

RAPORT TEHNIC

NUMAI pentru UZUL MEDICILOR VETERINARI !

Robert J. Silver DVM, MS

Formulator si Sef al Departamentului Medical Veterinar – *Rx Vitamins for Pets™*

Hepato Support

UTILIZARE:

Supliment nutritional pentru sustinerea functionarii normale a ficatului.

STRATEGIA TERAPEUTICA a acestei FORMULE:

- 1) Asigura suport nutritional pentru functionarea normala a ficatului.
- 2) Asigura protectie nutritionala si botanica impotriva toxinelor hepato-agresive.
- 3) Mareste capacitatea de regenerare a ficatului si mentine echilibrul homeostatic.

INGREDIENTE (1 capsula contine):

1. Extract de armurariu
(*Silybum marianum*, 80% *silimarina flavonoida activa*).....100 mg.
2. Vitamina B1 (tiamina)..... 5 mg.
3. Vitamina B2 (riboflavina).....5 mg.
4. Vitamina B6 (piridoxina)..... 5 mg.
5. Pantotenat de calciu..... 10 mg.
6. Inozitol..... 20 mg.
7. Colina.....20 mg.
8. DL-metionina (pharmaceutical grade)..... 20 mg.
9. Vitamina B12 (ciancobalamina)10 mcg.
10. Acid Alfa-Lipoic (acid thiotic)..... 5 mg.

JUSTIFICAREA INGREDIENTELOR:

Extractul de armurariu (*Silybum marianum*)

Acest extract vegetal are o lunga istorie, ca eficienta si siguranta, in tratamentul intoxicatiilor cu ciuperci din specia *Amanita*, in Germania, la caini. Intr-un studiu din 1984, referitor la intoxicatia cainilor cu *Amanita*, s-a observat 0% mortalitate, cand s-a administrat extractul de armurariu la 5 - 24 ore post-ingestie a unei doze LD50 de ciuperca letala (85mg/kg). Cainii netratati au prezentat o rata a mortalitatii de 33%, care este similara cu alte cercetari (Vogel, 1984).

Extractul de armurariu are proprietati hepato-protective in general. In cazul unor cercetari intr-un spital finlandez, cu pacienti umani cu niveluri ridicate ale enzimelor hepatice, majoritatea datorate alcoolismului, s-a observat ca o doza de 420 mg/zi de silimarina reduce semnificativ valorile inalte ale enzimelor hepatice, dupa 4 saptamani de administrare. Histopatologia tesutului hepatic prelevat prin biopsie a demonstrat totodata, imbunatatirea starii de sanatate a ficatului (Salmi, 1982).

Studiile au evidentiat eficacitatea extractului de armurariu ca hepato-protector, impotriva unor factori nocivi foarte variati, cum ar fi: acetaminofen, alcool etilic, tetraclorura de carbon si d-galactozamina, afectiuni ischemice, radiatii, intoxicatii cu fier si hepatita virala B (Muriel, 1990, 1992), (Bosisio, 1992), (Halim, 1997), (Chrungoo, 1997), (Campos, 1989), (Wu, 1993), (Kropacova, 1998), (Pietrangelo, 1995), (McPartland, 1996).

Extractul de armurariu isi produce efectele benefice asupra ficatului, prin diferite mecanisme de actiune. Silimarina este un antioxidant de mare capacitate, asigurand o foarte buna protectie impotriva peroxidarii lipidice, ca si impotriva radicalilor liberi hidrosolubili (Basaga, 1997).

Extractul de armurariu potenteaza capacitatea detoxifianta a ficatului, prin amplificarea Fazei a II-a a glucurono-conjugarii hepatice, atat prin stimularea sintezei enzimelor Fazei a II-a, cat si prin inhibarea activitatii citocromilor P450 in Faza I (Amdur, 1991). Studiile pe soareci au demonstrat ca silimarina inhiba sinteza mai multor enzime P450 specific induse (Baer-Dubowska, 1998). Toxina ciupercii Amanita – *amanitina* – este activata de sistemul citocromial P450. Astfel se poate explica eficacitatea extractului de armurariu impotriva intoxicatiei cu aceasta ciuperca foarte otravitoare. Totodata, silimarina inhiba activitatea beta-glucuronidazei, enzima care este utilizata de unele bacterii intestinale patogene, pentru a rupe legaturile toxinelor glucurono-conjugate, eliberand astfel respectivele toxine inapoi in sistemul circulator al organismului afectat (Kim, 1994). Extractul de armurariu reduce efectul de re-intoxicare, prin inhibarea activitatii beta-glucuronidazei.

Extractul de armurariu maresta depozitele endogene de glutatation, protejand astfel impotriva degradarii acestui foarte important antioxidant hepatic (Campos, 1989).

Silimarina inhiba formarea leucotrienelor din acizii grasi polinesaturati de origine hepatica, prin inhibarea enzimei lipoxigenaza (Fiebrich, 1979).

Silimarina accelereaza sinteza proteica la nivelul hepatocitului, care la randul ei stimuleaza regenerarea tesutului hepatic, in urma afectarii sau a distrugerii hepatocitelor (Sonnenbichler, 1986).

S-a observat ca silimarina are si efecte anti-inflamatorii ca urmare a capacitatii sale de stabilizare a mecanismelor de membrana ale mastocitelor (Fantozzi, 1986), inhibare a migratiei neutrofilice (De La Puerta, 1996), inhibare a celulelor Kuppfer (Dehmlow, 1996), si inhibare simultana a sintezei leucotrienelor si a formarii prostaglandinelor (Dehmlow, 1996).

S-a demonstrat ca silimarina diminueaza sau reversibilizeaza fenomenul de fibrozare hepatica. Fibroza hepatica progresiva ne-inflamatorie a fost indusa la sobolani prin ligaturarea completa a canalului biliar. S-a demonstrat ca administrarea de silimarina in doza zilnica de 50 mg / kg a avut efect de diminuare a fenomenului de fibrozare cu pana la 30-35 % fata de lotul martor. O doza mai redusa, de 25 mg / kg / zi nu a avut rezultatul similar (Boigk, 1997).

Vitamina B1 (tiamina)

Se gaseste in concentratii ridicate in ficat, inima si rinichi. Tiamina este implicata enzimatic in decarboxilarea oxidativa si non-oxidativa a acizilor alfa-cetonici, ca si in reactiile trans-cetonice. Tiaminei i se aloca si o functie non-enzimatica. Trifosfatul de tiamina se concentreaza in neuroni si se considera ca moduleaza permeabilitatea la cloruri a acestor celule. Toate vitaminele complexului B, inclusiv tiamina, sunt esentiale pentru desfasurarea tuturor functiilor metabolice ale ficatului. Administrarea suplimentara de vitamine din complexul B se recomanda in general in terapia bolilor hepato-biliare ale animalelor mici (SACN, 2000).

Vitamina B2 (riboflavina)

Riboflavina si metabolitii sai se gasesc ca si co-enzime in peste 50 de procese enzimatic metabolice la mamifere. Concentratiile hepatice ale acidului folic, riboflavinei, nicotinamidei, acidului pantotenic, piridoxinei si vitaminei B12 s-au observat a fi diminuate la pacientii umani cu ciroza hepatica (Leevy, 1982).

Vitamina B6 (piridoxina)

Formele active ale acestei vitamine sunt implicate în principal în metabolismul aminoacizilor. Este totodată un modulator al utilizării rezervelor de glicogen și al metabolismului lipidic. Vitamina B6 joacă un rol important în multiplicarea celulară de toate tipurile, cu aplicații speciale în epiteliile mucoaselor, derm, hematii și sistemul imunitar (SACN, 2000).

Acidul pantotenic (pantotenatul de calciu)

Furnizează atât calciul ca macromineral, cât și pantotenatul - vitamina B (B5). Vitamina B5 este utilizată la fabricarea coenzimei A (CoA) și acil-carrier proteinei (ACP), ambele componente având roluri esențiale în utilizarea grasimilor și a carbohidraților în producerea de energie. Câinii și pisicile cu deficiențe de acid pantotenic prezintă sindromul "ficatului gras" cu pierderea apetitului și scăderea în greutate (Baker, 1986).

Inozitolul

Acest membru din complexul vitaminelor B funcționează strans legat de colina. Este o componentă primară a membranei celulare și cu toate că nu este un nutrient esențial, s-a dovedit a fi eficace în terapia bolilor hepatice, la oameni. Atât inozitolul, cât și colina dovedesc a avea efecte lipotrofice, ca rezultat al rolului lor în transportul grasimilor de la ficat către țesuturi (Murray, 1996).

Colina – spre deosebire de celelalte vitamine ale complexului B, este sintetizată în ficat și este un nutrient esențial pentru toate organismele animale.

Este componentul principal al lecitinei și se găsește legat de fosfolipide sub forma de fosfatidil-colina.

Are următoarele funcții: 1) Este o componentă structurală a tuturor membranelor celulare; 2) Este un agent lipotrofic (vezi inozitolul); 3) Este un precursor în producerea neuro-transmitatorului acetilcolina; împreună cu metionina reprezintă principala sursă de grupări metil, care sunt utilizate de organism în reacțiile de trans-metilare (SACN, 2000). Deficiența în colina produce la câini "ficat gras", încetinirea creșterii organismului, degenerescențe hemoragice renale și atrofia timusului (Baker, 1986). Suplimentarea de fosfatidil-colina, împreună cu suplimentarea alimentară protidică la primat, protejează împotriva afecțiunilor hepatice induse de alcool (Rogers, 1979). Un studiu danez la oameni a demonstrat că suplimentele de fosfatidil-colina la pacienți cu hepatite non-virale, hepatite B și hepatite cronice evolutive, împreună cu medicația imunosupresivă obișnuită, au îmbunătățit semnificativ rezultatele analizelor biopsiilor hepatice (Jenkins, 1982).

DI-Metionina

O sursă de grupări metil, alternativă colinei. S-a demonstrat că reversibilizează deficiența nutrițională de colina (Zapsalis, 1985 #30). Aceasta este cea mai stabilă formă de metionina și se substituie echivalent metioninei pure (Zapsalis, 1985 #31).

Vitamina B12 (ciancobalamina).

Prima dată extrasă din țesutul hepatic în 1948, vitamina B12 a fost identificată drept factorul "extrinsec" din hrana care tratează anemia pernicioasă. De atunci, vitamina B12 a fost definită ca fiind esențială pentru funcționarea normală a tuturor celulelor, dar în special al celor din țesuturile sistemului gastro-intestinal, măduva osoasă hematogenă și țesutul nervos. Împreună cu metionina, acidul folic și colina, ciancobalamina participă la transferul grupărilor metil în timpul sintezei acizilor nucleici, a bazelor intermediare purinice și pirimidinice (Mahan, 1996).

Acidul Alfa-Lipoic (acidul thiotic)

Acest antioxidant foarte capabil a fost identificat ca fiind sintetizat de toate țesuturile organismelor mamiferelor. Este un antioxidant unic, datorită capacității

sale de a acționa atât în medii oxidative, cât și reductoare, atât hidrosolubile cât și liposolubile. Acidul alfa-lipoic se absoarbe de asemenea foarte rapid, consecutiv administrării pe cale orală. Are totodată și alte proprietăți, distincte de cele antioxidative. S-a demonstrat că fiind un foarte potent agent de chelatare al metalelor grele. Clinic, acidul alfa-lipoic este utilizat în terapia cataractei (Maitra, 1995), a glaucomului (Filina, 1995), ca protecție împotriva acțiunii radicalilor liberi consecutiv accidentelor de re-perfuzare ischemică, precum infarctul miocardic (Panigrahi, 1996), terapia intoxicației cu ciuperca Amanita (Bartter, 1980), ca și în neuropatiile diabetice (Nagamatsu, 1995). Acidul alfa-lipoic mărește totodată, rezervele intracelulare de glutatation (Busse, 1992).

APLICATII CLINICE:

“HEPATO SUPPORT pentru câini și pisici” a fost formulat ca suport clinic de

sustinere a terapiei în următoarele cazuri:

- ❖ Intoxicații hepatice (fenobarbital, corticosteroizi, chimioterapice și antibiotice, pesticide, etc.)
- ❖ Afecțiuni hepatice acute:
 - Colangio-hepatite, colecistite
- ❖ Afecțiuni hepatice cronice:
 - Lipidoza hepatică, ciroza hepatică, neoplasm hepatic, hiperadrenocorticism
- ❖ Ca sustinator al organismului în cadrul terapilor anti-parazitare cu: Advantage™, Program™, Frontline™, Revolution™, Interceptor™, Heartguard™ (în mod special dacă animalul este deja sensibil la aceste produse)

DOZAJE RECOMANDATE:

CAINI: O capsula - de doua ori pe zi, pentru fiecare 10 – 20 kg greutate vie.

Dozajul se poate mari de 2 – 3 ori, în cazurile grave, fara risc de intoxicatie, dar cu eficienta vizibil crescuta.

PISICI: O capsula - o data pe zi, la una din mese.

Produsul este formulat și în stare lichidă, sub denumirea **Liquid Hepato**, pentru pacienții cu “probleme” la administrarea capsulelor.

Dozaj: 2 ml - de doua ori pe zi, pentru fiecare 10 – 20 kg greutate vie.

BIBLIOGRAFIE:

1. Amdur MO, Doull J, Klaassen CD. Casarett and Doull's Toxicology: *The Basic Science of Poisons*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1991
2. Baer-Dubowska W, Szaefer H, Krajka-Kuzniak V. Inhibition of murine hepatic cytochrome P450 activities by natural and synthetic phenolic compounds. *Xenobiotica* 1998;28:735-743
3. Baker, H., Schor, SM., Murphy BD., et al. Blood vitamin and choline concentrations in healthy domestic cats, dogs and horses. *American Journal of Veterinary Research*. 1986; 47: 1468-1471.
4. Bartter, FC., Berkson, B., Gallelli, J., et al. Thiotic acid in the treatment of poisoning with alpha Amanitin. In: Faulstich H, Kommerell B, Wieland T, eds. *Amanita Toxins and Poisoning*. Baden-Baden. Verlag Gerhard Witzstrock; 1980:197-202.
5. Basaga H, Poli G, Tekkaya C, et al. Free radical scavenging and antioxidative properties of 'silibin' complexes on microsomal lipid peroxidation. *Cell Biochem Funct* 1997;15:27-33
6. Boigk G, Stroedter L, Herbst H. Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats. *Hepatology* 1997;26:643-649
7. Bosisio E, Benelli C, Pirola O, et al. Effect of the flavanolignans of Silybum marianum L. on lipid peroxidation in rat liver microsomes and freshly isolated hepatocytes. *Pharmacol Res* 1992;25:147-154
8. Busse, E., Zimmer, G., Schopohl, B., et al. Influence of alpha-lipoic acid on intracellular glutathione in vitro and in vivo. *Arzneimittel-Forschung* 1992;42:829-831.
9. Campo R, Garrido A, Guerra R, et al. Silybin dihemisuccinate protects against glutathione depletion and lipid peroxidation induced by acetaminophen on rat liver. *Planta Med* 1989;55:417-419
10. Chrungoo VJ, Singh K, Singh I. Silymarin mediated differential modulation of toxicity induced by carbon tetrachloride, paracetamol and D-galactosamine in freshly isolated rat hepatocytes. *Indian J Exp Biol* 1997;35:611-617
11. De La Puerta R, Martinez E, Bravo L. Effect of silymarin on different acute inflammation models and on leukocyte migration. *J Pharm Pharmacol* 1996;48:968-970

12. Dehmlow C, Erhard J, de Groot H. Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin. *Hepatology* 1996;23:749-754
13. Dehmlow C, Murawski N, de Groot H, et al. Scavenging of reactive oxygen species and inhibition of arachidonic acid metabolism by silibinin in human cells. *Life Sci* 1996;58:1591-1600
14. Fantozzi R, Brunelleschi S, Rubino A, et al. FMLP-activated neutrophils evoke histamine release from mast cells. *Agents Actions* 1986;18:155-158
15. Fiebrich F, Koch H. Silymarin, an inhibitor of lipoxygenase. *Experientia* 1979;35:1548-1560
16. Filina AA, Davydova NG, Endrikhovskii SN, et al. Lipoic acid as a means of metabolic therapy of open angle glaucoma. *Vestn Oftalmol* 1995;111:6-8.
17. Halim AB, el-Ahmady O, Hassab-Allah S, et al. Biochemical effect of antioxidants on lipids and liver function in experimentally-induced liver damage. *Ann Clin Biochem* 1997;34:656-663
18. Hand, MS., Thatcher, CD, Remillard, RL, Roudebush, P. Hepatobiliary Diseases. *Small Animal Clinical Nutrition*, (SACN) 4th. Edition, Mark Morris Institute, Topeka, KS. 2000.
19. Jenkins, PJ, Portmann BP, Eddleston, AL, Williams, R. Use of polyunsaturated phosphatidylcholine in HbsAg negative chronic active hepatitis: Results of prospective double blind controlled trial. *Liver (Denmark)* 2:77-81; 1982.
20. Kim DH, Jin YH, Park JB, Kobashi K. Silymarin and its components are inhibitors of beta-glucuronidase. *Biol Pharm Bull* 1994;17:443-445
21. Kropacova K, Misurova E, Hakova H. Protective and therapeutic effect of silymarin on the development of latent liver damage. *Radiats Biol Radioecol* 1998;38:411-415
22. Leevy, CM, Thompson, A., Baker, H. Vitamins and liver injury. *American Journal of Clinical Nutrition* 1982; 35: 56-72.
23. Mahan, LK., and Escott-Stump, S. *Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy*. Ninth Edition, WB Saunders, Philadelphia; 1996.
24. Maitra I., Serbinova E., Tritschler HJ, Packer, L. Alpha lipoic acid prevents buthionine sulfoximine-induced cataract formation in newborn rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:422-429.
25. McPartland JM. Viral hepatitis treated with Phyllanthus amarus and milk thistle (Silybum marianum): A case report. *Complementary Medicine International* 1996;March/April:40-42.
26. Muriel P, Garciapina T, Perez-Alvarez V, et al. Silymarin protects against paracetamol-induced lipid peroxidation and liver damage. *J Appl Toxicol* 1992;12:439-442
27. Muriel P, Mourelle M. Prevention by silymarin of membrane alterations in acute CCl4 liver damage. *J Appl Toxicol* 1990;10:275-279.
28. Murray, MT. Inositol. *Encyclopedia of Nutritional Supplements*. Prima Publishing, 1996.
29. Panigrahi, M., Sadguna, Y., Shivakumar, BR., et al. Alpha lipoic acid protects against reperfusion injury following cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 1996;717:184-188.
30. Pietrangelo A, Borella F, Casalgrandi G. Antioxidant activity of silybin in vivo during long-term iron overload in rats. *Gastroenterology* 1995;109:1941-1949
31. Rogers AE, et al. Acute and chronic effects of ethanol in non human primates, in KC Hayes, Ed. *Primates in Nutritional Research*. Academic Press, NY 1979:249-89.
32. Salmi, HA., Sarna, S. Effect of Silymarin on chemical functional, and morphological alterations of the liver; A double blind controlled study. *Scand J Gastroenterol.* 1982; 17:517-521
33. Sonnenbichler J, Goldberg M, Hane L, et al. Stimulatory effect of silibinin on the DNA synthesis in partially hepatectomized rat livers: non-response in hepatoma and other malignant cell lines. *Biochem Pharmacol* 1986;35:538-541
34. Vogel, G., Tuchweber B., Trost W. Protection by silibinin against Amanita phalloides intoxication in beagles. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1984; 73:355-362.
35. Wu CG, Chamuleau RA, Bosch KS. Protective effect of silymarin on rat liver injury induced by ischemia. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1993;64:259-263
36. Zapsalis, C. and Beck, RA. Proteins, Sources and Nutritional Evaluation. *Food Chemistry and Nutritional Biochemistry*. Pg. 121. Wiley, New York, 1985.
37. Zapsalis, C. and Beck, RA. Vitamins and Vitamin-like Substances. *Food Chemistry and Nutritional Biochemistry*. Pp 288-289. Wiley, New York, 1985.

Sursa:

www.schmidt-essen.ro
 info@schmidt-essen.ro