

# NUTRACEUTICELE- ALTERNATIVĂ TERAPEUTICĂ PENTRU UNELE CATEGORII DE PACIENȚI CU HEPATITA CRONICĂ C

*Nutraceuticals – therapeutic alternative for some  
categories of patients with chronic hepatitis C*

**Dr. Alma Tudor\***, **Dr. Iuliana Apostol\***, **Prof Dr. Petre Calistru\***, **Prof Dr. Ceausu Emanoil\*\***, **Dr Raluca Visan\***, **Dr Adriana Motoc\*\***

\* *Fundația „Dr Victor Babeș”, București*

\*\* *Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr Victor Babeș”, București*

## REZUMAT

Hepatita cronică VHC este o afecțiune cu evoluție naturală spre ciroza hepatică și carcinom hepatocelular, mai ales în cazul genotipului 1, caracterizat de rezistența la tratamentul antiviral și care este preponderent în aria geografică a țării noastre. Reechilibrarea nutrițională este un aspect important în hepatita cronică, de aceea am efectuat un studiu asupra unui lot de pacienți cu hepatita cronică VHC (CEEX 71/2006) în care am testat produse nutraceutice conținând principii active cu efecte hepatoprotectoare (armurariu -Silybum Marianum, schisandra -Schizandra Chinensis, anghinare -Cynara Scolymus), antioxidante (maceșe -Cynosbaty Fructus, orz verde -Hordeum Vulgare papadie- Taraxacum Oficinale) și de suplimentare nutrițională (izolat proteic de soia -Glycine Max, lecitina, drojdie de bere -Saccharomyces Cerevisae) din punct de vedere clinic, paraclinic și al calității vieții. Produsele nutraceutice testate în cadrul proiectului nostru au dovedit beneficiu terapeutic obiectiv - ameliorarea valorilor transaminazelor (ALT) la 62,5% din pacienții cu hepatita cronică virală C, precum și în îmbunătățirea stării generale a acestor pacienți (indicator subiectiv), în >90% din cazuri.

**Cuvinte cheie:** hepatita cronică VHC, nutraceutic, ALT, calitatea vieții

## ABSTRACT

Chronic hepatitis C has natural evolution to cirrhosis and hepatic carcinoma especially when the treatment- resistant genotype 1 is involved (genotype 1 VHC is predominant in our country arial). One of the most important management issues in chronic hepatitis is the nutritional status of these patients. This would be the reason for our study (71/2006 CEEX) with a group of chronic hepatitis C patients treated for 6 months with nutraceutical products. The formula of the products was based on hepatoprotector principle (Silybum Marianum, Schizandra Chinensis, Cynara Scolymus), antioxidant principle (Cynosbaty Fructus, Hordeum Vulgare, Taraxacum Oficinale) and nutritional supplements (Glycine Max, lecitina, Saccharomyces Cerevisae). We have studied the clinic/ para -clinic effects and the effect on quality of life. The result were objective- 62,5% of the patients had their ALT values decreased and subjective- more then 90% of the patient appreciated general status improvement after the treatment period.

**Key words:** chronic hepatitis C, nutraceutical, ALT, quality of life

## INTRODUCERE:

Termenul de „produs nutraceutic“ a fost creat în Japonia de către Japanese Food for Specified Health USC (FOSHU) în anii '70. Se referă la o clasă de alimente/ principii alimentare care au anumite efecte fiziologice dovedite în diverse stări patologice cronice dar și asupra organismului sănătos (sănătatea fizică/ psihică, gradul de impact al factorilor de risc). Fiind greu de încadrat ca și aliment sau medicament, la nivelul EU există o legislație specială pentru această categorie.

Managementul afecțiunilor hepatice cronice implică aspectul nutrițional de aceea produsele

nutraceutice testate în cadrul studiului conțin principii active cu efecte hepatoprotectoare (armurariu – Silybum Marianum, schisandra – Schizandra Chinensis, anghinare – Cynara Scolymus), antioxidante (maceșe – Cynosbaty Fructus, orz verde – Hordeum Vulgare papadie- Taraxacum Oficinale) și de suplimentare nutrițională (izolat proteic de soia – Glycine Max, lecitină, drojdie de bere – Saccharomyces Cerevisae). Constituentul principal, silimarina, obținută din seminte de Silybum marianum, conține un grup de compuși chimici din clasa flavonoidelor; folosite în țările cu sistemele medicale tradiționale pentru tratarea bolilor

Adresa de corespondență:

Dr. Alma Tudor, Fundația „Dr. Victor Babeș”, Șos. Mihai Bravu, Nr. 281, Sector 3, București

hepatice și a manifestărilor de hipertensiune portală. Efectele hepatoprotectoare ale silimarinei au fost demonstrate în studii preclinice pe animale și în culturi de celule, principalul mecanism de acțiune fiind prevenirea peroxidării lipidelor (efectele antifibrotice ale silimarinei au fost arătate la șobolani; studii pe culturi de celule sugerează că silimarina acționează independent asupra sistemului enzimatic al citocromului P-450).

## OBIECTIVE

Studiul urmărește (în cadrul proiectului **CEEX 71/2006**) profilul metabolic și evoluția bolii la pacienții cu infecție cronică VHC, care au fost tratați cu un produs nutraceutic timp de 6 luni.

Importanța ficatului în metabolizarea substanțelor nutritive și a medicamentelor sugerează ideea că funcția acestuia ar putea fi influențată prin manevre nutriționale. Îmbunătățirea funcției ficatului, reducerea frecvenței complicațiilor și reducerea numărului de zile de spitalizare au fost observate la pacienții cu boli hepatice, ca răspuns la suportul nutrițional. Prin administrarea produsului nutraceutic urmăm:

1. echilibrarea profilului metabolic al pacienților;
2. identificarea unui beneficiu terapeutic (și la o categorie de pacienți pentru care Interferonul nu mai este o opțiune de tratament – recădere după tratamentul standard, eșec terapeutic – „non-responder“, diagnostic tardiv al hepatitei cronice VHC).

## MATERIAL METODA

Au efectuat tratament cu produs nutraceutic un număr total de 58 de pacienți cu hepatita cronică dintre care 18 bărbați și 40 femei, care nu au prezentat dezechilibre metabolice. Au fost incluși în lotul de studiu pacienții cu hepatita cronică virală VHC care s-au prezentat în serviciile de specialitate din Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr Victor Babeș“ și la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale Dr Victor Babeș în perioada de recrutare; pacienții au fost selectați pe baza criteriilor de includere/ excludere definite, parte a **protocolului de studiu clinic**, notificat și aprobat la Comisiile Interne de Etică ale celor 2 instituții. Conform acestui document monitorizarea a constat în analiza datelor paraclinice (specifice pentru evoluția afecțiunii cronice hepatice) și datelor subiective prin intermediul chestionarelor de calitate a vieții, comparativ, înainte și după tratament.

Conform metodologiei stabilite pentru administrarea produsului nutraceutic în prima fază au fost selectați numai 50% din pacienți pentru a începe tratamentul cu produsul nutraceutic (ceilalți constituind sublotul martor). S-a urmărit o distribuție uniformă a pacienților în cele 2 subloturi în ceea ce privește vârsta, sexul, stadiul afectării hepatice. În perioada septembrie-octombrie 2007, pacienții au început tratamentul conform programărilor în clinică, urmând ca după perioada de 6 luni de tratament și evaluarea clinico-biologică și ceilalți 50% din pacienți să primească produsul nutraceutic (prin prisma aspectului etic). Ulterior s-a considerat utilă și interpretarea datelor clinico-paraclinice de la pacienții tratați în a doua etapă, pentru obținerea unor rezultate care să aibă la baza un eșantion mai numeros.

Astfel au efectuat tratamentul cu produs nutraceutic, în cele 2 etape, un număr total de 58 de pacienți, care nu au prezentat dezechilibre metabolice al afecțiunii hepatice cronice, la începutul sau pe parcursul studiului (ciroza decompensată).

Pacienții au fost examinați:

- de către specialistul boli infecțioase/ nutriționist,
- prin monitorizarea paraclinică: hemoleucogramă cu formula leucocitară, ALT, AST, GGT, colesterol și fracții, glicemia, electroforeza proteinelor serice, INR/ PT, ARN- HCV.
- prin prisma calității vieții (aplicarea de chestionare)

Metodele utilizate au constat în:

- analiza comparativă a parametrilor nutriționali (fișe de nutriție),
- folosirea tehnicilor de laborator-analizorului CELL DYN 3700 (ABBOTT), VITROS 250, HYDRASYS (SEBIA), PCR COBAS TAQMAN 48,
- analiza chestionarelor de calitate a vieții

Dozarea produsului nutraceutic s-a stabilit pe baza fișelor tehnice de produs de la furnizori. Astfel s-a recomandat pacienților din lot: **produs pulbere** (producător: Compania de Cercetări Aplicative și Investiții) în doza de 10 g pe zi în două prize, cu o jumătate de oră înaintea mesei, dizolvată într-o cantitate de 200 ml apă (1,5 g armurariu/ 150 mg lecitină/ 150 mg drojdie/ 1,85 g izolat de soia/ 3 g măceșe/ 3 g orz verde pe zi) sau **produsul** sub formă de capsule (producător Laboratoarele Fares Bio Vital) la doza de 3 cps pe zi, cu o jumătate de oră înaintea meselor (432 mg armurariu/ 432 mg schisandra/ 216 mg anghinare/ 216 mg rostopască/ 72 mg pădărie/ 72 mg sulfina/ zi).

Structura lotului tratat cu produsul nutraceutic este următoarea:

Forma farmaceutică produs nutraceutic	Nr femei	Nr bărbați	Nr total
Produs capsule	12	8	20
Produs pulbere	28	10	38
TOTAL	40	18	58

F. farm. produs nutraceutic	Nr pacienți	Sublotul 1 (tratată inițial)	Sublotul 2 (tratată în a 2Ș etapă)	total
Produs capsule		7	13	20
Produs pulbere		20	18	38
TOTAL		27	31	58

### Rezultate

Cel mai evident efect și beneficiu terapeutic al tratamentului cu produs nutraceutic efectuat în cadrul proiectului nostru de cercetare, timp de 6 luni, asupra unui lot de 58 de pacienți cu hepatita

cronică virală C, îl reprezintă ameliorarea\* valorilor transaminazelor serice (ALT); 62,5% din pacienți care prezentau hepatocitoliza (valori crescute ale ALT) la începerea tratamentului, au pus în evidență acest efect.

F.farm. produs nutr.	Nr pacienți cu îmbunătățirea ALT la 6 luni	Nr pacienți cu normalizarea ALT la 6 luni	Nr pacienți fără modif. semnif. ALT	NR TOTAL pacienți cu citoliză
Produs capsule	9	2	7	18
Produs pulbere	21	0	9	30
TOTAL	30	2	16	48

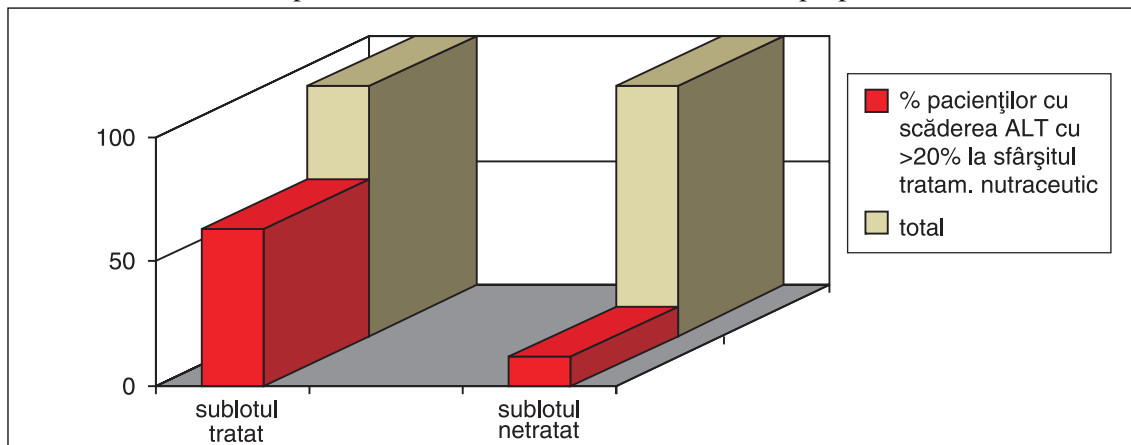
\* au fost luate în considerare variațiile mai mari de 20% din valoarea inițială

Analiza variațiilor valorilor transaminazelor sub influența tratamentului cu produsul nutraceutic în sublotul 1 (tratată inițial)

S-a efectuat analiza comparativă a celor 2 subloturi de pacienți, unul tratat (sublotul 1), format din 27 de pacienți și unul netratat (sublotul martor), de 31 de pacienți, luând în considerare pacienții care la momentul începerii tratamentului

prezentau hepatocitoliză (valori ALT peste intervalul de normalitate): 22 din pacienții sublotului tratat și 26 din cei din sublotul martor.

**Rezultat:** 63% din pacienții din sublotul tratat cu produs nutraceutic au obținut ameliorarea ALT cu >20% după 6 luni de tratament și numai 12% din pacienții din sublotul martor (care nu au primit nici un tratament pe parcursul celor 6 luni).



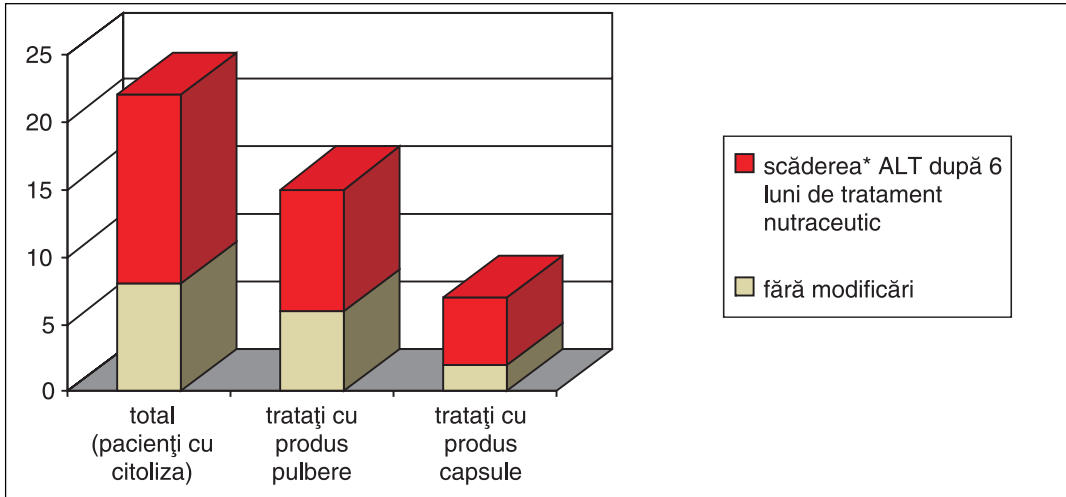
În cadrul sublotului 1 pacienții au fost tratați în mod aleator cu produs pulbere/ capsule, cu rezultate similare:

Produsul pulbere:

transaminaze pacienți	Nr pacienți cu ameliorare ALT după 6 luni de tratament	Nr pacienți fără modificări ALT după 6 luni de tratament	Nr total pacienți cu hepatocitoliză
Sublotul 1 (tratată)	9	6	15
Sublotul 2 (martor)	2	13	15

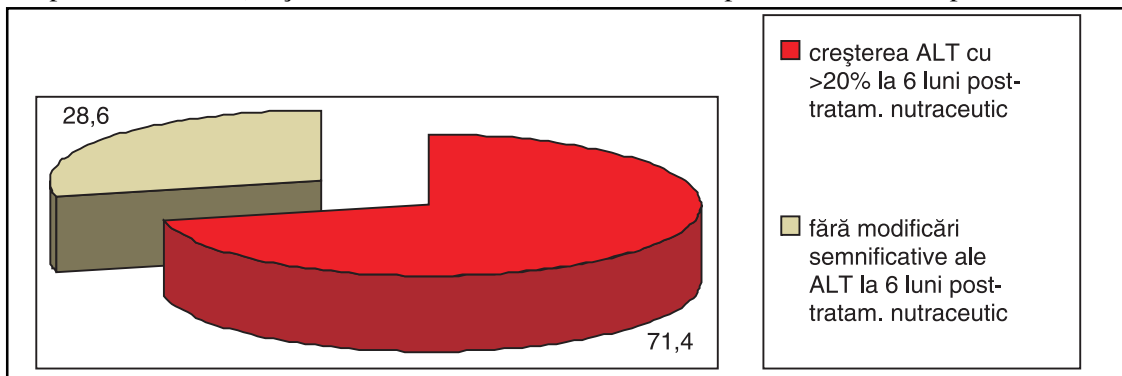
Produsul pulbere:

transaminaze pacienți	Nr pacienți cu ameliorare ALT după 6 luni de tratament	Nr pacienți fără modificări ALT după 6 luni de tratament	Nr total pacienți cu hepatocitoliză
Sublotul 1 (tratat)	5	2	7
Sublotul 2 (maror)	1	10	11



Evaluarea dinamicii transaminazelor în sublotul 1 la 6 luni post -tratament (creșterea valorilor ALT

în eșantionul de pacienți care obținuseră ameliorarea acestora după tratamentul cu produs nutraceutic):



**Rezultat:** din cei 14 pacienți din sublotul 1 care obținuseră ameliorarea valorilor transaminazelor la sfârșitul tratamentului nutraceutic, la evaluarea efectuată la 6 luni după tratament, numai 4 au menținut valori apropiate ale ALT, iar restul aveau creșteri cu > 20% ale acestora în absența tratamentului (revenire la valorile inițiale, anterioare tratamentului sau valori mai mari).

Studiul nu a reușit să pună în evidență efecte semnificative asupra valorii ARN- HCV; scădere cu 1 log s-a observat la 8 din cei 58 de pacienți, iar 10 pacienți au înregistrat o creștere cu > 1 log UII.

Analiza fișelor de nutriție (parametri somatici) a pus în evidență o creștere semnificativă\* a IMC

(indice de masă corporală = greutatea/ talia<sup>2</sup>) în 53% din cazuri.

(\*Au fost luate în considerare creșterile în greutate cu > 20% din greutatea inițială)

S-a analizat de asemenea impactul subiectiv al produsului nutraceutic asupra pacientului, considerat cel puțin la fel de important, având în vedere managementul în afecțiunile cronice, aplicându-se chestionare de calitate a vieții (care au vizat indicatori ai stării generale fizice și psihice a pacienților). Majoritatea pacienților au apreciat creșterea tonusului general, creșterea apetitului și ameliorarea asteniei după cele 6 luni de tratament:

F.farm. pr. Nutr.	Creșterea apetitului alimentar (nr cazuri)	Ameliorarea asteniei (nr cazuri)	Creșterea tonusului general (nr cazuri)	Fără modif. semnif. (nr cazuri)	Nr total pacienți
Produs capsule	17	20	18	0	20
Produs pulbere	32	38	36	0	38
TOTAL	49	58	54	0	58

Reacții adverse:

Pe parcursul celor 6 luni de tratament s-au înregistrat următoarele reacții adverse:

-3 pacienți cu greață și durere abdominală care

au întrerupt tratamentul

-1 pacient cu reacție alergică cutanată care a întrerupt tratamentul (pacient cunoscut cu teren alergic).

Efect advers:	Produs nutraceutic capsule	Produs nutraceutic pulbere
Greață/ vărsătură	0	5
Gust neplăcut	0	15
Erupție la nivelul pielii	0	1
Prurit	0	1

## DISCUȚII

Produsele nutraceutice testate în studiul clinic efectuat au determinat scăderea valorilor transaminazelor (ALT) la pacienții tratați în 62,5% din cazuri. Analiza comparativă cu sublotul martor pe perioada tratamentului, precum și analiza rezultatelor în dinamica, din perspectivă preadministrare? sfârșit tratament? post administrare produs nutraceutic a arătat influența certă a tratamentului asupra valorilor ALT.

Cu aceste rezultate privind efectul asupra hepatocitolizei și dinamicii ALT, studiul nostru este în concordanță cu o serie de trialuri internaționale cu produse având la baza în special silimarina (sau metabolitul sau sylibina), singur sau în combinații cu minerale-zinc și vitamine, antioxidanți, principii terapeutice care se regăsesc și în formulele produselor testate de noi.

Rezultatele legate de evoluția ARN- HCV sunt deasemenea în concordanță cu studiile din literatură care apreciază că nu există încă date suficiente pentru demonstrarea efectului antiviral (scăderea viremiei și obținerea viremiei nedetectabile) pentru un alt tratament în afara interferonului în combinație cu ribavirina.

Analiza fișelor de nutriție (parametri somatici) a pus în evidențe o creștere semnificativă a IMC (indice de masă corporală = greutatea/ talia<sup>2</sup>) în 53% din cazuri; studiile din literatură subliniază importanța aportului suplimentar de substanțe nutritive la această categorie de pacienți cu tendința la dezechilibre metabolice și malnutriție protein-calorică.

Impactul asupra calității vieții pacientului cu boala cronică hepatică nu este de neglijat având în vedere evoluția îndelungată a acestei boli (10-30 de ani) și numărul mare de pacienți aflați în categoria non-responder sau pentru care interferonul nu poate reprezenta o opțiune de tratament; din acest punct de vedere studiul a evidențiat

beneficiu terapeutic evident al tratamentului cu produs nutraceutic, peste 90% din pacienți apreciind o îmbunătățire a stării generale, cu ameliorarea asteniei și creșterea tonusului general.

În ceea ce privește comparația între cele două forme farmaceutice (capsule și pulbere), nu s-au înregistrat diferențe semnificative având în vedere mărimea loturilor, dar și faptul că silimarina este principalul lor constituent, răspunzător pentru efectele terapeutice observate.

## CONCLUZII

Produsele nutraceutice testate în cadrul proiectului nostru au dovedit beneficiu terapeutic obiectiv - ameliorarea valorilor transaminazelor (ALT) la pacienții cu hepatita cronică virală C, precum și în îmbunătățirea stării generale a acestor pacienți (indicator subiectiv).

Prin exploatarea rezultatelor proiectului se estimează creșterea calității vieții pacienților cu hepatita cronică virală C, afecțiune cu indici de morbiditate și mortalitate în creștere la nivel național și internațional, prin oferirea unei terapii complementare autohtone, eficiente, la prețuri accesibile. Se poate aprecia deasemenea pe termen mai lung, scăderea costurilor asociate managementului acestei afecțiuni (temporizarea decompensării hepatice/ evoluției spre ciroza hepatică și scăderea numărului de spitalizări per pacient) mai ales având în vedere caracterul cronic evolutiv al hepatitei cronice cu virus C, precum și existența unor categorii de pacienți pentru care tratamentul standard- Interferonul, nu (mai) este o opțiune de tratament.

Considerăm justificată efectuarea unor studii mai aprofundate, pe o perioadă mai lungă, pornind de la loturi de pacienți cu semnificație statistică superioară, în cadrul cărora să fie studiate în continuare aceste produse.

**BIBLIOGRAFIE:**

1. **David L Katz** – Nutrition in clinical practice
2. **Doug Altman** – Statistics applied in medicine-
3. **Foster GR, Goldin RD, Thomas HC.** – Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:209-212
4. **Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al.** – A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993;18:47-53
5. **Andersen T, Gluud C, Franzmann MB,** – Christoffersen P. Hepatic-effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991;12:224-229
6. **Magliulo E, Gagliardi B, Fiori GP.** – *Med Klin* 1978;73: 1060-1065;
7. **Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, et al.** – A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082-1090
8. **Pares A, et al.** – *J Hepatol* 1998 Apr;28(4):615-621.
9. **Pawlotsky JM, McHutchison JG.** – Hepatitis C: development of new drugs and clinical trials: promises and pitfalls: summary of an AASLD hepatitis single topic conference
10. Chicago, IL, February 27-March 1, 2003. *Hepatology* 2004;39:554-567
11. **Salmi HA, Sarna S.** – *Scand J Gastroenterol* 1982;17:517-521
12. **Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P.** – A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:623-628
13. [http://clinicaltrials.gov/search/?term=\(NCCAM\)+%5BSPONSOR%5D+\(hepatitis\)+%5BCONDITION%5D?recruiting=false](http://clinicaltrials.gov/search/?term=(NCCAM)+%5BSPONSOR%5D+(hepatitis)+%5BCONDITION%5D?recruiting=false)
14. **Pawlotsky JM.** – Mechanisms of antiviral treatment efficacy and failure in chronic hepatitis C. *Antiviral Res* 2003;59:1-11
15. **Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S.** – Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2485-2490
16. **Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS, et al.** – 45-Year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000;132:105-111