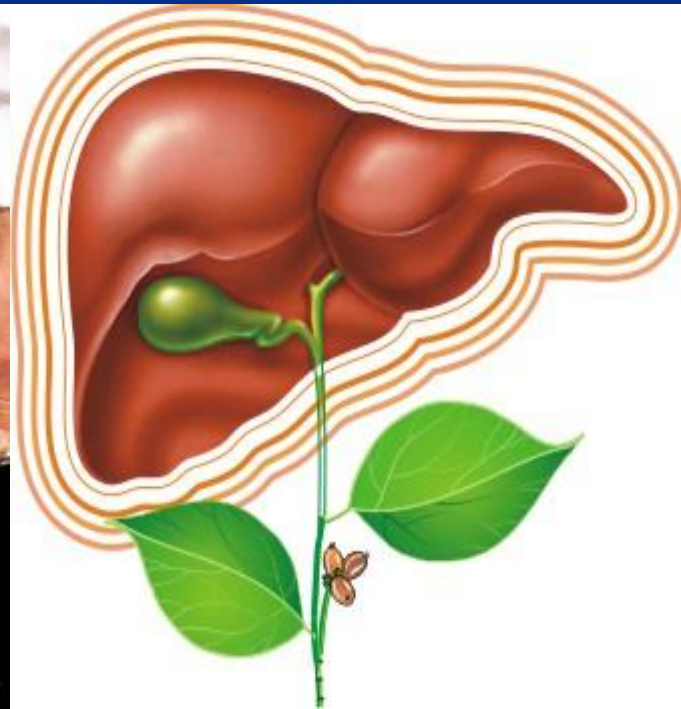


Farmacologia clinică a preparatelor cu influență asupra pancreasului, ficatului și căilor biliare



Preparate de substituție:

a sucului pancreatic :

A.Monocomponente (conțin pancreatina)

- 1) **doze mici de pancreatină** (<10000 UL): pancreatina, pro-digestiv, pancitrat, prolipaza, oraza, creon, eurobiol, pancreon, pangrol, triferment, mezim-forte, licreaza etc.;
- 2) **cu doze majore de pancreatină** (>25000UL): pro-digestiv, pancreon, eurobiol, pancitrat, solizim, somilaza, pancrelipaza, creon 25;

B. Combinate

1. **pancreatină + extract de bilă + hemicelulază (celulază):** digestal, festal, ferestal, forte enzim, panstal, pancral, cadistal, menzim, cotazim forte, rustal, tagestal, enzistal, panolaz, ipental etc;
2. **pancreatină + extract de bilă + extract din mucoasa gastrică:** panzinorm forte;
3. **pancreatină + extract de bilă + extract din plante:** enzimtal, pepfiz, orata, solizim, pepzim, merchezim, nutrizim, pancurmen;
4. **pancreatină + substanțe adsorbante:** pancreoflet, pepfiz, enzimtal etc.;
5. **Preparate pe baza de enzime vegetale sau fungice** (enzimtal, oraza, solizim, pepfiz) sau asocierea acestora cu pancreatina
6. **Preparate pe bază de lactază:** lactaza, tilactaza etc.

Efectele preparatelor enzimatice



- Pancreatina

- exercită acțiune lipolitică, amilolitică, proteolitică cu ameliorarea digestiei și asimilării;
- înlătură flatulența, stabilizează greutatea bolnavului,
- ameliorează diareea și steatoreea.

- Extractul de bilă

- exercită efect coleretic,
- emulsionează grăsimile
- crește activitatea și secreția lipazei pancreatice, absorbția vitaminelor liposolubile.

- Extrakte din plante.

- Bromelina este un extract din ananas cu activitate proteolitică la valori largi ale pH, atât acid cât și alcalin.
- Extractul din hurma stimulează formarea și secreția bilei, crește activitatea lipazei.

- Hemicelulaza sau celulaza

- contribuie la scindarea glucidelor, fibrelor nedigerabile,
- micșorează procesele de fermentație și meteorismul, normalizează scaunul.

- Dimetilpolisiloxanul

- manifestă acțiune adsorbantă, efect antispumant, reduce meteorismul.



Caracteristica formelor medicamentoase ale preparatelor enzimelor pancreatice

Forma medicamentoasă	Avantaje	Dezavantaje
Preparate enzimatice tradiționale	Cost mic	Nu sunt rezistente în mediul acid → necesită cantități mari de preparat
Preparate enzimatice tradiționale + antisecretoarii	protecția față de mediul acid → o cantitate mai mică de preparat	Costisitor Reacții adverse dificultăți în respectare a schemelor de administrare
Formele tabletate acoperite cu înveliș protector	Stabilitate în mediul acid e necesară o cantitate mai mică de preparat	Se amestecă insuficient cu bolul Transport asincronic gastroduodenal Diametrul tabletelor mare (5 mm)
capsule cu microsfere	acidorezistență se amestecă bine cu bolul, o cantitate mai mică de preparat	condiții de acțiune: pH duoden > 5,5; pH în stomac ≤ 5,5
Capsule cu minimicrosfere	Optimizarea transportului gastroduodenal	condiții de acțiune: pH duoden > 5,5; pH în stomac ≤ 5,5

Indicațiile preparatelor enzimatice în gastrologie

I. Tratamentul complex :

- pancreatita cronică: jugularea sindromului algic;
- terapia de substituție a hipofuncției exocrine;
- gastrite hipoacide fără leziuni ale mucoasei;
- dischinezia căilor biliare;
- hepatite cronice, ciroze hepatice;
- colecistite cronice, hepatocolecistite;
- mucoviscidoza;
- celiachia;
- maladiile inflamatoare ale intestinului

II. Mono- sau terapia combinată a dereglărilor funcționale ale tubului digestiv:

- sindromul dispepsiei funcționale neulcerogene;
- dereglări disfuncționale ale tractului biliar;
- meteorism;
- sindromul colonului iritabil cu predominarea diareei.

III. Tratamentul complex al infecțiilor intestinale

IV. Cu scop profilactic la pacienții cu pancreatită cronică, colecistită în perioada de remisie a maladiei (lichidarea duodenostazei)

V. După necesitate în caz de abuzuri alimentare, trecerea la un rațion alimentar impus

VI. Alte indicații:

- micșorarea funcțională a funcției stomacului și pancreasului;
- dereglările postrezeccionale, sindromului intestinului scurt.

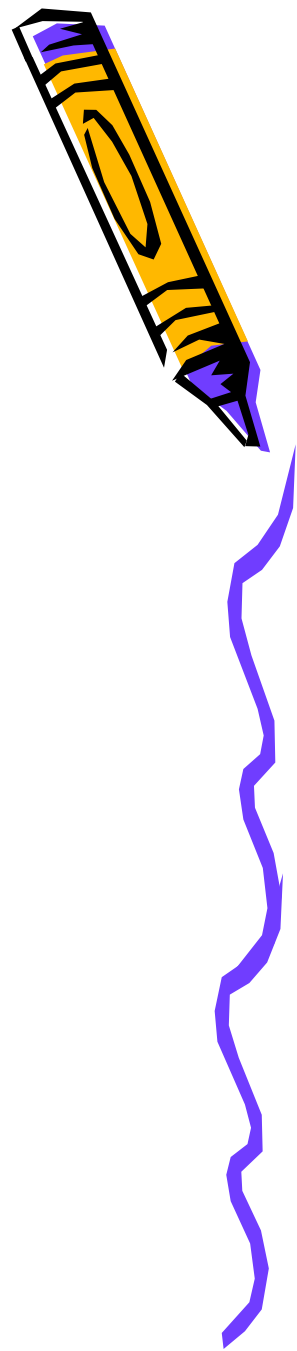
Terapia de substituție a insuficienței pancreatice

Se indică în:

- Prezența steatoreei (peste 15 g lipide/zi);
- Pierderi ponderale progresive;
- Sindrom diareic persistent;
- Dereglări dispeptice progresive;
- Insuficiența trofică progresivă;

Criteriile de eficacitate:

- Creșterea masei corporale;
- Normalizarea scaunului;
- Micșorarea meteorismului



Recomadări în vederea dozării preparatelor



1. Doza depinde de gradul de insuficiența pancreatică (la un grad mai mare sunt necesare doze mai mari)
2. Doza depinde de conținutul lipazei (20000 –30000 UA la fiecare masă)
3. Se evită preparatele combinate cu conținut de bilă sau acizi biliari în pancreatita cronică
4. Preparatele enzimatice se indică pe un timp de durată, deseori permanent.
5. În caz de hiposecreție gastrică se preferă preparatele cu conținut de enzime gastrice (panzinorm, oraza), iar în hipersecreție – preparatele protejate (creon, pro-digestiv etc.);
6. În caz de asociere a meteorismului se dau prioritate preparatelor combinate cu adsorbante (pancreoflet) sau ce conțin hemicelulază, celulază;
7. În disfuncții biliare de tip hipotonic-hipokinetice – preparate ce conțin bilă



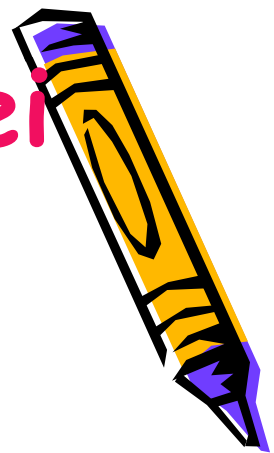
Cauzele ineficacității terapiei de substituție

- 1. Prescrierea neadecvată a preparatului (doză mai mică pentru a reduce costul);**
- 2. Inactivarea preparatului în stomac, duoden,**
- 3. desincronizarea transitului cu bolul alimentar**
- 4. Nerespectarea dietei (utilizarea excesivă a lipidelor);**
- 5. Nerespectarea de bolnav a regimului de dozare (↓ prizelor, utilizarea nu la fiecare masă, folosirea nu la începutul mesei, intervale respective).**
- 6. Steatoreea nu este de origine pancreatică (lamblioza, celiachia etc.).**
- 7. Dereglarea motilității intestinale.**
- 8. Selectarea neadecvată a tratamentului (patologiile asociate).**



Reacțiile adverse ale terapiei enzimatică

- Reacții alergice;
- Iritarea mucoasei cavității bucale;
- Iritare în regiunea perianală;
- Hiperuricozurie cu posibilitatea precipitării acidului uric și formarea calculilor renali;
- Colita fibrozantă iatrogenă



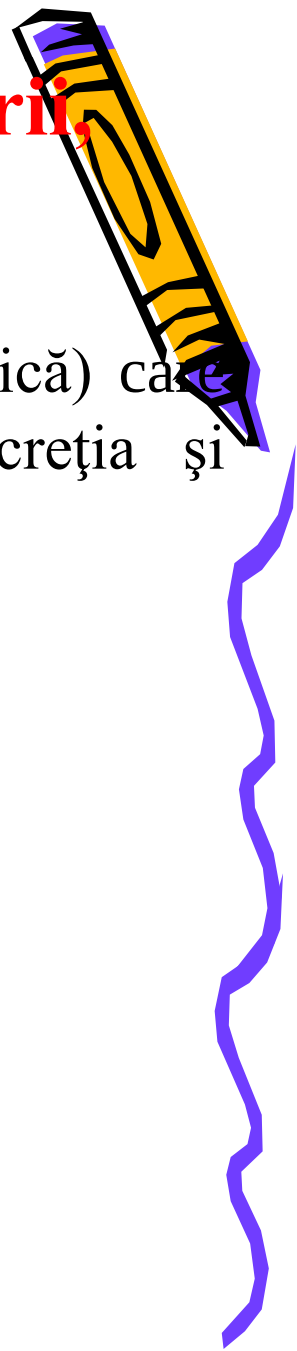
REMEDIILE HEPATOTROPE



- **I. Preparatele ce influențează secreția și eliminarea bilei**
- **II. Preparatele colelitolitice**
- **III. Preparatele hepatoprotectoare**



Preparatele cu influență asupra formării, secreției și eliminării bilei



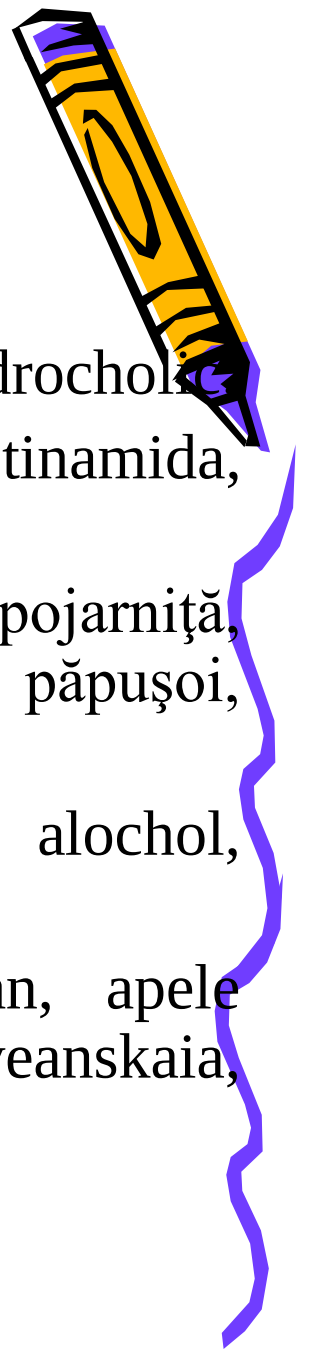
Preparate de diferită origine (animalieră, vegetală, sintetică) care prin mecanisme complexe contribuie la formarea, secreția și eliminarea bilei.

Preparatele se clasifică:

- Coleretice
- Colicistocinetice
- Colespasmolitice



Colereticele



A. *Colereticele propriu-zise (colesecreticele)*

1. Preparatele ce conțin acizi biliari sau bilă nativă
ac. chenodezoxicolic; ac.dezoxicholic, ac.litocholic; ac.dehidrocholic
- 2.Preparate sintetice: osalmidă, cicvalon, hidroximetil nicotinamida, fenobarbital, salicilatul de sodiu;
- 3.Preparate vegetale: extracte din mentă, păpădie, salvie, pojarniță, volbură, coada-șoarecelui, gălbenele, mătase de păpușoi, coriandru, brusture, pelin, mușetel, imortelă etc.);
- 4.Preparate combinate: colagog, colagol, colaflux, alochol, cholenzim, febichol.

B. *Hidrocolereticele:* salicilații, preparatele de odolean, apele minerale (Esentuku 4 și 17, Naftusea, Smirnovskaia, Slaveanskaia, Djermukskaia etc).



II. Colecistochinetice:

1. Preparatele de magneziu: sulfatul de magneziu
2. Preparatele osmotice active: xilitul, sorbitul, manitolul
3. Preparatele vegetale: extracte din gălbenele, păpădie, traista ciobanului, boz, chimen, iepurar etc)
4. Colecistochinina
5. Produsele alimentare: ulei de măsline și floarea soarelui, gălbenușul de ou, smântână, peptonele.

III. Colespasmolitice.

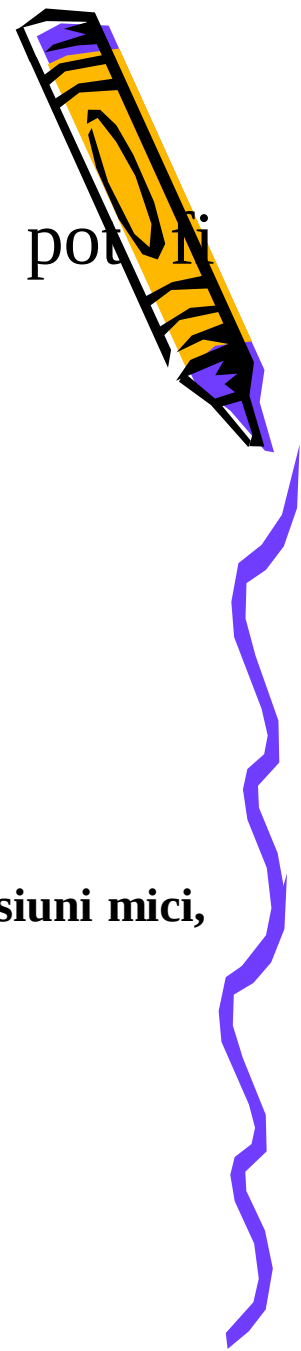
1. Spasmoliticele neurotrope: atropină, platifilină, butilscolopolamină, metilscolopolamină.
2. Spasmoliticele miotrope: papaverină, drotaverină, benciclan, aminofilină etc.
3. Spasmoliticele mixte: baralgină, maxigan, trigan, spasmalgon, spasgan etc.
4. Spasmoliticele vegetale:
 - extracte din: odolean, mentă, gălbenele, salvie, pojarniță, pelin;
 - preparate din plante (flamina, flacumina, conflavina, rozanol etc).

Farmacodinamia preparatelor acizilor biliari și sărurilor biliare

- **Mecanismul de acțiune.** Preparatele acizilor biliari administrate în calitate de medicamente sunt secrete biliar cu creșterea presiunii osmotice și filtrarea ulterioară a apei și electroliților cu majorarea volumului și fluxul bilei, deci au un efect preponderent hidrocoleretic.
- **Efectul coleretic** se datorează:
 - a) asigurării proceselor de digestie prin micșorarea tensiunii superficiale, cu menținerea colesterolului în soluție și emulsionarea grăsimilor;
 - b) favorizării absorbției intestinale prin pinocitoză a grăsimilor neutre, a acizilor grași cu lanț lung, colesterolului, vitaminelor liposolubile;
 - c) efectului bacteriostatic.



Indicațiile.



- Preparatele acizilor biliari și sărurilor biliare pot fi utilizate:
 - **A. ca preparate de substituție în:**
 - fistule biliare,
 - rezecții de ileon sau afecțiuni ale acestuia,
 - colestaza hepatică sau extrahepatică,
 - pancreatite cronice și colite cronice cu constipație.
 - **B. ca coleretice:**
 - pentru combaterea stazei biliare,
 - drenarea bilei după intervenții chirurgicale asupra veziculei biliare,
 - spălarea căilor biliare în scopul eliminării nisipului sau calculilor de dimensiuni mici,
 - profilaxia infecției biliare,
 - examenul radiologic a vezicii și căilor biliare,
 - determinarea timpului circulației braț-limba.



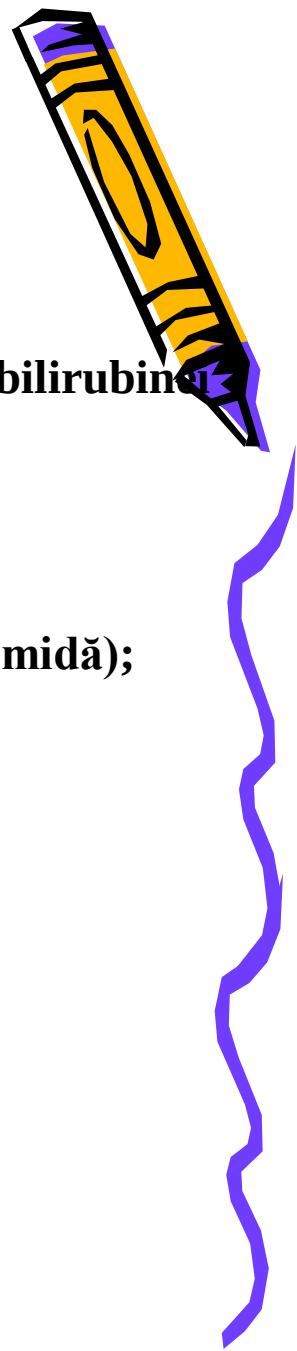
Colereticele sintetice

Farmacodinamia

- efectul preponderent hidrocoleretic;
- micșorarea vâscozității bilei, dar fără îmbunătățirea componenței ei;
- reducerea nivelului colesterolului (îndeosebi în hipercolesterolemie) și bilirubinei în sânge;
- efectul spasmolitic (osalmidă);
- acțiunea antiinflamatoare (cicvalon);
- efectul antimicrobian (hidroximetil nicotinamidă);
- acțiunea pozitivă asupra metabolismului hepatic (hidroximetil nicotinamidă);
- efect laxativ (osalmidă).

Indicațiile.

- colecistite, colangite,
- hepatocolecistite cronice,
- tubajul duodenal,
- litiaza biliară (osalmidă),
- gastroduodenite (hidroximetil nicotinamidă).



Colereticele vegetale

Mecanismele de acțiune.

- Prin conținutul de uleiuri eterice, flavonoide, rășine, fitosterină etc. crește gradientul osmotic dintre bilă și sânge, cu intensificarea filtrației apei și a electroliților în căile biliare.
- Stimulează receptorii mucoasei intestinului subțire cu activarea sistemului autocrin de reglare și de formare a bilei.
- Influențează nemijlocit asupra funcției secretorii a hepatocitelor, cu creșterea formării bilei.

Farmacodinamia.

- De rând cu efectul coleretic mai exercită și alte efecte:
 - antimicrobian (menta, dracila, țintaura, cicoarele);
 - antihipoxant (drăcila, țintaura, menta, cicoarele, mătase de păpușoi);
 - antiinflamator (dracila, măcieșul, țintaura, menta, frunzele de mesteacăn, mătase de păpușoi, cicoarele.);
 - spasmolitic (odoleanul, menta, mătase de păpușoi, drăcila, sunătoarea, gălbenele.);
 - hepatoprotector (țintaura, măcieșul, mătase de păpușoi, frunzele de mesteacăn).

Indicațiile.

- » colecistite cronice,
- » colangite,
- » hepatocolecistite,
- » dischinezii biliare.

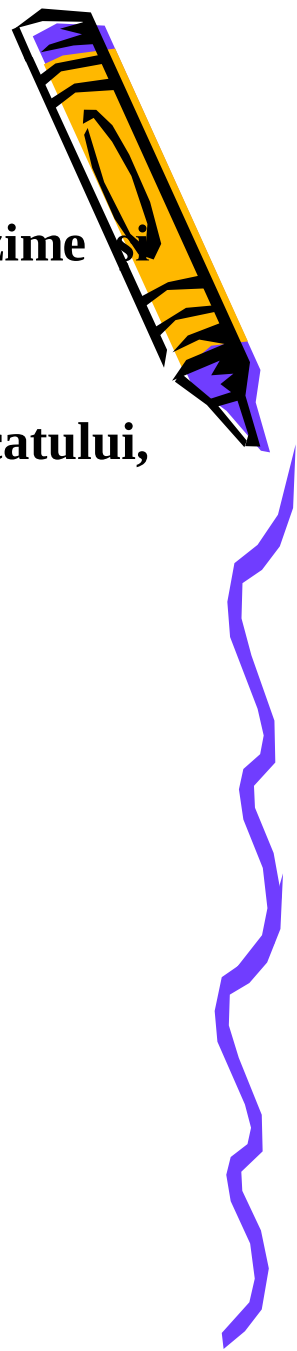


Colereticele combinate

- Preparare combinate ce conțin extracte din plante, bilă, enzime și uleiuri eterice cu un mecanism complex, ce permit realizarea:
 - efectului coleretic, precum și a celui colespasmolitic;
 - ameliorarea digestiei, metabolismului și funcțiilor ficatului, pancreasului.

Indicațiile

- colecistite cronice,
- colangite cronice,
- hepatite cronice,
- pancreatite cronice,
- constipatii prin atonie intestinală,
- colite cronice cu hipomotilitate,
- diskinezia vezicii și căilor biliare,
- stare după colecistectomie.



Colecistokineticele

- Preparate ce măresc tonusul vezicii biliare și relaxează căile biliare și sfincterul Oddi, fie prin acțiune directă sau reflectivă de a stimula eliberarea colecistochininei. Momentul optim de administrare - cu 30 min înainte de micul dejun.
- **Colecistochineticele sintetice.**
- **Colecistokinina** este un preparat hormonal care la administrarea i/v provoacă un efect rapid și intens, dar de scurtă durată de eliberare a colecistului. Este utilizată, de regulă, în timpul examenului radiologic cu substanță de contrast.

Sulfatul de magneziu, xilitul, sorbitul, manitolul

- stimulează eliberarea colecistokininei cu contracția vezicii biliare și eliberarea bilei în duoden.
- exercită și efect laxativ-purgativ.



Colecistochineticele vegetale

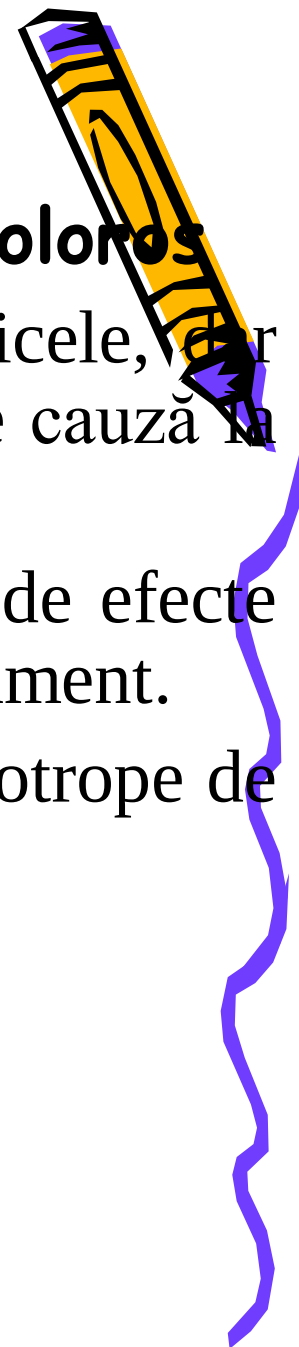
- Acționează printr-un mecanism complex prin:
 - a) intermediul ionilor de magneziu ce îi conțin (măcieșul, frunzele de mesteacăn, mărarul, arnica etc.);
 - b) acțiunea reflectorie asupra eliberării colecisokininei (amarele-păpădia, pelinul etc);
 - c) efect stimulator direct prin uleiurile eterice ce le conțin (coriandrul, mărarul, menta, cicoarele etc).



Colespasmoliticele

Preparate destinate jugulării sindromului duros

- Cele mai efective în acest aspect sunt colinoliticele, dar ele provoacă spasmul sfincterului Oddi, din care cauză la utilizarea îndelungată pot agrava staza biliară.
- În afară de aceasta parasimpatoliticele au un șir de efecte sistemice ce reduc complianța bolnavului la tratament.
- De astfel de efecte sunt lipsite spasmoliticele miotrope de tip papaverinic (vezi remediile antispastice)



Colespasmoliticele vegetale

Efectele.

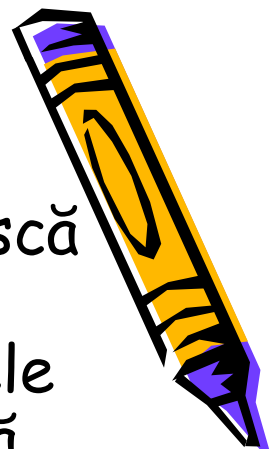
- De rând cu efectul colespasmolitic se mai constată:
- efect spasmolitic moderat (flamina, flacumina, convoflavina, rozanolul etc);
- efect coleretic (conflavina);
- efect antihipoxant moderat;
- normalizarea metabolismului.

Principii generale de utilizare:

- 1) sub formă de specii se includ în prima săptămână de tratament, micșorând conținutul lor pe parcursul reducerii procesului inflamator;
- 2) fluxul bilei trebuie normalizat până la înlăturarea factorilor ce au provocat staza;
- 3) prioritare sunt cocktailurile vegetale cu un spectru cât mai larg de acțiune;
- 4) se recomandă ca să fie alcătuite 3-4 rețete de componente pe care să le succede fiecare 1,5-2 luni, mai ales când nu sunt excluse cauzele stazei biliare.



Hepatoprotectoarele



- **Hepatoprotectorele** - preparate capabile să mărească rezistența ficatului la acțiunea factorilor nocivi, să crească funcția detoxicantă, să stimuleze sistemele enzimatică (inclusiv a CYP-450 și altor enzime) și să contribuie la restabilirea funcției ficatului în diferite afecțiuni (inclusiv cea alcoolică) (**Машковский М.Д.**)
- **Hepatoprotectoare** - grupă farmacoterapeutică, constituită din diverse preparate capabile să preîntâmpine lezarea membranelor celulare și să stimuleze regenerarea hepatocitelor (**Ивашкин В.Т.**)



Hepatoprotectoarele

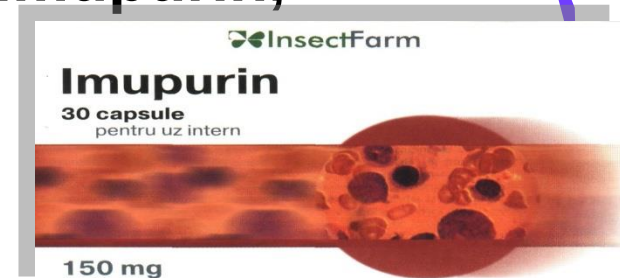
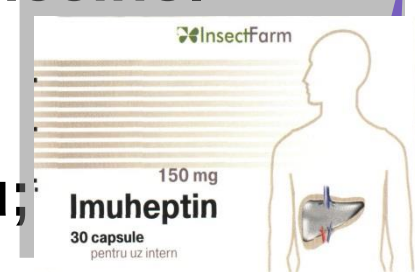
1) preparate de origine vegetală:

- a) **extracte din plante:** silimarina și analogii ei (legalon, **silarsil**, carsil, silarin, silibor, silgen, somatron, flavobion, silibinina dihidrosuccinat de sodiu etc.); lohein; salsocolina; hofitol; febihol; ropren; hepalliv; Liv -52;
 - b) **preparate vegetale combinate:** hepabene; hepatobil hepatofalk-planta; sibectan; galstena; choliver; etc.;
- ## 2) preparate derivați de aminoacizi:
- ademetionina; arginina; betaina citrat; ornitin aspartat; hepasol A; ornicetil; glutargin; hepasteril A etc.;
- ## 3) preparatele acizilor biliari
- acidul ursodezoxicolic;
- ## 4) preparate ce conțin fosfolipide:
- esențiale; esențiale forte; fosfolip; lipina; lipofen; fosfogliv; eplir etc.;



Hepatoprotectoarele

- 5) preparate de origine animală: sirepar; vitogepat; trofopar; hepatosan; vigeratina; erixina etc.;
- 6) preparate sintetice: antral; tiotriazolina; flumecinol (zixorina) etc.;
- 7) preparate din diverse grupe:
 - a) preparate ce conțin selen – selenit de sodiu; ebselen; piperidiniu selenofosfat;
 - b) vitamine: tocoferol acetat; retinol; acid ascorbic; acid alfa-lipoic (acid tioctic); lipamida, etc.
 - c) diverse: bemetil; inosina; betulina; lactuloza; citrulina; acidul glutamic; tiazolidina etc.;
- 8) preparate entomologice - imuheptin, imupurin, aloferon alfa.
- 9) preparate combinate: silimarin plus; hepaton, cholaflox etc

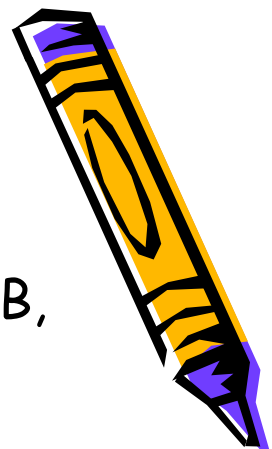


Mecanismele de acțiune ale hepatoprotectoarelor

- amplificarea funcției detoxicante a hepatocitelor prin creșterea rezervelor de substrat endogene (glutathion, taurin, sulfat, s-adenozil-metionină etc.) sau intensificarea activității enzimelor ce participă în reacțiile de oxidare;
- **diminuarea sau anihilarea stresului oxidativ prin inhibarea proceselor de peroxidare a lipidelor (POL), cuplare a produselor POL și intensificarea activității sistemului antioxidant;**
- stimularea funcției sintetice (acizilor nucleici, proteinelor, enzimelor etc.) și proceselor regeneratoare;
- micșorarea proceselor inflamatoare prin influențarea asupra efectelor prostaglandinelor, interleuchinelor, interferonilor, factorului de necroză tumorală alfa și migrării neutrofilelor, macrofagelor, monocitelor etc.;
- reducerea și/sau stoparea proceselor de fibrogeneză prin: preîntâmpinarea necrozei sau apoptozei hepatocitelor; diminuarea endotoxemiei cu activarea celulelor Kupfer, endoteliale etc.; stimularea activității colagenazelor în ficat și blocarea activității enzimelor ce participă la sinteza țesutului conjunctiv;
- modularea proceselor imune implicate în patogeniza afecțiunilor hepatice.



SILIMARINA *Silybum marianum*



Silimarina conține

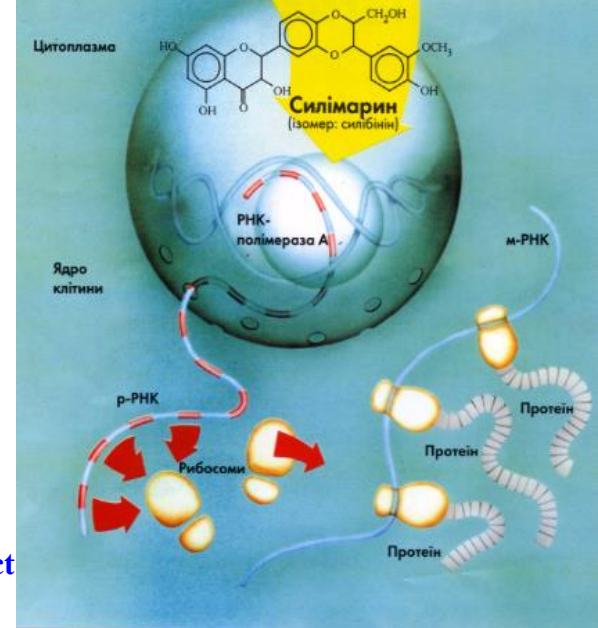
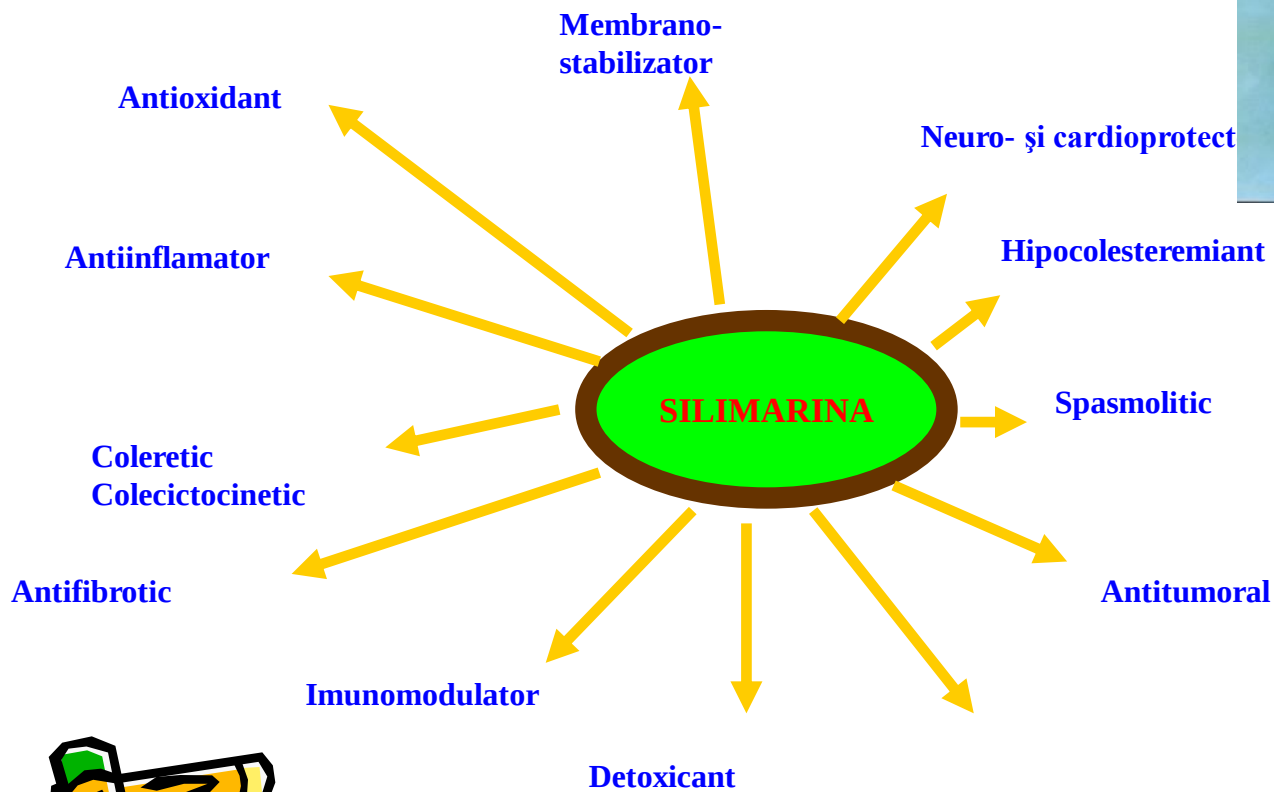
- 7 flavonolignani (silibină A, silibină B, isosilibină A, isosilibină B, silicristină, isosilicristină și silidianină)
- 1 flavonoid (taxifolină)
- Recent s-au descoperit: silandrina, silimonina, silihermina) și neosilihermina A și B. Unii autori au evidențiat un nou flavolignan - siliamandina
- Silibinina, (silibinina A și B și isosilibinina A și B în raport 1:1), trebuie să constituie circa 50-70% din extractul de silimarină.
- Majoritatea produselor farmaceutice de silimarină, au de la 20 la 40%



Cardui mariae fructus
© P. Schönfelder



EFECTELE SILIMARINEI



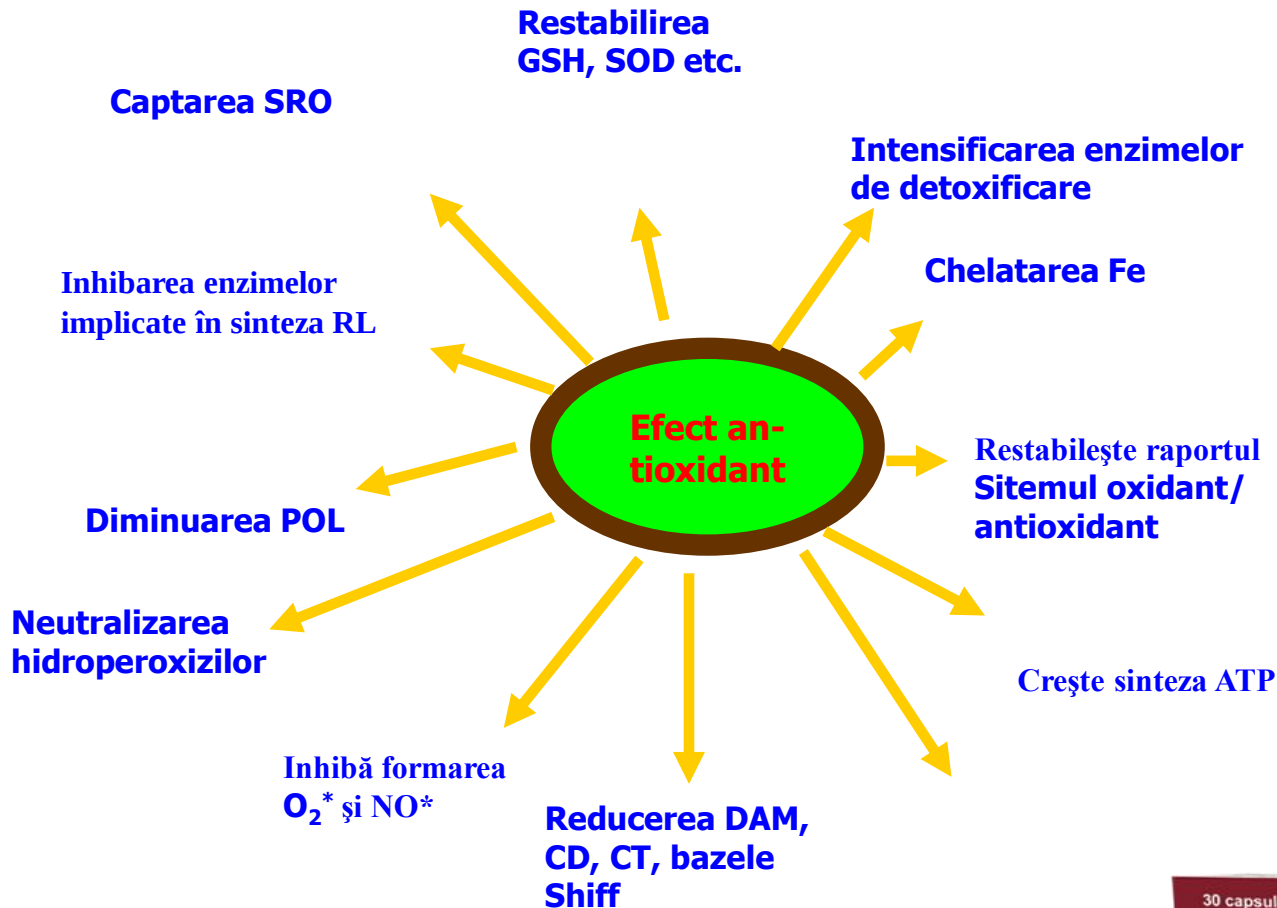
Efectul membranostabilizator.

- stabilizează membrana hepatocitelor și permeabilitatea membranară prin influența asupra lipidelor membranare și includerea fosfolipidelor în structura hepatocitelor cu menținerea fluidității membranelor.
- stimulează colinfosfat-citidil-transferaza cu intensificarea sintezei fosfatidilcolinei.
- blochează cuplarea diferitor toxine și medicamente cu receptorii membranari.

Efectul antiinflamator și imunomodulator.

- inhibarea 5-lipooxigenazei → ↓ sintezei leucotrienelor (LTB₄)
 - inhibarea factorului nuclear NF-κB care:
 - reglează și coordonează expresia diferitor gene implicate în procesul inflamator, citoprotector și de cancerogeneză.
 - contribuie la formarea interleuchinelor (IL-1, IL-6), factorului de necroză tumorală alfa (TNF-alfa), limfotoxinelor, factorului stimulator al coloniilor macrofagelor-granulocitelor și interferonului (IFN-alfa), precum și în activitatea sistemelor redox
 - modularea directă și/sau indirectă (prin activitatea antioxidantă) a inflamației și fibrogenezei.
 - inhibă proliferarea celulelor-T și secreția citochinelor (↓ IL-2, IL-4, IFN-gama, TNF-alfa și ↑ IL-10) → ↓ nivelului ARN HVC și activității transaminazelor
-

Silimarina



Efectele metabolice.

- în afecțiunile hepatice, preîntâmpina distrofia lipidică a ficatului prin micșorarea sintezei acizilor grași, reducerea activității 3-oxi-3-metil-glutaril-coenzimei A reductazei și diminuarea conținutului colesterolului în ficat și în bilă
- intensifică sinteza proteinelor și regenerarea hepatocitelor relevată prin stimularea includerii acidului orotic în ARN ribozomal, leucinei în proteinele microzomiale și glucozei în glicoproteinele microzomale
- stimularea enzimelor fazei a doua de metabolizare, relevată prin intensificarea proceselor de conjugare a bilirubinei și toxinelor cu acidul glucuronic și eliminarea rapidă prin bilă, ce explică eficacitatea silimarinei în sindromul de colestază
- interferează cu unele mecanisme de acțiune ale insulinei. Ea modulează recaptarea glucozei în adipocite prin blocarea transportorului 4 al glucozei (GLUT4) insulin-dependent.

Efectul antifibrotic.

- inhibă transformarea celulelor stelate (Kupfer) în miofibroblaste, considerat mecanismul principal în preîntâmpinarea fibrogenzei.
- capacitatea preparatului de a inhiba factorul NF-kB ce activează celulele Kupffer, precum și unele proteinkinaze sau alte chinaze implicate în transmiterea semnalului și interacțiunile intracelulare
- poate accentua apoptoza celulelor Ito activate responsabile de dezvoltarea fibrozei

Efectul antiviral.



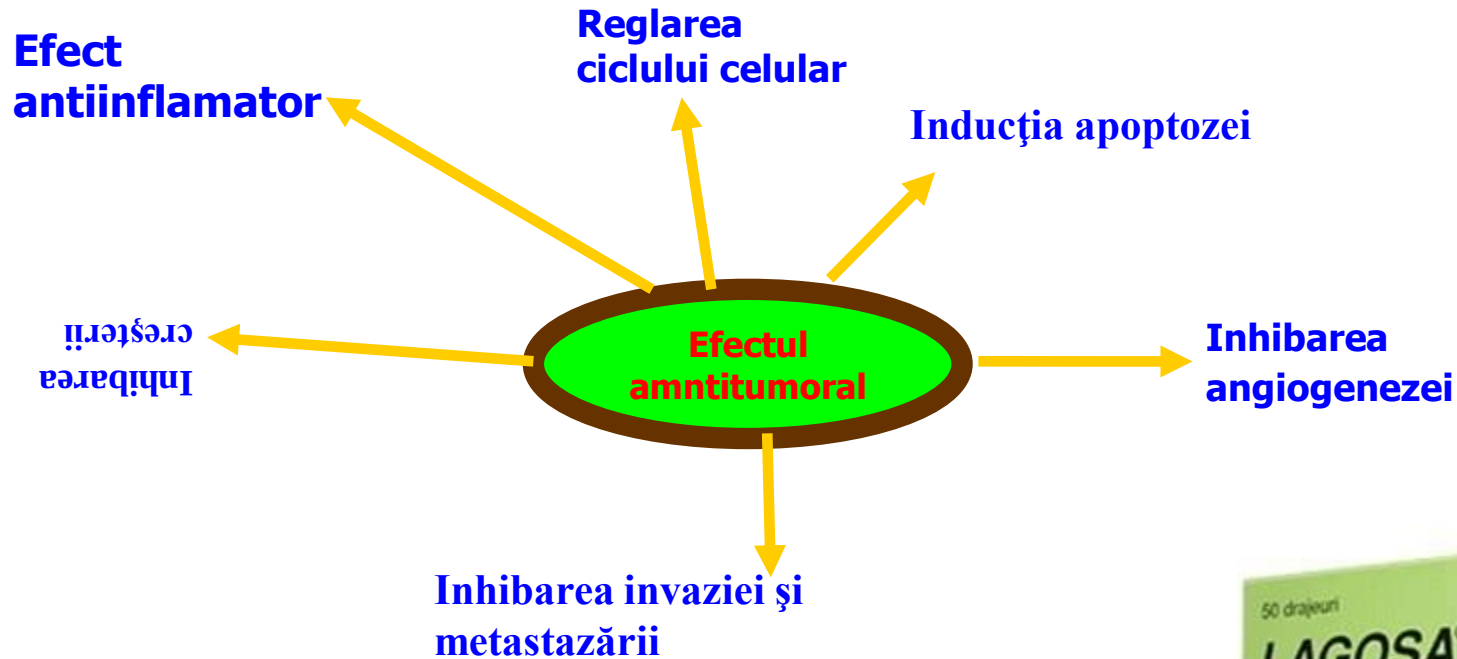
- Studiile recente au demonstrat acțiunea antivirală a silimarinei, și în primul rând a silibininei A și B, izosilibininei A și B, în infecția cu virusul hepatitei C relevată prin inhibarea ARN-polimerazei ARN-dependente
- capacitatea silimarinei de a manifesta efect antiviral în hepatita virală C prin inhibarea: penetrării virusului în celule; expresiei ARN și proteinelor virale; activității NS5B polimerazei.
- 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

(Ahned-Belkacem A., 2010, Hawke R.L. et.al., 2010, Wagoner J și coaut. 2010, Loguercio C., Festi D., 2011, Stephen J.P. Et al, 2013, Nancy Vargas-Mendoza et al., 2014).



Efectul antitumoral

(Stephen J.P et al., 2013, Samiha Mateen et al., 2014, Mastron JK. et al., 2015, [Vue B.](#) et al., 2016, [Zhu XX.](#) et al., 2016; [Bosch-Barrera J](#) et al., 2017)



Utilizarea clinică a silimarinei



- **bolii alcoolice a ficatului** (steatoza, steatohepatita, ciroza);
- **steatohepatita non-alcoolică;**
- **hepatitelor toxice acute și cronice;**
- **hepatitelor cronice medicamentoase**
- **hepatitelor virale cronice, îndeosebi C (intravenos)**
- **intoxicații cu Amanita phalloides**
- **hepatite virale acute**
- **ciroze hepatice**

În mare măsură a determinat și de 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)



Utilizarea clinică a silimarinei

Avantaje:

- ↓ manifestările sindromului de citoliză;
- Unicul antidot în intoxicația cu *Amanita phalloides* (forma i/v specială);
- Absența reacțiilor adverse;
- Efect antifibrotic indirect;
- ↑ supraviețuirea la utilizarea de durată la pacienții cu ciroză hepatică

Dezavantajele:

- Biodisponibilitatea redusă a preparatelor generice ce nu au trecut prelucrarea specială;
- Precauție la pacienții cu colestază (se poate accentua);
- Eficacitatea în hepatita virală C doar la administrarea i/v;
- Studii clinice randomizate puține (gradul de dovezi B).

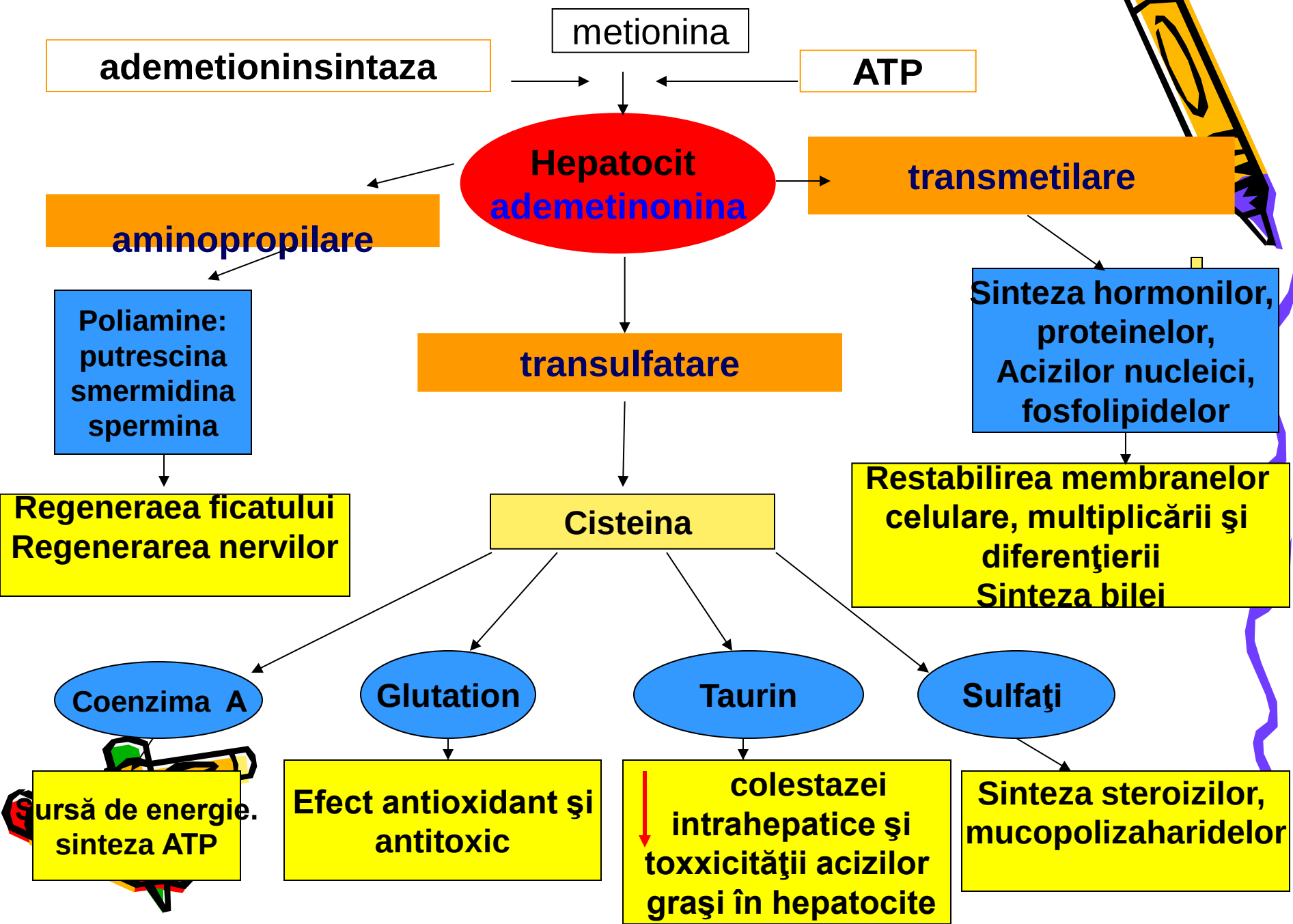


Ademetionina (S-adenozil-L-metionina)

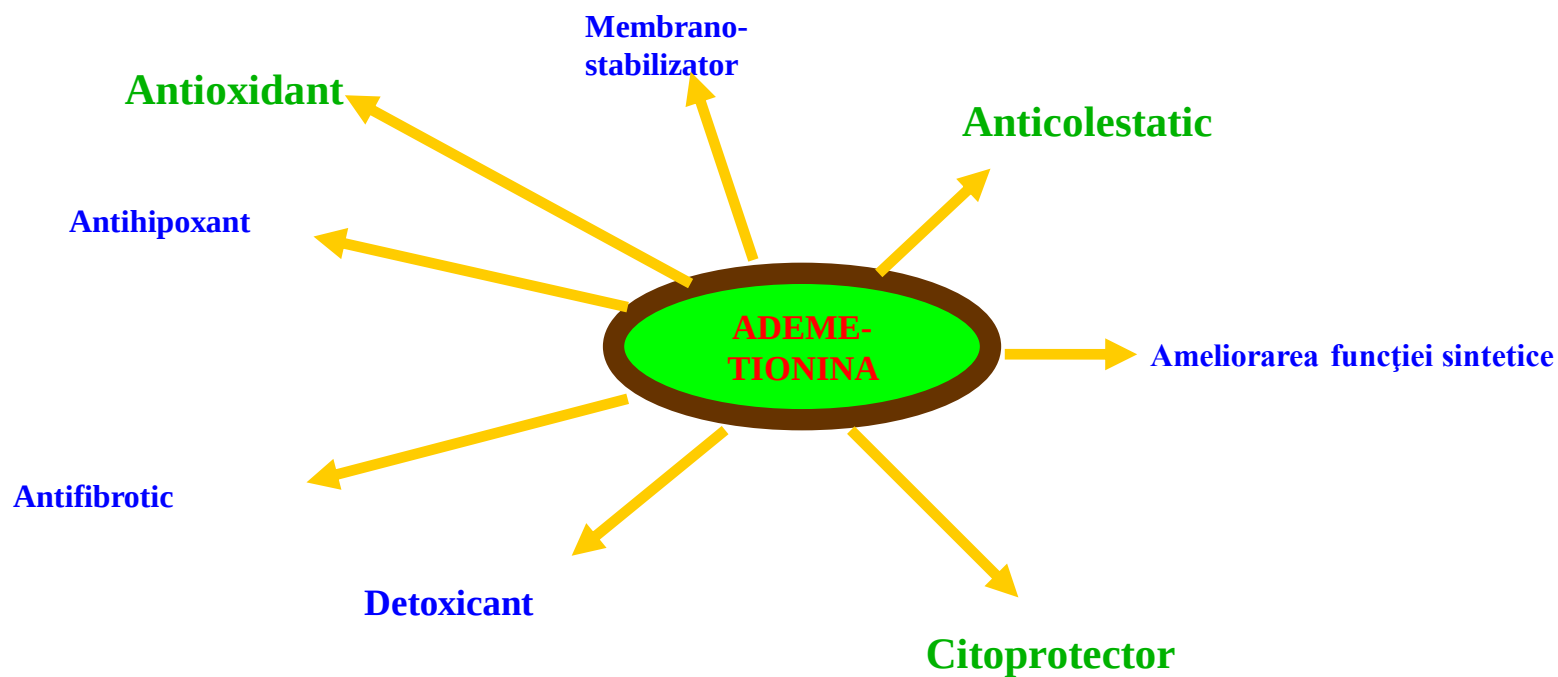
- Ademetionina se sintetizează în ficat sub acțiunea S-adenozil-metionin-sintetazei și metionin-adenozil-transferazei și joacă un rol important în procesele metabolice, fiind implicată în trei căi principale: transmetilare, transulfatare și aminopropilare.
- Activitatea ademetioninei în aceste cazuri este determinată de sarcina pozitivă la atomul de sulf din care cauză ușor se rup legăturile dintre carbon și sulf



Căile de metabolizare a ademetioninei (heptral)



Farmacodinamia ademetoninei



Indicațiile ademetioninei



- **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.).
- **hepatitele virale cronice**, inclusiv asociate cu sindromul de colestază
- **boala alcoolică a ficatului** (BAF),
- **hepatitele toxice și medicamentoase**,
- **maladiile autoimune ale ficatului cu sindromul de colestază** (ciroza biliară primară, colangita sclerozantă și autoimună primară, colangita sclerozantă după transplantarea ficatului etc.)
- **steatohepatita non-alcoolică** (SHNA).
- stările patologice care preced dezvoltarea diferitor afecțiuni hepatice, dar, de regulă, nu sunt diagnosticate la timp: steatoza hepatică sau infiltrarea lipidică a ficatului, factor patogenetic incipient în sindromul metabolic, steatoza hepatică non-alcoolică, boala alcoolică a ficatului, diabetul zaharat etc.
- **sindromul de colestază la gravide**



Utilizarea clinică

Avantaje:

- Efectul antidepresiv (benefic în BAF, tratamentul antiviral)
- Prezența ofrmei parenterale
- Efect antifibrotic indirect
- Utilizarea în sindromul colestazei intrahepatice la gravide.

Dezavantaje:

- Studii clinice randomizate unice (gradul de dovezi C, preponderent în BAF)
- Biodisponibilitatea mică la administrarea enterală (preferată cea parenterală)
- Instabilitatea chimică cu degradarea preparatului la păstrare
- Cu precauție în practica pediatrică (absența studiilor)
- Evitarea asocierii cu alte antidepresive

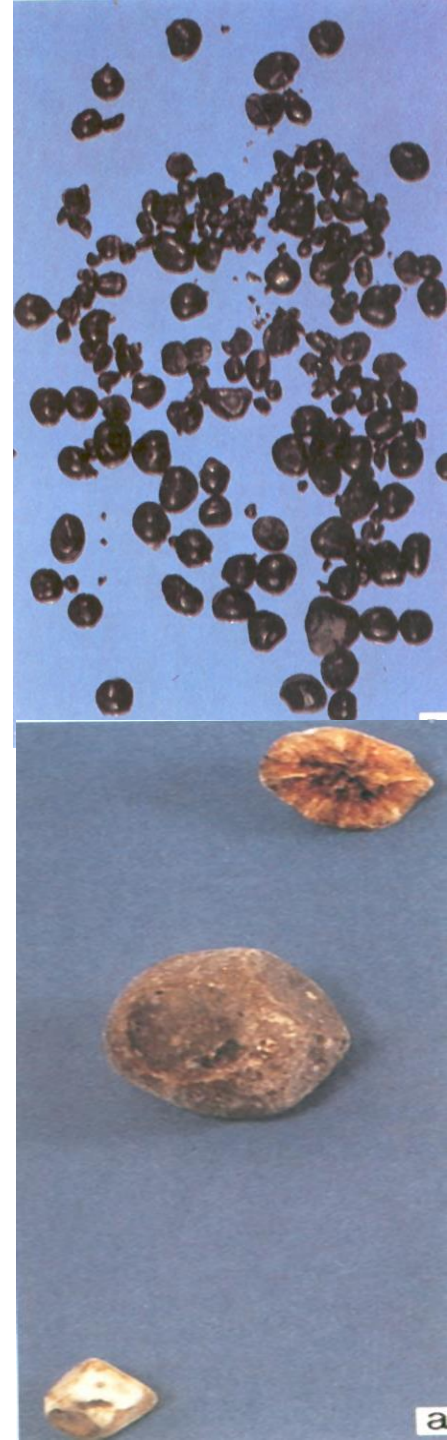
Regimul de dozare

- I/v câte 800 mg timp de 14 zile, apoi câte 800 mg de 2 ori/zi timp de la 2-4 săptămâni

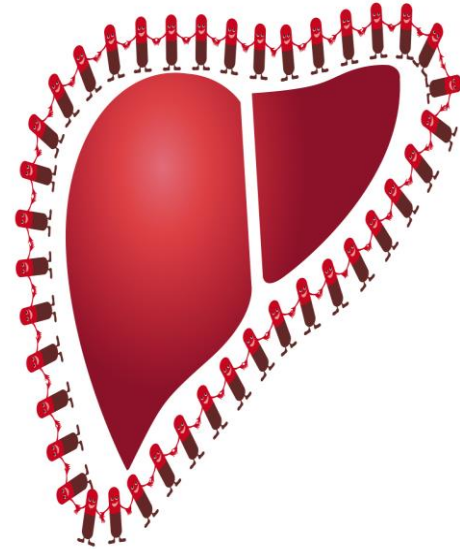
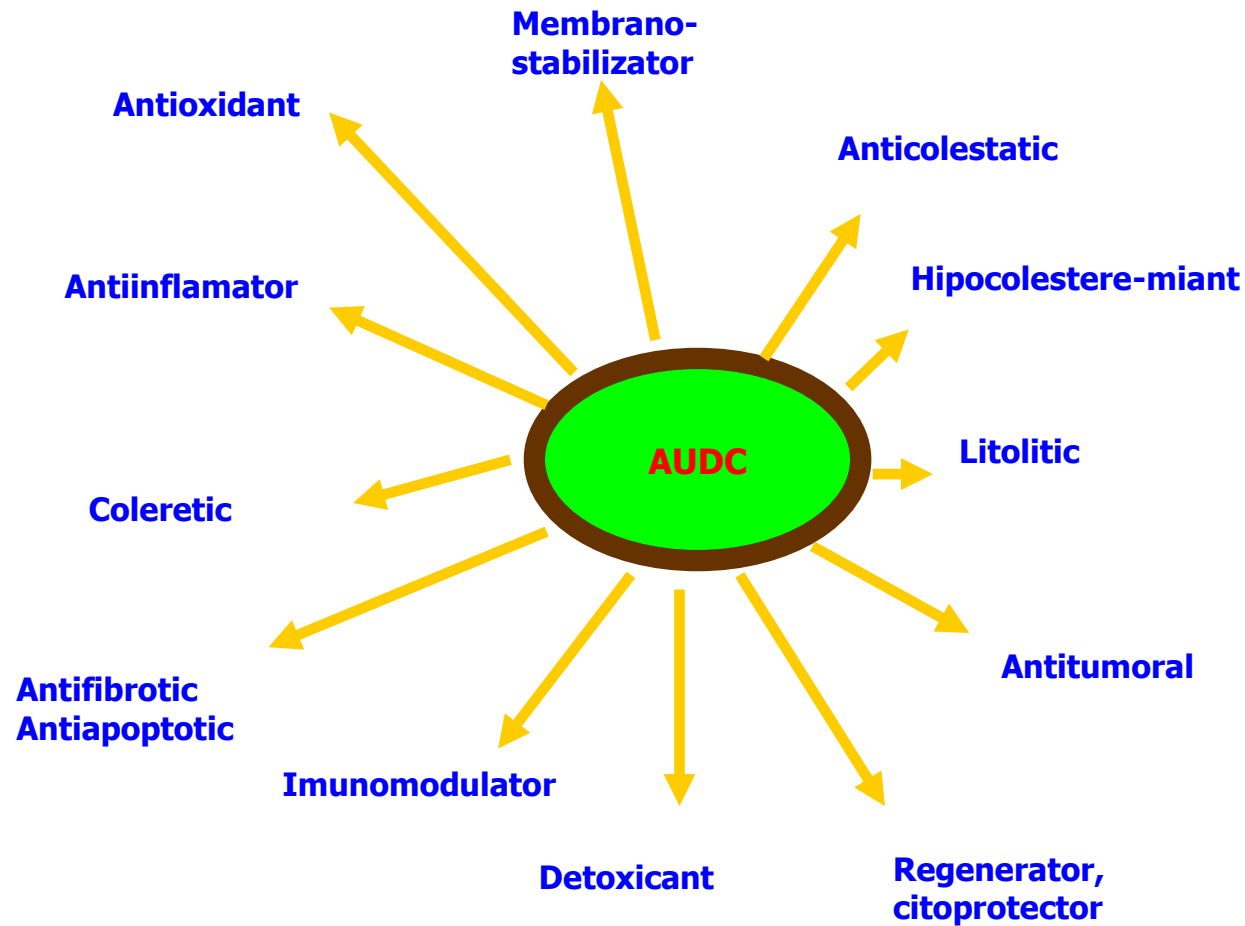


Acidul ursodezoxicolic

- Acidul ursodezoxicolic (AUDC) reprezintă un acid biliar terțiar fiziologic care se sintetizează în ficat din acidul 7-chetolitocolic, produs de bacterii prin oxidarea acidului chenodezoxicolic (ACDC).
- AUDC este mai hidrofil în comparație cu alți acizi care conțin grupe hidroxil în pozițiile 3,7 și 12 alfa din care cauză este mai puțin toxic
- Eficacitatea terapeutică a AUDC în afecțiunile hepatice și biliare depinde de concentrația acestuia în sistemul enterohepatic.
- Preparatul se caracterizează printr-un curenț hepatic rapid (50-75% se supune primului pasaj hepatic) ce determină un nivel mic în sânge, deși se absoarbe bine în tubul digestiv.
- În ficat are loc conjugarea AUDC cu glicina, taurina, N-acetilglucozamina, acidul glucuronic și sulfat care se elimină în bilă și apoi în intestin unde se metabolizează cu ajutorul bacteriilor



Farmacodinamia acidului ursodezoxicolic



Farmacodinamia AUDC

Efectul litolitic

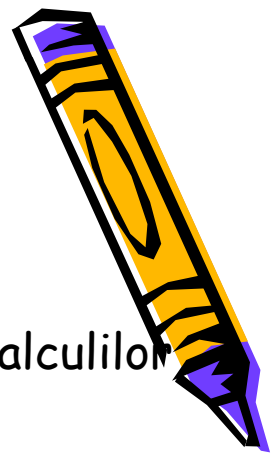
- diminuarea litogenității bilei datorită formării cristalelor solubile cu moleculele colesterolului cu preîntâmpinarea formării și dizolvarea calculilor colesterolici

Efectul coleretic:

- creșterea secreției coleretice de hidrocarbonat ce amplifică eliminarea acizilor biliari hidrofobi în intestin;
- concurența pentru captarea de receptori din intestin a acizilor biliari hidrofobi toxici;
- stimularea exocitozei în hepatocite prin activarea alfa-proteinkinazei Ca-dependente ce contribuie la micșorarea concentrației acizilor biliari hidrofobi

Efectul antiolestatic:

- inhibarea secreției acizilor biliari toxici în bilă datorită captării concurente de receptori din intestin;
- stimularea exocitozei în hepatocite prin activarea alfa-proteinchinazei Ca-dependente ce contribuie la micșorarea concentrației acizilor biliari hidrofobi



Farmacodinamia AUDC

Efectul imunomodulator:

- micșorarea expresiei moleculelor HLA-1-clasei pe hepatocite și HLA-2-clasei pe colangiocite ce reduce autoimunitatea lor;
- diminuarea producerii citochinelor proinflamatorii (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa, gama-interferonului);
- reducerea sintezei IgM (mai puțin IgG și IgA); inhibarea expresiei antigenelor de histocompatibilitate pe hepatocite și colangiocite cu preîntâmpinarea activării limfocitelor-T citotoxice;
- micșorarea producerii anticorpilor și reacțiilor imunopatologice

Efectul antiinflamator:

- diminuarea nivelului majorat al eozinofilelor și conținutului prostaglandinei E2 în sânge la pacienții cu ciroză biliară primară;
- micșorarea activității fosfolipazei A2 în sânge la bolnavii cu ciroză biliară primară; reducerea producerii citochinelor proinflamatorii (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa, gama-interferonului);
- inhibarea eliberării mediatorilor inflamației din mastocite în maladiile inflamatoare ale intestinului



Farmacodinamia AUDC

Efectul antitoxic:

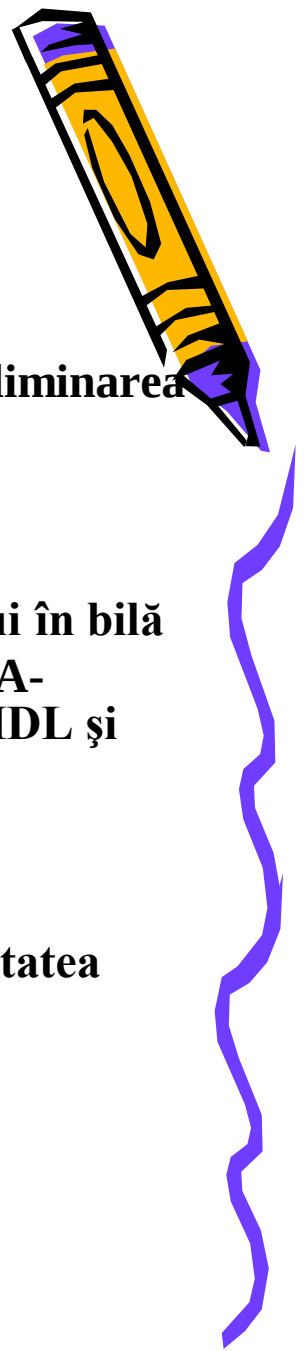
- inducția CYP 3A4 în ficat; inhibarea apoptozei astrocitelor induse de hiperbilirubinemie;
- mobilizarea sistemelor transportoare a neuronilor SNC, responsabile de eliminarea acizilor biliari toxici; acțiunea neuroprotectoare

Efectul hipocolesteremiant:

- micșorarea absorbției colesterolului din intestin;
- inhibarea sintezei colesterolului în ficat; diminuarea excreției colesterolului în bilă
- inhibă moderat producerea colesterolului de ficat prin blocarea HMG-KoA-reductazei cu diminuarea nivelului colesterolului și normalizarea celui a HDL și LDL

Efectul antiapoptotic:

- micșorarea concentrației Ca^{2+} în celule;
- preîntâmpinarea ieșirii citocromului C din mitocondrii ce blochează activitatea capsazelor și apoptoza colangiocitelor;
- inhibarea apoptozei hepatocitelor în maladiile colestatice a ficatului;
- acțiune antiapoptotică la nivelul SNC;
- stimularea apoptozei mucoasei intestinului gros



Farmacodinamia AUDC

Efectul antioxidant:

- diminuarea peroxidării lipidelor; activarea enzimelor de reducere a glutationului
- intensificarea activității sistemului antioxidant

Efectul antitumoral:

- preîntâmpinarea mutațiilor celulare Ras specifice pentru cancerul rectal;
- blocarea activării celulelor Ras atipice; i
- nhibarea expresiei COX-2 pe celulelele canceroase;
- stimularea apoptozei mucoasei intestinului gros

Efectul antifibrotic al AUDC a fost demonstrat histologic în condiții experimentale și clinice care era dependent de doză, fiind mai manifest la doze de 20 și 30 mg/kg/zi

Efectul citoprotector

- infiltrarea, datorită grupei hidrofile 7-beta-hidroxil, în stratul fosfolipidic al membranei celulare a hepatocitelor și colangiocitelor cu stabilizarea ei și creșterea rezistenței la factorii agresivi

Efectul regenerativ

- stimularea mitozei hepatocitelor și regenerării ficatului după rezecție la animalele experimentale, inhibarea proliferării celulelor hepatomei la om



Utilizarea clinică

- **Maladiile colestatice ale ficatului:** litiaza biliară, colangita sclerozantă primară, ciroza biliară primară, sindromul overlap (asocierea a 2 afecțiuni autoimune sau a unei autoimune cu alta virală), precum și un șir de maladii colestatice rare (atrezia biliară, sindromul Alajil, boala Karoli, colestaza intrahepatică recidivantă benignă, colestaza intrahepatică familială progresivă, colangiopatia asociată SIDA, colestaza din nutriția parenterală), colestaza indusă de medicamente (anticoncepționale orale, danazol, unele antibiotice, anabolizante steroidiene, carotina, clorpromazina, isofluran etc.) și colestaza intrahepatică la gravide.
- **Steatoza hepatică și steatohepatita non-alcoolică.**
- **Boala alcoolică a ficatului (steatoza, hepatita și ciroza).**
- **Hepatitele virale cronice.**
- **Afecțiunile hepatice toxice și medicamentatoase.**
- **Colecistite, colesterinoza vezicii biliare.**
- **Mucoviscidoza, celiachia.**
- **După transplant de organe (ficat, cord, măduvă etc.).**
- **Boala de reflux (esofagita de reflux, reflux duodeno-gastral).**
- **Afecțiuni ale pancreasului (pancreatita biliară, pancreatita cronică etc.).**
- **Maladiile inflamatoare ale intestinului (boala Krohn, colita ulcerasă nespecifică).**
- **Sindromul Jilber**

Eficacitatea clinică

Efectele precoce (2-3 săptămâni):

- ↓ colestazei (↓ FA, GGTP, bilirubinei și trigliceridelor, pruritului cutanat);
- ↓ citolizei (↓ AsAT, AlAT, necrozelor după citologie);
- ↓ inflamației mezemchimale (↓ γ -globulinei, proteinei C reactive, inflamației după citologie);
- ↓ fibrozei (↓ markerilor fibrozei, diminuarea trecerii în faza ulterioară histologică a fibrozei).

Efectele tardive:

- Reducerea progresiei maladiei;
- Creșterea marcată a duratei vieții;
- Ameliorarea subiectivă a stării;
- Ameliorarea calității vieții

Avantaje:

- ↓ sindromul de colestază și citoliză;
- Manifestă efect antiapoptotic și imunomodulator direct, antifibrotic indirect;
- Unicul preparat cu eficacitate dovedită în maladiile colestatice ale ficatului (gradul de dovezi A și B);
- Poate fi utilizat la copii (până la 3 ani sub formă de suspensie);
- Poate fi utilizat la gravide (trimestrul 2 și 3) cu colestază intrahepatică și alte maladii hepatice;
- Reacțiile adverse practic absente
- Confirmat prin medicina bazată pe dovezi (gradul A și B).

Dezavantaje:

- Absența formei paranterale
- Efect laxativ

Utilizarea clinică



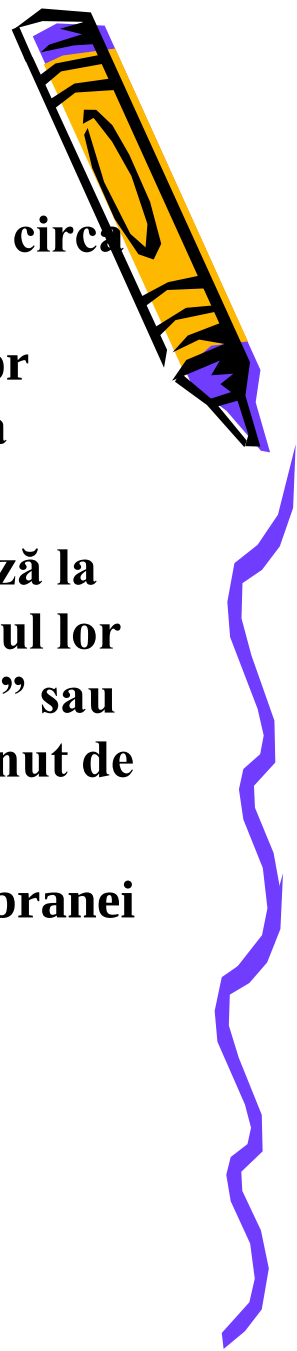
- Regimul de dozare cuprinde doze de la 10 la 40 mg/kg (în dependență de patologie).
- Doza nictemirală se administrează în 3 prize sau poate fi administrată seara înainte de somn.

Durata tratamentului este lungă:

- Ciroza biliară primară - 13-15 mg/kg permanent;
- Ciroza sclerozantă primară - 15-25 mg/kg permanent;
- BAF - 13-15 mg/kg 6 luni;
- SHNA - 13-15 mg/kg 12 luni și mai mult;
- Hepatite virale - 10 mg/kg 6-12 luni și mai mult (cu tratament antiviral);
- Mucoviscidoză - 20-40 mg/kg permanent



Preparatele fosfolipidelor esențiale



- **Hepatoprotectoarele în baza fosfolipidelor esențiale (FE) constituie circa 16% din preparatele hepatoprotectoare utilizate în hepatologie. Fosfolipidele sunt componentul structural principal al membranelor celulare ce joacă un rol important în integritatea și funcționalitatea celulelor și organelor intracelulare**
- **Fosfolipidele prezintă compuși endogeni sinteza cărora se dereglează la afectarea membranelor din care cauză pentru a suplinimenta deficitul lor este necesar aportul exogen prin așa numitele „fosfolipide esențiale” sau substanța EPL. Substanțele EPL sunt obținute din soie cu un conținut de 72-76% și 92-96% fosfatidilcolina (FC).**
- **Fosfatidilcolina constituie 50-70% din componentul lipidic al membranei citonlasmatice a hepatocitelor.**

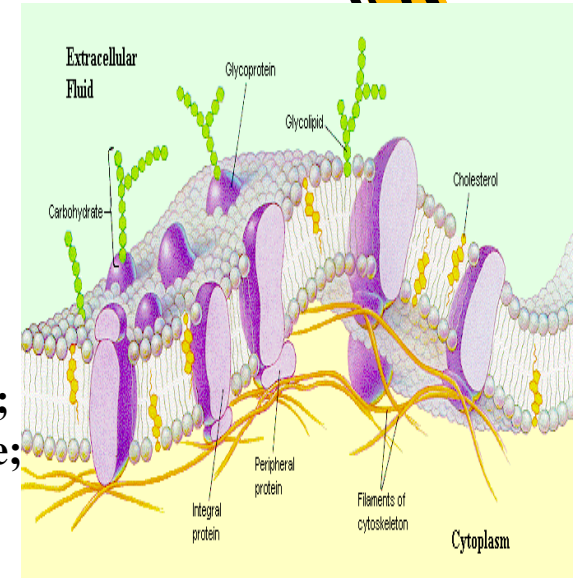




Farmacodinamia fosfolipidelor esențiale

Efectul hepatoprotector:

- creșterea activității, plasticității și fluidității membranelor;
- restabilirea integrității membranelor hepatocitelor;
- efect de substituție cu remodelarea structurii membranelor;
- normalizarea potențialului metabolic;
- activarea enzimelor membranare fosfolipid-dependente;
- majorarea capacității detoxicante;
- metabolismul lipidelor în proceul de sinteză a lipoproteinelor în ficat;
- formarea complexelor lipoproteice ce transportă colesterolul în sânge;
- normalizarea proceselor metabolice (proteic, glucidic, lipidic);
- stabilizarea proprietăților fizico-chimice ale bilei;
- acțiune antifibrotică;
- preîntâmpinarea transformării celulelor Ito în fibroblaști;
- majorarea activității collagenazei; diminuarea formării F2-izoprostanelor, markerii POL;
- ↓ sintezei citokinelor proinflamatorii; creșterea sensibilității la stimulii hormonal și



Utilizarea clinică

Preparatele ce conțin FE sunt prescrise în:

- hepatitele virale (acute și cronice);
- hepatitele toxice;
- hepatitele medicamentoase;
- boala alcoolică a ficatului (steatoza hepatică, hepatita alcoolică, ciroza hepatică);
- boala non-alcoolică a ficatului (steatoza, steatohepatita, ciroza hepatică);
- hepatitele cronice din maladiile somatice;
- insuficiența hepatică; precoma și coma hepatică,
- perioada pre- și postoperatorie, inclusiv în intervențiile pe sistemul hepato-biliar;
- hiperlipoproteinemie; hipertrigliceridemie; hipercolesterolemie



Utilizarea clinică

Avantaje:

- ↓ sindromului de citoliză;
- Efect antifibrotic indirect.

Dezavantaje:

- Nu influențează veriga patogenetică a maladiilor hepatice – inflamația;
- Absența dovezilor că FE exogene se infiltrează în membrana hepatocitelor;
- Absența publicațiilor despre eficacitatea clinică (grdau de dovezi – D - părerea experților);
- Biodisponibilitatea mică la administrarea enterală (în componența chilomicronilor cu limfa ajung în țesutul adipos unde se metabolizează);
- La administrarea parenterală se pot transporta în alte organe și țesuturi fără să ajungă în ficat

Regimul de dozare

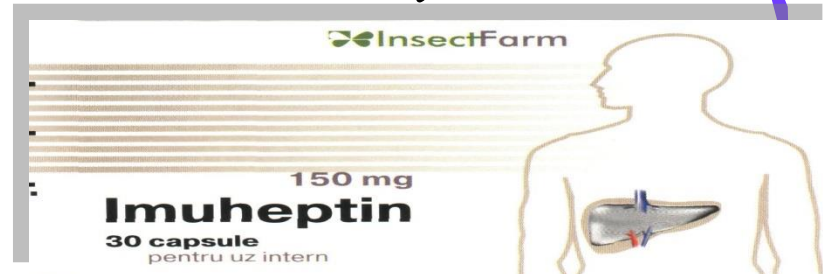
- parenteral 10-20 ml timp de 10 zile, apoi câte 2 capsule de 3 ori/zi minim 3 luni



Preparatele entomologice

efectul hepatoprotector al preparatelor entomologice, posibil este complex și determinat de:

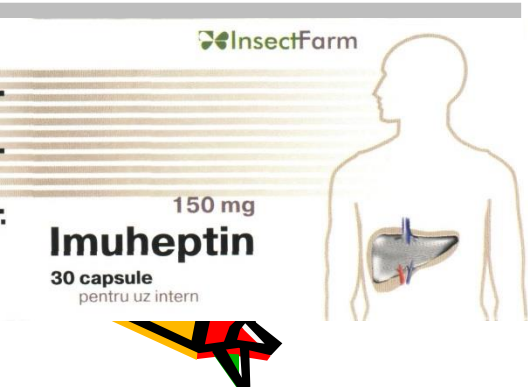
- aportul de substanțe cu rol de substituție și sinteză (lipide, proteine, aminoacizi, enzime, antioxidanți),
- aportul de precursori ai substratelor endogene (aminoacizi, lipide, antioxidanți) și surse energetice (lipide, proteine, glucide),
- de acțiunea imunotropă, îndeosebi la imupurin și imuheptin.
- de antioxidanții hidrosolubili, substratele structurale și energetice, necesare pentru anihilarea stresului oxidativ și deficitului energetic,
- proprietățile imunomodulatoare prin influențarea asupra limfocitelor T și subpopulațiilor lor cu corecția deficiențelor imunității celulare și suprimarea reactivității majorate a celei umorale.
- efectul antiviral indirect (modularea sistemului imun)



Acțiunea hepatoprotectoare a preparatelor entomologice



- modificarea activității izoenzimelor citocromului P-450 și proceselor de conjugare;
- aportului de substraturi structurale, energetice și plastice;
- intensificării proceselor sintetice și reparative;
- diminuării inflamației;
- menținerii raportului echilibrului pro- și antioxidant;
- corecției dereglărilor imunității celulare și umorale;

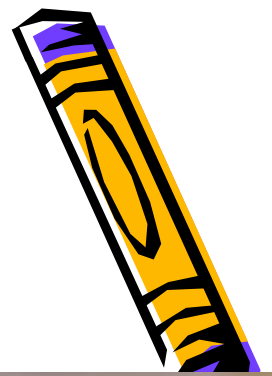


Ghicaș V. și coaut., 2009, 2010, 2012

Pânteș V., 2009, 2011,

Bacinschi N., 2013

Vă mulțumesc pentru
atenție



Rădăcinile învățaturii sunt amare, iar
roadele ei sunt dulci

ARISTOTEL