

Conform rezultatelor din tabelă se determină o diminuare esențială a numărului de leucocite și nivelului VSH-ului la pacienții din grupul de bază, care pe perioada curei de radioterapie a utilizat produsul „Nucosan”. Rezultate intermediare au fost obținute în cazul utilizării uleiului de cătină.

Alte efecte ce ar determina manifestările unei reacții adverse a produsului „Nucosan” pe parcursul utilizării lui nu s-au determinat.

Concluzii

1. Produsul „Nucosan” diminuează esențial gradul de manifestare al complicațiilor postiradiante precoce din partea mucoaselor și organelor regiunilor supuse radioterapiei la pacienții oncologici.
2. Regimul de dozare: produsul „Nucosan” este utilizat zilnic câte 15 ml de 2 ori pe zi în perioada curei de radioterapie iar în perioada de recuperare a pacienților este recomandat în doză de 15ml zilnic o dată pe zi.
3. Produsul „Nucosan” este bine tolerat de către pacienți (în timpul testărilor nu au fost înregistrate efecte adverse) și poate fi utilizat timp îndelungat.

Bibliografie

1. Ролик И.С. Биологические препараты в реабилитации больных раком: руководство для врачей. – М.: Арнебия, 2000.
2. Видал, Лекарственные препараты в России, издание пятнадцатое, 2009
3. Каприн А.Д., Семин А.В., Костин А.А., Эффективность препарата «Канефрон Н» у онкологических больных получающих лучевую терапию на органы малого таза. Человек и лекарство, N5, том 15, 2007.
4. Р.У.Хабриев, Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, Москва, 2006.
5. V.Simon, Radiatiile nucleare si mediul inconjurator, Casa Cartii de Stiinta, 2004.
6. Mircea Oncescu, Conceptele radioprotectiei, Ed. Horia Hulubei, Bucuresti, 1996.

EFICACITATEA UTILIZĂRII DOVISANULUI ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL LEZIUNILOR ULCEROASE DUODENALE

**Lilia Podgurschi¹, Victor Ghicavî¹, Vadim Gavriluța¹,
Ivan Butorov², Doina Barba²**

¹Catedra farmacologie și farmacologie clinică, ²Boli interne №6

Summary

The efficacy of the Dovisan in the complex treatment of ulcerous duodenal lesions

Comparative clinical efficacy of treatment with Dovisan- a vegetable produce-oil, in association with the standard triple therapy has been studied in patients with ulcerous lesions of the duodenum. It has been established a better influence of the evolution of the ulcerous defect by an earlier disappearing of pain and dyspeptic syndromes and faster shrinking of the diameter of the defect, an earlier disappearing of inflammatory syndrome of the duodenal mucosa in comparison with the usage of standard therapy only.

Rezumat

Dovisanul-uleiul din semințe de dovleac în asociere cu terapia triplă standard pantoprazol-claritromicină-amoxicilină la pacienții cu leziuni ulceroase duodenale exercită influență mai benefică asupra evoluției leziunilor ulceroase, prin diminuarea mai precoce a sindromului algic și dispeptic, cicatrizarea mai intensă a leziunilor ulceroase, diminuare mai rapidă a procesului inflamator în mucoasă în comparație cu pacienții, tratați doar conform schemei clasice.

Ulcerul duodenal se plasează printre primele locuri în structura maladiilor tractului digestiv, reprezentând o problemă majoră atât din punct de vedere medical, cât și socio-economic.

Numărul impunător de scheme de tratament ale ulcerului gastro-duodenal, actualmente, nu rezolvă totuși problema recidivelor și complicațiilor. Deaceia, cercetările în acest domeniu continuie prin elaborarea și utilizarea medicamentelor noi eficiente, inofensive și puțin costisitoare. Una din direcțiile farmacoterapiei ulcerului peptic, constituie preparatele medicamentoase gastro- și citoprotectoare, ce accelerează capacitatea de regenerare a defectelor ulceroase ale mucoasei. Datele științifice de ultima oră relevă, că utilizarea produselor vegetale biologic active asigură efectul farmacologic maxim, contribuind la normalizarea și stimularea proceselor metabolice, majorarea capacităților adaptive ale organismului. Una din grupele de preparate, ce posedă acțiune citoprotectoare și regeneratoare constituie uleiurile vegetale, așa ca uleiul de cătină albă, uleiul de măceș, uleiul din semințe de struguri etc., care de mai mulți ani se folosesc în tratamentul complex la pacienții cu ulcer gastro-duodenal.

Obținerea medicamentelor din surse naturale, inclusiv vegetale, rămâne o direcție foarte importantă în sinteza noilor compuși. Un interes deosebit prezintă sursele autohtone de produse industriale, precum sâmburii de fructe, semințe de struguri etc. Un interes deosebit pentru cercetătorii din republică prezintă semințele de dovleac, din care s-a obținut uleiul vegetal – Dovisan.

S-a constatat, că Dovisanul conține aceeași compuși ca și uleiul de cătină, uleiul din semințe de struguri. Dovisanul este bogat în substanțe antioxidante: tocoferoli, flavonoizi, acizi grași polinesaturați, care de rând cu acțiunea antioxidantă pronunțată participă la sinteza prostaglandinelor și fosfolipidelor din structura membranelor celulare și, astfel, poate intensifica mecanismele de protecție din mucoase și piele.

Studiul Dovisanului efectuat în laboratorul catedrei farmacologie și farmacologie clinică a USMF „ Nicolae Testemițanu” a demonstrat accelerarea regenerării și epitelizarea focarelor afectate ale pielii fără fenomene de inflamație, cu formarea cicatricelor netede [5]. Aceste date au fost confirmate clinic la utilizarea Dovisanului în tratamentul combustiilor. Datele experimentale și clinice obținute, cât și ale literaturii despre utilizarea uleiurilor vegetale și componența asemănătoare a Dovisanului cu uleiul din semințe de struguri și cel de cătină albă etc., au inițiat studierea efectului regenerativ și citoprotector în tratamentul leziunilor ulceroase ale mucoasei duodenale [2].

Scopul

Studierea eficacității Dovisanului - ulei din semințe de dovleac ca preparat citoprotector și regenerativ în tratamentul complex al pacienților cu leziunile mucoasei duodenale: studiul influenței asupra tabloului clinic și endoscopic, influența asupra eradicării H. Pylori.

Materiale și metode

În studiu au fost incluși 30 de pacienți (vârsta medie-34±3,0 ani) cu afecțiuni duodenale, la care s-a determinat influența dovisanului asociat la schema de tratament standard claritromicină – pantoprazol – amoxicilină asupra dinamiei manifestărilor clinice, modificărilor endoscopice ale mucoasei duodenale și a eradicării infecției Helicobacter Pylori. Pacienții au fost divizați în 2 loturi în dependență de schema terapeutică utilizată: pacienții lotului I au administrat claritromicină câte 250 mg de 2 ori în zi, pantoprazol – 40 mg în zi, amoxicilină câte 500 mg de 2 ori în zi asociat cu preparatul „Dovisan” câte o lingură de masă de 3 ori pe zi cu 30 - 40 minute înainte de mese. Durata tratamentului a fost de 14 zile în dependență de evoluția maladiei, rezultatele analizelor și starea pacientului. Lotul II au constituit 10 pacienți, care au primit doar tratamentul standard: claritromicină - pantoprazol- amoxicilină. Tratamentul aplicat a corespuns terapiei de linia I conform Maastricht-2 și -3, terapia “triplă”, considerată drept “standard de aur” în tratamentul ulcerului gastro-duodenal.

Rezultatele tratamentului au fost apreciate clinic și endoscopic. Controlul endoscopic a fost efectuat până la inițierea tratamentului, iar următoarele investigații endoscopice s-au efectuat la pacienți peste $10 \pm 2,0$ și $20 \pm 1,0$ zile la necesitate pentru aprecierea stării și caracterului cicatrizării defectului ulceros. În timpul endoscopiei se efectua biopsia țintită a tunicii mucoasei din regiunea periulceroasă și din mucoasa antrală. Determinarea H.pylori s-a efectuat prin 2 metode: microscopică și ureazică, studiindu-se fragmentele colectate endoscopic. Eficiența eradicării H. pylori a fost apreciată conform consensusului de la Maasticht – 2, nu mai devreme de 4 săptămâni după finisarea administrării preparatelor antibacteriale și antisecretoare. Determinarea pH-metriei sucului gastric s-a efectuat după metoda cunoscută cu pH-metrul, care a determinat aciditatea în corpul și partea antrală a stomacului. Aciditatea bazală s-a apreciat ca foarte mărită la indicii 0,9-1,3; mărită la-1,4-1,9; medie -2,0-3,0; pH-acid -3,1-5,0; aclorhidrie-5,1-8,0.

Rezultate

Loturile de pacienți examinate au fost omogene după sex, vârstă și gravitatea evoluției bolii.

La internare în staționar, sindromul algic și manifestările dispeptice în formă de greață, vomă, eructații cu aer și alimente, senzație de acrime în gură s-au determinat cu aceeași intensitate la pacienții din loturile martor și de bază ($p > 0,1$). Dimensiunile defectelor ulceroase, gradul de manifestare a gastritei depistate în timpul fibrogastroduodenoscopiei până la începutul tratamentului, au fost similare la pacienții ambelor loturi (tab. 1).

Tabelul 1

Modificările inflamatoare și dimensiunile defectelor ulceroase duodenale

Lotul	Numărul de pacienți și tipul afecțiunii	
	Ulcer duodenal (dimensiune)	Eroziune (dimensiune)
de bază (n=10)	15 ($1,25 \pm 0,2$ cm)	5 ($0,32 \pm 0,1$ cm)
martor (n=10)	7 ($1,27 \pm 0,1$ cm)	3 ($0,35 \pm 0,1$ cm)

Eficiența terapiei antiulceroase în ambele loturi a fost determinată prin obținerea remisiei clinice și endoscopice, perioada de cicatrizare a defectului ulceros și gradul de eradicare a infecției H. pylori. Analiza rezultatelor obținute a demonstrat că pacienții lotului de bază, ce au suplimentat preparatul „Dovisan” la tratamentul de bază, s-a semnalat reducerea sau dispariția slăbiciunii, restabilirea apetitului și ameliorarea somnului cu 2-3 zile mai rapid decât la lotul martor de bolnavi, care au urmat doar tratamentul clasic triplu. Ameliorarea stării generale a fost însoțită de diminuarea durerilor în regiunea epigastrică și a manifestărilor dispeptice (Tabelul 2).

Din Tabelul 2 se observă, că abolirea completă a sindromului algic după 5 zile de tratament s-a constatat la 7 pacienți (70%) din lotul martor și la 18 pacienți (90%) din lotul de bază. Durata medie de jugulare a sindromului algic în loturile martor și de bază a constituit $7,5 \pm 0,2$ și $5,4 \pm 0,1$ zile respectiv ($p < 0,001$) (Tabelul 2).

Tabelul 2

Eficiența clinică comparativa a tratamentului la pacienții cu ulcer duodenal

Indicii	Loturile de bolnavi	
	martor (n=10)	de bază (n=20)
Termenii medii de dispariție a durerii, zile	$7,5 \pm 0,2$	$5,4 \pm 0,1^{***}$
Termenii medii de dispariție a durerii la palpate, zile	$8,0 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,2^{***}$
Termenii medii de abolire a sindromului dispeptic, zile	$4,5 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,1^{***}$
Suspendarea s-mului algic peste 5 zile	7 (70%)	18 (90%)
Suspendarea s-mului dispeptic peste 3 zile	8 (80%)	19 (95%)

Notă: *** - $p < 0,001$ – diferența indicilor între datele loturilor studiate.

Dispariția manifestărilor dispeptice după 3 zile de tratament s-a depistat la 8 pacienți (80%) din lotul martor și 19 pacienți (95%) din lotul de bază (durata medie fiind de $4,5 \pm 0,2$ și $3,6 \pm 0,1$ zile, respectiv ($p < 0,001$).

În ambele loturi s-a constat o dinamică pozitivă a manifestărilor sindromului dispeptic: greața, voma, pirozismul, eructația, meteorismul și constipația (Tabelul 3). Din tabelul 3 se vede, că includerea preparatului „Dovisan” în tratamentul complex a contribuit la regresia completă a sindromului dispeptic, în timp ce la bolnavii care au utilizat doar terapie de bază în câte 2 cazuri se menținea micșorarea apetitului, eructația și constipația.

Tabelul 3

Dinamica simptomelor sindromului dispeptic pe fondalul tratamentului la pacienții cu afecțiuni gastro-duodenale.

Simptoame	Lotul martor (n=10)				Lotul de bază (n=20)			
	Inițial		După tratament		Inițial		După tratament	
	Abs.	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%
Voma	3	30,0	-	-	5	25,0	-	-
Greața	5	50,0	-	-	10	50,0	-	-
Pirozismul	6	60,0	-	-	12	60,0	-	-
Micșorarea apetitului	3	30,0	1	10,0	7	35,0	-	-
Eructații cu aer	3	30,0	1	10,0	8	40,0	-	-
Meteorism	2	20,0	-	-	4	20,0	-	-
Constipații	2	20,0	1	10,0	6	30,0	-	-

Datele prezentate permit să concluzionăm că medicația complexă cu preparatul „Dovisan” s-a dovedit mai eficientă ca terapia triplă prin dispariția mai rapidă a sindromului algic și dispeptic.

La toți pacienții cu afecțiuni duodenale examinați au fost constatate leziuni ale porțiunii antrale a stomacului. De asemenea, la pacienții studiați s-a depistat gastrită cu diferit grad de activitate.

Conform diametrelor leziunilor mucoasei duodenale loturile de pacienți erau omogene (Tabelul 4).

Dinamica modificărilor endoscopice ne-a permis să elucidăm, că la pacienții din lotul martor diametrul mediu al ulcerelor până la tratament a constituit $1,27 \pm 0,1$ cm, care la $10 \pm 2,0$ zi de tratament la 5 din 7 pacienți leziunea s-a cicatrizat complet (71,4%, $p < 0,001$), ca la a $21 \pm 2,0$ zi să se producă cicatrizarea completă la toți 7 pacienți. La pacienții din lotul de bază diametrul mediu al ulcerelor până la tratament a constituit $1,25 \pm 0,2$ cm, care la a $10 \pm 2,0$ zi de tratament s-a cicatrizat complet la toți 15 pacienți (100,0%). E necesar de menționat, că la toți pacienții, care au utilizat preparatul „Dovisan” s-au format cicatrice fine ale mucoasei duodenale.

Tabelul 4

Influența tratamentului asupra dinamicii diametrelor ulceroase

Indicii	Loturile de pacienți			
	Martor (n=10)		De bază (n=10)	
	Ulcer	Eroziune	Ulcer	Eroziune
Nr. de pacienți	7	3	15	5
Diametrul inițial	$1,27 \pm 0,1$ cm	$0,35 \pm 0,1$ cm	$1,25 \pm 0,2$ cm	$0,32 \pm 0,1$ cm
Cicatrizare completă după 10±2 zile	5 (71,4%)	3 (100%)	15 (100%)	5 (100%)
Cicatrizare completă după 21±2 zile	2 (28,6%)	0	0	0

Afecțiunile duodenale erozive s-au cicatrizat la toți pacienții atât în lotul martor, cât și în lotul de bază la ziua a $10 \pm 2,0$ de tratament.

Un criteriu important al eficacității tratamentului în afecțiunile duodenale este eradicarea infecției cu *H. pylori*. La pacienții incluși în studiu a fost depistată infecția cu *H. pylori* în 100% cazuri cu o distribuție omogenă după gradul de infectare. Studiul efectuat a demonstrat că tratamentul administrat a redus numărul bolnavilor și gradul de infectare cu *H. pylori* în ambele loturi. Terapia triplă la pacienții din lotul martor a contribuit la eradicarea completă la 8 din 10 pacienți (80,0%) și incompletă la 2 pacienți (20,0%), iar la bolnavii din lotul de bază, care au suplimentat preparatul „Dovisan”, eradicarea completă a survenit la toți pacienții (Tabelul 5).

Tabelul 5

Influența tratamentului antiulceros asupra dinamicii eradicării *H. pylori* în mucoasa.

Indicii	Lotul martor (n=10)			Lotul de bază (n=20)		
	Inițial	După tratament		Inițial	După tratament	
		Eradicare completă	Eradicare parțială		Eradicare completă	Eradicare parțială
Prezența <i>H. pylori</i>	10 (100%)	8 (80%)	2 (20%)	20 (100%)	20 (100%)	0
Gradul de infectare <i>H. pylori</i> (un/op)	$0,28 \pm 0,04$	0	$0,03 \pm 0,01$ ***	$0,29 \pm 0,05$	0	0

Notă: ***- $p < 0,001$ – diferența indicilor inițiali și după tratament.

La pacienții din loturile studiate s-a diagnosticat o populare mai intensă a mucoasei gastrice cu *H. pylori*. La pacienții din lotul martor gradul de infectare cu *H. pylori* a constituit $0,28 \pm 0,04$ un/op până la tratament, iar după tratamentul timp de 14 zile acesta s-a redus până la $0,03 \pm 0,01$ un/op (cu 89%, $p < 0,001$). La bolnavii din lotul de bază acest indice s-a redus de la $0,29 \pm 0,05$ un/op până la 0, adică a avut loc eradicarea completă a infecției (tab. 8).

Este cunoscut faptul că mucusul care acoperă mucoasa stomacului și a duodenului, prezintă un strat de 1-1,5 mm, ce include glicoproteine (fucoza, galactoza, glucozamina, acidul N-acetilneuraminic). Procesele fizico-chimice din mucoasă împiedică pătrunderea ionilor de hidrogen în straturile profunde. Hidrogenul, care în normă pătrunde în stratul superficial al mucoasei în cantități mici parțial se cupleză cu grupele carboxilice ale glicoproteinelor și în mare parte cu bicarbonații din straturile mai profunde ale mucoasei. Cantitatea de ioni de H^+ care difuzează prin membrană mucoasă este limitată și este direct proporțională cu concentrația glicoproteinelor și bicarbonaților în mucus.

Aprecierea eficacității clinice a schemelor de tratament utilizate la pacienții din loturile martor și de bază peste 10 și 14 zile de observație a demonstrat o dinamică pozitivă atât în lotul martor, cât și în lotul de bază, dar totuși a variat în funcție de tratamentul administrat. S-a constatat o evoluție mai benefică a clinicii afecțiunilor gastro-duodenale la bolnavii, ce au suplimentat preparatul „Dovisan” la schema triplă standard de tratament

Astfel, după 10 zile de tratament, eficiență clinică (conform scării intensității a 10 simptome gastro-intestinale de bază după Gubergriț) la pacienții din lotul de bază a constituit 80% în comparație cu 60% la bolnavii care au administrat doar tratament standard. După 14 zile de tratament, eficiența clinică a fost de 1,3 ori mai mare la bolnavii care au inclus preparatul „Dovisan” în tratamentul complex față de cei ce au urmat doar terapia standard. Eficacitatea clinică după 2 săptămâni de tratament la bolnavii din lotului de bază a fost de 100% față de 90% la pacienții din lotul martor.

Astfel, includerea în terapia triplă standard a preparatului „Dovisan” crește semnificativ eficiența acesteia, contribuie la reducerea simptomatice afecțiunilor gastro-duodenale, dispariția sau diminuarea manifestărilor inflamatorii din zona gastro-duodenală și normalizarea parametrilor stresului oxidativ, ce asigură micșorarea riscului apariției recidivelor maladii.

Eficiența clinică înaltă, răspunsul adecvat la tratament a indicilor stresului oxidativ, suportarea bună și inofensivitatea înaltă a preparatului „Dovisan” sunt argumente în favoarea utilizării pe larg a preparatului în terapia complexă a bolnavilor cu afecțiuni gastro-duodenale.

Toleranța la „Dovisan” a fost satisfăcătoare – efecte adverse nu au fost semnalate.

Preparatul „Dovisan” este un produs natural autohton, obținut prin tehnologii contemporane. Preparatul este inofensiv și posedă proprietăți citoprotectoare, regeneratoare și antioxidative. Acestea se manifestă prin ameliorarea mai evidentă a simptomelor clinice, creșterea gradului de eradicare a infecției cu *H. pylori*, diminuarea proceselor lipoperoxidării și activarea potențialului antioxidant, ceea ce argumentează utilizarea preparatului „Dovisan” în tratamentul complex al pacienților cu afecțiuni gastro-duodenale. Asocierea preparatului „Dovisan” la schema standard de tratament a demonstrat un efect terapeutic eficient cu un avantaj economic semnificativ.

Concluzii

1. Preparatul „Dovisan” în asociere cu terapia triplă standard exercită influență benefică asupra evoluției afecțiunilor gastro-duodenale prin diminuarea mai precoce a sindroamelor algic și dispeptic în comparație cu pacienții, tratați conform schemelor clasice.
2. Includerea preparatului „Dovisan” în tratamentul standard al pacienților cu afecțiuni eroziv-ulcerose ale zonei gastro-duodenale contribuie la cicatrizarea completă a leziunilor ulcerose peste 10 zile la 100% cazuri cu formarea de cicatrice fine, pe când doar tratamentul standard – 71,4% cazuri după 10 zile și în 100% cazuri doar după 3 săptămâni de tratament.
3. Asocierea preparatului „Dovisan” la tratamentul standard al afecțiunilor eroziv-ulcerose gastro-duodenale a contribuit la eradicarea completă a infecției *H. pylori* peste 14 zile în 100% cazuri față de 80% în lotul martor.

Bibliografie

1. Dejica D. Stresul oxidativ în bolile digestive. Ulcerul gastric și duodenal. Actualități în medicina internă, Helicon, Timișoara, 1993, p.209-211.
2. Ghicavii V., Gavriluța V., Ciocîrlan A. Principiile active esențiale din uleiuri vegetale. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, I (24), 2010, p.94-97.
3. Виноградова Т.А. , Гажев Б.Н. и др. Полная энциклопедия практической фитотерапии , Москва: Олма-Пресс, Санкт-Петербург, Валерии СПД, 1998, с. 640.
4. Ланкин В.З., Тихазе А.К. Концентрационная инверсия антиоксидантного и прооксидантного действия β – каротина в тканях *in vivo*. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1999, №128,(9), с. 314-316
5. Гикавий В.И., Гаврилуца В.В. Тыквенное масло - источник биологических активных веществ с регенерирующими свойствами. В: Материалы научно-практической конференции «Равнодействие», Минск, 2010, с.54-56.
6. Титов В.Н. Олеиновая жирная кислота. Олеиновые, линолевые и леноленовые липо-протеины низкой плотности. В: Клиническая лабораторная диагностика, 2006, №6, с.3-13.