

PREPARATELE ANTIFIBROTICE – ACTUALITĂȚI ȘI PERSPECTIVE

Olesea Munteanu, Stela Bacinschi

(Conducători: Victor Ghicavii – prof. univ., Nicolae Bacinschi – conf. univ.)

Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică

Summary

Antifibrotic preparation – actualities and perspectives

Antifibrotic medication may be effectuated through the elucidation of antifibrotic activity of the drugs used, and through elaboration of the new remedies capable to influence mechanisms of fibroses. The first direction is realized through the drugs usage: antivirale (interferon, analogues, nucleozides); anti-inflammatory drugs (glucocorticoids, AINS, colchicines); antioxidants (tocoferol, pentoxiphylline, biciclol etc.), hepatoprotectors (silimarine, esenciale, ursodeoxycolic acid, ademetonine etc) and inhibitors of rennin-angiotensin-aldosteron (aliskeren, captopril, enalapril, losartan, valsartan etc.) The second direction includes experimental and clinical researches of TNF alfa antagonists (inflimax etc.) antagonists and cytokines receptors blockers, endothelial receptors antagonists, inhibitors of tissue protease and tirozinkinase.

Rezumat

Medicația antifibrotică poate fi efectivă prin elucidarea activității antifibrotice la preparatele utilizate și prin elaborarea remediilor noi capabile să influențeze mecanismele fibrozei. Prima direcție se realizează prin folosirea preparatelor: antivirale (interferon, analogii nucleozidici), antiinflamatoare (glucocorticoizi, antiinflamatoare nesteroidiene, colchicina etc.), antioxidante (tocoferol, pentoxifilina etc.), hepatoprotectoare (silimarina, esențiale, acidul ursodezoxicolic, ademetonina etc.) și inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron (aliskiren, captopril, enalapril, losartan, valsartan etc.). A doua direcție impune cercetări experimentale și clinice ale antagoniștilor TNF-alfa (influximab etc.), antagoniștilor și blocantelor receptorilor citokinelor, antagoniștilor receptorilor endotelinei, inhibitorilor proteinelor tisulare și tirozinkinazei etc.

Una din cele mai stricte probleme ale patologiei hepatice cronice o constituie fibroza, responsabilă de dezvoltarea cirozei hepatice și hipertensiunii portale. Dezvoltarea excesivă a țesutului conjunctiv este responsabilă de dereglarea funcțiilor hepatice, alterarea cărora este responsabilă de instalarea insuficienței hepatice și decesul pacienților. Eforturi considerabile sunt concentrate asupra elucidării markerilor serici ai fibrozei cu sensibilitate și specificitate înaltă, care ar permite diagnosticarea neinvazivă și controlul asupra progresiei și reducerii formării excesive a țesutului conjunctiv. Astfel, de rând cu procolagen-III-peptida, se efectuează cercetări clinice referitoare la corelarea dintre parametrii morfometrici de dezvoltarea a țesutului conjunctiv în ficat a colagenilor serici IV, VI, XVI, precum și a altor componente ai matricii extracelulare – lamininei, tenascinei. De rând cu acestea s-au elaborat unele perspective de diagnosticare neinvazivă a fibrogenzei portale și lobulare, iar prin determinarea unor tipuri de metaloproteineze, enzime fibrolitice de bază, vor permite de a aprecia intensitatea fibrogenzei. Fibrogenza – proces universal determinat de acumularea excesivă a proteinelor matricii extracelulare și colagenazelor tisulare, produse de celulele presinusoidale (celulele stelate Ito, lipocite), care se află în relație funcțională cu hepatocitele și macrofagele hepatice (celulele Kupfer - CK). În ficatul normal celulele stelate se află în stare de repaus și participă la înmagazinarea și procesarea retinolului și esterilor retinil, secreția IL-10, citokină cu proprietăți antiinflamatoare, care reduce activitatea CK. La afectarea hepatocitelor în diferite stări patologice are loc eliberarea substanțelor biologice active, inclusiv peroxizi, proteaze, care duc la activarea CK și celulelor endotelului sinusoidal (CES). Acestea prin mediatorii inflamației celulare (formele active ale oxigenului; factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF); factorul de creștere a fibroblaștilor (FGF); factorul tumoral de necroză alfa (TNF α); factorul de creștere a hepatocitelor (HGF); factorul de creștere de transformare beta-1 (TGF β 1);

interleukina-1 (IL-1) etc.) stimulează celulele stelate Ito. În rezultatul activării CK și celulelor stelate Ito, prin producerea de către ele a colagenului patologic, se inițiază procesele de fibrogenză a ficatului cu dezvoltarea cirozei (5, 12, 15).

Hepatologia contemporană nu dispune de un remediu antifibrotic propriu-zis, aprobat pentru utilizarea clinică. Un preparat antifibrotic „ideal” ar fi trebuit să manifeste un șir de proprietăți: activitate antivirală; acțiune antiinflamatoare și/sau imunotropă pentru a preîntâmpina și reduce activarea celulelor Ito ale ficatului; regla activitatea proteazelor celulare și inhibitorilor lor; influența apoptoza celulelor Ito hepatice. Blocarea proceselor de activare și proliferarea a celulelor stelate Ito cu preîntâmpinarea acumulării colagenului matricii extracelulare reprezintă esența de bază a terapiei antifibrotice. Safadi R. Și Friedman S.L. (2003) au formulat direcțiile principale ale terapiei antifibrotice:

I. Înlăturarea agentului cauzal: tratamentul infecției cronice virale; evitarea consumului de alcool; suspendarea preparatelor cu acțiune hepatotoxică; normalizarea dereglărilor metabolice; eradicarea invaziei parazitare; înlăturarea obstrucției biliare.

II. Corecția dereglărilor inflamatoare și imune: terapia cu interferoni sau cea combinată (interferoni + analogii nucleozidici); preparatele acidului ursodezoxicolic; glucocorticoizii; antagoniștii receptorilor citokinici; inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei; inhibitorii citocromului P-450 (malotilat); inhibitorii selectivi ai COX-2; blocantele celulelor Kupfer.

III. Blocarea activării celulelor stelate Ito: antioxidanții (tocoferol, fosfatidilcholin etc.); citokinele; antagoniștii receptorilor endotelinei; preparatele de origine vegetală; antagoniștii „fibronectinei” celulare; safironil etc.

IV. Inhibarea efectelor celulelor stelate Ito activate: preparate cu activitate antiproliferativă (antagoniștii receptorilor citokinici; inhibitorii lipogenazei, tirozinkinazei; simvastatina; pentoxifilina; paramicina); preparate cu acțiune antifibrotică (inhibitorii propilhidroxilazei; factorul de creștere a hepatocitelor; IL-10; antagoniștii factorul de creștere de tranformare beta-1 (TGFb1); inhibitorii proteazelor tisulare; inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei; relaxina; galofuginon etc.); preparatele cu acțiune antiproteolitică (antagoniștii receptorilor endotelinei; donatorii de NO) etc.

V. Intensificarea reparației tisulare: antagoniștii factorul de creștere de tranformare beta-1 (TGFb1); relaxina; metaloproteinaze etc.

VI. Stimularea apoptozei tisulare: gliotoxina; antagoniștii „integri”

Medicația antifibrotică poate fi efectuată în două direcții: elucidarea activității antifibrotice la preparatele deja cunoscute; elaborarea remediilor noi capabile să influențeze mecanismele fibrogenzei. Actualmente printre arsenalul de medicamente se pot evidenția unele, care, deși nu pot fi numite antifibrotice propri-zise, pe lângă proprietățile de bază pot influența evoluția fibrozei în unele maladii hepatice. Printre acestea se pot enumăra: fosfolipidele esențiale; preparatele antivirale (interferon-alfa, analogii nucleozidelor); glucocorticoizii; acidul ursodezoxicolic; tocoferol alfa; silimarina; pentoxifilina; prostaglandina E (5,7,8,9,10, 11,12,13, 15).

Calea cea mai efctivă de preîntâmpinare a formării fibrozei se reduce la elucidarea cauzei primare a maladiei determinată de etiologia virală, metabolică, medicamentoasă sau autoimună. În esențial, tratamentul antifibrotic se va reduce fie la preîntâmpinarea acumulării țesutului fibros, fie la accelerarea dizolvării lui. Această strategie este acceptabilă în hepatitele virale, alcoolice și medicamentoase, dereglările metabolismului cuprului și fierului în ficat, invaziile parazitare.

Una din direcțiile de preîntâmpinare a formării și progresiei fibrozei hepatice o constituie **corecția dereglărilor inflamatoare și imune**, prin utilizarea preparatelor antiinflamatoare, antivirale, colchicinei etc.

Preparatele antivirale (interferonii sau interferonii pegilați, ribavirina, lamivudina etc.) de rând cu eradicarea virusurilor sau micșorarea încărcăturii virale contribuie la diminuarea reacțiilor inflamatoare, inhibarea activității celulelor stelate (Ito), reducerea formării colagenului și acumulării proteinelor matricii extracelulare (11, 12, 13, 15). Un efect mai marcat se obține la

asocierea preparatelor interferonului cu analogii nucleozidici (ribavirina, lamivudina), decât la monoterapia cu interferoni. Actualmente se studiază noi posibilități terapeutice de tratament a bolnavilor cu hepatite virale. Printre acestea se evidențiază următoarele grupe de preparate: interferonii (interferonul natural, omega-interferon); inductorii interferonului (o gamă variată de preparate ce se află la fazele II-III de studii clinice); analogii nucleozidici (levovirina – izomerul levogir al ribavirinei; viramidina – se transformă în ribavirină); preparate antivirale cu spectru larg (amantadina, rimantadina); inhibitorii proteazelor virale; IMPDH inhibitorii (micofenolat mofetil) etc.

Preparatele antiinflamatoare. S-a constata cu certitudine că există o corelație directă dintre intensitatea proceselor inflamatoare în ficat și cea de fibrozare hepatică (12,13,15).

Glucocorticoizii. Utilizarea acestor preparate este argumentată în hepatitele autoimune și alcoolice, datorită efectului antiinflamator, imunodepresiv și antialergic prin diminuarea sintezei prostaglandinelor, leucotrienelor, citokinelor proinflamatorii. Folosirea pe larg a glucocorticoizilor, îndeosebi în hepatitele alcoolice, este limitată din cauza reacțiilor adverse importante și imposibilitatea utilizării la toți pacienții (sunt rezervate formelor grave, encefalopatiei hepatice).

Antiinflamatoarele nesteroidiene. Sinteza prostaglandinelor prin intermediul ciclooxigenazei (COX) se consideră un mecanism implicat în procesele de fibrogenză și oncogenză. S-a demonstrat că prostaglandinelor participă în reglarea expresiei MDR1 fenotipului hepatocitelor fapt confirmat prin intensificarea creșterii tumorale de către misoprostol, analoagul sintetic al prostaglandinei I₂. Celulele carcinomului hepatic, caracterizate prin MDR1 fenotip, manifestă o expresie constituțional dependentă a COX-2 și nitroxid sintetaza inductibilă (iNOS). Shiota G și coaut. (1999) au depistat, că progresarea fibrozei hepatice este în corelație cu creșterea expresiei COX-2, cu un maxim la etapa carcinomului hepatic. Mecanismele de bază ce duc la expresia COX-2 în cazul procesului neoplazic se reduc la: intensificarea proliferării celulare; inhibarea apoptozei; stimularea angiogenezei. Inhibitorii COX (indometacina, meloxicam, nimesulid) manifestă un efect dozodependent de micșorare a expresiei COX-2 și iNOS de celulele ce MDR1 fenotip. Astfel, în doze mici inhibitorii COX-2 reduc sinteza prostaglandinelor, respectiv expresia genei MDR1 și hiperproducerea de COX-2 și a cancerogenezei. În doze mari aceste preparate activează celulele NK-naturale cu hiperexpresia COX-2 și a cancerogenezei. Nikonov E.L., Rogacicov Iu.E (2006) au demonstrat că celecoxibul, utilizat la bolnavii cu osteoartrită și hepatita C (indici normali ai transaminazelor), a contribuit la reducerea proceselor fibrogenzei și activității proliferative a hepatocitelor cu intensificarea apoptozei. E necesar de rezolvat în continuare așa probleme ca: doza efectivă și durata utilizării pentru realizarea efectului antifibrotic; rolul COX-3 în fibrogenză.

Colchicina. Efectul antifibrotic al preparatului se reduce la acțiunea antiinflamatoare, deși datele experimentale și clinice sunt contradictorii.

Inhibitorii citocromului P-450. Malotilatul la etapele inițiale de dezvoltare a fibrozei a manifestat un efect antiinflamator cu preîntâmpinarea formării excesive a colagenului și ameliorarea tabloului histologic al ficatului.

Citokinele. Neutralizarea citokinelor, produse de celulele stelate, se consideră una din direcțiile de bază a terapiei antifibrotice. Astfel, s-a constata, că utilizarea interleukinei-10 (IL-10) recombinată la bolnavii cu hepatita C a contribuit la micșorarea proceselor inflamatoare în ficat. În același timp administrarea blocantelor receptorilor interleukinei-1 și TNF-alfa au redus procesele inflamatoare în ficat (12).

Acidul ursodezoxicolic. Preparatul este de elecție pentru preîntâmpinarea fibrozei în ciroza biliară primară datorită efectului antiinflamator, hepatoprotector, litolic și hipolipemiant. Acidul ursodezoxicolic, fiind o substanță cu polaritate înaltă, formează compuși netoxici cu acizii biliari cu micșorarea acțiunii lor asupra hepatocitelor. Preparatul manifestă acțiune coleretică cu reducerea colestazei intrahepatice. Acidul ursodezoxicolic, prin formarea unor molecule duble, se include în membrana hepatocitelor, colangiocitelor cu protejarea lor de

acțiunile micelor citotoxice. Preparatul reduce litogenitatea bilei prin micșorarea absorbției colesterolului din intestin, sintezei în ficat și secreției în bilă (10, 12,15).

Una din cele mai perspective direcții în terapia antifibrotică se consideră **inhibarea activării celulelor stelate (Ito)**, deoarece transformarea acestora în miofibroblaste reprezintă veriga patogenetică centrală în procesele de fibrogeneză. Diminuarea stresului oxidativ, cel mai puternic stimulant al activării celulelor Ito, reprezintă în acest aspect una din abordările practice cele mai importante.

Antioxidanții. Un șir de studii au demonstrat acțiunea lezantă a radicalilor liberi, produselor POL. Astfel, radicalii liberi: afectează enzimele implicate în sinteza proteinelor; manifestă toxigenitate, muragenitate, cancerigenitate față de ADN; lezează lipidele cu activarea POL; inhibă formarea leucotrienelor și prostaglandinelor proinflamatorii; stimulează proliferarea miofibroblastelor și formarea procolagenului III și hidroxiprolinei cu accelerarea proceselor de fibrogeneză în ficat (8). Din aceste considerente în tratamentul bolnavilor hepatice cronice se utilizează preparatele cu acțiune antioxidantă: alfa-tocoferolul, silimarina, febihol, hepatofalk-planta, hofitol, esențiale forte, livolin, biciclol, esliver etc. Antioxidanții sunt capabili nu numai să inhibe activitatea celulelor stelate, dar și a celulelor Kupfer cu reducerea proceselor de apoptoză în hepatocite. Utilizarea alfa-tocoferolului în hepatitele alcoolice și cauzate de dereglările metabolismului Fe, în patogeneza cărora rolul principal le revine reacțiilor oxidative, s-a soldat cu micșorarea acumulării colagenului tip 1 în spațiile Disse, Efecte similare au fost constatate la bolnavii cu hepatite alcoolice și medicamentoase după folosirea silimarinei, fosfstidilcolinei și S-adenozil-metioninei (1,2, 10,11, 12, 15.).

Silimarina. Există date care confirmă capacitatea preparatului de a reduce tempourile de progresare a fibrozei hepatice. Acțiunea antifibrotică a silimarinei este constituită din două componente: direct și indirect. Efectul direct este cauzat de stimularea enzimei colagenaza, care scindează componentele țesutului conjunctiv din spațiile Disse. Acțiunea indirectă este determinată de cuplarea produselor peroxidării lipidelor, micșorarea necrozei hepatocitelor și activității celulelor stelate, ce produc substratele țesutului conjunctiv. Excesul peroxidării lipidelor joacă un rol important în procesele de fibrogeneză datorită activării celulelor Ito și producerea de către acestea a matricii extracelulare. Efectul antioxidant al silimarinei este determinat de gruparea fenol, care interacționează cu formele active ale oxigenului și radicalii liberi cu transformarea lor în forme mai puțin agresive. În afară de aceasta silimarina activează sistemele endogene de protecție antioxidantă (glutathionperoxidaza și superoxid-dismutaza), care preîntâmpină lezarea hepatocitelor. În vitro s-a constatat că acțiunea antioxidantă a silimarinei este de 10 ori mai mare ca a tocoferolului. Efectul antioxidant prin reducerea POL contribuia la diminuarea procesului inflamator și al fibrozei (1,2,4,7).

Silimarina manifestă efect antiinflamator prin inhibarea migrării neutrofililor, CK, sinteza leucotrienelor și prostaglandinelor, stabilizează membrane hepatocitelor, ce poate fi important în realizarea acțiunii antifibrotice.

Utilizarea silimarinei în doze de 420 mg/zi timp de 6 luni la bolnavii cu boala alcoolică a ficatului a contribuit la creșterea în enterocite și limfocite a activității superoxid-dismutazei, a glutathionperoxidazei și substanțelor ce conțin grupele tiolice în ser. Concomitent s-a demonstrat diminuarea concentrației dialdehidei malonice și altor produse intermediare oxidative. Astfel, se constata o majorare esențială a potențialului antioxidant al țesuturilor (4). La utilizarea de durată a silimarinei s-a relevat o micșorare a activității verigei citototxice (reducerea limfocitelor citotoxice – CD8+) și producerii gama-globulinelor (2).

Asocierea silimarinei cu acidul tioctic și selenul este recomandată ca o terapie patogenetică de tratament a hepatitei cronice virale C pentru diminuarea progresiei maladiei cu dezvoltarea cirozei. Aceasta se datorează reducerii procesului inflamator –necrotic al hepatocitelor, inhibarea dezvoltării fibrozei și diminuarea riscului transformării maligne a hepatocitelor (1)

Pentoxifilina. Preparatul este un inhibitor neselectiv al fosfodiesterazei, care crește concentrația mesagerilor secundari intracelulari (AMPc și GMPc) și reduce producerea

hemochinelor/citokinelor, inclusiv factorului de necroză a tumorii alfa (TNF-alfa), responsabile de procesul inflamator. Astfel, utilizarea pentoxifilinei în doze de 400 mg de 3 ori/zi la bolnavii cu boala alcoolică a ficatului reduce riscul sindromului hepatorenal datorită efectului antiinflamator. Pentoxifilina prin micșorarea nivelului TNF-alfa, responsabil de inducerea stresului oxidativ și rezistenței la insulină, preîntâmpină progresarea steatozei hepatice nonalcoolice cu regresia simptomelor clinice și modificărilor morfologice. Utilizarea la acești pacienți a preparatului în doza de 1200 mg/zi timp de 12 luni a contribuit la diminuarea sindromului citolitic și ameliorarea dereglărilor histologice la circa 67% bolnavi.

Pentoxifilina, în calitatea de inhibitor al TNF-alfa, în doze de 1200 mg/zi timp de 4 săptămâni la pacienții cu hepatită și ciroză alcoolică manifestă efect antiinflamator și reduce riscul sindromului heparorenal și letalitatea (9, 15)

Pentoxifilina, prin ameliorarea microcirculației, acțiunea antioxidantă, reducerea activității proliferative a celulelor stelate și a sintezei colagenului poate contribui la preîntâmpinarea progresiei fibrozei.

Ademetionina. Ademetionina este un preparat de elecție în maladiile hepatice, inclusiv boala alcoolică a ficatului. Preparatul restabilește deficitul endogen al S-adenozil metioninei (SAM) și stimulează sinteza ei, în primul rând în ficat și creier, care se afectează în boala alcoolică hepatică. În organism ademetionina joacă un rol important în următoarele procese metabolice: a) transmetilare – biosinteza fosfolipidelor ce determină starea membranei celulare; b) transulfatare – sinteza glutathionului, taurinei, sulfatilor, ce determină funcția antitoxică și antioxidantă; c) aminopropilare – sinteza putrescinei, sperminei, necesari pentru formarea ribosomilor, regenerarea hepatocitelor. SAM este principalul agent de metilare, ce asigură transformarea metioninei până la cisteină în ficat, precum și un predecesor al sintezei poliaminelor, colinei. La pacienții cu boala alcoolică a ficatului crește nivelul metioninei ce influențează clearance-ul metioninei alimentare și reduce activitatea metioninadenoziltransferazei (MAT). Ultima este responsabilă de trecerea metioninei în SAM. MAT este foarte sensibilă la stresul oxidativ, care diminuează semnificativ activitatea acesteia (13, 15). Utilizarea ademetioninei în doze de 800 mg/zi parenteral (10-14 zile) și apoi 1600 mg/zi enteral (2-8 săptămâni) la bolnavii cu hepatite alcoolice și toxice, inclusiv asociate cu depresie, au confirmat ameliorarea tabloului clinic și parametrilor de laborator (7) Investigațiile in vitro și in vivo au demonstrat capacitatea SAM de a reduce reacțiile inflamatoare prin reglarea producerii citokinelor și TNF-alfa. Utilizarea preparatului în doze de 400 mg 3 ori/zi timp de 2 ani a micșorat la bolnavii cu ciroza alcoolică raportul letalitate/transplantarea ficatului cu 30% spre deosebire de placebo.

Fosfolipidele esențiale. Preparatele esențiale forte sau esliver forte conțin în principal fosfatidilcolină, un component structural al membranelor hepatocitelor și organelor intracelulare, inclusiv mitocondrii. Fosfolipidele esențiale manifestă efect hepatoprotector, hipolipemiant, hipoglicemic și antioxidant. Se consideră că fosfatidilcolina prin acțiunea antioxidantă, sinergică cu vitaminele, contribuie la preîntâmpinarea progresiei fibrozei prin micșorarea sintezei colagenului tip I și III (6,12).

Biciclulul. Reprezintă un produs original cu proprietăți hepatoprotectoare, antioxidante, antivirale și antifibrotice. Preparatul ameliorează manifestările clinice și parametrii biochimici în afecțiunile hepatice cronice difuze, inclusiv toxice (paracetamol, D-galactozamina etc.) cu restabilirea structurii țesutului hepatic. Activitatea antioxidantă se remarcă prin inhibarea POL și eliminarea radicalilor liberi din celule. În studiile in vitro și cele clinice biciclulul a manifestat acțiune antivirală moderată față de virurile hepatitici B și C cu reducerea încărcăturii virale și markerilor serologici. Un interes deosebit prezintă efectul antifibrotic realizat prin inhibarea producerii TNF-alfa de neutrofilele, celulele Kupfer și macrofagele activate. Diminuarea TNF-alfa este responsabilă de blocarea transformării celulelor Ito și Kupfer cu micșorarea sintezei colagenului patologic și a proceselor de fibroze. Biciclulul, de asemenea, inhibă apoptoza hepatocitelor stimulată de TNF-alfa și celulele T citotoxice, ce contribuie la restabilirea nucleului și ADN hepatocitelor. (14)

Inhibarea activității celulelor stelate poate fi realizată prin stimularea receptorilor nucleari gama-RPAR prin liganzii săi specifici tiazolidindione (rozigitazon, pioglitazon). Aceste preparate se consideră de perspectivă în preîntâmpinarea dezvoltării steatozei hepatice și a fibrogenezei ulterioare în primul rând la pacienții cu diabet zaharat tip 2. În acest aspect prezintă interes și utilizarea metforminei.

Antagoniștii sistemului renină-angiotensin-aldosteron. În progresarea steatohepatitei nonalcoolice e bine cunoscut rolul angiotensinei II, care contribuie la proliferarea miofibroblastelor, migrarea celulară, sinteza colagenului și citokinelor proinflamatoare, activarea proceselor de fibrozare în ficat. Angiotensina II stimulează eliberarea aldosteronului, care prin influența asupra receptorilor mineralocorticoizi intensifică sinteza colagenului. Din aceste considerente este argumentată utilizarea preparatelor cu influență asupra sistemului renină-angiotensin-aldosteron: inhibitorii reninei (aliskiren), inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (captopril, enalapril, cvinalapril etc.) și blocantelor receptorilor angiotensinici (lozartan, valzartan, irbezartan etc.) în tratamentul steatohepatitei nonalcoolice și maladiilor hepatice cronice difuze (12). Astfel, utilizarea lozartanului în doze de 50 mg/zi timp de 38 săptămâni a redus semnificativ activitatea ALT și GGTP cu diminuarea gradului steatozei și procesului inflamator. Cvinalaprilul în tratamentul complex timp de 6 luni cu preparatele antivirale al bolnavilor cu hepatită virală C a contribuit la micșorarea numărului celulelor stelate activate (12). Rockey D.C. (2000) a demonstrat un efect antifibrotic al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la bolnavii cu hipertensiune arterială moderată și semne de cardio- și nefroscleroză. (12).

Citokinele, gama-interferonul și factorul de creștere a hepatocitelor (FCH) s-au dovedit capabile să inhibe activarea celulelor stelate pe modele experimentale de fibroză. Astfel, gama-interferonul a demonstrat eficacitate antifibrotică la pacienții cu hepatita C, fibroza pulmonară idiopatică. Acțiunea antifibrotică a FCH, posibil, este determinată de inhibarea activității factorului de creștere de transformare beta (TGF-beta) din forma latentă în cea activă profibrogenă.

O altă direcție de perspectivă în tratamentul fibrozei hepatice o constituie **neutralizarea reacției proliferative, fibrogene, contractile și/sau proinflamatoare a celulelor stelate ale ficatului**. Aceasta se poate realiza prin următoarele căi: elaborarea antagoniștilor citokinelor și receptorilor lor; obținerea antagoniștilor tirozinkinazei cu masă moleculară mică; inhibarea producerii matricii; utilizarea antagoniștilor endotelinei-1 (15).

Actualmente, în tratamentul diferitor maladii hepatice, se efectuează studii clinice referitoare la blocarea activității proliferative a multor citokine, inclusiv: factorului de creștere a trombocitelor (PDGF), TNF-alfa și factorului de creștere a fibroblaștilor (FCF), ce asigură signalizarea receptorilor cu ajutorul tirozinkinazei.

Utilizarea efectivă și inofensivă a antagoniștilor tirozinkinazei cu masă moleculară mică în tratamentul leucozelor și tumorilor mezenchimale imprimă speranțe că aceștea vor fi la fel de efectivi și în tratamentul fibrozei hepatice. Acțiunea a astfel de antagoniști se presupune a fi determinată de blocarea receptorilor citokinelor sau a semnalelor lor intracelulare.

Majoritatea metodelor terapiei antifibrotice au ca scop primar inhibarea producerii matricii celulare, care se poate realiza fie direct prin blocarea sintezei ei, fie indirect prin diminuarea activității TGF-beta, principala citokină implicată în fibrogeneză.

Stabilizarea ARN matrice a colagenului tip I se consideră o mezodă efectivă de reglare activă a acestei gene în fibroza hepatică, care poate fi obținută cu ajutorul capcanei moleculare ce micșorează nivelul ARN matrice în cultura de celule. Activ se studiază antagoniștii TGF-beta1, care pot fi responsabili de inhibarea producerii matricii și accelerarea degradării ei.

Endotelina-1 (ET-1) este considerată ca un reglator activ al regenerării țesuturilor lezate și al circulației sanguine, realizate indirect cu participarea celulelor stelate. Influențarea asupra sistemului ET-1 se poate realiza fie prin blocarea enzimei de conversie a big-ET-1 în ET-1, fie prin antagonizarea receptorilor ET-1. Actualmente astfel de substanțe se studiază în calitate de preparate antifibrotice și de remedii care vor reduce hipertensiunea portală. Acești antagoniști pot

micșora conținutul ET-1 sau crește nivelul monoxidului de azot (NO), contreglatorul fiziologic al endotelinei. S-a constatat, că inhibitorii NO contribuie la dezvoltarea fibrozei hepatice la șobolani (12, 15). În același timp donatorii de NO pot inhiba procesele de fibrogenză în ficat.

Galofunginonul, utilizat în tratamentul coccidiozei, manifestă activitate antifibrotică prin blocarea expresiei collagenului, fapt demonstrat în diferite modele de fibroză tisulară, inclusiv cea hepatică.

O importanță deosebită se acordă cercetărilor **apoptozei celulelor stelate**, direcție ce ar fi responsabilă de regresia fibrozei hepatice. În acest aspect utilizarea gliotoxinei în calitate de inductor al apoptozei celulelor Ito au argumentat raționalitatea acestei ipoteze, inclusiv demonstrată prin micșorarea fibrogenzei experimentale la șobolani la administrarea tetraclorurii de carbon.

Un component foarte important al tratamentului antifibrotic îl constituie accelerarea degradării matricii fibrotice. Antagoniștii TGF-beta contribuie la stimularea degradării matricii prin reglarea inhibitorilor metaloproteazelor tisulare și activității collagenazei interstițiale.

Inhibarea formării collagenului poate fi obținută și prin blocarea sintezei prolinei, unul din stabilizatorii principali ai collagenului. Cu acest scop s-a folosit safironilul, un inhibitor specific care blochează activarea celulelor stelate in vivo. Proprietăți similare manifesta și factorul de activare a plasminogenului.

În boala alcoolică a ficatului, formele grave, patogenetic este argumentată utilizarea imunodepresivelor selective, inclusiv anticorpilor himeri către TNF-alfa – infliximab. Sunt obținute date care confirmă o eficacitate superioară a preparatului în comparație cu prednisolonul (9).

Astfel, în baza celor relatate putem concluziona, că rezultatele investigațiilor experimentale și clinice deschid perspective importante în vederea elaborării unor noi remedii antifibrotice cu o acțiune patogenetică țintită asupra proceselor de fibrogenză.

Bibliografia

1. Berkson B.M. A conservative triple antioxidant approach to the treatment of hepatitis C. Combination of alpha lipoic acid (thioctic acid), silymarin, and selenium: three case histories // *Med. Klin.* – 1999. – Vol. 94, Suppl. 3. – P.84-89.
2. Fraschini F., Demartini G., Esposti D. Pharmacology of Silymarin // *Clin. Drug Invest.* – 2002. – Vol. 22 (1). – P. 51-65
3. Mendez C, Marsano L, Hill Daniel B, McClain Craig J. Alcoholic liver disease. *Advanced Therapy in gastroenterology and liver disease.* Bayless Theodore M, Diehl Anna Mae, 2005; Ch. 115: 665–70.
4. Muzes G., Deak G., Lang I. et al. Effect of silimarin (Legalon) therapy on the antioxidant defense mechanism and lipid peroxidation in alcoholic liver disease (double blind protocol) // *Orv. Hetil.* – 1990. – Vol. 131. – P. 863-866.
5. Ramon Bataller, David A. Brenner Фиброз печени *The Journal of Clinical Investigation* Vol. 115 N.2, 2005
6. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени. *Рос. мед. журн.* 2001; 3 (2): 61–5.
7. Виницкая Е.В. Алкогольная болзнь печени:клиническое течение, терапия
8. Дегтярева И.И., Осёдло Г.В., Скрыпник И.Н. Современные подходы к лечению хронических токсических и вирусных гепатитов (обзор литературы и собственные исследования). 2001.
9. Еремина Е.Ю. Алкогольная болезнь печени. 2006

10. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Руководство для практикующих врачей М.: Литтерра 407–17.
11. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Клиническая гепатология сегодня и завтра . Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии”.2008,стр. 72-73
12. Никонов Е.Л., Рогачиков Ю.Е. Патопфизиология фиброгенеза и стратегия антифиброзной терапии при хронических заболеваниях печени. 2006
13. Полунина Т.Е., Маев И.В. Алкогольная болезнь печени. 2008
14. Щербинина М.Б. Возможности Симепара в лечении хронических диффузных заболеваний печени. Zdrovie Ukraini .nr.17, 2008, стр. 72-73
15. Эволюция представлений о фиброзе и циррозе печени. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2005, 2, с.2-11

ANALIZA COMPARATIVĂ A ACȚIUNII DERIVAȚILOR IZOTIOUREICI PROFETUR ȘI METIFERON ÎN REACTIVITATEA VASCULARĂ ADRENERGICĂ

Nadejda Todiraș¹, Ianuș Corețchi²

1- studentă , Facultatea Medicină Generală, gr.1316;

2- rezident- magistru; catedra Farmacologie și farmacologie clinică

(Coordonator științific – Ecaterina Stratu, doctor în medicină, conferențiar universitar)

(∞ în baza proiectului programului de Stat)

Summary

A comparative analysis of the effects of isothiourea derivates profetur and metiferon on the adrenergic vascular reactivity

The purpose of this study was to investigate the effects of S-isothiourea derivates metiferon and profetur on the noradrenalin and phenylephrine induced vasoconstriction. Using organ bath technique, were examined contractility of isolated thoracic aorta rings from the rat. We establish that pretreatment with metiferon and profetur significantly increased vasopressor effects of neselective adrenergic receptor agonist noradrenaline and α_1 selective receptor agonist phenylephrine. Further investigation is required to ensure the effects of new S-isothiourea derivates on systemic arterial pressure hypotension.

Sumar

Au fost investigate efectele derivaților izotioureici metiferon și profetur în vasoconstricția indusă de noradrenalină și fenilefrină. Contractilitatea inelelor preparate din aorta de șobolan a fost examinată cu ajutorul băii de perfuzie a organului izolat. S-a constatat că pretratarea cu metiferon și profetur au crescut semnificativ acțiunea vasoconstrictoare a noradrenalinei, agonist neselectiv al receptorilor adrenergici și a fenilefrinei, agonist selectiv al adrenoreceptorilor α_1 . În perspectivă este utilă investigarea acțiunii noilor derivați izotioureici în cadrul stărilor patologice însoțite de hipotensiune arterială sistemică.

Actualitate

Complexitatea mecanismelor care stau la baza vasomotricității, interacțiunea și interdependența unui număr mare de factori cu acțiune locală sau diseminată vin să evidențieze oportunitatea fiziologică a reactivității vasculare în homeostazia organismului, inclusiv cea circulatorie. Descoperirile științifice din ultimele decenii au permis formularea unor concepții moderne privind reglarea neurohormonală a tonusului vascular și, prin urmare, a circulației sanguine.

Un rol important în menținerea homeostaziei circulatorii deține factorul endotelial de relaxare (EDRF) identificat ca fiind monoxidul de azot (NO), descoperirea căruia a lansat un șir