

UTILIZAREA HEPATIPROTECTOARELOR ÎN TRATAMENTUL AMBULATOR AL HEPATITELOR CRONICE

Andrei Bacinski

(Conducător științific – conferențiar L.Podgurschi)

Catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The use of hepatoprotectors in the ambulator treatment of the chronic hepatitis

Silymarine manifested beneficial effects in pathogenetical treatment of chronic viral hepatitis due to antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory, antiviral and antifibrotic effects. Silymarine treatment is recommended in case when antiviral therapy is not indicated, in the period of remission after etiotrop treatment or when there are absolute contraindications.

Rezumat

Silimarina a manifestat acțiune benefică în tratamentul patogenetic al hepatitelor virale cronice prin efectul antioxidant, antiinflamator, imunomodulator, antifibrotic și antiviral. Tratamentul cu silimarină se recomandă a fi efectuat în cazul când nu sunt indicații pentru terapia antivirală, în perioada de remisie după tratamentul etiotrop sau în caz de contraindicații absolute pentru prepartele antivirale.

În ultimile decenii în lume se determină o creștere semnificativă a numărului bolnavilor cu hepatite virale și toxice, cu steatohepatita nonalcoolică din cadrul sindromului metabolic, cauză a morbidității și letalității populației. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății circa 30% bolnavi (2 mlrd de oameni) se consideră că suferă de afecțiunile sistemului hepatobiliar de diferită genă (alcoolică, virală, metabolică, toxică, medicamentoasă etc.). La nivel global, se estimează peste 350 de milioane (circa 5% din populație) de purtători cronici ai virusului hepatitis B și până la 170 mln sunt infectați cu virusul hepatitis C. Rata de cronicizare a infecțiilor virale hepatice provocate de virusul B se estimează la 15%-20%, iar în cazul hepatitei C atinge 80-90%. Virusul hepatitis B este responsabil, în 80% din cazuri, de carcinomul hepatocelular, iar virusul hepatitis C determină circa 64% din hepatitele cronice [1, 2, 8, 13].

Alcoolul, îndeosebi și în Republica Moldova, se consideră unul din factorii de risc, responsabili de morbiditatea și mortalitatea populației, iar maladiile cauzate de etanol constituie circa 4% din numărul tuturor bolilor. În lume sunt înregistrate circa 1,8 mln decesuri cauzate de alcool. Boala non-alcoolică a ficatului (BNAF) este o manifestare a sindromului metabolic. Astfel, la pacienții cu obezitate BNAF se constată la 84-96%, dintre care la 25-55% - steatohepatita non-alcoolică, la 34-47% - semne de fibroză hepatică, iar la 2-12% - ciroză hepatică. Hepatitele toxice, inclusiv, medicamentoase, constituie o problemă din ce în ce mai actuală pentru hepatologie. Astfel, hepatitele toxice acute la pacienții peste 50 ani în circa 40% sunt cauzate de medicamente, dintre care la 15-30% se dezvoltă insuficiența hepatică fulminantă, iar 2-5% necesită internare din cauza icterului [8].

Republica Moldova poate fi calificată ca o zonă cu o endemicitate înaltă, deoarece testarea donatorilor primari a determinat un nivel de portaj al AgHBs de peste 10%. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, incidența HVB acute în Republica Moldova a scăzut de la 30,15 (1996) până la 11,43 (2005) pentru 100 mii de populație, în comparație cu Comunitatea Europeană, unde incidența a scăzut de la 17,54 (1996) până la 4,73 (2005). În vederea hepatitei virale C Republica Moldova intră în zona de endemie medie (2-5%) cu dominarea genotipului 1 [1,2].

Scopul

Analiza aspectelor de utilizare și eficacitate a hepatoprotectoarelor în tratamentul complex al hepatitelor cronice.

Materiale și metode

În condiții de ambulatoriu s-au studiat fișele a 15 pacienți cu hepatite virale cronice B și C ce urmau tratament cu hepatoprotectoare, printre care 10 cu silimarină (hepatoprotect, silimarină, hepatovit, silarsil, carsil), 2 pacienți – esențiale și 3 – acidul ursodezoxicolic (ursofalc). Silimarina se administra în regim de 70 mg de 3 ori/zi, 140 mg de 2 ori/zi și 140 mg de 3 ori/zi, esențiale câte 1 capsulă de 3 ori/zi și acidul ursodezoxicolic câte 250 mg de 2 ori/zi. Durata curei constituia de la 1 lună la 3 luni. Eficacitatea tratamentului se aprecia prin determinarea activității transaminazelor (AlAT, AsAT), nivelului bilirubinei și fracțiilor ei, nivelului hemoglobinei, numărului eritrocitelor și leucocitelor, iar ocazional a activității FA, γ -GTP, proteinelor totale, ureei, creatininei și VSH-ului. La necesitate se efectua ultrasonografia cu determinarea dimensiunilor venei portă.

Pentru aprecierea eficacității tratamentului, în baza analizei literaturii, s-au folosit: raportul de Ritis (activitatea AlAT/AsAT), coeficientul activității hepatoprotectoare (CAH) și indicele de laborator (IL).

Coeficientul activității hepatoprotectoare s-a determinat după formula: $CAH = K/O - 1$.

Unde: CAH - coeficientul activității hepatoprotectoare; K – parametrul în grupa de până la tratament; O – parametrul în grupa după tratament.

Indicele de laborator (IL) = $0,6 \times \text{proteinele totale (g/l)} + 0,02 \times \text{FAI (U/l)} + 0,06 \times \text{GGTP (U/l)} + 0,4 \times \text{AlAT (U/l)} + 0,51 \times \text{AsAT (U/l)} + 0,28 \times \text{bilirubina directă (mkmol/l)} - 0,5 \times \text{Hb (g/l)} - 0,06 \times \text{nr.trombocitelor}$.

Rezultatele investigațiilor de laborator au fost prelucrate statistic la programe computerizate prin criteriul t-Student.

Rezultate și discuții

În studiu au fost incluși 8 din cei 15 pacienți cu hepatite virale cronice B și C ce au urmat tratament cu silimarină. Analiza investigațiilor efectuate ne-a demonstrat că la un pacient se constata o creștere de circa 7 ori a activității AlAT și de 5 ori a AsAT, la 3 bolnavi s-a depistat o majorarea a activității transaminazelor de 1,5-2 ori, iar la 4 pacienți activitatea acestora era în limitele superioare ale normelor. În urma tratamentului activitatea AlAT și AsAT se normaliza respectiv la 2 și 3 pacienți cu micșorarea semnificativă la 2 și 4 bolnavi respectiv. Modificarea activității transaminazelor, raportului de Ritis și coeficientului de activitatea hepatoprotectoare este prezentată în tabelul 1. Astfel, activitatea AlAT se micșora de la $83,4 \pm 35,0$ până la $48,6 \pm 14,1$ U/L, iar a AsAT – de la $71,8 \pm 22,1$ până la $38,7 \pm 6,6$ U/L ($P > 0,05$). La determinarea raportului de Ritis s-a constatat că până la tratament acest indice a constituit 1,16, iar după tratament 1,26, ce ne vorbește despre o tendință de normalizare a acestuia. Eficacitatea silimarinei s-a manifestat prin valori semnificative ale CAH, care a constituit 0,7 pentru AlAT și 0,65 pentru AsAT (tab.1).

Tabelul 1 Modificarea activității AlAT și AsAT, raportului de Ritis și CAH la pacienții cu hepatite virale cronice la tratament cu silimarină.

Nr.	Parametrii biochimici	Norma	Până la tratament	După tratament
1.	AlAT (U/L)	0-40	$83,4 \pm 35,0$	$48,6 \pm 14,1$ $P > 0,05$
2.	AsAT (U/L)	0-30	$71,8 \pm 22,1$	$38,7 \pm 6,6$ $P > 0,05$
3.	Raportul de Ritis	1,33	1,16	1,26
4.	CAH		AlAT AsAT	0,7 0,65

La pacienții cu hepatite virale cronice nivelul bilirubinei totale era în limitele normale și a constituit $14,9 \pm 1,9$ mcmol/L până la tratament cu o reducere până la $11,3 \pm 1,4$ mcmol/L ($P > 0,05$) după tratament. E necesar de menționat că la 5 bolnavi s-au determinat valori de 1,5-3 ori mai mici față de cele inițiale. O legătură similară s-a constatat și în cazul bilirubinei directe și

indirecte. La determinarea CAH s-a depistat că diminuarea nivelului bilirubinei era cauzată preponderent de reducerea bilirubinei directe fără modificări esențiale a celei indirecte (tab. 2).

Reieșind din faptul că în cazul hepatitelor virale cronice se pot constata devieri în hemoleucogramă analiza nivelului hemoglobinei, numărului eritrocitelor și leucocitelor nu ne-a relevat modificări esențiale până la tratament cu o tendință de majorare a hemoproteinei și hematiilor după tratament (tab.3).

Preparatele silimarinei actuale sunt recomandate în tratamentul: bolii alcoolice a ficatului (steatoza, steatohepatita, ciroza) [3, 4, 5, 14]; steatohepatita non-alcoolică; hepatitelor toxice acute și cronice [5, 7]; hepatitelor cronice persistente și active; intoxicații cu *Amanita phalloides* [5, 14].

Studiile din ultimul deceniu au demonstrat eficacitatea silimarinei în tratamentul bolnavilor cu hepatite virale cronice [5, 6, 14], hepatite virale acute [14, 15] și ciroze hepatice [5, 6, 11, 12].

Tabelul 2 Modificarea nivelului bilirubinei totale, directe și indirecte și CAH la pacienții cu hepatite virale cronice la tratament cu silimarină.

Nr.	Parametrii biochimici	Norma	Până la tratament	După tratament
1.	Bilirubina totală (mcmol/L)	8,5-20,5	14,9±1,9	11,3±1,4 P>0,05
2.	Bilirubina directă (mcmol/L)	2,14-5,13	3,3±1,0	1,6±0,3 P>0,05
3.	Bilirubina indirectă (mcmol/L)	6,41-15,39	11,5±1,3	9,7±1,1 P>0,05
4.	CAH	Bil totală Bil.directă Bil.indirectă		0,31 1,1 0,18

Tabelul 3 Modificarea nivelului hemoglobinei, eritrocitelor și leucocitelor la pacienții cu hepatite virale cronice la tratament cu silimarină.

Nr.	Parametrii biochimici	Norma	Până la tratament	După tratament
1.	Hemoglobina (g/L)	120-160	124,2±3,8	135,2±2,9 P>0,05
2.	Eritrocitele ($\times 10^{12}$)	3,7-5,0	4,0±0,1	4,3±0,2 P>0,05
3.	Leucocitele ($\times 10^9$)	4,0-9,0	6,1±0,8	6,2±1,3 P>0,05

Cercetările experimentale au relevat că silimarina *in vitro* manifestă efect antiviral prin blocarea NS5B-polimerazei virusului hepatitic C. Activitate antivirală mai marcată exercită flavonoidul taxifolina, iar în ordine descrescândă flavonolignanii isosilibinina A, silibinina B, silibinina A și silicristina (12). Un șir de autori estimează că silimarina, deși nu influențează replicarea virală, exercită efect benefic prin: diminuarea proceselor inflamatoare și citotoxice induse de infecția virală; normalizarea activității enzimelor hepatice; accelerarea sintezei proteinelor și regenerării [4, 7, 9, 10, 14, 15].

Unele studii clinice au remarcat că silimarina, pe fundalul tratamentului antiviral standard (interferoni pegilați + ribavirină), contribuie la corecția dereglărilor digestiei, activarea imunității și diminuării slăbiciunii. Date interesante s-au raportat referitor la capacitatea silimarinei la utilizarea de durată la reducerea numărului pacienților ce decedază de cancer hepatocelular. Acțiunea antitumorală a hepatoprotectorului poate fi datorată capacității de blocare a mitozei celulelor canceroase în faza G1/S și restabilirea apoptozei (morții programate) acestora, precum

și prin inhibarea activității unor factori necesari pentru proliferarea celulelor canceroase, angiogenezei și metastazării [9].

Se relatează despre capacitatea silimarinei de a manifesta efect antiviral în hepatita virală C prin inhibarea: penetrării virusului în celule; expresiei ARN și proteinelor virale; activității NS5B polimerazei; blocarea replicării și transmisiei virusului de la celulă la celulă; inhibarea ARN-polimerazei (la doze mari) (14,15).

Eficacitatea silimarinei în tratamentul hepatitelor virale cronice s-a relevat prin capacitatea de a micșora replicarea virusului hepatitic C pe fundalul tratamentului complex, care se consideră a fi determinată de acțiunea antioxidantă cu reducerea stresului oxidativ indus de virus. Se estimează că silibinina este flavonolignanul principal responsabil de efectul antiviral, care are un caracter dozodependent și este aditiv (se sumează) cu interferonul alfa și ribavirina. S-a constatat o micșorare a ADN viral sub limitele detectabile la 50% bolnavi peste 12 săptămâni la infuzia legalonului în doza de 15-20 mg/kg timp de 14 zile cu utilizarea ulterioară doar a interferonului și ribavirinei [6, 12]. Autorii au înaintat următoarele ipoteze ale acțiunii antivirale ale silimarinei: a) activarea mecanismelor celulare antivirale; b) acțiunea directă inhibitoare asupra funcțiilor vitale ale virusului. În susținerea primei ipoteze vin datele care denotă că silibinina induce căile celulare interferon-dependente și independente. Influența silibininei asupra replicării virusului se consideră determinată de silibinina A și B la utilizarea intravenoasă în doze mari [4, 9, 11, 12].

Acțiunea benefică în afecțiunile hepatice, inclusiv și celor virale, este determinată și de efectele antioxidant, antiinflamator, imunomodulator și antifibrotic. Silibinina, datorită acțiunii antioxidante și antiinflamatoare, de asemenea a demonstrat un efect antiviral. În concentrații de 20 $\mu\text{mol/L}$ ea inhibă expresia proteinelor și replicarea virusului HVC în celulele polimorfonucleare infectate de la pacienții cu HVC [5].

O atenție deosebită prezintă regimul de dozare, care în mare măsură a determinat și divergențele în eficacitatea silimarinei în studiile clinice. Actualmente se consideră că în cazurile ușoare și medii, sau cu scop profilactic sunt necesare doze de 210 mg/zi (70 mg de 3 ori/zi), iar cele grave – 420 mg/zi (140 mg de 3 ori/zi) [19]. Actualmente un șir de studii randomizate demonstrează posibilitatea de a prescrie silimarina în doze de până la 2100 mg/zi fără a se constata reacții adverse [14, 15].

Eficacitatea silimarinei și analogilor ei depinde de particularitățile farmacocinetice și farmaceutice. Astfel, legalonul, care este etalonul silimarinei și conține peste 60% silibinină, este unicul preparat pe piața farmaceutică componenta căruia este bine studiată și nu prezintă taină comercială pentru medic și pacient. Divergențele constatate în studiile clinice ale preparatelor silimarinei în mare parte se explică prin folosirea materiei prime cu un conținut variat de silibinină, utilizate în Europa și SUA. Astfel, studiul conținutului de flavonolignani în preparatele comercializate în țările CSI a demonstrat variații mari, dar mai mici ca în preparatul etalon – legalon, în conținutul silibininei. Concomitent, s-a constatat că în unele produse, de rând cu micșorarea cantității de silibinină, pot fi crescute cele ale altor flavonolignani precum silicristina [11, 12]. Autorii concluzionează, că eficacitatea și inofensivitatea silimarinei în mare măsură depinde de raportul flavonolignanilor în preparat, calitatea materiei prime folosite și metodele de determinare a conținutului și respectiv a bioechivalenței preparatelor generice. Aceste particularități de rând cu biodisponibilitatea redusă a silimarinei determină diversitatea rezultatelor clinice.

Analiza literaturii de specialitate ne-a permis să evidențiem următoarele principii de terapie a hepatitelor virale cronice: tratament complex, individualizat și la timp inițiat. Principiul complex include: tratament etiotrop (preparatele interferonilor și antiviralelor sintetice); tratament patogenetic (hepatoprotectoare, vitamine, entoresorbanti, preparate polienzimatic, metabolice și dezintoxicante, imunodepresive, terapia eferentă); modificarea reactivității organismului (interferonii, citochine, oxigenoterapia, hemocorecția extracorporală etc.).

Tratamentul patogenetic se recomandă a fi efectuat în cazul când terapia antivirală nu are indicații, în perioada de remisie după tratamentul etiotrop sau imposibilitatea utilizării

prepartelor antivirale (contraindicații absolute). Hepatoprotectoarele vor fi prescrise în: hepatitele cronice cu sindromul de colestază (ademetionina, acidul ursodezoxicolic); maladii hepatice metabolice și toxice concomitente (fosfolipidele esențiale, acidul glicirizic, preparatele vegetale – silimarina etc.); boli ale sistemului pancreato-biliar (ademetionina, acidul ursodezoxicolic, hepatoprotectoare cu efect coleretic).

Se consideră rațională asocierea hepatoprotectoarelor la terapia antivirală pentru: potențarea efectului preparatelor antivirale (ademetionina, silimarina, acidul glicirizic); corecția efectelor adverse ale interferonilor și ribavirinei (ademetionina (crizele citolitice, colestazei, depresiei), silimarina (citoliza), acidul ursodezoxicolic (colestazei, dischineziei căilor biliare) etc.).

În baza celor relatate se poate concluziona că hepatoprotectoarele: pot fi folosite în tratamentul patogenetic complex al bolnavilor cu hepatite virale cronice; pot fi asociate la terapia antivirală în cazul maladiilor hepatice metabolice și toxice concomitente; pot fi utilizate pentru corecția reacțiilor adverse ale preparatelor antivirale; silimarina și ademetionina au demonstrat capacitatea de a potența efectele terapiei antivirale; vor fi benefice la utilizarea în doze adecvate (210-2100 mg/zi) și la o durată suficientă (3-6 luni); vor necesita o apreciere a eficacității prin determinarea sistematică a parametrilor recomandați în protocoalele naționale; vor asigura un pronostic favorabil la utilizarea unor indici integrali precum coeficientul de activitate hepatoprotectoare, indicele clinic, de laborator și histologic.

Concluzii

În baza analizei fișelor de indicații și investigațiilor de laborator putem concluziona:

1. includerea silimarinei în tratamentul bolnavilor cu hepatite virale cronice a contribuit la normlizarea activității transaminazelor cu manifestarea unui grad înalt de hepatoprotecție;
2. pentru aprecierea eficacității tratamentului considerăm bine veniă utilizarea coeficientului de activitate hepatoprotectoare, iar a pronosticului evoluției maladiilor difuze ale ficatului a indicelui de laborator, indicelui clinic și indicelui de gravitate.

Bibliografia

1. Hepatita virală cronică B la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2008, 40p.
2. Hepatita virală cronică C la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2008, 40p.
3. Abenavoli L. et al., Milk thistle in liver diseases: past, present, future. *Phytother Res.* 2010 Oct;24(10):1423-32.
4. Ahmed-Belkacem A. et al., Silibinin and related compounds are direct inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *Gastroenterology.* 2010 Mar;138(3):1112-22.
5. Loguercio C., Festi D. Silybinin and the liver: From basic research to clinical practice. *World J.gastroenterol.* 2011 May 14; 17(18):2288-2301.
6. Morishima C. et al., Sylimarin inhibits in vitro T cell proliferation and cytokine production in hepatitis C virus infection. // *Gastroenterology*, 2010, feb., 38 (2), p.671-81.
7. Polyak S.J, Morishima C, Shuhart M.C, et al.. Inhibition of T-cell inflammatory cytokines, hepatocyte NF-kappaB signaling, and HCV infection by standardized Silymarin. *Gastroenterology.* 2007 May;132(5):1925-36.
8. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача-терапевта. В.: Consilium Medicum Ucraina 2010, nr.2, с.13-18.
9. Вовк Е.И. Расторопша в современной гепатологии: эстафета поколений из Древней Греции в наши дни. В.: РМЖ. Клинические рекомендации и алгоритмы для практических врачей. 2010, 30, с. 1837-1843.
10. Козько В.И., Бондаренко А.В., Юрко К.В. Применение растительных гепатопротекторов при вирусных поражениях печени. В.: Провизор.2010. № 15.

11. Матвеев А.В. и др. Гепатопротективные свойства силимарина. В.: Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология (клиническая фармакология). 2011 nr.2, с.130-135.
12. Матвеев А.В., Коняева Е.И. Использование силимарина при токсических и вирусных поражениях печени. В.: Клиническая фармакология 2011, 2, с.84-89.
13. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины. В.: Здоровья Украины. 2009, nr.6/1, с.7-10.
14. Юрьев К.Л. Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность. Часть I. Эффекты и механизмы действия. В.: Укр. мед. часопис, 2010, 2(76): 71–75.
15. Юрьев К.Л. Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность. Часть II. Обзор доказательств клинической эффективности и безопасности. В.: Укр. мед. часопис, 2010 3(77): 59–66.

UTILIZAREA SILIMARINEI ȘI ADEMETIONINEI ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ

Andrei Bacinski

(Conducător științific – conferențiar L.Podgurschi)

Catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Silymarine and ademetionine utilization in the complex treatment of patients with hepatic cirrhosis

The complex treatment of patients with hepatic cirrhosis with silymarine and ademetionine improved the cytolytic and cholestatic syndrome, blood count parameters due to antihypoxants, membranostabilizing, antiolestatic, cytoprotective properties and improving the synthetic function of the liver. These studies confirm that silymarine and ademetionine are pathogenic drugs in the treatment of hepatic cirrhosis of different origin: alcohol, toxic, drugs and viral.

Rezumat

Tratamentul complex al pacienților cu ciroză hepatică cu silimarina și ademetionina a contribuit la ameliorarea sindromului citolitic și colestatic, parametrilor hemoleucogramei datorită proprietăților antioxidante, antihipoxante, membranostabilizatoare, antiolestatice, citoprotectoare, detoxicante și de ameliorare a funcției sintetice a ficatului. Aceste efecte confirmă faptul, că silimarina și ademetionina sunt preparate patogenetice în tratamentul cirozei hepatice de diferită origine: alcoolică, toxică, medicamentoasă, virală.

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, pe parcursul ultimilor 20 de ani, mortalitatea prin ciroza hepatică este în creștere continuă. În țările economic dezvoltate, ciroza hepatică este una dintre cele șase cauze primare de deces. În Republica Moldova situația este și mai gravă. În localitățile rurale mortalitatea prin ciroza hepatică se situează pe locul 3 printre cauzele de deces. Dacă în anii '80, în Moldova, la 100,000 populație din cauza CH decedau 60-65 de persoane, în prezent – mai mult de 82-84. Aceste cifre depășesc de două-trei ori indicii similari în țările Europei și în țările exsovietice. Situația gravă are la bază factori multipli, dintre care principalii sunt procentul înalt de boli ale ficatului condiționate de alcool și răspândirea largă a infecției virale hepatice [1].

Tratamentul complex al maladiilor hepatice, în conformitate cu concepțiile contemporane, include: terapia etiotropă, terapia patogenetică și simptomatică. Terapia patogenetică cu folosirea hepatoprotecțiilor constituie o problemă actuală care necesită