

Bibliografia

1. Богатов Ю.Н. Комплексное лечение язвенной болезни с применением фитосредствами. // Дисс.к.м.н., Москва, 2002;130.
2. Бокшан Е.В. Масло из косточек винограда – перспективное сырье для фармацевтической и косметической продукции // *Провизор* 2000; 11: 15.
3. Зуева Т.А. Разработка малоотходной технологии переработки семян винограда и получение на их основе лекарственных и косметических средств. // Дисс.к.м.н., Махачкала, 2004;130.
4. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Лечение язвенной болезни: новый век - новые достижения- новые вопросы. // *БОП-РМЖ* 2002; 4(1): 20-25.
5. Briedis V., Povilartite V., Kazlauskas S. et all. Polyphenols and anthocyanins in fruits, grapes juices and wines and their antioxidant activity// Kaunas, 2003; 39(2): 104 -112.
6. Ghicavii V.I., Serbeniuc L., Gavriluța V. Utilizarea uleiului din semințe de struguri în combustii experimentale// *Stresul oxidativ în procese fiziologice și patologice. Rezumate. Editura Medicală Universitară Iuliu Hațieganu*”. Cluj-Napoca, 2002; 79-80.
7. Dumbrava V-T., Romanciuc I., Peltic A. Dispepsia funcțională. Chișinău,2005; 127.
8. Joseph C.Brown, Guoheri Huang, Vivian Haley-Zitlin and all. Antibacterial effects of grape extract on *Helicobacter pylori*.// *Applied and Environmental Microbiology* 2009; 75(3): 848-852.

INFLUENȚA PREPARATULUI FENSPIRID ASUPRA CITOKINELOR PROINFLAMATOARE LA BOLNAVII CU BRONHOPNEUMOPATIE CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

Veaceslav Gonciar, Serghei Butorov, Corina Scutari

Catedra Farmacologie și farmacie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The influence of fenspiride on the pro-inflammatory cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease

The systemic inflammatory markers in 90 patients with chronic obstructive pulmonary disease using the anti-inflammatory treatment were studied. More pronounced reduction of respiratory symptoms with rapid decrease of inflammatory markers, of cytosin index in induced phlegm and pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-8 and tumour necrosis factor (TNF- α)) in patients whose complex treatment included fenspiride was established in comparison with patients that used beclometasone and tiotropium bromide.

Rezumat

A fost studiat nivelul markerilor inflamatori sistemici la 90 pacienți cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPCO) pe fondalul tratamentului antiinflamator. S-a constatat, că la bolnavii la care în tratamentul complex este inclus adăugător preparatul antiinflamator fenspirid se atestă reducerea mai pronunțată a simptomatologiei respiratorii cu diminuarea mai rapidă a markerilor inflamației, a indicelui citozei în sputa indusă și citokinelor proinflamatoare (IL-1 β , IL-8, TNF- α) comparativ cu bolnavii care au administrat dipropionat de beclometazonă și bromură de tiotropiu.

Actualitatea temei

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) se plasează printre primele locuri după morbiditate, evoluție progresivă și reducerea duratei vieții [1,2,3]. La baza dezvoltării BPCO stă procesul inflamator în arborele bronșic, ce lezează integritatea stratului epitelial, care determină

reacțiile bronhoconstrictoare [4,5,6,9]. În mod tradițional activitatea afecțiunilor inflamatorii este evaluată prin cercetarea markerilor inflamației și citokinelor proinflamatoare [2,7].

În cadrul reacției inflamatoare intervin citokinele cu efecte proinflamatoare (IL-1, IL-6, TNF α , IL-8) sau antiinflamatoare (IL-4, IL-10, TGF β). Surse de citokine proinflamatoare sunt macrofagele și limfocitele T activate în prezența bacteriilor, precum și celulele endoteliale, fibroblaștii și neutrofilele. Se stabilește o anumită ierarhie între citokinele participante la răspunsul inflamator: IL-1 și TNF- α sunt principalii reprezentanți cu efecte inflamatorii locale și sistemice; ei stimulează producția de IL-6 și IL-8 [1,5]. Markerii de activitate biologică reprezintă o cale obiectivă de evidențiere a inflamației și ar putea juca un rol adjuvant sau chiar primordial în evaluarea activității bolii și în prezicerea recăderilor. Luând în considerație cele expuse anterior, necesitatea studiului citokinelor proinflamatoare pentru aprecierea eficienței clinice a preparatelor antiinflamatoare în tratamentul și profilaxia exacerbărilor BPCO, este argumentată și necesită o atenție deosebită. În acest context, o direcție de perspectivă prezintă utilizarea noilor generații de inhibitori ai mediatorilor proinflamatorii sau ai receptorilor acestora în terapia bolnavilor cu BPCO atât în faza de acutizare, cât și în remisie de durată [7, 8].

Scopul studiului a constat în determinarea nivelului markerilor inflamatori sistemici la bolnavii cu BPCO în faza de acutizare și remisie și evoluția lor pe fondalul tratamentului.

Material și metode

Au fost examinați 90 pacienți cu BPCO, stadiul II, în faza de acutizare cu durata maladiei între 10 și 20 ani (durata medie constituind $14,0 \pm 2,5$ ani). Funcția respirației externe a fost stabilită prin determinarea capacității vitale forțate (CVF), volumului expirator maxim pe 1 secundă (VEMS₁).

Determinarea cantitativă a citokinelor proinflamatoare (IL-1 β , IL-8, TNF- α) a fost studiată prin metoda imunoenzimatică cu utilizarea test-sistemelor diagnostice a firmelor «Протеиновый контур» și «Цитокин» prin metoda descrisă de producător.

În funcție de tratamentul administrat pacienții au fost repartizați în 3 loturi conform vârstei, sexului, duratei maladiei, frecvenței și intensității semnelor clinice principale (tusea, dispneea, caracterul și cantitatea sputei, numărul de raluri uscate). Lotul I a fost format din 25 pacienți cu BPCO tratați cu fenspirid (produs de firma „Servier”, Franța) în doză de 160 mg/zi, divizată în 2 prize. Lotul al II –lea a fost constituit din 32 pacienți cu BPCO, în programul de tratament al cărora a fost inclusă beclometazona 800 mcg nictemiral. Lotul III de bolnavi a administrat bromură de tiotropiu în doză de 0,025 mg de 2 ori pe zi.

Analiza statistică s-a efectuat cu programul Statistica v.5 prin Windows 98.

Rezultate și discuții

În urma analizei rezultatelor obținute s-a constatat, că la bolnavii la care în tratamentul complex este inclus adăugător preparatul antiinflamator fenspirid se atesta reducerea mai pronunțată a simptomatologiei respiratorii. La bolnavii din grupul dat tusea se atenua de 2,94 ori. Regresia acestui indice era mai puțin semnificativă la bolnavii care au utilizat beclometazonă dipropionat (de 1, 5 ori) și terapie de bază (de 1,3 ori). În cadrul tratamentului antiinflamator efectuat cu utilizarea preparatului fenspirid expectorația sputei regresa de 1,3 și 1,6 ori mai lent comparativ cu grupul 1. Dispneea în cadrul administrării remediului fenspirid a diminuat de 2,39 mai rapid, comparativ cu 1,4 și 1,7 ori la bolnavii din grupurile 2 și 3. Numărul de raluri uscate în decursul utilizării preparatului fenspirid a scăzut de 3,77 ori. În grupele de bolnavi care au administrat beclometazonă dipropionat sau bromură de tiotropiu, de asemenea, s-a constatat diminuarea indicelui dat respectiv de 2,1 și 2,5 ori.

Includerea preparatului fenspirid în tratamentul complex al bolnavilor cu acutizarea BPCO a contribuit la regresia mai rapidă a manifestărilor clinice (cu 3-4 zile), comparativ cu bolnavii care au utilizat beclometazonă dipropionat și cu 5-6 zile la bolnavii care au utilizat bromură de tiotropiu.

La aprecierea sumară a intensității manifestărilor clinice s-a stabilit, că la bolnavii din grupul 1 indicele cumulativ general a diminuat la finele curei de tratament de la $9,31 \pm 0,12$ până la $2,92 \pm 0,12$ baluri, sau de 3,18 ori față de indicii inițiali. Regresia indicelui cumulativ la bolnavii din grupul 2 a fost de 1, 6 ori și în grupul 3 de 2,1 ori mai redusă în raport cu grupul 1.

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) reprezintă un test nespecific al inflamației. Suplimentarea preparatului fenspirid sau a beclometazonei dipropionat la tratamentul de bază al BPCO în faza de acutizare a contribuit la normalizarea sau reducerea mai rapidă a VSH-ului comparativ cu bolnavii care au administrat bromură de tiotropiu. Astfel, la bolnavii din grupele 1 și 2 tratamentul efectuat a determinat scăderea VSH-lui după a 7-a zi de tratament (de la $28,9 \pm 3,9$ până la $13,7 \pm 1,3$ mm/oră; $p < 0,001$ și de la $29,8 \pm 4,3$ până la $14,9 \pm 1,2$ mm/oră corespunzător). La finele curei de tratament la bolnavii din grupele 1 și 2 VSH-ul a scăzut până la $8,40 \pm 0,9$ ($p < 0,001$) și $10,2 \pm 0,8$ mm/oră ($p < 0,001$) respectiv. La utilizarea bromurei de tiotropiu VSH a scăzut până la indicii obișnuiți doar la 5 (15,2%) bolnavi, la restul indicele dat rămânând majorat ($15,2 \pm 1,3$ mm/oră).

Proteina C reactivă (PCR) este un marker ideal al inflamației. În cadrul utilizării preparatului fenspirid concentrația PCR a diminuat de la $12,4 \pm 0,2$ până la $6,42 \pm 0,3$ mcg/ml ($p < 0,001$) după a 14-a zi de tratament, pe când la 3 bolnavi acest indice menținându-se la un nivel majorat ($5,96 \pm 0,6$ mcg/ml).

În urma tratamentului efectuat cu beclometazonă dipropionat concentrația PCR a scăzut de la $12,2 \pm 0,5$ până la $8,87 \pm 0,4$ mcg/ml ($p < 0,001$). Totuși reducerea veridică a PCR la bolnavii din grupul cercetat continua să rămână la nivel majorat față de normă de 1,5 ori.

La bolnavii care au utilizat tratamentul de bază de asemenea, s-a constatat evoluția pozitivă în aspectul markerilor inflamației, însă acest fenomen fiind mai puțin pronunțat comparativ cu datele inițiale și indicii bolnavilor din grupele 1 și 2. La sfârșitul tratamentului conținutul PCR s-a redus de la $14,10 \pm 0,4$ până la $11,40 \pm 0,6$ mcg/ml ($p < 0,001$).

În urma terapiei antiinflamatoare efectuate la bolnavii investigați s-a modificat esențial conținutul celular al sputei induse (tab. 1).

Tabelul 1

Evoluția conținutului celular al sputei induse în decursul tratamentului de cură (M±m)

Indicii	Martor (n=10)	Grupele de bolnavi investigați		
		1 (n=25)	2 (n=32)	3 (n=33)
Citoză, 10^6 celule/ml <i>inițial</i>	$1,09 \pm 0,12$	$8,89 \pm 0,73$	$8,71 \pm 0,88$	$8,93 \pm 0,79$
<i>peste 7 zile</i>		$5,27 \pm 0,52^{***}$	$6,02 \pm 0,63^*$	$8,27 \pm 0,71$
<i>peste 14 zile</i>		$3,58 \pm 0,47^{***}$	$5,27 \pm 0,58^{**}$	$8,01 \pm 0,68$
Neutrofile, % <i>inițial</i>	$23,4 \pm 3,74$	$72,6 \pm 3,41$	$59,3 \pm 2,18$	$60,2 \pm 2,78$
<i>peste 7 zile</i>		$57,2 \pm 2,19^{***}$	$58,9 \pm 2,47$	$59,9 \pm 2,31$
<i>peste 14 zile</i>		$41,63 \pm 2,31^{***}$	$53,1 \pm 2,21$	$59,6 \pm 2,43$
Macrofage alveolare, % <i>inițial</i>	$69,2 \pm 6,83\%$	$25,1 \pm 2,27$	$25,9 \pm 2,31$	$26,0 \pm 2,18$
<i>peste 7 zile</i>		$29,4 \pm 2,08$	$26,8 \pm 2,43$	$26,4 \pm 2,35$
<i>peste 14 zile</i>		$31,9 \pm 2,13^*$	$28,4 \pm 2,34$	$26,5 \pm 2,29$
Limfocite, % <i>inițial</i>	$5,52 \pm 1,36$	$10,9 \pm 0,87$	$10,9 \pm 0,94$	$10,9 \pm 0,91$
<i>peste 7 zile</i>		$7,02 \pm 0,94^{**}$	$7,35 \pm 0,88^{**}$	$9,83 \pm 0,93$
<i>peste 14 zile</i>		$6,27 \pm 0,65^{***}$	$7,01 \pm 0,95^{***}$	$9,21 \pm 0,86$

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ devierile indicilor între datele inițiale și cele de peste 14 zile de tratament sunt statistic veridice.

Rezultatele obținute atestă, că la bolnavii care au utilizat fenspirid în cadrul tratamentului complex, indicele citozei în sputa indusă a scăzut după a 7-a zi de tratament de 1,7 ori (de la $8,89 \pm 0,73$ până la $5,27 \pm 0,52 \cdot 10^6$ celulă/ml ($p < 0,001$)); nivelul neutrofilelor s-a redus de la $72,6 \pm 3,41$ până la $57,2 \pm 2,19\%$ ($p < 0,001$); a limfocitelor de la $10,9 \pm 0,87$ până la $7,02 \pm 0,94\%$ ($p < 0,01$); conținutul macrofagelor alveolare a crescut de 1,2 ori (de la $25,1 \pm 2,27$ până la $29,4 \pm 2,08\%$, $p > 0,1$). La finele curei de tratament indicele citozei s-a redus de 2,5 ori, concentrația neutrofilelor a diminuat cu 18,2%, a limfocitelor – cu 4,7%, nivelul macrofagelor alveolare s-a majorat de 0,8 ori (de la $25,1 \pm 2,27$ până la $31,9 \pm 2,13\%$, $p < 0,05$).

La bolnavii din grupul 2 indicele citozei în sputa indusă a scăzut după a 7-a zi de tratament de 1,4 ori (de la $8,71 \pm 0,88$ până la $6,02 \pm 0,63 \cdot 10^6$ celulă/ml, $p < 0,05$), după a 14-a zi – până la $5,27 \pm 0,58 \cdot 10^6$ celulă/ml ($p < 0,01$) sau de 1,6 ori. Concentrația neutrofilelor și limfocitelor la bolnavii din grupul dat a scăzut după a 7-a zi de tratament de la $59,3 \pm 2,18$ până la $58,9 \pm 2,47\%$ și după a 14-a zi – până la $53,1 \pm 2,21\%$ ($p > 0,1$). Nivelul macrofagelor alveolare în decursul tratamentului efectuat a crescut de la $25,9 \pm 2,31$ până la $26,8 \pm 2,43\%$ după a 7-a zi de tratament și până la $28,4 \pm 2,34\%$ după a 14-a zi de tratament, însă devierile indicilor au fost statistic neveridice.

La bolnavii din grupul 3 la sfârșitul săptămânii 2 indicele citozei a diminuat de la $8,93 \pm 0,79$ până la $8,01 \pm 0,68 \cdot 10^6$ celulă/ml ($p > 0,1$), conținutul relativ al neutrofilelor, limfocitelor și macrofagelor alveolare practic nu s-a modificat, cu toate că s-a determinat o tendință spre diminuarea lor. Deci se atestă o evoluție pozitivă a indicilor în sputa indusă, datele examenului citologic denotă despre persistență modificărilor inflamatorii în bronșii.

Evoluția conținutului de citokine proinflamatoare în serul sanguin în decursul curei de tratament este prezentată în tabelul 2.

Tabelul 2

Evoluția conținutului de citokine proinflamatoare în serul sanguin în cadrul curei de tratament (M±m)

Indicii	Martor (n=10)	Grupele de bolnavi investigați		
		1 (n=32)	2 (n=32)	3 (n=33)
IL-1β, nkg/ml <i>inițial</i> <i>peste 7 zile</i> <i>peste 14 zile</i>	8,65±1,52	199,4±5,31 105,6±5,14*** 41,2±4,82***	201,3±5,27 116,7±5,38*** 49,4±4,73***	203,8±5,48 121,5±5,75*** 57,8±4,92***
TNF-α, nkg/ml <i>inițial</i> <i>peste 7 zile</i> <i>peste 14 zile</i>	7,12±1,13	178,2±6,34 106,4±5,88*** 39,4±5,24***	181,5±6,41 109,4±5,61*** 45,3±5,25***	173,8±6,58 119,7±5,93*** 49,4±5,81***
IL-8, nkg/ml <i>inițial</i> <i>peste 7 zile</i> <i>peste 14 zile</i>	13,4±1,49	161,1±5,78 99,7±5,25*** 65,7±5,27***	163,2±5,83 103,8±5,74*** 69,8±5,46***	169,2±5,94 119,4±5,72*** 74,3±5,62***

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ devierile indicilor între datele inițiale și cele de peste 14 zile de tratament sunt statistic veridice.

Reieșind din datele obținute s-a constatat, că terapia cu preparate antiinflamatoare în asociere cu bromură de tiotropiu și terapia de bază au exercitat influență pozitivă asupra evoluției nivelului de citokine proinflamatoare, rezultatele obținute fiind însă neunivoce.

La bolnavii, în tratamentul complex al cărora s-a inclus preparatul fenspirid s-a redus nivelul IL-1β cu 47,0% după a 7-a zi de tratament și cu 4,8% după a 14-a zi de tratament. Deși se constata o reducere semnificativă a conținutului de IL-1β, la sfârșitul curei de tratament nivelul ei se menținea majorat comparativ cu indicele din lotul martor. Concomitent s-a determinat reducerea activității factorului de necroză a tumorii (TNF-α) cu 40,3% după a 7-a zi de tratament

și cu 5% după a 14-a zi de tratament, activitatea menținându-se majorată aproximativ de 5,4 ori comparativ cu lotul martor. La finele curei de tratament cu fenspirid nivelul IL-8 în sânge a scăzut de 2,5 ori comparativ cu datele inițiale.

Administarea beclometazonei dipropionat în cadrul tratamentului complex a determinat reducerea tuturor citokinelor proinflamatoare, însă această modificare a fost mai puțin pronunțată comparativ cu bolnavii din grupul 1. Astfel, nivelul IL-1 β după a 7-a zi de tratament a diminuat cu 42,0% și după a 14-a zi de tratament - de 4,1 ori, menținându-se la un nivel sporit față de lotul martor de 5,7 ori. S-a constatat, de asemenea, reducerea activității TNF- α cu 39,7% și 5,1 % respectiv după a 7-a și a 14-a zi de tratament. Totodată, conținutul acestui indice în sânge a rămas majorat de 5,4 ori comparativ cu lotul martor.

La bolnavii din grupul 3, care au utilizat terapia de bază, s-a stabilit diminuarea activității tuturor citokinelor proinflamatoare: nivelul IL-1 β după a 7-a zi de tratament a diminuat cu 40,4% și după a 14-a zi de tratament - de 3,5 ori și a constituit 57,8 \pm 4,92 nkg/ml. A scăzut activitatea TNF- α cu 31,1% și 3,1 % respectiv după a 7-a și a 14-a zi de tratament. Totodată, conținutul acestui indice în sânge a rămas majorat de 6,9 ori comparativ cu lotul martor. La sfârșitul curei tratamentului de bază nivelul IL-8 în sânge a scăzut de 2,3 ori comparativ cu datele inițiale.

Utilizarea terapeutică a preparatelor antiinflamatoare în BPCO este motivată de efectele antiinflamator, bronhodilatator și analgezic pe care acestea îl posedă. Antiinflamatoarele fenspirid și beclometazona sunt active în toate etapele inflamației: exudativă, necrotică, proliferativă. La nivelul țesutului inflammat inhibă procesul de fagocitoză, stabilizează capilarele și le scade permeabilitatea, diminuând astfel edemul local.

Reieșind din datele obținute putem conchide, că acțiunile celulare și metabolice care intervin în efectul antiinflamator al preparatului fenspirid, beclometazonei și bromurei de tiotropiu pot fi sintetizate astfel:

- împiedicarea unor procese umorale declanșate de agentul inflamator (inhibarea macrofagelor);
- diminuarea markerilor inflamației (viteza de sedimentare a eritrocitelor, proteina C reactivă);
- reducerea indicelui citozei în sputa indusă;
- împiedicarea unor reacții tardive (producerea și eliberarea de citokine IL-1, IL-8, TNF- α);
- inhibarea limfocitelor (împiedicarea producerii și eliberării de citokine: IL-1, TNF- α).

Concluzii

La bolnavii la care în tratamentul complex al BPCO este inclus preparatul antiinflamator fenspirid se atestă eficiență terapeutică mai mare comparativ cu bolnavii care au administrat beclometazonă dipropionat și bromură de tiotropiu care se denotă prin:

- reducerea mai pronunțată a simptomatologiei respiratorii,
- diminuarea mai rapidă a markerilor inflamației,
- scăderea mai semnificativă a indicelui citozei în sputa indusă,
- reducerea semnificativă și veridică a citokinelor proinflamatoare (IL-1 β , IL-8, TNF- α).

Bibliografie

1. Anzueto A.R, Schaberg T. Clinician's manual on acute exacerbations of chronic bronchitis. *Science Press Ltd* 2003; 64-68.
2. Baiter M.S., LaForge J., Low D.E., et al. Canadian guidelines for management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can Respir J*. 2003 vol.10, suppl B; 3-22.
3. Волков И.К., Рачинский СВ., Катосова Л.К. и др. Антибактериальная терапия хронических заболеваний легких. *Пульмонология* 2003; 1: 75-77.
4. Волкова Л.И. и соавторы. Опыт применения фенспирида (эrespала) при обострении хронического бронхита. *Клиническая фармакология и терапия* 2000; 5: 65-68.
5. Емельянов А.В. Диагностика и лечение обострений хронической обструктивной болезни

- легких. *Русский медицинский журнал*. 2005; 4 (228): 183-189.
6. Заикина Е.В., Ракита Д.Р. Возможности первичной диагностики ХОБЛ и эффективность длительной бронхолитической терапии в амбулаторных условиях. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология* 2007; 4(27): 27-30.
 7. Павленко С.С., Павленко Н.С., Куделя Л.М., Морозова Л.Я., Кайгородов А.А. Исследование эффективности лечения больных хронической обструктивной болезнью легких препаратом Спирива (тиотрония бромид) в Новосибирской области. *Пульмонология* 2005; 4: 92-96.
 8. Симонова О.И. Принципы и стратегия терапии хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний. *Русский медицинский журнал* 2004; 5: 663—667.
 9. Шмелев Е.И. Куклина Г.М., Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких *Пульмонология* 2005; 5: 39-44.

INFLUENȚA PREPARATELOR ENTOMOLOGICE ASUPRA SINDROMULUI DE COLSTAZĂ ÎN AFECȚIUNEA HEPATICĂ TOXICĂ PRIN PARACETAMOL

N.Bacinschi

Catedra farmacologie și farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The entomological drugs, especially; entoheptin, decrease the manifestations of colestatic syndrome induced by paracetamol activity of alkaline phosphates and γ – glutamyltranspeptidase and increase the levels of these enzymes in the liver.

The protective effect may be determined by the aminoacids (cysteine, methionine, glutamic acid etc.), that reduced the toxicity of paracetamol metabolites, and probably, by antioxidants that inhibited the lipid peroxidation.

Rezumat

Preparatele entomologice, îndeosebi entoheptinul, au diminuat manifestările sindromului de colestază în afecțiunea hepatică indusă de paracetamol prin reducerea activității serice a FA și GGT și normalizarea conținutului lor în ficatâtât în termenii precoce, cât și tardivi ai leziunii hepatice. Efectul benefic poate fi determinat de conținutul de aminoacizi (cisteină, metionină, acid glutamic, etc.) care reduc acțiunea toxică a metaboliților paracetamolului, precum și de antioxidanți hidrosolubili care, posibil, inhibă procesele de peroxidare a lipidelor.

Afecțiunile hepatice induse de supradozarea paracetamolului este cauza cea mai cunoscută a insuficienței hepatice acute și după cum ne relatează datele literaturii, 500 de pacienți mor anual din această cauză (Fontana RJ, 2008). Norris W și coaut. (2007) într-un studiu statistic au demonstrat, că în SUA afecțiunile hepatice produse de paracetamol constituie 41% din toate cazurile de afecțiuni hepatice acute depistate anual, iar la copii cu insuficiență hepatică acută, paracetamolul ocupă locul doi printre multitudinea factorilor etiologici. În Marea Britanie din cauza intoxicării cu paracetamol se numără 100- 200 cazuri de deces anual. (Hawkins LC. și coaut., 2007).

Hepatita toxică indusă prin paracetamol se caracterizează prin dependența de doză (supradozarea); deficitul substanțelor de conjugare și coenzimelor, enzimelor pentru detoxicare; modificarea toxicității sub influența inductorilor enzimelor microzomiale; formarea de metaboliți cu hepatotoxicitate mai intensă; dereglarea sistemului imun (Grigorescu T., 2005; Куденко С.А., 2002, Ушкалова Е.А., 2003, Степанов Ю.М. и др., 2005).

Un interes tot mai mare în ultimile decenii prezintă preparatele entomologice cu multiple acțiuni, inclusiv hepatoprotectoare, datorită conținutului bogat în proteine, lipide, aminoacizi,