

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

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

N.Bacinschi

Catedra farmacologie și farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

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

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

Rezumat

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

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

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

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

antioxidanți, etc. Reeșind din cele expuse considerăm necesar de a efectua studiul influenței preparatelor entomologice asupra hepatotoxicității paracetamolului.

Materiale și metode

Experiențele au fost efectuate pe 62 șobolani albi cu masa corporală 140 – 200g. Animalele au fost repartizate în 9 loturi: I-ul – martor, al II-lea – paracetamol 500mg/kg intraperitoneal în doză unică cu studiul parametrilor peste 7 zile, al III-lea - paracetamol 500mg/kg intraperitoneal în doză unică cu determinarea enzimelor peste 14 zile; al IV-lea - paracetamol în doză unică 500mg/kg și entoheptin 500mg/kg timp de 7 zile; al V-lea - paracetamol în doză unică 500mg/kg și entoheptin 500mg/kg timp de 2 săptămâni; al VI-lea - paracetamol în doză unică 500mg/kg și imuheptin 500mg/kg timp de 7 zile; al VII-lea - paracetamol în doză unică 500mg/kg și imuheptin 500mg/kg timp de 2 săptămâni; al VIII-lea - paracetamol în doză unică 500mg/kg și imupurin 500mg/kg timp de 7 zile; al IX-lea - paracetamol în doză unică 500mg/kg și imupurin 500mg/kg timp de 2 săptămâni. În ser și ficat s-a determinat fosfatazei alcaline (FA) și γ -glutamyltranspeptidazei (GGT). Rezultatele au fost prelucrate statistic după criteriul Student.

Rezultate și discuții

Fosfataza alcalină (FA) și γ -glutamyltranspeptidaza (GGT), fiind enzime organospecifice care se formează în hepatocite și canaliculele biliare și se excretă prin bilă, se pot determina în ser ca un indicator al sindromului de coleastăz. La utilizarea dozelor toxice de paracetamol s-a depistat o majorare semnificativă a markerilor sindromului de colastăz. Astfel, hepatotoxicul în doza unică de 500 mg/kg a contribuit la creșterea activității FA în ser de la $114,1 \pm 11,2$ până la $295,5 \pm 30,2$ U/L ($P < 0,001$). La administrarea timp de o săptămână a entoheptinului s-a constatat o reducere semnificativă în ser a FA de la $295,5 \pm 30,2$ până la $142,6 \pm 22,4$ U/L ($P < 0,001$). În același timp folosirea imupurinului și imuheptinului concomitent cu doze toxice de paracetamol a determinat o tendință de micșorare în ser a FA (tab.1). Majorarea activității FA la animalele din lotul de control la a 7 zi s-a menținut și peste 2 săptămâni de la modelarea afecțiunii hepatice toxice (tab.1). Entoheptinul la administrarea timp de 14 zile a diminuat activitatea FA în ser față de lotul de control de la $262,2 \pm 15,6$ până la $163,0 \pm 34,8$ U/L ($P < 0,05$), menținându-se practic la nivel cu cea de la a 7 zi. La utilizarea imuheptinului timp de 2 săptămâni s-a constatat o tendință de reducere a FA atât față de lotul de control, cât și cel al preparatului folosit timp de 7 zile (tab. 1). Imupurinul nu a influențat semnificativ activitatea FA în ser după 14 zile de utilizare în comparație cu animalele netratate (tab.1). Astfel, putem conchizi că entoheptinul micșora activitatea FA în termenii precoci și tardivi ai afecțiunii hepatice, induse de paracetamol, în timp ce imuheptinul și imupurinul nu influențau semnificativ nivelul enzimei respective.

Studiul conținutului FA în ficat nu a relevat modificări esențiale ale acestuia la a 7-a și a 14-a zi după modelarea afecțiunii toxice a ficatului prin paracetamol (tab.2). Date similare au fost raportate și de Hajimehdipoor H. și coaut.(2006). Cercetările experimentale au remarcat în ser o creștere semnificativă sau mai puțin esențială a nivelului FA (O'Brien P.J. și coaut., 2002; Battacharjee R., Sil P.C., 2006; Hajimehdipoor H. și coaut., 2006). Putem conchizi că există o corelare între conținutul FA în ser și ficat.

Utilizarea entoheptinului timp de o săptămână a contribuit la creșterea nivelului FA în ficat în comparație cu lotul de control de la $17,6 \pm 0,2$ până la $19,3 \pm 0,4$ ($P < 0,05$). La folosirea imuheptinului și imupurinului timp de 7 zile s-a constatat o menținere a conținutului FA în ficat la nivelul animalelor intacte (tab.2). Peste 14 zile de la administrarea unei doze toxice de paracetamol nivelul FA în ficat a continuat să se micșoreze de la $17,6 \pm 0,2$ până la $17,1 \pm 0,5$ ($P > 0,05$). Entoheptinul la folosirea timp de 2 săptămâni a restabilit conținutul FA în ficat de la $17,1 \pm 0,5$ până la $18,1 \pm 1,7$ ($P > 0,05$). Efect similar s-a constatat și la imupurin și mai puțin la imuheptin (tab.2).

Tabelul 1

Modificarea conținutului FA și GGT în ser în afecțiunea hepatică cu paracetamol și utilizarea preparatelor entomologice

Grupele de animale	Nr. De animale	FA U/L	GGT U/L
1	2	3	4
1. Lotul martor	7	114,1 ± 11,2	3,86 ± 0,51
2. Paracetamol în doză unică 500 mg/kg peste 7 zile	7	295,5 ± 30,2 P ₁₋₂ < 0,001	7,11 ± 0,54 P ₁₋₂ < 0,001
3. Paracetamol în doză unică 500 mg/kg peste 14 zile	6	262,2 ± 15,6 P ₁₋₃ < 0,001	5,55 ± 0,43 P ₁₋₃ < 0,05
4. Paracetamol în doză unică 500 mg/kg+entoheptin 500 mg/kg peste 7 zile	7	142,6 ± 22,4 P ₁₋₄ > 0,05 P ₂₋₄ < 0,001	5,06 ± 0,45 P ₁₋₄ > 0,05 P ₂₋₄ < 0,05
5. Paracetamol în doză unică 500 mg/kg + imuheptin 500 mg/kg peste 7 zile	7	279,2 ± 36,4 P ₁₋₅ < 0,05 P ₂₋₅ > 0,05	4,79 ± 0,33 P ₁₋₅ > 0,05 P ₂₋₅ < 0,05
6. Paracetamol în doză unică 500 mg/kg + imupuin 500 mg/kg peste 7 zile	7	235,6 ± 12,0 P ₁₋₆ < 0,001 P ₂₋₆ > 0,05	5,03 ± 0,43 P ₁₋₆ > 0,05 P ₂₋₆ < 0,05
7. Paracetamol în doză unică 500 mg/kg + entoheptin 500 mg/kg peste 14 zile	7	163,0 ± 34,8 P ₁₋₇ > 0,05 P ₃₋₇ < 0,05 P ₄₋₇ > 0,05	4,86 ± 0,32 P ₁₋₇ > 0,05 P ₃₋₇ > 0,05 P ₄₋₇ > 0,05
8. Paracetamol în doză unică 500 mg/kg + imuheptin 500 mg/kg peste 14 zile	7	236,6 ± 19,1 P ₁₋₈ > 0,05 P ₂₋₈ > 0,05 P ₅₋₈ > 0,05	4,8 ± 0,34 P ₁₋₈ > 0,05 P ₂₋₈ > 0,05 P ₅₋₈ > 0,05
9. Paracetamol în doză unică 500 mg/kg + imupuin 500 mg/kg peste 14 zile	7	263,4 ± 18,0 P ₁₋₉ < 0,05 P ₃₋₉ > 0,05 P ₆₋₉ > 0,05	4,97 ± 0,27 P ₁₋₉ > 0,05 P ₃₋₉ > 0,05 P ₆₋₉ > 0,05

Conținutul GGT în ficat, la modelarea afecțiunii toxice a ficatului prin paracetamol s-a micșorat de la $9,4 \pm 0,3$ ($P > 0,05$) până la $6,1 \pm 0,3$ la a 7-a zi și $6,8 \pm 0,3$ ($P > 0,05$) la a 14-a zi de studiu. În același timp în ser se constata o tendință de majorare a nivelului GGT (V. Ghicavii și coaut., 2006). Modificări similare în ser au relatat și Kikkawa R. și coaut., (2005); Bhattacharjee R., Sil P., (2006).

Administrarea entoheptinului, imuheptinului și imupurinului s-a soldat cu o tendință de majorare a GGT în ficat la a 7-a zi și practic cu o restabilire la nivelul animalelor lotului martor la a 14-a zi (tab.2). Acest efect se asocia cu normalizarea conținutului GGT în ser în termenii tardivi (V. Ghicavii și coaut., 2006).

Acțiunea hepatotoxică a paracetamolului s-a caracterizat prin dezvoltarea sindromului de colestază, relevat prin creșterea activității în ser a FA și GGT cu o diminuare a conținutului lor în ficat. Mecanismul acțiunii hepatotoxice este cauzat de cuplarea paracetamolului și/sau metabolitului său (N-acetil-n-benzochinonimină) cu grupele nucleofile ale biomacromoleculilor hepatocitelor (SH-grupele enzimelor, etc.), precum și prin capacitatea radicalului liber N-acetil-n-benzosemichinonimină și anionului superoxid de a iniția POL (Венгеровский А.И., Саратовиков А.С., 1991).

Modificarea conținutul FA și GGT în ficat în afecțiunea hepatică cu paracetamol și utilizarea preparatelor entomologice

Grupele de animale	Nr. De animale	FA U/L	GGT U/L
1	2	3	4
1. Lotul martor	7	18,0 ± 0,9	9,4 ± 1,3
2. Paracetamol în doză unică 500 mg/kg peste 7 zile	7	17,6 ± 0,2 P ₁₋₂ > 0,05	6,1 ± 0,3 P ₁₋₂ > 0,05
3. Paracetamol în doză unică 500 mg/kg peste 14 zile	7	17,1 ± 0,5 P ₁₋₃ > 0,05	6,8 ± 0,3 P ₁₋₃ > 0,05
4. Paracetamol în doză unică 500 mg/kg+entoheptin 500 mg/kg peste 7 zile	7	19,3 ± 0,4 P ₁₋₄ > 0,05 P ₂₋₄ < 0,05	7,1 ± 0,5 P ₁₋₄ > 0,05 P ₂₋₄ > 0,05
5. Paracetamol în doză unică 500 mg/kg + imuheptin 500 mg/kg peste 7 zile	7	18,1 ± 0,5 P ₁₋₅ > 0,05 P ₂₋₅ > 0,05	6,4 ± 0,3 P ₁₋₅ > 0,05 P ₃₋₅ < 0,05
6. Paracetamol în doză unică 500 mg/kg + imupurin 500 mg/kg peste 7 zile	7	18,4 ± 0,9 P ₁₋₆ > 0,05 P ₂₋₆ > 0,05	6,3 ± 0,5 P ₁₋₆ > 0,05 P ₂₋₆ > 0,05
7. Paracetamol în doză unică 500 mg/kg + entoheptin 500 mg/kg peste 14 zile	7	18,1 ± 1,7 P ₁₋₇ > 0,05 P ₃₋₇ > 0,05 P ₄₋₇ > 0,05	8,6 ± 0,6 P ₁₋₇ > 0,05 P ₃₋₇ > 0,05 P ₄₋₇ > 0,05
8. Paracetamol în doză unică 500 mg/kg + imuheptin 500 mg/kg peste 14 zile	7	17,4 ± 0,6 P ₁₋₈ > 0,05 P ₃₋₈ > 0,05 P ₅₋₈ > 0,05	8,1 ± 1,0 P ₁₋₈ > 0,05 P ₃₋₈ > 0,05 P ₅₋₈ > 0,05
9. Paracetamol în doză unică 500 mg/kg + imupurin 500 mg/kg peste 14 zile	7	18,4 ± 0,4 P ₁₋₉ > 0,05 P ₃₋₉ > 0,05 P ₆₋₉ > 0,05	8,2 ± 0,6 P ₁₋₉ > 0,05 P ₃₋₉ > 0,05 P ₆₋₉ > 0,05

Aceste mecanisme se realizează în cazul reducerii conținutului glutatoniului redus cu 70 – 90%, când se micșorează cuplarea metaboliților și activitatea glutatinoxidazei și glutatinoxidazei. În situația respectivă crește formarea metabolitului hepatotoxic datorită activării citocromului P-450 și reducerii conjugării cu acidul glucuronic și sulfuric. Oxidazele sistemului citocromului P-450 manifestă activitate maximă preponderent în zona centrolobulară în care se constată și interacțiunea paracetamolului cu proteinele microsomale și citozolice ale hepatocitelor cu dezvoltarea hipoxiei și necrozei.

Preparatele entomologice, îndeosebi entoheptinul, au redus intensitatea sindromului de colstază în afecțiunea hepatică indusă prin paracetamol, 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 glutatoniului, 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 (Венгеровский А.И., Саратовиков А.С., 1991). Entoheptinul, imuheptinul și imupurinul în acest aspect, conțin cantități impotante de acești aminoacizi (Ghicavî și coaut., 2006). 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..

Paracetamolul, utilizat în doze terapeutice, se supune preponderent procesului de conjugare cu acidul glucuronic și sulfuric, și doar o cantitate mică se oxidează de CYT P-450 (CYP 2E1, 1A2, 3A4) în metabolitul reactiv N-acetil-benzochinonimină (Венгеровский А.И., Саратиков А.С., 1991; Куценко С.А., 2002). Ultimul se formează în cantități excesive la utilizarea dozelor mari de paracetamol. Ca urmare are loc cuplarea cu gruparea SH a proteinelor membranare cu dereglarea funcției mitocondriilor, nucleului, homeostazei calciului intracelular și necroza hepatocitelor. Hepatotoxicitatea paracetamolului va crește în cazul reducerii capacității de sulfatare și glucuronoconjugare, precum și la inducția enzimelor microzomiale hepatice (Венгеровский А.И., Саратиков А.С., 1991). Astfel, fenobarbitalul ca un inductor al CYT P-450 și de utilizare a acidului glucuronic prin glucuronizarea intensă a metaboliților săi, crește hepatotoxicitatea paracetamolului. În cazul inducției CYP 2E1 prin etanol, foame se constată creșterea toxicității paracetamolului, iar la utilizarea inhibitorilor izoenzimei respective prin dimetilsulfoxid, dietilcabamat se reduce hepatotoxicitatea acestora (Куценко С.А., 2002).

O verigă importantă a hepatotoxicității paracetamolului reprezintă formarea de radicali liberi cu activarea POL și diminuarea activității sistemului antioxidant (Kikkawa R. și coaut., 2005; Bhattacharjee H., Sil P.C., 2006). În acest context preparatul entomologic conține o cantitate importantă de antioxidanți hidrosolubili (V. Ghicavii și coaut., 2006).

Rezultatele obținute ne permit să conchidem, că paracetamolul induce o hepatotoxicitate prin dezvoltarea sindroamului de colestază, iar preparatele entomologice, îndeosebi entoheptinul, manifestă efecte benefice în afecțiunea hepatică respectivă prin normalizarea activității FA și GGT în ser și a conținutului enzimelor caracteristice în ficat. Acțiunea hepatoprotectoare, posibil, este determinată de componenții preparatului: proteine, aminoacizi, antioxidanți, etc., care exercită o influență asupra patogenității hepatotoxice indusă de paracetamol.

Bibliografie

1. Bhattacharjee R., Sil P.C., Photother. Rer. 2006, Jul. 20 (7): 595 – 601.
2. Fontana RJ. Acute liver failure due to drugs./ Semin Liver Dis. 2008 May;28(2):p. 175-187.
3. Grigorescu M., Tratat de hepatologie, București, 2005
4. V. Ghicavii și coaut., Revista farmaceutică a Moldovei, 2006, ediție specială, 26 – 34;
5. Norris W, Paredes AH, Lewis JH./ Drug-induced liver injury in 2007./ Curr Opin Gastroenterol. 2008 May;24(3):p. 287-297.
6. Hawkins LC, Edwards JN, Dargan PI. Impact of restricting paracetamol pack sizes on paracetamol poisoning in the United Kingdom: a review of the literature./ Drug Saf. 2007;30(6):465-479.
7. Hajimehdipoor H. și coaut., J. Pharm. Pharmacol., 2006, Feb. 58 (2): 277 – 80;
8. Kikkawa R. și coaut., J. Toxicol. Sci, 2005, feb., 30 (1): 61 – 72;
9. O'Brien P.J. și coaut., Lab. Anim., 2002, Jul; 36 (3): 313 – 21;
10. Ueno K, Yamaura K, Nakamura T, Satoh T, Yano S. Acetaminophen-induced immunosuppression associated with hepatotoxicity in mice./ Res Commun Mol Pathol Pharmacol. 2000;108(3-4):237-251.
11. Венгеровский А.И., Саратников А.С. Фармакология и токсикология, 1991. т-54, Nr.1, 76 -79;
12. Куценко С.А, Основы токсикологии, 2002.
13. Степанов Ю.М., Филлипова А.Ю., Кононов И.Н. Фарматека, 2005, nr 2.
14. Ушкалова Е.А. Фарматека, 2003, nr.10.