

O contribuție semnificativă a avut-o implementarea și actualizarea continuă a Programelor Naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D, ceea ce a favorizat depistarea și înregistrarea mai amplă a cazurilor de portaj printre populația Republicii Moldova prin fortificarea laboratoarelor microbiologice. Totodată, studiile în domeniul hepatitelor parenterale realizate la noi în țară [5] ne demonstrează că mai avem încă lacune la capitolul depistării depline atât a cazurilor de portaj AgHBs, cât și a hepatitelor cronice. Aceasta impune necesitatea efectuării unui studiu amplu și complex privitor la depistarea activă, evoluția și cronicizarea hepatitelor virale parenterale.

### Concluzii

Odată cu implementarea vaccinării contra HVB, incidența cazurilor de portaj AgHBs este în scădere continuă, în special printre copii. Totuși, în etapa actuală se constată o incidență înaltă de portaj AgHBs printre adulți, la care se înregistrează 98,31 cazuri la 100 000 populație față de 8,94 cazuri la 100 000 populație înregistrate la copii. Acest fapt determină cronicizarea în continuare a hepatitelor în ciroze hepatice, și ulterior în cancer hepatic primar. Astfel, este necesară promovarea măsurilor de conștientizare a populației privind riscul de infectare cu virusul hepatitei B, gravitatea și consecințele bolii.

Totodată, încă nu este elucidat suficient mecanismul de cronicizare a portajului AgHBs și a hepatitelor acute în cronice, în ciroze hepatice, iar ulterior în cancer hepatic primar. Așadar, se cere studierea amplă a factorilor de risc și implementarea unei strategii de reducere a morbidității hepatice, pentru a preveni cronicizarea.

### Bibliografie

1. Iarovoi P., Isac M., Rîmiș C., Vrînceanu-Beneș A. *Influența vaccinării contra HVB asupra procesului epidemic și unor particularități epidemiologice*. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2005, nr. 4, p. 43-45.
2. Andriuță C., Roșca A., Cușnir Gh., Plăcintă Gh., Chibenco T. *Caracteristica clinică, epidemiologică, biochimică, serologică și imunologică a hepatitelor virale B acute AgHBs-negative*. În: Curierul medical, nr. 6(288), 2005, p. 29-33.
3. Spînu C., Iarovoi P., Vrînceanu-Beneș A., Isac M. *Programul Național de Combatere a Hepatitelor Virale B, C și D în Republica Moldova*. În: Academos, 2009, nr. 1(12), p. 76-80.
4. Paraschiv A. *Studiu epidemiologic retrospectiv privind morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze hepatice*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2017, nr. 2 (54), p. 201-205.

5. Lupașco Iu. *Hepatitele cronice virale B și C la adulți (factorii de risc, particularitățile clinico-evolutive, hormonal-metabolice, imunologice și optimizarea metodelor de tratament)*. Chișinău, 2017.

**Angela Paraschiv**, dr. șt. med., conf. univ.,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
Catedra Epidemiologie,  
tel. 022 205325, mob. 069060264  
e-mail: angela.paraschiv@usmf.md

CZU: 616.36-085.244-092.9

## INFLUENȚA COPTIZINEI ASUPRA PARAMETRILOR HEPATICI

**Rodica PEREDELUCU,**  
**Veaceslav GONCIAR, Corina SCUTARI,**  
Catedra Farmacologie și Farmacie Clinică,  
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu

### Rezumat

*Administrarea enterală a coptizinei în diapazonul de doze de la 2,5 mg/kg până la 250 mg/kg nu s-a soldat cu modificări esențiale ale activității enzimelor hepatice, conținutului bilirubinei, precum și ale parametrilor ce caracterizează metabolismul glucidic, proteic și lipidic. Datele obținute ne permit să concluzionăm că coptizina, alcaloid izochinolinic din *Chelidonium majus*, în dozele utilizate în terapeutică nu manifestă acțiune hepatotoxică.*

**Cuvinte-cheie:** *Chelidonium majus, coptizină, parametri biochimici, acțiune hepatotoxică*

### Summary

#### **Influence of Coptisin on Hepatic Parameters**

*Internal administration of coptisin in the dose range from 2.5 mg/kg to 250 mg/kg did not result in essential changes in hepatic enzyme activity, bilirubin content, as well as parameters that characterize glucose, protein and lipid metabolism. The data obtained suggest that coptisin, isoquinoline alkaloid from *Chelidonium majus* at the doses used in therapeutics do not show hepatotoxic action.*

**Keywords:** *Chelidonium majus, coptizin, biochemical parameters, hepatotoxic action*

### Резюме

#### **Влияние коптизина на параметры печени**

*Коптизин, при пероральном применении в диапазоне доз от 2,5 мг/кг до 250 мг/кг, не оказывал существенного*

влияния на активность ферментов печени, содержание билирубина, а также на параметры углеводного, белкового и липидного обмена. Полученные данные позволяют говорить, что коптизин, алкалоид изохинолинового ряда из *Chelidonium majus*, не оказывает гепатотоксическое действие в дозах, применяемых в клинике.

**Ключевые слова:** *Chelidonium majus*, коптизин, биохимические параметры, гепатотоксическое действие

## Introducere

Rostopasca (*Chelidonium majus*) este bine cunoscută încă din timpurile străvechi ca o plantă cu multiple efecte asupra organismului – antibacterian, antifungic, antiviral, antihelmintic, antioxidant, antidiuretic, hipolipemiant, antiinflamator, imunomodulator, antitumoral, hepatoprotector, spasmolitic, radioprotector [1; 2; 4; 5; 9; 10]. Din *Chelidonium majus* L. s-au izolat circa 70 de compuși și 24 de macro- și microelemente, inclusiv: alcaloizi, flavonoizi, saponine, vitamine, minerale, acizi aromatici și alifatici, fitosteroli, alcooli etc.

O atenție separată prezintă alcaloizii izochinolinici, care constituie 0,27-2,25% în părțile aeriene și 3-4% în rădăcinile plantei. Printre derivații izochinolinici, o grupă importantă o constituie alcaloizii protoberberinici, printre care se evidențiază: berberina, protoberberina, coptizina, dihidrocoptizina, 8-oxicoptizina, stilopina, corisamina, canadina.

Obiectivele studiului realizat au fost:

1. Cercetarea parametrilor biochimici sangvini ce caracterizează activitatea enzimelor hepatice, conținutului bilirubinei și fracțiilor ei, indicilor metabolismului glucidic, proteic și lipidic la administrarea coptizinei în diferite doze.

2. Stabilirea acțiunii hepatoprotectoare sau hepatotoxice a coptizinei pe animale experimentale.

De rând cu acțiunea hepatoprotectoare, în literatură sunt menționate și cazuri de hepatotoxicitate a preparatelor din *Chelidonium majus* [1; 6; 7; 8]. În acest context se menționează că extractul integru și componenții puri ai rostopascăi pot avea o pondere diferită în efectele benefice sau nedorite asupra funcțiilor ficatului. Din aceste considerente, s-a inițiat un studiu referitor la influența coptizinei, unul din componenții importanți ai *Chelidonium majus*, asupra unor parametri ai funcției hepatice.

## Material și metode de cercetare

Studiile experimentale au fost efectuate pe șobolani albi cu masa de 160-220 g, cu includerea în fiecare grup de cercetare a câte 6-10 animale. Coptizina s-a administrat prin sondă în stomac, în doze de 2,5

mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 25 mg/kg și 250 mg/kg timp de 30 de zile. După a 30-a zi s-a colectat sângele pentru cercetarea parametrilor biochimici ce caracterizează activitatea enzimelor hepatice, conținutul bilirubinei și al fracțiilor ei, indicii metabolismului glucidic, proteic și lipidic. Prelucrarea statistică a fost efectuată conform criteriilor t-Student.

## Rezultate obținute

La administrarea coptizinei în doze de 2,5; 5 și 10 mg/kg, s-a determinat o micșorare nesemnificativă a nivelului glucozei în sânge, iar la doza de 250 mg/kg s-a constatat o hipoglicemie. La determinarea parametrilor metabolismului proteic nu s-au înregistrat modificări esențiale ale conținutului proteinelor totale, albuminei, ureei și creatininei la administrarea dozelor de la 2,5 la 25 mg/kg, pe când la utilizarea dozei de 250 mg/kg s-a observat o tendință spre micșorare a nivelului proteinelor totale și de majorare a nivelului ureei și creatininei (tabelele 1, 2, 3).

**Tabelul 1**

Modificarea parametrilor biochimici la administrarea timp de 30 de zile a coptizinei în doze de 2,5 și 5 mg/kg

Parametri biochimici	Nr. animale	Lotul-martor	Coptizină 2,5 mg/kg	Coptizină 5 mg/kg
Glucoza (mmol/l)	6	3,8 ± 0,2	3,6 ± 0,2	3,7 ± 0,1
Proteina totală (g/l)	6	69,7 ± 1,4	70,2 ± 2,2	68,9 ± 1,7
Albumina (g/l)	6	31,2 ± 0,3	32,0 ± 1,0	34,3 ± 1,1
Ureea (mmol/l)	6	6,4 ± 0,3	5,8 ± 0,1	6,2 ± 0,1
Creatinina (mcmmol/l)	6	53,1 ± 1,9	47,2 ± 4,9	56,6 ± 2,4
AsAT (U/l)	6	29,0 ± 1,6	28,1 ± 3,9	30,2 ± 2,1
AlAT (U/l)	6	18,6 ± 1,2	19,2 ± 2,0	21,5 ± 1,6
Fosfataza alcalină (u/L)	6	82,3 ± 4,2	136,8 ± 10,7*	131,0 ± 31,4
Fosfataza acidă (u/L)	6	5,8 ± 0,5	7,1 ± 0,5	6,8 ± 0,9
Lactatdehidrogenaza (U/l)	6	273,0 ± 12,4	299,3 ± 24,2	330,5 ± 14,0*
G-GTT (u/L)	6	2,5 ± 0,2	1,4 ± 0,1*	2,5 ± 0,1
Colesterolul total (mmol/L)	6	4,05 ± 0,02	4,44 ± 0,1*	4,35 ± 0,14
Proba cu timol (u/c)	6	3,2 ± 0,2	2,9 ± 0,1	2,9 ± 0,1
Bilirubina totală (mcmmol/l)	6	4,5 ± 0,4	4,3 ± 0,4	4,4 ± 0,6
Bilirubina directă (mcmmol/l)	6	3,0 ± 0,4	2,6 ± 0,2	3,1 ± 0,5
Bilirubina indirectă (mcmmol/l)	6	1,5 ± 0,2	1,7 ± 0,3	1,4 ± 0,3

Notă. \* – veridicitate cu lotul-martor.

Conținutul colesterolului total s-a majorat la administrarea coptizinei în doze de 2,5 și 10 mg/kg, cu o tendință spre hipercolesterolemie la dozele de 5 și 25 mg/kg, în timp ce la doza de 250 mg/kg, se observă o micșorare nesemnificativă a parametrului cercetat. Nivelul bilirubinei totale și al fracțiilor directe și indirecte nu s-a modificat esențial la administrarea dozelor studiate de coptizină (tabelele 1, 2, 3).

**Tabelul 2**

Modificarea parametrilor biochimici la administrarea timp de 30 de zile a coptizinei în doze de 10 și 25 mg/kg

Parametrii biochimici	Nr. animale	Lotul-martor	Coptizină 10 mg/kg	Coptizină 25 mg/kg
Glucosa (mmol/l)	6	3,8 ± 0,2	3,4 ± 0,1	3,8 ± 0,1
Proteina totală (g/l)	6	69,7 ± 1,4	64,7 ± 0,8*	69,9 ± 2,8
Albumina (g/l)	6	31,2 ± 0,3	30,6 ± 1,5	31,2 ± 0,6
Ureea (mmol/l)	6	6,4 ± 0,3	6,1 ± 0,1	5,8 ± 0,1*
Creatinina (mcmol/l)	6	53,1 ± 1,9	48,4 ± 2,9	55,5 ± 5,5
AsAT (U/l)	6	29,0 ± 1,6	28,3 ± 3,9	29,0 ± 1,2
AIAT (U/l)	6	18,6 ± 1,2	19,0 ± 1,8	19,3 ± 3,1
Fosfatasa alcalină (u/L)	6	82,3 ± 4,2	99,7 ± 2,0*	78,2 ± 6,1
Fosfatasa acidă (u/L)	6	5,8 ± 0,5	8,5 ± 0,4*	5,3 ± 0,6
Lactatdehidrogenaza (U/l)	6	273,0 ± 12,4	309,1 ± 31,1	318,8 ± 32,5
G-GTT (u/L)	6	2,5 ± 0,2	3,0 ± 0,3	2,5 ± 0,3
Colesterolul total (mmol/L)	6	4,05 ± 0,02	4,44 ± 0,1*	4,14 ± 0,12
Proba cu timol (u/c)	6	3,2 ± 0,2	3,8 ± 0,4	3,3 ± 0,2
Bilirubina totală (mcmol/l)	6	4,5 ± 0,4	4,2 ± 0,5	5,3 ± 1,4
Bilirubina directă (mcmol/l)	6	3,0 ± 0,4	2,6 ± 0,3	3,6 ± 0,9
Bilirubina indirectă (mcmol/l)	6	1,5 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,7 ± 0,4

Notă. \* – veridicitate cu lotul-martor.

Activitatea transaminazelor nu s-a modificat semnificativ după 30 de zile de administrare a coptizinei. La animalele ce ingerau coptizină s-a constatat o majorare a activității fosfatazei alcaline mai evidentă la doza de 2,5 mg/kg. În același timp, conținutul fosfatazei acide a crescut semnificativ la dozele de 10 mg/kg. În toate loturile studiate s-a determinat o creștere a activității lactatdehidrogenazei, îndeosebi la doza de 5 mg/kg.

**Tabelul 3**

Modificarea parametrilor biochimici la administrarea timp de 30 de zile a coptizinei în doza de 250 mg/kg

Parametrii biochimici	Nr. animale	Lotul-martor	Coptizină
Glucosa (mmol/l)	10	4,6 ± 0,4	3,5 ± 0,6*
Proteina totală (g/l)	10	98 ± 2,2	87,8 ± 1,6
Albumina (g/l)	10	42,0 ± 1,1	41,2 ± 0,6
Ureea (mmol/l)	10	4,9 ± 0,3	6,3 ± 0,3
Creatinina (mcmol/l)	10	69,9 ± 0,6	76,3 ± 1,4
AsAT (U/l)	10	151,2 ± 4,5	155,0 ± 8,5
AIAT (U/l)	10	66,8 ± 2,3	74,1 ± 0,9
Raport AsAT/AIAT (coef. Ritis)	10	2,28 ± 0,42	2,14 ± 0,07
Fosfatasa alcalină (U/l)	10	256,3 ± 5,1	306,4 ± 8,5
Lactatdehidrogenaza (U/l)	10	565,6 ± 8,3	580,8 ± 12,1
GGT (U/l)	10	14,4 ± 1,2	18,3 ± 0,4
Colesterolul total (mmol/l)	10	1,76 ± 0,08	1,53 ± 0,07
Betalipoproteine (mg%)	10	377,0 ± 37,0	335,2 ± 7,8
Bilirubina totală (mcmol/l)	10	2,5 ± 0,1	2,42 ± 0,06
Bilirubina directă (mcmol/l)	10	0,7 ± 0,08	0,82 ± 0,03
Bilirubina indirectă (mcmol/l)	10	1,8 ± 0,2	1,6 ± 0,06

Notă. \* – veridicitate cu lotul-martor.

Conținutul gama-glutamiltanspeptidazei (GGT) nu suferea modificări esențiale după utilizarea coptizinei timp de 30 de zile, cu excepția dozei de 2,5 mg/kg, când se constata o micșorare a activității enzimei respective (tabelele 1, 2, 3).

## Discuții

Relatările despre cazurile de hepatotoxicitate a extractelor din *Chelidonium majus* au specificat că aceasta nu este dependentă de doză și poate avea o perioadă de latență foarte variată. Se estimează că toți alcaloizii cu activitate biologică (chelidonina, sanguinarina, berberina, coptizina, chelitrina etc.), fiecare în parte sau în asociere, pot afecta hepatocitele. S-a presupus că acțiunea hepatotoxică a *Chelidonium majus* cel mai probabil este de genă idiosincrasică, deoarece leziunile ficatului nu sunt dependente de doze [6, 7, 8].

A.K. Maji și P. Banerji (2015) relatează despre posibilitatea influenței alcaloizilor din *Chelidonium majus* asupra activității enzimelor microzomiale hepatice ale citocromului P-450, în special a izoenzimelor CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 3A1, CYP 3A4, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2D1, CYP 2D6, CYP 2E1 etc. În studiile experimentale s-a constatat că extractul nativ din rostopască prezintă o toxicitate mai mare decât fiecare alcaloid în parte, iar rolul principal iar reveni berberinei, în timp ce ceilalți alcaloizi (coptizina, palmitina și jatarrhizina etc.) ar potența acțiunea toxică a berberinei [2, 3].

## Concluzii

1. Coptizina în diapazonul de doze 2,5–250 mg/kg nu manifestă fenomene de hepatotoxicitate, relevantă prin modificări neesențiale ale activității enzimelor cercetate și ale nivelului bilirubinei.

2. Modificările parametrilor metabolismului glucidic, proteic și lipidic ne demonstrează că coptizina nu influențează semnificativ homeostazia glucozei, proteinelor, albuminei, ureei, creatininei și colesterolului total.

## Bibliografie

1. Gilca M. et al. *Chelidonium majus – an integrative review: traditional knowledge versus modern findings*. In: Forsch. Komplement med., 2010, Oct., nr. 17(5), p. 241-248.
2. Kwon O.J. et al. *Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Rhei Rhizoma and Coptidis Rhizoma Mixture on Reflux Esophagitis in Rats*. In: Evid. Based Complement. Alternat. Med., 2016; nr. 2016, p. 2052180.
3. Ma B.L. et al. *Naturally occurring proteinaceous nanoparticles in Coptidis Rhizoma extract act as concentration-dependent carriers that facilitate berberine absorption*. In: Sci. Rep., 2016, Jan. 29, nr. 6, p. 20110.

4. Maji A.L., Pratih B. *Chelidonium majus* L. (Greater celandine) – A Review on its Phytochemical and therapeutic Properties. In: International journal of Herbal medicine, 2015; nr. 3(1), p. 10-27.
5. Mikołajczak P.L. et al. Evaluation of anti-inflammatory and analgesic activities of extracts from herb of *Chelidonium majus* L. In: Cent. Eur. J. Immunol., 2015, nr. 40(4), p. 400–410.
6. Pantano F. et al. Hepatotoxicity induced by greater celandine (*Chelidonium majus* L.): a review of the literature. In: Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 2017, Mar., nr. 21(1), p. 46-52.
7. Sung Gyu Im et al. *Chelidonium majus* – Induced Acute Hepatitis. In: Ewha Med. J., 2014, nr. 37(1), p. 60-63.
8. Teschke R. Greater Celandine hepatotoxicity: a clinical review. In: Ann. Hepatol., 2012, Nov.-Dec., nr. 11(6), p. 838-848.
9. Зузук Б.М., Куцик Р.В., Федяк И.О. Чистотел большой *Chelidonium majus* L. Аналитический обзор. В: Провизор, 2006, № 10, с. 30-32.
10. Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (ННГ). Всемирная организация здравоохранения, 2010 г., с. 75-92. ISBN 978 92 4 459772 9.

**Rodica Peredelcu**, asist. univ.,  
Catedra Farmacologie și Farmacie Clinică,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
tel. 067668266  
e-mail: rodica.peredelcu@usmf.md

CZU: 616.36-002.2-085.281.8

## EFICACITATEA TRATAMENTULUI ANTIVIRAL CU SOFOSBUVIR ȘI LEDIPASVIR ÎN HEPATITA VIRALĂ C CRONICĂ

**Irina RUSSU<sup>1</sup>, Mariana AVRICENCO<sup>2</sup>,  
Tiberiu HOLBAN<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și  
Parazitologie Medicală, IP USMF Nicolae Testemițanu,  
<sup>2</sup>IMSP SCBI Toma Ciorbă

### Rezumat

Infecția cu virusul hepatic C rămâne o problemă globală de sănătate publică. Infecția acută cu virusul hepatic C avansează într-o formă cronică în circa 80% din cazuri, cu risc de evoluție în ciroză hepatică, de decompensare hepatică, carcinom hepatocelular și extrahepatic. Scopul tratamentului cu preparate antivirale cu acțiune directă este eliminarea definitivă a virusului și negativarea ARN-VHC timp de șase luni după finalizarea tratamentului. În studiul dat au fost incluși 65 de pacienți diagnosticați cu HVC

cronică, care au urmat tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă – sofosbuvir și ledipasvir – timp de 12 săptămâni. 83% din ei au fost naivi și 17% pretratați cu interferoni și ribavirină. Majoritatea bolnavilor (95,4%) au avut infecție cu VHC, genotipul 1b. La 12 săptămâni de tratament, la 95,4% pacienți ALAT a atins limitele normei, 92,3% au avut răspuns virusologic. La 24 săptămâni de la finalizarea tratamentului, 95,4% subiecți au înregistrat răspuns virusologic susținut. Niciun pacient timp de 12 săptămâni de tratament nu a întrerupt administrarea combinației ledipasvir + sofosbuvir ca urmare a efectelor adverse. Cele mai frecvente reacții adverse au fost pruritul cutanat, astenia și cefaleea.

**Cuvinte-cheie:** hepatită virală C, sofosbuvir, ledipasvir, tratament

### Summary

**Antiviral treatment effectiveness with sofosbuvir and ledipasvir in chronic viral hepatitis C**

Viral hepatitis C infection remains a worldwide public health problem. Untreated viral hepatitis C advances up to 80% of cases, increasing the risk of liver cirrhosis with liver decompensation, hepato-cellular and extra hepatic carcinoma. The purpose of antiviral therapy is to eradicate the virus hepatitis C by the direct action drugs and VHC-RNA negativity for 6 month after the end of treatment. This study included 65 patients diagnosed with chronic VHC who had been treated with direct action sofosbuvir and ledipasvir antiviral drugs for 12 weeks. 83% of them were naive and 17% pre-treated with interferon and ribavirin. Most patients (95.4%) had HCV infection, genotype 1b. At 12 weeks of treatment 95.4% of patients reached the normal levels of ALAT, 92.3% had virological response. At 24 weeks after the end of treatment 95.4% subjects sustained virological response. There were not registered patients during+ 12 weeks of treatment discontinued ledipasvir + sofosbuvir as a result of adverse effects. The most common side effects were pruritus, asthenia and headache.

**Keywords:** viral hepatitis C, sofosbuvir, ledipasvir, treatment

### Резюме

**Эффективность противовирусного лечения хронического вирусного гепатита С софосбувиром и ледипасвиром**

Вирусный гепатит С остаётся важной мировой проблемой общественного здравоохранения. Острый вирусный гепатит С в 80% случаев переходит в хроническую форму с прогрессированием в цирроз печени, печеночную недостаточность, гепатоцеллюлярную и внепеченочную карциному. Целью противовирусного лечения препаратами прямого действия является полное освобождение от вируса и отрицательный РНК ВГС в течение 6 месяцев после окончания лечения. Были исследованы 65 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, которые получили лечение противовирус-