

22. The global MDR-TB & XDR-TB response plan 2007–2008. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO/HTM/TB/2007.387).

23. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes 3., 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).

24. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.420).

25. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International standards for Tuberculosis Care (ISTC) – The Hague, 2006.

26. World Health Assembly. Tuberculosis programme. Geneva, World Health Organization, 1993 (WHA46.36).

27. World Health Organization. Tuberculosis case detection, treatment and monitoring questions and answers (2nd edition) – Geneva, 2004 – 331 p.

28. World Health Organization Regional Office Europe: The Brief Guide on TB Control for Primary Health Care Providers. Copenhagen. World Health Organization, 2004. – 54 p. (EUR/04/5049265).

29. World Health Organization: Stop TB Strategy. World Health Organization – Geneva, 2006 – 24 p. (WHO/HTM/TB/2006.360).

30. World Health Organization. The Patients' Charter for Tuberculosis Care, 2006.

30. Баронова В.С., Одинец В.С., Акинина С.А. Особенности течения туберкулеза, не распознанного при жизни больного. / Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2011 №4 ( IX съезд фтизиатров России) с.-49-50.

31. Наумов В.И., Шайхаев А.Я., Токаев К.В. / Хирургическая тактика в условиях современного течения туберкулеза легких. Русский медицинский журнал/том 6, № 17 с. 1143-1145.

32. Хоменко А.Г. Туберкулез как международная и национальная проблема. / Проблемы туберкулеза №2 1994 с. 2 – 4.

33. Хоменко А. Г. Современные представления о патогенезе туберкулеза/ Русский медицинский журнал/ том 6, № 17 с. 1126-1128.

34. Хоменко А. Г. Современные тенденции распространения туберкулеза в России/ Русский медицинский журнал/том 6, № 17 с. 1121-1125.

35. Чуканов В.И. / Основные принципы лечения больных туберкулезом. Русский медицинский журнал/ том 6, № 17 с. 1138-1142.

36. Юрасова Е.Д., Демикова О.В., Пунга В.В. Международные подходы к организации выявления туберкулеза в современных эпидемических условиях. // Туберкулез и болезни легких - 2010 - № 9. – с. 3 – 7.

### Rezumat

A fost efectuată sinteza unor programe naționale și recomandărilor organizațiilor internaționale în controlul tuberculozei cu scopul aprecierii la etapa actuală a experienței și practicii internaționale în depistarea și diagnosticarea tuberculozei. Au fost evidențiate cele mai raționale strategii în depistarea și diagnosticarea tuberculozei, care

contribuie de a menține la un nivel inferior răspândirea tuberculozei, a fost determinată corelația cu strategia internațională „Stop TB Strategy”, susținută de Organizația Mondială a Sănătății

### Summary

#### The International concept in the management of tuberculosis in contemporary epidemiological conditions

It was made an analytical review of the national guidelines and recommendations of leading international organizations in the control of tuberculosis in order to define the currently available advanced international experience and practice in detecting and diagnosing tuberculosis. The most rational strategies for the detection and diagnosis of tuberculosis, which assisted in maintaining the low tuberculosis prevalence rates, were singled out; it was determined the correlation with the international strategy “Stop Tuberculosis strategy” sponsored by the World Health Organization.

## HEPATOPROTECTOARELE ȘI HEPATOTOXICITATEA PREPARATELOR ANTITUBERCULOASE

*N. Bacinschi, V. Ghicavii*

USMF „Nicolae Testemițanu”

Catedra farmacologie și farmacologie clinică,  
Chișinău

În țările economic dezvoltate afecțiunile medicamentoase ale ficatului (AMF) ocupă un loc considerabil în structura morbidității și mortalității populației. Din milioanele de substanțe chimice cunoscute se utilizează peste 63000 dintre care 55000 ca medicamente ce prezintă pericol pentru om. Anual peste 1 mln de persoane suferă de efectele adverse ale farmacoterapiei dintre care 180000 decedează cu un prejudiciu economic de 136 mln. dolari. Frecvența AMF nu este cunoscută, dar se estimează de la 0,1 până la 13,9 la 100000 populație. Mai frecvent aceasta se determină în baza informațiilor separate deoarece nu există studii farmacoepidemiologice ample în acest aspect. Conform datelor literaturii mondiale în structura maladiilor acute și cronice ale ficatului AMF constituie de la 0,7 până la 20%. Printre cele mai frecvente medicamente hepatotoxice se menționează: paracetamolul, preparatele antituberculoase, antitumorale și antivirale, anabolizantele steroidiene, androgenii, estrogenii, statinele, anticoagulantele cumarinice, fenotiazinele, amiodarona, carbamazepina, fenitoina, acidul valproic, eritromicina, sulfamidele, co-trimo-

xazolul, nitrofurantoina, fluconazolul, ketoconazolul, metimazolul, propiltiouracilul, fluoxetina, acarboza, halotanul, orlistatul etc. [17, 18, 24].

Afecțiunile medicamentoase ale ficatului induse de preparatele antituberculoase constituie o cauză substanțială a micșorării dozelor și diminuării eficacității tratamentului, precum și o pondere importantă în morbiditatea și mortalitatea populației. Creșterea asimptomatică a activității transaminazelor este o manifestare comună a tratamentului antituberculos, iar hepatotoxicitatea ce nu a fost recunoscută la timp și/sau nu s-a suspendat tratamentul la timp poate fi fatală. Reacțiile adverse ale preparatelor antituberculoase, de rând cu diminuarea eficacității tratamentului, reduc complianța pacienților la el, iar aceasta va fi crucială pentru bolnavii cu formele active de tuberculoză pentru un tratament de durată. În aceste cazuri poate fi necesară trecerea la preparatele de linia a doua, care uneori pot da un răspuns suboptimal [2, 8, 9, 15, 16, 19, 21, 23].

La baza aprecierii gradului de hepatotoxicitate a medicamentelor în studiile și trialurile clinice se folosesc criteriile Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) după care evidențiază în dependență de activitatea alaninaminotransferazei (ALAT): gradul I (minim) – ALAT sub 2,5 norme (51-125 U/L); gradul II (mic) – ALAT între 2,5 -5 norme (126-250 U/L); gradul III (moderat) – ALAT între 5-10 norme (251-500 U/L); gradul IV (sever) – ALAT peste 10 norme (peste 500 U/L) [15].

Hepatotoxicitatea este cea mai frecventă și importantă reacție adversă a preparatelor antituberculoase, îndeosebi în cazul polichimioterapiei. Incidența AMF induse de acestea variază de la 2% la 47% [2, 9, 15, 19, 21, 23]. Aceasta este determinată de faptul că cel mai frecvent se aplică terapia combinată, iar date despre hepatotoxicitatea fiecărui preparat antituberculos sunt limitate, fiind studiate preponderent în cercetări experimentale. O incidență mai mare se constată în țările în curs de dezvoltare din Africa, Asia, America de Sud și alte regiuni din cauza epidemiilor de tuberculoză. În același timp în țările dezvoltate creșterea numărului cazurilor de tuberculoză și incidenței afecțiunilor hepatice induse de preparatele antituberculoase se datorează erei terapiei imunosupresive [9].

Meta-analiza hepatotoxicității preparatelor antituberculoase a demonstrat o incidență de 1,1% la administrarea rifampicinei, 1,6% - a isoniazidei și 2,6% la utilizarea simultană a isoniazidei și rifampicinei. Concomitent s-a constatat un potențial hepatotoxic major la asocierea pirazinamidei în diferite regime cu o dependență de doză a preparatului [16].

Hepatita medicamentoasă, îndusă de isoniazidă se poate constata la 21 din 1000 de pacienți, care în 5-10% poate fi cauza decesului. Riscul hepatotoxici-

tății isoniazidei constituie 0,3% la pacienții până la 30 de ani și crește la 2 % la cei peste 50 de ani. Creșterea activității ALAT se poate constata la 10-30% bolnavi în primele 10 săptămâni de tratament, iar perioada latentă a hepatitei poate varia de la 1 săptămână la 6 luni și mai mult (în mediu 8-12 săptămâni). Isoniazida, în cazul monoterapiei, poate fi responsabilă de creșterea activității transaminazelor la 0,5% pacienți, în timp ce profilaxia cu rifampicină poate fi responsabilă de hepatotoxicitate la 1-2 % bolnavi. Pirazinamida în dozele de 40-70 mg/kg a demonstrat o incidență majoră a hepatotoxicității din care cauză actualmente sunt recomandate doze de 20-30 mg/kg care au micșorat semnificativ incidența reacțiilor adverse din partea ficatului [9, 15].

**Patogeneza hepatotoxicității.** Hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase se presupune că ar fi dependentă de doză, îndeosebi isoniazidă, rifampicină și pirazinamidă, deși nu s-a relatat cu certitudine corelația dintre nivelul plasmatic și incidența leziunilor hepatice. Hipersensibilitatea ar putea fi implicată în unele cazuri de hepatite, în special la pacienții care prezintă concomitent prurit, febră, artralgie și eozinofilie. S-a raportat că alterarea statusului antioxidant cu intensificarea proceselor de peroxidare a lipidelor pot fi rezultatul dezvoltării stresului oxidativ la utilizarea isoniazidei și rifampicinei. Un mecanism aditiv sau sinergic al hepatotoxicității isoniazidei și rifampicinei poate fi inducerea enzimelor hepatice cu creșterea acumulării metaboliților toxici. Hepatitele induse de preparatele antituberculoase de asemenea pot fi determinate de fenotipul acetilator, precum și de polimorfismul genetic, inclusiv a citocromului P-450 (CYP 2E1 etc.), glutation-S-transferazei și a complexului de histocompatibilitate clasa II (HLA-DQ-alele) [16].

Mecanismele hepatotoxicității preparatelor antituberculoase nu sunt pe deplin elucidate. Majoritatea preparatelor antituberculoase sunt liposolubile, iar eliminarea lor trebuie să fie urmată de o biotransformare în metaboliți hidrosolubili. În cadrul fazei I are loc oxidarea sau demetilarea prin intermediul citocromului P-450 cu formarea unor metaboliți intermediari toxici. Aceștea urmează ca în faza a II-a să se supună glucurono- sau sulfoconjugării cu transformarea în metaboliți netoxici. O parte din metaboliții intermediari pot fi inactivați prin glutation (GSH) cu participarea glutation-S-transferazei (GST). În eliminarea preparatelor și/sau metaboliților lor pot juca un rol important transportorii (de exemplu, glicoproteina P etc.) și receptorii nucleari (de exemplu, receptorii X-pregnani etc.) care asigură faza a III-a de metabolizare [2, 15, 16, 19, 21].

Preparatele antituberculoase după gradul hepatotoxicității se divizează în: remedii cu potențial mare

(isoniazida, rifampicina, rifabutina, pirazinamida, etionamida, protionamida, acidul para-aminosalicilic) și mic sau foarte mic (streptomycină, canamicina, amikacina, capreomicina, etambutol, ofloxacină, levofloxacină, ciprofloxacina, cicloserina).

**Isoniazida.** Se consideră că hepatotoxicitatea este de tip idiosincrazic, care nu depinde de proprietățile farmacologice ale preparatului. La pacienții susceptibili ea poate fi determinată și de doză. În același timp nu s-a constatat ca hepatotoxicitatea isoniazidei să fie rezultatul unei hipersensibilități sau o reacție alergică, dar cel mai probabil ea este cauzată de metabolizării ei [15].

Metabolizarea isoniazidei are loc cu participarea N-acetiltransferazei tip 2 (NAT2), amidazei și citocromului P-450 – CYP 2E1. Calea predominantă de metabolizare este acetilarea prin intermediul NAT2 cu formarea acetilisoniazidei. Isoniazida și acetilisoniazida pot fi hidrolizate sub acțiunea amidazei în hidrazină și acetilhidrazină respectiv și acid izonicotinic. La rândul său acetilhidrazina poate fi hidrolizată în hidrazină, iar ultima poate fi acetilată (cu participarea NAT2) în acetilhidrazină. Ultima, de asemenea, sub influența NAT2 se transformă în diacetilhidrazină. Hidrazina, deși inițial se presupunea că acetilisoniazida, se consideră principalul metabolit toxic al isoniazidei, iar formarea ei depinde de coraportul activității NAT2 și amidazei (15,19). Studiile recente au demonstrat că hidrazina prin oxidare poate forma un șir de metaboliți reactivi (hidrozone, radicali nitrogeni, diazene etc.) ce de asemenea pot fi responsabili de hepatotoxicitate [2,15].

Metabolismul isoniazidei este, în mare parte, determinat de polimorfismul genetic al NAT2. S-a constatat că acetilatorii lenți sunt mai susceptibili de a dezvolta AMF, iar acestea sunt mai frecvent și mai grave ca la acetilatorii rapizi (51,2% versus 25%). În acest caz la acetilatorii lenți o parte mai considerabilă a isoniazidei se metabolizează prin intermediul amidazei, iar acetilhidrazina acumulată de asemenea este hidrolizată în hidrazină [15,19].

De asemenea s-a constatat o corelație între polimorfismul genetic al NAT2, parametrii farmacocinetici și parametrii de laborator (AIAT, AsAT, FA, GGTP) în cazul tratamentului zilnic și intermitent. Astfel, la acetilatorii lenți deja peste o lună de tratament se depista o majorare a activității transaminazelor, îndeosebi AIAT, care continua să crească la 2 luni. Concomitent s-a remarcat că la utilizarea zilnică a preparatelor antituberculoase activitatea enzimelor creștea mai semnificativ decât în cazul regimului intermitent. Și în aceste condiții hiperfermentemia era mai marcată la acetilatorii lenți. Aceste date prezintă un interes deosebit prin prizma medicinei personali-

zate cu argumentarea dozelor și regimului de dozare [19].

Studiile clinice de asemenea au demonstrat că riscul hepatotoxicității preparatelor antituberculoase crește în cazul depistării în ser a anticorpilor către antigenii hepatitelor virale B și C, prezenței maladiilor tubului digestiv, HIV/SIDA, infecțiilor virale respiratorii. Astfel, heterogenitatea genetică după viteza N-acetilării determină sensibilitatea la preparat, iar variantele ei – micșorarea eficacității (acetilatorii rapizi) și idiosincrazia și reacțiile adverse (acetilatorii lenți). În aceste condiții, având datele fenotipului acetilării și genotipul NAT2, se poate cu o mare probabilitate de a prognoza și frecvența, și viteza de dezvoltare și gravitatea AMF [19, 21,23].

Studiile de genetică umană au demonstrat că CYP 2E1 este implicat în hepatotoxicitate preparatelor antituberculoase, și în primul rând a isoniazidei. Astfel, creșterea activității CYP 2E1 este responsabilă de o producere mai marcată a metaboliților hepatotoxici. Cercetările experimentale au remarcat că isoniazida și hidrazina induc CYP 2E1. În același timp isoniazida a diminuat activitatea CYP 1A2, 2A6, 2C19 și 3A4, iar CYP 1A2 determină inactivarea hidrazinei. Datele expuse sugerează ipoteza că isoniazida prin inducția (CYP 2E1) sau supresia (CYP 1A2, 2A6, 2C19, 3A4) enzimelor citocromului P-450 poate crește propria hepatotoxicitate [3,15].

Un rol important în hepatotoxicitatea isoniazidei îl poate avea și stresul oxidativ [3, 15]. Administrarea isoniazidei sau hidrazinei la șobolani s-a soldat cu diminuarea nivelului GSH, activității GST, superoxid-dismutazei, catalazei. Utilizarea în aceste condiții a N-acetilcisteinei (donator de grupe SH ce intensifică trecerea glutatationului oxidat (GSSG) în cel redus (GSH)) a demonstrat un efect hepatoprotector la animalele tratate cu isoniazidă și rifampicină. S-a depistat că pacienții tratați cu preparate antituberculoase prezintă un nivel redus de GSH și crescut de dialdehidă malonică (DAM), parametru ce demonstrează dezvoltarea stresului oxidativ. Deși studiile in vitro au relevat că hepatotoxicitatea indusă de isoniazidă nu corelează direct cu depleția GSH, se consideră că aceasta reflectă perturbările metabolismului produsele intermediare ce cauzează toxicitatea [11, 14,15].

Hidrazina, ca metabolit toxic al isoniazidei, induce hepatotoxicitatea datorită stresului oxidativ prin creșterea nivelului speciilor reactive ale oxigenului și formarea proteinelor carbonilice. De asemenea metabolitul intensifică formarea endogenă de peroxid de hidrogen care rezultă o lezare a membranei lizozomale, prăbușirea potențialului membranar al mitocondriilor și dezvoltarea unui proces inflamator [11].

În studiile in vitro s-a constatat că hepatocitele

umane sunt mai sensibile la acțiunea toxică a isoniazidei decât cele de șobolan la concentrațiile ce se constată la administrarea preparatului în cadrul tratamentului tuberculozei. Hepatotoxicitatea preparatului se manifestă prin micșorarea viabilității hepatocitelor, nivelului GSH și secreției albuminei. În aceste condiții rifampicina a potențat hepatotoxicitatea isoniazidei doar în cultura de hepatocite umane fără a o influența în cea de șobolani. Acest efect al rifampicinei se datorează activării CYP 2E1 [12].

**Rifampicina.** Calea principală de metabolizare este dezacetilarea cu transformarea în dezacetilrifampicină și hidroliza separată la 3-formil rifampicină. Mecanismul hepatotoxicității nu este cunoscut. Rifampicina poate produce disfuncție hepatocelulară în termenele precoce ale tratamentului care se rezolvă la suspendarea preparatului. Nu este evidentă prezența unui metabolit toxic [15].

Rifampicina este un potențial inductor al citocromului P-450 în ficat și intestin cu intensificarea metabolismului mai multor compuși. Utilizarea concomitentă a rifampicinei cu isoniazida este asociată cu creșterea hepatotoxicității derivatului hidrazinic prin hidroliza acestuia și producerea hidrazinei, îndeosebi la acetilatorii lenți [12, 15, 16].

Rifampicina de asemenea crește nivelul plasmatic al preparatelor antiretrovirale cu majorarea riscului hepatotoxicității [15].

**Pirazinamida.** Pirazinamida este convertită în acid pirazinoic și ulterior oxidată la acid 5-hidroxipirazinoic cu participarea xantinoxidazei. Nu s-a constatat modificarea perioadei de înjumătățire a preparatului pe parcursul tratamentului ce indică despre absența inducției enzimelor în metabolismul pirazinamidei. Nu este clar dacă în instalarea hepatotoxicității este implicată pirazinamida sau metabolitul său. Studiile pe șobolani au arătat că pirazinamida inhibă activitatea citocromului P-450 (2B, 2C, 2E1, 3A), însă aceste date nu au fost confirmate pe ribozomii hepatici la om [15].

Tratamentul profilactic al tuberculozei latente timp de 2 luni cu rifampicină și pirazinamidă s-a dovedit a prezenta o hepatotoxicitate mai frecventă și mai gravă (8-13% în comparație cu 1-4%) față de utilizarea timp de 6 luni a isoniazidei, precum și în cazul tratamentului standard (isoniazidă, rifampicină, pirazinamidă) al tuberculozei active. Un șir de autori presupun că cauza primară ar fi pirazinamida. Se consideră că în cazul tratamentului tuberculozei latente pacienții ingerează o cantitate mai mare de alcool ca în tratamentul standard, ce crește riscul hepatotoxicității. Se relatează că isoniazida ar micșora hepatotoxicitatea rifampicinei și pirazinamidei, dar nu e clar mecanismul [7, 15, 16].

**Factorii de risc.** În diferite regiuni ale globului s-au depistat variați factori de risc ce explică și incidența diferită a afecțiunilor medicamentoase ale ficatului induse de preparatele antituberculoase. Printre factorii de risc se enumără: vârsta înaintată (peste 60 de ani), sexul feminin, indexul mic al masei corporale sau malnutriția (micșorarea clearanceului și creșterea nivelului plasmatic), formele extinse de tuberculoză, modificările fluxului hepatic, maladiile ficatului (hepatitele virale etc.), diabetul zaharat, hipoproteinemia și hipoalbuminemia (modificarea cuplării sau distribuției), maladiile asociate (HIV/SIDA etc.), factorii genetici, pacineții cu transplant de organe și terapia imunosupresivă, utilizarea concomitentă a altor medicamente (paracetamol, anticonvulsivante etc.) [2, 8, 9, 13, 15, 16].

Un studiu prospectiv al incidenței reacțiilor hepatotoxice induse de preparatele antituberculoase a demonstrat o frecvență de 18,2% la pacineții cu factorii de risc în comparație cu 5,8% la cei fără aceștea. În același timp o hepatotoxicitate severă (AlAT peste 10 norme) s-a constatat la 6,9% din bolnavii cu factori de risc versus 0,4% fără aceștea.

Pacineții cu HIV/SIDA prezintă un risc crescut al hepatotoxicității preparatelor antituberculoase prin alterarea activității căilor oxidative. E cunoscut că inhibitorii non-nucleozidici (nevirapina, didanozina, stavudina etc.) și inhibitorii proteazei (ritonavir, indinavir, sacvinavir etc.) posedă hepatotoxicitate riscul căreia crește în cazul coinfecției cu tuberculoză (de la 2% la 18%).

Pacienții cu maladii hepatice preexistente prezintă un risc sporit pentru dezvoltarea reacțiilor hepatotoxice în cazul tratamentului cu preparatele antituberculoase. Hepatitele virale B și C cresc de circa 3-5 ori riscul infectării cu tuberculoză și dezvoltării hepatotoxicității [9, 15, 16].

Printre factorii genetici e necesar de menționat polimorfismul genetic al NAT2, tipurile homozigote ale CYP 2E1 și GST, receptorilor X-pregnani (PXR) ce induc activitatea CYP 3A4 [15, 16].

Alcoolismul reprezintă un factor de risc crescut al hepatotoxicității preparatelor antituberculoase datorită inducției enzimelor, și în primul rând al CYP 2E1.

Studiul prospectiv de cohortă a demonstrat că administrarea concomitentă a ranitidinei, metotrexatului, metildopei, co-trimoxazolului, pioglitazonei, anticonvulsivantelor, acetaminofenului și statinelor prezintă factori de risc în potențierea hepatotoxicității preparatelor antituberculoase [8].

**Managementul hepatotoxicității preparatelor antituberculoase** include: monitorizarea simptomelor clinice (icter, greață, vomă etc.); evitarea alcoolului; monitorizarea funcțiilor hepatice (activității

transaminazelor, fosfatazei alcaline, nivelului bilirubinei etc.), îndeosebi la persoanele cu factori de risc [15, 16]. Societatea Toracică Americană a elaborat managementul monitorizării funcțiilor ficatului pe parcursul tratamentului cu preparate antituberculoase (schema 1).

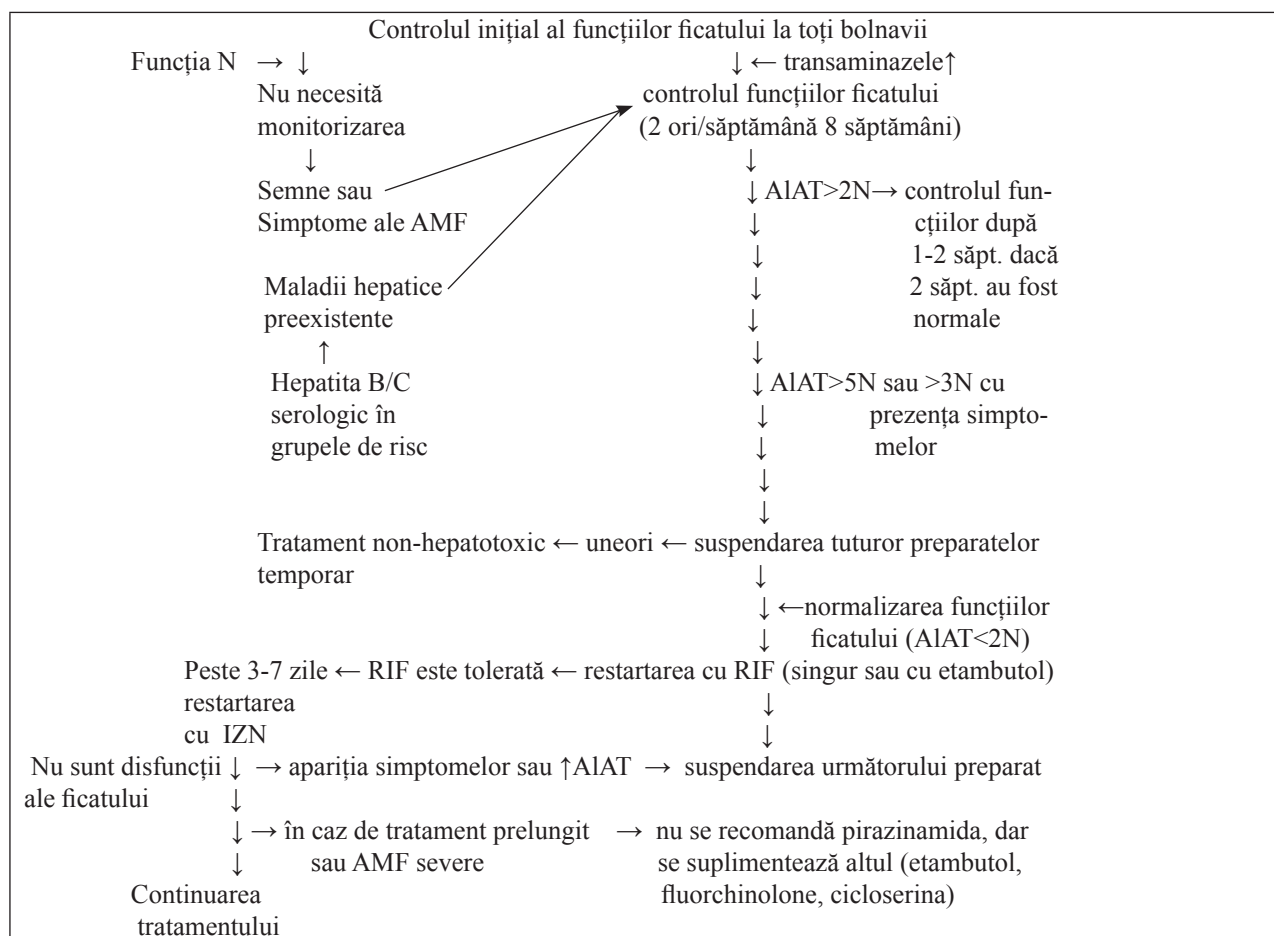
**Tratamentul hepatopatiilor.** Actualmente, reieșind din medicina bazată pe dovezi, nu există un tratament specific. Excepție poate face utilizarea unor antagoniști (antidoturi) în afecțiunea medicamentoasă a ficatului indusă de paracetamol (N-acetilcisteina), preparatele fierului (deferoxamina), oxidanți (antioxidanții, silimarina) etc. [18].

În cazul apariției primelor simptome clinice ale AMF mai întâi se suspendează, dacă e posibil, preparatul. În multe cazuri manifestările clinice sunt absente, iar la examinarea parametrilor de laborator se constată o creștere minimă, moderată sau tranzitorie a transaminazelor și nu există o schemă alternativă de tratament (de exemplu, în tuberculoză, HIV, tumori etc.) farmacoterapia se poate continua cu un control riguros al enzimelor hepatice și simptomelor clinice [17, 18, 20]. În aceste situații medicul trebuie să ia decizii asupra tratamentului medicamentos care să

asigure: protecția hepatocitelor de lezare; restabilirea structurilor membranare; prevenirea sau regresia steatozei; retenția progresiei fibrozei; preîntâmpinarea progresiei dereglărilor morfologice; efectuarea terapiei de bază (absența interacțiunilor medicamentoase). Un șir de autori pentru tratamentul AMF recomandă hepatoprotectoarele: fosfolipidele esențiale, silimarina și analogilor ei, ademetionina, acidul ursodezoxicolic, arginina, betaina, antioxidanții etc. [17, 18, 20, 24]. Hepatoprotectoarele se utilizează în caz că în ficat au loc următoarele procese patologice: necroza hepatocitelor, infiltrația lipidică, colestaza intra- și extralobulară, fibroza [18, 24].

În efectuarea unui tratament rațional al AMF e necesar de a cunoaște particularitățile farmacodinamice și farmacocinetice ale hepatoprotectoarelor, rezultatele studiilor experimentale și clinice, precum și aspectele patogenetice ale leziunii hepatice induse de medicamentul respectiv. Aceasta va permite o selectare adecvată și diferențiată a hepatoprotectoarelor și asigurarea eficacității și inofensivității [18].

În studiile experimentale s-a demonstrat efectul protector al N-acetilcisteinei și silimarinei în afecțiu-



Schema 1. Managementul pacienților cu afecțiuni medicamentoase ale ficatului (AMF) la utilizarea preparatelor antituberculoase

nile medicamentoase ale ficatului induse de preparatele antituberculoase [15].

Pentru tratamentul patogenetic al hepatopatiilor induse de preparatele antituberculoase se recomandă remaxolul (acid succinic, inozină (riboxină), nicotina-midă, metionină, NaCl, KCl, CaCl<sub>2</sub>, N-metilglucamină), un remediu cu efect antihipoxant și antioxidant. În studiile experimentale s-a constatat eficacitatea remaxolului în afecțiunile hepatice induse prin etanol, tetraclorura de carbon, ciclofosfamidă și preparatele antituberculoase. În cadrul studiului clinic multicentric s-a remarcat eficacitatea remaxolului la pacienții cu hepatite virale datorită acțiunii hepatoprotectoare, antihipoxante, anticolestice și membranostabilizatoare [21]. Autorii au demonstrat beneficiul preparatului la bolnavii cu afecțiunea ficatului în urma polichimioterapiei antituberculoase prin ameliorarea tabloului clinic (sindromul dispeptic și astenovegetativ, hepatomegalia), sindromului citolitic (AlAT, AsAT) și colestatic (FA, GGTP, bilirubina) la ambele grupe de pacienți după tipul de acetilare, dar care era mai intens la acetilatorii rapizi [21, 22, 23].

În studii experimentale și clinice s-a constatat că includerea acizilor grași nesaturați omega-3 în tratamentul afecțiunilor hepatice, provocate de asocierea isoniazidă+rifampicină+pirazinamidă, a contribuit la normalizarea activității transaminazelor și anihilarea dereglărilor morfologice în ficat.

Vitamina E în studiile experimentale a demonstrat un efect hepatoprotector important la administrarea rifampicinei, în timp ce vitamina C a determinat un efect nesemnificativ.

Utilizarea silimarinei (100 mg/kg/zi timp de 45 zile) a contribuit la normalizarea parametrilor biochimici și tabloului histologic la șobolanii cu diabet și afecțiunea ficatului indusă prin isoniazidă, rifampicină și pirazinamidă. Acest efect al silimarinei era potențiat de tratamentul cu insulină [13].

Tratamentul afecțiunilor hepatice induse de preparatele antituberculoase se bazează pe principiile patogenetice. În studiile experimentale s-a constatat cu certitudine o corelație strânsă între dezvoltarea leziunilor hepatice și stresul oxidativ. S-a stabilit că silimarina, acidul garlic, N-acetilcisteina și alte hepatoprotectoare vegetale manifestă efect benefic în aceste condiții prin efectul antioxidant și inhibarea CYP 2E1 [3]. La modelarea hepatotoxicității prin isoniazidă+rifampicină și isoniazidă+rifampicină+pirazinamidă s-a constatat o creștere peste 2 ori a activității AlAT și cu 75% a AsAT și FA, o micșorare a nivelului proteinelor totale și albuminei cu majorarea conținutului bilirubinei de 2 ori, precum și dezvoltarea steatozei și necrozei hepatocitelor. Totodată s-a remarcat că pirazinamida nu potența toxicitatea

isoniazidei și rifampicinei. Utilizarea silimarinei în aceste condiții a contribuit la normalizarea activității enzimelor, nivelului proteinelor totale, albuminei și bilirubinei, precum și a dereglărilor histologice [3]. Studiile recente au relevat că silimarina exercită efect protector prin inhibarea izoenzimelor CYT P-450, creșterea capacității antioxidante a ficatului, captarea radicalilor liberi ai oxigenului, inhibarea sintezei citokinelor proinflamatorii și influențarea apoptozei. Autorii recomandă silimarina ca un supliment pacienților ce urmează tratament cu preparate antituberculoase pentru preîntâmpinarea afecțiunilor hepatice, precum și a altor reacții adverse ale acestora.

Studiile experimentale pe șobolani au relevat că carotenoizii în doze de 10 și 20 mg/kg au manifestat un efect hepatoprotector parțial prin reducerea activității transaminazelor și normalizarea tabloului histologic la circa 1/3 din animale în afecțiunea hepatică indusă prin isoniazidă+rifampicină. În același timp dozele de 2,5 și 5 mg/kg nu au fost efective, iar cele peste 20 mg/kg nu au amplificat efectul hepatoprotector (Pal R. et al., 2008) Autorii remarcă că efectul benefic al carotenoizilor se datorează acțiunii antioxidante.

Acidul lipoic și aminoguanina au manifestat efect protector în cazul afecțiunii hepatice induse prin isoniazidă+rifampicină relevat prin diminuarea peroxidării lipidelor și conținutului oxidului nitric, restabilirea activității SOD, catalazei și mieloperoxidazei și nivelului GSH, precum și prin preîntâmpinarea dereglărilor morfologice [11].

Pornind de la conceptul terapiei patogenetice a afecțiunilor medicamentoase induse de medicamente, inclusiv de preparatele antituberculoase, considerăm oportun de a argumenta utilizarea preparatelor cu efecte polivalente în tratamentul hepatopatiilor medicamentoase. În acest context prezintă interes preparatele entomologice (entoheptin, imuheptin, imupurin) datorită componentelor săi și efectului hepatoprotector, imunomodulator, antioxidant, antiinflamator, antiviral etc. [4, 5].

Studiul produselor biologice active, obținute la diverse etape de dezvoltare a insectelor (ouă, pupe) ne-au demonstrat că la o anumită etapă de dezvoltare a insectelor se constată o diferență în conținutul componentelor esențiali: proteine, lipide, glucide, antioxidanți. Acestea sunt concludente cu sensul dezvoltării insectelor la etapele lor intermediare.

Date importante au fost obținute și la analiza calitativă și cantitativă a proteinelor, lipidelor. Astfel, s-a constatat că în componența proteinelor sunt prezenți majoritatea aminoacizilor esențiali și non-esențiali. Aceste date ne permit să conchidem că insectele în procesul activității sale pot sintetiza diverse protei-

ne cu funcții foarte variate și importante. Recent din larvele unor insecte au fost extrase niște peptide ce manifestă proprietăți antivirale. Ulterior s-au sintetizat analogi cu un lanț scurt de 10-15 aminoacizi (alochine, alostatine).

Acțiunea benefică asupra ficatului s-a manifestat în afecțiunile hepatice experimentale induse prin paracetamol, tetraclorura de carbon și fenilefrină. În aceste cazuri preparatele entomologice manifestau o acțiune hepatoprotectoare prin reducerea activității enzimelor (ALAT, AsAT, FA, GGTP, LDH), precum și prin ameliorarea parametrilor metabolici. Studiul proprietăților antioxidante ne permit să conchidem, că entoheptinul și imuheptinul preîntâmpină efectele negative ale hepatotoxicelor asupra activității antioxidante totale (AAT) și nivelului hidroperoxidilor, în timp ce imupurinul practic nu influențează aceste acțiuni ale CCl<sub>4</sub> și paracetamolului. În aceste condiții imuheptinul anihilează acțiunea prooxidantă a CCl<sub>4</sub> și paracetamolului, în timp ce entoheptinul e mai efectiv ca cea a tetracolurii. E necesar de remarcat, că entoheptinul în cazul afecțiunii toxice induse de CCl<sub>4</sub> crește atât nivelul AAT, cât și reduce intensitatea formării hidroperoxidilor, iar în leziunea produsă de paracetamol influențele sunt mai puțin relevante. Imuheptinul în ambele cazuri de hepatotoxicitate modifică mai esențial nivelul hidroperoxidilor, iar AAT este benefic influențată în hepatita toxică indusă de analgezic. Astfel, preparatele entomologice entoheptin și imuheptin manifestă proprietăți antioxidante în afecțiunile toxice ale ficatului relevate prin menținerea potențialului antioxidant și preîntâmpinarea proceselor peroxidării lipidelor [4, 5].

Testările clinice la pacienți cu hepatite virale au demonstrat o eficacitate înaltă a preparatelor entomologice (entoheptin, imuheptin și imupurin). Aceasta se manifesta prin ameliorarea simptomelor clinice, reducerea sindromului de citoliză (nivelului transaminazelor) și colestază (conținutului bilirubinei, fosfatazei alcaline), precum și a proceselor de peroxidare lipică și statusului imun. La pacienții cu hepatită cronică virală C care au urmat tratament cu entoheptin și imupurin s-a constatat o diminuare a proceselor de peroxidare a lipidelor (scăderea dialdehidei malonice și conjugaților dienici) și o intensificare a sistemului antioxidant (majorarea nivelului superoxidismutazei, catalazei și ceruloplasminei) [1].

Utilizarea imupurinului la pacienții cu hepatită cronică virală C s-a soldat cu ameliorarea imunității celulare (creșterea T-limfocitelor, T-helperilor/inductori, T-limfocitelor citotoxice) și humorale (majorarea B-limfocitelor) pe fondalul reducerii lor până la tratament. În același timp se reduce nivelul crescut al IgA, IgM și IgG, precum și a complexelor imune circulante [5].

Preparatul entomologic imupurin a fost inclus în tratamentul complex al bolnavilor cu HIV/SIDA însoțite de infecții concomitente precum hepatitele virale, tuberculoza, herpes zoster, candidoză. Eficacitatea tratamentului s-a manifestat prin ameliorarea simptomelor clinice, reducerea activității ALAT, diminuarea încărcăturii virale și o majorare nesemnificativă a limfocitelor T-helper (CD<sub>4</sub>) după 6 luni de administrare a imupurinului [6].

Astfel, în baza datelor obținute, precum și a celor din literatură, preparatele entomologice reprezintă o direcție nouă de perspectivă în medicină și o grupă de medicamente cu proprietăți hepatoprotectoare, imunomodulatoare, antioxidante, antiinflamatoare și antivirale. Analiza rezultatelor obținute nu permit să presupunem că preparatele în cauză pot fi recomandate pentru profilaxia și tratamentul hepatotoxicității preparatelor antituberculoase.

#### Bibliografie selectivă

1. Bacinschi N., Ghicavii V., Butorov V., Pogonea I. // *Eficacitatea preparatelor entomologice în tratamentul complex al hepatitelor de diferită origine*. // Revista „Cărușul medical”. Chișinău, 2010, nr. 3 (315), p. 81- 84.
2. Donald P.R. // *Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children*//. *Pediatr. Rep.* 2011. June. 16; 3 (2).
3. Eminzade S., Uras F., Izzettin F. // *Silymarin protects liver against toxic effects of anti-tuberculosis drugs in experimental animals*//. *Nutr.Metab. (Lond)*. 2008; 5; p.18-24.
4. Ghicavii V., Bacinschi N. // *Preparatele entomologice – o nouă direcție de cercetare și elaborare a medicamentelor*// Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 3 (7). Chișinău 2006. p. 221-226.
5. Ghicavii V., Bacinschi N., Pogonea I., Popovici S., Gherman A. // *Evoluția maladiilor imunodeficiente pe fondal de tratament cu un nou preparat entomologic – imupurin*// Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 1(24)2010, p. 82-85.
6. Ghicavii V., Pogonea I., Bacinschi N. și coaut. // *Optimizarea tratamentului complex al unor imunodeficiențe*//. *Recomandare practică*. Chișinău. 2011. 23 p.
7. Jasmer R.M., Saukkonen J.J., Blumberg H.M., Daley C.L. // *Short-Course Rifampicin and Pirazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection : a multicenter clinical trial*// *Ann.Intern.med.* 2002, 137, p.640-647.
8. Khalili H., Dashti-Khaviadaki S., Rasolinejad M. et al. // *Anti-tuberculosis drugs related hepatotoxicity; incidence, risk factors, pattern of changes in liver enzymes and outcome*//. *Daru*. 2009, v.17, N.3, p.163-167.
9. Makhlof H.A., Helmy A., Fawzy E. Et al. // *A prospective study of tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases*//. *Hepatol. Int.* 2008, september; 2(3); p.353-360.
10. Pal R., Rama S., Vaiphei K., Singh K. // *Effect*

of different doses or carotenoids in isoniazid-rifampicin induced hepatotoxicity in rats//. Trop.Gastroenterol. 2008. Jul-Sep.; 29 (3); p.153-159.

11. Saad E.I., El-Gowilly S.M., Sherhaa M.O., Bistawroos A.E. // Role of oxidative stress and nitric oxide in the protective effects of alpha-lipoic acid and aminoquinidine against isoniazid-rifampicin-induced hepatotoxicity in rats // Food Chem. Toxicol. 2010.Jul; 48 (7): p.1869-1875.

12. Shen C., Meng Q., Zhang G., Hu W. // Rifampicin exacerbates isoniazid-induced toxicity in human but not in rat hepatocytes in tissue-like cultures//. Br.J.Pharmacol. 2008 February; 153 (4), p.784-791.

13. Srivastava R.K., Sharma S., Verma S. et al. // Influence of diabetes on liver injury induced by antitubercular drugs and on cilymarin hepatoprotection in rats//. Methods Fiind Exp.Clin Pharmacol., 2008, dec.; 30 (10), p.731-737.

14. Tafazoli S., Mashregi M., O'Brien P.J. //Role of hydrazine in isoniazid-induced hepatotoxicity in a hepatocyte inflammation model//. Toxicol. Appl.Pharmacol. 2008, May. 15; 229 (1); p.94-101.

15. Tostmann A., Boeree M.J., Aarnoutse R.E. et al. // Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review// Journal of Gastroenterology and Hepatology 2008 (23), p.192-202.

16. Wing-wai Yew, Chi-chiu Leung //Antituberculosis Drugs and Hepatotoxicity//. The Hong Kong Medical Diary. 2007.January, v.12, p.7-9.

17. Бабак О.Я. //Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики//. 2008. №4 (120), с.83-88.

18. Ковтун А.В., Яковенко А.В., Иванов А.Н и др.//Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение//. Лечащий врач. 2011. №2, с.16-20.

19. Макарова С.И.//Роль полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к атопическим заболеваниям и гепатотоксичности противотуберкулезной терапии// автореферат дисс.докт.биол.наук. Уфа. 2011, 46 с.

20. Мухин Н.А., Моисеев С.В.// Лекарственная гепатотоксичность//. Клиническая гепатология. 2010. №2. с.3-7.

21. Суханов Д.С., Иванов А.К. //Гепатопротекторная терапия лекарственных поражений печени при туберкулезе органов дыхания// Информационно-методическое письмо. СПб., 2010, 48 с.

22. Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г. и др., //Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии сукцинатсодержащими препаратами// Российский медицинский журнал. 2009, №6, с.1-4.

23. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В. и др., //Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремасола, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование) // Антибиотики и химиотерапия, 2011, 56; 1-2, с.12-16.

24. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А. //Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени//. Consilium medicum, Гастроэнтерология. 2009. №1, с. 27-32.

### Rezumat

Deși preparatele antituberculoase de prima linie (isoniazid, rifampicina, pirazinamida, etambutolul) și combinațiile lor manifestă o eficacitate înaltă acestea pot fi responsabile de reacții adverse grave, inclusiv hepatotoxicitate. Patogeneza hepatotoxicității induse de preparatele antituberculoase poate fi determinată de doza medicamentului și hipersensibilitatea la el. Factorii de risc ai hepatotoxicității sunt vârsta înaintată, malnutriția, alcoolismul, hepatitele virale cronice, infecția HIV, diabetul zaharat, afecțiunile tuberculoase extinse, polimorfismul genetic etc. Efect protector pot manifesta silimarina, acidul alfa-lipoic, ademetonina, fosfolipidele esențiale, tocoferolul etc.

### Summary

#### Hepatoprotectors and hepatotoxicity of antituberculosis drugs

Despite the great efficacy of the first line of antituberculosis drugs (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, etambutol) and its combinations can cause severe adverse reactions including hepatotoxicity. The patogenesis of drug/induced hepatotoxicity may be determined by a dose/related toxicity and hypersensitivity to antituberculosis drugs. The factors of risc for drug/induced hepatotoxicity include old age, malnutrition, alcoholism, cronic viral hepatitis, HIV infection, extensive tuberculosis disease, genetic polymorphism. The potensial protective effect may be cauzed by silymarin, acid alpha/lipoic, ademethionine, essential phospholipids, tocopherol etc.

## PARTICULARITĂȚI PSIHONEVROTICE ALE PACIENȚILOR CU TUBERCULOZĂ

Veronica Calancea<sup>1</sup>, C. Iavorschi<sup>2</sup>

Universitatea Libera Internațională din Moldova<sup>1</sup>,

Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc"<sup>2</sup>, Chișinău

În decursul perioadelor istorice și al evoluției cunoașterii științifice, tuberculozei pulmonare i s-au dat diferite explicații. Astfel, cărțile sanscrite, prin sfatul acordat tinerilor de a nu se căsători cu fete ai căror părinți au fost tuberculoși, au acreditat caracterul ereditar al bolii, în mod similar Hipocrat o privea tot prin prisma factorului genetic, afirmând că „un ftizie se naște dintr-un ftizie”, în timp ce în epoca modernă, relativ recentă, Bouchardat o concepea ca un rezul-