

cronice (3). Tendința spre majorarea proteinelor totale produsă de CCl₄ și paracetamol probabil este determinată de micșorarea utilizării și eliminării acestora, precum și de o creșterea a vâscozității plasmei. În leziunile toxice experimentale creatinina avea o tendință spre diminuare, care era preîntâmpinată de pretratarea cu preparate entomologice. În cazul acțiunii hepatotoxice a CCl₄ se constată o micșorare a nivelului ureei, iar în cea indusă prin paracetamol conținutul metabolitului azotat se majora. Preparatele entomologice mai evident influențau parametrii studiați în hepatita toxică experimentală provocată de analgezicul antipiretic. Un rol important în în acest caz, posibil, îl are și glutatiunea, un substrat cheie în faza II de metabolizare a toxicului, fie prin transformarea metabolitului intermediar în paracetamol, fie prin conjugarea cu el (Vengherovskii și coaut., 1991). Pretratarea cu entoheptin, imuheptin și imupurin prin conținutul de oproteine, complexe lipoproteice și aminoacizi (arginină, acid aspartic, metionină, cisteină, ornitină etc.) vor proteja hepatocitele și vor intensifica sinteza ureei prin diminuarea hiperamoniemiei.

Preparatele au manifestat efecte benefice în afecțiunea hepatică indusă prin paracetamol și mai puțin prin tetraclorura de carbon, posibil, prin mai multe mecanisme. Un aport esențial, probabil, îl aduc aminoacizii esențiali și non-esențiali. Un rol deosebit l-am menționa pentru cisteină care participă la sinteza glutatiunii, precum și la cuplarea metaboliților paracetamolului, micșorând astfel toxicitatea lor. Un rol similar îl are și metionina care se poate transforma în cisteină sau stimula procesele de sulfatare prin donarea sulfat-ionului (4). Entoheptinul, imuheptinul și imupurinul în acest aspect, conțin cantități impotante de acești aminoacizi (2). Indiscutabil este că un rol important în păstrarea sau restabilirea funcției hepatocitelor îl pot juca și alți aminoacizi ca: acidul glutamic, triptofanul, arginina, serina, acidul asparagic, fenilalanina etc.,

Investigațiile efectuate ne permit să concluzionăm, că deși nivelul glucozei și proteinelor totale nu se modifică esențial în hepatitele toxice experimentale, acesta poate fi un indice adjuvant în aprecierea severității afecțiunii hepatice și aprecierii eficacității preparatelor cu acțiune hepatoprotectoare presupusă. Concentrația ureei și creatininei suferă schimbări mai esențiale în afecțiunile hepatice acute și pot servi un indice important în aprecierea complexă a gravității leziunii hepatice, îndeosebi în condiții clinice (prezența hiperamoniemiei, simptomelor encefalopatiei hepatice, diminuării funcției renale).

Bibliografie

1. Ciuhrii M., Vernescu S.: Entomologia la finele secolului XX. Lucrările celui de-al II-lea Congres „Dezvoltarea în pragul mileniului III”, București, 1999; 560-567.
2. Ghicavii V. și coaut., Revista farmaceutică a Moldovei, 2006, ediție specială, 26 – 34;
3. Grigorescu T. , Tratat de hepatologie, București, 2005.
4. Венгеровский А.И., Саратовников А.С. Фармакология и токсикология, 1991. т-54, Nr.1, 76 -79
5. Куценко С.А. Основы токсикологии, 2002.

INCIDENȚA PATOLOGIEI TIROIDIENE ȘI IMPORTANȚA ȘCOLARIZĂRII PACIENȚILOR ÎN EFECTUAREA UNUI TRATAMENT EFICACE ȘI INOFENSIV

Aurelia Bacinschi¹, Galina Palii¹, Nicolae Bacinschi²

Centrul Republican de Diagnosticare Medicală¹, Catedra farmacologie și farmacologie clinică²

Summary

The incidence of thyroidian pathology and the signifiante (importance) of patients education in performing an efficient and inofensive treatment

In the last years in Republic of Moldova is observed an inceasing incidence of thyroide pathologies manifested through hypothyroidism, hyperthyroidism, autoimune processes, cysts

and thyroid cancer. Along with the improvement of the methods of investigation and diagnosis, a patient's treatment requires a special attention, in appearance of the rational, efficient and harmless use of thyroidian hormonal drugs and antithyroidian remedies. It is necessary in this way the explanation and a strict follow of the principles of efficiency usage and inoffensivity control of the respective drugs, determines in a big part the results of pharmacotherapy and patients compliance to the treatment.

Rezumat

În ultimii ani în Republica Moldova se constată o creștere a incidenței patologiei tiroidiene manifestate prin stări de hipotiroidism, hipertiroidism, procese autoimune, chisturi și cancer tiroidian. De rând cu perfectarea metodelor de investigație și diagnosticare o atenție deosebită necesită instruirea pacienților în aspectul utilizării raționale eficiente și inofensive a preparatelor hormonale ale glandei tiroide și remediilor antitiroidiene. În acest aspect explicarea și respectarea principiilor de utilizare și control al eficacității și inofensivității preparatelor respective în mare parte determină rezultatele farmacoterapiei și complianța pacienților la tratament.

Patologia tiroidiană, în ultimele decenii capătă o incidență din ce în ce mai mare. Aceasta se datorează în primul rând modificărilor ecologice: poluarea mediului, radiația excesivă, accidente la stațiile atomice, prezența aditivilor alimentari etc. În al doilea rând, a crescut ponderea factorului genetic în geneza maladiilor endocrine, iar în al treilea – creșterea posibilităților biochimice și instrumentale de diagnosticare. De rând cu aceasta au survenit și unele probleme ce țin de dificultățile diagnosticului și rezultatul tratamentului: atipicitatea tabloului clinic; limitarea timpului de tratament în staționar cu creșterea ponderii supravegherii în condiții de ambulator; necesitatea implicării pacientului în monitorizarea eficacității și inofensivității tratamentului; complianța bolnavilor la tratament.

În condițiile actuale eforturile medicului nu vor da rezultatele scontate dacă nu va fi implicat în problemele de profilaxie și tratament pacientul prin conștientizarea importanței respectării unor principii și criterii ce nu necesită și/sau care vor reduce suportul economic. Aceste probleme sunt foarte actuale pentru Republica Moldova, îndeosebi în condițiile evenimentelor de la Cernobîl, care au determinat o incidență crescută a patologiei tiroidiene. Cele menționate mai sus ne-au obligat la necesitatea de a implementa unele principii de monitorizare a eficacității și inofensivității farmacoterapiei maladiilor glandei tiroide.

Materiale și metode

În cadrul secției consultative a Centrului Republican de Diagnosticare Medicală (CDRM) s-a analizat incidența patologiilor glandei tiroide în baza consultațiilor primare a pacienților din țară. Prin examinarea și efectuarea investigațiilor necesare pacienților li s-a prescris tratamentul respectiv cu instruirea minuțioasă în vederea controlului eficacității și inofensivității farmacoterapiei.

Rezultate și discuții

Analiza cantitativă și calitativă pe o perioadă de 3 ani (2007-2009) a consultațiilor în CRDM ne reflectă despre creșterea incidenței și lărgirea spectrului patologiilor endocrine în rândul populației (tabelul 1). Astfel, printre patologiile endocrine în ultimii ani predomină cea a glandei tiroide și constituie 20590 cazuri din cele 26147 sau circa 78,7% din adresările pacienților. Printre afecțiunile glandei tiroide s-au constatat: 2745 cazuri de hiperplazie tiroidiană simplă; 811 – gușă toxică difuză; 2979 – gușă nodulară; 27 – gușă mixtă; 775 – adenom tiroidian; 276 – chist tiroidian; 4454 – tiroidită autoimună hipertrofică; 5233 – tiroidită autoimună hipertrofică cu noduli; 2179 – tiroidită autoimună atrofică; 129 – tiroidită subacută; 789 – hipotiroidie idiopatică; 360 – stări după strumectomie; 193 cancer tiroidian. În același timp diabetul zaharat a trecut pe planul doi, fiind diagnosticați 1547 de pacienți cu diabet dintre care

10 cu diabet zaharat tip 1 și 1537 cu diabet zaharat tip 2. Ponderea patologiilor hipotalamo-hipofizare a constituit 1084 cazuri, a sclerochistozei ovariene – 1068 cazuri, a sindromului climacteric – 69 cazuri, a hiperprolactinemiei – 147 cazuri, iar a altor patologii endocrine – 483 cazuri. E necesar de menționa o ascensiune a pacienților cu obezitate depistați în cadrul consultațiilor (145 – în anul 2007, 98 – în 2008 și 570 - în 2009).

Bolnavilor în timpul consultațiilor li se efectua o școlarizare activă prin explicarea noțiunilor generale patologia tiroidiană, despre necesitatea respectării recomandărilor pentru prevenirea complicațiilor și progresarea patologiei. Se efectua o informare amplă referitoare la alimentația corectă, îngrijirea adecvată, controlul sistematic la endocrinolog și alți specialiști.

Tabelul 1

Morfostructura patologiilor endocrine (numărul de pacienți consultați)

Denumirea nozologiilor	2007	2008	2009	Total
Diabet zaharat tip 2	489	555	493	1537
Diabet zaharat tip 1	5	1	4	10
Hiperplazie tiroidiană simplă	802	1198	745	2745
Gușă toxică difuză	303	281	227	811
Gușă nodulară	939	1126	914	2979
Gușă mixtă	27			27
Adenom tiroidian	446	173	156	775
Chist tiroidian	193	45	38	276
Tiroidită autoimună hipertrofică	1197	1830	1427	4454
Tiroidită autoimună atrofică	547	860	772	2179
Tiroidită autoimună hipertrofică cu noduli	1664	1720	1849	5233
Tiroidită subacută	84	21	24	129
Hipotiroidie idiopatică	286	162	341	789
Sindrom hipotalamic cu obezitate	404	250	430	1084
Hiperprolactinemie idiopatică		44	103	147
Obezitate	145	98	570	813
Sclerochistoză ovariană	328	355	385	1068
Hipogonadism	36		2	38
Sindrom climacteric	40	18	11	69
Stare după strumectomie	72	108	180	360
Cancer tiroidian		86	107	193
Alte patologii endocrine	304	134	45	483
Total	8311	9063	8773	26147

În cazul stărilor de hipotiroidism la prescrierea preparatelor hormonale ale glandei tiroide pacienților li se explica: ce reprezintă preparatul respectiv și care este sensul utilizării lui; necesitatea respectării stricte a regimului de dozare; care este durata tratamentului; după ce simptome va fi necesar de determinat eficacitatea (dispariția oboselii, slăbiciunii generale și musculare, simptomelor din partea sistemului nervos central - apatie, depresie, vorbire monotonă și lentă, sistemului cardiovascular - creșterea frecvenței contracțiilor cardiace și pulsului, dispariția uscăciunii și descuamației pielii, micșorarea pastozității țesutului adipos etc.); care parametri subiectivi și obiectivi va fi necesar de ai monitoriza zilnic (pulsul, frecvența contracțiilor cardiace, modificarea exteriorului și a stării subiective) cu evidența lor zilnică.

O atenție deosebită necesită bolnavii cu hipotiroidism nemanifest (ascuns), incidența căruia poate atinge până la 15% din populație, iar la vârstnici chiar până la 25%. Maladia nu are manifestări clinice, nivelele T₄ și T₃ sunt în limitele normei, dar este crescut cel al TSH. Tratamentul de substituție cu levotiroxină în acest caz trebuie individualizat. Datele recente demonstrează că hipotiroidismul nemanifest netratat crește riscul aterosclerozei aortei și infarctului miocardic. De regulă, terapia de substituție se recomandă la bolnavii la care s-a depistat gușă, tiroidită limfocitară cronică, hipercolesterolemie sau diminuarea intelctului.

Un contingent deosebit prezintă gravidele, deoarece la ele hipotiroidismul se poate manifesta inițial datorită necesității crescute de hormoni tiroidieni, precum și prin sinteza globulinelor specifice ce cuplează hormonii și micșorează fracția liberă. Aceasta, de regulă, are loc în cazul tiroiditei limfocitare cronice nemanifeste sau în regiunile cu deficit de iod în apă și alimente. S-a demonstrat că hipotiroidismul gestațional nemanifest se poate complica cu retenție în dezvoltarea psihomotorie a copiilor. Din aceste considerente în primul trimestru al gravidității la toate gravidele cu hipotiroidism în anamneză sau cu risc major de hipotiroidie trebuie determinat nivelul TSH cu efectuarea terapiei de substituție la necesitate. În aceste cazuri e necesar de reținut, că dozele de levotiroxină trebuie majorate, deoarece e crescut nivelul globulinelor ce cuplează hormonii tiroidieni sub influența estrogenilor.

Un moment important în cazul gravidelor prezintă profilaxia, iar la necesitate și tratamentul hipotiroidismului congenital (cretinism). În aceste cazuri la gravide li se explică necesitatea examinărilor minuțioase a lor și a nou-născutului pentru ca tratamentul de substituție să se înceapă până la apariția simptomelor de retenție psihomotorie, în caz contrar nu va fi preîntâmpinată retenția mintală. De asemenea li se atrage atenția asupra faptului, că în multe țări reieșind din situația ecologică, toți nou-născuții sunt investigați în vederea hipotiroidismului congenital. Hormonii tiroidieni în acest caz au o importanță majoră pentru procesele de mielinizare care au loc intrauterin, înainte de naștere, și în perioada nou-născutului. Dozele recomandate de levotiroxină 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$ restabilesc nivelul T_4 în limitele normale peste 1-2 săptămâni. Corecția dozelor se efectuează fiecare 4-6 săptămâni în primele 6 luni de viață, apoi fiecare 2 luni între 0,5-1,5 ani și ulterior fiecare 3-6 luni la copiii mai mari pentru a menține concentrația T_4 în limitele 10-16 $\mu\text{g}\%$ și nivelul normal al TSH. Criterii clinice adecvate servesc înălțimea, maturizarea scheletului, dezvoltarea psihomotorie.

La nou-născuții prematuri diminuarea T_4 poate fi cauzată de pseudodisfuncția glandei tiroide (se constată la circa 50% copii până la 30 săptămâni gestație). Tratamentul acesteia nu este dovedit din punct de vedere al raționalității, pe când supradozarea poate duce la consecințe grave.

Controlul eficacității tratamentului se efectuează determinând conținutul în sânge a: TSH (dacă nivelul lui este mai mare de 4 $\mu\text{U}/\text{ml}$, doza se crește, dacă este mai mic de 1,5 $\mu\text{U}/\text{ml}$ – doza se micșorează), T_4 (tiroxina liberă), precum și după tabloul clinic.

De rând cu criteriile ce determină eficacitatea preparatelor e necesar de explicat pacienților importanța preîntâmpinării efectelor nedorite. La utilizarea preparatelor hormonale ale glandei tiroide se pot produce simptome de hipertiroidism cu exacerbarea efectelor farmacodinamice din partea organelor și sistemelor. În acest caz pacienților li se explică necesitatea monitorizării simptomelor din partea SNC (hiperexcitabilitate, insomnie, amețeli, tremor), sistemului cardiovascular (tahicardie, palpitații, accese de angină pectorală, care la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare pot deveni periculoase sau chiar fatale), tubului digestiv (anorexie, diaree, scădere ponderală) și pielii (transpirații, congestie cutanată). Bolnavilor li se accentuează de a efectua un control de laborator pentru a preveni hiperglicemia, balanță azotată negativă, hipocolesterolemia.

O altă grupă de preparate folosite în patologia tiroidiană o constituie remediile tirostatice: tioamidele, preparatele iodului și litiului, beta-adrenoblocantele. Tioamidele (tiamazol sau mercazolil) reprezintă una din cea mai frecventă grupă de antitiroidiene, utilizate în hipertiroidism. E necesar de explicat pacientului, că efectul tiamazolului survine peste câteva zile sau săptămâni, timp în care se folosesc rezervele de hormoni. Această perioadă (latentă) e mai mică în formele grave de tirotoxicoză și invers, este mai mare când glanda este mărită, are nodul sau pacientul a primit iod. De regulă, efectul clinic stabil se dezvoltă peste 6-8 săptămâni. Concomitent pacientului trebuie să i se vorbească și despre reacțiile adverse, timpul lor de instalare și măsurile de profilaxie sau de limitare a gradului de manifestare prin consultul imediat cu medicul. Agranulocitoza este o reacție adversă gravă, care la tiamazol este dozodependentă, iar la propriltiouracil nu, și are o incidență de 0,12 și 0,44% respectiv. De regulă, se constată în primele săptămâni sau luni de tratament, dar poate surveni și mai târziu. Deoarece uneori

agranulocitoza poate apărea rapid, este utilă determinarea periodică a leucocitelor pentru diagnosticarea precoce. Primele simptome ale agranulocitozei frecvent se pot manifesta prin dureri în gât și febră, din care cauză pacienții trebuie imediat să se adreseze la medic. O neutropenie ușoară poate fi un simptom al agranulocitozei incipiente, precum și al tirotoxicozei. Suspendarea preparatelor contribuie la dispariția agranulocitozei, care poate fi accelerată prin prescrierea factorului granulocitar colonial.

E necesar de menționat, că cea mai frecventă reacție adversă este erupția urtiformă, uneori hemoragică, care poate dispărea fără a suspenda tratamentul, iar uneori va fi necesară utilizarea H1-antihistaminicelor, glucocorticoizilor sau substituția antitirodienelor, deoarece hipersensibilitate încrucișată se constată rar. Un șir de alte reacții adverse, precum durerile și redoarea în articulații, parestezia, cefaleea, greața, voma, diareea, pigmentarea pielii, alopecia, febra medicamentoasă, leziunile hepatice și renale, creșterea activității enzimelor hepatice, deși nu sunt atât de frecvente pot avea loc la prezența anumitor factori predispozanți.

Școlarizarea pacienților în aceste momente, de regulă, dă efecte pozitive prin creșterea eficienței și diminuarea reacțiilor adverse.

În baza celor expuse și experienței acumulate putem conchide despre unele succese în domeniul problemelor abordate. În primul rând, am constata, că școlarizarea bolnavilor în aspectul cunoașterii patologiei tiroidiene a contribuit la creșterea adrsărilor precoce, ce denotă despre majorarea nivelului de conștientizare a populației. În al doilea rând, s-a majorat evident numărul pacienților ce respectă recomandările medicului referitor la controlul după evoluția bolii și de efectuare a examenului repetat în termenii necesari. În al treilea rând, datorită respectării criteriilor de monitorizare după efectul preparatelor s-a redus numărul de bolnavi cu reacții adverse, uneori grave.

În concluzie e necesar de menționat, că incidența și severitatea maladiilor glandei endocrine poate fi diminuată, inclusiv și prin efectuarea unei școlarizări eficiente ce va spori complianța pacienților la tratament și va reduce volumul cheltuielilor financiare. Acestea din urmă vor permite ca în cazul unor accidente, similare Cernobîlului, să se întreprindă măsuri profilactice ce vor contribui la păstrarea sănătății populației.

PROPRIETĂȚILE ANTIBACTERIENE ȘI ANTIFUNGICE ALE SOLUȚIEI BENZIL ALCOOLICE DE JUGLONĂ

Andrei Bacinschi

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică „Nicolae Testemițanu”
(Conducător științific – conferențiar universitar V. Gavriluța)

Summary

Antibacterial and antifungal properties of benzil-alcoholic solution of juglone

Studies in vitro demonstrate that benzil-alcoholic solution of juglone poses a pronounced antibacterial activity against gram-positive (*Staphylococcus aureus* (Wood-209), *Streptococcus faecalis*) and gram-negative (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*) microorganisms and antifungal properties against *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium*, 2-4 times more intensive than standard benzyl-alcoholic solution. The drug „in vivo” leads to early elimination of inflammatory and necrotic proceses caused by staphylococcus and fungi. The efficacy of benzyl alchhoholic solution of juglone is determined in the most part by of presence of haftoquinonic derivate.

Rezumat

Soluția benzil alcoolică de Juglona „in vitro” manifestă proprietăți antibacteriene față de flora gram-pozitivă (*Staphylococcus aureus* (Wood-209), *Streptococcus faecalis*), flora gram-negativă (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*) și fungi (*Candida albicans*, *Aspergillus niger*,