

The first congress of emergency medicine of the Republic of Moldova. Modern Approaches in Medico-Surgical Emergencies. Chisinau, 2008, p. 337-340

3. Ghicavii V., Pogonea I., Bacinschi N., Pântea V., Dumbrava V.-T., Ghinda S., Andrieș L., Mușet Gh.. Optimizarea tratamentului complex al unor imunodeficiențe (recomandare practică). Chișinău, 2011, 25 p.
4. Cernysh S. I., Kim S. I., Bekker G., Pleskach V.A., Filatova N. A., Aniin V.B., Platonov V.G., Bulet P.: Antiviral and antitumor peptides from insects. PNAS, 2002, vol. 99, N. 20, 12628-12632
5. Маркина Н.: Лекарства из насекомых, Независимая, 2005
6. Черныш С.И. Аллокины (цитокиноподобные пептиды насекомых) как модуляторы иммунного ответа человека и других млекопитающих. Russian Journal of Immunology, 2004, v.9, s.1, 36

ASPECTE ALE ACȚIUNII HIPOLIPEMIANTE A PREPARATULUI DORESAN

Vadim Gavriluța, Gheorghe Gușuică, Victor Ghicavii

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică

Summary

Aspects of the hypolipidemic action of Doresan

Drug preparation "Doresan" is a mixture of grape seed oil and pumpkin seed oil in a ratio of 1:1. The combination of the oils allowed to obtain a composition with a high content of indispensable polyunsaturated fatty acids and tocopherol. Lipid-lowering action of this composition is based on the content of tocopherol, which is an antioxidant that inhibits lipid peroxidation by molecular oxygen and the content of polyunsaturated fatty acids (oleinic linoleic - omega 6 linolenic - omega 3). The main mechanisms are incriminated is inhibition of lipogenesis, stimulation of diacylglycerol acyltransferase and beta-oxidation and degradation of apolipoprotein B, resulting in a reduction in the secretion of triglycerides and low density lipoprotein. As a result it lowers the plasma cholesterol, increases its content in the bile and intestinal contents and increases its catabolism in the liver.

Rezumat

Preparatul „Doresan” este un amestec a uleiului din semințe de struguri cu ulei din semințe de dovleac în proporție de 1:1. Asocierea acestor uleiuri a permis obținerea unei compoziții cu un conținut înalt de tocoferol și acizi grași polinesaturați indispensabili. Acțiunea hipolipemiantă a acestei compoziții este bazată pe conținutul de tocoferol, care este un antioxidant ce inhibă peroxidarea lipidică de către oxigenul molecular și pe conținutul de acizii grași polinesaturați (oleinic, linoleic – omega 6, linolenic - omega 3). Principalele mecanisme incriminate sunt inhibarea lipogenezei, diacilglicerol-aciltransferazei și stimularea beta-oxidării și degradării apolipoproteinei B, cu reducerea ratei de secreție a trigliceridelor și lipoproteinelor cu densitate joasă. Ca rezultat scade nivelul plasmatic al colesterolului, crește conținutul lui în bilă și conținutul intestinal, se intensifică catabolismul lui la nivel hepatic.

Actualitatea

Indicii globali a morbidității și letalității în cazul afecțiunilor ischemice a cordului și creierului actualmente sunt la cel mai înalt nivel. Acest lucru se datorează faptului că o mare parte a populației este expusă factorilor de risc, cum ar fi particularitățile stilului de viață, fumatul, hipertensiunea arterială, obezitate abdominală și steatoza hepatică, rezistența la insulină și dislipidemiile. În viața reală, de regulă acești factori la pacient se întâlnesc într-o combinație multiplă [1].

În cazul numeroaselor cercetări a fost demonstrată legătura directă a colesterolului și fracțiilor lui – lipoproteinelor cu densitate joasă și înaltă cu incidența afecțiunilor ischemice [2]. Un indice care este foarte minuțios monitorizat de către populația țărilor dezvoltate și absolut ignorat în cele cu un nivel de trai mai jos, inclusiv și țara noastră. Cea mai joasă mortalitate se observă în cazul concentrației colesterolului total sub 200mg% (5,2 mmol/l). La concentrația colesterolului în limitele 5,3 – 6,5 mmol/l se înregistrează o creștere lentă a curbei care prezintă rata mortalității. Concentrații mai mari de colesterol (> 8 mmol/l) sunt asociate cu o creștere dramatică a numărului de decese cauzate de o afecțiune coronariană [3].

Din aceste considerente preparatele medicamentoase capabile să diminueze nivelele crescute ale colesterolului și trigliceridelor sunt considerate principii de bază în profilaxia primară și secundară a afecțiunilor ischemice vasculare datorate hiperlipidemiilor. Actualmente hipolipemiente sunt considerate: heparinoizii (heparina, nadroparina etc), fibrații (clofibrat, fenofibrat, bezafibrat), statinele (lovastatina, pravastatina, atorvastatina, simvastatina), antioxidanții (tocoferolul, acidul ascorbic, glutationul), angioprotectoarele (piricarbatul), sequestranții acizilor biliari (colestiramina, colestipol), acidul nicotinic, probucolul, fosfolipidele esențiale (lipostabil), acidul lipoic, preparatele ce influențează cinetica acizilor biliari (colecistochinina, colenzimul, acizii deoxicolici) [4]. Majoritatea acestor preparate având efecte mai exprimate hipolipemiente (heparinoizii, fibrații, statinele) sunt și asociate de un șir de reacții adverse, uneori destul de grave. Heparinoizii, fiind preparate anticoagulante, nu pot fi utilizați deoarece posedă un risc majorat de hemoragii, trombocitopenii, reacții alergice etc. Fibrații sunt preparate cu risc de dezvoltare a calculilor biliari, miopatiilor, anorexie, dureri epigastrice etc. Statinele, actualmente sunt considerate cele mai efective preparate, care diminuează riscul mortalității pacienților. Dar de asemenea sunt și multiple studii care pune în suspiciune indicele risc/beneficiu a lor. Statinele sunt considerate preparatele cu risc de dezvoltare a reacțiilor grave ca miopatia, hepatotoxicitatea, neuropatie periferică, cataractă, disfuncții sexuale, insulnerezistența etc. O altă problemă care apare în rezultatul utilizării hipolipemiantelor, ca rezultat al diminuării marcate a nivelul trigliceridelor, se modifică sinteza hormonilor steroizi și sexuali, dereglează sinteza vitaminei D, acizilor biliari, ubichinonelor și altor substanțe active sinteza cărora este legată de prezența lor. Toate aceste efecte adverse, mecanismele efectului hipolipemiant a lor, cât și particularitățile individuale (vârsta, masa corporală, sexul, afecțiunile asociate, în deosebi hepatice și renale) a pacienților limitează utilizarea acestor preparate și impune cercetătorii spre elaborarea unor preparate care ar fi mai inofensive și ar permite o utilizare îndelungată a lor. O direcție care permite într-o măsură oarecare solicitarea acestor probleme, este elaborarea preparatelor cu proprietăți hipolipemiente de origine vegetală.

Obiectivul studiului

Aprecierea eficacității terapeutice și inofensivității preparatului „Doresan” în tratamentul complex al pacienților cu hipercolesterolemie și steatoză hepatică.

Sarcinile studiului

- Aprecierea influenței preparatului „Doresan” asociat la tratamentul complex asupra evoluției tabloului clinic la pacienții cu steatoză hepatică și hipercolesterolemie;
- Determinarea influenței preparatului „Doresan” asupra nivelului colesterolului și trigliceridelor la pacienții cu steatoză hepatică.

Material și metodă

Conform protocolului, pacienții cu steatoză hepatică au fost repartizați în două grupe în dependență de tratamentul administrat. Lotul I de pacienți, care au administrat tratament de bază (silimarină 140 mg de 2 ori pe zi și acid ursodeoxicolic 500 mg) 1 dată în zi asociat cu „Doresan” a fost constituit din 10 bolnavi, vârsta medie 45,8±3,2 ani. Cei care au administrat numai tratament de bază (lotul II) de asemenea au fost în număr de 10, vârsta medie 46,2±2,1 ani. Loturile de pacienți examinate au fost omogene după sex, durata bolii, masa corpului.

Pacienții au fost supuși examenului clinic general, paraclinic (analiza generală a sângelui, AlAT, AsAT, bilirubina, fosfataza alcalină, protrombina, nivelul colesterolului total, HDL-colesterolului, LDL-colesterolului, trigliceridelor, beta-lipoproteinelor), examenul ultrasonor al ficatului, markerii hepatitelor virale: HBs Ag, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBcor sumar, anti-HCV sumar, anti-HDV sumar.

Preparatul „Doresan” a fost administrat intern, câte 1 lingură de desert de 2 ori pe zi, cu 30 min până la masă, zilnic, timp de 30 zile. Monitorizarea analizelor de laborator a pacienților a fost efectuată pe parcursul spitalizării și controlului repetat, peste 30 zile.

Sinteza rezultatelor obținute

Rezultatele tratamentului au fost apreciate clinic și paraclinic. Pentru a caracteriza metabolismul lipidic au fost evaluate teste de apreciere a: colesterolul total, HDL, LDL colesterolul, trigliceridele (TG) cu ajutorul testelor speciale („DiaSys” Diagnostic systems GmbH, Germania) la analizatorul biochimic automat (Hitachi 902, Japonia).

Analiza comparativă a sindroamelor clinice și a manifestărilor acestora la pacienții monitorizați a demonstrat o ameliorarea clinică după o lună de tratament în ambele loturi, dar mai semnificativă în cazul pacienților la care a fost administrat și preparatul „Doresan”: manifestările sindromului asteno-vegetativ au dispărut la 60% (6) pacienți în lotul I și la 50% (5) bolnavi în lotul II; ameliorarea sindromului dolo abdominal s-a constatat la 60% (6) bolnavi în lotul I, comparativ cu 50% (5) bolnavi în lotul II; involuția fenomenelor dispeptice s-a determinat la 70% (6) pacienți în lotul I versus 40% (4) bolnavi în lotul II.

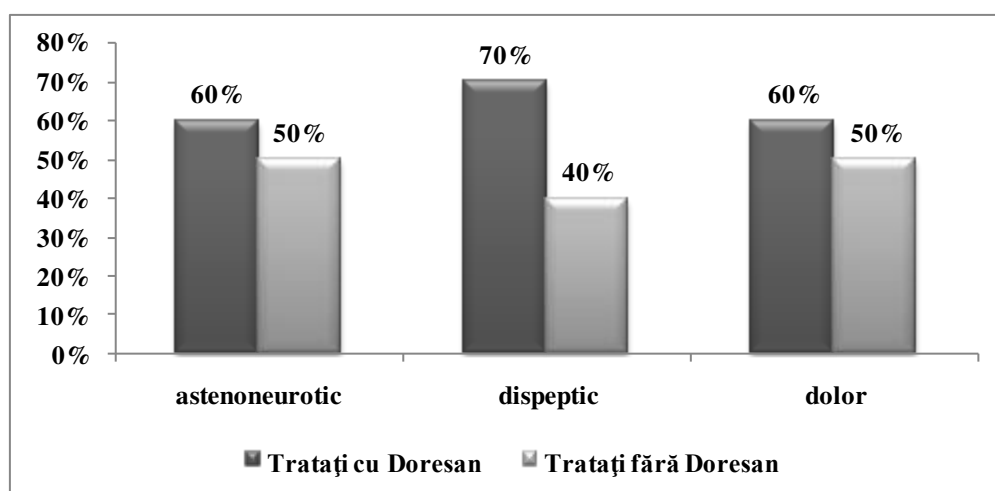


Fig. 1. Involuția sindroamelor clinice la pacienții cu steatoză hepatică sub acțiunea tratamentului de bază și cel suplimentat cu „Doresan”.

Cât privește indicii lipidogramei, se observă ameliorarea valorilor colesterolului total și trigliceridelor în lotul de studiu (tab. 1).

Tabelul 1

Evoluția indicilor lipidogramei la pacienții cu steatoză hepatică după o lună de tratament

Indicii	Lotul de bază (tratament de bază asociat cu „Doresan”)		Lotul de referință (tratament de bază)	
	Inițial	După tratament	Inițial	După tratament
Colesterol mmol/l	5,93±0,18	5,73±0,18	5,87±0,17	5,83±0,17
HDL-colesterol(mmol/l)	1,1±0,12	1,08±0,15	1,02±0,22	1,04±0,13
LDL-colesterol (mmol/l)	2,6±0,18	2,6±0,12	2,59±0,16	2,62±0,15
Trigliceride (mmol/l)	2,89±0,19	2,62±0,13	2,93±0,27	2,88±0,11
B-lipoprot. (UI/l)	68±3,9	65,9±2,43	68,0±3,6	69,3±2,1

Concluzii și discuții

Astfel, includerea în terapia standard a preparatului „Doresan” crește eficiența acesteia, contribuind la reducerea simptomaticei, îndeosebi a sindroamelor dolor și dispeptic. La fel este necesar de a menționa efectul pozitiv asupra indicilor lipidogramei preparatului, chiar și la administrarea de scurtă durată. Tratamentul cu „Doresan” s-a dovedit a fi bine tolerat. Reacții adverse nu s-au înregistrat.

Proporția uleiurilor din componența preparatului a fost selectată prin studii preclinice, a acțiunii diverselor proporții acestor uleiuri asupra proceselor de regenerare, pe modele de plăgi ale mucoaselor și pielii la animalele de laborator. Anume această proporție a prezentat o eficacitate superioară. Asocierea acestor uleiuri a permis obținerea unei compoziții cu un conținut mai înalt de tocoferol și acizi grași polinesaturați indispensabili, cu majorarea termenului de stabilitate a lor. Acțiunea hipolipemiantă a acestei compoziții este bazată pe conținutul de tocoferol, care este un antioxidant ce inhibă peroxidarea lipidică de către oxigenul molecular. De asemenea și conținutul de acizii grași polinesaturați (oleinic, linoleic – omega 6, linolenic - omega 3). Modul în care acizii grași omega-3 își exercită acțiunea hipolipemiantă și hipocolesterolemiantă nu este încă complet elucidat. Principalele mecanisme incriminate sunt inhibarea lipogenezei, diacilglicerol-aciltransferazei și stimularea beta-oxidării și degradării apolipoproteinei B, cu reducerea ratei de secreție a trigliceridelor și lipoproteinelor cu densitate joasă. Ca rezultat scade nivelul plasmatic al colesterolului, crește cantitatea lui în bilă și conținutul intestinal, se intensifică catabolismul lui la nivel hepatic.

Prin mecanismele de scădere a trigliceridelor și lipoproteinelor cu densitate joasă, Doresanul este un produs de origine vegetală care poate fi utilizat pentru profilaxia primară și secundară a complicațiilor hipercolesterolemiei și hipertrigliceridemiei, fiind lipsit de efecte adverse poate fi administrat timp îndelungat.

Bibliografie

1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart Journal. – 2011. – Vol. 32. – P. 1769–1818.
2. Law MR, Wald NH, Wu T, Hackshaw A, Bailey A. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. *BMJ* 1994;308:363–6.
3. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. Heart Journal. doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
4. Andreou I., Tousoulis D., Miliou A. et al. Effects of rosuvastatin on myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure: a randomized placebo–controlled study // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol.1.194–8. Epub 2009 Nov 10.
5. V. Gavriluța, A. Ciocârlan, V. Ghicavîi, Principiile active esențiale din uleiuri vegetale, *Revista științifico-practică, Buletinul Academiei de Științe al Moldovei. Științe Medicale*, Nr. 1 (24), 2010, p. 94 – 97.
6. V. Gavriluța, Uleiurile vegetale – remedii pentru sănătate, *Buletinul Agenției Medicamentului*, Nr. 4, aprilie 2010, p.87 - 90.
7. Бубнова М.Г. Профилактика атеросклероза: цели гипополипидемической терапии и реальные возможности розувастатина // *CONSILIUM MEDICUM UKRAINA*. – 2010. – Vol.11 <http://www.consilium–medicum.com.ua/issues/1/60/480/>
8. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр). Всероссийское научное общество кардиологов, Москва, 2009.

(<http://www.cardiosite.ru/articles/Article.aspx?articleid=10046&rubricid=13>)

9. Лоу М.Р., Уальд Н.Дж., Радника А.Р. Количественный эффект статинов на содержание холестерина липопротеидов низкой плотности, риск развития ишемической болезни сердца и инсультов (систематический обзор и метаанализ) // РМЖ. – 2011. – № 12. – С. 783–789.
10. Задионченко В.С., Шахрай Н.Б., Шехян Г.Г. и др. Особенности фармакологических и клинических свойств розувастатина // РМЖ. – 2011. – № 12. – С. 772–778.

PROPRIETĂȚILE VASOCONSTRICTOARE ALE DERIVATULUI IZOTIOUREIC-IZOTURON PE FONDAL DE BLOCARE A RECEPTORILOR ADRENERGICI CU PRAZOSIN

Ecaterina Stratu, Victor Ghicavii, Ianoș Corețchi, Tatiana Chiriac
Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică

Summary

Vasoconstrictor properties of isothiurea derivative - Izotron on the background of adrenergic receptors blockage with prazosin

The research was based on the *in vitro* investigation of the vasoconstrictor action of isothiurea derivative - izoturon upon the aortic rings in the presence of selective adrenoblocker prazosin. It was found that the vasoconstrictor action of izoturon was not dependent on the adrenergic structures, vasoconstriction being achieved on the background of prazosin. It is important to note that vascular contraction was of long duration (several hours) and persisted as long as izoturon was present.

Rezumat

Studiul a avut la bază investigarea *in vitro* a acțiunii vasoconstrictoare a derivatului izotioureic-izoturon pe inele de aortă în prezența adrenoblocantului selectiv prazosin. S-a constatat, că acțiunea vasoconstrictoare a izoturonului na fost dependentă de structurile adrenergice, realizând vasoconstricție pe fondalul alfa-1 adrenoblocantului. Este important de notat, că contracția vasculară a fost de lungă durată (câteva ore) și a persistat cât timp a fost prezent izoturonul.

Este bine cunoscut faptul, că adrenomimeticele joacă un rol considerabil în realizarea efectelor vasoconstrictoare atât *in vivo*, cât și *in vitro*.

Utilizarea substanțelor vasoconstrictoare în stările patologice, însoțite de hipotensiune arterială acută, are ca scop mărirea presiunii de perfuzie și favorizarea distribuirii regionale a debitului cardiac prin majorarea tensiunea arterială medie peste pragul de autoreglare a țesuturilor (Holmes C.L., 2005, Ruffolo R.R. Jr., 1993, Hollenberg S.M., 2011) cât și sporirea presarcinii și consecutiv a debitului cardiac prin mobilizarea sângelui din vasele capacitante (vene), în care are loc depozitarea patologică (Shoemaker W.C., 1996; Holmes C.L., 2005).

Practica folosirii adrenomimeticele, peptidelor vasoactive și a altor remedii vasoconstrictoare în tratamentul și profilaxia hipotensiunilor arteriale acute ne denotă că aceste preparate nu întotdeauna pot restabili complect circulația sanguină și corija dereglările metabolice, manifestând în același timp un șir de reacții adverse: provoacă dereglări ale microcirculației, hipoxie și aritmii, măresc consumul de O₂ de către țesuturi, activează procesul de lipoliză, cresc producția de lactat, dereglează echilibrul acido-bazic, cu acidoză metabolică (Парий Б.И., 1973; Гикавый В.И., 1971; 1987; Kumar K.V. et al., 1993; Darcu V.V., 1998). Aceste substanțe au o durată scurtă de acțiune și necesită administrare repetată sau timp