

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

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

CZU: 615.2/.3:616.28

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

Sergiu PARII,

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

Rezumat

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

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

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

Summary

Combined drugs in pharmacotherapy of auricular diseases

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

Keywords: otitis, sensorineural deafness, pharmacotherapy, combined drugs

Резюме

Комбинированные лекарственные средства в фармакотерапии заболеваний уха

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

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

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

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

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

Elaborarea produselor medicamentoase combinate constituie unul din domeniile de dezvoltare a noilor preparate. Medicamentele combinate presupun asocierea într-un singur preparat comercial a doi sau mai mulți agenți cu acțiune terapeutică diferită, în doză fixă. Ele, conținând în sine substanțe active cu diferită acțiune, pot avea o șansă statistică de succes mai mare, deoarece, acționând asupra mai multor mecanisme ce intervin în declanșarea stării patologice, cresc probabilitatea de a obține un răspuns terapeutic sporit [3, 31]. Sunt posibile patru căi de obținere a medicamentelor combinate: asocierea compușilor bine cunoscuți, deja aprobați/utilizați în combinație; principiile bine cunoscute, incluse pentru prima dată în medicamentul combinat; asocierea unei sau mai multor entități chimice noi cu una sau mai multe substanțe bine cunoscute; combinația de două sau mai multe entități chimice noi [3, 10]. Aproape jumătate din produsele medicamentoase combinate prezente pe piața farmaceutică sunt combinații fixe.

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

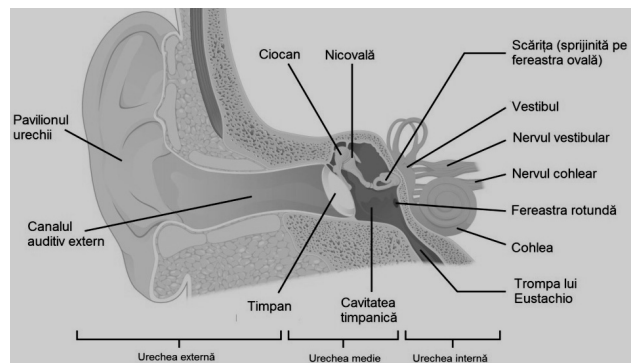
În Republica Moldova, elaborarea și cercetarea farmacologică a produselor medicamentoase combinate s-a efectuat sub tutela ilustrului profesor Efim Muhin, începând cu anii 1970, la catedra de farmacologie a USMF Nicolae Testemițanu, în perioada respectivă – Institutul de Stat de Medicină din Chișinău.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

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

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

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

Analizatorul auditiv [21]



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- ♦ ototoxic: medicamente sau substanțe chimice;

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

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

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

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

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

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

- determinarea toxicității acute a picăturilor auriculare CB 12;

- determinarea toxicității acute și subcronice a produsului Flamena gel;

- determinarea toxicității acute și subcronice a preparatului Flamena emulsie;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Discuții și concluzii

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

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

tratamentul afecțiunilor inflamatorii ale urechii externe și medii.

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

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

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

Bibliografie

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

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

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

■ CZU: 615.322:615.28

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

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

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

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

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

⁴Dispensarul Municipal Dermatovenerologic,
mun. Chișinău

Rezumat

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