

# REVISTA FARMACEUTICĂ A MOLDOVEI



Nr.1-2,  
2014

PUBLICAȚIE ȘTIINȚIFICO - PRACTICĂ  
Revista Asociației Farmaciștilor din Republica Moldova  
The Journal of the Association of Pharmacists of Republic of Moldova  
Журнал Ассоциации Фармацевтов Республики Молдова  
Fondată în a.1993

**REDACTOR-ȘEF:**

Vladimir SAFTA, dr. hab. farm., profesor universitar

**SECRETAR/ENGLISH CONSULTANT**

Zinaida BEZVERHNI, dr. farm., conferențiar universitar

**Consiliu de redacție**

Mihail BRUMĂREL – dr. farm., conferențiar universitar,  
Ana CARATA – dr. farm., profesor universitar (București, România),  
Nicolae CIOBANU – dr. farm., conferențiar universitar,  
Aurel CORNEICIUC – președinte, Asociația Farmaciștilor din mun. Chișinău  
Eugen DIUG – dr.hab. farm., profesor universitar,  
Veaceslav GONCIAR – dr. hab. med., profesor universitar,  
Valerii GORENICOV – dr.hab. farm., profesor universitar (Minsk, Bielorusia)  
Sorin LEUCUȚĂ – dr. farm., profesor universitar, academician (Cluj Napoca, România),  
Mihail LUPU – dr. farm., conferențiar universitar,  
Anatolie NISTREANU – dr. farm., profesor universitar,  
Boris PARNOVSKIY – dr. hab. farm., profesor universitar (Lviv, Ucraina)  
Alexandr TIHONOV – dr.hab. farm., profesor universitar, academician (Harkiv, Ucraina),  
Livia UNCU – dr. farm., conferențiar universitar,  
Vladimir VALICA – dr.hab. farm., profesor universitar,  
Mariana VOITCU – dr. farm., conferențiar universitar (Iași, România),

## CUPRINS

## OMAGII, FILE DE ISTORIE

- I. Parii. File din viața fratelui meu. Vatra copilăriei noastre – satul sub apă..... 3  
 I. Parii. Pages from my brother's life. The hearth of our childhood – village under water
- D. Holban. Omagiu fostului coleg, camarad și prieten, Boris Parii, savant cunoscut, care s-a stins din viață prematur din cauza neglijenței autorităților timpului..... 10  
 D. Holban. *Tribute to former colleague, comrade and friend, Boris Parii, well-known scientist, who passed away prematurely due to time authorities' negligence*
- V. Valica, L. Rusnac. Centrul Științific în Domeniul Medicamentului – actualități și perspective ..... 15  
 V. Valica, L. Rusnac. *Scientific Center of Drug Research – current affairs and perspectives.*
- L. Țurcan, L. Rusnac. Autorizarea medicamentelor în Republica Moldova – trecut și perspective..... 19  
 L. Țurcan, L. Rusnac. *Drugs' authorization in Republic of Moldova – the past and perspectives*

## MANAGEMENTUL FARMACEUTIC

- V. Safta, M. Brumărel. Calitatea actului farmaceutic și accesibilitatea medicamentelor: problematică și discuții ..... 21  
 V. Safta, M. Brumărel. *The quality of pharmaceutical act and availability of medicines: problems and discussions*

## ANALIZA CALITĂȚII MEDICAMENTELOR

- L. Uncu, O. Vislouh, E. Bobrov, V. Valica, O. Suvorchina, R. Păduraru. Studii clasice (în timp real) de stabilitate ale soluțiilor injectabile și perfuzabile în ambalaj de sticlă și de plastic ..... 24  
 L. Uncu, O. Vislouh, E. Bobrov, V. Valica, O. Suvorchina, R. Păduraru. *Classical stability studies (in real time) of injections and perfusions in glass and plastic package*
- И. Харчу, И. Касьян, А. Касьян, Л. Симонова. Оптимизация подготовки проб для химико-токсикологического анализа барбитуратов методом ВЭЖХ ..... 28  
 И. Харчу, И. Касьян, А. Касьян, Л. Симонова. *Optimization of the sample preparation for the chemical-toxicological analysis of barbiturates by the HPLC method.*

## CERCETĂRI PRECLINICE ȘI CLINICE

- R. Ivanova, N. Mașcenco, Pavel Chintea. Studii privind proprietățile antioxidante ale glicozidelor de origine vegetală..... 33  
 R. Ivanova, N. Mașcenco, Pavel Chintea. *Studies regarding antioxidant properties of vegetal glycosides*
- V. Valica, M. Todiraș, S. Parii, L. Rusnac, O. Diug, I. Casian, A. Ungureanu, P. Golovin, E. Nicolai, T. Petrova, B. Băluțel. Neamon-hepa, capsule în tratamentul hepatitelor și cirozei hepatice..... 36  
 V. Valica, M. Todiraș, S. Parii, L. Rusnac, O. Diug, I. Casian, A. Ungureanu, P. Golovin, E. Nicolai, T. Petrova, B. Băluțel. *Neamon-hepa capsules: treatment of chronic hepatitis and liver cirrhosis*
- A.Țurcanu, V. Dumbravă, L. Andrieș, V. Rudic. Pro and anti-inflammatory cytokines in patients with chronic viral hepatitis on therapy with BioR..... 43  
 A.Țurcanu, V. Dumbravă, L. Andrieș, V. Rudic. *Citochinele pro- și antiinflamatoare la pacienți cu hepatitele cronice virale la tratament cu BioR*
- V. Pîntea, P. Jimbei, L. cojuhari, O. Crețu, V. Deatișin, Gh. Plăcintă, V. Ceboțarescu, P. Paveliuc, O. Chiriță. Ferzym plus în tratamentul bolilor diareice acute..... 47  
 V. Pîntea, P. Jimbei, L. cojuhari, O. Crețu, V. Deatișin, Gh. Plăcintă, V. Ceboțarescu, P. Paveliuc, O. Chiriță. *Ferzym plus in the treatment of acute diarrheic disease*
- E. Berliba. Opțiuni terapeutice în boala hepatică alcoolică ..... 50  
 E. Berliba. *Therapeutic options for the alcoholic hepatic disease*
- M. Cojocaru-Toma. Evaluarea fitopreparatelor cu acțiune hepatoprotectoare..... 57  
 M. Cojocaru-Toma. *Evaluation of phytopreparations with hepatoprotective action*

## OMAGII, FILE DE ISTORIE

### FILE DIN VIAȚA FRATELUI MEU Vatra copilăriei noastre – satul de sub apă

*Pages from my brother's life.  
The hearth of our childhood – village under water.*

Ion Parii, medic psihofiziolog, locotenent-colonel în rezervă



Am să încep aceste amintiri despre fratele Boris cu o mică precizare: am copilărit împreună, diferența fiind nesemnificativă, de 2 ani și 5 luni, așa că tot ce am să scriu despre sat și tradițiile lui, despre familia noastră, bune și părinți, legate, mai ales, de copilărie cred că ale mele aprecieri puteau complet să coincidă cu ale lui Borea (așa îl numeau toți apropiați, dar și prietenii).

Despre satul de baștină Șarbaca, cu părere de rău, amintirile îmi aparțin, mai mult, din copilărie, cei drept ele și sunt cele mai plăcute. Ion Creangă zicea că copilăria e „nevinovată”, iar Lev Tolstoi s-a exprimat despre copilărie cam în felul următor: de la naștere și până la șapte ani e o lume întreagă, de la șapte ani și până la moarte e un singur pas.

De mic copil, începând cu vârsta de 10 ani am fost nevoit să mă despart de satul natal ca din clasa a cincea să învăț un an în satul vecin Cuconești Vechi, apoi după ce, totuși, școala de șapte ani am absolvit-o în Șarbaca, trei ani am urmat școala medie de zece ani din satul Zăicani, Râșcani, șase ani am făcut facultatea în mun. Chișinău, iar după absolvire timp de 25 de ani am fost departe de meleagurile natale, fiind înrolat în calitate de medic militar în corpul de ofițeri al fostei Armate Sovietice, revenind la baștină numai în timpul concediului pe durata de două-trei

săptămâni. Deci și amintiri deosebite din aceste perioade nici nu au de unde să apară.

Am să mă strădui să-mi deapăn amintirile despre sat așa cum au fost ele sculptate în memorie în anii copilăriei. Acest sat, care a avut același destin aidoma unei Atlantide în antichitate, el a dispărut sub apele Prutului în zilele noastre cu ajutorul autorităților din perioada respectivă, dar trebuie să afirm că a avut o identitate inconfundabilă, în care s-au păstrat nealterate, ca printr-un miracol, vechile tradiții și obiceiuri românești, la care voi reveni ceva mai târziu.

Mărginit din trei părți de apele Prutului, protejat din nord de culmele înalte a unui deal din România, cu solul năsipos, dar bogat în humus și foarte roditor din lunca râului, unde orice ai sădi răsare, gradinele invadate cu pomi fructiferi și tufe de viță-de-vie de diferite soiuri: toate acestea permiteau formarea unui microclimat specific pentru această veche așezare de sat basarabean. Despre aceasta din urmă vorbește și faptul că el, satul, a fost obiect de vânzare-cumpărare încă de pe vremea lui Alexandru cel Bun, care într-un hrisov de la curtea domnească de la Suceava este înregistrată o tranzacție „*jumătati di sat de piști Prut, anumi Șarbaca, partea di gios*”. De când există satul, doar unul Dumnezeu știe, dar dacă primul document de vânzare a lui a fost semnat de Alexandru Voevod, atunci reiese că până la nefericita lui dispariție în anul 1977, îi putem oferi, fără nici o rezervă, vârsta de aproximativ 600 de ani. (Ion Sticici, Șarbaca – satul de sub apă)

### Bunii

Neapărat vreau să încep acest capitol cu bunelul pe linie maternă, tatuca Ștefan Cucută, cel care a avut o viață relativ scurtă cu un destin tragic, care a fost înmormântat în două sate de 3 ori. Cum poate fi așa ceva veți vedea puțin mai jos. Dânsul a fost mezinul printre cei trei feciori a străbunelui Grigore și străbunicei Grafina, pe care toate rudele le ziceau tataia și mamaia. Tataia Grigore a făcut tot posibilul ca să-i țină grămăjoară pe cei trei feciori ai săi, cumpărând loturi de casă în vatra satului. Frații Iacob, Dumitru și Ștefan locuiau alături în mijlocul satului lângă biserică în case bine amenajate, fiecare având pe lângă case până la 30-40 de ari de pământ. Erau poate cei mai stimați în sat, fiind

harnici din fire și emanând un extraordinar spirit gospodăresc. Toți frații parcă sau înțeles, ori poate se străduiau să nu rămână în urmă unul față de altul, așa ca fiecare au crescut și educat câte patru odrasle. A „greșit” nișel nanu Iacob care avea trei feciori și o fată, iar nanu Dumitru și tătucu Ștefan aveau câte doi fii și respectiv două fiice. Îi vedeai împreună la întruniri și sărbători. Nu-mi închipui că puteau să se certe vreodată între ei sau să încalce rangul de rudenie și neapărat, ierarhia vârstei.

Să revenim la ciudata, la prima vedere, afirmație precum că bunelul Ștefan a murit de mai multe ori, iar osemintele lui au fost îngropate în două sate. Da așa i-a fost soarta. În timpul celui de-al Doilea Război Mondial cum numai a trecut frontul peste Prut a început mobilizarea generală în armata sovietică a bărbaților cu vârstele între 18 și 50 de ani unde a nimerit atât tata cât și bunelul Ștefan. Iată că atunci familia a primit o telegramă de pe front precum că dânsul a căzut pe câmpul de luptă, undeva în Polonia. Bădea Ion, fratele mamei, îmi spunea că împrejurările au fost cam așa: unitatea militară din care făcea parte bunelul a nimerit sub un atac masiv de artilerie „la pătrat” a inamicului, așa că după toate probabilitățile nu mai putea să rămână nici o ființă vie, unde mai pui că o echipă specială a soldaților nemți au mai verificat ulterior dacă nu cumva a supraviețuit cineva. Bunelul a fost într-o stare de contuzie profundă, dar poate dădea unele semne de viață, însă fiind un mare credincios avea atârnat la gât o cruciuliță, iar în buzunar avea o mică cărticică de rugăciuni. Bădea Ion zicea că probabil aceasta l-a și salvat de a nu fi doborât definitiv. Nemții n-au vrut să păcătuiască în fața lui Dumnezeu, știindu-i pe sovietici ca ateii. Bunelul a mărturisit că în urma acestui mic episod a războiului, ca multe altele de acest fel, a mai supraviețuit, afară de dânsul, numai încă o persoană. Din mărturisirile martorilor oculari se știe că comandamentul suprem al rușilor nu-i prea cruțau pe moldoveni, aruncându-i în ele mai primejdioase locuri a războiului, la o moarte aproape sigură. Bunelului i-a fost sortit să cadă în această fără de lege a războiului.

Atunci străbunelul Grigore a înhămat caii și s-a prezentat cu telegrama în mâna la comisariatul militar raional din Brătușeni, cerând explicațiile de rigoare, unde i s-a lămurit că nu poate fi vorba de o eroare sau de o greșală banală. Au hotărât să-i facă prohodul, improvizând o înmormântare: i-au făcut toată rânduială, așa ca la mort, s-au împărțit pomenile corespunzătoare, s-a cântat „veșnica pomenire”, apoi lumea a fost invitată la masa de pomenire, ceremonia fiind oficiată de popă și dascăl, căci tătucu după cum am relatat mai sus, era un veritabil credincios, fiind și starostele bisericii din sat. Eram mic și nu prea înțelegeam de ce-i atâta jale în jur, toate privirile fiind îndreptate spre cer. Toți, familia avea careva suspiciuni, poate intuiția le spunea că încă nu totul e pierdut sau poate unele vise le sugerau ceva promițător. Cert e că permanent căutau diverse căi ca să afle anumite vești despre bunel. Țin bine minte cum într-o zi mama și bunica s-au suit pe cuptor și mult timp au discutat, fiind ambele într-o stare de emoție și agitație plăcută. După cum am aflat mai târziu ele au venit de la soția

morarului din sat, care era din părțile Cernăuților. Această Varvară știa de minune să tragă cărțile și să ghicească dând cu bobii. Ea le-a spus răspicat că tătucu, la acel moment, cu siguranță nu e mort. Așa și a fost. N-a trecut mult timp și iată că, mai întâi, au primit o scrisoare, iar apoi a sosit chiar și dânsul în propria persoană.

Asta a fost prima, așa-zisă „în mormântare”. Cu toate că în urmă consecințelor suferite în timpul războiului bunelul după starea sănătății a fost socotit inapt, eu îl știam ca o persoană relativ sănătoasă, nu-mi amintesc să fi zăcut cândva la pat. Trebăluia zilnic pe lângă casă, căci avea o gospodărie destul de bogată, regulat muncind pe parcursul săptămânii în câmp la cele 15 ha de pământ arabil.

Despre tătucu Ștefan pot să spun că a fost, cu adevărat, un mare gospodar în sat. În grădina de lângă casă cu o suprafață de aproape jumătate de hectar, înconjurată de un gard pe lângă care creșteau copaci de salcâm și câțiva de tei, presupun că au fost sădiți mai degrabă cu scopul de a căpăta un produs specific și calitativ de miere de la familiile de albine aflate în stupii din fața casei. Casa înaltă cu pridvor acoperită cu tablă de fier roșie, cu o ușă largă la mijloc și patru ferestre mari cu obloane, îndreptată cu fața spre drumul principal al satului și totodată spre miazăzi, situația cam la mijlocul curții, arăta foarte frumoasă. În stânga casei, aproape de drum și lângă poartă, se afla un beci de piatră adânc și bine amenajat, iar lângă el un sarai, unde locuiau permanent în două odăi, casa folosind-o mai mult pentru petreceri și la sărbători. Mai spre miazănoapte de sarai se afla ocolul pentru oi și vite, gogeneață, cotețul, un sâsâiac mare plin de porumb, scârte și girezi de paie și cioleji, grămezi de tot felul de nutrețuri. În dreapta casei vizavi de sarai se afla grajdul pentru cai și vite. La locuri bine dosite, sub șopron, era amenajat inventarul agricol necesar pentru prelucrarea pământului: plug, boroană, semănătoare, trăsură, căruță și carul pentru boi. Deoarece animalele erau multe ele trebuiau cumva hrănite, de aceea avea și șiș-corniță. Multe din aceste bunuri, mai ales în ceea ce privește animalele, au dispărut, fiind luate cu forța în timpul războiului ori, mai apoi, predate „benevol” în colhoz. Timp îndelungat s-au mai păstrat încă în gospodărie rămășițele unei oloinițe, proprietate a străbunelului Grigore și a unei treierătoare a bunelului, care nu mai puteau fi folosite la destinație și de aceea nu au fost confiscate.

În fundul grădinii era o livadă cu tot felul de pomi, fructele cărora se coceau începând cu cireșele de la începutul lunii iunie și terminând cu niște prăsade mășcate, care numai bune de mâncat erau toamna târziu când de acum dădeau înghețurile, păstrându-le pe polițe la intrarea din pivniță. Nu știu de ce, însă eu am preferat nucile din această livadă, poate și pentru faptul că erau ușor de dezghecat, dar și până astăzi parcă simt pe limbă gustul merelor domnești și a prunelor goldane, cum le numea bunica.

La marginea satului bunelul avea o plantație de viță-de-vie cu butași de diferite soiuri, deci și vin bunelul făcea de mai multe feluri. Această plantație după formarea colhozului ne-a revenit familiei noastre în jumătate cu a lui nenea Petrea, fratele mamei, pentru a completa cei 25 de

ari necesari prevăzuți de lege, care li se permitea să aibă fiecare familie pe lângă casă, iar dacă suprafața era insuficientă o primeau în câmp, lângă sat.

## **Părinții**

Tata Ion Parii și mama Vera Parii (Cucută), pe ambii Dumnezeu să-i ierte și să-i odihnească în pace, au fost simpli și harnici muncitori ai gliei strămoșești, dar care aveau o inteligență și o cultură naturală înăscută, transmisă se vede din strămoși, cu toate că erau țărani cu puțină carte. Au făcut școala primară în satul de baștină sub administrația română, școală cu tradiții, care corespundea nivelului european al învățământului, și de loc nu aveau nevoie de lichidare a analfabetismului, așa numitul *likbez* sovietic. Tata a fost autodidact: a învățat să citească și să scrie de sine stătător cu litere chirilice, străduindu-se să citească ziarele, care apăreau în acea vreme cu alfabetul chirilic, căci altă sursă nu avea, dar vroia, numaidecât, să fie la curent cu noutățile din țară și din lume. Această pasiune a păstrat-o pentru toată viața până și la vârsta destul de înaintată.

Mama n-a avut posibilitate, sau poate că, în semn de protest, n-a vrut să piardă timpul cu acest alfabet, mulțumindu-se cu acele cunoștințe pe care le căpătaseră „la români”, cum se exprima ea. Mă ruga numai pe mine, în timpul când am fost nevoit 25 de ani să mă aflu departe de baștină, fiind înrolat în corpul de ofițeri în calitate de medic militar, să-i scriu, măcar din când în când, câte o scrisoare cu alfabetul latin, ea îl numea românesc, ca să poată singura să citească scrisorile mele, cei drept mai bine și mai operativ această doleanță o îndeplinea soția – Maria. Răspundea, neapărat, la răvașele noastre cu un scris bine caligrafiat, rugându-l numai pe tata, ca adresa de pe plic s-o scrie cu litere rusești. Își exprima gândurile într-o logică numai bine de invidiat, care a și păstrat-o până la adânci bătrânețe. Când de-acum împliniseră venerabila vârstă de 80 de ani, am internat-o pentru o cercetare mai profundă a inimii la Institutul Republican de Cardiologie, iar la externare medicul curant mi-a mărturisit că a rămas uimit de mîntea lucidă a mamei la o așa vârstă înaintată.

Ambii părinți au ajuns acele vremuri, când alfabetul nostru milenar a revenit la vesmântul lui firesc, cel latin, salutând acest adevăr istoric, abonându-se la mai multe ediții periodice. Tot timpul își sfătuiam și insistam ca copii să învețe bine la școală, să citească, cât e posibil, mai multe cărți, știind, sau mai degrabă intuind, că numai cunoștințele și cartea le va ajuta în viață.

Părinții, până la înființarea colhozului în sat, au agonisit deja șapte hectare de pământ arabil. Tata după ce a fost chemat și interogată câteva sări la rând la sovietul sătesc, cum se numea pe atunci primăria, a fost „prelucrat” în așa mod încât altfel nici nu se putea, și s-a înscris în colhoz, cam printre primii săteni. Țin bine minte când a venit acasă, pe deplin disperat, i-a spus mamei că de data aceasta a fost „convins” să se înscrie „benevol” în colhoz. Atunci mama i-a reproșat: „De ce ai făcut aceasta, Ioane!”. Așa a

fost să fie că tata mult timp a fost șef de brigadă în colhoz, cu toate că nu avea o pregătire specială, toate cunoștințele fiind bazate pe cele patru clase primare și însușirea de unul singur a alfabetului chirilic, de aceea uneori pe la mijloc de propoziție, sau chiar în unele cuvinte, găseai câte o literă scrisă cu majusculă, fiindcă așa a memorizat-o el din ziare. Asta nu l-a împiedicat de loc, ca să nu obțină, ani la rând, roade bogate la culturile cerealiere, căci știa bine când, unde, ce și cum trebuie de arat, semănat sau cules fără ca să îndeplinească întocmai recomandările parvenite de la mairarii din raion, ori chiar a celorla locali, uneori găsim fel de fel de argumente sau apelând, când era posibil, și la șiretlicuri. De dimineață și până seara târziu se afla în câmp: controla minuțios fiecare acțiune a colhoznicilor, mai ales a mecanizatorilor, fiind cu toții nepărtinitor. Deseori spunea, că am nevoie de trei-patru ploi bune în lunile mai-iunie și atunci de loc nu-mi trebuie sfaturile unui agronom.

Când a atins vârsta deja de pensionare a făcut, timp de doi ani niște cursuri speciale de apicultură cu frecvență redusă, îngrijind, totodată, împreună cu încă o persoană, până la o sută de familii de albine la prisaca colhozului. După cum am menționat mai înainte, pasiunea de albinar i-a fost transmisă prin moștenire de la tatăl său. Mulți ani la rând s-a deplasat spre prisacă, situată într-un loc pitoresc în preajma unei păduri, parcurgând mai mult pe jos, zilnic, dus și întors, cam vreo 15 km. Munca pe care o îndeplinea cu plăcere, aerul curat din jur, liniștea, unde se auzea numai zumzetul plăcut al albinelor din stupi, dar mai ales mersul pe jos, poate toate acestea i-au și permis să ajungă la o vârstă destul de înaintată.

Mama tot timpul a fost preocupată de lucrul casnic, ducând pe umeri grija pentru copii și gospodărie, însă, totodată, fiind și obligată să lucreze normele stabilite în colhoz. Încă din preadolescență, chiar din copilărie, a brodat și croșetat tot felul de horboțele, șervețele, ștergare, prosoape, fețe de masă, peisaje și portrete, iar o ie națională, țesută din in, foarte frumoasă brodată de mâinile ei încă de pe când era tânără de tot, s-a păstrat până nu de mult în zilele noastre. După ce a fost îmbrăcată de dansa în tinerețe la cele mai mari sărbători, a fost probată și de sora Iulia ca, mai apoi, să ajungă și la fiica mea Angela, cu care se mândrea foarte mult atunci, când o îmbrăca la seratele din școală, acolo în Rusia. Mama mai avea încă o mare pasiune de a țese din lână covoare, lăicere, păretare, țoluri și tot felul de așternuturi pe dușumea. Pentru fiecare familie a celor cinci copii ai săi a țesut și a dăruit câte un covor mare moldovenesc în niște îmbinări de culori și cu așa ornamente care îți frapau vederea. Când îl scoteam pe al meu să-l scutur de colb, acolo unde îmi satisfăceam serviciu militar, unii trecători nu puteau ca să nu se oprească să mă întrebe de unde am procurat acest covor minunat.

Imediat după terminarea lucrărilor în câmp, mama îndată începea altul, de obicei la șezători în nopțile lungi de iarnă: brodatul, croșetatul, împletitul, iar pieptănatul și vopsitul lânii era procedată în timpul verii. De la Crăciun și până la Paști, deci mai toată iarna, războiul de țesut cu stativele stăteau la noi în odaie, iar suveica permanent zbura

dintr-o parte în alta – de la stânga la dreapta și viceversa. De obicei se coopera cu sora sa și cu cele două cumnate așa că într-o iarnă terminau, cel puțin unul sau poate două ori chiar trei covoare mari. A mai împletit pentru copii săi: mănuși, ciorapi, șosete și fulare din lână.

Tata pe timpul foametei pleca în Ucraina cu covoare, prosoape, ștergare frumos brodate, cu tot ce se putea de vândut sau de schimbat cu ceva de ale gurii, însă un covor de mărimea, presupun, de cel puțin doi pe trei metri, de o frumusețe rară, cu ornamente viu colorate, pe care l-au și primit de zestre la nuntă de la bunei, nu s-au încumetat să-l vândă, ca și ia despre care pomenisem mai sus. Numai aceste două lucruri le-au mai rămas ca amintire din vremurile de odinioară.

Atât tata cât și mama au fost buni creștini: frecventau cu regularitate slujbele la biserică și respectau cu strictețe toate sărbătorile creștine. A ține postul pentru ei nu era doar o vorbă goală, ci ceva firesc și nici nu face să pui în discuție dacă trebuie respectat sau ba. Tata în adolescență și tinerețe, tot timpul cât a funcționat în sat biserică, a cântat în strană în corul bisericesc, având o voce de tenor destul de plăcută, demonstrând-o deseori în sat pe la petreceri. A fost, ca și mama, pe la multe mănăstiri din Basarabia, a ajuns de sine stătător și la Lavra Peciorsk din Kiev, iar mama cu un grup de enoriași din sat, s-a deplasat cu autocarul la Lavra Poceav din Ucraina, ca mai apoi cu altă ocazie, și în același mod, a procedat și tata. Își făceau semnul crucii spre icoană, care tot timpul a fost prezentă la noi în casă, atârnată într-un ungher, de la răsăritul soarelui, după fiecare mâncare și niciodată nu se culcau până nu se rugau lui Dumnezeu, chiar și în cei mai grei ani de dominație a ateismului feroce.

După ce părinții s-au mutat cu traiul în satul Duruitoarea Nouă, Râșcani, lăsând satul de baștină sub apele Prutului, tata a inițiat și a întreprins un efort colosal pentru ca să fie construită o biserică în acest sat, căci el, satul, întemeiat cu puțin peste o sută de ani în urmă, n-a avut niciodată lăcaș sfânt. Numai bunul Dumnezeu știe cât la costat pe tata această nobilă intenție. Aici eu mă refer nu la bani, ci la rezolvarea sutelor de probleme, la șirul nopților nedormite, la retrăirile și emoțiile negative, la nervii irosiți în zadar și la piedicile birocratice cu care se întâlnea în cale, începând cu proiectarea, amplasarea locului și terminând cu începerea construcției propriu-zisă. N-a ajuns s-o vadă așa cum și-a dorit-o, însă, totuși, a fost petrecut în ultimul său drum prin această biserică, toată ceremonia funerară fiind oficiată de trei preoți, căci așa i-au fost doleanțele sale. A săpat în fața bisericii o fântână, susținut financiar de fratele Boris, având grijă, cât a fost în viață, ca apa să-i fie totdeauna limpede și curată.

Trebuie neapărat să menționăm că suntem adânc recunoscători părinților noștri pentru tot ce au făcut ei pentru noi copii și le mulțumim pentru contribuția îndreptată la formarea noastră ca personalități, deoarece am învățat multe lucruri frumoase din experiența lor de viață familială, înainte de toate, cumsecădenia și respectul reciproc profund.

## Frații

Am crescut într-o familie cu cinci copii: patru frați și o soră mezină, iar cel care s-a născut primul nu este altul de cât umila mea persoană. Împreună cu părinții eram șapte persoane care alcătuiau o familie adevărată în sensul că în limba rusă acest cuvânt se traduce prin „семья”, pe care dacă îl divizăm puțin vom primi „семь я”, adică șapte inși, personalități diferite, fiecare cu eul și caracterul său. Așa și a fost să fie: diferiți, însă uniți. Frații Boris, Victor și Petru mi-au preluat ștafeta, transmițând-o unul la altul ca, mai apoi, toți să devină medici, iar sora Iulia a rămas să prindă rădăcini și să mențină viața în ograda casei părintești, căci după facultate, noi frații mai mari, ne-am împrăștiat prin țară și lume. Eu am fost încorporat în armată ca medic militar, fratele Boris a rămas la Chișinău doctorand la Catedra de Farmacologie a Institutului de Medicină, Victor a fost repartizat în calitate de medic stomatolog în satul Baraboi, Dondușeni, iar Petru la Cahul ca medic psihiatru, ultimii doi activează până în prezent conform profesiilor în localitățile respective. Cu regret a plecat dintre noi fratele Boris, chemat prematur la Domnul în Împărăția Sa. Ca în orice familie, puțin mai numeroasă, crește și se dezvoltă un copil, care mai apoi se evidențiază plenar cu capacitățile sale și cu care se mândrește întreaga familie. În familia noastră acest copil a fost fratele Boris. S-a evidențiat mai întâi la învățătură, având la toate disciplinele școlare numai note excepționale, absolvind școala medie de zece ani cu medalie de aur, iar facultatea cu mențiune; primul și unicul până acum din sat a susținut teza de doctor habilitat, devenind profesor universitar; a fondat și mulți ani la rând a condus în postură de director, mai întâi, Centrul Științific Farmaceutic și de Producție, reorganizat, tot de dânsul, în Institutul Național de Farmacie, iar în ultima vreme în Agenția Medicamentului; i s-a decernat titlul de Laureat al Premiului Național de Stat în domeniul științei și tehnicii; a fost autorul a 12 brevete de invenție, dintre care unul s-a învrednicit cu Medalia de Argint la Salonul Internațional de Inventică din Pittsburgh (SUA). Ca savant a activat și în Secția Medicală a Academiei de Științe din Moldova, devenind și membru al Adunării Generale.

Despre fratele Borea (căci așa îl numeau noi cei apropiați, dar și toți cunoscuții) vreau să evoc niște detalii din viața sa mai puțin cunoscute. Mai întâi vreau să precizez că el s-a născut la 25 martie 1944 în ziua Bunei-vestiri, care în calendarul ortodox se află printre cele douăsprezece mari sărbători împărătești, sărbătorită pe stil nou în sat, căci în acea vreme satul nostru făcea parte din comuna Cuconeștii Vechi, plasa Ștefănești, județul Botoșani, România. Prima gură de aer a primit-o în casa părintească, căci pe atunci în satele basarabene mamele noastre nu prea nășteau în maternități, unde mai pui că în toi era cel de-al Doilea Război Mondial, iar trupele frontului rușilor ajunseseră tocmai în acele zile până la Prut, căci partea de nord a Basarabiei a fost ocupată aproape fără lupte în martie, pe când centrul și sudul Basarabiei pe la sfârșitul lui august. După ce frontul s-a îndepărtat și în sat s-a instalat deja puterea sovietică,

părinții l-au botezat peste o lună de la naștere, la 25 aprilie, de unde a și reieșit că s-a născut în această zi. Greșea-lă omisă a corectat-o Domnia Sa mult mai târziu când R. Moldova a devenit stat independent. Bunica Nădejdea, de pe linie maternă, i-a prezis atunci, în ziua nașterii, nepotului nou-născut o viață plină de noroc: zicea că va crește un băiat sănătos și deștept, va fi, neapărat, bogat în percepția ei de bunăstare, argumentându-și spusele prin faptul că toți cei născuți la sărbători creștine sunt ocrotiți de Dumnezeu. Ne este greu să afirmăm acum dacă bunica a avut dreptate când se referea la sănătate și bogăție, cert e că în ce privește deșteptăciunea și înțelepciunea noi putem să constatăm, bineînțeles, retrospectiv, cu siguranță că a avut perfectă dreptate. Despre performanțele obținute în timpul vieții am vorbit deja ceva mai sus. Lista succeselor în această privință este de-a dreptul impresionabilă. Credem că bunica s-ar fi mândrit dacă ar fi ajuns să vadă rodul prezicerilor sale, destul de naive la prima vedere, dar iată că s-au materializat, cel puțin la un compartiment.

Că Dumnezeu n-a uitat în ce zi s-a născut ne vorbește de faptul cum a „gestionat”, să zicem așa, starea lui de sănătate în întreaga viață. Încă în frageda copilărie, suportând un traumatism deschis la ambele oase ale gambei, fără ca măcar cineva să-i fi acordat un prim ajutor medical calificat, nevoit să fie transportat pe drum de țară cu căruța la o distanță de 25 de km până în satul Zăicani, Râșcani și dus la casa unui bărbat ajuns la o vârstă destul de înaintată, care se pricepea, din auzite, „să pună oasele rupte la loc”, căci spitale mai aproape în acea vreme nu existau, iar durerile nu le permiteau să meargă mai departe, bătrânul „doftor”, neavând la îndemână tot ce dispune medicina autohtonă contemporană: săli de operații dotate cu echipament sofisticat, aparate cu raze roentgen, antibiotice de ultima generație, nefiind asigurat cu medicamente și consumabile specifice deservirii acestor categorii de pacienți, a făcut ca plaga să nu se infecteze, oasele să fie fixate în așa mod, ca mai apoi, restabilindu-se aproape ideal, ca să-i permită peste o lună și ceva să meargă deja în cărje, iar după un an de la această întâmplare să alerge ca toți copiii la joacă. Dacă cineva îndrăznește să afirme că aici el n-a fost ajutat esențial și de Cel de Sus, atunci să spună, și să argumenteze ce a fost, cum de a fost posibil așa ceva?

Încă un episod, de data aceasta, din viața studentească. Fiind student la medicină în anul patru, activa la o grădiniță de copii din Chișinău în calitate de șofer, transportând cu o motoretă special amenajată produse alimentare. Mergând, în afara orașului, pe traseul ce duce spre satul Stăuceni a fost lovit din spate de o mașină de mare tonaj. Lovitura a fost atât de puternică încât dânsul a căzut tocmai pe un lan de pământ, relativ moale și puhav, căci fiind arat din toamnă era numai ce pregătit pentru semănat. De data aceasta s-a ales numai cu comoție cerebrală și leziuni ușoare a corpului. Prin ce se explică faptul dacă nu prin aceea că a avut în preajma sa, stând de strajă un Înger Păzitor, trimis tot de Dumnezeu, ca să-l salveze. Dacă lovitura era puțin mai mică el putea să cadă cu tot corpul pe asfalt sau pe pământul bătătorit de lângă drum și nimeni nu știe care ar fi fost consecințele.

Mult mai târziu, cu 10 ani în urmă, a suportat o operație foarte complicată în timpul căreia a trecut printr-o comă profundă, probabil egală cu o moarte clinică, când medicii români de la București cu greu l-au readus la viață, erau sceptici în privința pronosticurilor. E adevărat că medicii au întreprins toate măsurile necesare de reanimare, însă și Dumnezeu în acest caz s-a „implicat”, putem să spunem destul de activ. Patru ani în urmă când parcă nimic nu prevestea o primejdie, fiind din fire un optimist incontestabil, dar o acțiune nechibzuită a făcut să se acutizeze maladiile de care suferea în ultima vreme, care au și dus la deces. Încă o dată ne convingem că totul e în puterea și voința Domnului. Când era la un pas de moarte asta n-a fost să fie, iar când nimeni nu se aștepta la așa ceva a sosit momentul fatal.

Ca să vă convingeți ce personalitate deosebită a fost fratele Boris, am să mă opresc aici la un caz din viață, așa zice, ieșit din comun. Iată despre ce merge vorba. Când îmi satisfăceam serviciul militar în orașul Armavir, ținutul Krasnodar, Federația Rusă, într-o zi pe la sfârșit de mai, sau început de iunie, nu pot să-mi amintesc precis, la noi în unitatea militară pentru serviciul medical era o zi relativ ușoară, mai puțin încărcată profesional, fiindcă întregul efectiv de aviatori, ingineri și tehnicieni-mecanici a regimentului erau preocupati de profilaxie a tuturor sistemelor și aparatelor de zbor. Lunar această zi era obligatoriu pentru toată aviația din fosta URSS. În această zi noi, cei care nu eram ocupați nemijlocit cu tehnica militară, ne mai permiteam să ne relaxăm puțin. Deci în ziua cu pricină, eu m-am străduit să termin lucru până la prânz, ca după aceea să plec acasă, spunându-le subalternilor să nu mă deranjeze mai mult, știind că nimic nu putea să se întâmple ceva grav. Deoarece surmenajul muncii mele în acea vreme era destul de încărcat, acasă am adormit repede, dar cred că numai peste vreo oră m-a trezit telefonul. N-am vrut să ridic imediat receptorul, ca peste câteva minute să revină din nou același sunet. Îmi venea lene să mă scol și am lăsat să văd la ce o să aducă situația. Situația însă a devenit destul de neclară căci peste fiecare 5-10 minute, timp de mai bine de o oră telefonul zbârnâia iară și iară, ce mă făcea să ies din sărite. Le spuneam, în sinea mea, celor care sunau atât de insistent: „Ce nu vedeți că nimeni nu-i acasă, de ce sunați neîntrerupt, dați-mi voie să mă odihnesc și eu măcar o dată în lună”. Așa și n-am mai răspuns la acele apeluri.

După ce soția a sosit de la serviciu, iar fetele de la școală, am avut ca oaspeți o familie care locuia în același bloc, având relații prietenești încă de când ambii eram într-o unitate în Azerbaidjan, fiind transferați cu serviciul în orașul Armavir în aceeași zi, sosind cu trenul într-un compartiment. Cam pe la orele 10 seara ne-am despărțit cu locatarii mei de bloc, dar numai peste vreo 2-3 minute mă cheamă soneria la ușă. Primul gând care mi-a venit atunci în minte, și eram încredințat în aceasta, a fost că poate oaspeții mei au uitat ceva din lucrurile personale, acum s-au dumerit și au venit ca să le întorc. Am rămas complet tablou când am deschis ușa. În coridor stăteau doi bărbați tineri, înalți și frumoși nu alt ceva decât fratele Borea și bunul nostru

prieten Ion Ababii. Cum de au găsit ei locuința mea într-un oraș complet necunoscut, habar nu am, și cum de s-au încumetat, totuși, să treacă și pe la mine nefiind siguri că mă pot găsi, fiindcă ei au fost cei care sunau timp de mai bine de o oră, iar eu mă încăpăținam și n-am ridicat receptorul. S-a dovedit, mai apoi, că ei au planificat această întâlnire încă la Chișinău, când au plecat într-o deplasare de serviciu în Kazahstan, pare-mi-se în regiunea Kâzâl-Orda, ca să stabilească legături și să încheie niște contracte cu autoritățile la fața locului, pentru detașamentele studențești, care trebuiau să lucreze în lunile de vară. Special se întorceau spre Moldova prin aeroportul Mineralinâe Vodî, de acolo, din aeroport, și sunau. Se înțelege că am fost nemaivăzut de bucuroși de așa oaspeți. Dar, surpriza cea mare a fost când au scos un borcan de trei litri, închis ermetic, cu vin moldovenesc. Au vrut, numaidecât, să-mi aducă o picătură de Moldova, pentru care sunt recunoscător și astăzi, căci așa momente nu se uită niciodată. Am și acum emoții când scriu aceste rânduri : parcă îi văd pe ambii cum toarnă pe rând în pahare acel lichid roșu cu un gust și miros specific. Să ai grijă, să corcolești un borcan cu vin timp de mai bine de o săptămână, decolând și aterizând de pe câteva aeroporturi, ca, vedeți voi bine, Ion cel din Armavir, trebuie numaidecât să guste din vinul autentic moldovenesc.

Nu pot să-mi aduc aminte cât am stat de vorbă în acea noapte, căci aveam mult de spus și ce aminti. A doua zi n-am mai plecat la serviciu, le-am arătat puțin orașul, am trecut și pe la Piața Centrală, căci era o zi călduroasă, senină, liniștită, foarte plăcută și cu mult soare, iar după-amiază au luat avionul spre Krasnodar, iar acolo erau rezervate locurile spre Chișinău. Nu i-am întrebat atunci, dar și până astăzi nu știu cine a venit cu această idee, însă, aceasta nu

are nici o importanță, dar principalul e că această idee originală a fost materializată de dânsii și aducându-mi mie o neobișnuită plăcere.

În încheiere doresc să menționez că fratele Boris a fost un remarcabil organizator și administrator, oricând era gata să dea dovadă de mărinimie, generozitate, sollicitudine și bunăvoință, avea o pronunțată conștiință națională, punea mare preț de prietenie și pe spiritul de comunicare. Se mândrea dintotdeauna de calificativul – șărbăcean.



*Borea Parii, elev, s.Șerbaca*



*Tânărul savant Boris Parii în timpul desfășurării unui experiment la Catedra Farmacologie*

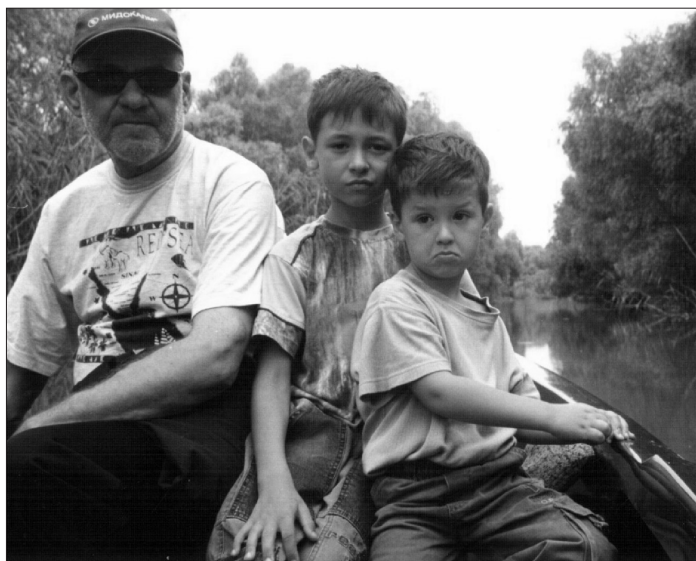




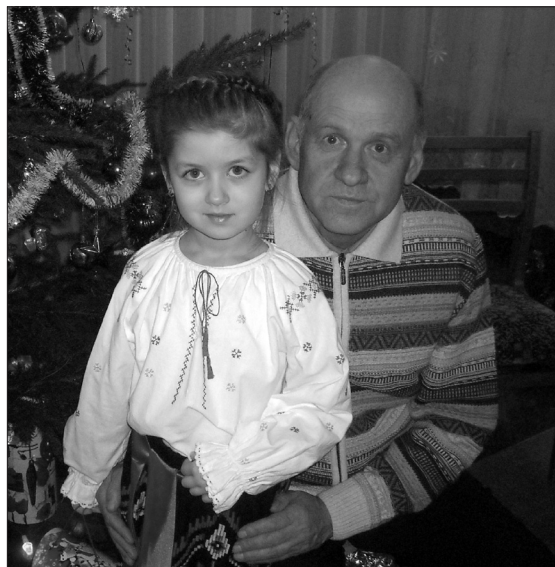
*Neamul Parii la un început  
mileniului III*



*Boris Parii la inaugurarea Institutului  
National de Farmacie*



*Boris Parii cu nepoții Patric-Ion și Dan la odihna*



*Boris Parii cu nepoțica Maria-Daniela la matineu  
de Anul Nou*

## OMAGIU FOSTULUI COLEG, CAMARAD ȘI PRIETEN, BORIS PARIİ, SAVANT RECUNOSCUT CARE S-A STINS DIN VIAȚĂ PREMATUR DIN CAUZA NEGLIJENȚEI AUTORITĂȚILOR TIMPULUI

*Tribute to former colleague, comrade and friend, Boris Parii, well-known scientist, who passed away prematurely due to time authorities' negligence*

D. Holban, dr. hab. în. med.vet., prof. universitar

A fost în toamna anului 1979. Facultatea de Medicină Veterinară, fondată de un grup de medici veterinari, doctori în științe, veniți de la Institutul de Cercetări Științifice în Zootehnie și Medicină Veterinară din Cricov, în frunte cu domnul Eugen Zgardan, lansase cu succes prima promoție de medici veterinari autohtoni. Se împlinise un vis pe care noi l-am nutrit încă din anii studenției și, evident, eram fericiți de acest eveniment. Era un început de cale promițător, însă existau și probleme care trebuiau neapărat rezolvate. Catedra de Terapie din cadrul facultății, deschisă în iunie 1978, includea cursul de Patologie medicală și toate obiectele adiacente, inclusiv cel de Farmacologie. Titular la această materie era prof. V. Koroliiov, venit de vreo trei ani la facultate, „nu știu de unde” la recomandarea unui „ștab” important din Ministerul Agriculturii de la Moscova pentru a prelua conducerea facultății recent fondate. Însă această „operațiune”, după cum era și firesc, a cam eșuat, decan fiind ales conf. E. Zgardan, care se bucura de încrederea factorilor de decizie ai timpului. Prof. V. Koroliiov a mai întreprins o tentativă de a se afirma, de această dată în calitate de șef al catedrei Terapie, deși nu avea specializare în acest domeniu, însă iarăși a eșuat, șef fiind ales prin concurs, cu majoritate de voturi, autorul acestor rânduri. Dânsul nu era dispus de a efectua muncă didactică, managementul fiindu-i „vocația”. În scurt timp a depus cerere și a părăsit pentru totdeauna plaiurile mioritice. În consecință, în plin proces didactic (luna noiembrie, 1979), una dintre materiile predate la catedră – Farmacologia – rămăsese fără acoperire. Aș fi putut prelua eu acest obiect, deoarece era profilul meu de specializare. La drept vorbind, Farmacologia îmi era pe suflet; pentru a preda acest curs venisem la facultate. Dar mai importantă decât dorința mea personală era obligațiunea de a-mi onora angajamentul privind conducerea catedrei și predarea cursului Patologia medicală – disciplină formatoare, care, de fapt, includea trei materii distincte – Bolile interne, Bolile de nutriție și metabolism și Bolile tineretului. Am meditat asupra acestei dileme ceva timp și, în definitiv, am hotărât să adopt o poziție civică – să rămân titular la Patologia medicală. Referitor la Farmacologie, am decis să caut alt om, care ar corespunde exigențelor de selectare a colaboratorilor. Gândul m-a purtat spre catedra de Farmacologie a Universității de Medicină „N. Testemițanu”. Personal nu cunoșteam pe nimeni dintre colaboratorii acestei catedre. În ajutor mi-a venit colegul și prietenul, acum prof. universitar, V. Lutan.



Fără să ezite, a zis: Boris Parii. Am avut câteva întrebări, iar răspunsurile au fost lapidare și încurajatoare: a absolvit școala cu medalie de aur, facultatea cu Mențiune; a susținut cu succes, teza de doctor în medicină, este familist, educă doi copii; îi place să muncească. A avut loc prima întâlnire. Boris vorbea cu cuvinte bine gândite, calm, explicit și cu mare grijă aranja fiecare cuvânt la locul cuvenit. Am acționat prompt și, în scurt timp, dr. Boris Parii a preluat cursul de Farmacologie. Am răsuflat ușurat. Catedra era completată cu specialiști onești și de înaltă calificare. Am solicitat o delegație pentru 30 de zile în republicile Baltice (Estonia, Letonia, Lituania) în vederea stagierii la catedrele de profil. M-am reîntors acasă la sfârșit de decembrie 1979 plin de idei și cu un program vast privind devenirea catedrei și a Facultății de Medicină Veterinară, dar și cu înțelegeri de colaborare în viitor. Apropos, legăturile stabilite cu balticii au dăinuit mai bine de 20 de ani, fiind însoțite de vizite reciproce, inclusiv împreună cu familiile. Această călătorie a lăsat o amprentă adâncă asupra concepției noastre de edificare a unei catedre, a unei facultăți.

Durabilitatea și funcționalitatea unei construcții depind, în primul rând, de calitatea temeliei. Nicio piatră de temelie nu trebuie să fie falsă. Boris a fost omul potrivit la locul și în timpul potrivit. El, în scurt timp, s-a înscris perfect în acest concept, devenind un pilon de rezistență

al noii formațiuni pe care toți o numeam, pur și simplu, „catedra”, dar și al facultății în întregime. În primul rând, s-au produs îmbunătățiri considerabile în predarea cursului de Farmacologie. Prof. V. Koroliov obișnuia să înceapă procesul didactic nu la 1 septembrie, cum era firesc, ci cu 2-3 săptămâni mai târziu, motivând că... „mai are de urmat niște proceduri la nu știu care sanatoriu”. La început de primăvară depunea cerere să se permită desfășurarea examenului la Farmacologie cu 2-3 săptămâni mai devreme, motivul fiind... sanatoriul cu pricină. Calitatea prelegerilor și ședințelor de laborator era sub nivelul cerințelor, iar studenții, evident, erau nemulțumiți. Dr. Boris Parii a schimbat radical starea de lucruri. Ordinea și disciplina erau în prim-plan. Angajamentele funcționale erau respectate cu strictețe. Au fost elaborate și implementate lucrări metodice pentru fiecare ședință de laborator, programe pentru lucrările de licență, programe privind cercetările științifice și altele. În calitate de pedagog, prof. B. Parii era ireproșabil. Pe parcursul a mai bine de 15 ani, cât a lucrat la catedră, nu a avut loc niciun caz de nerespectare a obligațiilor funcționale. O singură dată, în luna mai 1986, colegul, camaradul și prietenul, pe atunci conf. B. Parii, dimineața nu s-a prezentat la ore. Studenții s-au adunat și îl așteptau, iar eu credeam că va apărea în curând, caz nemaîntâlnit la catedră. Însă nu a fost să fie... În acea zi de pomină, colegul nostru, Boris Parii, dimineața când se îndrepta spre facultate, a fost „cules” din stradă de către oamenii Securității și trimis la Cernobil. O zi fatală pentru Boris, pentru familia dânsului, dar și pentru noi, colaboratorii și prietenii de la catedră, de la facultate și, mai ales, pentru studenți. Total nepregătit pentru astfel de activități, pe neprins de veste a fost băgat în infernul de la Cernobil. Consecințele acestui act nesăbuit au fost tragice și, în continuare, au dus la dispariția prematură dintre noi a regretatului profesor universitar, doctor habilitat în medicină, laureat al Premiului Național pentru știință și tehnică, Boris Parii.

O deosebită atenție la Catedră se acorda cercetărilor științifice. De la bun început am încheiat contracte cu diverse complexe zootehnice (la solicitarea acestora) în vederea prevenirii și combaterii unor maladii ale tineretului porc și taurin, care aduceau mari prejudicii economice. Bani câștigați din aceste contracte erau investiți în înzestrarea catedrei cu dispozitive de laborator moderne (centrifugi, camere frigorifice, microtom, microscop cu luminiscentă, spectrofotometru, spectrograf și altele), inclusiv am procurat și un laborator pe roți („Zoobiolaboratoria”) cu care ne deplasam în teritoriu. Dr. Boris Parii foarte repede s-a familiarizat cu particularitățile științei medical veterinare și s-a înscris perfect în Programul de Cercetări Științifice al Catedrei. În zilele lucrătoare, la locul de lucru ne aflam 10-12 ore, ba chiar și mai mult. Eram pasionați de știință. Pe parcursul a 15 ani la Catedră au fost pregătite și susținute 7 teze de doctor și 5 teze de doctor habilitat. Boris a susținut cu succes teza de doctor habilitat în 1993 la Consiliul științific al Universității de Medicină „N. Testemițeanu”, fiind autor a 9 brevete de invenție și 4 patente. Pe parcursul a 20 de ani de activitate, Catedra a fost vizitată de mai bine

de 60 de savanți din republică și de peste hotare (Rusia, Ucraina, Armenia, România, Belarus, SUA, Lituania). Cu această ocazie erau prezentate prelegeri publice, se organizau mese rotunde, simpozioane etc. Colaboratorii catedrei participau activ la lucrările școlii-seminar academice „A. M. Ugolev”-„Probleme actuale privind fiziologia și patologia digestiei” de pe lângă AȘ a URSS (1978-1989), la numeroase conferințe și simpozioane științifice. De fiecare dată când ne deplasam în alte orașe, în paralel cu programul de lucru oficial, elaboram și un program cultural pe care, de obicei, îl îndeplineam cu brio. Pentru a evoca atmosfera relațiilor noastre colegiale, redau succint trei călătorii de serviciu efectuate împreună cu Boris și cu alți colegi de la catedră. Pentru început evoc deplasarea la Sankt Petersburg.

Era începutul calendaristic al iernii lui 1989, cu primii fulgi de zăpadă. Catedra de farmacologie a Universității de Medicină Veterinară din Sankt Petersburg (șef de catedră-prof. Sokolov) și Ministerul Agriculturii din Moscova au lansat un program amplu de cercetări științifice privind elaborarea și implementarea produselor farmaceutice noi de uz veterinar cu implicarea tuturor farmacologilor veterinari din cadrul facultăților și instituțiilor de cercetări științifice din fosta Uniune Sovietică. Catedrei de terapie din Chișinău, în cadrul acestui program, îi revenise un loc aparte. Deja deveniserăm recunoscuți și apreciați pe plan unional: obținuserăm mai multe brevete de invenție, o medalie de aur la Expoziția agricolă de la Moscova, primul patent și aveam două produse noi omologate și implementate. În legătură cu acest eveniment a fost convocată o Conferință științifică cu participarea specialiștilor de resort. Excepția se referea la Catedra din Chișinău, de unde au fost invitați toți colaboratorii. Am dat curs invitației și am plecat cinci persoane: conf. B. Parii, dr. Sava Bălănescu, doctoranzii Valeriu Cociu și Khaled al-Kudah și subseminatul. Am plecat cu trenul care, în acele timpuri, mergea încet, iar calea era lungă (peste 30 de ore într-o singură direcție). Noi nu aveam de gând să ne plictisim. Am luat cu noi un volum de Biologie moleculară (dintre cele cinci traduse din engleză în limba rusă), am transformat un compartiment din vagon în laborator de studiu și ne-am pus pe muncă. Am început cu capitoul Mitoza. Am purces la identificarea mecanismelor de reglare și a substanțelor esențiale necesare acestui proces biologic complex. În continuare am intuit locurile vulnerabile ale acestui proces, posibili factori de risc etc. și, în sfârșit, am ajuns la posibilele căi de influențare în vederea prevenirii sau tratării gastroenteropatiilor. Discuții interminabile întrerupte cu mici pauze cu gimnastică de învioreare la stațiile unde trenul staționa mai mult de 10 minute și cu pauze de masă. La Sankt Petersburg, de rând cu programul de lucru, în mod firesc, am avut și un vast program cultural. Am vizitat mai multe locuri istorice, muzee, galerii de artă, fiind impresionați de frumusețea și grandoarea acestei urbe de pe malurile râului Neva și de marile personalități care au creat capodopere aici. Hoinăream împreună cu Boris pe străzile urbei și ne întrebam: „Nu cumva pe aici a pășit grăbit Raskolnikov cu toporul ascuns sub haină îndreptându-se

spre victimă? („Crimă și pedeapsă” de F. M. Dostoievski). Ce surpriză ar fi să ne întâlnim imaginar cu autorul romanului... Surpriza totuși s-a produs la muzeul Ermitaj, în frumosul Palat de iarnă al țarilor ruși. Eram toți cei veniți de la Chișinău în una dintre grandioasele săli ale celebrului muzeu și discutam în l. română în apropierea unui tablou. Pe neprins de veste a dat buzna peste noi un grup de turiști din România (moldoveni de la Iași). Am fost bucuroși de această întâlnire și am început să comunicăm în glas. Leșenii ne puneau multe întrebări din care am înțeles că erau la curent cu evenimentele de la Chișinău și voiau să cunoască mai mult. Imediat au intrat în alertă securiștii români care însoțeau grupul și au început să ne disperseze grosolan. Probabil că printre indicațiile primite de la șefi a fost și acelea de a nu permite sub niciun fel contactul turiștilor români cu basarabenii. Ne-am despărțit de ieșeni cu un gust amar în suflet, iar în metro, îndreptându-ne spre locul unde eram cazați, am auzit cum oamenii discutau (în șoaptă) precum că ceva neordinar se întâmpla în România. Calea întoarsă spre Chișinău a fost marcată de evenimentele din România. Cumpăram ziare, ascultam radio, discutam. Apropo, la plecarea noastră spre Sankt Petersburg am purtat o discuție despre situația din România. Boris m-a întrebat franc ce gândesc despre Ceaușescu? I-am răspuns fără ezitare: „cred că Ceaușescu va mai supraviețui cel mult 2-3 săptămâni”. A fost un răspuns intuitiv. Nu eram atât de informat ca să prezic viitorul, însă după cum evoluau evenimentele în alte țări ale blocului estic și după vizita lui M. Gorbaciov la București, mai ales după întâlnirea lui M. Gorbaciov tête-à-tête cu președintele Bush pe o navă militară americană în Marea Mediterană era clar că în curând ceva trebuia să se producă în România. Era singura țară din blocul estic rămasă inertă. În general, la catedră nu purtam discuții politice, nu citeam ziare, într-un cuvânt nu pălăvrăgeam. Temele noastre de discuție erau procesul didactic și cercetările științifice. Numai după ce se termina lucrul ne permiteam să purtăm și astfel de discuții, în speță evenimentele culturale, sportive sau problemele cotidiene.

O altă călătorie împreună am efectuat-o la Samarkand. În august 1991, Ministerul Agriculturii de la Moscova a convocat o consfătuire unională consacrată dezvoltării industriei farmaceutice medical-veterinare. Din Republica Moldova au fost invitați conf. B. Parii, conf. V. Lutan, managerul firmei „Preti” SRL, dr. Iu. Curatnicov, și subsemnatul. Sosiți la Samarkand (cu avionul), pentru prima dată am rămas uimiți de ceea ce am văzut – ni s-a creat impresia că am nimerit în altă lume. Un oraș milenar, cunoscut din antichitate sub numele de Maracanda (cucerit de Alexandru Macedon), devenit înfloritor în sec. IX-X d. Hr., ca mai apoi, în sec. XIII să fie cucerit de Genghis-Han și transformat în capitala Imperiului Mongol. Apropo, despre aceste evenimente mărturisesc rezultatele cercetărilor efectuate de o echipă internațională (din 5 țări) de geneticieni pe parcursul a 10 ani. Cercetările au scos la iveală că 8% dintre bărbații care locuiesc pe teritoriul fostului Imperiu Mongol sunt purtători ai unui anumit set de cromozomi Y, considerat drept semnătura genetică a lui Gen-

ghis-Han. Orașul este împânzit de edificii și vestigii culturale, multe dintre care de importanță mondială. Printre acestea pot fi menționate moscheea Gur-Emir (sec. XV) cu mormântul lui Timur-Lenk, medresele Ulugbek (sec. XV) și Șir-Dar (sec. XVII), mauzoleele Sahi Zinda (sec. XIV-XV) și Gur-Emir (sec. XV). Deoarece instituțiile unionale de la Moscova pe vremea aceea erau într-o stare deabusolată, consfătuirea nu prea a reușit, în schimb noi veniți din „altă lume” eram curioși să vedem și să cunoaștem cât mai multe despre locurile pe unde cândva a activat și marele Avicena. Pentru noi totul era nou și nemaipomenit de interesant. Am vizitat mai multe moschee, mauzolee, dar și renumitul bazar oriental. Într-una din zile am hotărât să încercăm gustul pilafului autentic uzbek. Am intrat într-un local specializat în pregătirea pilafului. Totul se efectua în văzul clienților. Într-un ceaun mare (în jur de 200 kg) erau puse pe rând ingredientele, iar spre sfârșit totul se amesteca cu niște lopeți de lemn speciale, iar apoi se servea. Mesele pentru clienți se aflau în preajma ceaunului. Într-o parte erau mese obișnuite, iar vizavi erau mese pentru autohtoni – mese mici situate pe niște lavițe pătrate, înconjurate din trei părți cu perile. Noi ne-am așezat la o masă obișnuită, iar în fața noastră, la o masă pentru autohtoni, s-a așezat o familie de băștinași. Inițial, capul familiei – bărbatul, și-a scos galoșii de pe cizme (nu ploua), s-a urcat pe laviță și s-a așezat la masă cu picioarele încolăcite sub el. La fel au procedat soția și copiii. Au comandat mâncarea, însă chelnerul, spre surprinderea noastră, a adus doar o porție de pilaf și a oferit-o bărbatului. Noi urmăream curioși ce va urma. Bărbatul mânca lejer, nestingherit, iar soția și copiii stăteau liniștiți în jurul mesei și numai ochii „le curgeau”. Chelnerul a mai adus o porție de mâncare și din nou a oferit-o bărbatului. Boris a răbufnit schimbându-se la față și a vrut să se scoale strecurând printre dinți: „mă duc să-i trag o palmă”. Am insistat să stea liniștit să vedem ce va urma. După ce bărbatul a mâncat pe saturate, s-a lăsat într-un cot alături de masă și a ațâpit. În vremea asta chelnerul a adus mâncare pentru toți membrii familiei care au mâncat cu poftă. Pilaful era din carne de miel și, într-adevăr, era foarte gustos.

La un sfârșit de săptămână a lunii iunie 1995, împreună cu Boris și cu soțiile am efectuat o călătorie de trei zile la Iași. Colegii de la Facultatea de Medicină Veterinară, după cum ne-am înțeles din timp, ne-au întâmpinat și ne-au asigurat cazarea. Apoi, împreună cu Boris, am efectuat o vizită de curtoazie domnului rector al Universității și, la rugămintea noastră, ni s-a oferit posibilitatea timp de două zile să hoinărim pe străzile orașului. Această urbie, fosta capitală a Moldovei medievale, cu 67 de biserici și mănăstiri ctitorite de voievozi care au intrat în legende, ca Ștefan cel Mare și Sfânt, Vasile Lupu, dar și de savanți cu renume mondial (Nicolae Iorga) sau pur și simplu de enoriași ini-moși emană o încărcătură spirituală deosebită. Aici încă mai dăinuie urmele materiale ale culturii Cucuteni din perioada dacică, dar și ale Academiei Vasiliene (1640) și ale Academiei Mihăilene (1835). Pe străzile Iașului a pășit și Petru Movilă venit de la Kiev pentru a oficia căsătoria

prințului Radzavil din Lituania cu Maria, fiica lui Vasile Lupu. Aici, la Universitatea de Medicină și-a făcut studiile laureatul Premiului Nobel Emil Palade. Aici au trăit, au studiat, s-au afirmat numeroși oameni de știință, artă, cultură: M. Eminescu, V. Alecsandri, N. Iorga, G. Enescu, B. P. Hașdeu, C. Stere, M. Sadoveanu, Ion Creangă, G. Topârceanu, G. Asachi, C. Negruzzi, Al. Donici, Al. Russo, P. Halippa și mulți, mulți alții inclusiv tânărul regizor Cristian Mungiu, laureat al Festivalului Internațional al filmului de la Cannes. Ore în șir cutreieram străzile orașului admirând bisericile Sf. Neculai Domnesc, Trei Ierarhi, Golia, Casa Dosoftei, Noua Mitropolie pe fundalul căreia am făcut mai multe poze, Universitatea „Al. I. Cuza” cu „Sala pașilor pierduți”, Teatrul Național „V. Alecsandri”, palatul Culturii și altele. Din când în când făceam câte un popas la o terasă, serveam ceva, ne mai odihneam. În ultima zi am vizitat Grădina Copou și ne-am odihnit sub teiul lui M. Eminescu. Această călătorie memorabilă la Iași a fost una introductivă în lumea spiritualității naționale. Am plecat cu un singur gând: de a reveni cât mai curând posibil.

Această rememorare succintă, aidoma unui recviem, consacrat fostului coleg, camarad și prieten Boris, cu ocazia a 5 ani de la trecerea în neant, a fost așternută pe hârtie la începutul anului 2014, când ar fi împlinit 70 de ani. La această vârstă oamenii de știință, de obicei, devin maturi. În continuare urmează cea mai responsabilă și prolifică perioadă din viață – când omul conștient transmite, cu maximă generozitate și dezinteres, cunoștințele acumulate și efectele lor de iluminare internă generațiilor viitoare – discipoli, studenți, copii, nepoți și, de ce nu?, strănepoți. De această ocazie fericită, din cauza neglijenței și acțiunilor nesăbuite ale autorităților, a fost privat profesorul universitar, savantul Boris Parii. Spațiul alocat acestei evocări în prezenta ediție nu permite de a reda, chiar și în mod succint, evenimentele și realizările comune. Voi recurge la o enumerare a celor mai importante dintre ele, care nu au fost expuse în această evocare, nutrind speranța ca în viitor să-mi mai aplec capul asupra acestor rânduri. Așadar, „Catedra” s-a mai manifestat prin:

1. Aderarea și participarea la lucrările școlii-seminar „A. M. Ugolev” de pe lângă AS a URSS (1978-1989, perioada Kaluga);
2. Fondarea firmei „Preti” SRL împreună cu Centrul republican al Familiei și Căsătoriei (dr. N. S. Răileanu) de pe lângă Ministerul Sănătății. Organizarea producerii de medicamente (Microproducere) la catedră. Elaborarea și omologarea produselor farmaceutice – Umbilicen, Cariocen, Timocen, Ergofor, Aspirină solubilă, Iodogel, Meteol și altele;
3. Obținerea a peste 20 de brevete și patente în fosta URSS, Rusia, R. Moldova, Ucraina în domeniul produselor farmaceutice;
4. Fondarea Centrului Farmaceutic științific și de producție pe lângă Ministerul Sănătății la solicitările repetate ale domnului dr. N. S. Răileanu (director al Centrului Familiei și Căsătoriilor) și ale subsemnatului prof. universitar D. Holban (șef cat. Terapie,

FMV), adresate Ministerului Sănătății și Consiliului de Miniștri. Director al acestui Centru a fost numit conf. B. Parii (Catedra Terapie), iar director adjunct domnul dr. V. Valica. Pe parcursul primilor doi ani acest Centru a activat în cadrul Catedrei de Terapie. În următorii ani a fost construit un bloc nou, au fost deschise laboratoare noi, iar Centrul a evoluat într-un Institut modern, director fiind reafirmat, deja prof. universitar, Boris Parii;

5. În perioada de Renaștere națională, colaboratorii Catedrei s-au implicat activ în toate evenimentele majore. La Marea Adunare Națională din 27 august 1989 colegul Boris Parii a participat împreună cu tatăl său, Ion, venit special de la Șerbaca (Râșcani) pentru acest eveniment. Domnia Sa a stat în picioare în piață timp de peste 4 ore (împreună cu cele câteva sute de mii de participanți), apoi a îngenunchat în fața statuei Marelui Voievod Ștefan cel Mare și Sfânt cerând de la autorități Adevărul. La sfârșitul acestui eveniment de pomină, bătrânul plugar Ion Parii a declarat: „A fost ceva nemaipomenit, m-am simțit mai ceva decât într-o sfântă biserică la oficierea unei Liturghii. Mă simt om”;
6. Participarea activă a Catedrei în Campania electorală din ianuarie-februarie 1990 pentru alegerea primului Parlament democratic din istoria Republicii Moldova care, în continuare a fost numit „Parlament al independenței”. În această campanie, Catedra a optat pentru propriul candidat – subsemnatul, și a învins într-o luptă acerbă, fără compromisuri cu alți patru candidați susținuți de autorități (Rectorat, comitetul Universitar de partid, comitetul raional de partid, comitetul executiv etc.). Ștăbul campaniei electorale, includea colaboratorii catedrei și două persoane cooptate de la alte facultăți. Victoria a fost obținută din primul scrutin cu o majoritate confortabilă de voturi față de cei patru concurenți susținuți de autorități;
7. Elaborarea sarcinii privind proiectarea blocului clinic (inclusive Catedrei Terapie) și a clinicilor Facultății de Medicină Veterinară; în elaborarea sarcinii privind proiectarea și construirea blocului Institutului Național de Farmacie (prof. B. Parii). Implicarea activă în realizarea ambelor proiecte. Ctitori a mai multor locașuri sfinte din Chișinău și din republică (Catedrala Sfinții Apostoli Petru și Pavel, biserica Universitară de la Petricani, biserica din satul Duruitoarea Noua);
8. Fondarea Comisiei de Expertiză a medicamentelor de pe lângă Direcția generală Medicină Veterinară cu Inspectoratul sanitar-veterinar de stat al Ministerului Agriculturii și Alimentației publice (1990). Pe parcursul primilor 12 ani, subsemnatul a fost președinte al acestei comisii. Crearea Asociației Medicilor Veterinari din R. Moldova. Subsemnatul a activat în calitate de președinte în anii 2002-2006;
9. Participarea la inaugurarea Holdingului Phytopharm din Kiev. La solicitarea noastră a fost invitată și o delegație de farmacologi și farmaciști din România în

frunte cu prof. universitar Ostin Costel Mungiu (Iași). Pentru delegația R. Moldova condusă de vice-ministrul sănătății domnul N. Dolghi și delegația României, organizatorii au închiriat un avion special cu care ne-am deplasat la Kiev și înapoi. Am profitat de prezența Mitropolitului Bisericii ortodoxe din Ucraina, invitat la Inaugurare pentru a binecuvânta evenimentul, și am solicitat, în numele ambelor delegații, posibilitatea de a vizita locurile unde a activat compatriotul nostru Mitropolitul Petru Movilă. A urmat o mică consfătuire a gazdelor, apoi promisiunea, a doua zi a fost onorată;

10. Contracte de colaborare cu Institutul Național de Medicină Veterinară „Pasteur” (București), cu IBNA-Balotești, cu facultățile de Medicină Veterinară din Iași,

București și Timișoara. Pe parcursul a circa 10 ani, 2-3 profesori de la aceste facultăți, primăvara și toamna țineau cursuri de Farmacologie (prof. C. Stătescu), Fiziopatologie (prof. D. Curcă), Patologie Medicală (prof. S. Ghergariu, prof. N. Hagiu) și altele la Catedră;

Crearea Societății pe Acțiuni „Farmavet” sub conducerea Managerului principal A. V. Ganea, care în continuare a devenit o fabrică farmaceutică modernă de produse farmaceutice de uz veterinar;

Organizarea mai multor delegații de serviciu la Moscova (inclusiv două împreună cu prof. B. Parii) asortate cu ample programe Culturale (Muzeul de arte plastice „A. Pușkin”, Galeria „Tretiakov”, Teatrul Bolșoi, Mănăstirea „Serghiev posad”, Muzeul din Kremlin și multe altele).



*Dumitru Holban si Boris Parii la un sfarsit de an la Catedra Terapie, Universitatea Agrara de Stat din Moldova*



*Dumitru Holban si Boris Parii in vizita la Iasi, Romania*

## CENTRUL ȘTIINȚIFIC ÎN DOMENIUL MEDICAMENTULUI – ACTUALITĂȚI ȘI PERSPECTIVE

### *Scientific Center of Drug Research – current affairs and perspectives.*

Vladimir Valica, Liliana Rusnac

Centrul Științific în Domeniul Medicamentului al USMF „N. Testemițanu”

#### Rezumat

Centrul Științific în Domeniul Medicamentului (CȘDM) al Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” s-a dezvoltat ca o entitate cu vizibilitate națională și internațională pe planul cercetării competitive și transferului de tehnologii farmaceutice. Direcțiile prioritare de activitate sunt: elaborarea și implementarea de medicamente noi sau reproduse preponderent în baza materiei prime locale; evaluarea farmaceutică, preclinică și clinică a medicamentelor, preponderent celor autohtone; optimizarea farmacoterapiei moderne în conformitate cu principiile medicinei bazate pe dovezi; promovarea măsurilor și acțiunilor în vederea minimizării rezultatelor negative ale tratamentului medicamentos; activitatea de consultanță, instruire și metodică-organizatorică; realizarea microproducției în cadrul transferului tehnologic; activitatea informațională în domeniul medicamentului.

**Cuvinte cheie:** Centrul Științific în Domeniul Medicamentului, elaborare, medicamente, studii farmaceutice, preclinice, clinice.

#### Abstract

Scientific Center of Drug Research (SCDR) of State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemițanu” has been developed as an entity with national and international visibility in terms of competitive research and pharmaceutical technology transfer. The priority directions of its activity are: development and implementation of new medications or reproduced ones mainly on the basis of local raw materials; pharmaceutical, preclinical and clinical evaluation of the drugs, mostly indigenous ones; optimization of modern pharmacotherapy in accordance with principles of evidence-based medicine; the promotion of measures and actions to minimize the negative results of the medical treatment; the activity of consultancy, training, methodological and organizational; microproduction in technology transfer; information activities in medicine.

**Key words:** Scientific Center of Drug Research, elaboration, drugs, pharmaceutical, preclinical, clinical evaluation.

Centrul Științific în Domeniul Medicamentului (CȘDM) al Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” a fost fondat prin ordinul Ministerului Sănătății și Protecției Sociale la 14 octombrie 2006, ca o subdiviziune a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, finanțată din surse bugetare. Definirea strategiei a plecat de la viziunea și misiunea CȘDM, în care este definit rolul său în legătură cu cercetarea științifică, și anume: „*Să promoveze știința în spiritul valorilor democrației, al libertății academice și deschiderii spre integrare în comunitatea științifică internațională și în spațiul de cultură și civilizație europeană, cu respectarea identității naționale*”.

Această strategie a oferit un cadru general prin care CȘDM urma să-și îndeplinească misiunea și obiectivele privind cercetarea științifică, în vederea dezvoltării sale ca o entitate cu vizibilitate națională și internațională pe planul cercetării competitive, transferului de cunoaștere și oferirii suportului pentru construirea unui sistem funcțional care să asigure atragerea, formarea și păstrarea resurselor umane de înaltă calitate, competență și responsabilitate. Centrul Științific nou-creat urma să creeze o cultură pozitivă pentru inițiative și acțiuni de obținere de beneficii la nivelul întregii comunități academice și nu numai, prin promovarea valorilor, calității și eficienței în cercetarea științifică de excelență pe toate palierele ei ori-

zontale și verticale. Strategia urmărea să integreze CȘDM în spațiul național, european și internațional, acordând obiectivele și intențiile cu strategiile și politicile existente și viitoare, astfel încât să se asigure activitatea Centrului la nivel național și stabilirea unui profil de recunoaștere internațională.

În strategie, obiectivele au fost definite având în vedere principalele aspecte ce caracterizează cercetarea științifică de excelență, pe plan național și internațional, în privința tendințelor, cerințelor, oportunităților și exigențelor. Pilonii de la care s-a pornit sunt resursele umane, infrastructura de cercetare, colaborarea în regim de parteneriat inter-, multi- disciplinar, geografic și instituțional, managementul proiectelor de cercetare, generând patru obiective generale privind cercetarea științifică la Centrul Științific în Domeniul Medicamentului, fiecare cu obiective specifice, și anume:

1. Creșterea performanței resurselor umane pe planul cercetării științifice pentru asigurarea vizibilității științifice a Centrului.
2. Îmbunătățirea infrastructurii de cercetare, calitativ și cantitativ, necesară unei cercetări de performanță la nivelul Centrului.
3. Dezvoltarea de parteneriate naționale și internaționale în vederea creșterii performanțelor de cercetare științifică.

4. Profesionalizarea serviciilor de cercetare și de management proiect

CȘDM nou-creat și-a desfășurat activitatea în următoarele direcții prioritare:

- cercetarea în domeniul medicamentului;
- evaluarea farmaceutică a medicamentelor;
- evaluarea preclinică și clinică a medicamentelor, preponderent celor autohtone;
- activitatea de consultanță, instruire și metodico-organizatorică;
- realizarea microproducției în cadrul transferului tehnologic;
- activitatea informațională în domeniul medicamentului.

În fața Centrului au fost puse următoarele sarcini:

- elaborarea și implementarea de medicamente noi sau reproduse preponderent în baza materiei prime locale;
- optimizarea farmacoterapiei moderne în conformitate cu principiile medicinei bazate pe dovezi;
- promovarea măsurilor și acțiunilor în vederea minimizării rezultatelor negative ale tratamentului medicamentos;
- pregătirea cadrelor de calificare înaltă în domeniul medicamentului și activității farmaceutice;
- prestarea serviciilor cu plată în conformitate cu legislația în vigoare.

În baza sarcinilor trasate Centrului Științific în Domeniul Medicamentului i s-a încredințat îndeplinirea următoarelor funcții:

1. în domeniul cercetărilor:

- cercetarea florei și faunei locale ca sursă de producere a medicamentelor pentru uz uman și animal;
- realizarea screeningului substanțelor chimice noi;
- studierea acțiunii farmacologice în condiții de laborator a potențialelor medicamente obținute din plante, țesuturi animaliere sau sintetice și efectuarea testărilor;
- realizarea cercetării în domeniul analizei, standardizării și controlului medicamentelor;
- realizarea studiilor de obținere și optimizare a formelor medicamentoase;
- realizarea cercetării bioanalitice (studiilor farmacocinetice și de bioechivalență);
- realizarea procesului de producție a medicamentelor;
- pregătirea documentației tehnico-normative necesare pentru aprobarea în clinică a medicamentelor autohtone sau pentru producerea lor industrială;
- elaborarea programelor de studii clinice și implementarea în practică a medicamentelor autohtone și altor produse curative, profilactice și de diagnostic;
- la solicitarea AM MS organizarea fazei primare a investigațiilor clinice a remediilor medicamentoase noi;
- standardizarea medicamentelor elaborate atât proprii cât și de alte instituții;
- realizarea studiilor de marketing farmaceutic;

- efectuarea altor cercetări în domeniul farmaciei și farmacologiei;
- susținerea dezvoltării competitivității în sfera științei, încurajarea concurenței, apariției diverselor școli științifice și realizarea aplicării în practică a rezultatelor cercetărilor științifice, conform legislației în vigoare;
- favorizarea activității asociațiilor științifice, munca cărora contribuie la dezvoltarea științifică și culturală a Republicii Moldova.

2. în domeniul standardizării și expertizei calității medicamentelor:

- realizarea măsurilor și acțiunilor în vederea promovării conceptului de asigurare a calității medicamentelor;
- efectuarea studiilor de standardizare a medicamentelor prin aprecierea nivelului de prevederi incluse în documentația analitico-normativă, elaborarea metodelor noi de analiză, perfecționarea și unificarea metodelor de cercetare a standardelor folosite în analiza preparatelor medicamentoase;
- consultarea în probleme de întocmire a documentației tehnice de normare;
- la solicitarea AM, MS elaborarea regulilor GMP, GLP, GCP și modificărilor la aceste reguli în conformitate cu cerințele internaționale actuale.

3. în domeniul evaluării clinice a medicamentelor:

- organizarea cercetărilor clinice a medicamentelor autohtone și la solicitarea AM celor din import;
- efectuarea expertizei instrucțiunilor și sumarelor caracteristicilor produselor farmaceutice;
- la solicitarea AM sau MS înaintarea propunerilor privind îmbunătățirea metodologiei de detectare a reacțiilor adverse și de înregistrare a acestora în fișele model.

4. în domeniul activității informaționale:

- contribuția la editarea publicației periodice "Revista Farmaceutică a Moldovei" și alte ediții de specialitate;
- la solicitarea AM sau MS contribuția la elaborarea Listei Medicamentelor Esențiale, Formularului Farmacoterapeutic Național, Standardelor de Tratament;
- la solicitarea AM și MS elaborarea proiectelor de acte legislative și normative în domeniul medicamentului și activității farmaceutice;
- prestarea serviciilor de consultanță instituțiilor medicale și farmaceutice.

În prezent subdiviziunile de bază ale Centrului sunt patru laboratoare științifice și științifico-practice (laboratorul Plante medicinale și fitochimie, laboratorul Analiza, standardizarea și controlul medicamentelor, laboratorul Evaluare preclinică și clinică a medicamentelor, laboratorul Tehnologie farmaceutică și transfer tehnologic). Ele efectuează cercetări fundamentale și aplicative, elaborează și perfecționează metodologia și metodele cercetărilor științifice, asigură succesiunea în dezvoltarea domeniului corespunzător al medicamentului, pregătesc cadre științifice de calificare superioară, realizează activitatea de coordonare și control conform actelor legislative și normative



în vigoare în Centru activează 28 persoane dintre care 5 doctori habilitați și 12 doctori în știință.

Pe parcursul anilor, tematica cercetărilor științifice ale CȘDM a fost formulată și reformulată de mai multe ori, însă esența cercetărilor a rămas neschimbată, domeniul principal fiind medicamentul și activitatea farmaceutică. Tema proiectului instituțional în baza căruia activează CȘDM este următoarea: Studii privind elaborarea și implementarea medicamentelor destinate optimizării farmacoterapiei bazate pe dovezi. În condițiile dezvoltării ascendente a industriei farmaceutice autohtone, știința medicamentului contribuie atât direct, cât și indirect la dezvoltarea durabilă a țării prin majorarea securității farmaceutice a țării și, ca rezultat – îmbunătățirea calității vieții, accesibilitatea populației la medicamente, crearea noilor locuri de muncă etc.

În această perioadă au fost elaborate și implementate o serie de proiecte de cercetare și transfer tehnologic, sonda-te cu producerea mai multor medicamente noi autohtone:

- **Implementarea în practica medicală a capsulelor Neamon-Hepa pentru tratamentul și profilaxia cirozei hepatice** – proiect de inovare și transfer tehnologic pentru perioada aa. 2007-2008. Conducător de proiect: Valica Vladimir, dr. hab. farm., profesor universitar.

- **Implementarea în practica medicală a produselor Floralghin, unguent și Floralghin, pastă dentară adezivă** - proiect de inovare și transfer tehnologic pentru perioada aa. 2010-2011. Conducător de proiect: Postolachi Aureliu.

- **„Elaborarea și implementarea soluției antiseptice pentru mâni Aseptomin-RNP”** proiect de inovare și transfer tehnologic pentru perioada aa. 2012-2013. Conducător de proiect: Uncu Livia, dr. farm., conferențiar universitar.

- **Implementarea în practică a siropului de păducel cu acțiune antihipertensivă** – proiect de inovare și transfer tehnologic pentru perioada aa. 2012-2013. Conducător de proiect: Valica Vladimir, dr. hab. farm., profesor universitar.

– În cadrul proiectelor de inovare și transfer tehnologic au fost realizate parteneriate între întreprinderi, care au nevoie de activitate de cercetare pentru susținerea activităților cu caracter economic și instituția de cercetare care poate furniza serviciile de cercetare cerute de întreprinderi. Întreprinderea, ca principal interesat, are dreptul de proprietate asupra rezultatelor proiectului și suportă riscul unui eventual eșec al obținerii rezultatului preconizat.

– Beneficiari ai rezultatelor proiectelor de inovare și transfer tehnologic:

– Instituțiile medicale (centre medicale specializate, clinici și spitale, centre de sănătate și de reabilitare) - au dispus de remedii medicamentoase autohtone, polifuncționale și de o complianță terapeutică înaltă, produse din materie primă vegetală autohtonă;

– Populația, în special păturile social vulnerabile: cu venituri mici și medii, persoanele vârstnice, persoanele cu dizabilități, au beneficiat de medicamente polivalente oferite la prețuri rezonabile;

– Întreprinderile de producere cu profil farmaceutic – au intrat în posesia de variante tehnologice industriale ale întreg ciclului și fluxului de producere în serie a produselor

medicamentoase (cu regulamente tehnologice de producere, monografii farmaceutice, standarde de calitate, etc.);

– Industria farmaceutică (la solicitare) a beneficiat de materia primă și prescripțiile de rigoare în vederea producției medicamentelor indigene.

Activitatea angajaților Centrului Științific în Domeniul Medicamentului se desfășoară în încăperile USMF „Nicolae Testimțanu”. Cercetările pe profil, activitatea cotidiană a colaboratorilor, orientată spre realizarea funcțiilor se efectuează în laboratoare, pe o suprafață totală de 230 m<sup>2</sup> (aa.2006-2013).

Pentru realizarea activităților științifico-aplicative, cercetătorii dispun de următoarele aparate:

- *cromatograf HPLC „JASCO”*, cu gradient, detector UV, autosampler și termostat de coloană, prevăzut pentru analiza cromatografică a preparatelor farmaceutice, extractelor de plante vegetale și biomaterialelor, cu vechimea, *cromatograf HPLC*, cromatograf “Lamda”, cromatograf de gaz Cron 5, cromatograf lichid;
- *refractometru* – aparat optic de măsurare exactă, prevăzut pentru măsurarea coeficientului de refracție a lichidelor, concentrației zahărului și glucozei din soluțiile preparatelor medicamentoase;
- *spectrofotometru UV/VIS „Lamda 40”* Perkin Elmer – beneficiază de un control complet computerizat prin intermediul pachetelor de programe sau Windows, *spectrofotometru „Lamda 20”*;
- *multimetru electronic* pH-, mV-, temperatură și conductibilitate într-un singur instrument;
- *microscop „БИОЛИАМ И”* prevăzut cu dispozitiv optic pentru cercetarea structurii și morfologiei produselor vegetale cu fixarea imaginii în formă electronică, două unități;
- *balanță analitică* de laborator „SCIENTECH”, prevăzută cu microprocesor și posibilitate de tarare automată;
- *pipete digitale mecanice* – microdozatoare prevăzute pentru mână ușoară și determinarea volumului reglabil digital, asigurând precizia și comoditatea necesară, în număr de 7;
- *detector UV*, prevăzută pentru utilizare cu 2 lungimi de undă: 254 nm și 365 nm;
- *termostat* cu baie de termostatare, prevăzut pentru reglarea ușoară a temperaturii conform sarcinilor din laboratoarele chimice, biochimice și medicale;
- *centrifugă de laborator* cu turație fixă de 8000 rpm, prevăzută pentru microfiltrări și pregătirea probelor cromatografice;
- *calculatoare, imprimante, scanere*, altă tehnică de birou.

CȘDM lucrează cu o rețea vastă de instituții științifice și producători autohtoni din republică, favorizând parteneriatele cu universitățile, institutele, centrele de cercetare publice și private. CȘDM este capabil nu numai să țină pasul cu cele mai recente progrese în cercetare, dar și să își extindă și diversifice cunoștințele științifice.

Pe parcursul perioadei aa. 2006-2013 CȘDM a fost antrenat într-o serie de cooperări naționale și internaționale.

În cadrul cooperărilor naționale au fost realizate o serie de lucrări ce țin de:

- studii de stabilitate;
- studii de biodisponibilitate;
- studii de bioechivalență;
- studii de validare a metodelor de analiză și standardizare;
- elaborarea DAN;
- studii toxicologice;
- studii clinice.

Instituțiile cu care CȘDM a colaborat intens pe parcursul acestei perioade:

- Institutul de Chimie AȘM,
- Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale,
- Catedra Epidemiologie a USMF „Nicolae Testemițanu”,
- Catedra Microbiologie a USMF „Nicolae Testemițanu”,
- Catedra Farmacologie și Farmacie clinică,
- Laboratorul Biochimie,
- Catedra Boli interne Nr.6 a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Nu credem că cineva deține monopolul cunoașterii. Pentru găsirea celei mai bune soluții în prezent, trebuie să căutăm focare reale de excelență. În plus, noi recunoaștem că alianțele strategice cu parteneri externi sunt esențiale în stimularea și îmbogățirea propriilor activități de cercetare și dezvoltare.

Astfel de parteneriate de afaceri și științifice ar oferit CȘDM oportunitatea neprețuită de a colabora cu specialiști de marcă din diversele domenii în care activăm, permițându-ne să ne șlefuiim continuu propriile abilități și propria expertiză pentru a putea dezvolta cele mai bune produse.

- Pe parcursul perioadei aa. 2006-2013 au fost obținute o serie de rezultate științifice teoretice:
- Pentru a studia influența unor factori (compoziția solului, așezarea zonală ș. a.) asupra componenței chimice a părților aeriene de rostopască, în deosebi la conținutul și randamentul de extracție a coptizinei (substanța biologic activă) au fost plantate rădăcini de rostopască colectate din diverse locuri, cu o compoziție chimică diferită a părților aeriene ale plantei.
- A fost izolat un nou principiu activ din Rostopască – coptizina. A fost efectuată standardizarea acestui principiu activ cu utilizarea metodelor contemporane de analiză.
- Sunătoarea se consideră o plantă suficient studiată, dar până în prezent nu există o părere unică despre componenți responsabili pentru acțiunile farmacologice. Ca urmare nu există o abordare unică față de standardizarea produselor farmaceutice obținute din herba de sunătoare. Pentru efectuarea studiului s-a elaborat metoda HPLC cu detecția în UV-VIS cu mai multe lungimi de undă pentru dozarea substanțelor

farmacologic active în herba de sunătoare (*Hypericum perforatum* L.) și în produsele lor extractive. Procedura de preparare a probelor de produs vegetal a fost optimizată, ținând cont de instabilitatea unor substanțe active în soluții. S-a confirmat, că cantitatea maximă a substanțelor active se află în flori, mai puține – în frunze, iar tulpinile practic sunt lipsite de ele.

- Au fost determinate proprietățile fizico-chimice ale izohidrafuralului și unii parametri de calitate: punctul de topire; conținutul substanțelor volatile și a apei; limitele admisibile de impurități anorganice, reziduu prin calcinare; impurități specifice, analiza spectrală (UV-VIS și IR). Au fost elaborate reacțiile de identificare și metodele de dozare și s-a stabilit termenul de valabilitate pentru izohidrafural en gross. Cercetările nominalizate au stat la baza elaborării DAN pentru acest produs. S-a elaborat metoda spectrofotometrică de dozarea a coptizinei în substanță bisulfat de coptizină.
- Au fost efectuate studii în vederea determinării principiilor activi responsabili de acțiunea farmacologică a produsului vegetal din Sunătoare.
- S-a elaborat metoda HPLC-UV simplă și rapidă pentru dozarea compușilor farmacologic activi în frunze și flori de păducel.
- S-a optimizat și validat cu succes metoda HPLC-UV de dozare a isoniazidei în plasma sanguină.
- La solicitarea medicilor clinicieni a fost elaborată o nouă tehnică HPLC de dozare a amiodaronului și metabolitului activ N-dezetilamiodaron în plasma sanguină.
- A fost elaborată o nouă tehnică HPLC de dozare a metotrexatului și metabolitului 7-hidroxi metotrexat în plasma sanguină.
- S-au analizat probele de țesut hepatic de la șoricelii luați în studiu toxicității cronice a substanței coptizină bisulfat.
- Însă trebuie să menționăm că insuficiența și instabilitatea finanțare, au provocat anumite fenomene negative care au afectat potențialul științific existent: învechirea parțială a bazei materiale și tehnico-științifice și reducerea aflului cadrelor tinere; etc. Cu toate acestea, au fost depuse eforturi importante pentru păstrarea potențialului științific uman.
- În pofida dificultăților cu care ne am confruntat putem semnala o creștere relativ semnificativă a eficienței activității științifice, exprimată prin sporirea numărului de publicații științifice, inclusiv peste hotare, în total, și la un cercetător. Elaborările științifico-tehnologice, prezentate la diverse târguri și expoziții naționale și internaționale, au fost menționate cu diferite distincții prestigioase. Acest fapt s-a datorat în mare măsură fenomenului numit „efectul inerției” (utilizarea informației științifice și științifico-experimentale acumulate anterior) și, în primul rînd, extinderii și consolidării relațiilor științifice internaționale de colaborare și cooperare.

## AUTORIZAREA MEDICAMENTELOR ÎN REPUBLICA MOLDOVA – TRECUT ȘI PERSPECTIVE

### *Drugs' authorization in Republic of Moldova – the past and perspectives*

Lucia Țurcan<sup>1,2</sup>, Liliana Rusnac<sup>2</sup>

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

<sup>1</sup>Catedra farmacologie și farmacologie clinică,

<sup>2</sup>Centrul Științific în Domeniul Medicamentului

#### Rezumat

Procesul autorizării medicamentelor rămâne veriga cea mai importantă în asigurarea pieții farmaceutice cu sortimentul necesar de medicamente eficiente, inofensive, calitative și accesibile. În vederea realizării acestui scop este necesară prezența autorității publice abilitate cu funcția de autorizare a medicamentelor; reglementarea întregului proces de autorizare și asigurarea transparenței și calității sistemului de autorizare a medicamentelor.

**Cuvinte cheie:** autorizare, medicamente, autoritate de reglementare

#### Summary

Drug authorization process remains the most important link in providing pharmaceutical market with the most efficient, safe, qualitative and accessible drugs. To achieve this goal, the presence of public drug regulatory authority empowered with function of drugs authorization, regulation of the entire authorization process and ensure transparency and quality of the system for authorizing medicinal products is mandatory.

**Key words:** authorization, drugs, reglementation authority

După anul 1991, când sistemul centralizat de asigurare cu medicamente a încetat să mai funcționeze, iar piața farmaceutică prezenta o structură haotică, cu risc sporit de medicamente contrafăcute, substandarde sau chiar lipsa cu desăvârșire a multor medicamente esențiale, crearea unui organ abilitat, menit să reglementeze toate aspectele ce țin de circuitul medicamentului a devenit un imperativ al timpului. Centrul farmaceutic științific și de producție, care a devenit ulterior Institutul Național de Farmacie, a preluat treptat funcțiile de control al calității medicamentelor, inspecție farmaceutică, testare preclinică și clinică a medicamentelor, precum și înregistrarea acestora. Astfel, creat în anul 1996 Institutul Național de Farmacie (INF), sub conducere D-lui profesor Boris Parii, a executat rolul organului de reglementare în domeniul medicamentului în Republica Moldova până la sfârșitul anului 2005, când a fost succedat de Agenția Medicamentului. Una din direcțiile prioritare ale INF-lui a devenit asigurarea pieții farmaceutice din Republica Moldova cu medicamente eficiente, calitative, inofensive și accesibile.

Perioada transmiterii abilității de înregistrare a medicamentelor de la Ministerul Sănătății la INF a fost marcată de încheierea fazei I al procesului de armonizare a cerințelor față de documentația necesară pentru autorizarea medicamentelor, desfășurat de către Conferința Internațională pentru Armonizare (ICH 4, Brusel, 1997), înființată în 1990 ca proiect comun al industriei farmaceutice, pe de o parte, și autoritățile de reglementare în domeniul medicamentului, pe de altă parte, menit să optimizeze prin armonizarea cerințelor, eficacitatea procesului de elaborare și autorizare de punere pe piață a produselor medicamen-

toase noi în Statele Unite ale Americii, Europa și Japonia [1, 2, 3].

Acest fapt a marcat pozitiv procesul elaborării bazei legislative în domeniul dat și în Republica Moldova:

Legea nr. 1456 – XII din 25 mai 1993 “Cu privire la activitatea farmaceutică” cu modificările ulterioare; Legea nr. 1409 – XIII din 17.12.1997 “Cu privire la medicamente”;

Ordinul MSPS al RM nr. 10 din 14.01.2002 “Cu privire la desfășurarea studiului clinic în Republica Moldova”, (revizuit prin Ordinul MSRM nr. 22 din 12.01.2006), aprobarea Regulilor de Bună Practică în Studiul Clinic (ICH Guideline for GCP); - Ordinul MS nr. 344 din 18.11. 2004 “Cu privire la reglementarea autorizării produselor medicamentoase de uz uman și aprobarea variațiilor postautorizare pentru produsele farmaceutice și parafarmaceutice”;

- Ordinul MSPS nr. 20 din 12.01.2006 “Cu privire la monitorizarea reacțiilor adverse ale medicamentelor și alor produse farmaceutice în Republica Moldova”.

Toate actele normative elaborate, inclusiv Politica de Stat în domeniul medicamentului, au ținut cont de direcțiile trasate de către Conferința Internațională pentru Armonizare. La acel moment a fost luată o decizie strategică de a recunoaște standardele internațională cu referire la autorizarea de punere pe piață, testarea clinică și preclinică a medicamentelor, precum și monitorizarea post-marketing a reacțiilor adverse la medicamente. În același timp s-au creat condiții favorabile de dezvoltare a industriei farmaceutice autohtone, cu perioadă de tranziție de la fabricarea non-GMP, la alinierea treptată la cerințele internaționale [4, 5].

Procedura de autorizare de punere pe piață a medicamentelor elaborată și implementată în anul 1997, sub con-

ducerea dlui director Boris Parii, stă la baza procesului de autorizare a medicamentelor și în zilele noastre, aproape după 18 ani de la implementare.

Însă, odată ce suntem în secolul XXI, e timpul să armonizăm legislația în domeniu cu valorile europene, despre care se tot vorbește, și anume Formatul ICH-CTD (DTC-Documentul Tehnic Comun) [6,7,8].

De ce DTC?:

- documentul tehnic comun– reprezintă una din cele mai ambițioase și de succes acțiuni internaționale cu privire la armonizarea cerințelor în domeniul autorizării de punere pe piață a medicamentelor;
- DTC permite de a reduce semnificativ timpul și resursele companiilor farmaceutice, necesare pentru autorizarea de punere pe piața internațională a produselor medicamentoase sigure, eficiente, calitative, inofensive și accesibile;
- comoditate sporită în recepționarea și evaluarea cererilor;

- prezentarea completă și organizată a documentelor;
- format bine stabilit;
- schimb facilitat de informații;
- sensibilizarea și facilitarea prezentării cererilor în format electronic (în perspectivă) [6,7,8].

În concluzie, am menționa, că deja e timpul să trecem la fapte și să ne dezicem de standardele duble, să contribuim la asigurarea pacientului numai cu medicamente de o calitate și eficacitate garantată, atât prin respectarea procesului de elaborare, testare, fabricare, cât și a celui de autorizare, iar solicitanții autorizării de punere pe piață a unui produs medicamentos, inclusiv producătorul autohton, să se alinieze la standardele europene: producere în conformitate cu Buna Practică de Fabricație (GMP) și prezentarea dosarelor la autorizare în volum deplin doar în corespundere cu formatului ICH-CTD, inclusiv versiune electronică.

#### Bibliografie:

1. Commission Communication on the Community marketing authorization procedures for medicinal products. Official Journal, 22 July 1998, no. C 229, p. 4 – 17.
2. Comparative analysis of national drug policies. Second workshop in Geneva, 10-13 June 1996. WHO, Geneva, 1996, 114 p.
3. Effective Drug Regulation. A multi-country study. WHO, Geneva, 2002, 72 p.
4. Guiding principles for small national drug regulatory authorities. Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. WHO, Geneva, 1997, vol.1, p. 18 - 30.
5. The Impact of Implementation of ICH Guidelines in Non-ICH Countries. World Health Organization, Geneva, 2002, 30 p.
6. ICH Harmonised Tripartite Guideline on Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human use. Guideline recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH at the Washington DC Meeting, September 11 – 12, 2002. Geneva: ed. IFPMA, 2002, 12 p.
7. Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Mutisource (Generic) Products. A manual for a drug regulatory authority. WHO, Geneva, 1999, 213 p.
8. The Sixth International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. New Horizons and Future Challenges. Abstracts and materials of the conference. Osaka, Japan, 2003, 36 p.

# MANAGEMENT FARMACEUTIC

## CALITATEA ACTULUI FARMACEUTIC ȘI ACCESIBILITATEA MEDICAMENTELOR: PROBLEMATICĂ ȘI DISCUȚII\*

### *The quality of pharmaceutical act and availability of medicines: problems and discussions*

Vladimir Safta, Mihail Brumărel

I.P. Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,  
Catedra Farmacie Socială „Vasile Procopișin”

Activitatea farmaceutică, întregul sistem farmaceutic și fiecare întreprindere farmaceutică în parte este parte componentă indispensabilă a sistemului de sănătate.

Această realitate este recunoscută în toată lumea. Însă gradul de percepere a rolului și importanței sistemului farmaceutic pentru sănătate diferă de la o țară la alta. Principalii factori ce determină acest grad de percepere sunt:

- atitudinea farmaciștilor față de profesia pe care o exercită;
- înțelegerea din partea organelor puterii de stat;
- starea de facto a situației în sistemul de sănătate inclusiv în cel farmaceutic;
- faptul, cum percepe activitatea farmaceutică întreaga societate.

**Scopul** prezentei lucrări este evidențierea problematicei critice care s-a format sau este pe cale să se formeze în sistemul farmaceutic al Republicii Moldova.

Astăzi se constată situația în care farmacia în Republica Moldova, în cea mai mare parte, este abordată ca un domeniu comercial:

- agenții economici consideră „afacerea farmaceutică” una dintre cele mai rentabile;
- unii fondatori ai farmaciilor comunitare dezvoltă un fenomen negativ – stimularea economică a vânzărilor majore. Aceasta profanează actul farmaceutic și scade considerabil calitatea serviciilor farmaceutice prestate populației;
- contrar prevederilor art.19, alin (4) și (5) al Legii nr.1456-XII din 25.05.93 cu privire la activitatea farmaceutică, Camera de Licențiere continuă să elibereze licențe fără respectarea normativelor geografic și demografic;
- unii „comercianți” consideră că extinderea fără limite a rețelei de farmacii este „benefică pentru cetățean și pentru țară”. De fapt, micșorarea volumului de lucru al farmaciilor (*caseta 1*) soldează cu declin în activitatea economico-financiară, ceea ce condiționează nerespectarea principiilor utilizării raționale a me-

dicamentelor, creând un alt principiu străin activității farmaceutice: „A vinde cât mai mult și cât mai scump”. Aceasta este o lovitură gravă în pacient.

Reieșind din aspectele expuse mai sus este stringent necesar de a modifica și completa legislația farmaceutică cu norme juridice ce ar reorienta dezvoltarea sistemului farmaceutic pe cale etică, noncomercială.

#### *Caseta 1*

Numărul de locuitori ce revin în medie la o farmacie și filială comunitară constituie: - în medie pe țară ≈ 3200  
- în mun. Chișinău ≈ 1800

Conform calculelor teoretice este demonstrat faptul că o farmacie poate acoperi toate cheltuielile în cazul în care are spre deservire cel puțin 5000 locuitori.

*Pentru comparație:* În Danemarca (populația – 5,5 mln.și suprafața ≈ 43 mii km<sup>2</sup>), la o farmacie revine în medie 19708 locuitori .

În aceste condiții farmaciile sunt rentabile iar farmaciștii de la prima masă, care sunt remunerați decent, prestează servicii de cea mai înaltă calitate.

Lasă de dorit calitatea serviciilor farmaceutice prestate populației de către farmaciile comunitare. Necătând la faptul că nomenclatorul serviciilor farmaceutice esențiale și termenul de implementare au fost reglementate de către MSRM încă în a.2010 (Ordinul nr.489 din 15.07.2010), totuși, până în prezent gradul de implementare a lor este foarte mic. Se poate declara cu fermitate că actualmente încă nici într-o farmacie comunitară din țară serviciile farmaceutice esențiale nu sunt implementate în volumul preconizat de Ordinul MSRM.

Un studiu realizat recent a pus în evidență absența totală a corelației dintre calitatea serviciilor farmaceutice prestate și salarizarea muncii farmaciștilor. La acest capitol este necesar de a fortifica criteriile de acreditare a calității serviciilor farmaceutice, stabilind criterii prioritare, nerespectarea cărora nu ar permite obținerea certificatului de acreditare de către farmacia respectivă.

\* Articolul se publică în vederea inițierii discuțiilor.

Un alt aspect ce ține de calitatea actului farmaceutic este publicitatea medicamentelor. Publicitatea abuzivă la toate canalele de televiziune și în alte surse de informare în masă a unui întreg șir de medicamente (*Prostamol, Mezim, Espumizan, Creon 10000, Nurofen, Herbion, și multe altele*) promovează automedicația necontrolată, lăsând ca rezultat o amprentă negativă asupra calității serviciului farmaceutic esențial „automedicația controlată”, reglementat de Ministerul Sănătății în Ordinul menționat mai sus.

Încă o problemă ce scade din calitatea actului farmaceutic ține de asistența informațională nesatisfăcătoare a farmaciilor: absența ghidurilor, sistemelor automatizate de informație bazată pe dovezi, publicațiilor științifice și altor surse de informație despre medicamente accesibile.

Angajarea în funcțiile de farmacist și de laborant-farmacist a „specialiștilor” pregătiți cu încălcarea normelor stabilite (Legea nr.142-XVI din 07.07.2005), precum și implicarea în exercitarea activității farmaceutice a specialiștilor, calificarea căror nu corespunde cerințelor stabilite de Ministerul Sănătății, scade considerabil din calitatea serviciilor farmaceutice prestate populației și a întregului act farmaceutic.

Din cele expuse rezultă necesitatea fortificării cadrului farmaceutic legislativ cu un șir de norme juridice care ar contribui la lichidarea problemelor menționate și sporirea calității serviciilor farmaceutice.

În procesul de eradicare a neajunsurilor privind calitatea actului farmaceutic un rol important trebuie să-i revină asociației profesionale a farmaciștilor – AFRM, însă împuternicirile actuale ale AFRM nu oferă pârgii reale de influență, spre exemplu, asupra acelor specialiști care încălcă normele de etică și deontologie profesională, care denigrează prestigiul și aspectul social al profesiei de farmacist. În acest sens, Congresul al VII-lea al Farmaciștilor (2013) a adoptat direcțiile de modificare respective, care prevăd de rând cu altele și aplicarea unor completări la legislația farmaceutică.

Tot la capitolul calității trebuie abordate și problemele farmaciei spitalicești. Este bine cunoscut faptul că salariizarea neconformă gradului de pregătire profesională și responsabilității pe care o au farmaciștii din spitale, a condiționat exodul lor din farmacia spitalicească spre cea comunitară. Astăzi în Republica Moldova sunt spitale în care activitatea farmaceutică este exercitată doar de laboranți-farmaciiști. Se poate presupune că o astfel de situație nu mai există nicăieri în lumea civilizată.

A doua direcție a problemelor cu care se confruntă sistemul farmaceutic al Republicii Moldova este accesibilitatea medicamentelor (fizică și economică).

Accesibilitatea fizică a medicamentelor este determinată în linii mari de doi factori:

- prezența medicamentelor necesare pentru a realiza în volum deplin actul farmacoterapeutic
- prezența distribuitorilor angroșiști și detailiști meniți să livreze fără întreruperi medicamentele necesare către IMSP și respectiv – către populație.

Necătând la faptul că Nomenclatorul Medicamentelor în Republica Moldova numără peste 6200 denumiri, prezența pe piața farmaceutică este asigurată doar la cca 75% din ele.

Accesibilitatea fizică (nivelul satisfacerii cererii conform prescripțiilor medicale) constituie:

- a) în medie pe țară – cca. 76%;
- b) în localitățile rurale – cca. 65%.

În practica depozitelor farmaceutice au fost depistate unele cazuri când s-a refuzat eliberarea anumitor medicamente către alte farmacii comunitare în afară decât farmaciilor „proprii” – de rețea.

De pe piața farmaceutică au început să dispară un șir de medicamente, necătând la faptul înregistrării lor în RM.

Într-o stare extrem de nefavorabilă se află populația din localitățile rurale în care este absentă asistența farmaceutică. Cetățenii acestor sate sunt nevoiți să parcurgă drum lung: sau până în localitatea apropiată în care există farmacie sau până în centrul raional pentru a-și procura medicamentele necesare.

Există unele probleme în ceia ce privește compensarea medicamentelor. Actualmente este absentă o politică clară și transparentă, accesibilă pentru întreaga societate – privind asigurarea cu medicamente compensate în condiții de ambulator.

În rezultatul unui studiu realizat pe piața farmaceutică a Republicii Moldova a fost demonstrat faptul că disponibilitatea medicamentelor compensate este scăzută. Spre exemplu, pe parcursul anilor 2008-2012 dintre 18 medicamente (DCI) incluse în lista celor compensate și destinate tratamentului bolilor cardiovasculare, pe piața farmaceutică au fost disponibile doar 11 sau 61%.

O problemă aparte este prepararea medicamentelor extemporale conform prescripțiilor medicilor. Astăzi în țară există doar 18 farmacii acreditate care realizează și funcția de preparare a medicamentelor extemporale. Din această cauză consumatorul de medicamente nu poate beneficia de dreptul de a-și procura medicamentul necesar. Și aceasta, de cele mai dese ori, se referă la copii și persoane în etate. Mai mult ca atât, medicii practicieni nici nu prescriu rețete magistrale, această receptură alcătuită astăzi mai puțin de 1%.

Pentru Republica Moldova, în condițiile unei capacități de cumpărare scăzute a populației, o importanță deosebită prezintă asigurarea accesibilității economice a medicamentelor. Rezultatele unui studiu realizat în comun cu OMS au evidențiat faptul că în țara noastră, doar pentru 33% nozologii medicamentele sunt accesibile economic, iar pentru altele 67% – ele nu-s accesibile.

Prețurile pentru medicamente se află în creștere permanentă, cu excepția a. 2011 (*fig.1*). Campaniile lansate în vederea asigurării scăderii prețurilor la medicamente practic au suferit eșec. Accesibilitatea economică a medicamentelor are tendința de scădere. Modalitatea de formare a prețurilor pentru medicamente astăzi nu mai întreține o dezvoltare ascendentă a pieței farmaceutice.

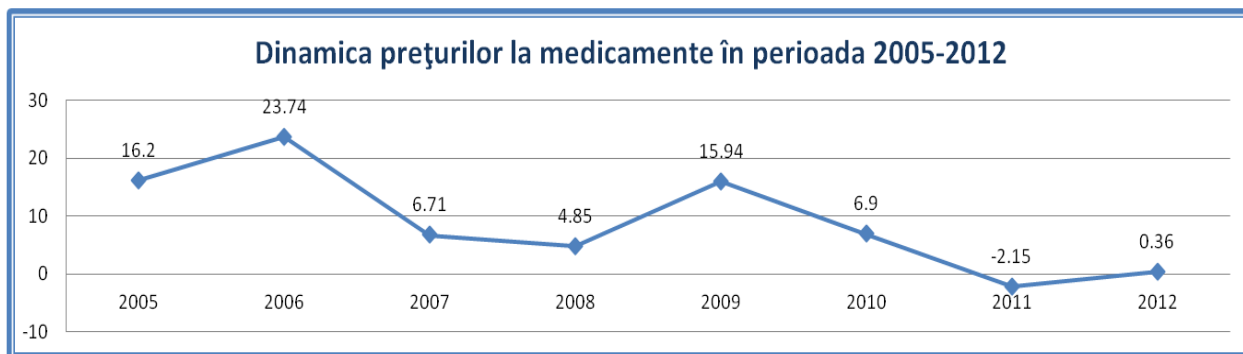


Figura 1. Dinamica prețurilor la medicamente în perioada 2005-2012

În această situație sunt necesare cercetări ample pentru argumentarea aplicării modificărilor la mecanismul de formare a prețurilor pentru medicamente.

Încă un aspect vulnerabil al reglementărilor în domeniul activității farmaceutice, care poate fi apreciat ca aspect care deja posedă o „bogată istorie”, este cel ce ține de licențierea activității farmaceutice. Practica internațională nu cunoaște cazuri în care licențierea activității farmaceutice să fie efectuată fără implicarea specialiștilor în domeniu. Din procesul de licențiere factorii profesionali practic sunt excluși. Farmaciile individuale (unitare), ca regulă ale proprietarilor - farmaciști, și care sunt considerate cele mai etice - dispar. Ele sunt înghițite de rețelele, care într-un viitor nu prea îndepărtat vor deveni monopoliste. Se întâmplă un paradox : statul Republica Moldova, prin reprezentantul său legal - Ministerul Sănătății, nu are nici o pârghie și nu poate influența în nici un fel procesul de extindere a rețelei de farmacii comunitare. Din aceste considerente, până când încă nu e prea târziu, procesul de licențiere a activității farmaceutice trebuie să fie reîntors la Comisia Ministerului Sănătății cu implicarea reprezentanților AFRM.

Pentru lichidarea tuturor lacunelor ce generează accesibilitate fizică scăzută a medicamentelor este necesar de

a aplica modificări și completări la legislația farmaceutică precum și la unele hotărâri de Guvern și la multiple acte sublegislative.

Și ultimul aspect - cel ce ține de sancțiuni. Este notoriu faptul că dacă o normă juridică onerativă sau una prohibitivă nu conține partea de constrângere, adică sancțiunea sau altă pedeapsă, atunci, ca regulă, această normă nu se respectă. Legislația noastră farmaceutică conține mai multe norme de acest fel - fapt ce permite încălcarea legislației fără consecințe pentru contravenient sau infractor.

Mai mult ca atât, sunt unele norme care prevăd sancțiuni, dar ultimele fiind foarte mici, în așa fel încât agentul economic își permite fără probleme să achite amenda aplicată și după plecarea inspectorului să încalce nestingherit legea și în continuare.

### Concluzii:

1. Problemele ce persistă astăzi în sistemul farmaceutic se divizează în două direcții: I - calitatea actului farmaceutic și a II - a - accesibilitatea medicamentelor.

2. Este evidentă necesitatea revizuirii masive a cadrului legislativ - normativ ce reglementează domeniul medicamentului și activității farmaceutice, reorientând-ul spre respectarea principiilor Cărții Farmaciei Europene.

# ANALIZA CALITĂȚII MEDICAMENTELOR

## STUDII CLASICE (ÎN TIMP REAL) DE STABILITATE ALE SOLUȚIILOR INJECTABILE ȘI PERFUZABILE ÎN AMBALAJ DE STICLĂ ȘI DE PLASTIC

### *Classical stability studies (in real time) of injections and perfusions in glass and plastic package*

<sup>1</sup>Livia Uncu, <sup>1</sup>Oxana Vişlouh, <sup>2</sup>Elena Bobrov, <sup>2</sup>Vladimir Valica,  
<sup>3</sup>Olga Suvorchina, <sup>2</sup>Rodica Păduraru

<sup>1</sup>Laboratorul «Analiza, Standardizare și Controlul Medicamentelor» al CȘDM

<sup>2</sup>Catedra Chimie Farmaceutică și toxicologică

<sup>3</sup>Laboratorul «Plante medicinale și fitochimie» al CȘDM

#### Rezumat

Stabilitatea soluțiilor injectabile și perfuzabile în ambalaj de sticlă și de plastic a fost cercetată conform DAN, în condiții normale la temperatura 25°C și umiditatea relativă de 60 ± 5%, urmărindu-se aceiași parametri de calitate în timp real. Periodicitatea testărilor pentru soluțiile injectabile și perfuzabile în ambalaj de sticlă a fost 12 zile, iar pentru cele în ambalaj din plastic – 3 luni. Cercetările efectuate au stat la baza determinării termenelor de valabilitate și a condițiilor optime de depozitare pentru aceste formele farmaceutice.

#### Summary

It was researched the stability of injectable and infusion solutions according with DAN. It was studied the injectable and infusion solutions' stability during certain time, 12 days in normal condition at temperature 25 ± 2°C and relative humidity 60 ± 5%; following the same parameters as time. The researches will be used for studying the period of validity and the optimal, storage conditions for this pharmaceutical forms.

#### Introducere

Actualmente există o gamă destul de variată de soluții injectabile, abalate în containere din plastic [1]. Ne-am propus să studiem gradul de influență a tipului ambalajului asupra stabilității soluțiilor. În calitate de obiect de cercetare au fost utilizate soluțiile perfuzabile de ciprofloxacina, metronidazol, glucoză și clorură de sodiu, condiționate în ambalaj din sticlă și din plastic. Aceste studii vor contribui substanțial la îmbogățirea arsenalului de cunoștințe în domeniul stabilității medicamentelor și va servi ca un argument în plus la dezvoltarea rolului ambalajului primar în sporirea calității produselor farmaceutice.

#### Materiale și metode

Cercetările au fost efectuate în cadrul Laboratorului Analiză, Standardizare și Controlul Medicamentelor al CSDM USMF "Nicolae Testemițanu". Au fost utilizate produsele farmaceutice condiționate în ambalaj din plastic de la producătorii: Polyamp Duofit, Purrel PE 3020 D, Euro-Med Laboratories Phill, Inc., Marck Biosciences LTD și abalate în flacoane de sticlă marca MTO, astupate cu dopuri de cauciuc marca 52-369-1, producător „Kievguma” și marca V9263, FM 140, producător „Helvet Farma”, Belgia.

Studiul stabilității soluțiilor injectabile și perfuzabile au fost efectuate în conformitate cu exigențele Farmacopeei Europene, prin metode fizice, fizico-chimice.

Aparatj utilizat: Spectrofotometrul UV-VIS Agilent 8453, SUA; pH-metrul Consort C861, Belgium; refractometrul ATAGO WE-T3, Japan; reagenți chimici ce corespund cerințelor Ph. Eur.

#### Rezultate obținute și discuții

S-a efectuat analiza primară a produselor farmaceutice condiționate în ambalaj din sticlă și din plastic prin determinarea parametrilor de calitate, pentru a putea monitoriza indicii specifici la depozitare pentru toate soluțiile luate în studiu. La efectuarea studiilor de stabilitate, soluțiilor injectabile și perfuzabile au fost depozitate în condiții normale: la temperatură de 25 ± 2°C și umiditate relativă de 60 ± 5% în timp real. În procesul testării s-a exclus acțiunea luminii asupra probelor analizate. În procesul studiului s-a respectat periodicitatea testărilor de 12 zile pentru soluții injectabile și perfuzabile cu ambalaj din sticlă și pentru soluții injectabile și perfuzabile cu ambalaj din plastic cu periodicitatea testărilor 3 luni.

Parametrii de calitate s-au determinat în conformitate cu DAN după indicii: aspect, identificarea principiilor active; dozarea principiilor active din soluțiile cercetate [3]. Pentru determinările calitative și cantitative a principiilor activi s-au utilizat metodele: refractometrică (clorura de sodiu și glucoza) și spectrofotometrică (metronidazol și ciprofloxacina).



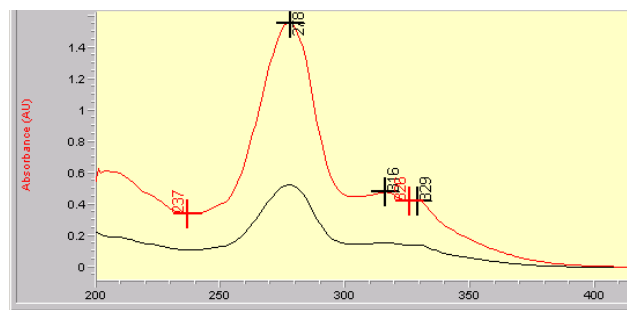
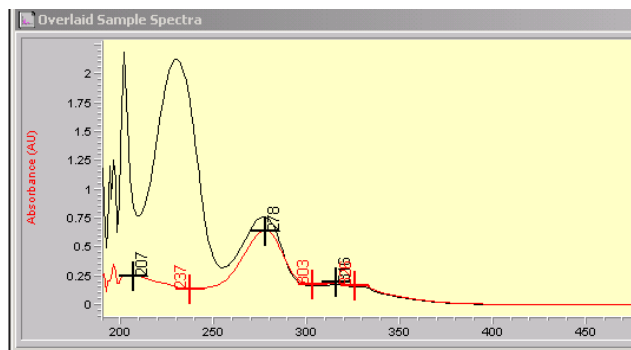


Fig. 1. Spectrele de absorbție în UV ale metronidazolului (1) și ciprofloxacinii (2).

Spectrofotometria în UV este o metodă sensibilă și oferă posibilitatea detectării schimbărilor minore pe parcursul depozitării, de asemenea permite și determinarea exactă a conținutului cantitativ de substanță activă [4]. Pentru identificarea substanțelor active în soluții perfuzabile și injectabile au fost înregistrate spectrele de absorbție în UV ale metronidazolului (1) și ciprofloxacinii (2). Spectrele obținute sunt prezentate în figura 1.

*Tehnica de lucru de determinare cantitativă a metronidazolului:*

*Pregătirea soluției standard de metronidazol:*

0,2 g (masă exactă) metronidazol se trec într-un balon cotelat cu capacitatea de 50 ml, se dizolvă în 20 ml alcool etilic, apoi se aduce pînă la cotă cu același solvent (soluția A). 1 ml soluție A obținută se trece într-un balon cotelat cu volumul de 200 ml și se aduce pînă la cotă cu soluție de acid clorhidric 0,1 mol/l.

*Pregătirea soluției de analizat de metronidazol:*

0,05 g (masă exactă) metronidazol se trec într-un balon cotelat cu capacitatea de 50 ml, se dizolvă în 20 ml alcool etilic, apoi se aduce pînă la cotă cu același solvent (soluția A). 1 ml soluție A obținută se trece într-un balon cotelat cu volumul de 200 ml și se aduce pînă la cotă cu soluție de acid clorhidric 0,1 mol/l.

Se determină absorbanta soluției standard de metronidazol la spectrofotometru, la lungimea de undă 276 nm în cuva cu grosimea 10 mm. Soluția de referință este soluția de acid clorhidric 0,1 mol/l. În paralel se măsoară absorbanta soluției de analizat de metronidazol la spectrofotometru, la lungimea de undă 276 nm în cuva cu grosimea 10 mm. Soluția de referință este soluția de acid clorhidric 0,1 mol/l.

*Tehnica de lucru de determinare cantitativă a ciprofloxacinii:*

*Pregătirea soluției standard de ciprofloxacină:*

0,01 g (masă exactă) ciprofloxacină se trec într-un balon cotelat cu capacitatea de 50 ml, se dizolvă în soluție de acid clorhidric 0,1 mol/l, apoi se aduce pînă la cotă cu același solvent (soluția A). 1 ml soluție A obținută se trece într-un balon cotelat cu volumul de 50 ml și se aduce pînă la cotă cu soluție de acid clorhidric 0,1 mol/l. Soluția conține 0,000004 g/ml substanță.

*Pregătirea soluției de analizat de ciprofloxacină:*

1 ml soluție ciprofloxacină se trece într-un balon cotelat cu capacitatea de 100 ml, se dizolvă în soluție de acid clorhidric 0,1 mol/l, apoi se aduce pînă la cotă cu același solvent (soluția A). 5 ml soluție A obținută se trec într-un balon cotelat cu volumul de 25 ml și se aduce pînă la cotă cu soluție de acid clorhidric 0,1 mol/l.

Se determină absorbanta soluției standard de metronidazol la spectrofotometru, la lungimea de undă 276 nm în cuva cu grosimea 10 mm. Soluția de referință este soluția de acid clorhidric 0,1 mol/l. În paralel se măsoară absorbanta soluției de analizat de metronidazol la spectrofotometru, la lungimea de undă 278 nm în cuva cu grosimea 10 mm. Soluția de referință este soluția de acid clorhidric 0,1 mol/l.

Conținutul de metronidazol și ciprofloxacină s-a calculat conform formulei:

$$X = \frac{A_1 \cdot b \cdot D \cdot 100}{A_2 \cdot a}, \text{ în care}$$

X – cantitatea de substanță în proba de analizat (%);

$A_1$  – absorbanta soluției cercetate;

$A_2$  – absorbanta soluției standard;

D – diluția (ml)

b – masa probei standard, g;

a – volumul soluției cercetate, ml.

Rezultatele tuturor analizelor efectuate în cursul studiilor de stabilitate pentru soluțiile condiționate în ambalaje de sticlă sunt prezentate în tab.1.

Rezultatele tuturor analizelor efectuate în cursul studiilor de stabilitate pentru soluțiile condiționate în ambalaje de plastic sunt prezentate în tab. 2.

### Studiul fenomenului de adsorbție a soluțiilor de către materialul de plastic

Permeabilitatea este unul dintre parametrii foarte importanți pentru ambalajul din material de plastic [1]. Acesta este un fenomen complex de sorbție și desorbție, fiind influențat de următorii factori: adjuvanții adăugați, impuritățile din atmosfera ambiantă (gaze, vapori de solvenți, umiditate), pigmenții opacifianți și temperatura.

S-a studiat gradul de adsorbție a soluțiilor cercetate de

Tabelul 1

Parametri de calitate determinați pentru soluțiile condiționate în ambalaje de sticlă (condiții normale, 25°C)

Parametrii analizați și condiții de admisibilitate									
Produsul	Data testării	Descriere Conform DAN	Identificare Spectrofo- tometric/ Refracto- metric	Transpa- rență soluției Conform DAN	Culoare soluției	pH Potențio- metric	Volum nominal	Particule în suspensie	Dozare Spectrofoto- metric,% refracto- metric, %
Ciprofloxa- cină 0.2%100 ml	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,20	Coresp.	Coresp.	0,21
	09.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,21	Coresp.	Coresp.	0,21
	21.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,21	Coresp.	Coresp.	0,21
	02.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,25	Coresp.	Coresp.	0,20
	15.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,29	Coresp.	Coresp.	0,19
Glucoză 10%200 ml	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,45	Coresp.	Coresp.	10,01
	09.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,55	Coresp.	Coresp.	10,01
	21.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,57	Coresp.	Coresp.	10,01
	02.04.03	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,65	Coresp.	Coresp.	10,00
	15.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,66	Coresp.	Coresp.	9,99
Clorură de sodiu 09%100 ml	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,50	Coresp.	Coresp.	0,91
	09.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,51	Coresp.	Coresp.	0,91
	21.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,55	Coresp.	Coresp.	0,90
	02.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,59	Coresp.	Coresp.	0,90
	15.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,62	Coresp.	Coresp.	0,90
Metrnida- zol 0.5% 100 ml	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,59	Coresp.	Coresp.	0,51
	09.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,60	Coresp.	Coresp.	0,51
	21.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,61	Coresp.	Coresp.	0,50
	02.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,62	Coresp.	Coresp.	0,50
	15.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,63	Coresp.	Coresp.	0,49

Tabelul 2

Parametri de calitate determinați pentru soluțiile condiționate în ambalaje de plastic (25°C)

Parametrii analizați și condiții de admisibilitate									
Produsul	Data testării	Descriere Conform DAN	Identificare Spectrofo- tometric/ Refracto- metric	Transpa- rență soluției Conform DAN	Culoare soluției	pH Potențio- metric	Volum no- minal	Particule în suspensie	Dozare Spectrofoto- metric,% refracto- metric, %
Ciprofloxa- cină 0.2%100 ml	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,20	Coresp.	Coresp.	0,21
	09.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,21	Coresp.	Coresp.	0,21
	21.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,21	Coresp.	Coresp.	0,21
	02.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,21	Coresp.	Coresp.	0,20
	15.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,21	Coresp.	Coresp.	0,19
Glucoză 10%200 ml	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,45	Coresp.	Coresp.	10,01
	09.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,55	Coresp.	Coresp.	10,01
	21.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,55	Coresp.	Coresp.	10,01
	02.04.03	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,56	Coresp.	Coresp.	10,00
	15.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,56	Coresp.	Coresp.	9,99

Clorură de sodiu 0,9%100 ml	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,50	Coresp.	Coresp.	0,91
	09.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,51	Coresp.	Coresp.	0,91
	21.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,51	Coresp.	Coresp.	0,90
	02.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,51	Coresp.	Coresp.	0,90
	15.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,52	Coresp.	Coresp.	0,90
Metronidazol 0,5% 100 ml	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,55	Coresp.	Coresp.	0,51
	09.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,56	Coresp.	Coresp.	0,51
	21.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,56	Coresp.	Coresp.	0,50
	02.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,56	Coresp.	Coresp.	0,50
	15.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,57	Coresp.	Coresp.	0,49

clorură de sodiu, glucoză și metronidazol prin metoda gravimetrică, la depozitarea soluțiilor ambalate în material de plastic la temperatura de 25°C timp de 15 luni.

Modificarea concentrațiilor soluțiilor (%), legate de pierderea solventului la depozitarea din cauza permeabilității materialului plastic se calculează după formula:

$$C_2 = P_0 \times C_1 / (P_0 - \Delta g), \quad \text{în care:}$$

- $C_2$  — concentrația soluției la finele păstrării, %;  
 $C_1$  — concentrația soluției la începutul păstrării, %;  
 $P_0$  — cantitatea inițială de soluție în ambalaj, g;  
 $\Delta g$  — pierderi de solvent din contul permeabilității, g.

Pierderile teoretic admisibile de solvent se determină conform relației:

$$\Delta g = P_0 \times (1 - C_1 / C_2), \quad \text{în care:}$$

- $\Delta g$  — pierderea permisă de solvent, g;  
 $P_0$  — volumul mediu de soluție în ambalaje, ml;  
 $C_1$  — concentrația nominală a substanțelor în soluții, %;  
 $C_2$  — concentrația maximală admisibilă a soluțiilor conform DAN, %.

Concentrația teoretică admisibilă (%) la sfârșitul depozitării (15 luni) constituie 0,91% pentru soluția de clorură de sodiu; 10,1602% pentru soluția de glucoză și 0,5202% pentru soluția de metronidazol (tabelul 3).

Tabelul 3

**Dependența concentrației soluțiilor de pierderea masei soluției ambalate în recipiente de plastic**

Concentrația inițială a soluțiilor	Temperatura de depozitare, °C	Durata păstrării, luni	Masa medie inițială a soluției, g	Pierderi de masă a soluției, $\Delta g$ , g		Concentrația finală a soluției, %	
				teoretic	practic	teoretic	practic
Clorură de sodiu	25	15	100,18	1,1008	0	0,91	0,9
Glucoză	25	15	200,2	2,9586	0,01	10,1602	10
Metronidazol	25	15	100,1	1,9627	0,01	0,5202	0,5

**Concluzii:**

În urma analizei primare a soluțiilor din ambalajul de sticlă și de plastic, distribuite de la producător, s-a constatat corespunderea formelor farmaceutice studiate cerințelor DAN. Soluțiile ambalate în containere din plastic sunt mai stabile, atât după valoarea pH-ului, cât și a conținutului cantitativ de substanțe active.

Studiul fenomenului de adsorbție a soluțiilor de către materialul de plastic a demonstrat că, polietilena nu influențează negativ calitatea soluțiilor cercetate pe perioada reglementată de testare, iar adsorbția solventului în ambalajele din plastic constituie cel mult 10%; respectiv, conținutul de principii activi în soluții se află în limitele stabilite.

**Bibliografie:**

1. Agenția Națională a Medicamentului, Ghid privind testarea stabilității substanțelor medicamentoase existente și produselor finite care le conțin, Buletin informativ an 2, nr. 2(6), trim.II, 2000.
2. Bodea M., Mihut I., Turic L., Tipunov V. Aparatură electronică pentru măsurare și control, București, Editura Didactică și pedagogică, 1985.
3. Farmacopeea Română. Ediția X-a – București: Editura medicală, 1993.-1315 p.
4. Bojiță M., Roman L., Săndulescu R., Opresan R. Analiza și Controlul medicamentelor. Vol. I. – Cluj-Napoca: Editura Intelcredo, 2003. – 495 p.

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДГОТОВКИ ПРОБ ДЛЯ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА БАРБИТУРАТОВ МЕТОДОМ ВЭЖХ

### *Optimization of the sample preparation for the chemical-toxicological analysis of barbiturates by the HPLC method.*

Харчу И. Д.<sup>1</sup>, Касьян И. Г.<sup>2</sup>, Касьян А. К.<sup>2</sup>, Симонова Л. Л.<sup>1</sup>

Кафедра фармацевтической и токсикологической химии, ОУ ГУМФ им. Николае Тестемицану<sup>1</sup>;  
Научный Центр по Исследованию Лекарств, ОУ ГУМФ им. Николае Тестемицану<sup>2</sup>

#### **Rezumat:**

Optimizarea preparării probelor pentru analiza chimico-toxicologică a barbituricilor prin metoda HPLC.

În lucrarea dată au fost studiate unele procedee simple de preparare a probelor de material biologic pentru dozarea ulterioară a barbituricilor prin metoda HPLC. Ca procedeu optim se propune deproteinizarea cu amestec metanol – 2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (95:5). Acest procedeu în ansamblu cu analiza HPLC-UV asigură regăsirea barbituricilor cel puțin 97% din plasma sanguină și o linearitate înaltă a dependenței de calibrare în întregul diapazon studiat al concentrațiilor (până la 160 mg/l) cu limita de cuantificare circa 1 mg/l.

**Cuvinte cheie:** Barbiturice, analiza chimico-toxicologică, prepararea probelor, HPLC.

#### **Abstract:**

In the present work have been studied some simple procedures of biological material sample preparation for the following assay of barbiturates by the HPLC method. As an optimum way it is offered deproteinization by the mixture of methanol and 2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (95:5). This procedure in combination with HPLC-UV analysis ensures recovery of barbiturates not less than 97% from blood plasma and high linearity of the calibration dependence in whole investigated range of concentrations (up to 160 mg/l) at limit of quantification about 1 mg/l.

**Key Words:** Barbiturates, chemical-toxicological analysis, sample preparation, HPLC.

#### **Актуальность темы**

Проблема повышения качества судебно-химических и химико-токсикологических исследований, осуществляемых в центрах судебно-медицинских экспертиз, наркологических и токсикологических лабораториях, входит на лидирующие позиции, так как возможные аналитические ошибки могут оказать серьезное влияние на жизнь человека и его гражданские права. Производные барбитуровой кислоты, обладая ГАМК-миметическим механизмом действия, оказывают разностороннее влияние на ЦНС и проявляют седативную, снотворную, противосудорожную активность. Прием больших доз барбитуратов приводит к серьезным неврологическим нарушениям, вплоть до глубокой комы, а также к нарушению дыхания и гемодинамики. Симптомы отравления барбитуратами схожи с таковыми при отравлениях наркотическими анальгетиками, клонидином, производными фенотиазина, что затрудняет диагностику [1-3]. Широкое распространение в медицинской практике получили лекарственные препараты, содержащие барбитураты (главным образом фенобарбитал) в комбинации с другими активными веществами, такими как кофеин, ацетилсалициловая кислота, эфедрин, теofilлин, кодеин, растительные экстракты, а в незаконном обороте наркотиков нередки случаи использования барбитуратов в смеси с героином, кокаином, амфетаминами и их одновременного приема с алкоголем [4]. В таких

случаях решающее значение имеют результаты химико-токсикологического анализа.

Согласно статистическим данным различных источников на долю барбитуратов приходится 20-25% от общего числа отравлений, а число летальных исходов достигает 3% от числа всех смертельных интоксикаций [5, 6].

В практике судебно-химических и химико-токсикологических лабораторий для изолирования производных барбитуровой кислоты из биологического материала по сей день применяются традиционные методы, разработанные в прошлом столетии [7, 8]. В большинстве своем они основаны на экстракции органическими растворителями из подкисленного биоматериала после или без предварительной депротенизации. Открываемость барбитуратов в этих случаях, как правило, не высока, составляя в среднем 20-30%, и значительно различается для разных представителей данной группы веществ [5, 8]. Это связано как с относительно низкой полнотой жидкостной экстракции, так и с довольно сильным связыванием барбитуратов с белковой матрицей, их различной полярностью и способностью к ионизации. Дополнительная очистка органических экстрактов (например щелочной реэкстракцией) улучшает селективность определения барбитуратов, но еще больше снижает их открываемость. Используя ферментативный гидролиз белков перед экстракцией удается повысить выход определя-

емых соединений до 60-75% [5], но трудоемкость подобных способов подготовки весьма высока. В то же время, широкое внедрение в практику метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), обладающего высокой разрешающей способностью и хорошими метрологическими характеристиками, позволяет снизить требования в отношении селективности применяемых способов пробоподготовки, одновременно предъявляя повышенные требования к величине и воспроизводимости количественного выхода определяемых веществ.

**Целью настоящей работы** было сравнительное исследование простых неселективных способов подготовки проб биоматериала и выбор оптимального способа, обеспечивающего высокие значения открываемости для всей группы барбитуратов и совместимость подготовленных проб с обращенно-фазной хроматографической системой.

### Материалы и методы

Исследования выполнены на жидкостном хроматографе “Agilent 1260” с диодно-матричным детектором. В работе использованы растворители квалификации “для ВЭЖХ” и реактивы квалификации “хч”. Модельные пробы готовили из донорской плазмы и фармакопейных субстанций барбитала, фенобарбитала и гексобарбитала. Для определения открываемости были приготовлены растворы анализируемых субстанций в плазме крови и физиологическом растворе с концентрацией 60 мг/л (примерно середина исследованного диапазона концентраций), а для проверки линейности – по 11 калибровочных растворов в плазме с концентрацией от 0,156 мг/л до 160 мг/л. Последние были приготовлены методом серийных разведений. Для проверки селективности в аналитические серии включали также пробы “blank” – плазму крови без добавки барбитуратов.

Исследованию на предмет открываемости барбитуратов были подвергнуты следующие способы подготовки проб [9]:

#### *Депротенизация трихлоруксусной кислотой:*

К 100 мкл исследуемого образца в пробирке типа “Eppendorf” вместимостью 0,5 мл прибавляли 100 мкл 6% раствора трихлоруксусной кислоты, энергично встряхивали, затем центрифугировали 3-5 мин при 4000 g. Центрифугат использовали для хроматографического анализа.

*Депротенизация смесью органических растворителей:* К 100 мкл исследуемого образца в пробирке типа “Eppendorf” вместимостью 0,5 мл прибавляли 200 мкл смеси ацетонитрил – метанол (9:1), энергично встряхивали и центрифугировали 3-5 мин при 4000 g. Аликвоту центрифугата перед анализом разбавляли водой в 4 раза.

#### *Депротенизация подкисленным метанолом:*

К 100 мкл исследуемого образца в пробирке типа

“Eppendorf” вместимостью 0,5 мл прибавляли 100 мкл смеси метанол – 2 М  $H_2SO_4$  (95:5), энергично встряхивали, центрифугировали 3-5 мин при 4000 g. Аликвоту центрифугата разбавляли водой в 3 раза.

#### *Однофазная экстракция (оригинальный способ):*

К 250 мкл исследуемого образца в пробирке типа “Eppendorf” вместимостью 1,5 мл прибавляют 200 мкл ацетонитрила, перемешивают, затем прибавляют 50 мкл 0,3 М  $H_3PO_4$  в насыщенном растворе сульфата аммония, энергично встряхивают и центрифугируют 1-2 мин при 1000-2000 g. Аликвоту верхнего слоя, содержащую около 87% ацетонитрила, разбавляют водой или буферным раствором до его концентрации не выше, чем в подвижной фазе.

Для определения открываемости необходимо знать объем отделившегося экстракта, поэтому в технику выполнения теста были внесены изменения:

*Однофазная экстракция (модифицированный вариант):* В градуированную стеклянную трубку вместимостью около 3,5 мл, герметично закрываемую по обоим концам резиновыми пробками, помещали 1 мл исследуемого образца, 0,8 мл ацетонитрила и 0,2 мл 0,3 М  $H_3PO_4$  в насыщенном растворе сульфата аммония, трубку энергично встряхивали и центрифугировали 5 мин при 150 g. Объем органического слоя определяли непосредственно по градуировке трубки, затем при помощи микрошприца отбирали его аликвоту и разбавляли в 5 раз водой.

Хроматографический анализ подготовленных проб биоматериала проводился в следующих условиях: Колонка с обращенно-фазным сорбентом Uptisphere 5 ODB, 5 мкм, размеры: 3 x 150 мм, температура 30°C. Длина волны детектора (220 нм) выбрана с учетом УФ спектров кислых форм определяемых субстанций (рис. 1) и наблюдаемой селективности хроматографической системы. Подвижная фаза: ацетонитрил – 0,05% раствор трифторуксусной к-ты (15 : 85 для барбитала, 23 : 77 для фенобарбитала и 35 : 65 для гексобарбитала); скорость 0,8 мл/мин. Соотношение компонентов подвижной фазы в каждом случае было оптимизи-

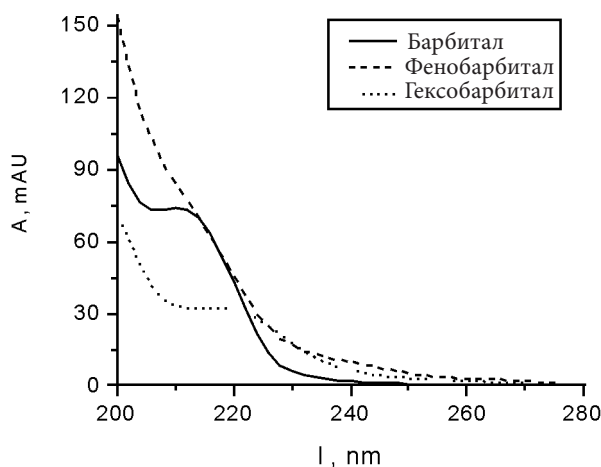


Рис. 1. УФ спектры барбитуратов в подвижной фазе (данные диодно-матричного детектора).

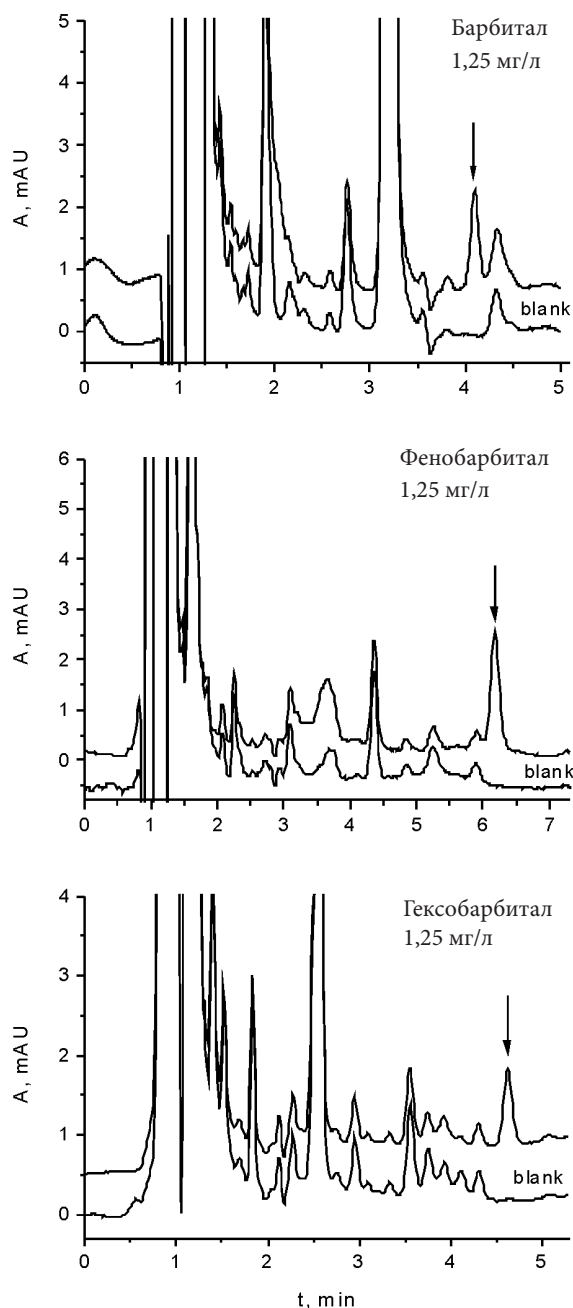


Рис. II. Хроматограммы модельных проб плазмы, подтверждающие селективность хроматографической системы.

ровано для достижения необходимой селективности (рис. II). Объем вводимой пробы составлял 20 мкл.

Открываемость барбитуратов при использовании методов депротеинизации рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{S_1}{S_0} \cdot 100\%$$

где  $S_1$  и  $S_0$  – площади пиков определяемого вещества на хроматограммах проб, приготовленных на плазме крови и физиологическом растворе соответственно.

В случае однофазной экстракции открываемость определяли раздельно для плазмы и физиологического раствора по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot C_0 \cdot V_e \cdot D}{S_0 \cdot C_1 \cdot V_p} \cdot 100\%$$

где  $S_1$  и  $S_0$  – площади пиков определяемого вещества на хроматограммах проб, прошедших стадию подготовки, и эталонного раствора соответственно;  $C_1$  – концентрация определяемого вещества в анализируемой матрице (плазме или физиологическом растворе);  $C_0$  – концентрация эталонного раствора;  $V_p$  и  $V_e$  – объемы исходной пробы и органического экстракта соответственно;  $D$  – разведение аликвоты экстракта. Эталонные растворы барбитуратов с концентрацией 20 мг/л готовили на воде.

К первичным данным, полученным для серий калибровочных растворов, применяли стандартную процедуру линейного регрессионного анализа [10]. Дополнительные параметры, такие как пределы обнаружения количественного определения, рассчитывали из результатов линейной регрессии согласно рекомендаций ICH [11].

### Результаты и обсуждение

Все количественные результаты исследования представлены в таблице I. Сразу можно отметить, что все исследованные нами способы подготовки проб продемонстрировали лучшие значения открываемости по сравнению с традиционно используемыми.

*Примечание:* Значения были получены ранее [9].

Как мы и предполагали, для способа депротеинизации трихлоруксусной кислотой открываемость барбитуратов снижается в ряду барбитал – фенобарбитал – гексобарбитал, т.е. в порядке снижения их полярности, что связано с увеличением степени их связывания с протеинами плазмы. При этом открываемость фенобарбитала и гексобарбитала оказалась ниже рекомендуемого 80% порога.

Для способа однофазной экстракции наблюдается обратная зависимость, отражающая коэффициент распределения субстанций между органической и водной фазами. В этом случае не вполне удовлетворительную открываемость показал барбитал. Кроме того, повышенные значения коэффициента вариации результатов, полученных для однофазной экстракции из плазмы крови, указывают на необходимость использования внутреннего стандарта, что, как правило, усложняет задачу оптимизации времени анализа и селективности хроматографической системы.

Способы депротеинизации смесью ацетонитрил – метанол и подкисленным метанолом во всех случаях продемонстрировали близкие к 100% значения открываемости и хорошую их сходимость. Они максимально просты в выполнении и требуют минимальных затрат времени и реактивов. С точки зрения чувствительности, более выгодным является способ депротеинизации подкисленным метанолом, приводящий к меньшему разбавлению проб. Для него и были проведены дополнительные испытания.

Основные параметры исследованных способов подготовки проб биоматериала.

Название параметра и способа подготовки проб	Значение параметра для определяемой субстанции		
	Барбитал	Фенобарбитал	Гексобарбитал
<b>Параметры открываемости</b>			
Депротенинизация трихлоруксусной кислотой: Значение открываемости Коэффициент вариации	92,4% 0,66%	61%*	66,0% 0,55%
Депротенинизация смесью органических растворителей: Значение открываемости Коэффициент вариации	103,4% 0,47%	≈100%*	103,6% 1,2%
Депротенинизация подкисленным метанолом: Значение открываемости Коэффициент вариации	100,6% 0,42%	≈100%*	97,3% 0,90%
Однофазная экстракция из физиологического раствора: Значение открываемости Коэффициент вариации	76,5% 1,2%		100,1% 0,71%
Однофазная экстракция из плазмы крови: Значение открываемости Коэффициент вариации	77,6% 6,2%	81%*	96,9% 6,1%
<b>Параметры калибровочной зависимости</b>			
Депротенинизация подкисленным метанолом: Значение коэффициента А Ст. отклонение коэффициента А Значение коэффициента В Ст. отклонение коэффициента В Коэффициент корреляции (R) Порог детекции Предел количеств. определения	0,578 0,560 7,41 0,010 0,99999 0,249 мг/л 0,755 мг/л	1,27 0,657 4,96 0,012 0,99997 0,438 мг/л 1,33 мг/л	2,49 0,978 7,79 0,018 0,99998 0,414 мг/л 1,26 мг/л

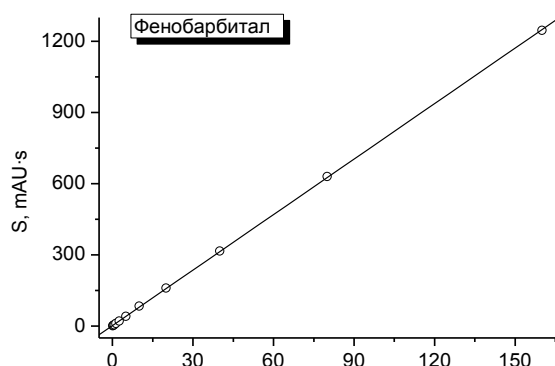
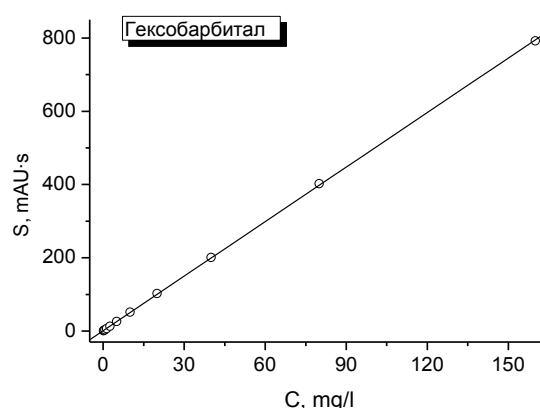
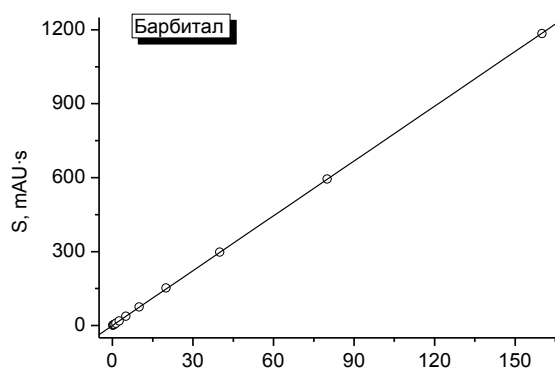


Рис. III. Калибровочные графики для модельных растворов барбитуратов в плазме крови.

Анализ калибровочных растворов выявил высокую линейность зависимости площади хроматографических пиков от концентрации определяемых веществ во всем исследованном диапазоне (рис. III), а расчетное значение предела количественного определения составило около 1 мг/л. Тем самым перекрывается

весь диапазон терапевтических и токсических концентраций исследованных барбитуратов [12].

Таким образом, способ депротенизации проб биоматериала подкисленным метанолом оказался оптимальным для всех определяемых соединений. Тот факт, что исследованные вещества представляют весь диапазон полярности группы барбитуратов, позволяет предложить указанный способ для всей группы.

### Выводы

В качестве оптимального способа подготовки проб биоматериала к химико-токсикологическому определению барбитуратов предложена депротенизация метанолом, подкисленным серной кислотой.

Предложенный способ в сочетании с ВЭЖХ-УФ анализом обеспечивает количественное определение барбитуратов в диапазоне концентраций 1 – 160 мг/л и отличается высокими значениями открываемости аналитов и линейности калибровочной зависимости.

### Литература:

1. Вольграм ЕН, Ходасевич ТА. К вопросу об отравлении клонидином. Суд.-мед. экспертиза 1990;4:47-49.
2. Борисевич СН, Вергун ОМ. Острые отравления клофелином и возможности их лабораторной диагностики. Здравоохранение 2010;2:51-53.
3. Камышников ВС, Игумнов СА, Чубуков АМ и др. Отравления наркотическими средствами, действующими на опиоидные рецепторы. Клиническая и лабораторная диагностика. Минск: Адукацыя; 2010. с. 63.
4. Калетина ТВ. Токсикологическая химия. ГЭОТАР-МЕД: М.; 2007.
5. Чувина НА, Колупаева АС, Стрелова ОЮ, Заболоцкая ИВ, Горбачева ТВ. Использование метода ферментативного гидролиза для изолирования производных барбитуровой кислоты из крови. Суд.-мед. экспертиза 2010;5:19-21.
6. Борисевич СН, Вергун ОМ, Шмигельский АА. Острые отравления барбитуратами и их диагностика. Здравоохранение 2011;4:52-55.
7. Крамаренко ВН. Токсикологическая химия. Высшая школа: Киев; 1989. с. 197-199.
8. Методические указания по определению производных барбитуровой кислоты при химико-токсикологических исследованиях. Минздрав СССР: М.; 1974.
9. Casian A, Casian I, Valica VI. Aprecierea comparativă a unor metode de preparare a probelor biologice pentru analiza HPLC. Revista Farmaceutică a Moldovei 2005;4:14-21.
10. Государственная фармакопея Российской Федерации. Изд. XII, ч. 2. Расчет и статистическая оценка параметров линейной зависимости (линейной регрессии) (14.1.6.).
11. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of analytical procedures: Text and methodology. 2005.
12. Токсикологическая химия: Учебник для вузов / Под ред. ТВ Плетеневой. ГЭОТАР-Медия: М.; 2005. с. 306.



# CERCETĂRI PRECLINICE ȘI CLINICE

În memoriam prof. Parii Boris și prof. Chintea Pavel

## STUDIUL PRIVIND PROPRIETĂȚILE ANTIOXIDANTE A GLICOZIDELOR DE ORIGINE VEGETALĂ

*Studies regarding antioxidant properties of vegetal glycosides.*

Ivanova Raisa, Mașcenco Natalia, **Chintea Pavel**

Institutului de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor al Academiei de Științe a Moldovei

### Rezumat.

Scopul lucrării a fost evidențierea proprietăților antioxidante ale compozițiilor glicozidice naturale izolate din flora autohtonă. S-a aplicat metoda potențiomtrică de determinare *in vitro* a capacității de captare a radicalilor liberi bazată pe generarea radicalilor peroxi ROO· cu ajutorul 2,2-azobis(2-amidinopropan)dihidrocloridului. Conform indicilor de activitate antioxidantă glicozidele testate s-au aranjat în următoarea consecutivitate: glicozide fenolice > glicozide steroidice furostanolice > glicozide iridoidice > glicozide steroidice spirostanolice. Verbascozida, tomatozida și capsicozida posed activitatea antioxidantă înaltă și pot fi recomandate pentru utilizarea în calitatea de adaptogeni.

**Cuvinte cheie:** activitatea antioxidantă, glicozide steroidice, iridoidice, fenolice

### Abstact.

The purpose of the paper was to reveal the antioxidant properties of natural glycoside compositions isolated from indigenous flora. Potentiometric method of *in vitro* determination the free radicals scavenging capacity based on generating of peroxy radicals ROO· by using 2,2-azobis(2-amidinopropane)dihydrochloride was applied. According to antioxidant activity indexes tested glycosides were arranged in the following sequence: phenolic glycosides > steroid furostanolic glycosides > iridoid glycosides > steroid spirostanolic glycosides. Verbascozide, capsicozide and tomatoside possess high antioxidant activity and can be recommended for use as adaptogens.

**Key words:** antioxidant activity, steroid, iridoid, phenolic glycosides

**Introducere.** Glicozide de origine vegetală sunt în centrul atenției ale cercetătorilor din diferite domenii datorită spectrului larg de activitate biologică – efecte antivirale, imunomodulatoare, de consolidare a rezistenței la factorii de stres [1-3]. S-a demonstrat că glicozidele steroidice inițiau în plante reacțiile nespecifice de protecție, ceea ce se reflectă în ridicarea fondului de pigmenți în aparatul fotosintetic, activarea proceselor legate de peroxidarea lipidelor, creșterea activității peroxidazei – enzimei de protecție antioxidantă. Mecanisme de acțiune a glicozidelor *in vivo* sunt variate și până în prezent nu sunt descrise detaliat, dar cu mare probabilitatea se poate presupune că toate sunt bazate pe un șir de reacții de oxido-reducere. Luând în considerație cele expuse important este de a apreciat *in vitro* activitatea antioxidantă a glicozidelor de origine vegetală, activitatea biologică a caruri deja a fost confirmată. Lucrarea dedicată studiului comparativ a proprietăților antioxidante a glicozidelor izolate din flora autohtonă, precum și este o încercare de a stabili relațiile corelative dintre structura lor chimică și activitatea.

**Obiecte de cercetare.** S-au testat compoziții de glicozide și glicozide individuale obținute, purificate și identi-

ificate sub conducerea dr. habilitat, profesorului Chintea Pavel în laboratorul Bioreglatori Naturali al Institutului de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor al Academiei de Științe a Moldovei, și anume:

- glicozide fenolice izolate din lumânărica (verbascozida);
- compoziția sumară de glicozide steroidice, iridoidice și fenolice izolată din linăriță (linarozida);
- glicozide iridoidice izolate din linăriță (linarozida 1);
- glicozide fenolice izolate din linăriță (linarozida 2);
- glicozide fenolice izolate din buberic (scrofulariozida);
- glicozide steroidice izolate din ardei (capsicozina, capsicozida), tomate (tomatonina, tomatozida) și schinduf (trigonellozida).

**Metoda de cercetare a activității antioxidante.** S-a aplicat metoda potențiomtrică de determinare *in vitro* a capacității de captare a radicalilor liberi descrisă de Sano M. cu coautorii [4], cu unele modificări proprii [5]. Metoda se bazează pe generarea radicalilor peroxi ROO· cu ajutorul 2,2-azobis(2-amidinopropan) dihidrocloridului.

Activitatea antiradicală (ARA, %) se determină față de proba-control care nu conține bioantioxidanți. Concentrația la care bioantioxidantul manifestă efectul de captare a 50% de radicali liberi (inhibitory concentration  $IC_{50}$ ) se calculează din relația doză-dependentă. În calitate de preparat de referință a fost utilizat preparatul Asparagozida, extract uscat din rizomii și rădăcinile de sparanghel medicinal (*Asparagus officinalis* L.), care reprezintă o compoziție naturală de glicozide steroidice (50% furostanolice și 25-30% spirostanolice) [6]. Activitatea antioxidantă a fost exprimată în echivalentul acidului galic (GAE,  $\mu\text{M/g}$ ), concentrația acidului galic (antioxidant standard) în  $\mu\text{M}$  care manifestă activitatea analogică cu glicozida testată raportată la un g a glicozidei.

**Rezultate și discuții.** Rezultate cercetărilor obținute au arătat că compozițiile glicozidice testate posed activitatea antioxidante, care este direct proporțională concentrației cu aproximația înaltă ( $r^2=0,9097-0,9987$ ) în limitele corespunzătoare: 0,2-1,0 g/l pentru verbascozida și scrofulariozida; 0,5-4,0 g/l - linarozida și trigonellozida; 1,0-5,5 g/l - linarozida 1 și 2. După indice  $IC_{50}$  glicozide pot fi prezentate în următoare ordine: verbascozida > scrofulariozida > trigonellozida > linarozida - compoziția sumară > linarozida 1 > linarozida 2. Așa dar cea mai înaltă activitatea antioxidantă a manifestat-o verbascozida, compoziția de natură fenolică obținută din partea aeriană a plantelor *Verbascum densiflorum* Bertol [7]. Compoziția conține două glicozide greu separabile – dehidroconiferol-9'-O- $\beta$ -D-glucozoperanozida și dehidroconiferol-9-O- $\beta$ -D-glucozoperanozida, care anterior au fost extrase și identificate din *Verbascum saviiifolium* Boiss [8]. S-a determinat că molecule de verbascozidă conțin aproximativ 8,3% de grupe hidroxilice active ceea ce predetermină potențialul activității antioxidante a compoziției. Indice  $IC_{50}$  a verbas-

cozidei este de  $201,34 \pm 13,01 \mu\text{g/ml}$ . Acestea rezultate sunt în bună concordanță cu datele ale cercetărilor obținute cu utilizarea altor metode de evaluare a capacității extractelor din *Verbascum spp.*, de a inhiba oxidarea provocată de radicalii liberi [9]. În plus s-a confirmat că activitatea antioxidantă a verbascozidei testate este în dependența direct proporțională de conținutul de grupe hidroxilice active în reziduurile fenolice ale glicozidelor constituente.

Studiul comparativ a linarozidelor – compoziției sumare sau extractului integral din partea aeriana a plantelor *Linaria vulgaris* și fracțiunilor purificate au confirmat concluziile trase și de alți autori că extractele integrale posed activitatea mai înaltă decât fracțiile izolate din ele.  $IC_{50}$  a linarozidei este de  $3,21 \pm 0,18 \text{ mg/ml}$ , dar linarozida 1 și 2 posed activitatea antioxidantă mai mică de 1,69 și 1,73 ori, respectiv.

Glicozide steroidice de origine vegetală conform părții steroidice a structurii chimice sunt divizate în două grupe: glicozide steroidice din seria spirostanului (spirostanolice) și din seria furostanului (furostanolice). Conform proprietăților chimice și activității biologice glicozidele spirostanolice (capsicozina, tomatonina) diferă de cele furostanolice (tomatozida, capsicozida) [10]. În rezultatul cercetărilor noastre s-a constatat că indicele de activitate antioxidantă a glicozidelor furostanolice: capsicozida și tomatozida mai mare corespunzător de 1,68 și 2,06 ore, decât al preparatului de referință. Activitatea antioxidantă a preparatului de referință (asparagozidei) exprimată prin echivalentul acidului galic (GAE) este egală cu  $45,58 \pm 1,49 \mu\text{M/g}$ . Glicozide spirostanolice testate (tomatonina, capsicozina) posedă proprietăți antioxidante relativ slabe, în comparație cu glicozidele furostanolice indicele GAE a glicozidelor spirostanolice sunt de 25-30 ori mai mici. Așa dar, cercetările efectuate au arătat că glicozidele furostanolice au fost mai active în captarea radicalilor liberi decât glicozidele spiro-

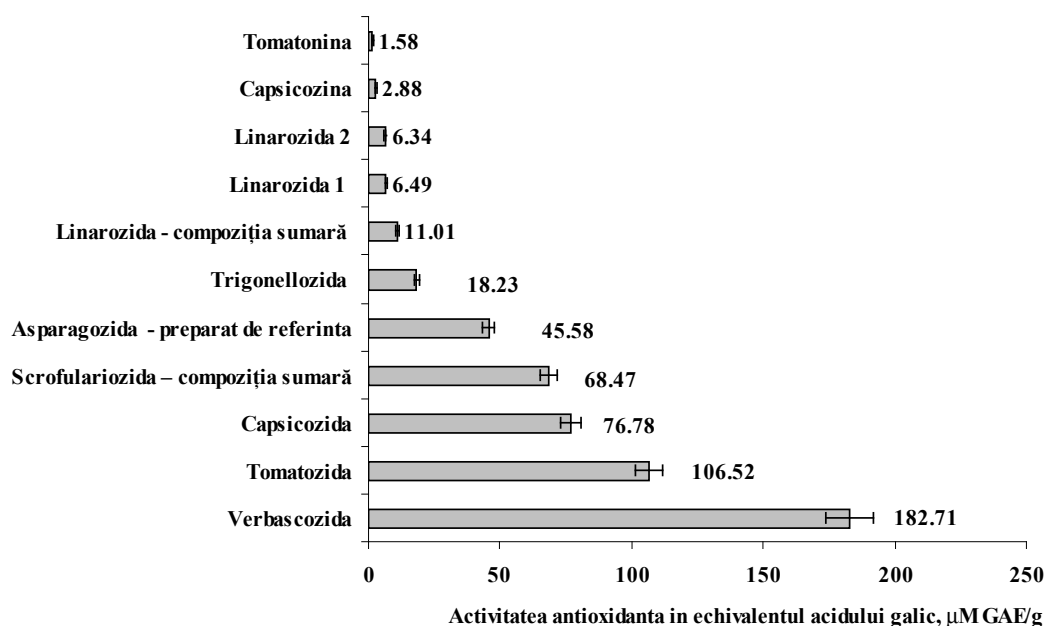


Fig.1. Activitatea antioxidantă a glicozidelor testate

tanolice. Activitatea antioxidantă a glicozidelor furostanolice poate fi explicată prin prezența în structura lor chimică a unui atom de hidrogen mobil în grupa hidroxil care captează peroxil radicalul cu formarea radicalului stabil ceea ce inhibă reacția de oxidare.

Din 10 compoziții de substanțe glicozidice de origine vegetală testate la activitatea antioxidantă cea mai activă este verbascozida urmărită de tomatozida și capsicozida (fig.1). Glicozide spirostanolice - tomatonina și capsicozina au demonstrat o activitate slabă în comparație cu toate glicozide analizate.

### **Concluzii.**

1. După indicele de activitate antioxidantă glicozidele pot fi aranjate în următoarea consecutivitate: glicozide fenolice > glicozide steroidice furostanolice > glicozide iridoidice > glicozide steroidice spirostanolice.

2. Conform relației structura-activitatea a glicozidelor testate activitatea antioxidantă în mare măsură este legată de numărul de grupări hidroxil și de lungimea lanțurilor de zahăr în structura chimică.

3. Glicozide – verbascozida, tomatozida și capsicozida posed activitatea antioxidantă înaltă și pot fi recomandate pentru utilizarea în calitatea de adaptogeni.

---

### **Referințe:**

1. Kintia P. Chemistry and biological activity of steroid saponins from Moldovian plants. In: Gherghe R.Waller, Kazuo Yamasaki editors. Saponins used in traditional and modern medicine, New York: plenum Press; 1996: 309-334.
  2. Soric I. V. The antiviral and immunomodulating activity study of tomatozid. London:Academic Press; 2000.
  3. Chintea P, Spînu C, Jacota A, et al. Glicozidele steroide biologice active de origine vegetală. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale 2008; 3: 197-203.
  4. Sano M, Yoshida R, Degawa M, et al. Determination of peroxy radical scavenging activity of flavonoids and plant extracts using an automatic potentiometric titrator. J. Agric. Food Chem. 2003; 51: 10: 2912-16.
  5. Ivanova R. Evaluarea activității antiradicale in vitro a bioantioxidanților prin metoda potențiometrică. In: Materialele conferinței științifico-practice „Ziua medicamentului la INF. Medicamentul de la idee la farmacie”. Chișinău; 2004.
  6. Goreanu GH, Bobeica V, Chintea P, et al. Activitatea antiradicale a glicozidelor steroidice izolate din *Asparagus officinalis* L. Curierul medical 2009; 3: 309: 53-55.
  7. Иванова РА, Мащенко НЕ, Кинтя ПК. Способность полифенольных гликозидов из *Verbascum densiflorum* Bertol улавливать *in vitro* пероксил радикалы. In: Материалы Международной научной конференции «Биологически активные вещества растений – изучение и использование», Минск: ГНУ «Центральный ботанический сад Академии наук Беларуси»; 2013.
  8. Akdemir ZS, Tatli II, Bedir E, Khan IA. Neolignan and phenylethanoid glycosides from *Verbascum salviifolium* Boiss. Turk J.Chem. 2004; 28: 621-8.
  9. Tatli II, Takamatsu S, Khan IA, Akdemir ZS. Screening for free radical scavenging and cell aggregation inhibitory activities by secondary metabolites from Turkish *Verbascum* species. Z. Naturforsch 2007; 62: 673-8.
  10. Строение и биологическая активность стероидных гликозидов ряда спиростана и фуростана. под ред. Лазуревского ГВ, Кишинев: Штиинца; 1987.
-

## NEAMON-HEPA, CAPSULE: ÎN TRATAMENTUL HEPATITELOR ȘI CIROZEI HEPATICE

*Neamon-hepa capsules: treatment of chronic hepatitis and liver cirrhosis.*

Vladimir Valica<sup>1</sup>, Mihail Todiraș<sup>1</sup>, Sergiu Parii<sup>1</sup>, Liliana Rusnac<sup>1</sup>, Octavian Diug<sup>1</sup>,  
Alina Ungureanu<sup>1</sup>, Pavel Golovin<sup>1</sup>, Eugeniu Nicolai<sup>1</sup>,  
Tatiana Petrova<sup>2</sup>, Boris Baluțel<sup>2</sup>

<sup>1</sup> USMF „Nicolae Testemițanu”, Centrul Științific în Domeniul Medicamentului,

<sup>2</sup> Î.M. Eurofarmaco S.A.

**Elaborarea și implementarea preparatului Neamon-hepa a fost posibilă datorită cercetărilor științifice ale regretatului profesor Boris Parii.**

### Summary

The combination drug Neamon-hepa capsules, elaborated at the Scientific Center of Drug Research from SUMPh „Nicolae Testemițanu” contains the active principles arginine aspartate, spironolactone and BioR. The drug is recommended to can be used for the treatment of viral hepatitis and hepatic cirrhosis of viral etiology. The drug possesses polifunctional action, multidirectional spectrum of activity and a complex therapeutic effect.

**Key words:** Neamon-hepa, capsules, viral hepatitis, hepatic cirrhosis.

### Rezumat

Preparatul medicamentos combinat Neamon-hepa capsule, elaborat în cadrul Centrului Științific în Domeniul Medicamentului al USMF „Nicolae Testemițanu” conține principiile active aspartat de arginină, spironolacton, BioR și se recomandă a fi utilizat în tratamentul hepatitelor virale cronice și a cirozei de etiologie virală. Preparatul posedă acțiuni polifuncționale, un spectru de acțiune multidirecționat și este destinat să asigure un efect terapeutic complex.

**Cuvinte cheie:** Neamon-hepa, capsule, hepatită virală, ciroză hepatică.

### Introducere

Problematika hepatitelor virale și a cirozei hepatice pentru Republica Moldova rămâne în centrul atenției prin prevalență, posibilități evolutive și costurile legate de diagnostic și tratament. În ultimii ani tendința de creștere a morbidității și mortalității cauzată de ciroza hepatică a devenit evidentă și se discută tot mai frecvent despre noi strategii terapeutice, îmbunătățirea monitorizării terapiei, identificarea de factori predictivi ai răspunsului la tratament sau legați de durata optimă a medicației [1,2].

În prezent, în terapia și reabilitarea complexă a pacienților cu ciroză hepatică sunt utilizate preparate imunotrope cu rol de stimulare a forțelor de protecție a organismului, care totodată promovează și efecte antioxidante, antimicrobiene, antistresorii, etc. Printre acestea, sunt de menționat preparatele policomponente cu conținut de aminoacizi și extracte vegetale, suplimente nutritive cu conținut de microelemente [2,3]. În același timp, tratamentul tradițional actual nu este suficient pentru instalarea unei remisuni stabile și durabile [4,5,6]. Aceasta a determinat interesul multor cercetători în utilizarea unor medicamente, care să contribuie la încetinirea progresării cirozei și ameliorarea calității vieții pacienților.

În acest sens a fost conceput preparatul combinat Neamon-hepa, capsule, care conține următoarele *principii active*: aspartatul de arginină 450,0 mg, spironolactonă

24,0 mg și BioR 9,0 mg, *substanțe auxiliare*: lactoză anhidră, amidon de cartofi, celuloză microcristalină, stearat de magneziu, în cantități bine stabilite, pentru prima dată propuse sub forma unei combinații de medicament. Elaborarea produsului medicamentos a avut loc în cadrul Proiectului de Inovare și Transfer Tehnologic al AȘM „Implementarea în practica medicală a capsulelor Neamon-hepa pentru tratamentul și profilaxia cirozei hepatice” la Centrul Științific în Domeniul Medicamentului (CȘDM) al USMF “Nicolae Testemițanu”, cofinanțator și producător ÎM Eurofarmaco S.A. [4].

Aspartatul de arginină a stat la bază datorită faptului că stimulează metabolismul celular și 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 [7,8].

BioR este un preparat obținut prin extragere și fracționare din biomasa tulpinei algei cianofite *Spirulina platensis* (Nordst) Geitl. Prezența în componența lui a aminoacizilor, oligopeptidelor și a microelementelor Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr, etc. stimulează procesele de regenerare a țesuturilor și influențează pozitiv asupra imunității celulare și humo-

rale. De asemenea, manifestă acțiune antivirală în urma împiedicării pătrunderii virusului în celulă, fapt important în ciroza hepatică și hepatitele de etiologie virală [9].

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 din cele mai eficiente diuretice ce mențin ionii de kaliu în celule [10].

**Scopul** cercetărilor constă în studierea acțiunii preparatului Neamon-hepa în cadrul investigațiilor preclinice de laborator și aprecierea eficacității remediei la pacienți cu afecțiuni hepatice cronice.

## Material și metode

### 1. Cercetări farmaceutice

#### Elaborarea și standardizarea formei medicamentoase

Elaborarea tehnologiei produsului farmaceutic Neamon-hepa capsule, a fost efectuată în Laboratorul Tehnologie Farmaceutică și Transfer Tehnologic al CȘDM. Una din substanțele active cum ar fi BioR a fost elaborată la Institutul de Microbiologie și Biotehnologie al AȘM sub conducerea academicianului AȘM Valeriu Rudic.

Reieșind din conținutul principiilor active pentru o unitate farmaceutică (capsulă operculată) a fost selectat preventiv numărul capsulei. Conform caracteristicilor capsulelor operculate, produse de industria farmaceutică sub numere de la nr. 000 până la nr. 5, inclusiv, au fost selectate capsulele Nr. 00. Conform datelor din literatură capacitatea acestor capsule este de 0,95 cm<sup>3</sup>, ceea ce corespunde cantităților de amestec de pulberi de la 830 mg până la 950 mg cu densitatea amestecului de la 0,9 până la 1,0 g/cm<sup>3</sup>.

Din substanțe auxiliare au fost selectate: *lactoza anhidră, amidonul, celuloza microcristalină și stearatul de magneziu*.

Fluxul tehnologic a inclus următoarele etape de bază:

pregătirea substanțelor active și a excipienților (uscarea, cernerea etc.), 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 1:2), II (se amestecă mixul I cu lactoza impregnată cu BioR), III (se amestecă mixul II, amidon de porumb, celuloză microcristalină, stearat de magneziu), IV - final (se amestecă mixul III cu aspartat de L-arginină uscată), condiționarea în capsule, ambalarea capsulelor în ambalaj primar (flacoane), amplasarea ambalajului primar în ambalaj secundar, ambalarea colectivă (fig.1). Conținutul capsulei reprezintă pulbere de culoare albă cu nuanță gălbuie și miros caracteristic slab.

În cadrul cercetărilor de elaborare a metodelor de standardizare pentru produsul "Neamon-Hepa", elaborarea tehnologiei produsului farmaceutic efectuate în Laboratorul Analiza, Standardizarea și Controlul Medicamentului al CȘDM s-a studiat aplicabilitatea unor metode farmaceutice și nefarmaceutice de analiză a substanțelor active. Metoda USP-29 de dozare a spironolactonei s-a dovedit a fi utilă în acest scop. Cu toate acestea pentru standardizarea produsului finit a fost stabilită metoda spectrofotometrică a dozării spironolactonei pentru testul de dizolvare a produsului, metoda HPLC de dozare al L-argininei în forma farmaceutică, care poate fi utilizată ca o metoda alternativă, de asemenea procedeul de identificare a preparatului Bio-R în componența formei farmaceutice după conținutul acidului glutamic și s-a elaborat metoda HPLC corespunzătoare. Pe baza rezultatelor obținute a fost perfectată toată documentația tehnică de normare a produsului cercetat.

### 2. Investigații experimentale preclinice

Cercetările toxico-farmacologice au fost efectuate pe șoricea și șobolani de laborator.

**Animale de laborator:** Experimentele au fost efectuate pe 162 șoareci de laborator linia C57/Bl6 (indivizi de ambele sexe cu vârsta de 10-14 săptămâni, greutatea corporală 24-30 gr) și 30 șobolani de vârstă reproductivă cu greutatea 240-320 gr. Ciclurile lumină / întuneric de 12 ore, temperatura și umiditatea relativă a aerului 60% au fost menținute cu ajutorul instalației „Scantainer” (Scanbur LTD., Danemarca) în care au fost plasate cuștile cu animale pe



Fig.1 Neamon-hepa, capsule

tot parcursul experimentului. A fost respectat regimul alimentar standard pentru șoareci de laborator (ssniff M-Z) echilibrat în proteine, glucide, lipide, minerale și vitamine, administrat sub formă de granule și apă *ad libitum* (5).

**Determinarea toxicității acute și cronice.** Determinarea toxicității acute s-a efectuat pe 105 șoareci de ambele sexe. La prima etapă a studiului toxicității acute preparatul Neamon-hepa a fost introdus intraperitoneal, la a doua etapă s-a administrat peroral. Conținutul unei capsule a fost diluat inițial în etanol absolut pentru a asigura solubilitatea spironolactonei cu adăugarea ulterioară a apei pentru injecții sau potabile. Suspensia a fost administrată într-un diapazon larg de doze cu pas logaritmic. După administrare a fost monitorizată starea generală a animalelor, au fost documentate reacțiile la stimuli și caracterul activității motorice, consumul de alimente și apă, starea pielii și temperatura corpului utilizând un termometru infraroșu.

Determinarea toxicității cronice a preparatului Neamon-hepa a fost efectuată pe 30 șobolani maturi de ambele sexe timp de opt săptămâni și pe 24 șoareci linia C57/Bl6 timp de patru săptămâni.

Tuturor șobolanilor li se administra preparatul în doză de 100 mg/kg fiind adăugat la alimentarea de bază. Pentru studierea toxicității cronice au fost selectate 4 loturi de șoareci (masculi) linia C57/Bl6, cu greutatea de 27-30 grame, vârsta de 10-14 săptămâni. În fiecare lot erau câte 6 șoareci. Animalelor din primul lot li s-a administrat Neamon-hepa în doză de 10 mg/kg; lotul doi a primit o doză de cinci ori mai mare – 50 mg/kg; lotul trei – de 10 ori mai mare – 100 mg/kg; lotul patru a fost luat drept martor și i s-a administrat un volum echivalent de apă potabilă.

Modelarea hepatitei cronice s-a efectuat pe șoareci de laborator (linia C57/Bl6), masculi cu vârsta de 12 săptămâni și greutatea corporală 27-30 gr, la inițierea studiului (5).

**Administrarea Neamon-hepa:** Conținutul unei capsule a fost diluat inițial în 4,2 ml etanol (pentru a asigura solubilitatea spironolactonei), apoi adăugat la apa potabilă. Doza de Neamon-hepa administrată a fost calculată reeșind din volumul mediu de apă băută zilnic, care a fost aproximativ 0,3 ml/g masă corporală. Animalele au fost tratate cu Neamon-hepa în dozele 10, 50 și 100 mg/kg pe tot parcursul experimentului cu înlocuirea zilnică a lichidului băut.

**Modelarea hepatitei toxice și colectarea probelor:** Animalele au fost tratate cronic cu  $\text{CCl}_4$  (Sigma) 1 ml/kg diluat în volum egal cu ulei de susan (Sigma) administrat subcutanat de 2 ori pe săptămână timp de 3 săptămâni. În ziua a 5-a de la ultima tratare cu  $\text{CCl}_4$  animalele au fost sacrificate. Masa corporală a fost monitorizată săptămânal. După decapitare au fost rapid prelevate sângele și ficatul în întregime, care a fost cântărit, divizat în mai multe fragmente, și stocate conform cerințelor protocolare ale parametrilor urmăriți.

Din ser s-au dozat: activitatea AlAT, AsAT, fosfataza alcalină (FA) și bilirubina totală apreciate cu ajutorul sistemului Beckman Synchron LX (Beckman Coulter, Ville-

pinte, France); lactatdehidrogenaza (LDH) - apreciată prin metoda Bergmeyer & Bernt.

Cercetările asupra efectului antioxidant al preparatului Neamon-hepa au fost efectuate în cadrul Laboratorului de Biochimie LCCȘ al USMF „Nicolae Testemițanu” sub conducerea profesorului Valentin Gudumac. Au fost evaluați următorii indici: hidroxiperoxizii lipidelor, dialdehida malonică, oxidul nitric, carnozina, enzimele anitoxidante: glutatationperoxidaza, glutatationreductaza, SOD, catalaza (6).

### 3. Investigații clinice

Cercetarea clinică a fost efectuată la IMSP Spitalul Clinic Republican (SCR), Catedra Medicină Internă Nr 4 (investigator principal – prof.univ Vlada-Tatiana Dumbra-va) și IMSP Spitalul Republican de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, Catedra Boli Infecțioase FECMF (investigator principal – prof.univ Victor Pântea). Studiul clinic a fost aprobat de către Agenția Medicamentului, Comisia Națională de Etică și Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Monitorizarea desfășurării studiului clinic a fost efectuată de personalul Laboratorului Evaluare Preclinică și Clinică a medicamentelor al CȘDM. Toate investigațiile s-au efectuat cu acordul informativ scris al pacienților.

Studiul clinic s-a efectuat, conform protocolului elaborat, pe un lot 55 pacienți (bărbați și femei, vârsta 18-61 ani) cu hepatite virale cronice tip B, C, D și ciroză hepatică de etiologie virală, tip B, D stadiul Child-Pugh A (grupul I). Selectarea participanților a avut loc respectând criteriile de includere / excludere în studiul clinic. Lotul martor - 30 pacienți (grupul II).

Pacienții au fost supuși unui examen clinic, instrumental și de laborator: determinarea evoluției sindroamelor clinice hepatice, semnelor de hipertensiune portală, a indicilor biochimici de citoliză, colestază și hepatopriv, monitorizarea ecografică a dimensiunilor ficatului, splinei, v.portae, v.lienalis, și a indicilor sistemului de peroxidare a lipidelor până și după efectuarea tratamentului. Toate investigațiile s-au efectuat cu acordul informativ scris al pacienților.

În conformitate cu protocolul studiului clinic pacienții din grupa de studiu (I) au primit tratamentul de bază în asociere cu preparatul medicamentos, a câte 1 capsulă (834 mg) o dată în zi, dimineața, timp de 30 zile. Bolnavii din grupa martor (II) au primit doar terapia de bază (vitamine din grupul B, C, riboxină, pentoxifilină, dezintoxicante etc).

### Rezultate preclinice

#### *Efectele medicamentului la animalele intacte*

Pe parcursul tratamentului cu remediu Neamon-hepa n-au fost observate schimbări esențiale în comportamentul animalelor și în dinamica masei corporale. Rezultatele obținute demonstrează că seriile de Neamon-hepa sunt puțin toxice, deoarece nici unul din animale nu a pierit la inocularea intraperitoneală sau administrarea perorală (utilizând metoda prin gavaj) a concentrațiilor diluate de preparat în volumul admisibil de lichid. Deși, după ad-

ministrarea intraperitoneală a suspensiei cu concentrația ridicată de Neamon-hepa (mai mult de 10 g/kg) starea fiziologică a animalelor puțin s-a înrăutățit, ce s-a manifestat sub formă de dispepsii care treceau peste 6-8 ore după administrare. În același timp temperatura corpului la șoareci a scăzut cu 3-5 grade. Conform datelor obținute s-a constatat că preparatul este puțin toxic. Așa dar, nu s-a putut calcula DL50 deoarece nici un animal nu a pierit la administrarea suspensiei în volum maxim admisibil. Administrarea zilnică a preparatului timp de 4 săptămâni în doze de 10, 50 și 100 mg/kg de asemenea nu a provocat decesul animalelor de laborator. Nu au fost observate nici devieri a stării generale și a comportamentului, la autopsie nu au fost depistate schimbări a organelor interne, iar lipsa modificărilor morfologice a fost confirmată prin examinările histologice. Inofensivitatea la utilizarea îndelungată a preparatului a fost confirmată prin lipsa schimbărilor în analiza biochimică a sângelui și probele hepatice (6).

Determinarea greutateii ficatului la sacrificare a stabilit că raportul dintre masa ficatului și masa corporală nu diferă la animalele tratate cu Neamon-hepa de cele netratate. Investigarea nivelului seric al enzimelor citolizei a arătat o ușoară diminuare nesemnificativă ale ALAT, AsAT, precum și ale fosfatazei alcaline și bilirubinei totale la animalele tratate cu Neamon-hepa, îndeosebi la cele care au consumat doza 100 mg/kg. Totodată s-a constatat că preparatul nu modifică concentrațiile serice ale colesterolului și lactatdehidrogenazei (5).

#### *Manifestările hepatitei toxice induse cu CCl<sub>4</sub>*

Expunerea animalelor la intoxicația cronică cu xenobiotul hepatotrop CCl<sub>4</sub> a decelat modificări semnificative a tuturor parametrilor investigați. Astfel, a scăzut în dinamică masa corporală, a crescut substanțial greutatea ficatului, fapt ce a augmentat de circa 2 ori raportul ficat/masă corporală comparativ cu lotul de referință. A crescut dramatic activitatea enzimelor hepatocitolizei ALAT și AsAT de circa 23 și 9 ori respectiv, FA de circa 3 ori, iar LDH și nivelul colesterolului seric s-a dublat. La fel, în serul prelevat de la animalele expuse intoxicației cronice cu CCl<sub>4</sub> s-a atestat o augmentare de circa 3 ori a bilirubinei totale. Acest teren biologic profund alterat a servit drept model în investigația acțiunii preparatului Neamon-hepa.

#### *Efectele în tratamentul hepatitei toxice*

Tratamentul cu Neamon-hepa a redus declinul masei corporale induse de CCl<sub>4</sub>. S-a constatat că ameliorarea declinului greutății corporale a fost în corelație directă cu doza aplicată de Neamon-hepa. Totodată, s-a constatat o diminuare progresivă a masei ficatului. Astfel, în lotul tratat cu Neamon-hepa 100 mg/kg indicele ficat/masă corporală s-a redus aproximativ de 2 ori comparativ cu lotul intoxicat, care nu a consumat Neamon-hepa.

În serul prelevat de la animalele care au fost tratate cu doza maximală de Neamon-hepa a scăzut de 2 ori nivelul bilirubinei totale, s-a micșorat de circa 2 ori activitatea enzimelor citolizei ALAT și AsAT. Simultan Neamon-hepa 100 mg/kg a diminuat cu 35% activitatea fosfatazei alcaline,

lactatdehidrogenazei cu 45% și nivelul colesterolului seric cu circa 30% (5).

La animalele tratate cu CCl<sub>4</sub> s-a micșorat activitatea superoxidismutazei (SOD), catalazei, glutatationperoxidazei cu 52.1%, 57.4% și 66.6% respectiv, iar nivelul acidului tiobarbituric a crescut de 2 ori. Tratamentul concomitent cu Neamon-hepa într-o manieră doză dependentă a preîntâmpinat modificările acestor indici. La lotul de animale care a consumat zilnic 100 mg/kg s-a constatat o sporire cu 65% a nivelului SOD, cu 55% a catalazei și cu circa 30% a glutatationperoxidazei, iar nivelul acidului tiobarbituric s-a redus substanțial, atât în plasmă, cât și în ficat (6).

### Rezultate clinice

Simptoamele clinice în loturile I și II, au evaluat diferit. La toți pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală B și D stadiul Child-Pugh A, cărora li s-a administrat preparatul studiat, s-a constatat o evoluție pozitivă a sindroamelor clinice în comparație cu grupul martor. S-a ameliorat sindromul edematos (grupul I inițial a fost prezent la 98% pacienți, după tratament - la 10%, grupul II inițial a fost prezent la 80% pacienți, după tratament - la 30%), sindromul ascitic (grupul I inițial ascita a fost constatată la 20% pacienți, după tratament - la 10%, grupul II inițial - 25% pacienți, după tratament - la 20%) și a diminuat sindromul astenic (grupul I inițial determinat la 100% pacienți, după tratament - la 50%, grupul II inițial - 100% pacienți, după tratament - la 65%).

În grupul I s-a determinat o diminuare a dimensiunilor ficatului: lobul drept de la 14,2±0,45 cm la 13,3±0,37 cm, lobul stâng de la 8,64±0,3 la 7,8±0,21 cm, s-a constatat diminuarea splinei de la 16,0±0,85 la 14,3±0,81 cm, a *v. portae* de la 1,27±0,06 la 1,12±0,06 cm și *v. lienalis* de la 1,1±0,08 la 0,87±0,07 cm. În grupul II rezultatele sunt următoarele: lobul drept de la 14,2±2,3 cm la 13,9±2,1 cm, lobul stâng de la 7,9±2,4 la 7,6±0,98 cm, s-a constatat diminuarea splinei de la 16,2±0,75 la 14,6±0,71 cm, a venei *portae* de la 1,26±0,10 până la 1,21±0,08 cm și a venei *lienalis* de la 1,14±0,02 la 0,98±0,03 cm.

Tratamentul administrat a influențat benefic și evoluția indicilor biochimici la pacienții cu ciroză hepatică. S-a apreciat scăderea indicilor sindromului citolitic prin micșorarea activității ALAT de la 69,0±13,9 până la 52,5±6,42 U/l (grupul II de la 69,7±11,6 până la 62,4±5,99) a AsAT de la 85,08±14,4 până la 54,2±5,9 U/l (grupul II de la 79,8±9,5 până la 68,7±5,2). S-a ameliorat sindromul hepatodepresiv: indicele protrombinic s-a majorat de la 70,5±2,5% până la 76,4% ±2,5% (grupul II de la 71,7±4,8 g/l până la 74,6±2,7 g/l), s-a constatat tendința de creștere a proteinei totale de la 72,4±2,9 până la 76,4±2,1 g/l, (grupul II de la 70,5±4,2 până la 74,9±3,80 g/l) și a albumin. În urma terapiei efectuate în grupul de bază (I) s-au îmbunătățit parametrii sindromului colestatic: bilirubina s-a micșorat de la 20,9±2,7 până la 19,5±2,1 mcmlol/l (grupul II de la 19,9±1,7 până la 19,3±2,99), fosfataza alcalină a scăzut de la 121,6±11,3 până la 105,5±6,83 U/l (grupul II de la 3,9±0,7 până la

4,02±1,3), GGTP s-a redus de la 56,2±9,2 la 45,51±6 U/l (grupul II de la 53,9±6,5 până la 49,5±5,69). De asemenea s-a determinat o îmbunătățire a indicilor colesterolului și a parametrilor hematologici - hemoglobinei, trombocitelor etc.

Veridicitate statistic semnificativă  $p < 0,05$  s-a constatat în cazul ALAT, AsAT, protrombinei și ale dimensiunilor venei lienalis.

Rezultatele indică faptul că la pacienții din lotul martor, care au primit numai terapia de bază, evoluția pozitivă a manifestărilor clinice și a indicilor de laborator nu este atât de sugestivă, îndeosebi a indicilor de hipertensiune portală și a sindromului de citoliză, ca în cazul pacienților din grupul martor (7).

Investigarea biochimică a enzimelor anitoxidante și ale hidroxiperoxizilor lipidelor a constatat o ameliorare substanțială a indicilor stresului oxidativ la pacienții din grupul tratat cu produsul studiat. Cercetările au confirmat efectul antioxidant al preparatului Neamon-hepa, stabilit și în cazul experimentelor preclinice.

Testările au stabilit o ameliorare în sistemul antioxidant, manifestat prin majorarea veridică a SOD: inițial - 1096±23,5 U/g, după tratament - 1199±30,6 U/g și ceruloplasminei: inițial - 243±17 mg/l, după tratament - 316±11,4 ( $p < 0,05$ ), cât și o creștere a activității antioxidante totale, a catalazei și Zn la pacienții tratați cu Neamon-hepa. Totodată, s-a constatat și micșorarea indicilor pro-oxidanti cum ar fi dialdehida malonică și reducerea activității hidroperoxizilor lipidici.

Astfel, în studiul realizat la pacienții cu hepatite virale cronice și ciroză hepatică de etiologie virală B și D stadiul Child-Pugh A s-a apreciat o evoluție favorabilă a sindromelor clinice de bază: asteno-vegetativ, dispeptic, dur. De asemenea s-a produs ameliorarea parametrilor biologici cu micșorarea intensității sindromului citolitic, colestatic, hepatopriv.

Reacții alergice, efecte adverse și complicații pe durata studiului la pacienții tratați cu Neamon-hepa nu s-au constatat. Toți subiecții participanți în investigația clinică au finalizat administrarea preparatului cercetat conform protocolului de cercetare, compatibilitatea și toleranța tratamentului fiind înaltă.

### Discuții

Preparatul autohton Neamon-Hepa a fost conceput ca un remediu cu acțiune polifuncțională în domeniul abordat în perspectiva reducerii concentrației de amoniac în serul sanguin, fapt ce ar contribui la diminuarea complicațiilor în ciroza hepatică. Componentele de bază sunt arginina, spironolactona și BioR-ul care prezintă o formulă de perspectivă datorită potențării efectului hepatoprotector (11,12).

Arginina reduce nivelul amoniacului din organism prin transformarea hepatică în uree, mai puțin toxică și eliminată prin urină. Arginina folosită ca tratament natural este un foarte bun protector și regenerant hepatic și

participă cu rezultate excepționale în boli de ficat: hepatita virală, hepatita cronică, hepatita alcoolică, steatoza hepatică, ciroza hepatică, cancer hepatic. Infuzia L-argininei mărește diureza și natriureza la pacienții cu ciroză hepatică acompaniată cu ascită și are o contribuție benefică în diminuarea hipertensiunii portale (10, 13, 14).

Una din explicații poate fi că L-arginina este substrat pentru toate izoformele nitricoxidsintetazelor (NOS) implicate în producția oxidului nitric (NO). S-a stabilit o redistribuție a izoformelor NOS în ficatul afectat de ciroză, unde scade expresia izoformei endotelială (eNOS) și crește considerabil nivelul celei inductibile (iNOS), pe când izoforma neuronală rămâne neschimbată, fapt ce sugerează o participare diferită a lor în patogeneza maladiei. Într-un studiu recent, atât administrarea L-argininei, cât și tratamentul cu inhibitorul NOS au contribuit la diminuarea fibrozei la animalele supuse intoxicației cronice cu  $\text{CCl}_4$ . Totuși, s-a constatat că aplicarea L-argininei a fost mai eficientă în aplanarea formării de colagen, reducerea expresiei iNOS, activității factorului nuclear kappa-B (NF-kB) și a activatorului proteinei-1 (AP-1).

O altă explicație a reducerii nivelului amoniacului și a celorlalți derivați toxici de azot din organism ar fi că L-arginina pe calea arginazelor se transformă în L-ornitină și uree cu preluarea unei noi molecule de amoniac (15). Recent s-a constatat, că în fragmentele de ficat prelevate de la pacienții cu ciroză hepatică scade semnificativ expresia și activitatea arginazei-I (izoforma hepatică, indispensabilă ureogenezei), care corelează direct cu stadiul clinic al maladiei. Pe de altă parte, crește compensator expresia și activitatea arginazei-II (izoforma extrahepatică, implicată în reglarea concentrațiilor intracelulare arginină/ornitină). Se presupune, că reducerea arginazei-I este responsabilă de diminuarea concentrației plasmatice de arginină, iar inducția arginazei-II poate fi mai mult importantă în reglarea sintezei NO și a altor mecanisme implicate în patogeneza cirozei hepatice (16).

Spironolactona blochează competitiv cuplarea aldosteronului cu receptorul său citoplasmatic în porțiunea distală a nefronului, scade reabsorbția ionilor de sodiu și manifestă acțiune economisitoare de potasiu. Este stabilită contribuția benefică a spironolactonei în tratamentul ascitei din ciroza hepatică. Indicarea spironolactonei se face în concordanță cu dinamica masei corporale. În experimentele noastre nu s-au atestat modificări considerabile a greutății corporale la animalele intacte tratate cu Neamon-hepa. Totodată, o contribuție în menținerea greutății corporale posibil a fost asigurată de proprietățile metabolice ale argininei (17, 18).

Preparatul BioR posedă un spectru larg de acțiune: citoprotector, regenerant, hepatoprotector, antiinflamator, hipolipemiant, imunomodulator, antiviral. Manifestă acțiune antioxidantă și de stabilizare a membranelor celulare și lizozomale prin normalizarea metabolismului glutatiunii și menținerea la un nivel optim a echilibrului dintre sistemele de oxidare peroxidică a lipidelor și cel antioxi-



dant. Într-un studiu recent a fost investigată eficacitatea remediei BioR în tratamentul encefalopatiei hepatice de gradul II în ciroza hepatică virală C. Administrarea BioR-ului a contribuit la ameliorarea semnificativă a tabloului clinic: dispariția tremorului, accelerarea gândirii, dispariția apatiei și bulemiei, restabilirea ritmicității somnului. S-a atestat o îmbunătățire evidentă a nivelului aminoacizilor investigați, inclusiv a componentelor ciclului ornitinic. BioR-ul a contribuit la ameliorarea testelor biochimice și a traseului ECG (12, 19).

Produsul medicamentos combinat autohton Neamon-hepa capsule a demonstrat efect hepatoprotector pronunțat asupra șoarecilor tratați cu  $\text{CCl}_4$ . Administrarea remediei Neamon-Hepa a redus semnificativ declinul masei corporale, a diminuat substanțial hepatomegalia și a augmentat starea funcțională a ficatului exprimată prin reducerea bilirubinei totale, alaninaminotransferazei, aspartataminotransferazei, fosfatazei alcaline, lactatdehidrogenazei și colesterolului seric (20).

Tetraclorura de carbon micșorează activitatea superoxidismutazei (SOD), catalazei, glutatinoxidazei cu 40-60% și crește reactivitatea acidului tiobarbituric de 3 ori. S-a constatat că preparatul medicamentos studiat preîntâmpină modificările acestor indici pe fondal de intoxicație prin sporirea activității SOD, catalazei, glutatinoxidazei și micșorează reactivitatea acidului tiobarbituric. Astfel, s-a determinat efect antioxidant la administrarea preparatului propus care poate preveni stările extremale ale organismului (21).

### **Concluzii:**

1. Cercetările desfășurate demonstrează selectarea formei farmaceutice adecvate și procedeele farmacotehnologice și de standardizare corecte.

2. În urma acestor cercetări a fost elaborată documentația tehnică de normare necesară care a permis perfectarea dosarului de autorizare pentru produsul Neamon-hepa.

3. Experiențele preclinice au evidențiat faptul că în cadrul tratamentului preparatul Neamon-hepa contracarează intensitatea citolizei, reduce componentul inflamator, ameliorează metabolismul lipidic și circulația intrahepatică a bilei la animale care au suportat intoxicație cronică cu  $\text{CCl}_4$ .

4. Datele obținute în studiul clinic indică că în tratamentul hepatitelor cronice de origine virală B, C și D și în tratamentul cirozei hepatice de etiologie virală B și D stadiul Child-Pugh A este indicat preparatul medicamentos Neamon-hepa, caracterizat prin proprietatea sa de hepatoprotecție, evidențiată prin ameliorarea capacității funcționale hepatice (îmbunătățirea indicilor citolitici), precum și reducerea nivelului de hipertensiune portală.

5. Rezultatele administrării preparatului medicamentos combinat Neamon-hepa cu terapia standard este superioară administrării numai a tratamentului de bază. Acest fapt este benefic atât din punct de vedere clinic (doze mai mici și numărul redus de substanțe medicamentoase administrate, lipsa efectelor adverse, efect sinergic al substanțelor active) cât și economic.

*La etapa actuală preparatul Neamon-hepa este în stadiul perfectării dosarului de autorizare al produsului medicamentos.*

### **Bibliografie:**

1. Spînu C, Iarvoiu P, Vrâncănu-Beneș AM, ș.a. Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova. Akademos. 2009;1(12):76-80.
2. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. Sub redacția V-T. Dumbrava, Chișinău, 2005, 334 p.
3. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut. 2006 Oct;55 Suppl 6:vi1-12.
4. Parii B., Valica V., Rusnac L., Parii S. Some directions of pharmaceutical industry development in Republic of Moldova. Curierul medical. Nr 1.-2009. P.61-66.
5. B.Parii, M.Todiraș, S.Parii, L.Rusnac, P.Golovin, V.Valica. Efectele protectoare ale remediei autohton Neamon-Hepa în hepatita indusă cu tetraclorură de carbon. În: Curierul Medical. Chișinău, 2010, nr. 2, p.31-35.
6. M.Todiraș, V.Rudic, S.Parii, V.Gudumac, L.Rusnac, P.Golovin, T.Chiriac, V.Valica. Neamon-Hepa on Carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity: Antioxidant properties. În: Curierul Medical. Chișinău, 2010, nr. 4, p.3-6.
7. V.T. Dumbrava, V.Pântea, V.Valica, S.Parii, E.Berliba, V.Cebotarescu, A.Țurcanu, P.Golovin. Evaluarea eficacității preparatului medicamentos Neamon-hepa în tratamentul hepatitelor virale cronice și a cirozei hepatice. În: Revista Farmaceutică a Moldovei. Chișinău, 2011, nr. 1-4, p.27-31.
8. Runyon B. A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology 2004;39:841-56.
9. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2006, 1157 p
10. Tajiri K, Miyakawa H, Izumi N, et al. Systemic hypotension and diuresis by L-arginine in cirrhotic patients with ascites: role of nitric oxide. Hepatology. 1995;22(5):1430-5.
11. Kakumitsu S, Shijo H, Yokoyama M, et al. Effects of L-arginine on the systemic, mesenteric, and hepatic circulation in patients with cirrhosis. Hepatology. 1998;27(2):377-82.
12. Rudic V. Bio R: Studii biomedicale si clinice. Chisinau.2007. 375 p.
13. Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. J Hepatol 2003;39:187-92.

14. Wei CL, Khoo HE, Lee KH, Hon WM. Differential expression and localization of nitric oxide synthases in cirrhotic livers of bile duct-ligated rats. *Nitric Oxide*. 2002; 7(2): 91-102.
  10. Vissers YL, Debats IB, Luiking YC, et al. Pros and cons of L-arginine supplementation in disease. *Nutr Res Rev*. 2004;17(2): 193-210.
  11. Tajiri K, Miyakawa H, Izumi N, et al. Systemic hypotension and diuresis by L-arginine in cirrhotic patients with ascites: role of nitric oxide. *Hepatology*. 1995; 22(5): 1430-5.
  12. Kakumitsu S, Shijo H, Yokoyama M, et al. Effects of L-arginine on the systemic, mesenteric, and hepatic circulation in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1998; 27(2): 377-82.
  13. Magni P, Motta M. Aldosterone receptor antagonists: biology and novel therapeutic applications. *Curr Hypertens Rep*. 2005;7(3): 206-11.
  14. Bulimaga V., Rudic V., Efremova N., Djur S., Elenciuc D., Dencicov L., Lozan V. The utilization of some coordination compounds of V(IV) and CO(III) as regulators of the content of bioactive substances with antioxidant properties at *Spirulina platensis*. *The Annals of the University of Oradea*. 2011, Tom. XVIII, Issue: 1, pp. 59-65
  15. Nishida K, Ohta Y, Ishiguro I. Gamma-glutamylcysteinylethyl ester attenuates progression of carbon tetrachloride induced acute liver injury in mice. *Toxicology* 1998; 126: 55-63.
  16. Cabré M, Camps J, Paternáin JL, et al. Time-course of changes in hepatic lipid peroxidation and glutathione metabolism in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000; 27(9): 694-9.
-

## PRO- AND ANTI- INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS ON THERAPY WITH BIOR

### *Citochinele pro- și antiinflamatoare la pacienți cu hepatitele cronice virale la tratament cu BioR.*

Adela Turcanu, Vlada Dumbrava, Lucia Andries, V. Rudic

State Medicine and Pharmaceutics University "Nicolae Testemitanu", Chisinau, Republic of Moldova

#### Summary

**Introduction:** T-cell immunoregulatory cytokines influence the persistence of hepatitis C and B virus (HCV, HBV) chronic infection and the extent of liver damage. Th1 cytokines positively correlate with hepatic inflammation in HBV and HCV chronic infection. The pro-inflammatory cytokines are involved in viral clearance and in metabolic and viral hepatic diseases, respectively. **The aim** of this study is to evaluate the biochemical, haematological parameters and profile of Th1/Th2 cytokines in HCV and HBV hepatitis before and after treatment with BioR. **Methods:** The study included 42 patients with chronic viral hepatitis. Following the aim the establishment of the viral hepatitis aetiology it was decided to define the markers of the viral hepatitis, the antibodies antiHCV total, antiHCV IgM, HbsAg, antiHBs, antiHBcor total and IgM, as well as to identify the alcohol consumption through use of different questionnaires. Along with the evaluation of the liver status also the abdominal ecography and the hepatic gamma-scintigraphy or scanning of the liver has been performed. The immunoenzymatic assay has been used to study the interleukins 1, 10 and TNF-alpha. Patients included in the study have been administered the injection solution of BioR, 1.0 ml intramuscular, daily, during 10 days. **Results:** Our study has indicated that BioR causes a number of haematological actions in case of patients with HCV. Thus, patients with HCV show a real amelioration of haemoglobin ( $p < 0.05$ ), and of lymphocyte levels ( $p < 0.05$ ) compared to patients with HBV. In result of the application of a therapy with BioR an evident diminution of cytolysis (ALT, AST) takes place both in patients with HBV ( $p < 0.05$ ) and in the ones with HCV ( $p < 0.05$ ). This indicates the fact that BioR plays the role of a hepatic protector. It has been also proven that BioR reduces gamma GTP in patients with HCV ( $p < 0.05$ ) compared to patients with HBV ( $p > 0.05$ ), indicating to the occurrence of a disintoxication. This study has shown that a treatment with BioR brings about the stimulation of production of IL 10, TNF alpha in patients with HCV and HBV. We consider this action a key mechanism of this preparate with antiviral effect, and we recommend it for treatment of persons with viral hepatitis. **Conclusions:** This study indicates that the use of the BioR preparate in chronic viral B and C hepatitis is justified, given the fact that it acts as a hepatic protector, causes haematological regulation and has the disintoxication and immune-modulation effects.

**Actuality.** Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines influences the immunopathogenesis of viral B and C hepatitis. A number of studies indicate that the plasmatic concentration of IL 1 varies in case of viral hepatitis it getting involved into the viral clearance. For example, in the study of Haizhen Zhu and Chen Liu (Florida, 2003) the IL-1 is shown to have a role in the effective inhibition of VHC through the inhibition of the VHC subgenomic replication and reduction of the viral protein expression. These authors suggest the idea that IL 1 has a direct antiviral effect. IL -1 has a similar effect to IL -4 in case of acceleration of the B -lymphocytes proliferation and production of antibodies. It induces production of proteins by hepatocytes in an acute inflammatory phase and influences SNC, favouring somnolence and anorexia. It increases creation of E2 prostaglandin and A2 phospholipase, which might lead to fever development. It contributes to the increase of other cytokines production, such as IL-6, IL-8, gamma-IFN and TNF. The suppressor factor IL10 is produced mainly by the T- lymphocyte helper type 2. In causes inhibition of the T-helper type 1 function and the monocytes, reducing production of immunocytokines (gamma IFN, IL-1, IL-8, TNF). It increases proliferation of B-lymphocytes and tissue basophiles. Thus, IL- 10 is one of

the most important cytokines with a regulatory function, the action of which causes inhibition of the T-lymphocytary type 1 cellular response and stimulates the humoral response (T- lymphocytes type 2). It is an anti-inflammatory cytokine. The Th1\Th2 disbalance plays an active role in the immunopathogenesis of chronic hepatitis. Studies carried out in this area indicate that the response of cytotoxic T lymphocytes is rather heterogenic in patients with chronic hepatitis. In about 30 - 46% cases of chronic viral hepatitis the obtained response was evident. The response of cytotoxic T lymphocytes varies from person to person and is limited by the HLA spectrum, thus determining the viral epitopes presented in the immune system.

TNF - alpha is produced by different cells: monocytes, macrophages, B- and T-lymphocyte. This is a pro inflammatory cytokine. It is characterised by rather varied effects, which depend, to a great extent, on its concentration. In small concentrations the TNF-alpha increases synthesis of adhesion molecules on the endothelial cells, thus allowing the neutrophils to adhere to the blood vessels at sites of inflammation.

Among other effects are the activation of the respiratory system in neutrophils, stimulation of potential killer cells via phagocytosis, increase of lymphokines caused by

T-lymphocytes and stimulation of maturation of B-lymphocytes. In high concentrations TNF-alpha acts as a mediator able to favour the appearance of the septic juice induced by endotoxins. In high concentrations the TNF-alpha is also called cachexia, given its property to inhibit the lipoprotein lipase of the adipose tissue and consequently to decrease the use of fat acids, thing that can induce development of cachexia. The TNF-alpha favours cell necrosis of certain tumours as a result of development of intravascular thrombosis in the tumour tissue region. It also stimulates the production of IL1 and IL-6 and the expression of the class 1 MCH molecules.

We decided to study the level of these cytokines in patients with HCVC and HCVB and also to assess the dynamics of their concentration following the treatment with BioR. This is a preparate already known in our country for its hepatic protection, anti oxidant and immunomodulation effects.

**Goal of the study:** investigation of the haematological, biochemical parameters and of the cytokine profile of patients suffering from chronic hepatic diseases, before and after the treatment with BioR, and of the cytokine profile of patients suffering from chronic hepatic diseases.

**Objectives of the study:**

1. assessment of the haematological indices of patients suffering from chronic hepatic diseases, before and after the treatment with BioR;
2. determination of the biochemical parameters (cytolysis, cholestasis and hepatopriv syndromes) in patients suffering from chronic hepatic diseases, before and after the treatment with BioR;
3. evaluation of the interleukin pro- (IL-1) and anti- (IL-10) inflammatory profiles and of the TNF alpha values of patients suffering from chronic hepatic diseases, before and after the treatment with BioR;

**Materials and methods.** The study included 42 de patients with chronic viral hepatitis. Following the aim the establishment of the viral hepatitis aetiology the markers of the viral hepatitis, the anti HCV antibodies, HBsAg, anti HBs, anti HBcor total were defined, and the alcohol consumption through use of different questionnaires was identified. Apart from the evaluation of the liver status, the abdominal ecography and the hepatic gamma-scintigraphy or scanning of the liver with Th has been also performed. In order to highlight the accompanying pathology and the complications of the hepatic disease, the esophagogastrosocopy, irigosocopy, duodenal evaluation with insemination of the bile investigations have been additionally carried out. The immunoenzymatic assay has been used to study the interleukins 1, 10 and TNF-Alpha.

Patients included in the study have been administered (at the recommendation of the expert) the treatment with BioR in its injection solution, 1.0 ml, intramuscular, daily, during 10 days. BioR is a hepatoprotective agent, obtained via original targeted synthesis technologies of successive extraction from the cyanophilous algae biomass – Spir-

ulina platensis (Nordst) Geitl. BioR contains a large range of free amino acids, saturated and unsaturated fatty acids, polyzaharidies, all liposoluble and hydrosoluble vitamins and microelements.

**Obtained results.** The clinical and paraclinical investigations have indicated that 20 patients were VHB infected and 22 patients were VHC infected. The average age of patients was  $37 \pm 3.2$  years old and women prevailed as gender (58%). Investigated patients originate from different settlements of the Republic of Moldova where 71.4 % (30) patients come from the rural area and 28.9% (12) – from the urban area. Analysis of the length of the malady showed that 76.1% (32) patients suffer of this disease more than 5 years. The anamnestic investigation made possible the elucidation of a number of aspects dealing with the origin of this affection. Thus, 23.8% (10) of patients have mentioned the fact that they suffered an acute hepatitis, 23.8% (10) of patients had haemotransfusions, 21.4% (9) supported surgery interventions and 11.9% (5) had tattoo or piercing. Depending on the infection phase, patients with the chronic viral B hepatitis have been placed into two categories: 57.8 (11) patients were in the replication phase and 42.2% (8) were patients in the integrative phase of the infection. 81.3% (18) patients with chronic C viral hepatitis fall into the reactivation category, while 18.7% (4) fall into the latent phase. Depending on the degree of activation of the pathologic hepatic process it was stated that 61.8% (26) patients had minimal activation.

Evaluation of the clinical picture has indicated the presence of a diversity of symptoms. Nevertheless, forms with short clinic predominated. Table 1 shows basic symptoms of investigated patients.

**Table 1. Characteristics of the patient clinic with chronic hepatitis included in the study**

	HBV (n=20)	HCV (n=22)
dolor symptom	13 (68.4%)	12 (54.5%)
astenic symptom	15 (78.9%)	18 (81.8%)
dyspeptic symptom	11 (57.8%)	17 (77.2%)
icteric symptom	3 (15.7%)	4 (18.1%)
arthralgia	8 (42.10%)	11 (50%)
cutaneous pruritus	4 (21.05%)	4 (18.1%)
subfebrility	3 (15.7%)	4 (18.1%)
hepatomegaly	11 (57.8%)	16 (72.7%)
splenomegaly	6 (31.5%)	9 (40.9%)

The investigated patients (n=42) have been administered BioR, 1.0 ml intramuscular, daily, during 10 days. Out of them, 10 days later, 32 patients have been subjected to a repeated control. In case of patients consulted for the second time the evolution of the clinic showed a decrease of the intensity of the asthenoneurotic and dyspeptic syndromes and a reduction of the cutaneous pruritus. In spite of the fact that there was no evident improvement of the clinical symptomatology, the reason being the short treat-

ment period, nevertheless a trend of improvement has been observed.

No substantial deviations of the haematological parameters from the accepted limits have been identified in case of patients with HBV (16), while in case of patients with HCV (16) an evident anaemic symptom has been recorded. Persons with chronic C hepatitis have shown a moderate lymphopenia versus admitted limits and versus patients with HBV. Administration of BioR implies certain modifications of the evolution of these indicators. Thus, there is practically no modification of the investigated haematological parameters in patients with HBV, compared to a significant amelioration of both Hb ( $p < 0.05$ ) and lymphocytes ( $p < 0.05$ ) in persons with HCV. Consequently, agent BioR acts as an evident haematological modulator.

The biochemical analysis carried out within this study has shown the presence of cytolysis syndrome of different degrees in both patients with HBV and with HCV. 25% of patients have registered a moderate cytolysis, out of which 62.5% are patients with HCV. Nevertheless, 31.2% of patients with chronic hepatitis tolerate the malady with normal transaminases.

Initially, ALT (mmol/l) in HCVC constituted  $90.26 \pm 6.17$  and AST  $69.6 \pm 6.44$  (mmol/l), compared to  $66.4 \pm 4.33$  and AST  $54.5 \pm 4.22$  after the BioR therapy, while in HVB before the therapy ALT  $82.6 \pm 11.11$  and AST  $63.2 \pm 3.46$  have been registered, and after the therapy – ALT  $59.3 \pm 4.61$  and AST  $52.22 \pm 2.9$ , this indicating the fact that the agent has been included into the hepatocytary recovery processes.

Statistically veridical results have been obtained after the administration of the BioR agent, these including the evident reduction of cytolysis (ALT, AST) both in patients with HBV ( $p < 0.05$ ) and in the ones with HCV ( $p < 0.05$ ). Nevertheless, the value of these transaminases continues to remain high compared to the value registered in case of healthy persons, thing suggesting that the duration of the treatment might be too short.

It is interesting to mention that the investigation of the cholestatic syndrome has revealed the presence of a high level of gGTP in patients with HCV (2.5 times bigger than the normal level, in the average) versus patients with HBV (1.2 times more). Under the influence of the BioR therapy the level of gGTP has suffered a veridical decrease in patients with HCV ( $p < 0.05$ ) versus patients with HBV ( $p > 0.05$ ). Also the level of the cholesterol has undergone a veridical statistic regression in both groups of patients.

Trustworthy data have also been obtained with respect to the dynamics of the hepatopriv syndrome in patients with chronic B and C viral hepatitis subjected to a therapy with BioR. Thus, treatment with BioR has caused a veridical increase of albumin in both patients with HBV ( $p < 0.05$ ) and in patients with HCV ( $p < 0.05$ ).

The interrelation between the IL1 pro- inflammatory cytokines with the IL10 anti- inflammatory cytokines has also been investigated in this study. We think that the cytokine disbalance has a key role in the progress of the chronic hepatitis. Assessment of their concentration in the

blood of patients with chronic hepatitis indirectly offers information about the functional activity of different types of immunocompetent cells, severity of the inflammation process and the latter's transfer to a systemic level process. It also constitutes a forecast of the affection.

**Table 2. Levels of IL1, IL10, TNF alpha in patients with HBV, HCV before and after the BioR therapy**

	M		m		P
	initial	after therapy	Initial	After therapy	
IL1	0.53	0.57	0.128	0.139	$p > 0.05$ , $t = 0.2116$
IL10	7.23	9.03	1.008	1.29	$p > 0.05$ , $t = 1.0994$
TNF alpha	11.08	14.72	0.64	1.29	$p < 0.05$ , $t = 2.5277$

The following events have been observed in this study: a significantly reduced level of IL-1 in patients with HCVB, versus patients with HCVC, in conditions of a smaller IL-10 concentration in HCVC, versus HCVB. This phenomenon suggests the idea that in case of HCVB the ante- inflammatory processes predominate, while in HCVC predominates the pro- inflammatory process. Following the completion of the recommended therapeutic scheme, levels of interleukins have been investigated, which has highlighted an increase of IL-1, non veridical in the two groups, and a veridical increase of IL-10 in both HCVB and HCVC.

This result invokes the idea that BioR contributes to the regression of the inflammatory process, stimulating the concentration of the ante- inflammatory cytokines, in our case of IL-10.

Assessment of the TNF alpha level in patients included in our study has indicated that the initial level of this cytokine falls in the same limits with the ones in patients with HCVB and HCVC. Following the administration of the BioR therapeutic scheme, a similar increase of the TNF alpha concentration has been identified in the two groups of patients.

**Discussions:** Studies in this area indicate the occurrence of a reduction of the T helpers' concentration in blood in case of C hepatitis, followed by a decrease of IL-1 and IL-2 levels. IL-1 is shown to have an important function in the regulation of the hepatic mechanism and it can also be responsible for the modifications of the protein synthesis, especially synthesis of albumin. Also, IL-1 contributes to an increased synthesis of alpha 2-macroglobuline, an important factor in the evolution of the hepatic fibrosis. In viral hepatitis the Kupfer cells get involved into the IL-1 synthesis and secretion, via which they influence the hepatic regeneration. Along with the increase of the serum viral load, also an increase of IL-10 is registered in persons with VHC, it acting as an important inhibitor of IFN alpha (consequently decreasing the IFN alpha level, thing also identified in our study).

Recent investigations demonstrate that AgHBcor and AgHBe stimulate the secretion of IL 10 by T cells and monocytes. Excessive production of IL-10 can modulate the antiviral response in HBV infection, contributing to the establishment of a protection against severe injuries and viral persistence. At the same time the HbeAg also represents a promoter of the IL-1 secretion by stimulating the IL-1RacP (receptor accessory for the IL-1 protein).

It is necessary to mention that multiple hepatological studies highlight the role of IL-10 in the suppression of the hepatic fibrosis, diminishing, in such a way, the activity of macrophages in their capacity of antigen-presenting and cytokine-producing cell. An opinion has been put forward, according to which the malady length is smaller in patients with HCVC and HCVB, in case of which increased levels of IL-1 and IFN gamma, and reduced levels of IL-10 have been registered. Under the influence of VHC and VHB, along with the process development in the hepatic tissue, the IL-1 level undergoes a gradual decrease and immunodeficiency arises, while the IFN gamma and IL-10 show an increase. Investigation of the level of cytokines in patients included in our study has also included assessment of the TNF alpha, which is a trigger of the antiviral response development in B and C viral hepatitis and which correlates with the inflammation progress at the serum level of the TNF alpha. Assessment of the TNF alpha in patients included in our study has indicated that the initial level of this cytokine falls into the same limits with the ones registered in patients with HCV and HBV. The *in vivo* and *in vitro* investigations denote that TNF alpha inhibits the VHB replication via the acceleration of the VHB mRNA degradation mechanism. Additionally, AgHBcor is sensible to TNF alpha, IFN gamma, IFN alpha. Abbas Z et al. in their study in 2005 specify that in chronic C hepatitis high levels of cytokines are registered: IL-2, TNF alpha, IFN alpha. In his turn Mamaev C.N. (Russia, 2006) indicates to a high concentration of TNF alpha and IL-4 in patients with chronic hepatitis, compared to persons from the control group. Also in this study a veridical correlation between TNF alpha and IL-4 with ALT, AST and with the hepatic morphological characteristics (histologic activity index) has been stated. In his research Tokmalev A.K. (Russia,

2006) indicates high levels of TNF and IL2 in patients with chronic C hepatitis (91 persons), which diminish after an antiviral therapy with interferon.

In our case, a similar increase of TNF alpha concentration took place in the two groups of patients following the administration of the therapeutic therapy with BioR.

Consequently, stimulation of the IL-10 TNF alpha production possibly represents one of the key mechanisms of the antiviral activity of BioR. This gives us grounds to recommend it to persons with viral hepatitis. According to our data BioR gets involved into the immune mechanisms at the basis of the B and C chronic hepatitis evolution and causes a modulation of pro- and ante- inflammatory cytokines, regulating in such a way their secretion by the Th1 and Th2 lymphocytes, monocytes.

#### Conclusions:

1. efficiency of the BioR prepare is proved by the amelioration of the haematological picture (increase of Hb, lymphocytes) in patients with chronic C hepatitis;
2. the BioR prepare is recommended for the therapeutic administration to patients with viral chronic B and C hepatitis, characterised both by increased and by normal transaminases;
3. amelioration of the hepatic synthesis, expressed by an increase of the albumin level, speaks in favour of use of the BioR prepare in the HBV and HCV treatment;
4. a visible diminution of the cholestasis syndrome takes place in patients with HBV and HCV that have been subjected to the therapy with the BioR prepare;
5. increase of the level of pro-inflammatory cytokines (IL-1, TNF alpha) in patients with HBV and HCV that have been subjected to the therapy with the BioR prepare, indicates to an immunoregulatory activity of this prepare;
6. there is an increase of the anti-inflammatory cytokines (IL-10) under the action of the BioR prepare in patients with HBV and HCV, fact which indicated to the immunomodulation effect of the antiviral response;

#### References

1. Abbas Z, Moatter T, Hussainy A, Jafri W: Effect of cytokine gene polymorphism on histological activity index, viral load and response to treatment in patients with chronic hepatitis c genotype 3. *World J Gastroenterol* 2005; 11(42): 6656- 6661.
2. Tilg H, Kaser A, Moschen AR: How to modulate inflammatory cytokines in liver disease. *Liver Int.* 2006; 26(9):1029-39.
3. Kusumoto K, Uto H, Hayashi K, et al. Interleukin-10 or tumour necrosis factor-alpha polymorphisms and the natural course of hepatitis C virus infection in a hyperendemic area of Japan. *Cytokine* 2006; 34(1-2):24-31.
4. Hyodo N, Tajimi M, Ugajin T et al. Frequencies of interferon-g and interleukin-10 secreting cells in peripheral blood mononuclear cells and liver infiltrating lymphocytes in chronic hepatitis B virus infection. *Hepato Res* 2003; 27:109-16.
5. Nelson DR, Lauwers GY, Lau JY, et al. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon non responders. *Gastroenterology*. 2000; 118:655-660.
6. Haizhen Zhu and Chen Liu Interleukin-1 Inhibits Hepatitis C Virus Subgenomic RNA Replication by Activation of Extracellular Regulated Kinase Pathway *Journal of Virology*, May 2003, Vol. 77, No. 9, p. 5493-5498

## FERZYM PLUS ÎN TRATAMENTUL BOLILOR DIAREICE ACUTE

### *Ferzym Plus in the treatment of acute diarrheal diseases*

V. Pântea<sup>1</sup>, Paulina Jîmbei, Lilia Cojuhari<sup>1</sup>, Olga Crețu<sup>2</sup>, V. Deatișin<sup>2</sup>, Gh. Placintă<sup>1</sup>,  
V. Ceboțarescu<sup>1</sup>, P. Paveliuc<sup>1</sup>, Olga Chirița<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Catedra Boli infecțioase FECME, IP Universitatea de Stată de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

<sup>2</sup> IMSP SCBI "Toma Ciorbă"

#### Summary

This article presents the evaluation of the efficacy of Italian drug Ferzym Plus in the treatment of acute diarrheal diseases. In the study there were 30 patients in the experimental group and 20 patients in the control group. Patients in both groups indicated they were treatment pathogenic, antibacterial and symptomatic, patients in the experimental group was given them Ferzym plus 1 caps. 3 t.d. before meals for 5 days. It has been demonstrated that patients in the experimental group improved clinical symptoms until their disappearance in 2.9 days, opposite the control group, normalization of intestinal flora was found in 80% in the experimental group and 50% in the control group; intestinal dismicrobism degree I in experimental group was found in only 4 (13.3%) patients and in the control group 8 (40%).

**Cheewords:** Ferzym plus, acute diarrheal diseases, intestinal dismicrobism.

#### Rezumat

În acest articol se prezintă evaluarea eficacității preparatului italian Ferzym Plus în tratamentul bolilor diareice acute. În studiu s-au aflat 30 pacienți în lotul experimental și 20 pacienți în lotul martor. Pacienților din ambele loturi le-a fost indicat tratament patogenic, antibacterian și simptomatic, pacienților din lotul experimental le-a fost administrat ferzym plus 1 capsulă de 3 ori/zi înainte de mese timp de 5 zile. S-a demonstrat că la pacienții din lotul experimental simptomele clinice s-au ameliorat până la dispariția lor clinică în 2,9 zile, vizavi de lotul martor; normalizarea florei intestinale a fost constatată în 80% în lotul experimental și în 50% din lotul martor; dismicrobismul intestinal de gradul I a fost depistat în lotul experimental numai la 4 (13,3%) pacienți, iar în lotul martor la 8 (40%).

**Cuvinte chee:** Ferzym plus, boli diareice acute, dismicrobism intestinal.

**Actualitate.** Bolile diareice acute prezintă o problemă majoră de sănătatea publică. Datele raportate de OMS aprecia la moment dat că se înregistrează zilnic peste 400 milioane de cazuri noi de boli diareice acute. La nivel de OMS a fost elaborat un complex de combatere ce sprijină pe planurile naționale, se prevăd reglementări stricte în direcția măsuri concrete de profilaxie, diagnostic și de tratament. Organismul uman și mediul ambiant prezintă un sistem ecologic în care un rol important revine microorganismelor-simbionții organismului uman. Macroorganismul și outoflora sa în condiții normale se află în stare în echilibru dinamic, care sa creat și stabilit în decursul evoluției. Rolul microflorei indigene a intestinului este indispensabil în restabilirea echilibrului vitaminic și enzimatic, în formarea rezistenței nespecifice și într-un șir de alte funcții nu mai puțin importante precum ce atrofică, energetică, de stimularea a peristaltismului intestinal. În bolile diareice acute are loc o dereglare a echilibrului dinamic în calitatea și cantitatea autoflorei normale intestinale cu consecințe patologice, care pot fi locale și generalizate. Tratamentul acestor dereglări patologice prezintă încă o piatră de încercare. Există o mare vareitate de preparate biologice utilizate pentru refacerea sau echilibrarea florei intestinale, dar indicarea unui sau altui preparat, trebuie să se bazeze pe o decizie echilibrată și clinic argumentată. Din totalitatea remediilor biologice cele mai reprezenta-

tive sunt: probioticile, prebioticile și simbioticile (conțin probiotice și prebiotice). Considerînd facilitățile oferite de preparatele simbeotoce pentru corecția stutului microbocentric în contextul Bolilor diareice acute am selectat preparatul Ferzym Plus, care conține atât bifidumbacterii cît și lactobacterii plus un șir de vitamine indispensabile organismului ( B1, B2,B6, B12, acid folic, acid pantotenic).

**Scopul:** Evaluarea eficacității tratamentului cu Ferzym plus în boli diareice acute.

*Ferzym plus* se prezintă în capsule care conțin 7 miliarde de bacterii lactice ( 3 tulpini se), fibre vegetale specifice (FOSce), lapțișor de matcă proaspăt și papua fermentată.

**Materiale:** În studiu s-au aflat 50 pacienții cu boli diareice acute: 30 pacienți lotul experimental și 20 pacienți lotul martor. În lotul experimental au fost: 23 femei (90%) și 7 bărbați (10%). Vîrsta medie 37,03 ± 3,21.

Diagnosticul de trimitere: Gastroenterocolită – 13 (43,4%), Enterocolită – 4 (13,3%), la consultație (diagnosticul nu a fost indicat – 4 (13,3%) ). Intocsație alimentară – 8 (26,7%), și Infecția enterovirală – 1 (3,3%). Diagnosticul în secția internare: Intocsația alimentară la 30 (100%).

Diagnosticul clinic: Intocsație alimentară -6 (20,0%), Salmoneloză determinată de *Salmonella enteritidis* -23 (76,7%), Shigehloză determinată de *Sh. Sonnei* -1(3,3%). În primele 2 zile s-au adresat și au fost spitalizați 24 (80%) pacienți, în a 3-4 zi 5 (16,7%), după a 5-a zi 1 pacient

Tabelul 1

	lotul experimental			lotul martor		
	absent	$P_1 + ES_1$	durata simptomelor	absent	$P_2 + ES_2$	durata simptomelor
febră	27	90,0±5,5	3,0	18	90,0±6,7	4,7
slabiciune generală	30	100±0,0	5,3	20	100±0,0	6,4
cefalee	10	33,3±5,5	1,5	8	40±10,9	2,5
dureri în abdomen	30	100±0,0	5,5	20	100±0,0	6,8
paliditate	11	26,7±8,1	3,2	6	30,0±10,2	4,5
greață	28	93,3±4,5	1,5	12	60,0±10,9	2,6
vomă	20	66,7±8,6	1,6	12	60,0±10,9	2,8
diaree	30	100±0,0	4,1	20	100±0,0	6,5

(3,3%). Din ancheta epidemiologică s-a constatat că au fost în contact cu bolnavi cu salmoneloză 11 (36,7%) pacienți, din focar – 12 (40%), pacientul cu shigeloză din focar. După forma de gravitate: forma moderată -28(93,3%), forma severă- 2(6,7%).

**Lotul martor:** femei – 18 (90%), bărbați - 2 (10%). Vârsta medie 35,0± 3,7%.

Diagnosticul de trimitere: : Gastroenterocolită – 12 (60%) pacienți, Enterocolită – 2 (10%), Intoxicație alimentară – 6 (30%).

Diagnosticul în secția internare: Intoxicația alimentară – 20 (100%).

Diagnosticul clinic: Intoxicație alimentară -4 (20%), Salmonela enteritidis -15 (75%), Shigeloză derminată de Sh. Sonnei -1 (5%). Pacienții au fost spitalizați în primele 2 zile de îmbolnavire. După forma de gravitate: moderată -18 (93,3%), severă – 2 (6,7%).

**Metode de cercetare:** Metode clinice: Pacienții au fost examenați clinic și laboratoric (recoltarea materiilor fecale, maselor vomitive, apelor de spălarea a stomacului pentru examenul coprologic bacteriologic și determinarea dismicrobismului intestinal, hemoleucograma, analiza sumară a urinei.

#### Rezultate și discuții:

Simptomatologia clinică – la pacienții aflați în studii cu boala diareică acută, lotul experimental și lotul martor este prezentă în tabelul 1.

Durata febrei în lotul experimental a fost în medie 3,0 zile, în cel martor 4,7; dureri în abdomen 5,5 și 6,8; greață 1,5 și 2,6 zile; vomă 1,6 și 2,8 zile; scaun diareic 5,1 și 6,5 zile.

Reeșind din tabelul 1 simptomatologia clinică în ambele loturi, a fost bogată caracteristică pentru o infecție intestinală acută – unde au fost prezente simptome ale sindromului de intoxicație generală și gastrointestinal. Debutul a fost acut cu febră, dureri în abdomen, greață, vomă, scaun diareic, slabiciunea generală, cefalee.cele mai frecvente simptome au fost în ambele loturi: slabiciunea generală (100%), dureri în abdomen (100%), diaree (100%), febră (90%).

Comparând durata simptomelor clinice în lotul experimental și cel martor concluzionăm că durata în primul lot a fost de 2,9 zile iar în lotul de martor – de 4,2 zile (  $P <$

0,01). Caracteristica dismicrobismului intestinal la pacienții aflați în studiu este prezentată în tabelul 2.

Caracteristica scaunului la pacienți aflați în studiu este prezentat în tabelul 2.

frecvența scaunului	lotul experimental		lotul martor	
	Nr.	%	Nr.	%
1-5 ori	16	53,4	12	60
6-10 ori	13	43,3	6	30
11	1	3,3	2	10
scaun apos	30	100	16	80
scaun sărac	0	0	4	20
scaun cu mucus și striuri de sânge	1	3,3	1	5
scaun cu mucus	21	70	10	50
tenesme	1	3,3	1	5
scaune false	1	3,3	1	50

Din tabelul 2 se constată că scaunul a fost apos la 30(100%) din lotul experimental, și la 16(80 %) din lotul martor; scaun cu mucus la 21(70%) și respectiv la 12 (50%).

Conform datelor din tabelul 3 microflora intestinală normală la început de tratament a fost depistată cu aceeași frecvență în ambele loturi în 20% din cazuri, respective la 6 și 4 pacienți din totalul de 50 pacienți aflați în studiu, din care se constată că într-o infecție intestinală acută este prezentă o dereglare a echilibrului microflorei normale intestinale și anume a dismicrobismului intestinal. Rezultatul comparative al indicilor dismicrobismului intestinal în lotul experimental care au fost tratați cu Ferzym plus și cel martor unde acest medicament nu a fost indicat ne demonstrează ca microflora intestinală în primul lot s-a normalizat în 80% din cazuri, iar în al doilea lot în 50%. Flora fermentativă subnormală s-a micșorat în ambele loturi, dar mai frecvent în lotul experimental. Dismicrobismul intestinal gr. II, subcompensat, care a fost constatat în ambele loturi 46,7% și 60% respective, după tratament nu au fost constatate. Dar s-a depistat dismicrobism intestinal de gr.I forma ușoară în lotul experimental la 4 pacienți (13,3%) și în lotul martor la 8 (40%), ceea ce ne indică că tratamentul



**Modificări în flora intestinală la pacienții aflați în studiu, lotul experimental și martor, pînă la tratament și după tratament cu Ferzym plus**

indicii	lotul experimental				lotul martor			
	pînă la tratament		după tratament		pînă la tratament		după tratament	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
microflora intestinală normală	6	20	24	80	4	20	10	50
flora intestinală absentă	4	13,3	-	-	-	-	-	-
flora fermentativă subnormă	5	16,7	2	6,7	4	20	2	10
dismicrobism intestinal gr.II subcompensat	14	46,7	-	-	12	60	-	-
gr.I formă ușoară	-	-	4	13,3	-	-	8	40
candida	1	3,3	-	-	-	-	-	-

cu Ferzym plus trebuie să fie indicat pe o durată de mai mult de 5 zile, iar procentul mare (40%) din lotul martor că acest medicament este necesar de a fi indicat din primele zile de boală a unei infecții intestinale acute, indiferent de etiologie.

**Tratament:** Pacienților din ambele loturi le-a fost indicat terapie de rehidratare, detoxifiere cu soluții poliionice și antibacterian. Pacienții din lotul experimental le-a fost administrat Ferzym plus 1 capsulă de 3 ori în zi înainte de mese timp de 5 zile.

Medicamentele indicate la pacienții aflați în studiu sînt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4

**Tratamentul patogen și pacienților aflați în studiu**

terapie	lotul experimental		lotul martor	
	Nr.	%	Nr.	%
rehidratare i-v	29	96,7	19	95
rehidratare orală	30	100	20	100
spas,olitice	19	63,3	20	100
analgezice	15	50	18	90
preparate	tratamentul		antimicrobian	
	N	%	N	%
enterofuril	3	10	6	30
furazolidon	1	3,3	2	10
amoxicilin	3	10	2	10
ceftriaxon	16	53,4	4	20
ciprofloxacina	7	23,3	6	30

Din tabelul 4 concluzionăm că rehidratare atât în perfuzie i-v cît și orală a fost indicată la toți pacienții aflați în studiu în ambele loturi. Tratamentul antimicrobian a fost indicat la toți pacienții din ambele loturi, cel mai frecvent în lotul experimental a fost indecat ceftriaxon -16(53,4%), și ciprofloxacina -7(23,3%); în lotul martor enterofuril -6(30%), ciprofloxacina -6(30%) și ceftriaxon -4 (20%).

**Toleranța tratamentului:** Reacții adverse nu au fost semnalate.

**Concluzii:** În rezultatul testării preparatului Ferzym plus capsule care conțin 7 miliarde de bacterii (3 tulpini selectate), fibre vegetale specific (FOScc), lăptișor de matcă proaspăt și papua fermentată a demonstrat:

Ameliorarea simptomatologiei clinice pînă la dispariția lor completă în lotul experimental în 2,9 zile, iar în lotul de control 4,2 zile.

Normalizarea scaunului în primele 3-4 zile de tratament în lotul experimental și în 6-8 în lotul martor.

Normalizarea florei intestinale în 80% în lotul experimental și în 50% în lotul martor.

Dismicrobismul intestinal de gradul 1 depistat în lotul experimental numai la 4 (13,3%) pacienți în lotul martor la 8 (40%).

Ferzym plus poate fi și recomandat în tratamentul bolilor diareice acute pentru profilaxia și tratamentul dismicrobismului intestinal din primele zile de boală.

**Bibliografie:**

- Galețchi Petru, Rusu Galina, Stasti Ecaterina, Galețchi Axentia, Ciocărla Iudmila. Dismicrobismul intestinal la copii. Ghid practic pentru medici pediatri, infecționisti, microbiologi, medici de familie, rezidenți, studenți. Chișinău, 2008, p.50.
- DSouza AL. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: metaanalysis. BMJ 2002;324:1361.
- Grajek W, Olejnik A, Sip A. Probiotics, rpebiotics and antioxidants as functional foods. Acta Biochimica Polonica 2005;52:665-671.
- Jahreis G, Vogelsang H, Kiessling G et al. Influence of probiotic sausage (lactobacillus paracasei) on blood lipids and immunological parameters of healthy volunteers. Food Res int 2002;35:133-8
- Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSK3, on gut transit and symptoms in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:895-904.

## OPȚIUNI TERAPEUTICE ÎN BOALA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

### *Therapeutic options for the alcoholic hepatic disease*

Elina Berliba

USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

#### Summary

Ursodeoxycholic Acid (UDCA) has been shown to have hepatoprotective effects in various liver diseases. This drug has also been found to be effective in patients with alcoholic hepatitis, improving hepatic disease significantly. The aim of this study was to evaluate clinical and biochemical efficiency of UDCA in treating patients with alcoholic liver disease. In patients with chronic hepatitis of alcoholic genesis it was found that complex treatment with UDCA has a benefic effect on the evolution of clinical syndromes, markers of cytolysis and cholestasis comparing with patients who haven't receive this medicine, that demonstrates the hepatoprotective and anticholestatic action of ursodeoxycholic acid.

#### Rezumat

Acidul ursodeoxicolic posedă acțiune hepatoprotectorie în leziunile hepatice de diferită genă, totodată având efect favorabil în tratamentul bolnavilor cu boală hepatică alcoolică, ameliorând semnificativ injuria hepatică. Obiectivul studiului este de a evalua eficacitatea clinică și biochimică a acidului ursodeoxicolic în tratamentul pacienților cu boală alcoolică a ficatului. La pacienții cu hepatită cronică de genă alcoolică s-a stabilit că tratamentul complex cu UDCA a exercitat un efect benefic în evoluția sindroamelor clinice, marcherilor de citoliză și colestată, ceea ce confirmă efectul hepatoprotector și antiolestatic al acidului ursodeoxicolic.

Alcoolul este al treilea cel mai semnificativ factor de risc care afectează sănătatea și duce la moartea prematură atât la nivel global cât și la nivelul Comunității Europene (OMS, 2011). Riscul absolut de deces cauzat de efectele nocive ale consumului de alcool crește odată cu cantitatea totală de alcool consumată pe parcursul vieții, frecvența consumului și cantitatea de alcool consumată per servire. Dintre afecțiunile somatice cauzate de intoxicația alcoolică cronică, pe primul plan se situează cele digestive, în principal hepatopatia și pancreatita alcoolică, dintre care ciroza se detasează clar, constituind, putem spune, prototipul efectului nefast al alcoolului asupra organismului. Multiple cercetări efectuate au atestat că există o corelație între consumul regulat de alcool și incidența bolilor hepatice. În Europa, alcoolul este considerat cea mai frecventă cauză a cirozei hepatice (50-70%). În contextul afecțiunilor hepatice, boala hepatică alcoolică, dacă ne referim la răspândirea și consecințele sale sociale, ocupă al doilea loc după afecțiunile de etiologie virală.

Tratamentul bolii hepatice alcoolice este complex, fiind modulat în funcție de stadiul și de forma de boală în care a fost inițiat. Strategia terapeutică este dificilă, deoarece este influențată pe de o parte de particularitățile individuale, care întâmpină dificultăți în apreciere, datele prezente la etapa actuală fiind incomplete și, pe de altă parte, de dificultatea de determinare a severității etapei curente a maladiei. Kuntz E. (2002) menționează că în toate variantele de tratament rămân numeroase incertitudini, rezultatele studiilor clinice fiind contraversate [4].

În calitate de tratament patogenetic al hepatopatiei alcoolice au fost propuse mai multe preparate: glucocorticoizii, infliximabul, pentoxiflina, acidul ursodeoxicolic, fosfolipidele esențiale, ademetionina, silimarina, propiltiouracilul etc. [18]. Majoritatea autorilor se pronunță în favoarea tratamentului patogenetic al formelor progresate de

boală, deoarece el permite nu numai regresarea leziunilor hepatice, dar și preîntâmpină cascada reacțiilor patologice cu risc vital pentru pacient [1,2,17]. Obiectivul tratamentului medicamentos este de a face să dispară sau să stopeze evoluția leziunilor anatomice create de alcool, avându-se în vedere implicarea mecanismului imun în progresiunea bolii, ca și tendințele extensive ale procesului de fibroză [9,20].

Definitorii în acest sens sunt studiile care propun utilizarea preparatelor acidului ursodeoxicolic (UDCA) în tratamentul hepatitei și al cirozei alcoolice [2,6,7,19]. Acidul ursodeoxicolic, prin efectele sale hepatoprotective și antiapoptotice, poate avea un efect benefic în evoluția și progresia bolii hepatice alcoolice. Eficacitatea acidului ursodeoxicolic (UDCA) în terapia leziunilor hepatice alcoolice a fost cercetată ultimele decenii. În prima comunicare făcută de Plevris J. și coaut. (1991), referitor la eficacitatea acidului ursodeoxicolic în tratamentul bolii alcoolice a ficatului, se menționează ameliorarea indicilor clinici și biochimici la pacienții cu ciroză hepatică alcoolică după tratamentul cu UDCA [14]. Doza nictimerală de UDCA a fost de 15 mg/kg masă corporală. Peste 2 săptămâni s-a observat reducerea semnificativă a nivelului de bilirubină și fosfatază alcalină la pacienții studiați.

UDCA constituie partea principală a pool-ului acizilor biliari ai urșilor, de unde provine și denumirea preparatului. A fost descoperit în 1902, iar peste 50 ani a fost sintetizat artificial. La om numai o cantitate foarte mică de UDCA (mai puțin de 4%) se găsește în componența acizilor biliari.

#### **Efectele caracteristice ale acidului ursodeoxicolic:**

*Acțiune directă citoprotectorie:* UDCA se include în stratul fosfolipidic al membranei celulare, ceea ce contribuie la stabilizarea membranei și majorarea rezistenței ei la factorii lezanți, inclusiv alcoolul;

**Efect antiapoptozic:** micșorând concentrația de Ca ionizat intracelular, preîntâmpină ieșirea citocromului C din mitocondrii, astfel, inhibă apoptoza hepatocitelor și colangiocitelor;

**Imunomodulator:** micșorează expresia moleculelor clasa HLA1 pe hepatocite și HLA2 pe colangiocite, ceea ce diminuează autoimunitatea lor; scade producția de citokine proinflamatorii (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa);

**Anticolectatic:** stimularea exocitozei prin activarea  $\alpha$ -proteinkinazei Ca-dependente micșorează concentrația acizilor biliari hidrofobi [];

**Hipocolesterinemie:** scade absorbția intestinală a colesterolului, reduce sinteza colesterolului în ficat și excreția lui în bilă;

**Efect litolic:** micșorează litogenitatea bilei ca urmare a formării cristalelor lichide cu moleculele de colesterol, preîntâmpină formarea și dizolvarea calculului de colesterol.

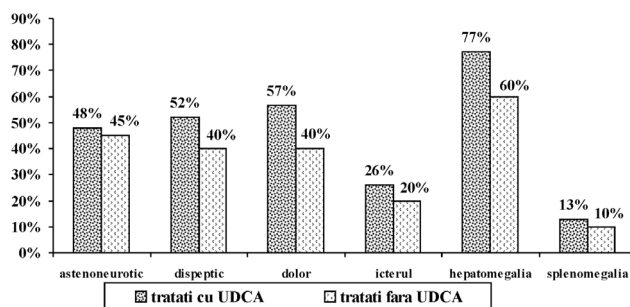
Multitudinea de efecte biochimice și imunologice ale acidului ursodeoxicolic justifică utilizarea lui în tratamentul ficatului alcoolic, ceea ce ne-a definit direcția cercetărilor pe care le-am efectuat.

**Obiectivul** studiului a fost evaluarea efectelor acidului ursodeoxicolic asupra parametrilor funcției hepatice și ecografii la pacienții cu boală alcoolică a ficatului.

**Material și metode:** Lotul de studiu a inclus 43 pacienți cu steatohepatită alcoolică. Pacienții cu steatohepatită alcoolică au fost repartizați în două grupuri în funcție de tratamentul administrat.

Terapia cu acid ursodeoxicolic în doză zilnică de 15 mg/kg/corp, administrat timp de o lună, a fost aplicată la 23 pacienți cu steatohepatită etilică (lotul II). Vârsta medie a acestor pacienți a constituit  $47,9 \pm 1,9$  ani. Persoanele de gen masculin au alcătuit majoritatea 69,2% (18). Grupul de comparație (lotul I) a fost constituit din 20 pacienți cu steatohepatită alcoolică, vârsta medie  $48,8 \pm 1,5$  ani. Pacienții asistați în acest grup au primit tratament tradițional cu vitamine, acid lipoic, fără preparatele acidului ursodeoxicolic.

**Rezultate:** Monitorizarea în dinamică s-a efectuat prin evaluări clinice și ale funcției hepatice. Terapia combinată cu acid ursodeoxicolic a influențat benefic, atât evoluția sindroamelor clinice, cât și a parametrilor biochimici la pacienții cu hepatită alcoolică. La bolnavii tratați cu UDCA s-a constatat o regresie mai semnificativă a sindroamelor clinice comparativ cu pacienții din lotul I tratați tradițional (fig. 1). Astfel, simptomatologia asteno-neurotică a dispărut la 47,8% (11) pacienți din 69,5% (16) iar la 21,7% (5) dintre ei, persistând și la finele tratamentului. Sindromul algic abdominal, constatat inițial la 73,9% (17) bolnavi, s-a redus sub acțiunea tratamentului până la 17,4% (4); adică a suportat o evoluție favorabilă în 56,5% (13) cazuri versus 40% (8) pacienți medicați numai în program uzual. S-a atestat involuția manifestărilor sindromului dispeptic la 52,2% (12) bolnavi tratați în program complex cu UDCA versus 40% (8) medicați tradițional. Se estimează efectul favorabil al acidului ursodeoxicolic asupra sindromului icteric. În lotul bolnavilor tratați suplimentar cu UDCA inițial icterul a fost prezent în 26,1% (6) cazuri



**Figura 1.** Evoluția sindroamelor clinice în hepatita cronică alcoolică sub acțiunea diferitor programe de tratament (de bază și cel suplimentat cu UDCA)

și a dispărut la toți pacienții după finalizarea terapiei. La pacienții medicați în program tradițional icterul a dispărut în 20% (4) cazuri, atestându-se la finele tratamentului la 10% dintre bolnavi. Dimensiunile ficatului au revenit la normal în 21,8% (5), la restul pacienților (78,2%) s-a constatat o tendință spre micșorare a dimensiunilor ficatului. Splenomegalia, atestată în 13,04% (3) situații inițiale, nu s-a înregistrat la finele tratamentului.

Evoluția indicilor biochimici ai sindroamelor hepatice esențiale și a marcherilor intoxicației cronice cu alcool la pacienții tratați complex cu UDCA, precum și analiza comparativă cu parametrii respectivi ai bolnavilor asistați în program tradițional, este prezentată în tabelul 1.

Am constatat că administrarea UDCA pacienților cu hepatită cronică alcoolică a influențat semnificativ evoluția pozitivă a enzimelor ce reflectă sindromul citolic. Astfel, sub acțiunea tratamentului la acești pacienți am atestat scăderea aminotransferazelor aproximativ de 2 ori comparativ cu valorile inițiale. Activitatea ALT s-a redus de la  $69,9 \pm 9,6$  U/l până la  $31,1 \pm 2,2$  U/l ( $p < 0,001$ ) la finele terapiei. Aceleași regularități am stabilit și pentru activitatea AST care s-a micșorat de la  $65,4 \pm 9,6$  U/l până la  $29,5 \pm 2,9$  U/l ( $p < 0,01$ ) după cura de terapie complexă cu UDCA. Totodată, activitatea ALT ( $p < 0,01$ ) și AST ( $p < 0,01$ ) la sfârșitul tratamentului s-a determinat veridic scăzută față de valorile similare ale pacienților care au primit numai tratament de bază.

Evaluarea sindromului citolic în grupul de comparație a relevat o îmbunătățire a activității transaminazelor sub acțiunea terapiei de bază, fiind determinate variații ale ALT de la  $66 \pm 9,2$  U/l inițial până la nivelul de  $52,5 \pm 11,7$  U/l după cura de terapie ( $p > 0,05$ ) și reducerea activității AST de la  $61,8 \pm 7,9$  U/l inițial până la  $46,6 \pm 4,4$  U/l pe parcursul tratamentului ( $p > 0,05$ ). Concomitent, însă, acești indici nu s-a micșorat veridic comparativ cu datele inițiale și nu au revenit la valori normale, apreciindu-se majorate și după tratament.

Sunt impresionabile rezultatele favorabile pe care le-a produs tratamentul cu acid ursodeoxicolic asupra parametrilor sindromului de coleastă și a lipidelor plasmatice. Investigarea indicilor ce specifică sindromul colestatic a relevat normalizarea bilirubinei și fracțiilor ei, fosfatazei alcaline, trigliceridelor,  $\beta$ -lipoproteinelor și HDL colesterolului după finalizarea curei de terapie combinată

Tabelul 1.

## Evoluția indicilor biochimici la pacienții cu hepatită cronică alcoolică după tratament

Indicii	Lotul de bază (tratament cu UDCA)		Lotul de comparație (tratament de bază)		Diferențe dintre loturi după tratament
	Inițial - I	După tratament - II	Inițial - III	După tratament - IV	
ALT (U/l)	69,9±9,6	31,1±2,15***	66±9,2	52,5±11,7	$P_{II-IV} < 0,01$
AST (U/l)	65,4±9,6	29,5±2,9**	61,8±7,9	46,6±4,4	$P_{II-IV} < 0,01$
$\gamma$ -GT (U/l)	154,5±13	51,02±5,1***	148,6±18,6	69,6±5,8**	$P_{II-IV} < 0,05$
GDH (U/l)	14,03±1,1	4,27±0,22***	13,9±1,4	6,7±0,27**	$P_{II-IV} < 0,001$
ADH (IU/l)	10,5±0,7	3,67±0,38***	11,0±1,2	4,9±2,1**	$P_{II-IV} > 0,05$
CDT (%)	10,7±0,22	5,21±0,44***	11,9±0,46	5,7±0,48***	$P_{II-IV} > 0,05$
Bilirubina totală (mcmol/l)	27,8±5,16	17,7±1,92*	27,2±3,64	24,1±2,2	$P_{II-IV} < 0,05$
Bilirub. directă (mcmol/l)	7,23±1,9	4,32±0,49	7,78±1,37	7,7±0,7	$P_{II-IV} < 0,01$
Fosfat. alc. (U/l)	261,8±19	223,6±10,6**	258,2±16,9	243±14,6	$P_{II-IV} < 0,05$
Trigliceride (mmol/l)	2,17±0,16	1,26±0,11***	2,43±0,27	1,8±0,11*	$P_{II-IV} < 0,001$
HDL (mmol/l)	2,07±0,14	1,09±0,14***	2,02±0,22	1,5±0,13*	$P_{II-IV} < 0,05$
B-lipoprot. (IU/l)	65±2,88	36,7±2,06**	68,0±3,6	62,9±2,1	$P_{II-IV} < 0,001$

Notă: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  – diferențe dintre valorile medii inițiale și cele de la finele tratamentului.

cu UDCA. Concentrația bilirubinei totale a scăzut de la 27,8±5,16 mcmol/l la 17,7±1,9 mcmol/l ( $p < 0,05$ ). Nivelul fosfatazei alcaline a diminuat de la 261,8±19 U/l până la 223,6±10,6 U/l ( $p < 0,01$ ), la finele tratamentului, fiind mai jos și față de indicele analogic din lotul de comparație ( $p < 0,05$ ).

Este necesar de menționat faptul că tratamentul cu UDCA al pacienților cu hepatită cronică alcoolică a descrescut esențial nivelul plasmatic al lipidelor. Concentrația trigliceridelor a prezentat reducere de semnificație statistică, micșorându-se de la cifrele inițiale de 2,17±0,16 mmol/l până la 1,26±0,11 mmol/l ( $p < 0,001$ ) după o lună de tratament. Aceiaș legate am constatat și pentru conținutul seric al  $\beta$ -lipoproteinelor, care s-au redus de la 65±2,88 IU/l la 36,7±2,06 IU/l ( $p < 0,01$ ). Monitorizarea nivelelor de HDL-colesterol sub acțiunea terapiei complexe cu acid ursodeoxicolic a atestat reducerea evidentă a acestui indice, valorile lui micorându-se de la 2,07±0,16 mmol/l la 1,09±0,14 mmol/l ( $p < 0,001$ ) postcurativ. Totodată, au fost stabilite diferențe valide statistic între valorile finale ale trigliceridelor ( $p < 0,001$ ),  $\beta$ -lipoproteinelor ( $p < 0,001$ ) și ale HDL-colesterolului ( $p < 0,05$ ) la pacienții care au administrat tratament suplimentat cu UDCA comparativ cu marșerii respectivi ai pacienților monitorizați în program de terapie tradițională, la ultimii acești indici prezentând o involuție postcurativă mai puțin favorabilă. Astfel după cura de tratament complex cu acid ursodeoxicolic am constatat optimizarea indicilor ce reflectă colestaza hepatică, ceea ce confirmă efectul anticolestatic al preparatului.

O importanță deosebită prezintă influența pozitivă a tratamentului cu UDCA asupra evoluției marșerilor specifici consumului de alcool. Activitatea  $\gamma$ -GT (tab. nr. 1) după terapia administrată s-a micșorat aproximativ de 3 ori (51,02±5,1 U/l;  $p < 0,001$ ) în raport cu valorile prezentate anticurativ (154,5±13 U/l), nivelul final încadrându-se în limitele admise de normă. Totodată, au fost stabil-

ite diferențe valide statistic între valoarea postcurativă a acestui parametru la bolnavii tratați complex comparativ cu lotul pacienților care au administrat numai tratament de bază, fără UDCA ( $p < 0,05$ ), la ultimii activitatea  $\gamma$ -GT se menținea crescută și după tratament, ceea ce sugerează persistența colestazei.

S-a constatat evoluția pozitivă a activității GDH, care a scăzut de la cifrele inițiale de 14,03±1,1 U/l la 4,27±0,2 U/l după tratament, determinându-se veridic redusă față de valoarea ei inițială ( $p < 0,001$ ) și a pacienților lotului martor ( $p < 0,001$ ).

Activitatea ADH, care până la inițierea tratamentului a constituit 10,55±0,7 IU/l, s-a micșorat veridic până la 3,67±0,38 IU/l ( $p < 0,001$ ), dar persistă nesemnificativ crescută și după finalizarea tratamentului. Nu s-au atestat diferențe statistic concludente între valorile finale ale ADH la pacienții tratați cu UDCA și cei asistați în program uzual.

Monitorizarea transferinei carbohidrat deficiente și raportului CDT/transferină a relevat scăderea exponențială a acestor indici sub acțiunea tratamentului. Valoarea transferinei carbohidrat deficiente, care inițial s-a determinat evident crescută (10,7±0,22 %) a revenit după 1 lună de tratament la limite normale (5,21±0,44 %) ( $p < 0,001$ ). Raportul CDT/transferină a suportat modificări pozitive esențiale, oscilând de la 4,9±0,3 inițial până la 2,1±0,3 ( $p < 0,001$ ) la finele terapiei, dar acest indice s-a menținut puțin majorat și după tratament, posibil din conținutul nivelului redus al transferinei totale.

Tratamentul bolii alcoolice a ficatului nu dispune de medicație specifică și este complicat atât din cauza particularităților individuale, cât și dificultăților de diagnostic și continuarea consumului de alcool de către pacienți. În prezent continuă cercetările în domeniul studierii eficacității terapeutice a diferitor preparate în tratamentul ficatului alcoolic.

Cercetând eficacitatea medicației cu derivații acidului

ursodeoxicolic în terapia pacienților cu hepatită alcoolică, am constatat efectul favorabil al UDCA la acești pacienți nu numai prin normalizarea markerilor consumului de alcool după tratament, care conform datelor bibliografice pot reveni la cifre normale și pe fond de abțință, ceea ce și constituie un argument suplimentar pentru natura alcoolică a hepatopatiei [5,10], dar și prin evoluția pozitivă a indicilor biochimici ai principalelor sindroame hepatice patologice. Astfel, la pacienții tratați cu UDCA s-a observat o ameliorare mai evidentă a sindromului citolitic, manifestată prin valori mai reduse ale ALT ( $p < 0,01$ ) și AST ( $p < 0,01$ ) după tratament comparativ cu datele similare ale pacienților ce au primit numai tratament de bază, unde activitatea ALT și AST s-a menținut crescută și la finele tratamentului.

Este de remarcat și efectul benefic al UDCA asupra indicilor de colestază. Tratamentul complex cu acest preparat a determinat normalizarea bilirubinei totale ( $p < 0,05$ ) și fracției conjugate ( $p < 0,01$ ) față de valorile similare ale pacienților din lotul martor. Nivelul fosfatazei alcaline ( $p < 0,05$ ) este veridic mai redus în lotul pacienților tratați cu UDCA, la fel, ca și valorile trigliceridelor ( $p < 0,001$ ), HDL ( $p < 0,05$ ) și  $\beta$ -lipoproteinelor ( $p < 0,001$ ). În ceea ce privește markerii consumului de alcool, în ambele loturi după tratament s-a constatat nivel normal al CDT și activitate nesemnificativ crescută a ADH. Nivelul  $\gamma$ -GT s-a dovedit veridic scăzut la pacienții asistați în program com-

plex cu UDCA ( $p < 0,05$ ) comparativ cu cei din lotul martor, la care și după tratament acest indice a rămas crescut, posibil pe contul colestazei care nu a fost influențată de tratamentul de bază. În prima comunicare făcută de Plevris J. și coaut. (1991), referitor la eficacitatea acidului ursodeoxicolic în tratamentul bolii alcoolice a ficatului, se menționează ameliorarea indicilor clinici și biochimici la pacienții cu ciroză hepatică alcoolică după tratamentul cu UDCA [1991]. Ulterior în cercetările recente efectuate de Bettini R. și Gorini M. (2002) UDCA s-a administrat în doză de 450 mg/zi, timp de 6 luni, astfel apreciindu-se optimizarea semnificativă a indicilor hepatici [2]. Autorii relevă cele mai bune rezultate în grupul pacienților care au primit tratament combinat cu UDCA și silimarină [2]. Rezultate mai puțin încurajatoare relatează trialul clinic efectuat de Pelletier și coaut. (2003), care nu a confirmat efectul pozitiv al UDCA administrat câte 15 mg/kg/zi timp de 6 luni asupra supraviețuirii pacienților cu ciroză alcoolică [13]. Autorii atribuie aceasta, posibil, dozei insuficiente a preparatului.

**Concluzii.** La pacienții cu hepatită cronică de genă alcoolică s-a stabilit că tratamentul complex cu acidul ursodeoxicolic a exercitat un efect benefic în evoluția sindroamelor clinice, markerilor de citoliză și colestază comparativ cu pacienții care nu au administrat acest preparat, ceea ce confirmă efectul hepatoprotector și anticolestatic al acidului ursodeoxicolic.

## Bibliografie

- Bergheim I., McClain C.J. Treatment of Alcoholic Liver Disease. *Dig Dis.* 2005;23:275-284.
- Bettini R, Gorini M. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyl-toxic hepatopathy. *Clin Ter.* 2002 Sep-Oct;153(5):305-7.
- Dumbrava V., Berliba E., Lupășco Iu. Ficatul și alcoolul. Monografie. Chișinău, 2008. 298 pagini.
- Kuntz E, Kuntz HD. *Alcohol-induced liver damage.* // *Hepatology Principles and Practise.* Heidelberg Germany – 2002. p. 470-488.
- Lieber CS. *Alcoholic liver disease. New insights in pathogenesis lead to new treatments.* // *J. Hepatol.* – 2000 - Vol. 32. suppl. 1. p. 113-128.
- Lukivskaia O., Maskevici Al. Effect of ursodeoxycholic acid on prostaglandin metabolism and microsomal membranes in alcoholic fatty liver. *Alcohol.* 2001. Vol. 25, Nr 2, p. 99-105.
- Lukivskaya O, Zavodnik L, Knas M, Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis. *Adv Med Sci.* 2006;51:54-9.
- Lukivskaya OY, Maskevich AA, Buko VU. Effect of ursodeoxycholic acid on prostaglandin metabolism and microsomal membranes in alcoholic fatty liver. *Alcohol.* 2001 Oct;25(2):99-105
- Maher JJ. Alcoholic steatohepatitis: management and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007; 9(1):39-46.
- McCullough AJ, O'Connor JF: Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998 Nov; 93(11): 2022-36, revision June 2009 by Eldon A. Shaffer, MD.
- Mohammad K Ismail, MD, Alcoholic Fatty Liver. Updated: Sep 15, 2008.
- Okan Abdullah et all. Effect of Ursodeoxycholic Acid on Hepatic Steatosis in Rats. *Medicine.* 2002. Vol. 47, Nr 11.
- Pelletier G, Roulot D, Davion T. et al. URSOMAF Group. *A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcohol-induced cirrhosis and jaundice* // *Hepatology* – 2003 - Vol. 37. p. 887-892.
- Plevris JN, Hayes PC, Bouchier IAD. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991.
- Plevris JN, Hayes PC, Bouchier IAD. *Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease.* In: Northfield T. C. et. al. *Bile acids – Hepatobiliary Disease.* Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston. 2000. p. 147-152.
- Буеверов АО. *Урсодезоксихолевая кислота при алкогольной болезни печени: патогенетическое и клиническое обоснование применения* // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии* – 2004 - №1. с. 15-20.
- Ивашкин В.Т., Буеверов А. Рациональная фармакотерапия в гепатологии. М. Литтерра, 2009. с. 168-174.
- Маевская МВ, Буеверов АО. *Старые и новые подходы к лечению алкогольной болезни печени* // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол* – 2003 - № 6. с. 65-68.
- Маевская МВ. *Алкогольная болезнь печени* // *Урсосан – новые возможности в лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей.* Москва - 2002. с. 62-72.
- Хазанов АИ. *Важная проблема современности – алкогольная болезнь печени.* *Рос. Журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колопроктол.* – 2003 - № 2. с. 13-20.

## EVALUAREA FITOPREPARATELOR CU ACȚIUNE HEPATOPROTECTOARE

*Evaluation of phytopreparations with hepatoprotective action*Maria Cojocaru-Toma<sup>1,2</sup>Catedra Farmacognozie și botanică farmaceutică, USMF „Nicolae Testemițanu”  
Centrul de Cultivare a Plantelor Medicinale USMF „Nicolae Testemițanu”**Rezumat**

Problema hepatitelor rămâne a fi stringentă pentru Republica Moldova și prin urmare, necesitatea evaluării plantelor medicinale cu acțiune hepatoprotectoare este incontestabilă, atât din punct de vedere medico- social, cât și economic. Au fost evaluate plantele medicinale cu acțiune hepatoprotectoare din flora Republicii Moldova, având în vedere morbiditatea și mortalitatea prin hepatite în Republica Moldova. S-au evaluat fitopreparatele după Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor din Republica Moldova. Astfel, din 6350 produse înregistrate, 175 sunt cu acțiune hepatoprotectoare, dintre care: 36 produse vegetale, 62 specii medicinale, fitopreparate monocomponente 37 și fitopreparate multicomponente în număr de 40.

**Cuvinte chee:** hepatite, morbiditate, plante medicinale, produse vegetale, specii medicinale, fitopreparate, hepatoprotectoare.

**Summary**

Hepatitis is a problem for the Republic of Moldova and the assessment of medicinal plants that improves the function of liver it is important from two points of view: social – medical and economical. Medicinal hepatoprotective plants growth in Republic of Moldova have been studied and was characterised rate of hepatitis. The assess of List of Authorized Medicines in Republic of Moldova shows that from 6350 recordet, 175 are hepatoprotective like: vegetal products – 36, medicinal species – 62, phytodrugs of single species – 37 and phytodrugs in combination – 40.

**Key words:** hepatitis, morbidity, medicinal plants, vegetal products, medicinal species, phytodrugs, hepatoprotective.

**Obiectivele lucrării**

Scopul cercetărilor întreprinse a fost evaluarea plantelor medicinale din flora Republicii Moldova cu acțiune hepatoprotectoare, având în vedere morbiditatea și mortalitatea prin hepatite în Republica Moldova, în baza publicațiilor științifice și identificarea speciilor din flora Republicii Moldova după determinant, cât și caracterizarea fitopreparatelor hepatoprotectoare după Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor.

**Materiale și metode de cercetare**

Plantele medicinale cu acțiune hepatoprotectoare, au fost identificate după determinatoarele de plante din flora Moldovei și evaluate după Farmacopeele de referință, ghiduri farmacoterapeutice și Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor din Republica Moldova [3; 4; 6].

**Rezultate și discuții**

Hepatitele virale și non-virale, atât la adulți, cât și la copii, au fost și continuă să fie o problemă medico -socială și economică. Hepatita se manifestă asimptomatic și în multe cazuri, se depistează tardiv, când ficatul este deja afectat. Infecția poate pătrunde în organism prin transfuzii de sânge, prin utilizarea ustensilelor medicale sau seringilor contaminate, cât și pe cale sexuală. De asemenea, persoanele se pot molipsi atunci când fac manichiură, pedichiură, tatuaj în condiții nesterile. Statisticile oficiale sunt extrem de îngrijorătoare. Conform estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății, două miliarde de persoane în lume au fost în contact cu virusul hepatitei B, dintre care 350 milioane au devenit purtători cronici și, potențial, au

un risc înalt de infectare cu virusul hepatitei D, circa 170 milioane sunt infectate cu virusul hepatitei C și mai mult de 10 milioane – cu virusul hepatitei D. Cu toate că, indicele morbidității prin hepatite virale s-a redus în Moldova, pentru perioada 1997-2010, ca rezultat al vaccinării contra hepatitelor, de la 25,46 la 100 mii populație în anul 1997 până la 2,66 în anul 2010, pentru hepatita virală B, continuăm să depășim multe țări prin hepatite, după indicele morbidității: Austria deține 0,04 cazuri la 100 mii populație, Franța - 0,2, Malta - 0,9, Portugalia - 0,5, Italia - 1,4, Germania - 1,0, Ungaria - 0,8, Olanda - 1,4, Finlanda - 0,9. [5].

Astfel, afecțiunile hepatice crează grave probleme de sănătate, pot influența capacitatea de muncă și calitatea vieții, iar studiul fitopreparatelor cu acțiune hepatoprotectoare rămâne o direcție prioritară, prin elaborarea formelor medicamentoase noi și extinderea Nomenclatorului de Stat al Medicamentelor cu aceste produse, prioritar fabricate în Republica Moldova. În contextul celor elucidate, ne-am propus ca scop evaluarea plantelor medicinale din flora Moldovei cu acțiune hepatoprotectoare, prin identificarea lor în baza cercetărilor științifice, după determinant și Farmacopeelor de referință conform ordinului Ministerului Sănătății nr. 113 din 17.02. 2011 „Cu privire la aprobarea Farmacopeelor de referință în Republica Moldova”.

Plantele medicinale au demonstrat, de secole, efectele lor benefice în tratamentul hepatitelor. În general, plantele cu acțiune hepatoprotectoare sunt bogate în polifenoli: Armurariu, Anghinaria, Păpădia, Rostopasca, Sunătoarea, cunoscându-se faptul că patologii hepatice presupun necroză celulară și stres oxidativ. Compușii polifenolici manifestă un efect antioxidant puternic, iar în cadrul acestor

compuși, anume flavonoidele manifestă un efect hepatoprotector deosebit. De menționat, și acțiunea antioxidantă a vitaminelor A, C, E în speciile cu conținut de vitamine, cum ar fi: Măceșul, Porumbul, Cicoarea, Urzica, Gălbenelele. Principiile active: flavonoidele, vitaminele, manifestă acțiunea hepatoprotectoare prin captarea radicalilor liberi. Antioxidanții acționează prin cedarea și completarea ultimului strat electronic al radicalilor liberi, care ne fiind deficitar în electroni, își pierde capacitatea nocivă de acțiune. Este de dorit ca nivelul și acțiunea radicalilor liberi să fie sub capacitatea de acțiune a antioxidantilor. Atunci când acțiunea radicalilor liberi o depășește pe cea a antioxidantilor (stres oxidativ), au loc fenomene de îmbătrânire celulară precoce, fapt ce poate conduce la instalarea unor afecțiuni, inclusiv hepatite, ciroze hepatice [1; 2].

În valorificarea plantelor medicinale din flora Moldovei cu acțiune hepatoprotectoare s-a reevaluat determinantul și Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor din Republica Moldova, după: produse vegetale, specii medicinale și fitopreparate cu acțiune hepatoprotectoare” [3; 6].

În rezultatul reevaluării fitopreparatelor hepatoprotectoare după Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor,

constatăm că din 6350 de poziții, înregistrate în Republica Moldova, 176 sunt hepatoprotectoare, dintre care: produsele vegetale – 37 (21%); speciile medicinale – 62 (35%);

fitopreparatele monocomponente – 37 (21%); fitopreparatele multicomponente – 40 (23%). Constatăm că în topul plantelor medicinale cu acțiune hepatoprotectoare, se clasează: *Silybum marianum* cu 31 de produse, *Calendula officinalis* - 18, *Mentha piperita* - 16, *Rosa canina* - 14, *Zea mays* - 13, *Achillea millefolium* - 13, *Hypericum perforatum* - 12, *Chelidonium majus* - 11, *Urtica dioica* - 9, *Taraxacum officinale* - 8, *Glycyrrhiza glabra* - 8, *Cynara scolymus* - 6, *Helechrysum arenarium* - 5, *Melilotus officinalis* - 4, *Symphytum officinale* - 4, *Berberis vulgaris* - 2, *Agrimonia eupatoria*-2 preparate medicamentoase.

**Concluzii.** Evaluarea plantelor medicinale din flora Moldovei cu acțiune hepatoprotectoare rămâne o direcție prioritară de cercetare, în valorificarea acestor specii, prin studiul principiilor active, responsabile de acțiunea hepatoprotectoare, valorificarea plantelor medicinale din flora Republicii Moldova cu acțiune hepatoprotectoare și obținerea de noi fitopreparate hepatoprotectoare.

---

### **Bibliografie**

1. Ayres D. Loike J. Chemical, biological and clinical properties, University Press, Cambridge, 1990, p. 145-234.
  2. Grigorescu Emil, Ciulei I., Stănescu Ursula „Index fitoterapeutic”, Editura Medicală, București, 1986, p.401-411.
  3. Matcovschi Constantin, Safta Vladimir. „Ghid farmacoterapeutic”, Editura „Vector V-N” SRL, Chișinău, 2010. 1253 p.
  4. Negru A. „Determinator de plante din flora Republicii Moldova”, Chișinău 2007, 391 p.
  5. Program Național de Combatere a Hepatitelor virale B, C și D, pentru anii 2012-2016, publicat în Monitorul Oficial Nr. 34-37 din 17.02.2012.
  6. [www.amed.md](http://www.amed.md) (Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor R. Moldova).
-

# Ghid pentru autori

## Tipurile de manuscrise

Revista Farmaceutică a Moldovei publică manuscrise recenzate din orice domeniu al farmaciei. Volumul lucrărilor nu trebuie să depășească 10 pagini. Numărul figurilor nu trebuie să fie mai mare de 9 și numărul referințelor nu mai mare de 50.

Manuscrisele vor fi recenzate de referenți anonimi. Autorii pot să sugereze numele recenzentului, dar alegerea va rămâne prerogativa redacției. Articolele vor fi admise numai în cazul dacă nu au fost publicate înainte în alte surse și alte limbi.

## Prezentarea manuscrisului

Manuscrisele vor fi depuse pe numele redactorului șef Vladimir Safta, dr. hab., prof., catedra Farmacia Socială "Vasile Procopișin", Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, pe adresa:

**Str. Testemițanu 22**  
**MD-2025, Chișinău, Republica Moldova**  
**Telefon: (+37322)727822, 205492**  
**e-mail: vnsafta@gmail.com**

Manuscrisele vor fi însoțite de o scrisoare de la numele autorului, responsabil pentru corespondență. Scrisoarea va conține afirmația, că toți autorii sunt de acord cu conținutul și că materialele date nu s-au publicat anterior.

Lucrările vor fi prezentate în 3 exemplare tipărite cu toate elementele corespunzătoare și pe dischetă sau CD pe care se va indica numele autorului, denumirea articolului și fișierul.

## Structura manuscrisului

Lucrările vor fi tipărite pe formatul A4, Times New Roman 12 în Word 97 sau Word XP la 2 intervale și cu marginile 2,5 cm pe toate laturile. Manuscrisul trebuie să conțină, dar nu necesar să fie limitat la următoarele compartimente:

Referat în limba română și engleză, având volumul nu mai mult de 100 de cuvinte, finisat cu 3-6 cuvinte cheie.

**Introducere**

**Material și metode**

**Rezultate obținute și discuții**

**Concluzii**

## Referințe

**Foia de titlu** va conține denumirea deplină a articolului, prenumele și numele autorilor, titlul/gradul științific, instituția de unde vine lucrarea și prenumele, numele, adresa, numărul de telefon, adresa electronică a autorului cu care se va corespunde.

**Referințele** vor fi tipărite pe foi aparte la 2 intervale și vor fi numerotate în ordinea referinței în text. Stilul și punctuația referințelor vor corespunde stilului de la Vancouver exemplificat mai jos:

### Articol de revistă

1. Prenumele și numele autorului. Denumirea articolului. Denumirea revistei. Anul publicației; Numărul volumului (numărul ediției): numerele de pagini ale articolului.

1. 1. Glijin V, Duca S, Graur F, Garaz V Quality of life following laparoscopic and open antireflux surgery. Medical Courier 2003; 1: 14-4

### Carte

2. Prenumele și numele autorului. Denumirea cărții. Ediția (dacă nu este prima). Locul publicației: Denumirea editurii; Anul publicației.

2. 1. Wills S. Drugs of Abuse? The Pharmaceutical Press; 1999

### Contribuție la o carte

3. Prenumele și numele autorului. Denumirea capitoului. În: Prenumele și numele editorului, editor. Denumirea cărții. Ediția (dacă nu este prima) locul publicației: Denumirea editurii; Anul publicației.

3. Blaxter P. Social health and class inequalities. In: Carter C. Peel J, editors. Equalities and Inequalities in Health. 2nd edition. London: Academic Press; 1976.

**Tabelele** trebuie să fie enumerate cu cifre romane. Legenda va fi dată la baza tabelului.

**Ilustrațiile** (fotografiile, desenele, diagramele) numerotate consecutiv cu cifre romane în ordine referinței în text, trebuie să fie tipărite separat pe foi aparte, cu mențiunea pe verso a numărului de ordine, denumirea articolului, numele primului autor, marginea superioară va fi indicată cu săgeată.



# Guide for authors

## Type of Manuscripts

The Pharmaceutical Journal of Moldova publishes the review articles in any field related to pharmacy. Manuscripts should not exceed 10 pages. The total number of figures should exceed 9 and the number of references should not exceed 50.

Manuscripts will be reviewed by an anonymous independent referee. Authors may suggest name of expert reviewer, but selection remains the prerogative of the Editors. Manuscripts will be processed on the understanding that they have not been previously published in any language anywhere.

## Manuscript submission

The manuscripts should be sent to Editor-in-Chief Vladimir Safta, Pharm. D, PhD, department of Social Pharmacy "Vasile Procopisin", State Medical and Pharmaceutical University „Nicolae Testemițanu”, address:

**Str. Testemițanu 22**

**MD-2025, Chișinău, Republica Moldova**

**Telefon: (+37322)727822, 205492**

**e-mail: vnsafta@gmail.com**

Manuscripts must be accompanied by a covering letter from the corresponding author. The letter should contain a statement that the manuscript has been seen and approved by all authors and the material is previously unpublished.

Manuscripts should be submitted in triplicate (an original and two copies) together with one copy on floppy-disc or CD labelled with the following information: name of corresponding author, title of paper, name of disc file.

## Organisation of manuscript

The manuscript should be typed using A4 paper, 12pt Times New Roman font size, in Word 97 or Word XP, double line spacing, with 2,5 margins all around.

The manuscript should comprise, but not necessarily to be limited to, the following sections:

Abstract (not more than 100 words) finished with 3-6 keywords

**Introduction**

**Material and methods**

**Results and Discussions**

**Conclusions**

## References

**Title Page** should include the full title of the article, the full name and surname of each author (including qualifications), the affiliation of each author, for office purposes the title page should include the name and full mailing address, telephone number, fax number and email address of the corresponding author.

**References** should be typed double-spaced on a separate page and numbered consecutively in the order in which they are cited in the text. The style and punctuation of the references should conform to the Vancouver style outlined below:

### *Journal article*

1. Author's surname, name and initials. Title of article. Title of the journal. Year of publication; Volume Number (Issue number): page number of article.

1. Glijin V, Duca S, Graur F, Garaz V Quality of life following laparoscopic and open antireflux surgery. Medical Courier 2003; 1: 14-4

### *Book*

2. Author's surname, name and initials. Title of book. Edition (if not first). Place of publication: Publisher's name; Year of publication

2. Wills S. Drugs of Abuse? The Pharmaceutical Press; 1999

### *Contribution to a book*

3. Author's surname, first name of initial. Title of chapter. In: Editor's surname, first name or initials. Title of the book. Edition (if not first). Place of publication. Publisher's name; Year of publication.

3. Blaxter P. Social health and class inequalities. In: Carter C. Peel J, editors. Equalities and Inequalities in Health. 2nd edition. London: Academic Press; 1976.

**Tables** should be numbered using Roman numerals. Any explanatory text should be typed below the table.

**Illustrations** (photographs, drawings, diagrams, charts) should be numbered consecutively using Roman numerals in order in which they are cited in the text, should be typed on separate sheets of paper. Identify illustrations on the back with article's name, author's name and number of the illustration. Mark the top part of the figure with the word "top".

## Рекомендации для авторов

### Виды рукописей

Фармацевтический Журнал Молдовы публикует рецензированные рукописи из любой отрасли фармации. Объем работ не должен превышать 10 страниц. Максимальное количество рисунков-9 и количество ссылок - не более 50.

Рукописи рецензируются анонимно. Авторы могут предложить рецензента, но выбор остается за редакцией. Рукописи принимаются при условии, что они не были раньше опубликованы в других источниках и на других языках.

### Подача рукописей

Рукописи подаются на имя главного редактора д.ф.н., профессора Сафта Владимира Назаровича, Кафедра Социальной Фармации им. Василия Прокопишина Государственного Медицинского и Фармацевтического Университета им. Н. Тестемицану по адресу:

Ул. Тестемицану 22  
MD-2025, Кишинев, Республика Молдова  
телефон: (+37322)727822, 205492  
e-mail: vnsafta@gmail.com

Рукопись сопровождают письмом от имени автора, ответственного за переписку. Письмо должно содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием и приведенные материалы ранее не публиковались.

Рукописи подают в трех печатных экземплярах со всеми необходимыми элементами, а также на дискете или CD, на которой указывается имя автора, название статьи и файла.

### Структура рукописей

Рукописи печатают на бумаге формата А 4, шрифтом Times New Roman 12 через 2 интервала в Word 97 sau Word XP и поля 2,5 см. Рукопись должна содержать следующие разделы:

Реферат на языке оригинала и английском языках, объемом не больше 100 слов. В конце реферата приводят 3-6 ключевых слов

**Введение**

**Материалы и методы**

**Результаты и обсуждение**

**Выводы**

### Список литературы

**Титульный лист** включает имя и фамилию всех авторов, их степени и звания, название учреждения, из которого выходит статья, а также имя, отчество и фамилию, адрес, номер телефона и электронный адрес автора, с которым будет вестись переписка.

**Список литературы** приводят на отдельном листе, через 2 интервала, в порядке появления в тексте ссылок, в соответствии с пунктуацией и общими требованиями Ванкуверского стиля приведенного ниже:

#### *Статья в журнале*

1. Фамилия и имя автора. Название статьи. Название журнала. Год публикации; Номер (выпуск): страницы статьи

1. Glijin V, Duca S, Graur F, Garaz V Quality of life following laparoscopic and open antireflux surgery. Medical Courier 2003; 1: 14-4

#### *Книга*

2. Фамилия и имя автора. Название книги. Издание (если не первое). Место издания: Издательство; Год издания.

2. Wills S. Drugs of Abuse? The Pharmaceutical Press; 1999

#### *Раздел в книге*

3. Фамилия и имя автора. Название раздела. В: Фамилия и имя издателя. Название книги. Издание (если не первое), место издания: Издательство; год издания.

3. Blaxter P. Social health and class inequalities. In: Carter C. Peel J, editors. Equalities and Inequalities in Health. 2nd edition. London: Academic Press; 1976.

**Таблицы** нумеруют римскими цифрами. Пояснения будут приведены ниже.

**Рисунки** (фотографии, диаграммы) нумеруют последовательно римскими цифрами, в порядке появления в тексте, печатают на отдельных местах, с указанием на оборотной стороне порядкового номера, названия статьи, фамилии первого автора, верхний край указывают стрелкой.

# NOTE

---

## NOTE

---