

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, antiolestatice, 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 hepatoprotecțoarelor constituie o problemă actuală care necesită

argumente lansate de medicina bazată pe dovezi. Actualmente în acest aspect sunt studiate un număr impunător de compuși de diferită origine (peste 1000 de substanțe), care pretind să fie incluși în grupa hepatoprotectoarelor ce deseori fac dificilă selectarea și aprecierea eficacității și raționalității utilizării în maladiile hepatice. Această grupă de preparate este destul de heterogenă și actualmente nu există o subdivizare definită a hepatoprotectoarelor [9, 12,13, 15].

Scopul

Analiza aspectelor de utilizare și eficacitate a hepatoprotectoarelor în tratamentul complex al cirozei hepatice.

Materiale și metode

S-au analizat fișele de observație și listele de indicații a 43 pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie internați în secțiile de terapie nr.1 și 2 a Spitalului Clinic Municipal nr.1 în anul 2012. Bolnavii cu ciroză hepatică în dependență de etiologie au fost subdivizați în: virală - 29; etilică - 4; mixtă - 6; neidentificată - 4. În dependență de scorul Child-Pugh (utilizat pentru evaluarea pronosticului) pacienții s-au repartizat astfel: Child A - 3; Child B - 38; Child C - 4. Tratamentul a fost complex și a inclus silimarina (hepatoprotect, silimarina, hepavit) - 23 cazuri; ademetionină 8 cazuri; câte 3 cazuri - hepasol, infuzol, aminoplasmal, plasmă. În afară de aceasta în tratamentul complex majoritatea pacienților administrau inosina (riboxina), tiamina (vitamina B₁), piridoxina (vitamina B₆), acidul ascorbic (vitamina C), cianocobalamina (vitamina B₁₂), spironolactona, furosemidul și pentoxifilina. Durata spitalizării a constituit de la 7 la 14 zile cu o durată medie de 9,5 zile. Regimul de dozare a silimarinei a fost de 210-420 mg/zi (70 mg de 3 ori/zi; 140 mg de 2 ori/zi, 140 mg de 3 ori/zi), iar a ademetioninei - 800-1200 mg/zi (400 mg de 2 ori/zi sau 400 mg de 3 ori/zi). Tratamentul ulterior după externare se recomanda a fi continuat cu hepatoprotectorul respectiv timp de 1 lună sub controlul medicului de familie cu examinarea parametrilor de laborator și instrumentali. Circa 60% din pacienți erau internați cu examinările biochimice în ambulatoriu, iar la restul s-a efectuat în staționar. Examinarea includea majoritatea marcherilor afecțiunilor hepatice (AlAT, AsAT, bilirubina și fracțiile ei, ureea, creatinina, proteinele totale) și analiza generală a sângelui (hemoglobina, numărul eritrocitelor, trombocitelor, leucocitelor, VSH). Ocazional se determina activitatea fosfatazei alcaline (FA), gama-glutamyltranspeptidazei (γ -GTP), indicele protrombinic și concentrația fibrinogenului (de regulă la pacienții cu Child C). În circa 60% cazuri se efectua ultrasonografia cu determinarea dimensiunilor venei portă și/sau a venei splanhnice (lienale). În cazul spitalizării peste 9 zile se efectua examinarea repetată a parametrilor biochimici, iar până la 9 zile aceasta se recomanda a efectua în condiții de ambulatoriu.

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 x proteinele totale (g/l) + 0,02 x FAI (U/l) + 0,06 x GGTP (U/l) + 0,4 x AlAT (U/l) + 0,51 x AsAT (U/l) + 0,28 x bilirubina directă (mkmol/l) - 0,5 x Hb (g/l) - 0,06 x nr.trombocitelor.

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

Rezultate și discuții

Tratamentul pacienților cu ciroză hepatică în secțiile de medicină internă s-a efectuat în conformitate cu protocolul clinic național care includea preparate cu acțiune hepatoprotectoare (silimarină, ademetionina, acid ursodezoxicolic, esențiale), antifibrotică (pentoxifilină, silimarină), de corecție a hipertensiunii portale (beta-adrenoblocante (propranolol), inhibitorii

enzimei de conversie (enalapril, lizinopril), nitrați (isosorbid dinitrat), diuretice (furosemid, spironolactonă) etc.), antioxidantă (tocoferol, acid ascorbic), anabolizantă (inosină (riboxină) etc.) și complexe de aminoacizi (aminoplasmol, hepasol, infuzol, plasmă).

La pacienții cu ciroză hepatică până la inițierea tratamentului s-a constatat o majorare de 2,5-4 ori a activității transaminazelor (tab. 1). Tratamentul complex cu includerea silimarinei a determinat o micșorare ne semnificativă a activității AlAT de la $100,6 \pm 16,0$ până la $77,4 \pm 8,1$ U/L și esențială a AsAT – de la $116,6 \pm 13,6$ până la $77,3 \pm 12,6$ U/L ($P < 0,05$). În aceste condiții raportul de Ritis a constituit 0,86 până la tratament cu majorarea lui până la 1,0 după tratament. Determinarea CAH ne-a dovedit o activitate hepatoprotectoare neesențială față de AlAT și relevantă față de AsAT (tab.1).

Tabelul 1 Modificarea activității AlAT și AsAT, raportului de Ritis și CAH la pacienții cu ciroză hepatică la tratament cu silimarină.

Nr.	Parametrii biochimici	Norma	Până la tratament	După tratament
1.	AlAT (U/L)	0-40	$100,6 \pm 16,0$	$77,4 \pm 8,1$ $P > 0,05$
2.	AsAT (U/L)	0-30	$116,6 \pm 13,6$	$77,3 \pm 12,6$ $P < 0,05$
3.	Raportul de Ritis	1,33	0,86	1,0
4.	CAH	AlAT AsAT		0,29 0,5

La bolnavii cu ciroză hepatică inițial s-a depistat o majorare semnificativă a nivelului bilirubinei totale, directe și indirecte (tab. 3.2). În urma tratamentului complex cu silimarină s-a constatat o micșorare a conținutului bilirubinei totale de la $122,7 \pm 25,4$ până la $94,9 \pm 22,3$ mcmol/L ($P < 0,05$), directe - de la $51,4 \pm 11,6$ până la $38,8 \pm 12,8$ mcmol/L ($P > 0,05$) și indirecte de la $71,3 \pm 14,9$ până la $56,1 \pm 10,9$ mcmol/L ($P < 0,05$) (fig. 2). Coeficientul de activitate hepatoprotectoare a constituit în cazul bilirubinei totale 0,29, directe – 0,32 și indirecte – 0,28. Astfel, s-a obținut o ameliorare a sindromului de coleastăză, dar fără normalizarea acestuia.

Tabelul 2 Modificarea nivelului bilirubinei totale, directe și indirecte și CAH la pacienții cu ciroză hepatică la tratament cu silimarină.

Nr.	Parametrii biochimici	Norma	Până la tratament	După tratament
1.	Bilirubina totală (mcmol/L)	8,5-20,5	$122,7 \pm 25,4$	$94,9 \pm 22,3$ $P < 0,05$
2.	Bilirubina directă (mcmol/L)	2,14-5,13	$51,4 \pm 11,6$	$38,8 \pm 12,8$ $P > 0,05$
3.	Bilirubina indirectă (mcmol/L)	6,41-15,39	$71,3 \pm 14,9$	$56,1 \pm 10,9$ $P < 0,05$
4.	CAH	Bil totală Bil.directă Bil.indirectă		0,29 0,32 0,28

La pacienții cu ciroză hepatică la examinarea inițială nivelul proteinelor totale era la limita de jos a normei cu o majorare neesențială după tratamentul complex cu silimarină (tab.3). Nivelul ureei la bolnavii examinați a constituit până la tratament $7,3 \pm 1,3$ mmol/L, iar după $7,6 \pm 1,6$ mmol/L ($P > 0,05$), iar cel al creatininei s-a micșorat de la $79,4 \pm 8,1$ până la $71,7 \pm 6,9$

mcmol/L ($P < 0,05$). În aceste condiții CAH a constituit pentru uree – 0,04, creatinina – 0,1 și proteinele totale – 0,06.

Tabelul 3 Modificarea nivelului ureei, creatininei, proteinelor totale și CAH la pacienții cu ciroză hepatică la tratament cu silimarină.

Nr.	Parametrii biochimici	Norma	Până la tratament	După tratament
1.	Ureea (mmol/L)	2,5-8,3	7,3±1,3	7,6±1,6 $P > 0,05$
2.	Creatinina (mcmol/L)	45-104	79,4±8,1	71,7±6,9 $P < 0,05$
3.	Proteinele totale (g/L)	65-85	65,6±3,0	69,9±3,3 $P > 0,05$
4.	CAH	Ureea Creatinina Pr.totale		-0,04 0,1 0,06

Analiza hemoleucogramei până la inițierea tratamentului ne-a relevat un nivel micșorat al hemoglobinei, al eritrocitelor și trombocitelor în comparație cu norma cu o majorare ne semnificativă a numărului leucocitelor. Tratamentul complex cu silimarină a determinat o tendință de majorare a conținutului hemoglobinei și trombocitelor fără modificări esențiale al numărului eritrocitelor și leucocitelor (tab.4). Modificările relatate ne vorbesc despre dezvoltarea unei anemii normocrome normocitare și trombocitopenii ușoare datorită hipersplenismului. Concomitent am constatat că gradul anemiei și trombocitopeniei era mai manifest la pacienții cu ciroză hepatică Child C de origine virală sau mixtă. Leucocitoza avea valori mai importante la bolnavii cu ciroză hepatică de etiologie etilică cu o reducere semnificativă sub tratament complex cu silimarină, relevată și prin micșorarea VSH-ului (tab. 4).

Astfel, la pacienții cu ciroză hepatică s-a constatat un sindrom moderat de citoliză și coleastăză, o diminuare a funcției sintetice și de detoxicare a ficatului, însoțite de o anemie, trombocitopenie și leucocitoză ușoară determinată de hipersplenism. Tratamentul complex cu silimarină a determinat o dinamică pozitivă a parametrilor studiați cu activitatea minimă a sindroamelor constatate și începutul unei corecții a indicilor hemoleucogramei. Rezultatele farmacoterapiei au demonstrat eficacitatea silimarinei care necesită a fi continuată în condiții de laborator, recomandare menționată în extrasul la externare.

Tabelul 4 Modificarea nivelului hemoglobinei eritrocitelor, trombocitelor, leucocitelor și VSH la pacienții cu ciroză hepatică la tratament cu silimarină.

Nr.	Parametrii biochimici	Norma	Până la tratament	După tratament
1.	Hemoglobina (g/L)	120-160	96,3±9,1	106,3±8,3 $P < 0,05$
2.	Eritrocitele ($\times 10^{12}$)	3,7-5,0	3,3±0,3	3,4±0,2 $P > 0,05$
3.	Trombocitele ($\times 10^9$)	180-320	160,8±21,6	176,9±20,9 $P < 0,05$
4.	Leucocitele ($\times 10^9$)	4,0-9,0	10,6±1,6	10,0±1,1 $P > 0,05$
5.	VSH (mm/oră)	1-15	41±5	35±5 $P > 0,05$

Pentru evaluarea pronosticului evoluției cirozei hepatice se recomandă a determina indicele clinic, de laborator, de agravare și histologic. Se consideră că indicele de laborator cel

mai prompt reflectă corelația cu dereglările morfologice, iar determinarea lui poate fi efectuată practic la toți pacienții dat fiind faptul și prevederile protocolului clinic național. În cadrul studiului acest indice (vezi cap.2) a fost posibil de determinat la un pacient cu ciroză hepatică etilică care la internare (IL1) a fost egal cu 113,4, iar la externare (IL2) cu 87,8.

$$IL1=0,6 \times 78,6 + 0,02 \times 137 + 0,06 \times 78 + 0,4 \times 78 + 0,51 \times 172 + 0,2 \times 67,3 - 0,5 \times 124 - 0,06 \times 148 = 113,4;$$

$$IL2=0,6 \times 81 + 0,02 \times 112 + 0,06 \times 68 + 0,4 \times 62 + 0,51 \times 137 + 0,2 \times 57,1 - 0,5 \times 128 - 0,06 \times 153 = 87,8.$$

Un alt lot de pacienți (n=8) la constituit cel ce au urmat tratament complex cu ademetionină (heptral). La pacienții cu ciroză hepatică până la inițierea tratamentului s-a constatat o majorare de 1,5 ori a activității ALAT și de 3,5 a AsAT. Tratamentul complex cu includerea ademetioninei a determinat o micșorare nesemnificativă a activității ALAT de la $66,4 \pm 15,0$ până la $59,3 \pm 14,6$ U/L și a AsAT – de la $110,7 \pm 34,7$ până la $78,8 \pm 14,2$ U/L ($P > 0,05$) (fig. 3.4). În aceste condiții raportul de Ritis a constituit 0,6 până la tratament cu majorarea până la 0,75 după tratament. Determinarea CAH ne-a dovedit o că acesta era de 0,11 față de ALAT și 0,4 față de AsAT (tab.5).

Tabelul 5 Modificarea activității ALAT și AsAT, raportului de Ritis și CAH la pacienții cu ciroză hepatică la tratamentul cu ademetionină.

Nr.	Parametrii biochimici	Norma	Până la tratament	După tratament
1.	ALAT (U/L)	0-40	$66,4 \pm 15,0$	$59,3 \pm 14,6$ $P > 0,05$
2.	AsAT (U/L)	0-30	$110,7 \pm 34,7$	$78,8 \pm 14,2$ $P > 0,05$
3.	Raportul de Ritis	1,33	0,6	0,75
4.	CAH	ALAT AsAT		0,11 0,4

La bolnavii cu ciroză hepatică inițial s-a depistat o hiperbilirubinemie moderată relevată printr-o majorare semnificativă a nivelului bilirubinei totale, directe și indirecte (tab. 6). În urma tratamentului complex cu ademetionină s-a constatat o micșorarea a conținutului bilirubinei totale de la $137,7 \pm 54,2$ până la $120,8 \pm 53,9$ mcmol/L, directe de la $65,4 \pm 27,0$ până la $57,7 \pm 28,4$ și indirecte de la $72,3 \pm 32,9$ până la $63,1 \pm 31,5$ mcmol/L ($P > 0,05$). Coeficientul de activitate hepatoprotectoare a constituit în cazul bilirubinei totale 0,14, directe – 0,04 și indirecte – 0,14. Astfel, ameliorarea neesențială a sindromului de coleastăză s-a datorat micșorării bilirubinei totale și fracției indirecte.

Tabelul 6 Modificarea nivelului bilirubinei totale, directe și indirecte și CAH la pacienții cu ciroză hepatică la tratamentul cu ademetionină.

Nr.	Parametrii biochimici	Norma	Până la tratament	După tratament
1.	Bilirubina totală (mcmol/L)	8,5-20,5	$137,7 \pm 54,2$	$120,8 \pm 53,9$ $P > 0,05$
2.	Bilirubina directă (mcmol/L)	2,14-5,13	$65,4 \pm 27,0$	$57,7 \pm 28,4$ $P > 0,05$
3.	Bilirubina indirectă (mcmol/L)	6,41-15,39	$72,3 \pm 32,9$	$63,1 \pm 31,5$ $P > 0,05$
4.	CAH	Bil totală Bil.directă Bil.indirectă		0,14 0,13 0,14

La examnarea inițială a pacienților cu ciroză hepatică nivelul ureei și creatininei era în limitele normei, iar cel al indicelui protrombinic micșorat ușor. Includerea ademetioninei în tratamentul complex al acestor bolnavi nu s-a soldat cu modificări esențiale ale conținutului ureei, creatininei și indicelui protrombinic (tab.7). Tendințele depistate pot fi mai importante la continuarea tratamentului.

Tabelul 7 Modificarea nivelului ureei, creatininei, indicelui protrombinic și CAH la pacienții cu ciroză hepatică la tratament cu ademetionină.

Nr.	Parametrii biochimici	Norma	Până la tratament	După tratament
1.	Ureea (mmol/L)	2,5-8,3	6,0±1,7	5,9±1,5 P>0,05
2.	Creatinina (mcmol/L)	45-104	77,6±13,9	74,6±12,1 P>0,05
3.	Indicele protrombinic (%)	80-120	59,2±5,6	64,5±4,8 P>0,05
4.	CAH	Ureea Creatinina Indicele protrombinic		0,11 0,04 0,08

Investigațiile pacienților cu ciroză hepatică până la inițierea tratamentului ne-a relevat un nivel micșorat al hemoglobinei, al eritrocitelor și trombocitelor în comparație cu norma cu un nivel în limitele normei a numărului leucocitelor. Tratamentul complex cu ademetionină a determinat o tendință de majorare a conținutului hemoglobinei, iar numărul trombocitelor a atins valorile de jos ale normei fără modificări esențiale al numărului eritrocitelor și leucocitelor (tab.8). Modificările relatate ne vorbesc despre dezvoltarea la bolnavii cu ciroză hepatică a unei anemii normocrome normocitare și trombocitopenii ușoare datorită hipersplenismului. Concomitent am constatat că gradul anemiei și trombocitopeniei era mai manifest la pacienții cu ciroză hepatică Child C de origine virală sau mixtă. VSH-ul a crescut după tratamentul complex cu ademetionină (tab.8)

Tabelul 8 Modificarea nivelului hemoglobinei eritrocitelor, trombocitelor, leucocitelor și VSH la pacienții cu ciroză hepatică la tratament cu ademetionină.

Nr.	Parametrii biochimici	Norma	Până la tratament	După tratament
1.	Hemoglobina (g/L)	120-160	100,5±13,4	106,5±10,2 P>0,05
2.	Eritrocitele ($\times 10^{12}$)	3,7-5,0	3,1±0,3	3,3±0,2 P>0,05
3.	Trombocitele ($\times 10^9$)	180-320	128,5±32,4	180,8±30,9 P>0,05
4.	Leucocitele ($\times 10^9$)	4,0-9,0	8,5±1,9	8,2±1,5 P>0,05
5.	VSH (mm/oră)	1-15	31±7	41±9 P>0,05

Pentru determinarea pronosticului cirozei hepatice indicele de laborator a fost posibil de determinat la un pacient cu ciroză hepatică mixtă care la internare (IL1) a fost egal cu 108,4, iar la externare (IL2) cu 69,8.

$$IL1=0,6 \times 64,3 + 0,02 \times 1890 + 0,06 \times 98 + 0,4 \times 21 + 0,51 \times 52,6 + 0,2 \times 101,8 - 0,5 \times 52 - 0,06 \times 58 = 108,4;$$

$$IL2=0,6 \times 62,181 + 0,02 \times 1860 + 0,06 \times 89 + 0,4 \times 17,6 + 0,51 \times 33,8 + 0,2 \times 81,3 - 0,5 \times 84 - 0,06 \times 142 = 69,8.$$

Un interes deosebit prezintă acțiunea antifibrotică a silimarinei. În studii experimentale s-a demonstrat efect antifibrotic atât direct, cât și indirect, relevat prin capacitatea preparatului de a inhiba factorul NF-κB ce activează celulele Kupfer și transformarea acestora în miofibroblaste, ce se consideră mecanismul principal în preîntâmpinarea fibrogenzei. Se consideră de asemenea că silibinina poate accentua apoptoza celulelor Ito activate responsabile de dezvoltarea fibrozei [4, 8, 10, 11, 17, 18].

În realizarea acțiunii hepatoprotectoare se consideră important efectul antioxidant, demonstrat *in vitro* și *in vivo* pe diferite modele experimentale și care este cauzat de: captarea speciilor reactive ale oxigenului; inhibarea enzimelor implicate în formarea radicalilor liberi (xantinoxidază, citocrom P450 etc.); diminuarea reacțiilor de peroxidare a lipidelor; restabilirea raportului dintre sistemul oxidant și antioxidant (creșterea nivelului GSH, activității SOD, catalazei, inhibarea unor peroxidaze, micșorarea concentrației dialdehidei malonice, hidroperoxidilor lipidici etc.); intensificarea activității enzimelor responsabile de inactivarea toxicelor; reducerea activității macrofagelor [2, 4, 8, 10, 11, 17, 18].

Reieșind din faptul că în studii au fost incluși și pacienți cu ciroza hepatică de etiologie etilică în literatura de specialitate sunt date ce demonstrează eficacitatea și raționalitatea folosirii silimarinei în tratamentul astfel de bolnavi. Astfel, s-a constatat o evoluție pozitivă a simptomelor clinice, parametrilor de laborator (AlAT, AsAT, GGT, FA, bilirubinei, lipidelor, trigliceridelor etc.) și dereglărilor histologice (micșorarea steatozei, hepatitei și fibrozei) dependentă de durata utilizării (peste 3 luni) și doza preparatului (140-420 mg/zi) [3, 4, 6, 7, 8, 10, 17].

Analiza datelor din literatură demonstrează că ademetionina manifestă proprietăți anticolestactice, antioxidante, antihipoxante, membranostabilizatoare, citoprotectoare, detoxicante și de ameliorare a funcției sintetice a ficatului [6, 7, 14, 16]. Aceste efecte confirmă faptul, că ademetionina este un preparat patogenetic ce poate fi utilizat în tratamentul maladiilor hepatice de diferită origine: alcoolică, toxică, medicamentoasă, virală.

Una din indicațiile de bază ale ademetioninei se consideră colestaza intrahepatică (hepatocelulară și/sau canaliculară) ce se dezvoltă în afecțiunile hepatice virale, alcoolice, medicamentoase și toxice, insuficiența cardiacă cronică congestivă, maladiile metabolice ale ficatului (colestaza intrahepatică recurentă benignă, colestaza la gravide, mucoviscidoza etc.). În aceste cazuri se constată diminuarea activității S-adenozil-metil-sintetazei cu dereglarea sintezei ademetioninei [13, 14, 21]. Autorii consideră că colestaza este cauzată de următoarele mecanisme: micșorarea fluidității și permeabilității membranei bazolaterale și/sau canaliculare a hepatocitelor (hepatitele alcoolice, medicamentoase, colestaza la gravide); blocada transportorilor membranari (Na^+K^+ -ATP-aza etc.) în cazul acțiunii toxicelor (medicamente, endotoxine etc.); dereglarea integrității citoscheletului, inclusiv a canaliculelor cu blocada transportului intracelular și canalicular al componentilor bilei (afecțiunile acute și cronice ale ficatului, inclusiv ciroza hepatică, colestaza intrahepatică benignă, endotoxemia, anticoncepționalele orale etc.). În aceste situații efectele ademetioninei (anticolectatic, antioxidant, membranostabilizator și citoprotector) sunt esențiale în acțiunea patogenetică a preparatului. Eficacitatea ademetioninei a fost confirmată în mai multe studii clinice multicentrice relevate prin ameliorarea simptomelor clinice și a parametrilor de laborator (micșorarea nivelului bilirubinei totale și celei conjugate, transaminazelor, GGTP și FA).

Astfel, ademetionina este un remediu patogenetic în tratamentul maladiilor însoțite de sindromul colestazei intrahepatice deoarece contribuie la restabilirea mecanismelor transportului bilei de la membrana bazolaterală a hepatocitului până la intestin cu ameliorarea tabloului clinic și parametrilor de laborator. Eficacitatea tratamentului cu ademetionină va depinde de diagnosticarea precoce a sindromului colestazei cu elucidarea mecanismelor patogenetice și elaborarea regimului adecvat de dozare și utilizare.

Concluzii

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

1. în practica medicală (staționar și ambulator) se folosesc hepatoprotectoarele recomandate în protocolul clinic național (silimarina, ademetonina, esențiale, acidul ursodezoxicolic) și care sunt demonstrate ca eficiente prin medicina bazată pe dovezi;
2. în condiții de staționar și ambulator predomină prescrierea preparatelor silimarinei sub diverse denumiri comerciale (sunt mai accesibile la preț), dar care au un conținut diferit de silibinină;
3. tratamentul complex cu silimarină și ademetonină al pacienților cu ciroză hepatică a determinat diminuarea activității transaminazelor și nivelului bilirubinei și fracțiilor ei cu tendința de normalizare a conținutului hemoglobinei și numărului trombocitelor;
4. 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.

Bibliografie

1. *Ciroza hepatică compensată la adult. Protocol clinic național.* Chișinău, 2008, 45p.
2. Ghicavii V. și coaut. *Farmacologia.* Chișinău, 2012, 996p.
3. Abenavoli L. et al., Milk thistle in liver diseases: past, present, future. *Phytother Res.* 2010 Oct;24(10):1423-32.
4. Loguercio C., Festi D. Silybinin and the liver: From basic research to clinical practice. *World J.gastroenterol.* 2011 May 14; 17(18):2288-2301.
5. 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.
6. Губергринц Н.Б. «Эссенциале фортек Н» и «Эссенциале Н» в гепатологии и гастроэнтерологии. В.: Сучастна гастроэнтерология, 2008, nr.5 (43), с.79-89.
7. Губергриц Н.Б. и др. Фармакотерапевтические эффекты и клинические возможности эталонного препарата силимарина. В.: Фарматека, 2012, 2, с.24-31.
8. Козько В.И., Бондаренко А.В., Юрко К.В. Применение растительных гепатопротекторов при вирусных поражениях печени. В.: Провизор.2010. № 15.
9. Крамарев С.А. Современные гепатопротекторы в гепатологии. В.: Здоровья Украины. 2009, nr.1, с.5-9.
10. Матвеев А.В. и др. Гепатопротективные свойства силимарина. В.: Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология (клиническая фармакология). 2011 nr.2, с.130-135.
11. Матвеев А.В., Коняева Е.И. Использование силимарина при токсических и вирусных поражениях печени. В.: Клиническая фармакологияю 2011, 2, с.84-89.
12. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования (пособие для врачей). М. 2011, 30 с.
13. Оковитый С.В. и др. Гепатопротекторы. Москваб 2010, 110с.
14. Подымова С.Д. Возможности клинического использования адеметионина у больных заболеваниями печени. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010. № 3.с.17-24.
15. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины. В.: Здоровья Украины. 2009, nr.6/1, с.7-10.
16. Юрьев К.Л. Адеметионин при болезнях печени. Доказательное досье. В.: Украинский медицинский журнал, 2011, №3 (83).
17. 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.
18. 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.