

## **Eficiența preparatului Hepatiale Forte în tratamentul tulburărilor hepatice**

**Ficatul este cel mai mare și cel mai solid organ din corp, situat strategic între sistemul digestiv și centrul sistemului circulator. Este bine vascularizat, venele hepatice colectează sangele din cavitatea abdominală iar arterele din trunchiul aortic îl iriga. Ficatul este centrul metabolismului.**

### **Funcțiile ficatului**

Sinteza, detoxifierea, biotransformarea, hematopoeza, acumularea și secreția mai multor compuși chimici și substanțe au loc aici. Formarea anticorpilor are loc aici, ficatul jucând un rol important în echilibrul apă – electroliti, termoreglare și circulație.

Multe dintre aceste funcții și reglări au loc doar în ficat. Acesta constituie, în calitate de organ, în jurul valorii de 3,4% din masa corporală a câinelui adult, la căteii tineri acest procent este mai mare.

Elementul de bază din constituția ficatului este celula hepatică – hepatocitul. Cea mai importantă componentă a hepatocitului este membrana celulară care conține receptori pentru hormoni, proteine plasmatică și glicoproteine. Pe suprafața membranei hepatocitului se găsesc antigeni specifici numai ficatului, lipoproteine ce reacționează la distrugerile imunologice în cazul hepatopatiilor cronice la oameni.

### **Patogeneza și simptomatologie**

Ficatul este un organ care se adaptează foarte ușor, are rezerva de funcționare de 65 % dar și capacitate de regenerare. Așadar, apariția simptomelor specifice unei hepatopatii indică caderi hepatice grave. Ficatul influențează funcționarea celorlalte organe din corp și invers, iar de cele mai multe ori în cazul unor boli hepatice (diverse) acestea nu sunt legate direct de ficat ca organ în sine.

Simptomele în cazul unor probleme ale sistemului digestiv sunt foarte importante – inapetență, vomă, diaree, constipație și scădere în greutate. În cazul problemelor hepatice legate de sinteza proteinelor, la cele menționate mai sus se adaugă deficiențe de coagulare, predispoziție la hemoragie, tulburări ale hematopoezei și anemie. Icterusul este cel mai important simptom în hepatopatii. Foarte rar poliuria/polidipsia și tulburările neurologice sunt considerate hepatogene.

Simptomatologia bolilor hepatice este foarte abundentă, dar nu sunt tipice sau distincte.

Hepatopatiile pot progresa asimptomatic. De cele mai multe ori diagnosticarea unei boli hepatice este întâmplătoare, de exemplu la efectuarea analizelor generale ce preced anestezia.

În contextul de mai sus agenții care provoacă probleme hepatice sunt inflamatori sau non inflamatori. Primii sunt virusii, cei specifici ficatului (adenovirus I), bacteriile, rickettsii, fungii, protozoarele, parazitii. Agenții non – infectioși sunt corelați cu tulburările metabolice (pancreatita, IBD), autoimunizare (anemia hemolitică), probleme cardiace (cardiomiopatie), intoxicații (cupru, zinc), medicație (fenobarbital, ketoconazol) substanțe biologice (alfatoxine).

Patogeneza degenerării hepatocitelor, duce la moartea acestora și necrozarea țesutului. Una indică cauzele primare și secundare printre care ischemia și anoxia țesuturilor, influențează activitatea radicalilor liberi, apar leziuni oxidative.

Lipsa elementelor intracelulare esențiale, producția intracelulară de toxine. Ultimele două mecanisme sunt foarte importante deoarece pot conduce la dezintegrarea hepatocitelor și la tulburări biochimice și imunologice. Celulele pierd enzime, coenzime și electroliti. Distrugerea membranei celulare permite accesul ionilor de calciu și altor electroliti care pot conduce la modificări celulare ireversibile și la moartea celulei. Încercările de regenerare a țesutului hepatic sunt bazate pe folosirea fosfolipidelor ca și componentă principală a membranei celulare.

Degradarea fosfolipidelor este un efect al majoritatii hepatotoxinelor si a mecanismelor ce distrug ficatul. Trauma membranei celulare a hepatocitului este cauzata de tulburarile de activare a fosfolipazei A si C, fiind dependente de ionii de calciu. Enzimele sunt esentiale pentru transmitatori folosind fosfatidilinositol, un mecanism important pentru semnalizarea intercelulara.

Fosfatidilcolina polinesaturata a fost primul fosfolipid folosit in teste la oamenii care sufereau de hepatita cronica si hepatonecroza alcoolica. Myo – inositolul – este principala componenta a fosfatidilcolinei si este identificata in grupul vitaminelor B, fiind o lipoproteina si un constituent lipotropic al membranei celulare. Acesta moduleaza activitatea enzimelor din membrana celulara de exemplu: Na/K ATP-aza si actioneaza ca mediator in semnalizarea intracelulara, prin influentaarea proteinkinazei C. Intervine in fosforilarea intracelulara a proteinelor si a calciului. Producerea de fosfatidilcolina este mai redusa in cazul bolilor hepatice.

Fosfolipidele sunt esteri ai acidului colinofosforic si a acizilor grasi nesaturati (linoleic, linolenic , oleic). Sunt formate in reticulul citoplasmatic al hepatocitului astfel ajutand la refacerea celulelor si tesuturilor afectate.

Datorita actiunii acestora, receptorii membranari si sistemul enzimatic membranar isi imbunatatesc activitatea. Fosfolipidele sunt benefice si pentru diferentierea si proliferarea hepatocitelor.

### **Materiale si metode de testare**

In perioada de testare au fost testate preparatele Hepatiale Forte si Hepatiale Forte Large Breed( rasa Mare), cu un continut de 150, respectiv 275 mg de fosfolipide din soia (fosfatidilcolina) si 150, respectiv 275 mg de ornitina sub forma de ornitina –L-aspartat –L. Medicamentul a fost administrat o data pe zi in doza de 1 cp/15 kg (1cp / 25 kg Hepatiale Forte Large Breed) unui lot de 22 de caini de varsta, rasa si sex diferit. Animalele au fost incluse in test deoarece au prezentat o activitate ridicata a enzimelor hepatice. Opt animale au fost calificate pentru test datorita activitatii ridicate a enzimelor hepatice detectate în examenele geriatric si in examinarile generale ce preced anestezia generala. Hepatiale forte a fost administrat ca hepatoprotector la 9 caini deoarece acestia au fost supusi la tratamente pe termen lung cu glicorticosteroizi (3 cazuri de anemie imunohemolitica urmata de anaplasmoza), tratamente cu glicocosteroizi si antibiotic (2 cazuri de dermatita profunda idiopatica) antibiotic si medicamente antiparazitare (4 cazuri de raie). Insuficienta hepatica a fost depistata la 5 caini, inflamatorie la 4 caini si un caz de insuficienta hepatica colestatica. Medicamentul a fost administrat tuturor animalelor timp de doua luni. Cazurile de insuficienta hepatica au fost diagnosticate, nu numai pe activitatea enzimelor hepatice și a examinărilor clinice. Ele au fost confirmate prin alte metode, care nu fac obiectul acestui studiu. Analizele de sange (numararea celulelor rosii, albe, valoarea hematocritului, cantitatea de hemoglobina , numarul de trombocite ) si analizele biochimice (ALT ,AST , ALP,nivelul total de proteina, nivelul de bilirubina si nivelul ureei). Testele au fost efectuate la toate animalele in ziua 0 , in ziua 30 si in ziua 60 a testului. Înainte de examinare 17 animalele nu au avut simptome de boală hepatică. Pacienții care suferă de insuficiență hepatică au avut tulburari ale sistemului digestive -lipsa de apetit, voma, diaree și simptome generale de anemie, un caine a fost diagnosticat cu icter. Hepatiale Forte a fost administrat acestor animale după ameliorare clinica.

### **Rezultate**

La 17 caini nu s-au semnalat efecte secundare nici la inceputul administrarii, nici dupa administrare. Animale cu insuficiență hepatică au fost tratate cu mai multe medicamente, iar starea clinica s-a îmbunătățit.

In timpul și după administrarea hepatiale Forte, nici simptome de reaparitie a bolii, nici alte semne clinice nu au fost observate. Pe toata perioada de testare animalele au avut apa la discretie , au fost hranite normal si nu au fost tratate impotriva parazitilor intestinali. Au fost tratate profilactic impotriva capuselor, preparatul Hepatiale Forte a fost consumat usor de catre caini.

La prima testare nu au aparut diferente ale nivelului eritocitar, nici la valoarea hematocritului, a hemoglobinei si nici a trombocitelor pe parcursul celor 60 de zile de testare la pacientii cu activitate enzimatica ridicata si nici la cei cu insuficienta hepatica. Diferente au aparut la numaratoarea leucocitelor. Cresterea numarului de leucocite a fost observata la cainii supusi la tratament cu medicamente cu potential hepatotoxic (glicocorticosteroizi, antibiotic, substante cu efect antiparazitar) dar au fost de nivel mediu (12.2-19.2x 10<sup>9</sup> /l).

Diferente foarte mari au aparut la cainii cu boli hepatice (38.6-60.3x 10<sup>9</sup> /l) S-a observat o crestere a activitatii enzimatice la toti pacientii (ALT, AST, ALP), mai ales la cei cu simptome clinice, rezultatele fiind :ALT 732-1050 IU/L, AST 205-822 IU/L, ALP 815-2341 IU/L . La ceilalti caini, diferentele au fost de nivel mediu : ALT 93-533 IU/L, AST 56-305 IU/L, ALP 83-506 IU/L. Nivelul total de albumine si proteine au fost in limite normale la cainii care nu prezentau simptome: BC 43-84 g/l, ALB 28-49 g/l. La cei care sufereau de boli hepatice rezultatele au fost sub limita minima: BC 23-49 g/l , ALB 12-22 g/l. Nivelul de uree si bilirubina a fost in limitele fiziologice normale la cainii care nu prezentau simptome: BIL 0.3- 3.1 µmol/l, UREA 3.8- 7.11 mmol/, iar la cainii care sufereau de boli hepatice nivelul de bilirubina a crescut :BIL 3.4- 8.2 µmol/l ir nivelul ureei a scazut: UREA 1.3-3.0 mmol/l. Dupa 30 de zile de administrare Hepatiale Forte parametrii masurati la analize au avut tendinta de normalizare.

La animalele care nu prezentau simptome sa constatat scaderea numarului de leucocite 8.5-19.2x 10<sup>9</sup> /l, iar la cele care sufereau de boli hepatice: 20.3- 43.5x 10<sup>9</sup> /l. Activitatea enzimelor hepatice a scazut la ambele category de animale testate astfel : ALT: 46- 257 IU/L si 301-602 IU/L; AST: 28- 100 IU/L si 93- 405 IU/ L ; ALP: 83- 260 IU/L si 515- 1003 IU/L. Nivelul de proteine si albumine a ramas in limitele normale la cainii care nu prezentau simptome: BC 55- 73 g/l, ALB 29- 41 g/l si au crescut la cei care sufereau de boli hepatice : BC 31- 55 g/l, ALB 18- 32 g/l.

Grupa cainilor care sufereau de boli hepatice a scazut nivelul de bilirubina BIL 3.0- 5.4 µmol/l si a crescut cel al ureei : UREA 1.5- 3.6 mmol /l.La grupul de caini care nu prezentau simptome nivelul de bilirubina si uree a ramas in limite normale: BIL 0.4- 2.8 µmol/l and UREA 4.0- 6.9 mmol/l. Dupa 60 de zile de administrare Hepatiale Forte sa constatat o stabilizare mare a parametrilor masurati. La grupul cainilor ce nu prezentau simptome valorile au fost urmatoarele: numarul de leucocite 8.7- 14.3x 10<sup>9</sup> /l, activitatea enzimatica ALT 33- 163 IU/L, AST 20- 41 IU/L, ALP 88- 201 IU/L. Nivelul de proteine : BC 56- 75 g/l, albumin: ALB 33- 42 g/l, bilirubina : BIL 0.4- 2.1 µmol/l si ureea :UREEA 4.2- 7.5 mmol/l , aceste valori fiind situate in limitele normale .

La grupul cainilor care sufereau de boli hepatice rezultatele au fost :numarul de leucocite: 11.3- 28.3x 10<sup>9</sup> /l, activitatea enzimatica : ALT 93- 350 IU/L, AST 40- 200 IU/L, ALP 202- 750 IU/L. Nivelul total de albumina , protein si uree : BC 44- 69 g/l, ALB 21- 40 g/l, UREA 2.8- 4.2 mmol/l. Sa observant o continua scadere a nivelului de bilirubina 2.8- 4.0 µmol/l.

## **Discuție**

Unul dintre scopuri, a fost folosirea ca un auxiliar în tratamentul bolilor de ficat, în special cronice, medicamente care conțin fosfolipidele, care provin din semințe de soia sau icre de somon. Fosfolipidele sunt componenta de baza a membranelor celulare a tuturor celulelor vii -ele formează matricea semilichida, cu proteinele și lipidele încorporate. Fosfatidilcolina, constituie aproximativ 40% din toate fosfolipidele din membrana celulara, este una dintre cele mai importante componente oferind o fluiditate corectă și proprietatile biofizice ale acestei structuri celulare, astfel ea are o semnificație fundamentală pentru funcția de celulă buna.

Este, de asemenea, un element important al lipoproteinei din sânge și bilă. Acesta ia parte la buna functionare a sistemului digestiv si plamanilor, deoarece aceasta contribuie la pelicula protectoare funcțional.

În practica medicinei clinice la om deosebit de utile sunt medicamentele care conțin fracțiuni de fosfatidilcolina, care sunt abundente în acizi grași polinesaturați. Ele sunt caracterizate de 90 % din biodisponibilitate acizi grași esențiali sunt în plus, utilizate pentru a produce unele e anti-inflamatoare. Indicațiile principale pentru utilizarea lor la om sunt toate tipurile de leziuni hepatice, acestea acționează, de asemenea, benefic în cazurile de litiază biliară și tulburări funcționale ale tractului biliar.

Fosfolipidele au activitate benefica în tratarea bolilor cronice hepatice de etiologie diferita, inclusiv daunele provocate de alcool, droguri, toxine. Ele sunt folosite ca un mijloc auxiliar în tratamentul icterului infecțios și în terapia cu interferon pentru ficat (6, 7, 13).

Cercetarea cu privire la modalitățile de aplicare a fosfolipidelor în medicină a fost realizată începând cu anii 1980. Animalele, precum sobolani caini sau cimpanzeii, servesc drept modele pentru hepatita cronică activă la om. De asemenea, activitatea hepatoprotectoare și modularea de fosfolipide la pacienții având , ciroză hepatică alcoolică a fost studiată.

Tarashi și co-autorii au găsit o creștere a toleranței membranei de etanol ca urmare a aplicării fosfolipide la șobolan (12). Waring și co-autori au confirmat faptul că modificările de adaptare în structura de fosfolipide duce la schimbări structurale, care au ca rezultat creșterea rezistenței membranele mitocondriale la daunele induse de alcool (14). Fosfolipidele protejeaza hepatocitele și membranele mitocondriale prin creșterea "fluidității", proliferarea celulelor și încorporarea de enzime ce sintetizeaza droguri în reticulul citoplasmatic (8).

Aceasta poate explica normalizarea parametrilor biochimici la câini tratați pentru o lungă perioadă de timp cu glicocorticosteroizi, antibiotice și medicamente antiparazitare, după utilizare a Hepatiale Forte care conține fosfolipide. Cererea de fosfolipide în tulburări hepatice care apar în timpul nutriție parenterală totală a fost de asemenea studiat. Este un fapt bine-cunoscut, că nutriția parenterală totală provoacă daune hepatocitelor și crește activitatea i enzimelor hepatice. În grupul studiat la experiment au fost administrate fosfolipidele în doză de 50 mg intravenos la fiecare 6 ore, timp de două săptămâni. Grupului de control nu i-au fost administrate hepatoprotectoare.

O creștere semnificativă statistică a: ALT, AST, GGT activitatea în grupul de control a fost observată în 7-a zi, precum și în ziua a 14-a experimentului. La pacienții care au luat fosfolipidele statistic creșterea nesemnificativă a activității ALT după 14 de zile de utilizare de fosfolipide a fost observată, fără o creștere în activitatea GGT și ALP (9).

Efectul hepatoprotector al fosfolipidelor este , de asemenea, confirmat de acest lucru, autorul a efectuat propriul studiu de declin al activității enzimelor hepatice în intervalul normal sau, la pacienții care suferă de boli de ficat, și o tendință constantă de scădere în activitatea lor (Tab. 1, 2, 3).

Alți cercetatori au confirmat, de asemenea, acest efect benefic al fosfolipidelor, acordând atenție nu numai impactului favorabil asupra ficatului. Ci și asupra influenței lor pozitive asupra vaselor de sânge în arteroscleroza, boala cardiaca ischemica, infarct cardiac, unele tulburari ale sistemului digestive și este subliniata contribuției lor la structura tuturor membranelor celulare a corpului (6, 11).

Potrivit ultimelor rapoarte, studii in vitro și în experimente pe animale, efectele lor au fost confirmate: antioxidante, anti-inflamator, , regenerare, reparatorie și de protecție pentru membranele celulare, precum și influența asupra receptorilor intercelulari de semnalizare și reglare a metabolismului grăsimii, ca răspuns la activitatea dăunătoare a toxinelor și a drogurilor.

Normalizarea parametrilor biochimici în experimentul realizat sprijină, de asemenea, aceste studii. Cei mai mulți dintre cercetatorii nu a observat nicio reacție adverse după administrarea de fosfolipide (4, 7, 9). Uneori, tulburări ușoare ale sistemului digestiv sunt menționate. În autor a efectuat studii proprii asupra efectelor secundare ale utilizării de Hepatiale Forte la câini.

Pe baza studiilor efectuate sa demonstrate eficacitatea medicamentului Hepatiale Forte și beneficiile pe care le aduce continutul sau de ornitina și fosfolipide în tratarea pacienților cu problem hepatice. Acesta poate fi ca adjuvant sau ca hepatoprotector după terapii medicamentoase de lunga durata.

Tab 1. Numărul de celule albe din sânge și parametrii biochimici ai sangelui la câinii (8) fără semne clinice ale enzimelor hepatice crescute.

Lp	Lkcs 10 <sup>9</sup> /l			ALT IU/L			AST IU/L			ALP IU/L			BC g/l			ALB g/l			BIL μmol/l			UREA mmol/l		
	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2
1	9,1	8,9	8,7	135	73	52	56	28	28	212	130	162	73	68	74	35	33	40	2,4	2,2	1,9	5,1	4,6	5,0
2	8,3	9,1	9,1	93	46	33	94	53	39	120	140	142	62	53	66	29	29	34	0,3	0,4	0,4	4,8	4,7	5,1
3	8,3	11,2	9,0	101	62	59	87	62	35	173	162	170	84	73	73	49	35	33	1,3	1,8	1,5	5,8	6,1	5,9
4	10,2	8,5	8,7	203	100	59	102	59	33	98	113	103	63	66	66	33	35	33	2,5	1,9	2,1	4,5	6,8	5,2
5	12,5	13,4	10,6	172	97	51	73	61	39	83	96	88	71	70	69	41	39	38	0,7	0,9	0,8	6,3	5,1	5,4
6	7,4	10,4	8,7	203	105	49	111	50	40	111	133	106	68	67	71	35	38	41	1,7	1,8	1,4	5,0	4,8	5,1
7	8,2	9,7	9,6	144	83	43	84	51	43	183	162	111	70	69	59	40	38	37	0,7	1,0	0,9	3,9	4,8	4,3
8	11,8	9,8	9,4	240	103	48	84	44	24	130	142	133	68	65	70	39	37	40	0,3	0,4	0,4	6,1	5,7	5,5

0 – prima zi a experimentului

1 – a 30-a zi a experimentului

2 – a 60-a zi a experimentului.

\* Lkcs = Leucocite

\*\* BC = Proteine totale

\*\*\* ALP = Fosfataza alcalina

Tab 2. Numărul de celule albe din sânge și parametrii biochimici ai sangelui la câinii care au primit tratament cu corticosteroizi (1-3), antibiotice și medicamente anti-parazitare (4-7), glucocorticosteroizi și antibiotice (8-9).

Lp	Lkcs 10 <sup>9</sup> /l			ALT IU/L			AST IU/L			ALP IU/L			BC g/l			ALB g/l			BIL μmol/l			UREA mmol/l		
	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2
1	19,3	12,2	11,8	433	205	163	115	55	31	483	206	134	75	70	75	34	36	36	1,8	1,1	2,0	4,8	4,0	4,2
2	17,2	15,7	10,2	350	103	52	203	100	39	506	230	155	69	66	67	38	41	40	2,3	2,1	1,8	6,0	5,8	6,1
3	27,3	19,2	14,3	220	133	94	92	43	23	200	163	155	50	55	56	28	33	36	3,1	2,8	2,7	3,8	4,0	3,9
4	22,6	18,9	11,1	415	193	42	101	74	41	135	142	144	71	69	69	43	39	38	1,7	1,5	1,8	3,8	4,2	4,2
5	19,8	13,6	9,8	533	257	106	102	65	37	98	83	96	43	55	61	29	31	33	2,0	1,8	2,2	6,1	5,9	5,9
6	16,2	11,3	11,5	153	101	72	99	50	29	311	260	201	55	58	66	38	37	41	1,2	1,3	1,2	4,8	5,1	6,2
7	14,2	12,2	12,2	203	92	34	103	40	31	205	173	150	63	65	66	29	35	37	0,9	1,1	1,1	5,6	6,1	5,8
8	17,4	15,9	10,2	181	87	43	101	40	23	301	111	135	61	60	69	33	35	41	2,1	1,8	1,3	7,11	6,9	7,5
9	15,9	13,7	10,3	305	150	53	89	51	20	405	201	150	57	59	59	34	38	42	1,8	1,7	2,0	4,6	6,2	7,0

0 – prima zi a experimentului

1 – a 30-a zi a experimentului

2 – a 60-a zi a experimentului

\* Lkcs = Leucocite

\*\* BC = Proteine totale

\*\*\* ALP = Fosfataza alcalina

Tab 3. Numărului de celule albe din sânge și parametrii biochimici ai sangelui la câinii cu afecțiuni hepatice.

Lp	Lkes 10 <sup>9</sup> /l *			ALT IU/L			AST IU/L			ALP IU/L			BC** g/l			ALB g/l			BIL μmol/l			UREA mmol/l		
	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2
1	45,6	33,3	17,2	732	405	330	205	93	40	815	515	290	49	55	69	22	32	40	2,9	3,0	2,8	1,3	2,6	2,9
2	53,3	41,0	28,3	1033	602	230	450	190	84	938	608	205	26	31	44	12	18	21	3,6	3,7	3,5	2,8	3,6	4,2
3	38,6	20,3	11,3	906	430	350	333	218	105	2011	1003	225	45	47	54	17	18	36	4,9	3,9	3,6	3,0	3,0	3,5
4	39,4	33,4	23,5	823	301	93	205	156	93	1093	812	750	31	41	50	19	26	30	6,3	4,1	3,0	2,2	3,1	4,0
5	60,3	43,5	25,8	1050	402	190	822	405	200	2341	936	202	23	33	42	12	26	30	8,2	5,4	4,0	1,3	1,5	2,8

(1-4)\*caini ce prezinta inflamatie hepatica

(5) \*caine cu sindrom colestatic

0 – prima zi a experimentului

1 – a 30-a zi a experimentului

2 – a 60-a zi a experimentului

\* Lkes = Leucocite

\*\* BC = Proteine totale

\*\*\* ALP = Fosfataza alcalina