exercită efect coleretic moderat și contribuie la restabilirea microflorei saprofite. Componentii uleiurilor eterice terpenozii, acidul ferulic, rozmarinic, salicilic ameliorează funcția epitelului ciliat, reduc viscozitatea sputei și facilitează eliminarea ei, cresc termoliza, cu micșorarea febrei (dilatarea vaselor pielii, transpirație). La utilizarea topică, preparatele melisei exercită acțiune analgezică, antiinflamatoare, antipruriginoasă, antimicrobiană, antivirală. Uleiurile eterice și vitaminele B1, B2 și C, microelementele influențează benefic asupra SNC. Potasiul, geraniolul, acizii fenilcarbonici au efect benefic asupra cordului – inclusiv efect cronotrop negativ – și asupra tonusului vascular [11, 16].

Melisa inhibă, posibil, acetilcolinesteraza din SNC și influențează M și N-colinoreceptorii din cortex. Uleiul eteric de melisă la inhalare manifesta efect sedativ la animalele de laborator, extractul hidroalcoolic determină efect sedativ dozodependent, iar în doza de 3-6 mg/kg – efect hipnotic și creșterea efectului pentobarbitalului. Uleiul eteric la administrarea intraperitoneală nu a provocat efect sedativ și hipnotic, dar aceste efecte se manifestau la utilizarea internă în doze peste 3,2 mg/kg [11, 16].

Usturoiul (*Allium sativum*). Produsele din usturoi sunt recunoscute, inclusiv prin studii științifice,

ca remedii cu posibilă acțiune cardioprotectoare, antihipertensivă, antioxidantă, antimicrobiană, hipolipemiantă și hipoglicemiantă, benefice în tratamentul maladiilor cardiovasculare, diabetului zaharat, aterosclerozei, aritmiilor, trombozelor. Utilizarea concomitentă a homogenatului de usturoi în doze de 125 și 250 mg/kg cu propranololul a redus efectiv tensiunea arterială sistolică, nivelul colesterolului, trigliceridelor și glucozei. S-a demonstrat că acțiunea antioxidantă este determinată de creșterea activității antioxidantilor endogeni și de diminuarea perturbărilor oxidative prin creșterea sintezei antioxidantilor sau micșorarea generării formelor reactive ale oxigenului. Acest efect al usturoiului s-a manifestat la modelarea infarctului miocardic prin isoprenalină. Asocierea usturoiului cu captoprilul și hidroclorotiazida a îmbunătățit funcțiile cordului la șobolani cu infarct miocardic [3].

În studii experimentale s-a constatat că usturoiul în asociere cu propranololul a potențat acțiunea cardioprotectoare la animalele cu infarct miocardic și acțiunea antihipertensivă la cele hipertensive. Aceste efecte s-au asociat cu creșterea biodisponibilității propranololului [3].

Preparatele din usturoi conțin o mare varietate de compuși organosulfurici: S-alilcisteina (S-ALC), N-acetilcisteina (NAC) și S-alilmercaptocisteina (S-AMC), derivați de aliin. La dereglarea integrității usturoiului se formează alicina, care se considera principiul activ, dar studiile recente au demonstrat că aceasta nu este detectabilă în sânge, deoarece este un produs instabil, cu descompunerea în S-ALC și S-AMC. Administrarea usturoiului timp de trei săptămâni intern a permis realizarea unor concentrații superioare de S-ALC și S-AMC. Cercetările experimentale au demonstrat că usturoiul a crescut parametrii farmacocinetici (C_{max} și ASC) ce caracterizează majorarea biodisponibilității propranololului. Aceste date vorbesc despre reducerea metabolismului presistemic al beta-adrenoblocantului, efect destul de caracteristic pentru acesta. Concomitent s-a constatat o reducere a clearance-ului și o majorare a T_{0,5}, de rând cu o diminuare a vitezei de absorbție, dar cu C_{max} identice atinse în timp. Efectul respectiv al usturoiului poate fi determinat de inhibarea enzimelor sau de modificarea fluxului hepatic [3, 22].

Asocierea usturoiului în doze moderate (250 mg/kg) cu propranololul în ischemia miocardică indusă prin isoprenalină a demonstrat efecte cardioprotectoare prin diminuarea stresului oxidativ, preponderent prin micșorarea formării și/sau creșterea captării radicalilor liberi ai oxigenului datorită S-ALC și S-AMC, produse intermediare cu proprietăți antioxidante. Aceste date au fost confirmate prin

studii biochimice (micșorarea lactatdehidrogenazei și creatinfosokinazei) și histologice, care au relevat păstrarea integrității membranelor cardiomiocitelor. Concomitent s-au determinat modificări benefice în nivelul colesterolului, trigliceridelor și glucozei, ameliorarea parametrilor hemodinamici și electrocardiografici. Astfel, s-a concluzionat că usturoiul prin amplificarea sistemului antioxidant endogen, iar propranololul prin micșorarea producerii radicalilor liberi ai oxigenului pot menține integritatea membranei cardiomiocitelor, prevenind astfel disfuncția cardiacă.

Totodată, dozele mari de usturoi (500 mg/kg) pot fi responsabile de perturbări biochimice și histologice cauzate de faptul că alicina nu se transformă complet în S-ALC și S-AMC, substanțe antioxidante. Un șir de studii au demonstrat că dozele mari de usturoi influențează negativ asupra mucoasei gastrice și celei intestinale. Astfel, interacțiunea dintre propranolol și usturoi poate avea efecte benefice din punct de vedere farmacodinamic și farmacocinetic la doze moderate și efecte nedorite la cele mari, îndeosebi la doze multiple, preponderent datorită interacțiunii farmacocinetice [3, 22].

Usturoiul interacționează de asemenea cu clorpropamida, fluindiona, ritonavirul și warfarina, clorzoxazona [14].

Utilizarea extractului apos din usturoi (500 mg/kg) cu glibenclamida 0,25 și 0,5 mg/kg la șobolani, în experiențe acute și cronice, a demonstrat creșterea efectului hipoglicemiant, fapt ce impune prudență în monitorizarea efectului terapeutic cu minim de reacții adverse [21].

Folosirea usturoiului a câte 4-10 g/zi nu interacționează negativ cu nitrații și warfarina și poate oferi un beneficiu independent în ameliorarea nivelului HDL-colesterolului [15].

Usturoiul mai este folosit pentru efectul său antiagregant și fibrinolitic la pacienții cu boli cardiovasculare. S-a constatat că principiile active din usturoi inhibă agregarea plachetară indusă de collagen. Din aceste considerente, trebuie evitat riscul de sângerare la persoanele ce folosesc anticoagulante sau antiagregante. Suplimentele de usturoi trebuie întrerupte cu aproximativ 10 zile înainte de procedurile chirurgicale, îndeosebi la pacienții care folosesc acid acetilsalicilic sau warfarină [26].

În baza celor relatate, putem concluziona că preparatele din *Allium sativum* și suplimentele alimentare, de rând cu efectele farmacologice importante, pot prezenta interacțiuni cu o gamă variată de medicamente mai mult sau mai puțin semnificative clinic, ce necesită a fi luate în considerație la tratamentul pacienților.

Ginkgo biloba. Frunzele de *Ginkgo biloba* au o compoziție foarte complexă, care cuprinde: flavone și flavonoli – derivați de kemferol, cvercitol și luteolină și glicozidele corespunzătoare; biflavonoide – bilobetina, ginkgetina, izoginkgetina; proantocianidoli; taninuri catehinice. Derivații terapeuți sunt reprezentați de monoterpene, sescviterpene (bilobalid în proporție de 0,02–0,06%), diterpene (ginkgolidele A, B, C, J, M în proporție de 0,06–0,2%), steroli. Derivații acidului anacardic și analogii acestuia, care au primit denumirea de *acizi ginkgolici*, sunt în proporție de 1–2% și sunt puternic alergeni. Frunzele și fructele conțin derivați de acizi grași saturați și nesaturați, acizi alifatici, hidroxiacizi și aminoacizi. Preparatele din *Ginkgo biloba*, prin componenții lor activi, manifestă un șir de efecte farmacologice [28, 32].

Extractele de frunze de *Ginkgo biloba* sunt remedii populare pe bază de plante pentru tratamentul mai multor maladii ale sistemului nervos central și celui periferic. Ele sunt folosite sistematic de către persoanele în vârstă care utilizează de asemenea multe alte medicamente pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat, reumatismului, insuficienței cardiace etc., cu care sunt posibile potențiale interacțiuni. Studiile preclinice ale extractelor de diferită calitate și standardizare au relevat unele interacțiuni de ordin farmacocinetic la doze peste 240 mg/zi prin inhibiție și inducție a enzimelor metabolice și sistemelor de transportatori. Interacțiunile farmacocinetice la doze zilnice de până la 240 mg/zi de preparate standardizate de *Ginkgo biloba* par a fi sigure, iar la utilizarea preparatelor slab standardizate, din componența mai multor suplimente alimentare, se pot remarca interacțiuni medicamentoase imprevizibile [28].

Ginkgo biloba scade concentrațiile plasmatice de omeprazol, ritonavir și tolbutamidă. Mai multe cazuri clinice au indicat interacțiuni între ginkgo cu antiepilepticele, acidul acetilsalicilic, diureticele, ibuprofenul, risperidona, rofecoxibul, trazodona și warfarina [14].

Ginkgo biloba este una dintre cele mai vechi plante utilizate în bolile cardiovasculare, cerebrovasculare sau în insuficiența vasculară periferică, impotență, disfuncții ale urechii interne, retinopatie, sindromul premenstrual, stres, depresie, demență. Folosirea concomitentă a *Ginkgo biloba* cu antiagregantele, anticoagulantele, antitromboticele poate crește riscul de sângerare, cu pericol de hematoame și hemoragie intracraniană [26, 34].

Ginsengul (*Panax ginseng*) este o plantă utilizată frecvent de pacienți cu scop curativ și profilactic, datorită unui conținut bogat de compuși triterpenoizi (peste 50). Ginsenozidele sau saponine-

le ginsenoide sunt cei mai importanți componenți ai ginsengului și sunt clasificate în funcție de tipul agliconilor în protopanaxadioli și protopanaxatrioli. Ginsenozidele diferă prin tipul de aglicon, părțile de zahăr, numărul de zaharuri și locul lor de fixare. Diversitatea structurală a ginsenozidelor poate contribui la multiplele efecte farmacologice ale ginsengului și la utilizarea în tratamentul cancerului, diabetului, inflamației, stresului, maladiilor sistemelor imunitar și cardiovascular și SNC. Ginsenozidele, în funcție de tipul lor, pot manifesta efecte atât de stimulare, cât și de sedare a SNC [31].

Abuzul de ginseng poate cauza hipertensiune arterială, modificări de comportament și diaree. Preparatele din această plantă pot fi contaminate cu unele elemente, precum germaniul, cu efect nefrototoxic prin deteriorarea celulelor de la nivelul segmentului ascendent al ansei Henle. Aceasta va determina diminuarea capacității de reacție la diureticele de ansă. Ginsengul la administrarea concomitentă cu warfarina a redus timpul de protrombină, cu antidiabetice – a dus la dezvoltarea hipoglicemiei. Datorită conținutului de ginsenozide cu structură steroidă similară testosteronului, estrogenilor, glucocorticoizilor, el poate produce efecte similare cu cele ale estrogenilor. Din aceste considerente, ginsengul nu trebuie utilizat de către femeile însărcinate sau care urmează terapie de substituție hormonală. La gravidele ce au folosit ginseng în timpul gravidității s-a constatat decesul nou-născuților [26].

Ginsengul în asociere cu fenelzina poate cauza dereglări de somn, cefalee, iritarea conjunctivei, halucinații vizuale, iar la utilizarea pe fundalul vaccinării antigripale poate cauza somnolență, amețeli. De asemenea, el poate interacționa cu fenelzina și warfarina [26].

Alte plante medicinale. Utilizarea warfarinei în tratamentul pacienților cu fibrilație atrială nevalvulară timp de șase luni, care concomitent foloseau alimente cu ingrediente din plante (circa 50% din bolnavi), a dovedit un control suboptim al efectului anticoagulant la pacienții care consumau usturoi, ceai verde, papaia, berberină, ginseng de cel puțin patru ori pe săptămână [8].

H.H. Tsai și coaut. (2013) au evidențiat circa 306 interacțiuni între anticoagulante / antiagregante și plantele medicinale, iar în 194 de cazuri s-au menționat gradul de severitate (moderat, major) și mecanismele de interacțiune. Astfel, s-a constatat că majoritatea (155 sau 79,9%) interacțiunilor au fost atribuite unor mecanisme farmacodinamice, 8,3% – unor mecanisme farmacocinetice, și 11,3% au fost determinate de ambele mecanisme. Cele mai multe dintre interacțiunile farmacodinamice s-au

datorat efectului aditiv anticoagulant/antiagregant. De exemplu, cuișoara (*Eugenia caryophyllata*), gheara pisicii (*Uncaria tomentosa*) și ghimbirul (*Zingiber officinale*) au diminuat agregarea trombocitelor datorită inhibării activității ciclooxygenazei și tromboxan sintetazei. În același timp, lucerna (*Medicago sativa*) și ceaiul verde (*Camellia sinensis*) pot antagoniza efectele anticoagulante ale warfarinei datorită prezenței vitaminei K în aceste produse.

În circa 90 de interacțiuni s-a estimat că asocierea plantelor cu anticoagulantele sau antiagregantele ar duce la un risc crescut de hemoragie. Astfel, salvia (*Salvia miltiorrhiza*), angelica (*Angelica sinensis*), ghimbirul (*Zingiber officinale*) și lemnul dulce (*Glycyrrhizae uralensis*) au fost documentate de a avea interacțiuni importante cu anticoagulantele sau antiagregantele, cu efecte adverse severe sau chiar cu pericol pentru viață. În câteva articole s-a raportat că țelina, folosită frecvent ca produs alimentar, crește pericolul de sângerare la utilizarea concomitentă cu anticoagulantele sau antiagregantele. Deși nu s-a descris raționalitatea sau mecanismul potențial al acestei interacțiuni, este necesară precauția la folosirea țelinei [27].

Într-un șir de studii s-a demonstrat că plantele medicinale ar putea scădea eficacitatea anticoagulantelor și antiagregantelor plachetare. Astfel, agrimoniul (*Agrimonia Eupatoria*), smirna (*Commiphora myrrha*) și sunătoarea (*Hypericum perforatum*) au fost documentate că reduc eficiența warfarinei, iar piperul (*Piper nigrum*) și canabisul (*Cannabis sativa*) – pe cea a acidului acetilsalicilic. Date contradictorii au fost raportate referitor la interacțiunile dintre lucernă, ginsengul asiatic (*Panax ginseng*), ceaiul verde și ginsengul siberian și anticoagulantele sau antiagregantele plachetare, relevate atât prin micșorarea efectelor lor, cât și prin creșterea riscului episoadelor de sângerare [27].

În baza datelor relatate se estimează că administrarea concomitentă a anticoagulantelor și antiagregantelor cu preparatele din plante menționate, la pacienții cu boli cardiovasculare sau cerebrovasculare, poate avea un risc datorită creșterii sau reducerii efectelor farmacologice. Din aceste considerente, medicii și farmaciștii trebuie să discute și să comunice pacienților despre utilizarea corectă a produselor vegetale cu anticoagulantele sau antiagregantele plachetare, pentru a evita potențialele riscuri de sângerare sau tromboză din cauza interacțiunilor respective [27].

Interacțiunile dintre medicamentele antitumorale și plante pot fi determinate de inducția enzimelor de metabolizare și a sistemelor de transport prin influența fitopreparatelor asupra receptorilor

nucleari X-pregnani, androstan și ai vitaminei D. Printre plantele detectate în astfel de interacțiuni se află kava-kava, ginsengul, usturoiul, echinacea, cvercetina, beta-carotenul, vitaminele [18].

Ceaiul verde dereglează utilizarea tiaminei. Este un antagonist al alcoolului, cu micșorarea acțiunii lui și posibilitatea dezvoltării dereglărilor cognitive [20, 26].

Romanița potențează acțiunea sedativelor (odolean, kava-kava), opioidelor, alcoolului. Muștelul poate potența efectul sedativ al antiepilepticilor și poate influența asupra funcțiilor cognitive. Ghimbirul (*Gingiberium*) și trifoiul roșu (*Trifolium pratense*) interacționează cu warfarina, cresc timpul de coagulare și posibilitatea hemoragiilor. Kava-kava și piperul potențează acțiunea benzodiazepinelor, alcoolului, barbituricelor și antiepilepticilor. Sunt antagoniste ale dopaminei și reduc eficacitatea levofopei, interacționează cu alprazolamul, cu dezvoltarea comei. Lucerna, prin conținutul de vitamina K, se manifestă ca antagonist al anticoagulantelor indirecte, iar prin conținutul de saponine micșorează absorbția fierului, cu pericolul de dezvoltare a anemiei feriprive [20, 26].

Plantele medicinale care pot provoca hemoragii sunt usturoiul, Ginkgo biloba, ginsengul, lucerna, angelica, afinele, iar aritmii cu creșterea QT – aloe vera, echinacea, Ginkgo biloba, ginsengul, lemnul dulce, oleandru, rodiola, sunătoarea [26].

Potențialul de interacțiuni medicamentoase *in vivo* este de multe ori dedus din studiile *in vitro*, corelarea rezultatelor a dat rezultate fiabile în anumite cazuri și dificil de prezis, cu un grad de semnificație clinică diferită. Interacțiunea produselor pe bază de plante cu enzimele hepatice poate duce de asemenea la efecte farmacodinamice, leziuni specifice ale ficatului induse de agenții fitochimici, hepatită acută și cronică, insuficiență hepatică, tulburări venoocluzive, ciroză hepatică, coleastăză, necroză hepatică zonală sau difuză și steatoză. Mecanismul leziunilor hepatice poate consta din formarea metaboliților toxici prin bioactivarea de citocromul P-450, dezvoltarea stresului oxidativ, lezarea mitocondriilor și inducerea apoptozei [20].

Extractul de păducel (*Crataegus spp.*) este frecvent utilizat în tratamentul anginei pectorale, insuficienței cardiace congestive cronice, bradiaritmii și insuficienței cerebrale datorită efectului inotrop pozitiv și vasodilatator, cu reducerea post-sarcinii și ameliorarea perfuziei miocardului. S-a constatat că păducelul crește activitatea digitalicelor, iar utilizarea concomitentă necesită monitorizare, pentru a preveni efectele toxice. Păducelul de asemenea, prin inhibarea biosintezei tromboxanului A₂, ar putea

crește riscul de sângerare la pacienții tratați cu antiagregante sau anticoagulante. Din cauza absenței datelor suplimentare de siguranță și eficacitate, utilizarea preparatelor din păducel la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică și/sau care urmează tratament cu medicamente inotrop pozitive necesită precauție și monitorizare [26, 34].

Utilizarea îndelungată de echinacee poate cauza sau potența efectele hepatotoxice ale altor medicamente (de exemplu, statine, fibrați, acid nicotinic sau amiodaronă) [26].

Lemnul dulce, utilizat în calitate de expectorant, este un component al siropurilor antitusive. S-a estimat că fitopreparatul poate duce la pseudoaldosteronism cu hipokaliemie, hipertensiune arterială,

edeme și ar putea reduce eficacitatea medicamentelor antihipertensive. Hipokaliemia indusă de lemnul dulce poate crește riscul de aritmii ventriculare, în special torsada de vârf. Planta poate potența efectele spironolactonei și digoxinei. La asocierea cu antidiabeticele, poate micșora eficacitatea acestora datorită efectului hiperglicemiant al preparatului vegetal. Lemnul dulce, prin capacitatea de a inhiba trombina și agregarea plachetară, poate crește riscul de sângerare în combinație cu antiagregantele și anticoagulantele [26].

Interacțiunile farmacodinamice dintre fitopreparate și medicamente au fost sumate în tabelul ce urmează.

Interacțiunile farmacodinamice dintre fitopreparate și medicamente (după Pius S. et al., 2012)

Planta medicinală	Ingredientele active	Indicații	Mecanismul de acțiune	Medicamentele cu care poate interacționa
<i>Vaccinium macrocarpon</i>	Antocianide, flavonoide	Antioxidant	Conținut de vitamina K	Warfarina
<i>Ternstroemia pringlei</i>	Uleiuri esențiale: monoterpene	Sedativ	Sinergism cu sedative	Sedative, hipnotice
<i>Aspilia africana</i>	Alcaloizi, tanine	Malaria	Antagonism	Artemisinina, clorochina
<i>Digitalis lanata</i>	Acetildigoxina, digitalina, digoxina, digitoxina, gitalina, lanatoside	Cardiotonic	Acțiune inotrop pozitivă	Cardiovasculare
<i>Anabasis sphylla</i>	Anabasine	Relaxant al musculaturii striate	Agonist al N-colinoreceptorilor, iar la doze mari produce un bloc depolarizant	Miorelaxante
<i>Anisodus tanguticus</i>	Anisodine, Anisodamine	În tratamentul acut al șocului discirculator	Anticolinergic	Colinomimetice
<i>Adonis vernalis</i>	Adoniside,	Cardiotonic	Cardiostimulator	Cardiovasculare
<i>Areca catechu</i>	Arecoline	Miorelaxant	Acțiune colinergică directă	Agenți colinergici, medicamente SNC
<i>Peumus boldus</i>	Boldine	Indigestie, constipație, maladii hepatice	Diuretic, coleretic, colagog	Diuretice, laxative
<i>Rhamnus purshiana</i>	Antracene, glicozide	Laxativ	Crește motilitatea gastrointestinală	Medicamente administrate oral
<i>Larrea tridentata</i>	Lignane, flavonoide, uleiuri volatile, aminoacizi	Varicelă, durere, scădere în greutate	Activitate estrogenică, hepatotoxicitate	Steroizi
<i>Lyceum barbarum</i>	Glicoproteine, polizaharide, vitamina C	Diabet zaharat, maladii hepatice și renale	Efect hipoglicemiant și imunostimulator	Hipoglicemiant, imunodepresive
<i>Salvia miltiorriza</i>	Tansinone, compuși fenolici	Maladii cardiovasculare	Efect vasodilatator, antiagregant	Warfarina, vasodilatatoare, antiagregante
<i>Angelica sinensis</i>	Fitoestrogeni, flavonoide, cumarine	Maladii ginecologice și circulatorii	Efect estrogenic, vasodilatator, antiinflamator	Contraceptive, vasodilatatoare, anticoagulante, antiagregante
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Harpagofite, cumbene	Dureri musculare și artralгии	Efect antiinflamator, antiaritmie, inotrop pozitiv	Antiaritmice
<i>Echinacea species</i>	Alkamide, fenoli, polizaharide	Infecții respiratorii	Imunostimulator	Imunodepresive
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Alcaloizi flavonoide, saponine	Diabet zaharat, hipercolesterolemie	Efect hipolipemiant, hipoglicemiant, colagog	Antidiabeticele orale

Planta medicinală	Ingredientele active	Indicații	Mecanismul de acțiune	Medicamentele cu care poate interacționa
<i>Tanacetum parthenium</i>	Partenolide, tanetina	Cefalee, febră, artrite	Inhibarea eliberării serotoninei și prostaglandinelor ce alterează funcția plachetelor	Antiagregante, anticoagulante
<i>Allium sativum</i>	Alline	Hipercolesterolemia, prevenirea arteriosclerozei	Efect antihipertensiv, hipoglicemiant, antiagregant, hipolipemiant	Propranolol, antidiabetice orale, anticoagulante
<i>Zingiber officinale</i>	Zingerone, gingeroli	Dispepsie	Antiemetic, antiagregant, antiulceros	Diclofenac, anticoagulante
<i>Ginkgo biloba</i> (Ginkgo)	Flavonoide, ginkgolide, acid ginkgolic	Cardioprotector, antioxidant	Alterarea funcțiilor plachetare	Anticoagulante, antiagregante
<i>Panax ginseng</i> (Ginseng)	Triterpene saponine (ginsenozide)	Stimularea proceselor energetice și plastice, efect antistres	Efect imunomodulator, hipoglicemiant	Imunodepresive, antidiabetice orale
<i>Chelidonium majus</i>	Alcaloizi	Dispepsie	Hepatotoxicitate	Preparate dependente de metabolismul hepatic
<i>Camellia sinensis</i> (Ceaiul verde)	Polifenoli, cafeina	Maladii cardiovasculare, prevenția cancerului	Efect antioxidant, stimulant al SNC, hipolipemiant	Sedative, hipnotice, anxiolitice
<i>Cyamopsis tetragonolobus</i> (Guar gum)	Galactoman-nan, lipide, saponine	Diabet zaharat, obezitate, hipercolesterolemie	Efect hipoglicemic, hipolipemiant	Antidiabetice orale
<i>Callilepis laureola</i> (Impila)	Atractilozide	Maladii gastrointestinale, fertilitate,	Hepatotoxicitate	Preparate dependente de metabolismul hepatic
<i>Lycopodium serratum</i>	Tetrahidropalmatine	Sedativ, analgezic	Hepatotoxicitate	Remedii cu influență asupra SNC
<i>Piper methysticum</i> (Kava)	Kavapirone	Anxietate, insomnie	Efect anxiolitic, anestetic, miorelaxant	Sedative, hipnotice, anxiolitice
<i>Catha edulis</i> (Khat)	Catinone	Energizant	Efect stimulant asupra SNC, simpatomimetic indirect	Antihipertensive, antiaritmice, vasodilatatoare
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Acid glicirizinic	Ulcer gastric, inflamație	Efect antiulceros, mineralocorticoid expectorant, antiinflamator	Diuretice, antihipertensive
<i>Ephedra</i>	Efedrine	Micșorarea masei corporale	Hepatotoxicitate	Preparate cu influență asupra SNC
<i>Carica papaya</i> (Papaya)	Papaina	Maladii gastrointestinale	Alterarea funcțiilor plachetelor	Anticoagulante, antihipertensive
<i>Mentha pulegium</i> (Pennyroyal)	Pulgenone	Abortifacient, herbal tonic	Hepatotoxicitate	
<i>Heliotropium species, senecio species, symphytum crotalaria</i> (Pyrrolizidines)	Pirrolizidine alcaloizi	Ceaiuri de plante și clisme	Hepatotoxicitate	Preparate dependente de metabolismul hepatic
<i>Eleutherococcus senticosus</i> (Siberian ginseng)	Eleuterozide	Deficit de energie și de memorie, stres, disfuncții sexuale masculine	Efect imunomodulator, antiinflamator, antitumoral	Imunodepresive
<i>Glycine max</i> (Soia)	Fitoestrogeni	Simptome menopauzale, prevenirea maladiilor și cancerului	Efect hepatoprotector, antiosteoporotic	Contraceptive
<i>Tamarindus indica</i> (Tamarind)	Saponine, flavonoide, sescviterpene, tanine	Maladiile stomacului	Alterarea funcțiilor plachetelor	Anticoagulante
<i>Atropa belladonna</i> (Deadly nightshade)	Atropina	Diminuarea motilității, maladii gastrointestinale	Efect anticolinergic	Colinomimetice

Planta medicinală	Ingredientele active	Indicații	Mecanismul de acțiune	Medicamentele cu care poate interacționa
<i>Camellia sinensis</i> , <i>Thea species Theo-broma cacao</i>	Cafeina	Stimulant SNC	Efect stimulant asupra SNC	Preparate cu influență asupra SNC
<i>Cissampelos pareira</i> (Velvet)	Cisampeline	Relaxarea musculaturii scheletice	Efect miorelaxant	Miorelaxante
<i>Convallaria majalis</i>	Convatoxine	Insuficiență cardiacă	Efect cardi tonic	Preparate cardiovasculare
<i>Rauwolfia canescens</i> ; <i>Rauwolfia serpentina</i>	Deserpidine, rezerpine	Ca antihipertensive, tranchilizante	Efect antihipertensiv	Preparate cardiovasculare
<i>Octea glaziovii</i>	Glasirovine	Ca antidepresive	Efect antidepresant	Preparate cu influență asupra SNC
Black henbane, stinking nightshade, henpin	Hiosciamine	Maladii gastrointestinale	Efect anticolinergic	Preparate colinergice
Khetin	Kheltin	Astm	Bronhodilatator	Preparate antiastmatice
Oubain tree	Oubaina	Insuficiență cardiacă	Cardi tonic	Preparate cardiovasculare
Calabar bean	Fisostigmina		Inhibitor al colinesterazei	Preparate colinergice
Jaborandi, Indian hemp	Pilocarpina		Efect M-colinomimetic	Preparate colinergice
White false hellebore	Protoveratrine A, B	Antihipertensive	Efect antihipertensiv	Preparate cardiovasculare
Squill	Scillarina A	Cardiotonice	Efect sedativ	Preparate cardiovasculare
Jimsonweed	Scopolamina	Sedative	Efect sedativ	Preparate cardiovasculare
Yohimbe	Yohimbine	Afrodiziac	Efect vasodilatator	Preparate cardiovasculare

Concluzii

1. Interacțiunile farmacodinamice dintre fitopreparate și medicamente se pot solda cu efecte sinergice, antagoniste și/sau aditive, cu majorarea, diminuarea și/sau inversarea efectelor terapeutice, corecția și/sau apariția reacțiilor adverse, iar în unele cazuri – cu fenomene de intoxicație.

2. Mecanismele care stau la baza interacțiunilor dintre medicamente și fitopreparate pot fi determinate de: acțiunea asupra unor ținte comune sau diverse; reglarea enzimelor implicate în metabolismul hepatic și cel intestinal; modificarea afinității medicamentelor față de receptori; modularea neurotransmisiei etc.

Bibliografie

1. Agbabiaka T.B. et al. *Concurrent Use of Prescription Drugs and Herbal Medicinal Products in Older Adults: A Systematic Review*. In: *Drugs Aging*, 2017, Dec., nr. 34(12), p. 891-905.
2. Amadi C.N., Mgbahurike A.A. *Selected Food/Herb-Drug Interactions: Mechanisms and Clinical Relevance*. *Am. J. Ther.*, 2018, Jul/Aug., nr. 25(4), p. e423-e433.
3. Asdaq S.M., Inamdar M.N. *Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions of Propranolol with Garlic (Allium sativum) in Rats*. In: *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2011: 824042.
4. Awortwe C. et al. *Critical evaluation of causality assessment of herb-drug interactions in patients*. In: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2018, Apr., nr. 84(4), p. 679-693.
5. Benke D. et al. *GABA-A receptors as in vivo for the anxiolytic action of valerianic acid, a major constituent of valerian root extracts*. In: *Neuropharmacology*, 2009, nr. 56, p. 174-181.
6. Bongiorno P., LoGiudice P. *Hypericum u депрессия*. In: *Natural Medicine Journal*, 2010, nr. 2(12), p. 3-9.
7. Borrelli F., Izzo A.A. *Herb-drug interactions with St John's wort (Hypericum perforatum): an update on clinical observations*. In: *AAPS J.*, 2009, Dec., nr. 11(4), p. 710-727.
8. Chan H.T. et al. *Effect of herbal consumption on time in therapeutic range of warfarin therapy in patients with atrial fibrillation*. In: *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2011, Jul, nr. 58(1), p. 87-90.
9. Choi J.G. et al. *A Comprehensive Review of Recent Studies on Herb-Drug Interaction: A Focus on Pharmacodynamic Interaction*. In: *J. Altern. Complement. Med.*, 2016, Apr., nr. 22(4), p. 262-279.
10. Dietz B.M. et al. *Valerian extract and valerianic acid are partial agonists of the 5-HT_{5a} receptor in vitro*. In: *Brain Res. Mol.*, 2005, nr. 138(2), p. 191-197.
11. De Sousa A.C. et al. *Melissa officinalis L essential oil: antitumoral and antioxidant activities*. In: *J. Pharm. Pharmacol.*, 2004, nr. 56(5), p. 677-681.
12. Fasinu P.S., Bouic P.J., Rosenkranz B. *An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions*. In: *Front. Pharmacol.*, 2012, Apr. 30, nr. 3, p. 69.
13. Haefeli W.E., Carls A. *Drug interactions with phytotherapeutics in oncology*. In: *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2014, Jan. 6.

14. Izzo A.A., Ernst E. *Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review*. In: *Drugs*, 2009, nr. 69(13), p. 1777-1798.
15. Kanji S. et al. *Interactions of commonly used dietary supplements with cardiovascular drugs: a systematic review*. In: *Syst. Rev.*, 2012, May 31, nr. 1, p. 26.
16. Kennedy D.O. et al. *Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (Lemon Balm)*. In: *Psychosom. Med.*, 2004, nr. 66(4), p. 607-613.
17. Khom S. *Valerenic acid potentiates and inhibits GABA(A) receptors: Molecular mechanism and subunit*. In: *Neuropharmacology*, 2007, № 34, p. 45-49.
18. Meijerman I., Beijnen J.H., Schellens J.H. *Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction*. In: *Oncologist.*, 2006, Jul-Aug., nr. 11(7), p. 742-752.
19. Mouly S. et al. *Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort?* In: *Pharmacol. Res.*, 2017, Apr., nr. 118, p. 82-92.
20. Pius S. Fasinu, Patrick J. Bouic, Bernd Rosenkranz. *An Overview of the Evidence and Mechanisms of Herb-Drug Interactions*. In: *Front. Pharmacol.*, 2012, nr. 3, p. 69.
21. Poonam T., Prakash G.P., Kumar L.V. *Influence of *Allium sativum* extract on the hypoglycemic activity of glibenclamide: an approach to possible herb-drug interaction*. In: *Drug Metabol. Drug Interact.*, 2013, nr. 28(4), p. 225-230.
22. Reddy G.D. et al. *Pharmacokinetic interaction of garlic and atorvastatin in dyslipidemic rats*. In: *Indian J. Pharmacol.*, 2012, Mar., nr. 44(2), p. 246-252.
23. Sarfaraj Hussain. *Patient Counseling about Herbal-Drug Interactions*. In: *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.*, 2011, nr. 8(55), p. 152-163.
24. Shinomiya K. *Effects of valerian extract on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats*. In: *Acta Med. Okayama*, 2005, nr. 59(3), p. 89-92.
25. Soleymani S. et al. *Clinical risks of *St John's Wort* (*Hypericum perforatum*) co-administration*. In: *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2017, Oct., nr. 13(10), p. 1047-1062.
26. Tachjian A., Maria V., Jahangir A. *Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases*. In: *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010, February 9, nr. 55(6), p. 515-525.
27. Tsai H.H. et al. *A review of potential harmful interactions between anticoagulant / antiplatelet agents and Chinese herbal medicines*. In: *PLoS One*, 2013, May 9, nr. 8(5): e64255.
28. Unger M. *Pharmacokinetic drug interactions involving *Ginkgo biloba**. In: *Drug Metab. Rev.*, 2013, Aug., nr. 45(3), p. 353-385.
29. Vidushi S. Neergheen-Bhujun. *Underestimating the toxicological challenges associated with the use of herbal medicinal products in developing countries*. In: *Biomed. Res. Int.*, 2013: 804086.
30. Wang C.Z., Calway T., Yuan C.S. *Herbal Medicines as Adjuvants for Cancer Therapeutics*. In: *Am. J. Chin. Med.*, 2012, nr. 40(4), p. 657-669.
31. Wee J.J., Mee Park K., Chung A.S. *Biological Activities of Ginseng and Its Application to Human Health*. Chapter 8. In: Benzie I.F.F., Wachtel-Galor S. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press, 2011.
32. Yang A.K. et al. *Herbal interactions with anticancer drugs: mechanistic and clinical considerations*. In: *Curr. Med. Chem.*, 2010, nr. 17(16), p. 1635-1678.
33. Булаев В.М., Ших Е.В., Сычев Д.А. *Безопасность и эффективность лекарственных растений*. Издательство «Практическая Медицина», 2013 г. 270 с.
34. Кобалава Ж.Д. *Клинические аспекты проблемы лекарственных взаимодействий в кардиологии*. *Практическая ангиология*, 2005.
35. Сычев Д.А. и др. *Механизмы фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств и фитопрепаратов: взгляд клинического фармаколога*. В: *Биомедицина*, 2005, № 1, с. 25-34.

Corina Scutari, conferențiar universitar,
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-435, +373-68-687-788,
e-mail: corina.scutari@usmf.md

CZU: 615.2/.3.015.2:634.323.5

INTERACȚIUNILE DINTRE GREPFRUT ȘI MEDICAMENTE

**Veaceslav GONCIAR¹, Corina SCUTARI,
Georgel BACINSCHI², Alexandrina BEȘLIU²,**

¹Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Compania Farmaceutică *Balkan Pharmaceuticals*

Rezumat

Asocierea dintre medicamente și produsele din grepfrut necesită prudență și monitorizare strictă, pentru evitarea consecințelor imprevizibile. Interacțiunile de tip farmacocinetic sunt determinate de influențarea sistemelor de transport la nivelul intestinului, proceselor de metabolizare la primul pasaj intestinal și cel hepatic, cu modificarea parametrilor farmacocinetici, responsabili ulterior de modificarea efectelor farmacologice sau survenirea reacțiilor adverse. Grepfrutul prezintă interacțiuni cu semnificație clinică cu preparatele cardiovasculare (antihipertensive, antianginoase, antiaritmice), hipolipemiente, psihotrope (analgice, antipsihotice, anxiolitice, antidepressive), antimicrobiene, antitumorale, imunodepresive.

Cuvinte-cheie: interacțiune farmacocinetică, interacțiune farmacodinamică, fitopreparat, absorbție, distribuție, metabolism, eliminare, citocromul P-450, P-glicoproteina

Summary

The interactions of grapefruit and drugs

The combination of drugs and grapefruit products requires strict caution and monitoring to avoid unpredictable consequences. Pharmacokinetic-type interactions are determined by influencing bowel transporter systems, metabolic processes at the first passage of the intestine and the liver, with changes in the pharmacokinetic parameters responsible subsequent to the change in pharmacological effects or the occurrence of adverse reactions. The interactions between grapefruit and cardiovascular drugs (antihypertensive, antianginal, antiarrhythmic), hypolipidemic, psychotropic (analgesic, antipsychotic, anxiolytic, antidepressant), antimicrobial, antitumoral and immunodepressive drugs are of clinical significance.

Keywords: pharmacokinetic interaction, pharmacodynamic interaction, herbal products, absorption, distribution, metabolism, elimination, cytochrom P-450, P-glicoprotein

Резюме

Взаимодействие грейпфрута и лекарств

Комбинация лекарств и продуктов грейпфрута требует строгой осторожности и мониторинга, чтобы избежать непредсказуемых последствий. Фармакокинетическое взаимодействие опосредуется воздействием на транспортные системы кишечника, метаболические процессы при первичном прохождении через кишечник и печень с изменением фармакокинетических параметров, ответственных за изменение фармакологических эффектов или возникновение побочных реакций. Грейпфрут проявляет взаимодействия клинического значения с сердечнососудистыми препаратами (антигипертензивные, антиангинальные, антиаритмические), гиполипидемическими, психотропными (анальгетики, антипсихотики, анксиолитики, антидепрессанты), противомикробными, противоопухолевыми, иммунодепрессантами.

Ключевые слова: фармакокинетическое взаимодействие, фармакодинамическое взаимодействие, фитопрепарат, всасывание, распределение, метаболизм, выведение, цитохром P-450, P-гликопротеин

Introducere

În prezent, circa 85 de medicamente pot interacționa cu greșfrutul (*Citrus paradisi*), dintre care 43 pot fi responsabile de efecte adverse grave. În perioada 2008–2012, numărul de medicamente cu potențial înalt de interacțiune cu greșfrutul a crescut de la 17 la 43. Au fost descrise interacțiuni ale greșfrutului cu preparatele cardiovasculare (antihipertensive, antianginoase, antiaritmice), hipolipemiente, psihotrope

(analgezice, antipsihotice, anxiolitice, antidepresive), antimicrobiene, antitumorale, imunodepresive, cu influență asupra tractului urinar. În marea majoritate se pot constata reacții adverse grave, precum: torsadă de vârf, rabdomioliză, mielotoxicitate, depresie respiratorie, hemoragii gastrointestinale, nefrotoxicitate, hipotensiune arterială, sedare, halucinații etc. Această situație este rezultatul elucidării unor noi compuși chimici și mecanisme posibile (farmacocinetice, farmacodinamice) de interacțiune cu medicamentele prescrise [4].

Material și metode

Au fost efectuate cercetarea și analiza datelor bibliografice din ultimii ani (2014–2017), consacrate studiului de tip farmacocinetic și farmacodinamic al interacțiunilor dintre greșfrut și medicamente.

O largă varietate de compuși bioactivi din greșfrut au fost izolate și caracterizate. Flavonoizii constituie componentele bioactive cele mai abundente, iar în fructele de greșfrut s-au identificat patru tipuri de flavonoide (flavanone, flavone, flavonoli și antocianine). Alți componenți identificați includ: agliconi limonoizi, glicozide, furanocumarine (bergamotina, 6',7'-dihidroxibergamotina), acid ascorbic, acid folic, acid glutaric, carotenoide, pectină și potasiu [2, 3, 4, 12].

Interacțiuni farmacocinetice. Greșfrutul poate interfera cu P-glicoproteina și transportorii anionici organici, peptide ce funcționează ca pompe de eflux al medicamentelor din celulă. Spre deosebire de acțiunea asupra CYP 450, influența asupra sistemelor de transport sunt competitive și relativ de scurtă durată. S-a constatat că un șir de imunodepresive, inclusiv ciclosporina, tacrolimusul, sirolimusul și everolimusul, pot interacționa cu greșfrutul, având consecințe nedorite. La pacienții tratați cu aceste imunodepresive după transplant de organe, utilizarea concomitentă a greșfrutului poate fi responsabilă de respingerea transplantului, dezvoltarea efectelor toxice ale medicamentelor și infecțiilor. Astfel, nivelele subterapeutice de imunodepresive sunt responsabile de respingerea transplantului, iar cele superioare decât cele terapeutice pot duce la toxicitate sau infecție [1].

Sucul de greșfrut a demonstrat mai multe interacțiuni cu medicamente relevate prin diminuarea efectelor terapeutice sau creșterea efectelor secundare. Produsul scade metabolismul presistemic prin: a) inhibiția competitivă la nivel intestinal a izoenzimei CYP3A4; b) reducerea activității pompei de eflux P-glicoproteinei; c) inhibarea proteinei-2 de polirezistență (MRP2); d) diminuarea activității transportului de anioni organici (OATP). Sucul de greșfrut

conține cantități mari de flavonoide (naringină, naringenină) și furanocumarine (6',7'-dihydroxibergamotină, bergamotină). Ultimele sunt principalele substanțe chimice implicate în interacțiunile farmacocinetice. Compușii sucului manifestă efecte aditive sau sinergice, dar furanocumarinele sunt necesare pentru efectul inhibitor maxim. De asemenea, se estimează că și alte citrice (mandarine, portocale) sau diverse plante ce conțin furanocumarine pot prezenta interacțiuni farmacologice [5, 9].

Grepfrutul și produsele ce îl conțin, în funcție de cantitatea ingerată și durata consumului, prin inhibarea P-glicoproteinei vor influența semnificativ farmacocinetica medicamentelor, substraturile acestora, cu consecințe imprevizibile pentru pacient și rezultatul farmacoterapiei [1].

P-glicoproteina posedă o largă specificitate de substrat și nu există o suprapunere considerabilă cu substraturile și inhibitorii CYP3A cunoscute. Prin urmare, se crede că inhibarea acestei pompe de eflux mediată de sucul de grepfrut ar putea crește expunerea la medicamente, substraturi duble P-glicoproteină/CYP3A [9, 10].

Majoritatea cercetărilor *in vitro* au raportat o inhibare a activității P-glicoproteinei de către sucul de grepfrut, extractele și constituenții fructului. Sucul este un inhibitor puternic al P-glicoproteinei ce transportă colchicina, în funcție de conținutul de naringenină, dihidroxibergamotină, naringină. Este necesar de remarcat că dihidroxibergamotina diminuează activitatea P-glicoproteinei mai intens decât naringina și naringenina, care s-au dovedit a fi inhibitori slabi ai pompei de eflux. Un alt studiu a demonstrat că paradisina A, bergamotina, dihidroxibergamotina, bergaptenul și bergaptolul au crescut biodisponibilitatea de vinblastină prin scăderea activității P-glicoproteinei. [10].

Studii clinice au demonstrat că sucul de grepfrut inhibă P-glicoproteina pe un timp scurt, fără a modifica nivelul ARNm. Sucul acestui fruct a crescut biodisponibilitatea ciclosporinei, substrat al P-glicoproteinei și CYP3A, datorită inhibiției mai importante a pompei de eflux. La administrarea ciclosporinei cu sucul de portocale și cel de grepfrut, doar ultimul a mărit biodisponibilitatea imunodepresivului, chiar dacă ambele aveau același conținut de dihidroxibergamotină și diminueau la fel CYP 3A intestinal. Astfel, s-a concluzionat că creșterea biodisponibilității ciclosporinei este determinată de componenții din sucul de grepfrut, care nu sunt prezenți în cel de portocale. În același timp, în unele studii s-a raportat că grepfrutul are un efect inhibitor minim asupra P-glicoproteinei, rezultat prin modificări nesemnificative ale biodisponibilității indinavirului și digoxinei,

substraturi ale P-glicoproteinei și CYP 3A [10].

Inhibarea P-glicoproteinei este un posibil mecanism prin care sucul de grepfrut crește biodisponibilitatea orală, prin reducerea transportului de eflux intestinal și/sau hepatic. Recent în cercetări *in vitro* a fost observat că sucul din acest fruct inhibă transportorul anionic organic, ce diminuează absorbția intestinală și scade biodisponibilitatea medicamentelor administrate pe cale orală [2, 3, 4, 14].

Sucul de grepfrut poate reduce de asemenea biodisponibilitatea unor medicamente (de exemplu, a fexofenadinei). Mecanismul ce stă la baza acestor interacțiuni constă în reducerea transportului medicamentului prin inhibarea polipeptidelor anionice organice transportoare (OATPs) de flavonoidele grepfrutului [8, 10].

Fexofenadina, talinololul și celiprololul sunt transportate de P-glicoproteină și transportorul anionilor organici (OATP). Sucul de grepfrut a scăzut biodisponibilitatea acestor medicamente, probabil datorită influenței preponderente asupra OATP decât asupra P-glicoproteinei intestinale. Cele mai multe medicamente transportate de P-glicoproteină sunt de asemenea metabolizate de CYP3A, prin aceasta făcând dificilă atribuirea cauzei majorării nivelului preparatului respectiv după ingerarea de suc. Mai mult decât atât, multe substraturi ale P-glicoproteinei nemetabolizabile (fexofenadina) sunt transportate de OATP [8, 10].

Mai multe investigații *in vitro* au raportat capacitatea furanocumarinelor din grepfrut de a inhiba reversibil și/sau ireversibil activitatea CYP. Astfel, s-a constatat că bergamotina inhiba mai multe izoenzime CYP, inclusiv CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 și CYP3A5, iar paradisina și dihidroxibergamotina – pe cea a CYP1A2, CYP1B1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4. Activitatea de inhibare *in vitro* a activității CYP3A4 s-a dovedit a fi influențată în felul următor: paradisina > dihidroxibergamotina > bergamotina > bergaptol. Într-un alt studiu *in vitro* s-a demonstrat că oxidarea nifedipinei, mediată de CYP3A4, a fost inhibată mai intens de paradisina, dihidroxibergamotină și bergamotină. Cercetarea efectelor paradisinei A, dihidroxibergamontinei, bergamontinei și bergaptolului asupra activității CYP3A a dovedit că numai bergaptolul nu a inhibat semnificativ hidroxilarea testosteronului în concentrații de până la 20 pM [10].

Grepfrutul a fost găsit responsabil de multe interacțiuni medicamentoase semnificative clinic. Interacțiunile bine documentate dintre grepfrut și medicamente au fost atribuite mai multor mecanisme. Interferența cu enzimele citocromului P-450

intestinal și, în special, cu CYP 3A4 este considerată mecanismul principal responsabil de interacțiune. Derivații de furanocumarină (bermagotina, bergaptenul, bergaptolul și 6,7-dihidroxibergamotina) sunt compușii principali responsabili de interacțiunea cu CYP 3A4. Aceștia inhibă ireversibil CYP 3A4 din intestin, ceea ce necesită restaurarea *de novo* a izoenzimei la funcțiile normale. Acest efect al greșfrutului poate interesa activitatea unor medicamente metabolizate la primul pasaj de CYP 3A4, cu consecințe clinice semnificative [1].

Interacțiunile farmacocinetice s-au constatat nu numai între medicamente și greșfrut, ci și între produsele ce îl conțin, inclusiv băuturile de consum curent utilizate pe larg. În aceste cazuri are importanță cantitatea de suc sau băuturi ingerate și durata consumului, care prin inhibarea CYP 3A4 vor influența semnificativ farmacocinetica medicamentelor, cu consecințe imprevizibile pentru pacient și rezultatul farmacoterapiei [1].

Sucul de greșfrut poate modifica farmacocinetica medicamentelor administrate intern prin mecanisme diferite. Inactivarea ireversibilă a citocromului P450 intestinal (CYP 3A4) este produsă de o singură priză (200-300 ml) de suc de greșfrut sau prin segmente întregi de fructe proaspete. Ca urmare, este redusă metabolizarea presistemică și e crescută biodisponibilitatea orală de medicamente, ce se poate menține timp de 24 de ore după consumarea sucului. În cazul în care un medicament are biodisponibilitate orală scăzută datorită metabolismului presistemic de CYP3A4 sau de activitatea pompei de eflux P-glicoproteină, există un potențial înalt de a se produce toxicitate din cauza supradozării, astfel e necesară evitarea consumului concomitent al sucului de greșfrut pe întreaga perioadă de farmacoterapie cu aceste medicamente. Deși răspunsul este variabil între indivizi, consecințele sunt dificil de prezis, de aceea trebuie evitate combinațiile respective, pentru a preîntâmpina toxicitatea. Persoanele în vârstă prezintă un risc deosebit, deoarece folosesc mai multe medicamente prescrise de medic sau din lista OTC și deseori consumă suc de greșfrut [2, 3, 4, 14].

Spre deosebire de alți inhibitori cunoscuți ai CYP3A, consumul normal de suc de greșfrut inhibă CYP3A numai în enterocitele mucoasei intestinului subțire, pe când activitatea CYP3A hepatic rămâne neschimbată, aceasta fiind inhibată la utilizarea cantităților mari de suc [10].

Sucul de greșfrut conține numeroase componente flavonoidice structural diferite, multe dintre acestea se găsesc și în alte plante (unele cunoscute și utilizate ca plante medicinale) și fructe. Flavonoidul cel mai des întâlnit în acest suc este naringina,

considerată responsabilă de gustul amar al unor părți ale fructului. Concentrațiile de naringină variază pe o paletă foarte largă de valori în intervalul 100-800 mg/L, pentru produsele preparate în gospodărie și consumate imediat, și 200-500 mg/L în preparatele comerciale de suc de greșfrut. Alte flavonoide prezente în fruct și implicit în suc, mai ales sub formă de glicozide, includ narirutina, hesperidina, cvercetină, kaempferolul și apigenina [9].

Naringina și agliconul sau naringenina sunt cunoscute ca inhibitori competitivi ai CYP3A4, mediatori ai metabolizării medicamentelor în microzomii hepatice umani. Naringina este absentă din suc de portocale și, la un moment dat, s-a demonstrat că nu afectează farmacocinetica felodipinei sau a ciclosporinei. Naringenina, agliconul naringinei, este eliberată din glicozid prin scindarea enzimatică a componentei glucidice, eventual în intestinul subțire, iar ulterior aceasta este supusă conjugării cu acidul glucuronic. *In vitro*, naringenina este confirmată ca inhibitor al metabolismului medicamentelor mai activ decât naringina. În studiile *in vivo*, naringenina nu a fost evidențiată în plasmă; compusul excretat pe cale renală are concentrații reduse, comparativ cu doza de naringină administrată, în timp ce glucuroconjugatul naringeninei a avut concentrații mai mari în plasmă și în urină. Aceste variații ale distribuției și eliminării naringeninei au sugerat că efectul inhibitor al acestor flavonoizi prezenți în suc de greșfrut se manifestă la nivelul intestinului subțire. Cu toate acestea, naringina administrată sub formă de soluție apoasă sau de capsule, în concentrațiile în care este prezentă în suc de greșfrut, nu a afectat farmacocinetica dihidropiridinelor *in vivo* [9].

Cvercetină este un alt compus flavonoidic al sucului de greșfrut și acționează ca un potențial inhibitor al CYP3A4 *in vitro*. Nefiind un compus specific pentru suc de acest fruct, rolul lui în producerea interacțiunilor farmacocinetice aliment-medicament nu a fost aprofundat. Mai mult, *in vivo* cvercetină nu a afectat farmacocinetica nifedipinei [9].

Furanocumarinele bergamotina și, îndeosebi, 6',7'-dihidroxibergamotina, prezente în suc de greșfrut, pot inhiba formarea de 6-hidroxi-testosteron mediată de CYP3A4 în microzomii hepatice de șobolan. Studii ulterioare au confirmat că 6',7'-dihidroxibergamotina determină o scădere dependentă de doză a activității catalitice a CYP3A4 uman și a imunoactivității acestei enzime [7].

În condiții experimentale, suc de greșfrut a crescut aria de sub curbă concentrației, concentrațiile plasmatice ale diclofenacului, cu majorarea biodisponibilității relative și vitezei de absorbție, fapt ce vorbește despre interacțiuni farmacocinetice da-

torate scăderii efectului primului pasaj intestinal sau hepatic, inhibiției directe a izoenzimei CYP3A4 sau a P-glicoproteinei. În același timp, nu s-a modificat timpul de înjumătățire, ceea ce ne dovedește că nu există o interacțiune la nivelul eliminării între sucul de grepfrut și diclofenac [7, 9].

Sucul de grepfrut inhibă citocromul P-450 izoformele 1A2 și 3A4, responsabile de oxidarea unei game largi de medicamente utilizate în practica psihiatrică: anxiolitice, antidepresive, timoizoleptice, antipsihotice etc., cu un risc potențial de interacțiuni periculoase. În general, sucul acestui fruct este contraindicat pacienților care folosesc psihotrope, fiind necesară informarea acestora despre interacțiunea descrisă [13].

Furanocumarinele conțin trei inele și, cu excepția bergaptolului și bergaptenuului, un radical alifatic, care determină diferența dintre acestea și totodată influențează acțiunea lor inhibitorie asupra CYP3A. De asemenea, fragmentul ciclului furan are un rol important în generarea unui metabolit intermediar – un furanopoxid sau gama-ketoenal ce leagă ireversibil apoproteina CYP și reduce activitatea enzimatică [10].

Variabilitatea în concentrațiile de flavonoide și furanocumarine în sucul de grepfrut poate fi determinată de: tipul, originea și calitatea fructului folosit pentru suc; procesul de fabricație și condițiile de depozitare. S-a demonstrat că la expunerea sucului la lumina ultravioletă sau căldură au scăzut mai ales concentrațiile de bergamotină și dihidroxibergamotină față de cele de bergaptol, fapt ce a dovedit instabilitatea acestora la temperaturi ridicate. Astfel, sucul tratat cu unde ultraviolete și termic nu a interacționat cu nifedipina după administrarea la șobolani [10].

Păstrarea sucului de grepfrut la temperatura camerei timp de un an a determinat o diminuare mai evidentă a concentrației dihidroxibergamotinei și paradisinei C, pe când concentrația bergamotinei a rămas stabilă, iar cea a bergaptolului a crescut. Studiile privind inhibarea CYP3A reversibilă și cea ireversibilă au demonstrat o scădere cu timpul, în paralel cu descreșterea concentrațiilor dihidroxibergamotinei și paradisinei C, fapt ce a permis să se presupună că acestea sunt în principal responsabile pentru inhibarea CYP3A [10].

Studii clinice recente au demonstrat că furanocumarinele sunt elementele din sucul de grepfrut responsabile pentru medierea interacțiunilor medicamentoase *in vivo*. În aceste condiții, sucul neprelucrat a demonstrat o inhibare mai semnificativă a CYP 3A4. Totodată, nu s-au constatat influențe ale sucului de grepfrut asupra altor izoenzime ale

citocromului. Astfel, nu s-a depistat interacțiunea cu teofilina (substrat CYP1A2) sau warfarina (substrat CYP2C9). Trebuie menționat că sucul acestui fruct este unic printre inhibitorii CYP3A, deoarece, atunci când este consumat în cantități dietetice, se inhibă doar CYP3A intestinal. Sucul n-a avut niciun impact asupra farmacocineticii medicamentelor substraturi ale CYP3A administrate intravenos. Ingestia de suc determină o pierdere ireversibilă a proteinei CYP3A enterice, fără o scădere a CYP3A ARNm. Recuperarea activității CYP3A necesită sinteza *de novo* a enzimei, iar timpul de înjumătățire pentru acest proces este de aproximativ 23 de ore [10].

Unele studii *in vitro* au sugerat că sucul de grepfrut este capabil să inhibe P-glicoproteina, esterazele și sulfotransferazele, efecte care necesită a fi confirmate în cercetările clinice [10].

Esterazele sunt o clasă de enzime prezente în multe țesuturi ale corpului, inclusiv în cele de importanță pentru metabolismul medicamentelor, de exemplu, ficat și intestinul subțire. Aceste enzime sunt implicate în activarea unui șir de precursori de medicamente utilizate clinic. Hidroliza promedicamentelor ester, enalapril și lovastatină a fost redusă în prezența sucului de grepfrut. Un studiu ulterior a demonstrat că naringina, hesperidina, bergamotina, dihidroxibergamotina și bergaptenuul s-au dovedit inhibitori slabi ai esterazei. În studii clinice s-a cercetat influența sucului de grepfrut asupra farmacocineticii lovastatinei, demonstrându-se creșterea ASC, însă rolul esterazelor nu poate fi considerat dovedit, deoarece lovastatina este și un substrat al CYP 3A [10].

Sulfotransferazele sunt implicate în faza a II-a a metabolismului prin conjugarea endo- și xenobioticelelor. Izoenzimele acestora au o distribuție diferită în organism. Astfel, sulfotransferaza (SULT1A1) are o distribuție extinsă în țesuturi, îndeosebi în ficatul adult, iar SULT1A3 – în intestin și foarte puțin în ficat. Cercetările *in vitro* au arătat că sucul de grepfrut a inhibat activitatea SULT1A1 și SULT1A3 într-un mod dependent de concentrație. Astfel, sulfatarea ritodrinei de SULT1A1a fost redusă cu 50%, 90% și, respectiv, 100% în prezență de 1%, 5% și 10% suc, în timp ce gradul de inhibare a SULT1A3 fost diminuat cu 50% de concentrația de 10% suc. Rezultate similare au fost observate și la sulfatarea altor substraturi – p-nitrofenol (SULT1A1) și dopamină (SULT1A3), care arată că inhibarea lor nu a fost dependentă de substrat.

Printre componentele individuale ale sucului, cvercetină a fost cel mai puternic inhibitor al sulfatazelor, îndeosebi SULT1A1 și mai puțin SULT1A3. Efectele naringinei, naringeninei, bergamotinei și

dihidroxibergamotinei pe SULT1A1 și SULT1A3 au fost mai puțin pronunțate. Studii clinice nu s-au efectuat, dar cele experimentale ne sugerează ideea că izoforma predominant intestinală (SULT1A3) este relativ rezistentă la inhibarea de către suc de grepfrut și că o interacțiune de acest gen clinic este puțin probabilă [10].

Medicamentele cele mai sensibile la interacțiuni farmacocinetice cu semnificație clinică sunt cele cu indice terapeutic mic și biodisponibilitate scăzută datorită modificărilor importante în primul pasaj hepatic. Cele mai vulnerabile populații sunt persoanele în vârstă, pacienții cirofici, subiecții cu polimorfisme genetice și care administrează alți inhibitori ai CYP3A4. Clasele majore de medicamente care au fost raportate că ar prezenta interacțiuni cu suc de grepfrut sunt preparatele antialergice, antidiabeticile, antibioticele, antimalaricele, anxioliticele, blocantele canalelor de calciu, inhibitorii proteazei HIV, inhibitorii HMG-CoA reductazei, gradul de interacțiune farmacocinetică variind între compușii din aceeași grupă [7, 11].

Interacțiuni farmacodinamice. Cele mai importante interacțiuni ale produselor din grepfrut, menționate în literatura de specialitate, sunt cu blocantele canalelor de calciu (amlodipină, felodipină, manidipină, nicardipină, nifedipină, nimodipină, nisoldipină, nitrendipină, pranidipină etc.), blocantele receptorilor angiotensinei II (losartan), beta-blocantele (talinolol, acebutolol), unele medicamente antiaritmice (amiodaronă, chinidină, disopiramidă, propafenonă), preparatele antitumorale (vinblastină) și unele statine (atorvastatină, lovastatină, simvastatină) [5, 6].

Numeroase medicamente utilizate în prevenirea sau tratamentul cardiopatiei ischemice și al complicațiilor ei au fost observate sau sunt suspectate în a interacționa cu suc de grepfrut. Astfel de interacțiuni pot crește riscul de rabdomioliză la utilizarea inhibitorilor hidroximetilglutaril-CoA reductazei (HMG-CoA): atorvastatină, lovastatină sau simvastatină. În acest caz, în calitate de preparate de alternativă sunt pravastatină, fluvastatină sau rosuvastatină [2, 3, 4, 6, 14].

Tratamentul hipertensiunii arteriale cu dihidropiridine – felodipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina sau nitrendipina – ar putea provoca o vasodilatație excesivă și hipotensiune arterială severă. Un agent de alternativă ar putea fi amlodipina. În angina pectorală, consumarea sucului de grepfrut împreună cu verapamilul ar putea duce la tulburări de conducere atrioventriculare, iar cu clopidogrelul – la atenuarea activității antiplachetare [2, 3, 4, 6, 14].

Efectul terapeutic al losartanului, blocant al receptorilor angiotensinici, poate fi redus cu suc

de grepfrut. Acest suc poate crește toxicitatea antiaritmicele, precum amiodaronă, chinidina, disopiramidă sau propafenonă, și a carvedilolului utilizat în tratamentul aritmiilor și al insuficienței cardiace congestive cronice. Sucul de grepfrut, la interacțiunea cu sildenafilul, tadalafilul sau vardenafilul, remedii utilizate pentru tratamentul disfuncției erectile, poate determina vasodilatație sistemică gravă, îndeosebi la asocierea cu un nitrat. Interacțiunea grepfrutului cu agentul antidiabetic repaglinida poate provoca hipoglicemie, iar la asocierea cu sibutramina, remediu anorexigen, poate induce hipertensiune arterială. Sucul de grepfrut asociat cu ergotamina folosită în migrenă poate provoca gangrenă sau accident vascular cerebral, iar la asocierea cu nimodipina poate determina hipotensiune arterială sistemică [2, 3, 4, 14].

Medicamentele cardiovasculare constituie mai mult de 50% din circa 40 sau mai multe preparate cunoscute până în prezent capabile de a interacționa cu grepfrut, iar lista este în creștere. Observarea accidentală a interacțiunilor farmacocinetice dintre etanol și blocantul dihidropiridinic al canalelor de calciu felodipina cu suc de grepfrut, folosit ca o aromă pentru a masca gustul etanolului, descrisă de Bailey și coaut., a servit drept imbold pentru studierea interacțiunilor dintre plante și medicamente. Ulterior au fost descoperite alte blocante ale canalelor de calciu capabile să interacționeze cu grepfrutul, precum nifedipina, verapamilul, diltiazemul, nisoldipina, nimodipina, nitrendipina și amlodipina [2, 3, 4, 12].

S-au constatat un șir de interacțiuni între grepfrut și preparatele psihotrope (*vezi tabelul*). Astfel, folosirea analgezicelor opioide (fentanil, alfentanil, oxicodonă) și anestezicului general (ketamina) pe fundalul produselor din grepfrut crește riscul de inhibare a respirației. În acest caz, morfina și hidromorfona se pot utiliza ca preparate de alternativă. Concomitența sucului de grepfrut cu un alt opioid, dextrometorfan, utilizat preponderent ca antitusiv, poate fi responsabilă de dezvoltarea somnolenței și a halucinațiilor. Este necesar de remarcat că preparatul respectiv este un component frecvent al remediilor combinate utilizate în infecțiile respiratorii acute și care sunt eliberate în farmacii fără prescripție medicală [4].

Asocierea dintre produsele din grepfrut și anxioliticele triazolam și buspironă va conduce la dezvoltarea unui efect sedativ marcat. Oxazepamul și temazepamul vor constitui o alternativă a buspironii, iar alprazolamul și lorazepamul – a triazolamului. Utilizarea grepfrutului pe fundalul tratamentului cu neurolepticul pimozidă va fi res-

ponsabilă de incidența sporită a torsadelor de vârf. Haloperidolul, risperidona și olanzepina pot fi preparate de alternativă. Un risc înalt de torsade de vârf se poate constata la folosirea grepfrutului pe fundal de tratament cu eritromicină, halofantrină, chinină, rilpivirină și cu un șir de antitumorale (danatinib, crozotinib, nilotinib, pazopanib, sunitinib, vandatanib, venurafenib). O probabilitate mare de hipotensiune arterială și sincope există la folosirea grepfrutului în cazul tratamentului cu maraviroc. Grepfrutul la asocierea cu primachina, cu preparatele antidepressiv și antitumorale crește riscul de mielotoxicitate și nefrotoxicitate (vezi tabelul) [4].

Interacțiunea medicamentelor cu grepfrutul: biovalabilitatea, reacțiile adverse și preparatele de alternativă (după Bailey D.G. et al., 2013)

Preparatul	Biovalabilitatea orală inițială	Reacția adversă	Riscul presupus de interacțiune	Preparatele de alternativă
Hipolipemiente				
Atorvastatină	Joasă	Rabdomioloza	Înalt	Pravastatină, rosuvastatină, fluvastatină
Lovastatină	Foarte joasă	Rabdomioloza	Foarte înalt	Pravastatină, rosuvastatină, fluvastatină
Simvastatină	Foarte joasă	Rabdomioloza	Foarte înalt	Pravastatină, rosuvastatină, fluvastatină
Cardiovasculare				
Amiodaronă	Intermediară	Torsade de vârf	Înalt	Sotalol
Dronedaronă	Joasă	Torsade de vârf	Foarte înalt	Sotalol
Clopidogrel	Foarte joasă	Reducerea eficacității	Înalt	Acid acetilsalicilic
Apixaban	Intermediară	Sângerare gastrointestinală	Înalt	Warfarină
Rivaroxoban	Înaltă	Sângerare gastrointestinală	Intermediar	Warfarină
Nifedipină	Intermediară	Hipotensiune, edeme periferice	Intermediar	Amlodipină
Felodipină	Joasă	Hipotensiune, edeme periferice	Intermediar	Amlodipină
Chinidină	Înaltă	Torsade de vârf	Intermediar	
Eplerenonă	Intermediară	Hiperkaliemie, aritmii	Înalt	Spironolactonă
Psihotrope				
Alfentanil (oral)	Intermediară	Inhibarea respirației	Înalt	Morfină, hidromorfonă
Fentanil (oral)	Intermediară	Inhibarea respirației	Înalt	Morfină, hidromorfonă
Oxicodonă	Intermediară	Inhibarea respirației	Înalt	Morfina, hidromorfonă
Dextrometorfan	Foarte joasă	Halucinații, somnolență	Înalt	
Ketamină (oral)	Joasă	Inhibarea respirației	Foarte înalt	Morfină, hidromorfonă
Buspironă	Foarte joasă	Amețeli, sedare	Înalt	Oxazepam, temazepam

Triazolam	Intermediară	Sedare	Intermediar	Alprazolam, lorazepam
Pimozidă	Foarte joasă	Torsade de vârf	Înalt	Haloperidol, risperidonă, olanzapină
Antiinfecțioase				
Eritromicină	Intermediară	Torsade de vârf	Înalt	Claritromicină
Halofantrină	Joasă	Torsade de vârf	Foarte înalt	Doxiciclină
Maraviroc	Joasă	Hipotensiune posturală, sincope	Foarte înalt	Enfuvirtidă
Primachină	Intermediară	Mielotoxicitate	Înalt	Doxiciclină
Chinină	Intermediară	Torsade de vârf	Înalt	Doxiciclină
Rilpivirină	Necunoscută	Torsade de vârf	Înalt	Nevirapină
Imunodepresive				
Ciclosporină	Joasă	Nefrotoxicitate	Înalt	
Everolimus	Joasă	Mielotoxicitate, nefrotoxicitate	Înalt	
Sirolimus	Joasă	Mielotoxicitate, nefrotoxicitate	Înalt	
Tacrolimus	Joasă	Nefrotoxicitate	Înalt	
Antitumorale				
Crozotinib	Intermediară	Torsade de vârf, mielotoxicitate	Înalt	
Dasatinib	Necunoscută	Torsade de vârf, mielotoxicitate	Înalt	Imatinib
Erlotinib	Intermediară	Mielotoxicitate, nefrotoxicitate	Înalt	
Lapatinib	Incompletă	Nefrotoxicitate	Înalt	
Nilotinib	Intermediară	Torsade de vârf, mielotoxicitate	Înalt	Imatinib
Pazopanib	Incompletă	Torsade de vârf, mielotoxicitate	Înalt	Sorafenib
Sunitinib	Necunoscută	Torsade de vârf, mielotoxicitate	Înalt	Sorafenib
Vandetanib	Necunoscută	Torsade de vârf, mielotoxicitate	Înalt	
Venurafenib	Necunoscută	Torsade de vârf, mielotoxicitate	Înalt	
Preparate cu influență asupra tractului urinar				
Darifenacină	Joasă	Retenție urinară, constipație	Intermediar	
Solifenacină	Înaltă	Torsade de vârf	Intermediar	
Fesoterodină	Intermediară	Retenție urinară, constipație	Intermediar	
Silodosină	Intermediară	Hipotensiune posturală, amețeli	Intermediar	
Tamsulosină	Intermediară	Hipotensiune posturală, amețeli	Intermediar	

Grepfrutul poate determina nivele subterapeutice la asocierea cu imunodepresivele (ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus), care la pacienții cu transplant de organe va duce la ejecția transplantului. În anume situații se pot produce concentrații terapeutice mai mari, responsabile de toxicitate și infecții [1].

Sucul de grepfrut, la asocierea cu anxioliticele, antidepressiv, timoizolepticele, antipsihoticele

etc., are un risc potențial de interacțiuni periculoase, de aceea este contraindicat pacienților care folosesc psihotrope, iar aceștia trebuie informați despre interacțiunea respectivă [13].

În baza celor relatate, se poate concluziona că grepfrutul și sucul acestuia pot fi responsabile de numeroase interacțiuni cu medicamentele din diverse grupe farmacologice, cu modificarea farmacocineticii și farmacodinamiei, care frecvent se poate manifesta prin dezvoltarea reacțiilor adverse cu consecințe negative asupra sănătății pacienților.

Concluzii

Analiza datelor din literatura de specialitate demonstrează că utilizarea produselor din grepfrut necesită un studiu aprofundat și o informare amplă a pacienților, deoarece acest fruct conține o gamă foarte variată de compuși activi cu multiple efecte asupra proceselor de absorbție și metabolism al medicamentelor prin intermediul sistemelor de transportori și al izoenzimelor citocromului P-450. Influențarea acestor procese farmacocinetice cel mai frecvent va determina majorarea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor, cu amplificarea efectelor terapeutice și/sau dezvoltarea efectelor adverse și toxice.

Bibliografie

1. Auten A.A. et al. *Hidden sources of grapefruit in beverages: potential interactions with immunosuppressant medications*. In: Hosp. Pharm., 2013, Jun., nr. 48(6), p. 489-493.
2. Bailey D.G., Dresser G.K. *Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs*. In: Am. J. Cardiovasc. Drugs, 2004, nr. 4(5), p. 281-297.
3. Bailey D.G. *Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food–drug interaction*. In: Br. J. Clin. Pharmacol., 2010, nr. 70, p. 645-655.
4. Bailey D.G., Dresser G., Arnold J.M. *Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences?* In: CMAJ, 2013, Mar 5, nr. 185(4), p. 309-316.
5. Bushra R., Aslam N., Khan A.Y. *Food–Drug Interactions*. In: Oman Med. J., 2011, Mar, nr. 26(2), p. 77–83.
6. Choi J.H., Ko C.M. *Food and Drug Interactions*. In: J. Lifestyle Med., 2017, Jan., nr. 7(1), p. 1–9.
7. Cuciureanu M. et al. *Grapefruit juice – drug interactions: importance for pharmacotherapy*. In: Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi, 2010, Jul.-Sep., nr. 114(3), p. 885-891.
8. DeGorter M.K., et al. *Interaction of three regiospecific amino acid residues is required for OATP1B1 gain of OATP1B3 substrate specificity*. In: Mol. Pharm., 2012, Apr. 2, nr. 9(4), p. 986-995.
9. Diaconu C.H. et al. *Food–drug interactions: grapefruit juice*. In: Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi, 2011, Jan.-Mar., nr. 115(1), p. 245-250.
10. Hanley M.J. et al. *The effect of grapefruit juice on drug disposition*. In: Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., 2011, Mar, nr. 7(3), p. 267-286.
11. Lilja J.J. et al. *Effects of clarithromycin and grapefruit juice on the pharmacokinetics of glibenclamide*. In: Br. J. Clin. Pharmacol., 2007, Jun, nr. 63(6), p. 732-740.
12. Owira P.M., Ojewole J.A. *The grapefruit: an old wine in a new glass? Metabolic and cardiovascular perspectives*. In: Cardiovasc. J. Afr., 2010, Sep.-Oct., nr. 21(5), p. 280-285.
13. Pawełczyk T., Kłoszewska I. *Grapefruit juice interactions with psychotropic drugs: advantages and potential risk*. In: Przegl. Lek., 2008, nr. 65(2), p. 92-95.
14. Uno T., Yasui-Furukori N. *Effect of grapefruit juice in relation to human: pharmacokinetic study*. In: Curr. Clin. Pharmacol., 2006, May, nr. 1(2), p. 157-161.
15. *Клиническая фармакология*. Под редакцией В.Г. Кукеса. М., 2009, 1056 с.
16. Кукес В.Г и др. *Клиническое значение фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств и фитопрепаратов*. В: Экспериментальная и клиническая фармакология, 2006, № 2, с. 75-79.
17. Сычев Д.А и др. *Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств с фруктовыми соками: клиническое значение*. В: Клиническая фармакология и фармакоэкономика, 2008, том 1, № 2, с. 57-61.

Corina Scutari, conferențiar universitar,
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-435, +373-68-687-788,
e-mail: corina.scutari@usmf.md

CZU: 615.33.03

CLINDAMICINA: ASPECTE DE UTILIZARE CLINICĂ

Vasile CAZACU^{1,2}, Georgel BACINSCHP,

¹Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Compania farmaceutică Balkan Pharmaceuticals

Rezumat

Clindamicina, antibiotic semisintetic din grupa lincosamidelor, datorită mecanismului și spectrului specific de acțiune (flora anaerobă, facultativ anaerobă, grampozitivă aerobă și protozoare), în condițiile creșterii rezistenței la antibiotice, devine un preparat de primă intenție și de primă linie în tratamentul infecțiilor oaselor și articulațiilor, infecțiilor cavității bucale și odontogene, infecțiilor intraabdominale și pelviene, ale căilor respiratorii, maladiilor provocate de protozoare. Proprietățile farmacocinetice îi asigură preparatului eficacitate în maladiile respective și priorități de utilizare la anumite categorii de pacienți (gravide, copii, persoane cu alergie la alte antibiotice).

Cuvinte-cheie: clindamicină, mecanism și spectru de acțiune, oase, articulații, infecții, biodisponibilitate, volum de distribuție, metabolizare

Summary**Clindamycin: aspects of clinical use**

Clindamycin, a semi-synthetic antibiotic from the lincosamide group, due to the mechanism and the specific spectrum of action (anaerobic flora, anaerobic flora, aerobic gram-positive and protozoa), in the conditions of increasing antibiotic resistance, becomes a first-line and first-line preparation for the treatment of infections bones and joints, oral and odontous cavity infections, intra-abdominal and pelvic infections, respiratory infections, protozoan diseases. Pharmacokinetic properties provide the preparation with efficacy in these diseases and use priorities in certain categories of patients (pregnant, children, allergy to other antibiotics).

Keywords: clindamycin, mechanism and spectrum of action, bones, joints, infections, bioavailability, volume of distribution, metabolism

Резюме**Клиндамицин: аспекты клинического применения**

Клиндамицин, полусинтетический антибиотик из группы линкозамидов, благодаря механизму и специфическому спектру действия (анаэробная флора, факультативная анаэробная флора, аэробная грамположительная флора и простейшие), в условиях развития резистентности к антибиотикам, становится препаратом выбора и первой линии для лечения инфекций костей и суставов, одонтогенных инфекций и инфекций полости рта, инфекции брюшной полости, малого таза и органов дыхания, инфекций, вызванных простейшими. Фармакокинетические свойства обеспечивают эффективность препарата при данных заболеваниях и приоритеты использования у определенных категорий пациентов (беременных, детей, пациентов с аллергией на другие антибиотики).

Ключевые слова: клиндамицин, механизм и спектр действия, кости, суставы, инфекции, биодоступность, объем распределения, метаболизм

Lincosamidele, o grupă importantă de antibiotice, sunt constituite din lincomicină (un antibiotic natural produs de *Streptomyces lincolnensis*), clindamicină și pirlimicină (doi derivați semisintetici ai lincomicinei). Clindamicina manifestă o activitate antibacteriană mai marcată decât lincomicina.

Spectrul de acțiune al clindamicinei *in vitro* include stafilococi (*Staphylococcus aureus*, inclusiv MRSA, *Staphylococcus epidermidis*, ce produc sau nu penicilinaze), streptococi (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, streptococi gr. A și B), cu excepția enterococilor (*Streptococcus faecalis*, *Streptococcus faecium*), coci anaerobi și microaerofili (*Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Microaerophilic Streptococcus spp.*), bacili anaerobi grampozitivi (*Propionibacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Actinomyces spp.*, *Clostridium spp.*, inclusiv *Clostridium*

perfringens, iar *Clostridium sporogenes* și *Clostridium tertium* sunt de regulă rezistenți), bacili anaerobi gramnegativi (*Bacteroides spp.*, inclusiv *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Fusobacterium spp.*), *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* (inclusiv *Mobiluncus mulieris*, *Mobiluncus curtisii*), *Mycoplasma hominis* și anumite protozoare (*Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Babesia microti* și *Babesia divergens*, *Pneumocystis jirovecii* sau *carinii*). Clindamicina are un spectru anaerob mai larg decât multe alte cefalosporine. În același timp, clindamicina nu este activă față de cocii gramnegativi și bacteriile gramnegative aerobe *Nocardia*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* și *Herpes simplex* [1, 4, 6, 8, 12].

Lincosamidele inhibă funcția ribozomilor și blochează sinteza proteinelor bacteriene. Ribozomul 70S bacterian constă din două subunități: mare (50S) și mică (30S). Subunitatea mare conține peste 30 de proteine și două lanțuri ARN (ARN 23S și ARN 5S). Lincosamidele se leagă la ARN 23S (interacționează cu situsurile de legare a A- și P-ARNm) al subunității ribozomale 50S și inhibă reacția peptidiltransferazei, cu împiedicarea formării legăturilor peptidice și dezvoltarea unui efect bacteriostatic. Prin analiză cinetică a fost demonstrat că clindamicina interacționează competitiv cu situsul A de translație a ribozomilor pentru a forma un complex, care apoi se izomerizează lent într-un complex mai stabil, posibil datorită fixării în apropierea situsului P al ribozomului. Acesta din urmă este capabil să încetinească sintetiza de legături peptidice [5, 6, 12].

Clindamicina, datorită inhibării sintezei proteinelor bacteriene la nivelul ribozomului 50S, are un efect prelungit postantibiotic. Aceasta poate scădea producția de toxine și poate crește opsonizarea microbiană și fagocitoza, chiar și la concentrații subinhibitoare [12].

Una dintre prioritățile clindamicinei este absorbția bună (cu variații de la 50 la 90%) din tubul digestiv. Totuși, absorbția reală a clindamicinei se consideră a fi de circa 50%, iar nivelele plasmatice ridicate sunt determinate de formarea unui metabolit activ. La pacienții cu infecție avansată cu virusul imunodeficienței umane (HIV), absorbția poate constitui 75%, posibil ca urmare a scăderii metabolismului hepatic. Datele literaturii de specialitate sugerează existența unor diferențe în funcție de vârstă în biodisponibilitatea clindamicinei, în special la sugarii prematuri [4].

Clindamicina, fiind o moleculă lipofilă, poate suferi modificări importante ale farmacocineticii (absorbției, distribuției, metabolismului și eliminării medicamentului) la pacienții obezi, cerându-se ajustarea dozei. În special, volumul de distribuție

poate fi afectat de repartizarea medicamentului în excesul de țesut adipos, pe când clearance-ul poate fi influențat de modificările funcției renale și metabolismului [13].

Clindamicina se leagă cu proteinele plasmatică 78-94%, în primul rând cu alfa-1 glicoproteina acidă, nivelele căreia variază la adulți și copii, cu modificarea distribuției preparatului în țesuturi. Preparatul se leagă și de albumine, care au o concentrație în ser mai mare ca alfa-1 glicoproteinei acide. Acest fapt poate fi un predictor mai important pentru volumul de distribuție, deoarece legarea de alfa-1 glicoproteina acidă poate ajunge la saturație și atunci variațiile nivelului albuminei să ducă la variabilitatea mai mare a volumului de distribuție [4, 13].

Clindamicina are un volum mare de distribuție ce determină concentrații înalte în majoritatea țesuturilor, inclusiv neutrofile, oase (60%) și articulații (85%), cu excepția sistemului nervos central. Variabilitatea volumului de distribuție poate fi determinată de masa corporală a persoanei, vârstă și concentrațiile proteinelor plasmatică (alfa-1 glicoproteina acidă și albuminele). Clindamicina se leagă în principal la alfa-1 glicoproteina acidă și ar fi de așteptat ca modificările concentrațiilor acestei proteine să modifice fracția liberă a antibioticului la sugari. Astfel, la sugari concentrația alfa-1 glicoproteinei acide constituie 50% din nivelul la adult, iar concentrația albuminei este cu 40% mai mică. O reducere a volumului de distribuție odată cu vârsta a fost observată din cauza concentrațiilor crescute de alfa-1 glicoproteină acidă [4].

Studiul farmacocineticii clindamicinei la pacienții obezi este deosebit de important pentru tratamentul infecțiilor oaselor și articulațiilor, pentru care sunt necesare concentrații adecvate în țesut. Astfel, în cadrul tratamentului pacienților adulți cu osteomielită provocată de *Staphylococcus aureus*, la o biodisponibilitate osoasă a clindamicinei de 30%, pentru a crea o concentrație minimă inhibitoare de 0,125 mg/l sunt necesare doze de 600 mg intravenos la fiecare 8 ore la persoanele de până la 75 kg și de 900 mg intravenos la fiecare 8 ore la cele cu greutatea > 75 kg [13].

Clindamicina este în mare măsură metabolizată de citocromul P-450 izoenzima CYP3A4, care este implicată în metabolizarea mai multor medicamente, ceea ce poate duce la diferențe pronunțate în clearance-ul antibioticului. Medicamentul este metabolizat în ficat (dintre care trei metaboliți sunt activi), iar modificări ale dozei sunt recomandate pentru insuficiența hepatică sau pentru disfuncția renală și cea hepatică concomitentă. Timpul de înjumătățire este de 2-2,5 ore, dar poate crește la 8-12 ore la

pacienții cu afecțiuni hepatice grave. Excreția activă biliară a preparatului și a metaboliților va determina o activitate prelungită a clindamicinei în intestin, cu efecte asupra florei gastrointestinale (până la două săptămâni), fiind responsabilă de dezvoltarea sau susținerea colitei asociate cu *Clostridium difficile* [4, 8, 12].

Indicațiile clindamicinei includ infecțiile cauzate de microorganismele sensibile: infecții ORL (amigdalite, faringite, sinuzite, otite medii); infecții respiratorii (bronșită, pneumonie, abces pulmonar, empiem, alveolită fibrozantă); infecții ale osoaselor și articulațiilor (osteomielită, artrită septică); infecții purulente ale pielii și țesuturilor moi (acnee, furuncule, celulită, impetigo, flegmon, răni infectate, abcese, panariciu); infecții pelviene și intraabdominale (peritonită, abcese ale organelor abdominale în asociere cu antibacteriene active împotriva bacteriilor aerobe gramnegative); infecții ginecologice (endometrite, anexită, colpita, abcese ale trompelor uterine și ale ovarelor, salpingită, pelvioperitonită); infecții ale cavității bucale (abcese parodontale); encefalită (cauzată de *Toxoplasma gondii*), malarie (cauzată de *Plasmodium falciparum*), pneumonie (cauzată de *Pneumocystis jirovecii*), sepsis (în special provocat de agenți anaerobi); endocardită, chlamidioză; scarlatină; difterie. În marea majoritate a patologiilor enumerate, clindamicina se consideră un preparat de linia a doua sau antibiotic de primă intenție în caz de sensibilitate demonstrată la preparat sau alergie la beta-lactamine și alte antibiotice [1, 4, 8, 12].

Clindamicina este aprobată de FDA (USA Food and Drug Administration) pentru utilizare la adulți și copii în tratamentul infecțiilor stafilococice, streptococice și anaerobe. Printre acestea se enumeră și sepsisul din cadrul terapiei intensive pentru sugari, cauzat în 7% cazuri de stafilococi coagulazo-negativi și *Staphylococcus aureus*, inclusiv sunt rezistente la meticilină [4].

Clindamicina este utilizată pe larg pentru tratamentul infecțiilor invazive în cadrul clinicilor pediatrie. Astfel, circa 3% din totalul internărilor în spitalele pentru copii din SUA s-au datorat infecțiilor cu *Staphylococcus aureus*. Circa două treimi din acești copii au primit clindamicină, iar 90% din copiii cu infecții ale pielii și țesuturilor moi, la care sunt predispuși copiii obezi, au primit antibioticul dat. În aceste cazuri este esențial să se determine doza optimă, pentru o eficacitate maximă și pentru a reduce rezistența antimicrobiană. Datorită utilizării extinse la copii, în special pentru afecțiunile asociate cu obezitatea, clindamicina se consideră un medicament prioritar pentru optimizarea dozei la obezi [13].

Analiza literaturii de până în ianuarie 2018 demonstrează că *Staphylococcus aureus*, rezistent la meticilină (MRSA), a devenit cea mai răspândită cauză de osteomielită hematogenă acută la copii și adolescenți, din cauza creșterii nivelului comunitar dobândit de MRSA. Se menționează că clindamicina, de rând cu vancomicina, rămân eficiente pentru tratamentul osteomielitei hematogene acute provocate de MRSA. În caz că aceste antibiotice nu sunt eficiente sau prezintă reacții adverse, se pot utiliza daptomicina, ceftarolina, linezolidul sau lipoglicopeptidele (dalbavancina, telavancina, oritavancina) [3].

O problemă majoră este tratamentul osteomielitei cronice, care necesită administrarea parenterală și/sau enterală de durată a antibioticelor. În acest context sunt importante concentrațiile pe care le realizează antibioticele în țesutul osos. Clindamicina pătrunde bine în oase cu concentrații de aproximativ 40-70% din ser, atât după administrarea intravenoasă, cât și după cea internă, care ar fi suficiente să depășească concentrațiile minime inhibitoare pentru MRSA. Astfel, preparatul poate fi utilizat pentru tratamentul osteomielitei cronice cauzate de agenții grampozitivi [14].

Dintre chimioterapicele administrate parenteral, antibioticele β -lactamice (penicilinele, cefalosporinele și carbapenemii) creează în țesutul osos concentrații între 5% și 20% din cele din ser, dar care sunt suficiente pentru inhibarea agenților etiologici, deoarece depășesc concentrațiile minime inhibitoare. În contrast, nivelurile serice ale beta-lactaminelor administrate intern sunt sub 10% și nu permit a atinge concentrații adecvate în oase. Penetrarea beta-lactaminelor este mai mare în osul infectat decât în cel neinfecat, dar este semnificativ scăzută la pacienții cu boală vasculară periferică și în caz de osteomielită cu sechestre. La fel ca și antibioticele betatamice, vancomicina pătrunde slab în oase, dar la concentrații de peste 35 $\mu\text{g/ml}$ poate atinge 30% din nivelele serice. Daptomicina penetrează slab țesutul osos, dar nivelurile sunt, probabil, suficiente pentru a depăși concentrațiile minime inhibitoare pentru agenții patogeni [14].

Studii recente au demonstrat că preparatele antibacteriene, administrate intern, pot atinge niveluri în oase ce depășesc concentrațiile minime inhibitoare pentru agenții patogeni. Astfel, s-a constatat că metronidazolul și rifampicina ating concentrații de aproximativ 100% din ser, fluorochinolonele, linezolidul și trimetoprimul – 50%, co-trimoxazolul – 10-20%, doxiciclina – 20-86%, acidul fuzidic – 44-93%, linezolidul – 40-50%, fosfomicina – 25%. Așadar, putem concluziona că, în baza studiilor de farmacocinetică, s-a constatat că pentru tratamentul

osteomielitei cronice, pentru administrare internă se pot recomanda fluorochinolonele, co-trimoxazolul sau fosfomicina, dacă agenții patogeni sunt bacili gramnegativi, co-trimoxazolul, clindamicina și linezolidul pentru microorganismele grampozitive, iar rifampicina și acidul fuzidic – în caz de infecții mixte [14].

M. Bhagania și coaut. (2018) au stabilit, în cadrul studiului infecțiilor odontogene, că agenții principali au fost *Streptococcus viridans*, *Provetella*, *Staphylococcus* și *Peptostreptococcus*, date obținute și de alți autori, care menționează prevalarea aerobilor, iar cocii grampozitivi au constituit un procent mai mare decât cei gramnegativi. Pentru tratament s-au utilizat benzilpenicilina și metronidazolul sau clindamicina, ca antibiotice eficiente din punctele de vedere clinic și practic, când sunt utilizate empiric ca terapie de primă linie.

Administrarea clindamicinei, spectrul de acțiune al căreia include streptococi, stafilococi și pneumococi, unele specii de *Bacteroides* și alți anaerobi, atât grampozitivi, cât și gramnegativi, a avut o eficacitate acceptabilă pentru terapia infecțiilor odontogene, cu o rată de eșec de 3,5%, ceea ce este cu mult sub valoarea critică de 5%. Această rată de eșec a clindamicinei a fost mai mică decât cea a penicilinei și metronidazolului (4,7%), chiar dacă clindamicina are un spectru antimicrobian mai restrâns. O posibilă explicație poate fi prevalența mai mare a infecțiilor cu bacterii rezistente la penicilină. În cadrul studiului s-a sugerat o corelație între durata spitalizării și gradul anatomic de răspândire a infecției, cu implicarea cel mai frecvent a spațiului masticator. Durata medie de spitalizare pentru clindamicină a fost puțin mai scurtă decât pentru penicilină/metronidazol (5,87 zile versus 6,57 zile). Acest lucru determină costul scăzut al spitalizării și reducerea costului asistenței medicale pentru pacientul care utilizează clindamicină (deși costul real al preparatului în sine este mai mare, comparativ cu penicilina și metronidazolul). [1].

Mai multe studii au pus în evidență sarcina financiară uriașă asupra asistenței medicale pentru tratamentul infecțiilor odontogene la pacienții spitalizați. Unele cercetări susțin idea utilizării unor antibiotice cu spectru mai larg, precum asocieri de beta-lactamice cu inhibitori de beta-lactamaze, macrolide sau cefalosporine de generația a treia în tratamentul infecțiilor grave condiționate de evoluția bacteriilor rezistente. Rezultatele din acest studiu arată că clindamicina și benzilpenicilina/metronidazolul reprezintă încă o opțiune de tratament eficientă clinic, de prima linie pentru infecțiile odontogene, cel puțin pentru cele mai frecvente, cu

risc moderat. Acestea ar trebui utilizate empiric până când for fi disponibile culturile și sensibilitatea agenților patogeni. Folosirea unui antibiotic cu spectru mai larg se recomandă în situațiile în care evoluția clinică este slabă. Astfel, un algoritm rezonabil de tratament al infecțiilor odontogene ar putea fi continuarea administrării penicilinei și metronidazolului sau clindamicinei ca terapie empirică de primă linie, mai degrabă decât antibiotice cu spectru mai larg, cu excepția cazului în care pacientul are o alergie la oricare dintre ele [1].

Clindamicina rămâne un medicament de linia a doua, după peniciline, în tratamentul infecțiilor odontogene și un preparat de prima elecție în caz de alergie la beta-lactamine. A fost elaborată o nouă formă medicamentoasă – fibra impregnată cu clindamicină, aplicată în canal, care este eficace împotriva majorității agenților patogeni. Datorită efectelor adverse însă, nu este recomandată utilizarea de rutină a clindamicinei. S-a observat că 10% din *Streptococcus viridans* poate fi rezistent la acest antibiotic [12].

Clindamicina tot mai frecvent este utilizată în tratamentul infecțiilor induse de stafilococul metilicilin-rezistent (MRSA) în condiții de ambulatoriu comparativ cu MRSA intraspitalicesc, care, de regulă, este rezistent la preparat. O problemă importantă în tratamentul cu clindamicină este riscul de eșec, dacă infecția este cauzată de *S. aureus* rezistent la eritromicină, cu potențial de selectare a rezistenței la clindamicină. Eritromicina codifică gena metilazei ribozomale pentru enzima ce modifică situl de legare nu numai pentru macrolide, ci și pentru lincosamide și streptogramina B. Astfel, rezistența încrucișată la aceste trei clase de antibiotice, fenotipul numit macrolid-lincosamid-streptogramin B (MLSB), este obținută în cazul tulpinilor *S. aureus*. Clindamicina este de asemenea un supresor puternic al sintezei toxinelor bacteriene, fiind de elecție în sindroamele stafilococice mediate de toxine [7, 10].

Clindamicina a fost utilizată ca măsură de profilaxie a infecțiilor după extracției dentare, implanturi și intervenții periodontale la circa 24% pacienți vârstnici, preponderent după procedură, cu un risc foarte mic de post-infecții [15].

Analiza tratamentului infecțiilor pelviene cu clindamicină și un aminoglicozid comparativ cu fluorchinolonele nu a evidențiat diferențe între cele două grupe în ratele de vindecare pentru afecțiunile ușoare, moderate sau severe, ori efecte adverse care au determinat întreruperea tratamentului. Asocierea clindamicină+aminoglicozid a avut o eficacitate și o inofensivitate similară cu cefalosporinele în tratamentul infecțiilor pelviene ușoare și celor moderate [11].

Analiza studiilor clinice privind tratamentul endometritei post-partum a relevat că clindamicina în asociere cu un aminoglicozid a prezentat mai puține eșecuri de tratament față de peniciline, cefalosporine de generațiile II și III, asocierea penicilină+aminoglicozid. Astfel, asocierea clindamicină+gentamicină s-a dovedit adecvată pentru tratamentul endometritei cauzate de infecția aerob-anaerobă grampozitivă și aerobă gramnegativă [9].

În cadrul studiului de metaanaliză a tratamentului infecției cu *Chlamydia trachomatis* în timpul sarcinii, s-a demonstrat că clindamicina a avut o eficacitate (vindecarea microbiologică și infecția repetată) și o inofensivitate similare (referitor la complicațiile sarcinii: nașterea prematură, ruptura prematură a membranelor, greutatea scăzută la naștere) cu amoxicilina, eritromicina și azitromicina. Clindamicina, ca și azitromicina, a fost responsabilă de mai puține efecte adverse decât eritromicina. [2].

Clindamicina este activă față de un șir de protozoare, precum *Plasmodium*, *Toxoplasma gondii*, *Babesia* și *Pneumocystis spp.* Preparatul este de elecție pentru profilaxia chorioretinitei la nou-născuți provocate de *Toxoplasma gondii*, a infecțiilor produse de *Babesia microti* și *Babesia divergens*. În combinație cu pirimetamina sau primachina, este un regim de alternativă pentru tratamentul toxoplasmozei și pneumocistrozei. Clindamicina și cei trei metaboliți majori manifestă *in vitro* efecte inhibitorii asupra *Plasmodium falciparum*, posibil prin influența asupra apicoplastului. Apicoplastul este responsabil de producerea pirofosfatului de izopentenil, necesar pentru multiplicarea plasmodiului în stadiul sanguin al ciclului de viață al parazitului. Clindamicina, datorită inhibării sintezei proteinelor prin legarea la subunitatea 23S a ARN-ului procariotic, perturbă translocarea ribozomală procariotă și reduce importul de proteine apicoplaste cu o pierdere a integrității apicoplastelor plasmodiului. Medicamentul se acumulează lent în parazit, cu un efect maxim la concentrații peste 0,01 μg/ml și o inhibare relevantă la o expunere mai mare de trei zile. Acest lucru ar putea explica debutul lent al efectului clinic, observat *in vivo* [8, 16].

În ultimii ani au apărut suficiente date clinice care susțin utilizarea mai largă a clindamicinei, preponderant în asocieri, în tratamentul malariei. Astfel, combinația clindamicina+chinina, deși nu este un regim antimalaric ideal în zonele de malarie endemică, deoarece necesită administrare de 2 ori/zi, totuși timpul scurt de înjumătățire a preparatelor la o dozare adecvată va avea prioritate față de medicamentele cu timpul de înjumătățire mare, precum amodiachina, sulfadoxina-pirimetamina și meflo-

china. Costul clindamicinei ar putea limita utilizarea ei, dar prezența mai multor preparate generice ale acesteia la un tratament de scurtă durată ar avea un suport economic similar cu atovacvon-proguanilul sau halofantrina. Clindamicina ar avea prioritate în tratamentul malariei la copii și gravide, având în vedere siguranța necesară la aceste categorii de pacienți [8].

Clindamicina, în majoritatea ghidurilor și recomandărilor, rămâne un antibiotic de alternativă în tratamentul infecțiilor cu germeni grampozitivi aerobi, cu flora anaerobă grampozitivă și cea gramnegativă și unele protozoare. Particularitățile farmacodinamice și farmacocinetice ale preparatului și datele studiilor clinice, în condițiile creșterii rezistenței la antibiotice, deschid posibilități noi de utilizare selectivă în ortopedie și traumatologie, stomatologie, obstetrică și ginecologie, pulmonologie.

Bibliografie

- Bhagania M. et al. *Treatment of odontogenic infections: An analysis of two antibiotic regimens*. In: J. Oral Biol. Craniofac. Res., 2018, May-Aug., nr. 8(2), p. 78–81.
- Cluver C. et al. *Interventions for treating genital Chlamydia trachomatis infection in pregnancy*. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2017, Sep. 22, nr. 9: CD010485.
- DeRonde K.J., Giroto J.E., Nicolau D.P. *Management of pediatric acute hematogenous osteomyelitis, part II: a focus on methicillin-resistant Staphylococcus aureus, current and emerging therapies*. In: Pharmacotherapy, 2018, Jul. 10.
- Gonzalez D. et al. *Clindamycin Pharmacokinetics and Safety in Preterm and Term Infants*. In: Antimicrob. Agents Chemother., 2016, May, nr. 60(5), p. 2888–2894.
- Kostopoulou O.N. et al. *Clindamycin binding to ribosomes revisited: foot printing and computational detection of two binding sites within the peptidyl transferase center*. In: Pharmazie, 2013, Jul, nr. 68(7), p. 616–621.
- Kulczycka-Mierzejewska K., Trylska J., Sadlej J. *Quantum mechanical studies of lincosamides*. In: J. Mol. Model., 2012, Jun, nr. 18(6), p. 2727–2740.
- LaPlante K.L. et al. *Activities of clindamycin, daptomycin, doxycycline, linezolid, trimethoprim-sulfamethoxazole, and vancomycin against community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus with inducible clindamycin resistance in murine thigh infection and in vitro pharmacodynamic models*. In: Antimicrob. Agents Chemother., 2008, Jun, nr. 52(6), p. 2156–2162.
- Lell B., Kremsner P.G. *Clindamycin as an Antimalarial Drug: Review of Clinical Trials*. In: Antimicrob. Agents Chemother., 2002, Aug., nr. 46(8), p. 2315–2320.
- Mackeen A.D. et al. *Antibiotic regimens for postpartum endometritis*. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2015, Feb. 2, nr. (2): CD001067.
- Robert S.D. *Etiologic Agents of Infectious Diseases*. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fourth Edition), 2012, p. 199–201.
- Savaris R.F. et al. *Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease*. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2017, Apr. 24, nr. 4: CD010285.
- Smieja M. *Current indications for use of clindamycin: A critical review*. In: Can. J. Infect. Dis., 1998, Jan.-Feb., nr. 9(1), p. 22–28.
- Smith M.J. et al. *Pharmacokinetics of Clindamycin in Obese and Nonobese Children*. In: Antimicrob. Agents Chemother., 2017, Apr., nr. 61(4): e02014–16.
- Spellberg B. Lipsky A.B. *Systemic Antibiotic Therapy for Chronic Osteomyelitis in Adults*. In: Clin. Infect. Dis., 2012, Feb. 1; nr. 54(3), p. 393–407.
- Suda K.J. et al. *Use of Antibiotic Prophylaxis for Tooth Extractions, Dental Implants, and Periodontal Surgical Procedures*. In: Open Forum Infect. Dis., 2017, Nov. 15, nr. 5(1): ofx250.
- Uddin T., McFadden G.I., Goodman C.D. *Validation of Putative Apicoplast-Targeting Drugs Using a Chemical Supplementation Assay in Cultured Human Malaria Parasites*. In: Antimicrob. Agents Chemother., 2017, Dec. 21, nr. 62(1): e01161–17.

Vasile Cazacu, conferențiar universitar,
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-450, +373-69-334-871,
e-mail: vasile.cazacu@usmf.md

CZU: 615.281.9.014.2:616-002.5

STUDIU COMPARATIV ÎN ELABORAREA FORMELOR FARMACEUTICE CU CONȚINUT DE SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE ANTITUBERCULOASE

Vladimir REMIȘ¹, Natalia PURICE²,

¹Universitatea Liberă Internațională din Moldova,

²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Existența polimorfismului inactivării medicamentelor dependent de enzima (NAT2) determină viteza diferită de metabolizare a substanțelor medicamentoase la indivizii “acetilatori rapizi” și la cei “lenți”. Un rol mare în combaterea tuberculozei pe parcursul mai multor ani a avut-o izoniazida. Recent a fost propusă o substanță nouă – fenazida – fără capacitatea de a fi inactivată de enzima (NAT2). Au fost folosite substanțele medicamentoase izoniazida și fenazida, iar ca metode de cercetare – UV-spectroscopia, metode de determinare a toxicității acute și a parametrilor farmacocinetici în experiența pe animale de laborator. Rezultatele studiului denotă că fenazida nu posedă toxicitate în măsura în care o posedă izoniazida și are o acțiune prelungită.

Cuvinte-cheie: substanțe antituberculoase, enzima (NAT2), izoniazidă, fenazidă

Summary

The comparative study of the antitubercular medicinal substances in the manufacturing of pharmaceutical forms

The existence of polymorphism for NAT2 leads to the fact that the metabolism and inactivation of aryl amines in the body of "fast" and "slow acetylators" proceeds at different rates. In recent years, Isoniazid has played an important role in the treatment of tuberculosis. Recently, a new substance Fenazid was proposed, the metabolism of which passes without the participation of NAT2. In this article, we studied the comparative characteristics of the physicochemical, toxicological, and pharmacokinetic properties of these drugs. This will serve as the basis for the development of new dosage forms of the Fenazid.

Keywords: antitubercular substances, enzyme (NAT2), Isoniazid, Fenazid

Резюме

Сравнительное исследование противотуберкулезных лекарственных веществ при разработке фармацевтических форм

Существование полиморфизма по NAT2 приводит к тому, что метаболизм и инактивация ариламинов в организме быстрых и медленных ацетиляторов, протекает с различной скоростью. Важное место в лечении туберкулеза на протяжении последних лет имел изониазид. Недавно было предложено новое вещество – феназид, метаболизм которого проходит без участия NAT2. В данной работе изучены сравнительные характеристики физико-химических, токсикологических и фармакокинетических свойств этих препаратов. Это послужит основанием для разработки новых лекарственных форм феназида.

Ключевые слова: противотуберкулезные вещества, фермент (NAT2), изониазид, феназид

Introducere

Lucrările noastre anterioare, consacrate metodelor de cercetare farmacocinetică (legate de activitatea enzimei N-acetiltransferaza – NAT2) a metabolizării substanțelor medicamentoase [1, 2], ne-au determinat să propunem forme medicamentoase cu conținut de substanțe antituberculoase care iau în vedere activitatea enzimei la diferite organisme. Existența polimorfismului inactivării medicamentelor legate de enzima (NAT2) [3] determină viteza diferită de inactivare a substanțelor medicamentoase la indivizii "acetilatori rapizi" și la cei "lenți" și, în consecință, motivează necesitatea administrării în doze diferite sau sub forme farmaceutice diferite.

Un rol mare în combaterea tuberculozei, pe parcursul mai multor ani, l-a avut *izoniazida* – substanță medicamentoasă descoperită concomitent în trei laboratoare [4]. Mai târziu a fost propusă ca substanță activă *fenazida* [5], în forma farmaceutică

de comprimate [6]. Isoniazida prezintă un substrat al (NAT2) [7], pe când fenazida este o substanță individuală – un complex al izoniazidei cu sulfatul de fier (II). S-a presupus că, în componența fenazidei, izoniazida își pierde capacitatea de a fi inactivată de (NAT2) și nu posedă reacții adverse.

Scopul al acestei lucrări a fost studierea comparativă a proprietăților fizico-chimice, a toxicității acute și a farmacocineticii preparatelor date, în vederea elaborării unor forme medicamentoase noi ale fenazidei și verificării modului de metabolizare.

Materiale și metode

Au fost folosite substanțele medicamentoase: izoniazida ca substanță propriu-zisă și în forma farmaceutică, fenazida obținută în laborator și substanță produsă în condiții industriale. Spectrele UV au fost studiate la spectrometrele *Specord-M 40* (Germania) în cuvette cu grosimea stratului de 10 mm. Toxicitatea acută a fost studiată la șoareci masculi neliniari albi, cu masa corpului 18-20 g, și șobolani albi neliniari cu masa 200-220 g. Au fost determinați parametrii farmacocinetici ai izoniazidei și fenazidei în experiența pe iepuri și șobolani.

Rezultate obținute

Preparatul original *fenazida* (propus de cercetătorii din BHC BAB, Rusia) este un complex chelat al acidului INH cu fier bivalent cu acțiune bactericidă și bacteriostatică asupra sușelor de tuberculoză (în funcție de doză). Fenazida a fost obținută și în condiții de laborator. Randamentul a constituit 75% de la cel calculat. Au fost analizate spectrele izoniazidei și a complexului izoniazidei cu sulfat de fier (II) în soluție apoasă și în soluție 0,2 M HCl. Datele analizei spectrale au demonstrat că fenazida în soluție apoasă are două maxime – la 200 și 262 nm, iar izoniazida - la 212 și 262 nm. În mediu acid, spectrele fenazidei și a izoniazidei coincid, având maxime de absorbție la 215 și 265 nm.

Datele cercetării toxicității acute a preparatelor studiate au demonstrat că DL_{50} pentru izoniazidă la șoareci a constituit 400 mg/kg al masei corpului, pentru fenazidă – 250 mg/kg al masei corpului animalelor de laborator după introducerea medicamentelor intraabdominal în formă de suspensie de 2%; la șobolani DL_{50} pentru izoniazidă a constituit 500 mg/kg al masei corpului; după administrarea fenazidei în doză de 1000 mg/kg al masei corpului cazuri de deces al animalelor de laborator nu au fost depistate. Parametrii farmacocinetici calculați după administrarea preparatelor au demonstrat că perioada de semiînjumătățire a izoniazidei este de 1,8 ore, iar cea a fenazidei – de 7,21 ore.

Concluzii

Complexul izoniazidei cu sulfatul de cupru (II) reprezintă un complex intern, care în mediul acid

se disociază complet în izoniazidă și ion de cupru. Toxicitatea fenazidei cercetată în experiențe acute pe animale de laborator s-a dovedit a fi cu mult mai mică decât cea a izoniazidei. Parametrii farmacocinetici ai fenazidei dovedesc un efect prelungit, comparativ cu izoniazida.

Bibliografie

1. Ремиш В. О предрасположенности к некоторым заболеваниям, связанным с фенотипом N-ацетилтрансферазы. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2004, nr. 2, p. 37-39.
2. Гладких С.П., Ремиш В.В., Анестиади В.Х. Начинаящийся атеросклероз и лигандная патология. В: Известия Академии наук МССР. Серия биол. и хим. наук., 1990, № 1, с. 44-51
3. Butcher N.J., Boukouvala S., Sim E., Minchin R.F. *Pharmacogenetics of the arylamine N-acetyltransferases*. In: The Pharmacogenomics j., 2002, № 2, p. 30-42.
4. Альберт А. Избирательная токсичность. М.: Медицина, 1989, т. 2, с. 186-188.
5. Гладких С.П., Сернов Л.Н. Металло-лигандный гомеостаз. Нарушения и способы фармакологической коррекции. М., 2002, с. 118-150.
6. Remiș V., Valica V., Ciobanu N. *Elaboration of drug form of tuberculostatis substance Phenazidum*. În: Materialele Congresului III Național de Farmacie din Moldova. Tezele comunicărilor. Chișinău, 30 sept. – 1 oct. 1993, p. 232-234.
7. Evans D.A.P., White T.A. *Human acetylation polymorphism*. In: J. Lab. Clin. Med., 1994, vol. 63, nr. 3, p. 394-403.

Vladimir Remiș, dr. hab. șt. farm., conf. univ.,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 069144615,
e-mail: 777rem.57@gmail.com

CZU: 615.21:612.8-092.9

CERCETĂRI ASUPRA UNOR IMPLICAȚII ALE RECEPTORILOR IMIDAZOLINICI ÎN ACTIVITATEA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Mihai NECHIFOR¹, Gabriela RUSU¹,
Diana CIUBOTARIU¹, Cristina GALEȘ²,

¹Catedra de farmacologie, UMF Gr. T. Popa, Iași,

²Catedra de histologie, UMF Gr. T. Popa, Iași, România

Introducere

Receptorii imidazolinici I₁, I₂ și I₃ sunt receptori membranali care se găsesc în mai multe țesuturi din organismul uman și au roluri importante în sistemul nervos central (SNC). Principalul agonist endogen al acestor receptori este agmatina.

Material și metodă

A fost testată influența idazoxanului (IDZ), antagonist al receptorilor I₂, și a efaroxanului (EFR), antagonist al receptorilor I₁, asupra comportamentului, memoriei și sistemului de recompensă la șobolani Wistar adulți de sex masculin.

Influența asupra comportamentului motor a fost studiată utilizând testul actimetrului. Au fost monitorizate mișcările în plan orizontal, plan vertical și mișcările stereotipe.

Influența asupra memoriei de lucru (working memory) a fost testată utilizându-se testul Y-maze, iar pentru investigarea memoriei spațiale s-a aplicat testul radial arm maze.

Pentru testarea influenței IDZ și EFR asupra sistemului de recompensă s-a utilizat tehnica CPP (conditioned place preference). În toate cazurile s-a folosit un lot-martor injectat cu ser fiziologic.

Rezultate

IDZ și EFR reduc semnificativ numărul de mișcări orizontale și verticale ale șobolanilor, reducerea fiind mai mare în cazul mișcărilor în plan vertical. În cazul testului radial arm maze, atât IDZ, cât și EFR au prelungit ușor, dar nesemnificativ statistic, timpul petrecut în brațele aparatului.

EFR (1 mg/kg corp) a redus numărul de erori legate de găsirea recompensei (peletă de hrană existentă la nivelul brațelor) semnificativ statistic (p < 0,01). IDZ (3 mg/kg) nu a influențat efectul morfinei asupra sistemului de recompensă, dar EFR (1 mg/kg) a diminuat efectul stimulator al morfinei asupra CPP.

Concluzii

Blocarea receptorilor I₁ și I₂ reduce comportamentul motor al animalelor, ceea ce implică un rol al agmatinei cerebrale în comportamentul motor normal. Există o implicare a receptorilor imidazolinici I₁ (dar nu și a receptorilor I₂) în stimularea sistemului de recompensă de către morfină și, posibil, în adicția morfinică. Sistemul imidazolinic cerebral influențează unele aspecte ale memoriei.

Cuvinte-cheie: idazoxan, efaroxan, comportament motor, sistem de recompensă, memorie

Mihai Nechifor, profesor universitar,
tel.: +40744508642,
e-mail: mnechif@yahoo.com

CZU: 615.2/.3.035.2.065

PROBLEME DE SIGURANȚĂ PENTRU ANUMITE TIPURI DE PRODUSE FARMACEUTICE

Cristina MOGOȘAN,
Universitatea de Medicină și Farmacie *Iuliu Hațieganu*,
Facultatea Farmacie,
disciplina *Farmacologie, Fiziologie și Fiziopatologie*,
Cluj-Napoca, România

SAFETY ISSUES REGARDING SOME TYPES OF PHARMACEUTICALS

Cristina MOGOSAN,
University of Medicine and Pharmacy *Iuliu Hatieganu*,
Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology,
Physiology and Physiopathology,
Cluj-Napoca, Romania

Introducere

Siguranța este – alături de eficacitate – o caracteristică esențială a oricărei terapii. Ea este evaluată încă din perioada de preautorizare, dar evaluarea se continuă și în perioada post-marketing, când medicamentul este intrat pe piață. Datorită utilizării sale la un număr mai mare de pacienți, cu anumite particularități, pot să apară noi reacții adverse sau să crească frecvența celor deja cunoscute.

Rezultate și discuții

Ținând cont de faptul că OTC-urile (over the counter) reprezintă o grupă de medicamente cu largă utilizare de către populație, problemele de siguranță pot să apară mai ales la anumite grupe de pacienți, cum ar fi femeile însărcinate, vârstnicii, sportivii etc.

O altă direcție interesantă este cea referitoare la existența sau inexistența unor diferențe, inclusiv legate de siguranță, între medicamentul original și cel generic sau între medicamentul biologic și cel biosimilar.

De asemenea, au fost semnalate probleme de siguranță în legătură cu produsele din plante și dife-rite suplimente alimentare, a căror utilizare a crescut mult în ultimul timp.

Concluzii

Farmacovigilența, prin instrumentele sale și cu ajutorul profesioniștilor din domeniul sănătății, dar și al pacienților, contribuie la conturarea profilului de siguranță al oricărui produs farmaceutic

Cuvinte-cheie: farmacovigilență, OTC, original-generic, biologic-biosimilar, suplimente alimentare

Introduction

Safety alongside effectiveness is an essential feature of each therapy. Starting from the pre-authorization period and continuing to the post-marketing period when the drug is on the market, safety is strictly evaluated. Due to its use in a larger number of patients, having different particularities, new side-effects may appear or may increase the frequency of those already known.

Results and discussions

Taking into account that over-the-counter (OTC) drugs are widely used in the population, safety issues can occur, especially in certain patient groups such as pregnant women, elderly people, athletes, etc.

Another interesting point is whether or not there are differences, including safety-related ones, between the original and the generic medicine or between the biological and the biosimilar medicine.

Last but not least, there have been safety concerns about the use of herbal products and various dietary supplements, whose usage has increased a lot lately.

Conclusions

Pharmacovigilance, through its tools and with the help of health professionals and patients, contributes to shaping the safety profile of any pharmaceutical product.

Keywords: pharmacovigilance, OTC, original-generic drug, biological-biosimilar drug, dietary supplements

Cristina Mogoșan, profesor universitar,
tel.: +40744351748,
e-mail: cmogosan@umfcluj.ro

CZU: 615.211:547.581.2

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
МЕХАНИЗМОВ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО
ДЕЙСТВИЯ 4-[4-ОКСО-4Н-ХИНАЗОЛИН-3-ИЛ]
БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

*Г.И. СТЕПАНЮК, А.И. КРАМАР,
Н.И. ВОЛОЩУК, А.И. АЛЬЧУК,*

Винницкий национальный медицинский университет
им. Н.И. Пирогова,
г. Винница, Украина

Введение

Боль – один из самых распространенных симптомов в клинической практике и одна из главных причин обращения населения за медицинской помощью. Несмотря на значительный прогресс в понимании физиологических, нейрофизиологических и психологических механизмов боли, а также наличие большого количества лекарственных средств, способных устранять болевой синдром, проблема боли и борьбы с ней остается до конца не решенной. Среди различных классов химических веществ достаточно перспективными для поиска и изучения новых молекул с анальгетическим эффектом являются производные 4-оксо(амино-)хиназолина, обладающие полифункциональными фармакологическими (церебро-, кардио- и актопротекторными) свойствами (А.В. Джигалюк, 2016; А.И. Альчук, 2009), отличающиеся низкой токсичностью (С.В. Павлов, 2007).

В предыдущих исследованиях среди соединений этого класса нами выявлено вещество 4-[4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил] бензойной кислоты (соединение ПК-66), обладающее выраженным обезболивающим действием на моделях соматического и нейропатического болевых синдромов (А.И. Крамар, 2017).

Цель данного исследования – изучить механизмы анальгезирующего действия соединения ПК-66 у крыс с помощью фармакологических анализаторов.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 175 крысах-самцах линии Вистар. Оценку механизмов анальгезирующего действия соединения ПК-66 проводили на модели термического раздражения хвоста животных по изменению величины

обезболивающего эффекта на фоне влияния фармакологических анализаторов (налоксон, трамадол, клофелин, йохимбин, норадреналин, резерпин, аминазин, леводопа, диазепам, мепамин).

Результаты

На фоне предварительного введения антагониста опиоидных рецепторов налоксона антиноцицептивный эффект соединения ПК-66, в отличие от трамадола, практически не изменялся на протяжении всех сроков исследования. Результаты резерпинизации крыс и совместное применение производного хиназолина с норадреналином, клофелином, йохимбином продемонстрировали, что в механизмах действия ПК-66 принимает участие адренергическая система, в частности, альфа-2 адренорецепторы.

Изменения величины эффекта соединения ПК-66 на фоне предварительного введения леводопы и аминазина указывают, что дофаминергическая система бесспорно задействована в обезболивающем эффекте указанного соединения.

Дальнейшее исследование участия тормозных и возбуждающих аминокислот ГАМК и глутамата показало, что введение диазепама потенцирует и продлевает обезболивающее действие ПК-66 на модели термической ноцицепции в течение всего эксперимента. В то же время, на фоне предварительного введения перед ПК-66 мепаминина, усиление антиноцицепции наблюдалось только в первые часы опыта.

Выводы

Проведенные исследования показали, что в механизмах анальгезирующего действия 4-[4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил] бензойной кислоты (ПК-66) принимают участие адренергическая система, в частности, альфа2-адренорецепторы, дофаминергическая и ГАМК-ергическая системы и отсутствует влияние изучаемого вещества на опиоидные рецепторы, что дает основание отнести ПК-66 к числу ненаркотических анальгетиков.

Ключевые слова: 4-[4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил] бензойной кислоты, ноцицепция, адренергическая, дофаминергическая и ГАМК-ергическая системы

Г.И. Степанюк, профессор,
e-mail: sgi-41@ukr.net

ACTIVITATEA RODNICĂ A PROFESORULUI UNIVERSITAR EFIM MUHIN

Pe parcursul anilor 1968–1999, Efim Muhin a activat în cadrul Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (ulterior USMF *Nicolae Testemițanu*). Eram student atunci când am aflat că la Catedra de farmacologie a fost numit un alt șef. Eram curios să aflu persoana nou-sosită la noi din Sankt Petersburg.

În decurs de mai mulți ani, profesorul E. Muhin a activat la catedră și în domeniul obștesc, fiind decan al Facultăților *Farmacie* (1970) și *Medicină Generală* (1970-1986) ale ISMC.

Absolvind Facultate *Igienă și Sanitarie* (actuala Facultate *Medicină Preventivă*), mi s-a propus să activez în funcția de asistent universitar la catedră. Eram în cadrul Catedrei de igienă generală și citeam disciplina *Igienă* la toate facultățile. Deseori participam la ședințele decanatelor ghidate de profesorul E. Muhin, care se bucura de o autoritate deosebită printre colegi și printre studenți. Era simplu în comunicare, sincer, energic, cu o atitudine foarte corectă față de colaboratori, studenți și față de funcția sa, responsabil, dedicat totalmente activităților desfășurate. Discutam detaliat reușita studenților, căutam metode de a ameliora situația celor cu restanțe, cu situație materială grea; la necesitate se căutau posibilități de a le acorda burse sociale. A contribuit foarte mult la ridicarea reușitei studenților și la îmbunătățirea disciplinei lor. Aceste rezultate se datorau în mare parte exemplului personal al profesorului E. Muhin. Era o persoană remarcabilă, cu rară amabilitate.

La început nu eram convins că se va adapta la condițiile Moldovei, în special ale orașului Chișinău, după cum nu s-au putut adapta alți profesori veniți de asemenea din Sankt Petersburg. Dar am observat altceva: Efim Muhin a desfășurat o activitate

intensă. Mereu era între studenți, între colaboratorii Universității, între colegi. Totdeauna cu dispoziție bună, amabil, binevoitor. S-a încadrat activ în munca științifico-didactică. A elaborat importante publicații: manuale, monografii, ghiduri privind preparatele medicamentoase, articole științifice prezentate la forurile naționale și internaționale, lucrări metodice.

El este premergătorul pregătirii cadrelor științifico-didactice în farmacologie. Drept dovadă este școala științifică creată de Efim Muhin în acest domeniu în care a pregătit o întreagă pleiadă de savanți. Sub conducerea sa au fost realizate multiple cercetări științifice, în baza cărora au fost susținute cu succes 14 teze de doctor și 4 teze de doctor habilitat în medicină. Discipolii săi activează în funcții importante în sistemul de sănătate din republică, în Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*, prelungind tradițiile și experiențele preluate de la acest eminent savant.

Ca om, a fost un exemplu de corectitudine, atașament și înțelepciune. A fost prețuit și iubit de colaboratori și membrii familiei pentru echilibrul și modestia sa, pentru sufletul său nobil și pentru luciditatea care nu l-a părăsit niciodată.

Amintirile despre frumoasa activitate a profesorului universitar, doctor habilitat în științe medicale, Efim Muhin sunt vii, ne fac să prețuim trecutul și să credem în viitor, să folosim ideile și bogata experiență a distinsului savant pentru prosperarea sănătății populației.

Dumnezeu să-l odihnească în Împărăția Sa, veșnica lui pomenire!

Grigore Friptuleac,
profesor universitar,

Catedra de igienă a IP USMF *Nicolae Testemițanu*,
doctor habilitat în științe medicale, Om Emerit