

Ion Mereuta<sup>1</sup>, dr.hab.șt.med., prof.univ., Vladimir Valica<sup>2</sup>, dr.hab.șt.farm., prof.univ., Sergiu Parii<sup>2</sup>, dr.șt.med., conf.cercet., Vladimir Carauș<sup>3</sup>, farmacist-diriginte, categoria superioara, Marta Clecicov<sup>1</sup>, dr.st. med., Veronica Svet<sup>1</sup>, cercet.științ., Mircea Cernat, <sup>1</sup>, cercet.științ.  
Clinica Oncologie Generală și Mamologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”<sup>1</sup>  
Centrul Științific al Medicamentului (CSM) al IP USMF „Nicolae Testemițanu”<sup>2</sup>  
SC ”CSK Grup Plus” SRL, Chișinău, Republica Moldova<sup>3</sup>

## REZULTATELE CERCETĂRII CLINICE: STUDIUL PROPRIETĂȚILOR CITOPROTECTOARE (CHIMIO-, RADIOPROTECTOARE) A EMULSIEI ORALE FLAMENA 100 ML LA PACIENTELE CU CANCER MAMAR ȘI CANCERUL ORGANELOR REPRODUCTIVE SUPUSE CHIMIO- SAU RADIOTERAPIEI

THE RESULTS OF CLINICAL RESEARCHES: THE STUDY OF CYTOPROTECTIVE PROPERTIES (CHEMO-/RADIOPROTECTIVE) OF FLAMENA 100 ML ORAL EMULSION AT PATIENTS DIAGNOSED WITH BREAST CANCER AND REPRODUCTIVE ORGANS WHO UNDERGO CHEMO- OR RADIOTHERAPY

**Summary:** It is studied the Flamen indigenous combined medical substance 100 ml oral emulsion containing the active ingredients glycine and dihydroquercitina. In General Oncology Clinic and the IP Mammology Medical University “Nicolae Testemițanu” clinical trial was conducted according to the principles of good practice in research involving breast cancer and cancer of the reproductive organs. It was determined that 100ml of Flamen is harmless, easy to administer and is recommended for those suffering from malignancies as adjuvant radiotherapy after polichymioterapy. It is considered to have antyoxoydant effects, liver, immune stimulator and detoxifier.

**Key-words:** emulsion, efficiency, inoffensivity, imunity, reproductive organs, clinical randomized study, base therapy

### Introducere:

Preparatele medicamentoase combinate presupun asocierea într-un singur preparat comercial a doi sau mai mulți agenți cu acțiune terapeutică diferită. Ele acționează asupra mecanismelor ce intervin în declanșarea stării patologice, cresc probabilitatea de a obține un răspuns terapeutic sporit datorită mecanismelor farmacodinamice sinergice. Reducerea efectelor secundare rezultată din utilizarea unor doze mai mici de substanțe active cu reacții adverse diferite, crește tolerabilitatea medicației și complianța pacienților la tratament (1, 2).

În urma colaborării dintre Clinica Oncologie Generală și Mamologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Centrul Științific al Medicamentului al IP USMF „Nicolae Testemițanu” și SC ”CSK Grup Plus” SRL, Chișinău, Republica Moldova a fost creat un nou produs medicamentos combinat Flamena emulsie orală, 100 ml

(3). La baza compusilor propuși pentru studiu se afla studiile și elaborările efectuate în cadrul produselor companiei SRL Standart, Federația Rusa (4). Forma de prezentare: emulsie în flacoane. Compoziția la 100 ml: principii active: glicina -1000 mg, dihidroquercetina – 130 mg, substanțe auxiliare: lecitina – 1000 mg, apa purificată - q.s. Eventualele indicații – detoxifierea și imunocorecția în sindroame toxice de diferită etiologie, inclusive și ea medicamentoasă (chimioterapie), antiinflamator.

Aminoacidul **glicina** (metabolit natural) este un neuromediator de tip inhibitor și reglator al proceselor metabolice în sistemul nervos central, reduce tensiunea psihoemoțională, crește capacitatea de muncă intelectuală. Manifestă acțiune neuroprotectoare, antistres, sedativă, ameliorează metabolismul cerebral, normalizează somnul, reduce acțiunea toxică a alcoolului. Nu provoacă dependență (5).

**Dihidroquercitina** este un flavonoid derivat din tulpina copacilor *Larix sibirica Ledeb. si Larix Larix dahurica*. Poseda următoarele acțiuni farmacologice - antioxidant, capilaroprotector, regenerarator, detoxifiant și antiinflamator (4,6).

Anterior în cadrul Laboratorului Evaluare preclinică și clinica a medicamentelor al CSM pe animale de laborator au fost determinate toxicitatea acută și toxicitatea subcronică, care au determinat inofensivitatea produsului studiat (3,7). Cercetările preclinice au servit ca bază pentru planificarea studiului clinic respectiv.

În procesul dezvoltării stării patologice la bolnavii cu cancer și în urma tratamentului radioterapeutic și chimioterapeutic au loc procese de intoxicație endogenă tumorală, de formare a radicalilor liberi și denaturare a proceselor de oxido-reducere, dereglări a microcirculației (1,6). Cele menționate argumentează includerea în tratamentul complex a preparatelor cu acțiuni și proprietăți antioxidante, dezintoxicante, metabolice și angioprotectoare. Mecanismele enumerate se includ în acțiunea componentelor emulsiei Flamena.

**Scopul studiului clinic:** Evaluarea eficacității și inofensivității compusului medicamentos FLAMENA emulsie 100 ml, ca adjuvant în terapia complexă a cancerului mamar și cancerului organelor reproducitive, comparativ cu tratamentul bolnavilor respective conform standardelor.

În cadrul studiului clinic s-au studiat următoarele aspecte ale administrării Flamena emulsie orală 100 ml: stabilizarea stării generale după terapia anticanceră; neutralizarea efectului toxic după radioterapie și terapia cu citostatice; tratamentul hepatitelor toxice (medicamentoase); studierea eficacității preparatului asupra imunității humorale și celulare.

Studiul clinic a fost de fază II, deschis, comparativ, paralel, randomizat. Investigator principal: Ion Mereuta, șef Catedra Hematologie, oncologie și radioterapie, IP USMF “N. Testemitanu”

Efectuarea Studiului clinic a fost aprobată de: Comitetul Național de Etică, proces verbal Nr 936 din 09.03.2015; Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale aviz nr .PS-01-Rg 02-8130 din 27.10.2015; Ministerul Sănătății al RM, ordin nr.91 din 24.11.2015

#### **MATERIAL SI METODE:**

În studiu au fost incluși 80 pacienți: dintre care 40 cu diagnosticul Cancer mamar după polichimioterapie neoadjuvantă și 40 pacienți oncologici cu diagnosticul Cancer organelor reproducitive la femeii (colul uterin, uterul, anexele) asociată cu chimioterapie.

Repartizarea participanților în studiu:

I grup – 20 femei cu diagnosticul Cancerul glandei mamare (CGM) după polichimioterapie neoadjuvantă care vor primi terapia de bază+preparatul studiat

II grup - 20 femei cu diagnosticul Cancer mamar după polichimioterapie neoadjuvantă care vor primi doar terapia de bază

III grup – 20 femei cu diagnosticul Cancer organelor reproducitive la femeii (CORF) (colul uterin, uterul, anexele) asociată cu chimioterapie care vor primi terapia de bază+preparatul studiat

IV grup – 20 femei cu diagnosticul Cancer organelor reproducitive la femeii (colul uterin, uterul, anexele) asociată cu chimioterapie care vor primi terapia de bază.

Repartizarea pacienților în grupul de studiu a fost efectuată conform schemei de randomizare aleasă de solicitant - metoda de randomizare fixă prin bloc. Alegerea corespunderii a fost stabilită prin generatorul întâmplător al cifrelor.

Studiul clinic s-a efectuat în conformitate cu legislația R. Moldova și luând în considerație principiile legislației internaționale și a Declarației Helsinki (8,9).

Participanții în studiu au fost informați despre caracterul cercetării clinice, preparatul medicamentos, posibilele reacții adverse. Fiecare pacient a beneficiat de informație în formă scrisă despre studiul efectuat, conținându-se în „Informație pentru pacient”. Toți pacienții, incluși în studiu, au semnat acordul informat.

Cheltuielile pentru toate investigațiile instrumentale, de laborator și alte cheltuieli pe durata demarării studiului clinic au fost acoperite de solicitantul studiului clinic compania CS CSK Grup Plus SRL. Monitorizarea desfășurării studiului clinic a fost efectuată de personalul Laboratorului Evaluare preclinică și clinică a medicamentelor al CSM.

Criteriile de includere a pacienților în studiu

- Bolnavele cu CGM și CORF, confirmat histopatologic, T1-3N0-2M0-2 cu stadiile II-IV, care au fost supuse tratamentului complex și combinat – intervenții chirurgicale, polichimioterapie neoadjuvantă și adjuvantă, radioterapie pre- și postoperatorie, în vârstă de 27-66 ani.

- În grupa de cercetare vor fi incluse 20 bolnave cu CGM și 20 bolnave cu CORF. Grupele de control vor fi respectiv 20 bolnave cu CGM și 20 bolnave cu Cancer de col uterin, omogenizate, tratate tradițional.

#### **Criteriile de excludere**

Cancer mamar și cancer de col uterin primar multiplu, cancer mamar bilateral simultan, sincron și metacron, cancer mamar și cancer de col uterin ce posedă sau s-a depistat maladii concomitente ca: patologii cardiovasculare, pulmonare, ale tractului gastrointestinal, nefro-urinare, endocrino-metabolice, cu insuficiență poliorganică, cu statut somato-funcțional deteriorat. Alte criterii de excludere din studiu clinic: boli neurologice, psihice severe, sarcina și perioada de lactație, alergii la compusii preparatului medicamentos în anamneză, la solicitarea pacientului, în cazul determinării pe parcursul studiului a indicilor de laborator caracteristici pentru disfuncții hepatice, renale, hematologice severe; orice stare sau patologie care poate perturba finalizarea administrării preparatului studiat, evaluării eficacității sau absorbției acestuia.

Până la includerea în studiu, tuturor pacienților li sau suspendat preparatele care ar putea cauza interferență asupra rezultatelor tratamentului la administrarea concomitentă. Administrarea primară a preparatului cercetat a fost efectuată sub supravegherea medicului-cercetător.

Pentru examinarea pacienților aflați în grupurile de studiu sau utilizat următoarele metode:

1) Acuzele.

2) Anamneza bolii:

- Timpul apariției primelor simptome, perioada și numărul de agravări ale maladii de bază

- Metodele de diagnostic, tratament conservativ și chirurgical (dacă au fost efectuate)

3) Antecedente erodocolaterale.

4) Examenul obiectiv:

- Palparea glandelor mamare; existența sau absența semnelor cutanate; starea cicatricelor postoperatorii; eliminări din mamelon; eliminări vaginale; splenomegalia; hepatomegalia;

- Prezența sau lipsa ascitei; constatarea sindroamelor: astenovegetativ, sindromul de hipertensiune portală, sindromul dispeptic, sindromul algic, sindromul icteric, sindromul hemoragic, sindromul hepatosplenomegalic, sindromul de hipersplenism.

5) Teste de laborator, se vor atenționa: sindromul citolitic, sindromul colestatic, sindromul hepatodepresiv, sindromul imunoinflamator.

6) Examenul instrumental: ultrasonografia glandelor mamare, bazinului mic, organelor interne, radiografia cutiei toracice, și a bazinului mic, mamografia, colposcopia, examinarea vaginală, citologie de col.

Sa urmărit eficacitatea preparatului Flamena 100 ml emulsie în asociere cu tratamentul standard, în comparație cu tratamentul de bază, conform protocoalelor de tratament.

Preparatul studiat a fost administrat intern, zilnic, 20 ml de 3 ori în zi după mese, durata tratamentului constituind 28 zile. Participanții din I grup și al III grup, la a 7 zi după finalizarea curei de chimioterapie/radioterapie au administrat preparatul studiat și terapia de bază ambulator 28 zile (din următoarea zi de la 1 investigație). Participanții din II grup și al IV grup, la a

7 zi după finalizarea curei de chimioterapie/radioterapie a administrarea terapia de bază timp de 28 zile. Tratamentul de bază a constituit din tratament chirurgical și chimioterapeutic. Ulterior la a 29 zi de la începutul tratamentului toți participanții în studiu s-au prezentat la investigator pentru efectuarea examenilor clinice instrumentale și de laborator conform protocolului.

Analiza statistică a rezultatelor studiului clinic a avut loc în comparație cu datele obținute până la începutul tratamentului. Datele examenilor clinice și de laborator au fost prelucrate statistic și prezentate în formă de tabele. Pentru prelucrarea datelor se utilizează metoda de statistică varițională cu criteriul t-Student. Pentru aprecierea veridicității rezultatelor obținute s-a apreciat nivelul pdd0,05.

Lotul experimental al produsului Flamena a fost produs la compania Eurofarmaco SA (R.Moldova)

## REZULTATE

**Toleranța produsului:** Reacții adverse neașteptate serioase, bolnavi excluși din studiu, dificultăți serioase în înrolarea participanților în studiu, bolnavi decedați pe parcursul studiului, cazuri de decodificare a participanților nu a fost constatate.

Cercetarea a demonstrat, că sindromul asteno-vegetativ s-a diminuat în grupurile de cercetare cu 40% în grupul bolnavilor cu CGM și cu 20% în grupul bolnavilor cu CORF. În grupurile de control cu 5% și 5% corespunzător ( $p < 0,05$ ).

Sindromul dispeptic s-a determinat cu 15% mai mic în grupul bolnavilor cu CGM și cu 5% în grupul cu CORF. În grupul de control corespunde diminuării cu 5% la bolnavii cu CGM și stabilit în grupul CORF ( $p < 0,05$ ).

Sindromul doloare de asemenea a avut o evoluție diferită - diminuare cu 10% în grupul de cercetare a bolnavilor cu CGM și 10% în grupul bolnavilor cu CORF. În grupul de control nu s-a atestat nici o dinamică ( $p < 0,05$ ). Hemoragia a diminuat în grupurile de studiu iar în grupurile de control, fără schimbări semnificative (tab 1).

Datele obiective ale glandelor mamare în grupul de cercetare a bolnavilor cu cancer a glandei mamare -

Tab.1

Rezultatele sindroamelor

| Parametri             | Loturile pacientelor cu CGM |              |                 |            | Loturile pacientelor cu CORF |            |                 |            |
|-----------------------|-----------------------------|--------------|-----------------|------------|------------------------------|------------|-----------------|------------|
|                       | grup de cercetare           |              | grup de control |            | grup de cercetare            |            | grup de control |            |
|                       | La început                  | La sfârșit   | La început      | La sfârșit | La început                   | La sfârșit | La început      | La sfârșit |
| Sdr. asteno-vegetativ | 10(50%)                     | 2(10%)<br>** | 11(55%)         | 10(50%)    | 8(40%)                       | 4(20%)     | 12(60%)         | 11(55%)    |
| Sdr. dispeptic        | 4(20%)                      | 1(5%)        | 5(25%)          | 4(20%)     | 2(10%)                       | 1(5%)*     | 6(30%)          | 6(30%)     |
| Sdr. doloare          | 3(15%)                      | 1(5%)        | 3(15%)          | 3(15%)     | 2(10%)                       | 4(20%)     | 4(20%)          | 4(20%)     |
| Sdr. hemoragic        | 2(10%)                      | 0            | 2(11%)          | 2(10%)     | 1(5%)                        | 0          | 2(10%)          | 2(10%)     |

Veridicitate statistică în raport cu grup de control:

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ ; până și după tratament

glanda mamară mărită în volum la 10 bolnave (50%), cu edem 20 (100%), deformare a glandei mamare afectate 5(25%), cu ulcerare la 2 bolnave (5%). Palpat - pielea cu îndurație la 100% (20) bolnave cu semne cutanate la 100% (20bolnave), inclusiv sindromul umbilicației la 10 (50%) bolnave, sindromul Crauze prezent la 5(25%) bolnave, sindromul “corjii de portocală” la 15 (75%) bolnave. În 2 cazuri (5%) s-a determinat ulcerare cu semne de hemoragie. Retracția mamelonului la 10 (50%) bolnave. În 5% (2 bolnave), stare după mastectomie pe dreapta. Cicatricile postoperatorii fără particularități. Eliminări din mamelon au fost atestate la 3 bolnave.

Rezultatele investigațiilor hematologice, biochimice și imunologice indica eficacitatea statistic semnificativa a produsului studiat în comparație cu cele de control (tab 2-5).

Trebuie de menționat că în urma administrării Flamena emulsie 100 ml indicii hemoglobinei în grupurile de studiu s-au majorat de la  $110 \pm 0,71$  până la  $116,0 \pm 1,28$  ( $p \leq 0,05$ ) și respectiv de la  $109,44 \pm 0,43$  până la  $120,18 \pm 0,4$  ( $p \leq 0,05$ ), iar în grupurile de control – nu s-a determinat diferența statistic semnificativă -  $p > 0,05$ .

Produsul Flamena 100ml dispune de proprietăți dezintoxicante evidențiate prin micșorarea bilirubinei totale cu  $1,1 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ). Îmbunătățirea indicilor sistemului de peroxidare a lipidilor glutatationperoxidaza cu  $1,1 \pm 0,02$ , catalaza cu  $2,05 \pm 0,07$ , ceruloplasmina cu  $53,3 \pm 1,2$ , dialdehida malonică  $-0,7 \pm 0,04$ , hidroxipiroxizii lipidice, activitatea antioxidantă totală izopr  $1,1 \pm 0,03$ .

Produsul medicamentos Flamena emulsie 100ml a avut o acțiune specifică imunomodulatoare manifestată prin ameliorarea și ridicarea indicilor imunologici chiar care inițial au fost denaturate, ce argumentează administrarea în combinație și de sinestator cu preparatele citostatice, chimioterapeutice și a radioterapiei în calitate de imunomodulator specific. Au fost înregistrate majorarea imunoglobulinelor IgG, IgA, IgM, IgE în mediu cu  $0,8 \pm 0,05$  ( $p < 0,05$ ). S-a stabilit o acțiune benefică asupra imunității celulare. S-a atestat majorarea indicatorilor imunității celulare, a anticorpilor monoclonale CD3, CD4, Cd8, CD16 cu mediu cu  $0,4 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ) și a activității de fagocitare a neutrofilelor.

În grupul de control a pacientelor cu CGM, glanda mamară edemațiată s-a atestat la 15 bolnave (75%), sindromul Crauze 10 (50%), retracția mamelonului în 7 cazuri (35%). Mastectomiile Madden la 5(25%), cicatricile postoperatorii fără particularități. În grupul de cercetare a bolnavelor cu CORF s-a atestat Fibroadenomatoză difuză cu tendință de localizare în 75% (15), la 1 bolnavă Cancer mamar pe dreapta și mastectomie Madden, cu cicatricea postoperatorie obișnuită.

În grupul de control a fost atestată fibroadenomatoză difuză în 50% (10 bolnave) și maladia fibrochistică în 5(25%) cazuri.

Eliminările din vagin au fost depistate la 5 bolnave din grupa de cercetare a bolnavelor cu CGM și la 10 (50%) în grupul de studiu a bolnavelor cu Cancer a ORF și corelativ în 25%(5 bolnave) a grupului de control. Splenomegalia și hepatomegalia nu au fost atestate în grupele de cercetare. Și examenele paraclinice și instrumentale au atestat diverse rezultate. Examenul ultrasonografic a evidențiat cancer a glandelor mamare în 100% cazuri. Atît în grupul de cercetare cît și cel de control - prezența unei tumori în glanda mamară dreapta 15(75%) în glanda mamară stîngă 5(25%).

Ecografia la bolnavele cu CORF a atestat în grupul de cercetare- Fibroadenomatoză difuză cu tendință de localizare în 15 (75%) cazuri, în 10(50%) în grupul de control ( $p < 0,05$ ).

Ultrasonografia organelor genitale la bolnavele din grupul de cercetare și control a bolnavelor CORF a evidențiat anexita cronică bilaterală în 10(50%) cazuri și 5(25%) cazuri corespunzător pentru grupul de control ( $p < 0,05$ ).

În grupurile de cercetare și control a bolnavelor cu CORF s-a evidențiat tumori ORF- în 10(50%) cazuri și 15(75%) corespunzător, starea după Histerectomie totală cu anexe în 5(25%), stare după operație Werheim la 2 bolnave.

Examenul mamografic a evidențiat următoarele în grupele de cercetare în grupul CGM - Cancere mamare-BIRADS4 și 5 în 20(100%) iar în grupurile de cercetarea bolnavelor cu CORF - Fibroadenomatoză difuză la 20(100%) BIRADS 1 și 2 corespunzător.

Examenul ginecologic a evidențiat existența procesului tumoral în ORF corespunzător în grupele de cercetare inclusiv 1 caz CGM, procese inflamatorii la 10(50%) bolnave, și 15(75%) paciente incluse în grupul de control. În grupul de cercetare și control a bolnavelor cu CORF - se constată tumoră asociată cu proces inflamator în 100% cazuri. Radiografia pulmonară a atestat procese bronhopulmonare cronice la majoritatea pacientelor și în 2 cazuri - metastaze de cancer mamar 10% în grupul de cercetare și 3 cazuri în grupul de cercetare a bolnavelor cu CORF.

Este semnificativ faptul că diametrul tumorilor evidențiat atît clinic cît și paraclinic, radiologic, ultrasonografic, nu s-a schimbat în procesul administrării preparatului Flamena 100ml.

De asemenea la 7 paciente cu hipoacuzie neurosenzorială din grupurile la care au administrat produsul studiat au fost efectuate investigațiile audiologice până și după administrare. S-a efectuat audiometria tonală liminară, audiometria tonală supraliminară (proba „Short Increment Sensitivity Index”, determinarea nivelului de disconfort), tinnitus audiometria (10). Rezultatele indica la îmbunătățirea pragului auditiv, majorarea diapazonului dinamic al auzului și mixorarea intensității acufenelor cu până la 10-15 *decibel* (dB). Prezintă interes continuarea studiului efectelor otoprotectoare a produsului Flamena emulsie 100

Tab.2

I grup (GM, grupul de studiu), 20 femei  
 Înregistrarea datelor de examinare a bolnavilor din grupul I (GM-20 studiu)

| Parametri                                       | Până la începerea tratamentului | Sfârșitul tratamentului | P      |
|---|---------------------------------|-------------------------|--------|
| <b>parametri hematologici</b>                   |                                 |                         |        |
| Hemoglobina, g/l                                | 110±0,71                        | 116,0± 1,28             | p<0,05 |
| Eritrocite, *10 <sup>12</sup>                   | 3,78±0,04                       | 3,9 ±0,14               | p<0,05 |
| Leucocite, *10 <sup>9</sup>                     | 3,8±0,17                        | 4,7± 1,02               | p<0,05 |
| Trombocite, *10 <sup>3</sup> /mL                | 180±0,0001                      | 182 ±0,0002             | p<0,05 |
| Nesegmentate,                                   | 0,040 (2%)                      | 0,09(3%)                | p<0,05 |
| Segmentate,                                     | 2000(47%)                       | 5150(56%)               | p<0,05 |
| Eozinofile, *10 <sup>3</sup> /mL                | 0,7%                            | 2,2%                    | p<0,05 |
| Limfocite, *10 <sup>9</sup> /mL                 | 1200(20%)                       | 2,800(29%)              | p<0,05 |
| <b>parametri biochimici</b>                     |                                 |                         |        |
| ALT, u/L  | 64±10,7                         | 51,3 ±4,3               | p<0,05 |
| AST, u/L  | 67±9,3                          | 52,4 ±5,2               | p<0,05 |
| FA, u/L   | 32,4 1,6                        | 33,4 ±1,3               | p<0,05 |
| GGTP, u/L                                       | 21,18±1,6                       | 18,1± 2,6               | p<0,05 |
| Bilirubina totală, mM/L                         | 20,80±3,6                       | 18,6 ±2,4               | p<0,05 |
| Bilirubina neconjugată                          | 12,8±0,8                        | 12,1± 0,2               | p<0,05 |
| Albumina, g/L                                   | 34,6±2,3                        | 35,8 ±3,7               | p<0,05 |
| Uree, mM/L                                      | 8,6 ±0,5                        | 7,3± 0,2                | p<0,05 |
| Creatinina, mM/L                                | 124 ±2,8                        | 114 ±2,1                | p<0,05 |
| Proteina totala, g/L                            | 71,8±1,9                        | 74,3± 3,1               | p<0,01 |
| Glucoza, mM/L                                   | 3,60±0,18                       | 4,6 ±0,9                | p<0,05 |
| Colesterol, mM/L                                | 4,41±0,10                       | 3,8 ±0,11               | p<0,05 |
| β/lipoproteine, mmol/l                          | 3,56±0,2                        | 3,7 ±0,3                | p<0,05 |
| Trigliceride, mM/L                              | 0,36±0,08                       | 0,38 ±0,09              | p<0,05 |
| α/fetoproteine, u/ml                            | 4,86±0,1                        | 7,1 ±0,3                | p<0,01 |
| <b>Parametrii imunologici</b>                   |                                 |                         |        |
| IgM, mg/dL                                      | 1,03±0,04                       | 0,80±0,006              | p<0,05 |
| IgG   | 6,0,25±0,71                     | 7,8± 0,4                | p<0,05 |
| IgA   | 0,90±0,12                       | 1,7± 0,1                | p<0,05 |
| T limfocite (CD3+)                              | 67,51±0,61                      | 71,54 ±1,31             | p<0,05 |
| T helperi (CD3+CD4+)                            | 0,4±0,02(38%)                   | 0,87± 0,06 (31%)        | p<0,01 |
| Limfocite citotoxice (CB3+CD8)                  | 0,3±0,02                        | 0,5± 0,04               | p<0,01 |
| Indicele imunoreglator (CD3+CD4+/CD3+CD8)       | 1,5±0,02                        | 2,3± 0,11               | p<0,05 |
| Facto necroza tumor (FNT), pg/mL <sup>2</sup> . | 4,2±0,3                         | 3,9 ±0,2                | p<0,01 |
| <b>Sistemul de peroxidare a lipidelor</b>       |                                 |                         |        |
| Ceruloplasmina, mg/dL                           | 242±16                          | 334± 12,6               | p<0,05 |
| Catalaza, mM/L                                  | 10,8±1,2                        | 13,4± 1,06              | p<0,05 |
| Glutationperoxidaza, mM/L                       | 6,5±0,5                         | 7,8± 0,5                | p<0,05 |
| Superoxidismutaza, uc/l                         | 1092±22,5                       | 1201 ± 28,8             | p<0,05 |
| Mg, mM/L  | 0,78±0,003                      | 0,80± 0,006             | p<0,05 |
| K, mM/L   | 4,20±0,4                        | 4,3 ±0,2                | p<0,05 |
| Zn, mM/L  | 29,8±0,86                       | 30,1± 0,36              | p<0,05 |
| Cu, mM/L  | 17,22±0,31                      | 18,1± 0,23              | p<0,05 |
| Dialdehida malonica, mM/L                       | 39,4±1,25                       | 40,2± 1,02              | p<0,05 |
| Hidroperoxizi lipici-I izopr uc/ml              | 378,6±1,12                      | 380,1± 0,94             | p<0,05 |
| HPL-M izopr                                     | 442,9±1,10                      | 444,3± 1,12             | p<0,05 |
| HPL-T izopr                                     | 442,02±1,30                     | 443,09 ±1,28            | p<0,05 |
| HPL-I hexan                                     | 70,2±1,15                       | 71,6 ±1,42              | p<0,01 |
| HPL-M hexan                                     | 72,8±0,14                       | 74,6 ±0,21              | p<0,05 |
| HPL-T hexan                                     | 72,6±0,15                       | 73,8 ±0,34              | p<0,01 |
| Activitatea antioxidanta totala izopr, mM/L     | 1,32±0,14                       | 1,52 ±1,02              | p<0,05 |

Tab.3

II grup (GM, GC) Înregistrarea datelor de examinare a bolnavilor din grupul II (GM-20) control

| Parametri                                 | Până la începerea tratamentului | Sfârșitul tratamentului | P      |
|---|---------------------------------|-------------------------|--------|
| <b>parametri hematologici</b>             |                                 |                         |        |
| Hemoglobina                               | 111,0±0,14                      | 112,0 ±0,16             | p>0,05 |
| Eritrocite                                | 3,51±0,03                       | 3,53 ±0,09              | p>0,05 |
| Leucocite                                 | 3,3±0,12                        | 3,3± 0,36               | p>0,05 |
| Trombocite                                | 174±0,0002                      | 175± 0,0003             | p<0,05 |
| Nesegmentate                              | 0,038                           | 0,038                   | p>0,05 |
| Segmentate                                | 2001                            | 2002                    | p>0,05 |
| Eozinofile                                | 0,6%                            | 0,6%                    | p<0,05 |
| Limfocite                                 | 1200(20%)                       | 1242(20%)               | p<0,05 |
| <b>parametri biochimici</b>               |                                 |                         |        |
| ALT                                       | 71,1±4,8                        | 65,5±4,3                | p>0,05 |
| AST                                       | 71,8±6,1                        | 63,4±2,9                | p>0,05 |
| FA  | 31,8±0,2                        | 32,04 ±1,3              | p>0,05 |
| GGTP                                      | 21,2±0,6                        | 21,4 ±0,8               | p>0,05 |
| Bilirubina generală                       | 21,6±1,8                        | 22,0 ±2,1               | p>0,05 |
| Bilirubina indirectă                      | 13,08±2,1                       | 13,2 ±1,9               | p>0,05 |
| Albumina                                  | 33,8±1,9                        | 34,1± 2,0               | p>0,05 |
| Uree                                      | 7,5± 0,3                        | 7,8 ±0,2                | p>0,05 |
| Creatinina                                | 118± 1,3                        | 117± 0,9                | p<0,05 |
| Proteina                                  | 70,4±0,9                        | 71,0 ±1,1               | p>0,05 |
| Glucoza                                   | 3,87±0,24                       | 4,6 ±1,2                | p>0,05 |
| Colesterol                                | 4,61±0,14                       | 4,72 ±0,18              | p>0,05 |
| β/lipoproteine                            | 3,64±0,3                        | 3,81 ±0,7               | p>0,05 |
| Trigliceride                              | 0,38±0,09                       | 0,39 ±1,0               | p<0,05 |
| α /fetoproteine                           | 4,89±0,2                        | 4,91 ±0,3               | p>0,05 |
| <b>Parametrii imunologici</b>             |                                 |                         |        |
| IgM                                       | 1,03±0,04                       | 1,04±0,06               | p<0,05 |
| IgG                                       | 6,6±0,3                         | 6,6± 0,4                | p>0,05 |
| IgA                                       | 0,9±0,2                         | 0,9± 0,3                | p>0,05 |
| T limfocite (CD3+)                        | 66,84±0,54                      | 67,1 ±0,36              | p>0,05 |
| T helperi (CD3+CD4+)                      | 0,38±0,001                      | 0,39± 0,002             | p<0,05 |
| Limfocite citotoxice (CD3+CD8)            | 0,2±0,004                       | 0,2 ±0,005              | p<0,05 |
| Indicele imunoreglator (CD3+CD4+/CD3+CD8) | 1,6±0,002                       | 1,6 ±0,003              | p<0,05 |
| Facto necroza tumor (FNT)                 | 4,1±0,4                         | 4,0 ±0,6                | p>0,05 |
| <b>Sistemul de peroxidare a lipidelor</b> |                                 |                         |        |
| ceruloplasmina                            | 243±17                          | 244 ±1,8                | p>0,05 |
| catalaza                                  | 11,8±1,1                        | 12,0± 0,9               | p<0,05 |
| glutacionperoxidaza                       | 7,0±0,5                         | 7,0± 0,3                | p<0,05 |
| superoxidismutaza                         | 1096±23,5                       | 1094 ±19,9              | p>0,05 |
| Mg  | 0,79±0,005                      | 0,80± 0,006             | p>0,05 |
| K   | 4,35±0,3                        | 4,37 ±0,2               | p>0,05 |
| Zn  | 30,7±0,86                       | 30,8± 0,91              | p<0,05 |
| Cu  | 18,77±0,33                      | 18,81± 0,31             | p>0,05 |
| Dialdehida malonica                       | 40,12±1,66                      | 40,16 ±1,81             | p<0,05 |
| Hidroperoxizi lipidici-I izopr            | 385,6±1,13                      | 386,2 ±1,11             | p<0,05 |
| HPL-M izopr                               | 447,9±1,12                      | 448,2 ±0,98             | p>0,05 |
| HPL-T izopr                               | 450,02±1,32                     | 451,02 ±1,11            | p<0,05 |
| HPL-I hexan                               | 75,6±1,18                       | 76,1 ±1,09              | p>0,05 |
| HPL-M hexan                               | 75,01±0,17                      | 7500 ±0,20              | p>0,05 |
| HPL-T hexan                               | 75,6±0,18                       | 76,1± 0,22              | p>0,05 |
| Activitatea antioxidantă totală izopr     | 1,37±0,12                       | 1,37 ±0,16              | p<0,05 |

Tab.4

## III grup Înregistrarea datelor de examinare a bolnavelor din grupul III (20 femei cu CORF) studiu

| Parametri                                 | Până la începerea tratamentului | Sfârșitul tratamentului | P      |
|---|---------------------------------|-------------------------|--------|
| <b>parametri hematologici</b>             |                                 |                         |        |
| Hemoglobina                               | 109,44±0,43                     | 120,18±0,4              | p<0,05 |
| Eritrocite                                | 4,3±0,03                        | 4,52±0,36               | p<0,05 |
| Leucocite                                 | 4,2±0,05                        | 4,8±0,16                | p<0,05 |
| Trombocite                                | 176±0,0002                      | 178±0,0006              | p<0,05 |
| Nesegmentate                              | 0,036                           | 0,046                   | p<0,05 |
| Segmentate                                | 2002                            | 2009                    | p<0,05 |
| Eozinofile                                | 0,7%                            | 0,8%                    | p<0,01 |
| Limfocite                                 | 1200(20%)                       | 1380(25%)               | p<0,05 |
| <b>parametrii biochimici</b>              |                                 |                         |        |
| ALT                                       | 69,8±12,6                       | 66,8±7,6                | p<0,01 |
| AST                                       | 74,9±14,3                       | 72,2±10,2               | p<0,05 |
| FA  | 33,4±8,7                        | 32,4±6,4                | p<0,05 |
| GGTP                                      | 21,4±3,9                        | 20,6±1,9                | p<0,05 |
| Bilirubina generală                       | 21,7±4,9                        | 20,5±2,1                | p<0,01 |
| Bilirubina indirectă                      | 12,8±6,3                        | 11,6±4,2                | p<0,05 |
| Albumina                                  | 34,8±4,2                        | 35,2±3,4                | p<0,05 |
| Uree                                      | 8,7±0,4                         | 6,6±0,3                 | p<0,05 |
| Creatinina                                | 121,15±1,2                      | 112±0,7                 | p<0,05 |
| Proteina                                  | 71,9±1,8                        | 72,1±4,1                | p<0,05 |
| Glucoza                                   | 3,9±0,02                        | 4,2±0,81                | p<0,05 |
| Colesterol                                | 4,48±1,1                        | 5,0±0,1                 | p<0,01 |
| β/lipoproteine                            | 3,46±0,2                        | 3,56±0,009              | p<0,05 |
| Trigliceride                              | 0,36±0,06                       | 0,38±1,02               | p<0,05 |
| α/fetoproteine                            | 4,82±0,2                        | 4,78±0,21               | p<0,05 |
| <b>Parametrii imunologici</b>             |                                 |                         |        |
| IgM                                       | 1,04±0,5                        | 1,4±0,3                 | P<0,05 |
| IgG                                       | 6,6±0,4                         | 6,9±0,5                 | p<0,05 |
| IgA                                       | 0,9±0,3                         | 1,06±0,6                | p<0,01 |
| T limfocite (CD3+)                        | 16,5±0,2                        | 18,4±0,1                | p<0,05 |
| T helperi (CD3+CD4+)                      | 22,6±0,1                        | 24,4±0,2                | p<0,05 |
| Limfocite citotoxice (CB3+CD8)            | 10,9±0,2                        | 11,8±0,4                | p<0,05 |
| Indicele imunoreglator (CD3+CD4+/CD3+CD8) | 2,1±0,3                         | 2,4±0,2                 | p<0,05 |
| Facto necroza tumor (FNT)                 | 4,2±0,3                         | 4,0±0,2                 | p<0,05 |
| <b>Sistemul de peroxidare a lipidelor</b> |                                 |                         |        |
| ceruloplasmina                            | 241±15                          | 256±1,9                 | p<0,05 |
| catalaza                                  | 11,3±1,2                        | 12,8±1,9                | p<0,05 |
| glutathionperoxidaza                      | 7,3±0,8                         | 7,9±1,2                 | p<0,05 |
| superoxidismutaza                         | 1095±20,1                       | 1102±18,8               | p<0,05 |
| Mg  | 0,75±0,002                      | 0,76±0,002              | p<0,01 |
| K   | 4,15±0,2                        | 4,16±0,3                | p<0,05 |
| Zn  | 25±0,15                         | 25±0,24                 | p<0,05 |
| Cu  | 16,23±0,30                      | 16,29±0,34              | p<0,05 |
| Dialdehida malonică                       | 37,4±1,5                        | 38,0±2,1                | p<0,05 |
| Hidroperoxizi lipidici-I izopr            | 370,1±1,5                       | 374,1±1,8               | p<0,05 |
| HPL-M izopr                               | 436,9±1,2                       | 437,9±1,4               | p<0,05 |
| HPL-T izopr                               | 445,3±1,32                      | 448,4±1,96              | p<0,01 |
| HPL-I hexan                               | 70,9±2,1                        | 71,4±2,9                | p<0,05 |
| HPL-M hexan                               | 67,2±1,1                        | 68,4±1,9                | p<0,05 |
| HPL-T hexan                               | 65,1±0,24                       | 66,3±1,04               | p<0,05 |
| Activitatea antioxidantă totală izopr     | 0,39±0,02                       | 0,41±0,09               | p<0,05 |

Tab.5

IV grup, 20 femei, CORF (GM, GC) Înregistrarea datelor de examinare a bolnavilor din grupul IV (GM-20) control

| Parametri                                 | Până la începerea tratamentului | Sfârșitul tratamentului | P      |
|---|---------------------------------|-------------------------|--------|
| <b>parametrii hematologici</b>            |                                 |                         |        |
| Hemoglobina                               | 109±0,15                        | 111 ±0,25               | p>,05  |
| Eftrocite                                 | 3,4±0,02                        | 3,5 ±0,06               | p>0,05 |
| Leucocite                                 | 3,3±0,18                        | 3,4 ±0,22               | p>0,05 |
| Trombocite                                | 170±0,0003                      | 170 ±0,0003             | p<0,05 |
| Nesegmentate                              | 0,036                           | 0,037                   | p>0,05 |
| Segmentate                                | 2011                            | 2001                    | p>0,05 |
| Eozinofile                                | 0,6                             | 0,6                     | p<0,05 |
| Limfocite                                 | 1220(21%)                       | 1222(20%)               | p>0,05 |
| <b>parametrii biochimici</b>              |                                 |                         |        |
| ALT                                       | 70,9±5,1                        | 70,6 ±5,0               | p>0,05 |
| AST                                       | 71,4±0,4                        | 71,1 ±0,9               | p>0,05 |
| Fostataza alcalina                        | 33,8±1,7                        | 33,6± 1,7               | p<0,05 |
| GGTP                                      | 22,0±1,9                        | 22,0 ±1,2               | p>0,05 |
| Bilirubina generală                       | 22,1±2,2                        | 22,0 ±1,8               | p<0,05 |
| Bilirubina indirectă                      | 13,09±2,3                       | 13,0 ±2,4               | p>0,05 |
| Albumina                                  | 33,9±1,8                        | 34,1± 2,1               | p>0,05 |
| Uree                                      | 7,2± 0,3                        | 7,0 ±0,4                | p>0,05 |
| Creatinina                                | 118± 0,9                        | 115 ±0,3                | p>0,05 |
| Proteina                                  | 71,6±0,8                        | 70,8± 1,1               | p>0,05 |
| Glucosa                                   | 3,96±0,31                       | 4,1 ±0,8                | p>0,05 |
| Colesterol                                | 4,69±0,12                       | 4,9 ±0,27               | p>0,05 |
| β/lipoproteine                            | 3,66±0,3                        | 3,71 ±0,28              | p>0,05 |
| Trigliceride                              | 0,39±0,1                        | 0,41 ±0,18              | p<0,05 |
| α /fetoproteine                           | 4,92±0,3                        | 4,96± 0,34              | p>0,05 |
| <b>Parametrii imunologici</b>             |                                 |                         |        |
| IgM                                       | 1,04±0,06                       | 1,05± 0,07              | p>0,05 |
| IgG                                       | 6,6±0,4                         | 6,6 ±0,4                | p>0,05 |
| IgA                                       | 0,9±0,3                         | 0,91± 0,29              | p>0,05 |
| T limfocite (CD3+)                        | 66,92±0,54                      | 67,2± 0,68              | p>0,05 |
| T helperi (CD3+CD4+)                      | 0,38±0,02                       | 0,39 ±0,04              | p<0,05 |
| Limfocite citotoxice (CD3+CD8)            | 0,2±0,002                       | 0,2± 0,002              | p<0,05 |
| Indicele imunoreglator (CD3+CD4+/CD3+CD8) | 1,6±0,003                       | 1,6 ±0,008              | p<0,05 |
| Facto necroza tumor (FNT)                 | 4,2±0,5                         | 4,1± 0,81               | p>0,05 |
| <b>Sistemul de peroxidare a lipidelor</b> |                                 |                         |        |
| ceruloplasmina                            | 235±1,2                         | 236 1,3                 | p<0,05 |
| catalaza                                  | 10,3±1,2                        | 10,4 ±1,4               | p>0,05 |
| glutationperoxidaza                       | 5,9±1,5                         | 6,0 ±2,2                | p>0,05 |
| superoxidismutaza                         | 1092±0,18                       | 1096± 2,1               | p<0,05 |
| Mg  | 0,74±0,05                       | 0,74 ±0,006             | p>0,05 |
| K   | 3,35±0,1                        | 3,36± 0,2               | p>0,05 |
| Zn  | 27,5±0,15                       | 27,6 ±0,18              | p<0,05 |
| Cu  | 17,3±0,32                       | 17,4± 0,38              | p>0,05 |
| Dialdehida malonica                       | 43,1±1,02                       | 43,6 ±1,09              | p>0,05 |
| Hidroperoxizi lipidici-I izopr            | 375,2±1,03                      | 376,6 ±1,21             | p<0,05 |
| HPL-M izopr                               | 442,5±0,15                      | 442,8± 0,20             | p>0,05 |
| HPL-T izopr                               | 452,02±0,3                      | 452,06± 0,3             | p<0,05 |
| HPL-I hexan                               | 72,30±0,24                      | 72,60 ±0,31             | p>0,05 |
| HPL-M hexan                               | 70,01±0,13                      | 70,09± 0,18             | p>0,05 |
| HPL-T hexan                               | 72,1±0,22                       | 72,2 ±0,31              | p>0,05 |
| Activitatea antioxidanta totala izopr     | 1,35±1,4                        | 1,36± 1,8               | p<0,05 |



ml, la pacienții cu hipoacuzie neurosenzorială dobândită în urma chimio- și radioterapiei.

### Concluzii

1. Administrarea produsului farmaceutic Flamena 100 ml emulsie orală la bolnavii oncologici de profil mamologic și oncoginecologic, a înregistrat acțiuni benefice -s-a îmbunătățit starea generală a bolnavilor, a crescut pofta de mâncare, s-a majorat masa corporală cu  $1,8 \pm 0,2$  (kg), ( $p < 0,05$ ), statutul psihoemoțional al bolnavilor, atestându-se diminuarea sindromului astenovegetativ cu 30%, a sindromului dispeptic la 10%, diminuarea sindromului doli.

2. Preparatul Flamena 100 ml este acceptabil, comod de administrat și se recomandă de administrat bolnavilor oncologici după polichimioterapie și radioterapie ca adjuvant, dezintoxicant și imunostimulator.

3. Investigatiile clinice și paraclinice nu au atestat nici o diferență a dezvoltării procesului tumoral din grupele de studiu și grupele de control, ce denotă inofensivitatea și neiplicarea preparatului Flamena 100ml în procesele proliferative tumorale.

4. Cercetarea și analiza clinică a preparatului Flamena 100ml emulsie orală pentru administrarea și aplicarea în practica medicală a fost realizată în conformitate cu Protocolul cercetării clinice,

legislației naționale și a principiilor de bună practică în studiul clinic.

### Bibliografie:

1. I. Mereuta, D. Sofroni, V. Caraus, A. Morar. Profilaxia cancerului: Balsamurile curativ-profilactice. Monografie. Chișinău, 2005, 110 p.
2. B.Parii, M.Todiraș, V.Valica, L.Rusnac, S.Parii, P.Golovin. Medicamentele autohtone combinate-actualități și perspective. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale. Chișinău, 2010, nr.1, p.33-36
3. S.Parii, V.Valica, V.Caraus, A.Ungureanu, E.Nicolai, A.Cojocar. Evaluarea toxicității acute a unor noi compuși medicamentoși combinați. În: Revista Farmaceutică a Moldovei, Chișinău, 2015, nr. 1-2, p. 35-38
4. A. A. Уминский, Б. X. Хавстеен, Б. Ф. Баканева, Пушино, Биохимия флавоноидов и их значение в медицине 2007, ISBN - 978-5-903789-01-6
5. C. Matcovschi, V. Procopișin, B. Parii Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2006, 1157 pag.
6. Loke W.M., Proudfoot J.M., Stewart S., McKinley A.J., Needs P.W., Kroon P.A., Hodgson J.M., Croft K.D. Metabolic transformation has a profound effect on anti-inflammatory activity of flavonoids such as quercetin: lack of association between antioxidant and lipoxygenase inhibitory activity. *Biochem. Pharmacol.* 2008, 75(5):1045-1053.
7. S.Parii, V.Valica, V.Gudumac, V.Nacu, V.Caraus, E.Nicolai, A.Ungureanu, V.Pantea, A.Cociug, M.Jian. 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.
8. *Regulile pentru bună practică în studiul clinic (ICH Guide For Good Clinical Practice)*. Buletinul INF (ediție specială). Chișinău. 2002. 195 p.
9. *Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP). Guidance for implementation*. World Health Organization. 2002. 129 p.
10. Moore D.R. Auditory processing disorders: acquisition and treatment. *Journal of Commun Disord* 40 (4), 2007, p. 295-304.