

NEAMON-HEPA, CAPSULE: ÎN TRATAMENTUL HEPATITELOR ȘI CIROZEI HEPATICE

Neamon-hepa capsules: treatment of chronic hepatitis and liver cirrhosis.

Vladimir Valica¹, Mihail Todiraș¹, Sergiu Parii¹, Liliana Rusnac¹, Octavian Diug¹,
Alina Ungureanu¹, Pavel Golovin¹, Eugeniu Nicolai¹,
Tatiana Petrova², Boris Baluțel²

¹ USMF „Nicolae Testemițanu”, Centrul Științific în Domeniul Medicamentului,

² Î.M. Eurofarmaco S.A.

Elaborarea și implementarea preparatului Neamon-hepa a fost posibilă datorită cercetărilor științifice ale regretatului profesor Boris Parii.

Summary

The combination drug Neamon-hepa capsules, elaborated at the Scientific Center of Drug Research from SUMPh „Nicolae Testemițanu” contains the active principles arginine aspartate, spironolactone and BioR. The drug is recommended to be used for the treatment of viral hepatitis and hepatic cirrhosis of viral etiology. The drug possesses polifunctional action, multidirectional spectrum of activity and a complex therapeutic effect.

Key words: Neamon-hepa, capsules, viral hepatitis, hepatic cirrhosis.

Rezumat

Preparatul medicamentos combinat Neamon-hepa capsule, elaborat în cadrul Centrului Științific în Domeniul Medicamentului al USMF „Nicolae Testemițanu” conține principiile active aspartat de arginină, spironolacton, BioR și se recomandă a fi utilizat în tratamentul hepatitelor virale cronice și a cirozei de etiologie virală. Preparatul posedă acțiuni polifuncționale, un spectru de acțiune multidirecționat și este destinat să asigure un efect terapeutic complex.

Cuvinte cheie: Neamon-hepa, capsule, hepatită virală, ciroză hepatică.

Introducere

Problematika hepatitelor virale și a cirozei hepatice pentru Republica Moldova rămâne în centrul atenției prin prevalență, posibilități evolutive și costurile legate de diagnostic și tratament. În ultimii ani tendința de creștere a morbidității și mortalității cauzată de ciroza hepatică a devenit evidentă și se discută tot mai frecvent despre noi strategii terapeutice, îmbunătățirea monitorizării terapiei, identificarea de factori predictivi ai răspunsului la tratament sau legați de durata optimă a medicației [1,2].

În prezent, în terapia și reabilitarea complexă a pacienților cu ciroză hepatică sunt utilizate preparate imunotrope cu rol de stimulare a forțelor de protecție a organismului, care totodată promovează și efecte antioxidante, antimicrobiene, antistresorii, etc. Printre acestea, sunt de menționat preparatele policomponente cu conținut de aminoacizi și extracte vegetale, suplimente nutritive cu conținut de microelemente [2,3]. În același timp, tratamentul tradițional actual nu este suficient pentru instalarea unei remisuni stabile și durabile [4,5,6]. Aceasta a determinat interesul multor cercetători în utilizarea unor medicamente, care să contribuie la încetinirea progresării cirozei și ameliorarea calității vieții pacienților.

În acest sens a fost conceput preparatul combinat Neamon-hepa, capsule, care conține următoarele *principii active*: aspartatul de arginină 450,0 mg, spironolactonă

24,0 mg și BioR 9,0 mg, *substanțe auxiliare*: lactoză anhidră, amidon de cartofi, celuloză microcristalină, stearat de magneziu, în cantități bine stabilite, pentru prima dată propuse sub forma unei combinații de medicament. Elaborarea produsului medicamentos a avut loc în cadrul Proiectului de Inovare și Transfer Tehnologic al AȘM „Implementarea în practica medicală a capsulelor Neamon-hepa pentru tratamentul și profilaxia cirozei hepatice” la Centrul Științific în Domeniul Medicamentului (CȘDM) al USMF “Nicolae Testemițanu”, cofinanțator și producător ÎM Eurofarmaco S.A. [4].

Aspartatul de arginină a stat la bază datorită faptului că stimulează metabolismul celular și al ureei, contribuie la neutralizarea și eliminarea amoniacului, reglează nivelul zahărului în sânge, manifestă acțiune nootropă și antiamezică, preîntâmpină modificările metabolice ale aminoacizilor mediatori, crește fosforilarea proteinelor în SNC. Arginina se folosește în tratamentul și profilaxia encefalopatiei hepatice cauzate de surplusul de amoniac în creier [7,8].

BioR este un preparat obținut prin extragere și fracționare din biomasa tulpinei algei cianofite *Spirulina platensis* (Nordst) Geitl. Prezența în componența lui a aminoacizilor, oligopeptidelor și a microelementelor Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr, etc. stimulează procesele de regenerare a țesuturilor și influențează pozitiv asupra imunității celulare și humo-

rale. De asemenea, manifestă acțiune antivirală în urma împiedicării pătrunderii virusului în celulă, fapt important în ciroza hepatică și hepatitele de etiologie virală [9].

Spironolactona reprezintă un produs medicamentos diuretic ce economisește potasiul. Este un antagonist specific al aldosteronului, legându-se competitiv cu receptorii acestuia la nivelul tubilor contorți distali. Stimulează excreția ionilor de sodiu în schimbul celor de potasiu, magneziu și hidrogen. Are efect diuretic și antihipertensiv. Spironolactona este unul din cele mai eficiente diuretice ce mențin ionii de kaliu în celule [10].

Scopul cercetărilor constă în studierea acțiunii preparatului Neamon-hepa în cadrul investigațiilor preclinice de laborator și aprecierea eficacității remediei la pacienți cu afecțiuni hepatice cronice.

Material și metode

1. Cercetări farmaceutice

Elaborarea și standardizarea formei medicamentoase

Elaborarea tehnologiei produsului farmaceutic Neamon-hepa capsule, a fost efectuată în Laboratorul Tehnologie Farmaceutică și Transfer Tehnologic al CȘDM. Una din substanțele active cum ar fi BioR a fost elaborată la Institutul de Microbiologie și Biotehnologie al AȘM sub conducerea academicianului AȘM Valeriu Rudic.

Reieșind din conținutul principiilor active pentru o unitate farmaceutică (capsulă operculată) a fost selectat preventiv numărul capsulei. Conform caracteristicilor capsulelor operculate, produse de industria farmaceutică sub numere de la nr. 000 până la nr. 5, inclusiv, au fost selectate capsulele Nr. 00. Conform datelor din literatură capacitatea acestor capsule este de 0,95 cm³, ceea ce corespunde cantităților de amestec de pulberi de la 830 mg până la 950 mg cu densitatea amestecului de la 0,9 până la 1,0 g/cm³.

Din substanțe auxiliare au fost selectate: *lactoza anhidră, amidonul, celuloza microcristalină și stearatul de magneziu*.

Fluxul tehnologic a inclus următoarele etape de bază:

pregătirea substanțelor active și a excipienților (uscarea, cernerea etc.), cântărirea și măsurarea volumului componentelor, impregnarea lactozei cu sol. BioR, uscarea lactozei cu BioR și pulverizarea amestecului uscat, pregătirea mixurilor: I (spironolactonă: lactoză anhidră în raport 1:2), II (se amestecă mixul I cu lactoza impregnată cu BioR), III (se amestecă mixul II, amidon de porumb, celuloză microcristalină, stearat de magneziu), IV - final (se amestecă mixul III cu aspartat de L-arginină uscată), condiționarea în capsule, ambalarea capsulelor în ambalaj primar (flacoane), amplasarea ambalajului primar în ambalaj secundar, ambalarea colectivă (fig.1). Conținutul capsulei reprezintă pulbere de culoare albă cu nuanță gălbuie și miros caracteristic slab.

În cadrul cercetărilor de elaborare a metodelor de standardizare pentru produsul "Neamon-Hepa", elaborarea tehnologiei produsului farmaceutic efectuate în Laboratorul Analiza, Standardizarea și Controlul Medicamentului al CȘDM s-a studiat aplicabilitatea unor metode farmaceutice și nefarmaceutice de analiză a substanțelor active. Metoda USP-29 de dozare a spironolactonei s-a dovedit a fi utilă în acest scop. Cu toate acestea pentru standardizarea produsului finit a fost stabilită metoda spectrofotometrică a dozării spironolactonei pentru testul de dizolvare a produsului, metoda HPLC de dozare al L-argininei în forma farmaceutică, care poate fi utilizată ca o metoda alternativă, de asemenea procedeul de identificare a preparatului Bio-R în componența formei farmaceutice după conținutul acidului glutamic și s-a elaborat metoda HPLC corespunzătoare. Pe baza rezultatelor obținute a fost perfectată toată documentația tehnică de normare a produsului cercetat.

2. Investigații experimentale preclinice

Cercetările toxico-farmacologice au fost efectuate pe șoricea și șobolani de laborator.

Animale de laborator: Experimentele au fost efectuate pe 162 șoareci de laborator linia C57/Bl6 (indivizi de ambele sexe cu vârsta de 10-14 săptămâni, greutatea corporală 24-30 gr) și 30 șobolani de vârstă reproductivă cu greutatea 240-320 gr. Ciclurile lumină / întuneric de 12 ore, temperatura și umiditatea relativă a aerului 60% au fost menținute cu ajutorul instalației „Scantainer” (Scanbur LTD., Danemarca) în care au fost plasate cuștile cu animale pe



Fig.1 Neamon-hepa, capsule

tot parcursul experimentului. A fost respectat regimul alimentar standard pentru șoareci de laborator (ssniff M-Z) echilibrat în proteine, glucide, lipide, minerale și vitamine, administrat sub formă de granule și apă *ad libitum* (5).

Determinarea toxicității acute și cronice. Determinarea toxicității acute s-a efectuat pe 105 șoareci de ambele sexe. La prima etapă a studiului toxicității acute preparatul Neamon-hepa a fost introdus intraperitoneal, la a doua etapă s-a administrat peroral. Conținutul unei capsule a fost diluat inițial în etanol absolut pentru a asigura solubilitatea spironolactonei cu adăugarea ulterioară a apei pentru injecții sau potabile. Suspensia a fost administrată într-un diapazon larg de doze cu pas logaritmic. După administrare a fost monitorizată starea generală a animalelor, au fost documentate reacțiile la stimuli și caracterul activității motorice, consumul de alimente și apă, starea pielii și temperatura corpului utilizând un termometru infraroșu.

Determinarea toxicității cronice a preparatului Neamon-hepa a fost efectuată pe 30 șobolani maturi de ambele sexe timp de opt săptămâni și pe 24 șoareci linia C57/Bl6 timp de patru săptămâni.

Tuturor șobolanilor li se administra preparatul în doză de 100 mg/kg fiind adăugat la alimentarea de bază. Pentru studierea toxicității cronice au fost selectate 4 loturi de șoareci (masculi) linia C57/Bl6, cu greutatea de 27-30 grame, vârsta de 10-14 săptămâni. În fiecare lot erau câte 6 șoareci. Animalelor din primul lot li s-a administrat Neamon-hepa în doză de 10 mg/kg; lotul doi a primit o doză de cinci ori mai mare – 50 mg/kg; lotul trei – de 10 ori mai mare – 100 mg/kg; lotul patru a fost luat drept martor și i s-a administrat un volum echivalent de apă potabilă.

Modelarea hepatitei cronice s-a efectuat pe șoareci de laborator (linia C57/Bl6), masculi cu vârsta de 12 săptămâni și greutatea corporală 27-30 gr, la inițierea studiului (5).

Administrarea Neamon-hepa: Conținutul unei capsule a fost diluat inițial în 4,2 ml etanol (pentru a asigura solubilitatea spironolactonei), apoi adăugat la apa potabilă. Doza de Neamon-hepa administrată a fost calculată reeșind din volumul mediu de apă băută zilnic, care a fost aproximativ 0,3 ml/g masă corporală. Animalele au fost tratate cu Neamon-hepa în dozele 10, 50 și 100 mg/kg pe tot parcursul experimentului cu înlocuirea zilnică a lichidului băut.

Modelarea hepatitei toxice și colectarea probelor: Animalele au fost tratate cronic cu CCl_4 (Sigma) 1 ml/kg diluat în volum egal cu ulei de susan (Sigma) administrat subcutanat de 2 ori pe săptămână timp de 3 săptămâni. În ziua a 5-a de la ultima tratare cu CCl_4 animalele au fost sacrificate. Masa corporală a fost monitorizată săptămânal. După decapitare au fost rapid prelevate sângele și ficatul în întregime, care a fost cântărit, divizat în mai multe fragmente, și stocate conform cerințelor protocolare ale parametrilor urmăriți.

Din ser s-au dozat: activitatea AlAT, AsAT, fosfataza alcalină (FA) și bilirubina totală apreciate cu ajutorul sistemului Beckman Synchron LX (Beckman Coulter, Ville-

pinte, France); lactatdehidrogenaza (LDH) - apreciată prin metoda Bergmeyer & Bernt.

Cercetările asupra efectului antioxidant al preparatului Neamon-hepa au fost efectuate în cadrul Laboratorului de Biochimie LCCȘ al USMF „Nicolae Testemițanu” sub conducerea profesorului Valentin Gudumac. Au fost evaluați următorii indici: hidroxiperoxizii lipidelor, dialdehida malonică, oxidul nitric, carnozina, enzimele anitoxidante: glutatationperoxidaza, glutatationreductaza, SOD, catalaza (6).

3. Investigații clinice

Cercetarea clinică a fost efectuată la IMSP Spitalul Clinic Republican (SCR), Catedra Medicină Internă Nr 4 (investigator principal – prof.univ Vlada-Tatiana Dumbrova) și IMSP Spitalul Republican de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, Catedra Boli Infecțioase FECMF (investigator principal – prof.univ Victor Pântea). Studiul clinic a fost aprobat de către Agenția Medicamentului, Comisia Națională de Etică și Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Monitorizarea desfășurării studiului clinic a fost efectuată de personalul Laboratorului Evaluare Preclinică și Clinică a medicamentelor al CȘDM. Toate investigațiile s-au efectuat cu acordul informativ scris al pacienților.

Studiul clinic s-a efectuat, conform protocolului elaborat, pe un lot 55 pacienți (bărbați și femei, vârsta 18-61 ani) cu hepatite virale cronice tip B, C, D și ciroză hepatică de etiologie virală, tip B, D stadiul Child-Pugh A (grupul I). Selectarea participanților a avut loc respectând criteriile de includere / excludere în studiul clinic. Lotul martor - 30 pacienți (grupul II).

Pacienții au fost supuși unui examen clinic, instrumental și de laborator: determinarea evoluției sindroamelor clinice hepatice, semnelor de hipertensiune portală, a indicilor biochimici de citoliză, colestază și hepatopriv, monitorizarea ecografică a dimensiunilor ficatului, splinei, v.portae, v.lienalis, și a indicilor sistemului de peroxidare a lipidelor până și după efectuarea tratamentului. Toate investigațiile s-au efectuat cu acordul informativ scris al pacienților.

În conformitate cu protocolul studiului clinic pacienții din grupa de studiu (I) au primit tratamentul de bază în asociere cu preparatul medicamentos, a câte 1 capsulă (834 mg) o dată în zi, dimineața, timp de 30 zile. Bolnavii din grupa martor (II) au primit doar terapia de bază (vitamine din grupul B, C, riboxină, pentoxifilină, dezintoxicante etc).

Rezultate preclinice

Efectele medicamentului la animalele intacte

Pe parcursul tratamentului cu remediu Neamon-hepa n-au fost observate schimbări esențiale în comportamentul animalelor și în dinamica masei corporale. Rezultatele obținute demonstrează că seriile de Neamon-hepa sunt puțin toxice, deoarece nici unul din animale nu a pierit la inocularea intraperitoneală sau administrarea perorală (utilizând metoda prin gavaj) a concentrațiilor diluate de preparat în volumul admisibil de lichid. Deși, după ad-

ministrarea intraperitoneală a suspensiei cu concentrația ridicată de Neamon-hepa (mai mult de 10 g/kg) starea fiziologică a animalelor puțin s-a înrăutățit, ce s-a manifestat sub formă de dispepsii care treceau peste 6-8 ore după administrare. În același timp temperatura corpului la șoareci a scăzut cu 3-5 grade. Conform datelor obținute s-a constatat că preparatul este puțin toxic. Așa dar, nu s-a putut calcula DL50 deoarece nici un animal nu a pierit la administrarea suspensiei în volum maxim admisibil. Administrarea zilnică a preparatului timp de 4 săptămâni în doze de 10, 50 și 100 mg/kg de asemenea nu a provocat decesul animalelor de laborator. Nu au fost observate nici devieri a stării generale și a comportamentului, la autopsie nu au fost depistate schimbări a organelor interne, iar lipsa modificărilor morfologice a fost confirmată prin examinările histologice. Inofensivitatea la utilizarea îndelungată a preparatului a fost confirmată prin lipsa schimbărilor în analiza biochimică a sângelui și probele hepatice (6).

Determinarea greutateii ficatului la sacrificare a stabilit că raportul dintre masa ficatului și masa corporală nu diferă la animalele tratate cu Neamon-hepa de cele netratate. Investigarea nivelului seric al enzimelor citolizei a arătat o ușoară diminuare nesemnificativă ale ALAT, AsAT, precum și ale fosfatazei alcaline și bilirubinei totale la animalele tratate cu Neamon-hepa, îndeosebi la cele care au consumat doza 100 mg/kg. Totodată s-a constatat că preparatul nu modifică concentrațiile serice ale colesterolului și lactatdehidrogenazei (5).

Manifestările hepatitei toxice induse cu CCl₄

Expunerea animalelor la intoxicația cronică cu xenobiotul hepatotrop CCl₄ a decelat modificări semnificative a tuturor parametrilor investigați. Astfel, a scăzut în dinamică masa corporală, a crescut substanțial greutatea ficatului, fapt ce a augmentat de circa 2 ori raportul ficat/masă corporală comparativ cu lotul de referință. A crescut dramatic activitatea enzimelor hepatocitolizei ALAT și AsAT de circa 23 și 9 ori respectiv, FA de circa 3 ori, iar LDH și nivelul colesterolului seric s-a dublat. La fel, în serul prelevat de la animalele expuse intoxicației cronice cu CCl₄ s-a atestat o augmentare de circa 3 ori a bilirubinei totale. Acest teren biologic profund alterat a servit drept model în investigația acțiunii preparatului Neamon-hepa.

Efectele în tratamentul hepatitei toxice

Tratamentul cu Neamon-hepa a redus declinul masei corporale induse de CCl₄. S-a constatat că ameliorarea declinului greutateii corporale a fost în corelație directă cu doza aplicată de Neamon-hepa. Totodată, s-a constatat o diminuare progresivă a masei ficatului. Astfel, în lotul tratat cu Neamon-hepa 100 mg/kg indicele ficat/masă corporală s-a redus aproximativ de 2 ori comparativ cu lotul intoxicat, care nu a consumat Neamon-hepa.

În serul prelevat de la animalele care au fost tratate cu doza maximală de Neamon-hepa a scăzut de 2 ori nivelul bilirubinei totale, s-a micșorat de circa 2 ori activitatea enzimelor citolizei ALAT și AsAT. Simultan Neamon-hepa 100 mg/kg a diminuat cu 35% activitatea fosfatazei alcaline,

lactatdehidrogenazei cu 45% și nivelul colesterolului seric cu circa 30% (5).

La animalele tratate cu CCl₄ s-a micșorat activitatea superoxidismutazei (SOD), catalazei, glutatationperoxidazei cu 52.1%, 57.4% și 66.6% respectiv, iar nivelul acidului tiobarbituric a crescut de 2 ori. Tratamentul concomitent cu Neamon-hepa într-o manieră doză dependentă a preîntâmpinat modificările acestor indici. La lotul de animale care a consumat zilnic 100 mg/kg s-a constatat o sporire cu 65% a nivelului SOD, cu 55% a catalazei și cu circa 30% a glutatationperoxidazei, iar nivelul acidului tiobarbituric s-a redus substanțial, atât în plasmă, cât și în ficat (6).

Rezultate clinice

Simptoamele clinice în loturile I și II, au evaluat diferit. La toți pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală B și D stadiul Child-Pugh A, cărora li s-a administrat preparatul studiat, s-a constatat o evoluție pozitivă a sindroamelor clinice în comparație cu grupul martor. S-a ameliorat sindromul edematos (grupul I inițial a fost prezent la 98% pacienți, după tratament - la 10%, grupul II inițial a fost prezent la 80% pacienți, după tratament - la 30%), sindromul ascitic (grupul I inițial ascita a fost constatată la 20% pacienți, după tratament - la 10%, grupul II inițial - 25% pacienți, după tratament - la 20%) și a diminuat sindromul astenic (grupul I inițial determinat la 100% pacienți, după tratament - la 50%, grupul II inițial - 100% pacienți, după tratament - la 65%).

În grupul I s-a determinat o diminuare a dimensiunilor ficatului: lobul drept de la 14,2±0,45 cm la 13,3±0,37 cm, lobul stâng de la 8,64±0,3 la 7,8±0,21 cm, s-a constatat diminuarea splinei de la 16,0±0,85 la 14,3±0,81 cm, a *v. portae* de la 1,27±0,06 la 1,12±0,06 cm și *v. lienalis* de la 1,1±0,08 la 0,87±0,07 cm. În grupul II rezultatele sunt următoarele: lobul drept de la 14,2±2,3 cm la 13,9±2,1 cm, lobul stâng de la 7,9±2,4 la 7,6±0,98 cm, s-a constatat diminuarea splinei de la 16,2±0,75 la 14,6±0,71 cm, a venei *portae* de la 1,26±0,10 până la 1,21±0,08 cm și a venei *lienalis* de la 1,14±0,02 la 0,98±0,03 cm.

Tratamentul administrat a influențat benefic și evoluția indicilor biochimici la pacienții cu ciroză hepatică. S-a apreciat scăderea indicilor sindromului citolitic prin micșorarea activității ALAT de la 69,0±13,9 până la 52,5±6,42 U/l (grupul II de la 69,7±11,6 până la 62,4±5,99) a AsAT de la 85,08±14,4 până la 54,2±5,9 U/l (grupul II de la 79,8±9,5 până la 68,7±5,2). S-a ameliorat sindromul hepatodepresiv: indicele protrombinic s-a majorat de la 70,5±2,5% până la 76,4% ±2,5% (grupul II de la 71,7±4,8 g/l până la 74,6±2,7 g/l), s-a constatat tendința de creștere a proteinei totale de la 72,4±2,9 până la 76,4±2,1 g/l, (grupul II de la 70,5±4,2 până la 74,9±3,80 g/l) și a albumin. În urma terapiei efectuate în grupul de bază (I) s-au îmbunătățit parametrii sindromului colestatic: bilirubina s-a micșorat de la 20,9±2,7 până la 19,5±2,1 mcmlol/l (grupul II de la 19,9±1,7 până la 19,3±2,99), fosfataza alcalină a scăzut de la 121,6±11,3 până la 105,5±6,83 U/l (grupul II de la 3,9±0,7 până la

4,02±1,3), GGTP s-a redus de la 56,2±9,2 la 45,51±6 U/l (grupul II de la 53,9±6,5 până la 49,5±5,69). De asemenea s-a determinat o îmbunătățire a indicilor colesterolului și a parametrilor hematologici - hemoglobinei, trombocitelor etc.

Veridicitate statistic semnificativă $p < 0,05$ s-a constatat în cazul ALAT, AsAT, protrombinei și ale dimensiunilor venei lienale.

Rezultatele indică faptul că la pacienții din lotul martor, care au primit numai terapia de bază, evoluția pozitivă a manifestărilor clinice și a indicilor de laborator nu este atât de sugestivă, îndeosebi a indicilor de hipertensiune portală și a sindromului de citoliză, ca în cazul pacienților din grupul martor (7).

Investigarea biochimică a enzimelor anitoxidante și ale hidroxiperoxizilor lipidelor a constatat o ameliorare substanțială a indicilor stresului oxidativ la pacienții din grupul tratat cu produsul studiat. Cercetările au confirmat efectul antioxidant al preparatului Neamon-hepa, stabilit și în cazul experimentelor preclinice.

Testările au stabilit o ameliorare în sistemul antioxidant, manifestat prin majorarea veridică a SOD: inițial - 1096±23,5 U/g, după tratament - 1199±30,6 U/g și ceruloplasminei: inițial - 243±17 mg/l, după tratament - 316±11,4 ($p < 0,05$), cât și o creștere a activității antioxidante totale, a catalazei și Zn la pacienții tratați cu Neamon-hepa. Totodată, s-a constatat și micșorarea indicilor pro-oxidanti cum ar fi dialdehida malonică și reducerea activității hidroxiperoxizilor lipidici.

Astfel, în studiul realizat la pacienții cu hepatite virale cronice și ciroză hepatică de etiologie virală B și D stadiul Child-Pugh A s-a apreciat o evoluție favorabilă a sindromelor clinice de bază: asteno-vegetativ, dispeptic, dur. De asemenea s-a produs ameliorarea parametrilor biologici cu micșorarea intensității sindromului citolitic, colestatic, hepatopriv.

Reacții alergice, efecte adverse și complicații pe durata studiului la pacienții tratați cu Neamon-hepa nu s-au constatat. Toți subiecții participanți în investigația clinică au finalizat administrarea preparatului cercetat conform protocolului de cercetare, compatibilitatea și toleranța tratamentului fiind înaltă.

Discuții

Preparatul autohton Neamon-Hepa a fost conceput ca un remediu cu acțiune polifuncțională în domeniul abordat în perspectiva reducerii concentrației de amoniac în serul sanguin, fapt ce ar contribui la diminuarea complicațiilor în ciroza hepatică. Componentele de bază sunt arginina, spironolactona și BioR-ul care prezintă o formulă de perspectivă datorită potențării efectului hepatoprotector (11,12).

Arginina reduce nivelul amoniacului din organism prin transformarea hepatică în uree, mai puțin toxică și eliminată prin urină. Arginina folosită ca tratament natural este un foarte bun protector și regenerant hepatic și

participă cu rezultate excepționale în boli de ficat: hepatita virală, hepatita cronică, hepatita alcoolică, steatoza hepatică, ciroza hepatică, cancer hepatic. Infuzia L-argininei mărește diureza și natriureza la pacienții cu ciroză hepatică acompaniată cu ascită și are o contribuție benefică în diminuarea hipertensiunii portale (10, 13, 14).

Una din explicații poate fi că L-arginina este substrat pentru toate izoformele nitricoxid sintetazelor (NOS) implicate în producția oxidului nitric (NO). S-a stabilit o redistribuție a izoformelor NOS în ficatul afectat de ciroză, unde scade expresia izoformei endoteliale (eNOS) și crește considerabil nivelul celei inductibile (iNOS), pe când izoforma neuronală rămâne neschimbată, fapt ce sugerează o participare diferită a lor în patogeniza maladiilor. Într-un studiu recent, atât administrarea L-argininei, cât și tratamentul cu inhibitorul NOS au contribuit la diminuarea fibrozei la animalele supuse intoxicației cronice cu CCl_4 . Totuși, s-a constatat că aplicarea L-argininei a fost mai eficientă în aplanarea formării de colagen, reducerea expresiei iNOS, activității factorului nuclear kappa-B (NF-kB) și a activatorului proteinei-1 (AP-1).

O altă explicație a reducerii nivelului amoniacului și a celorlalți derivați toxici de azot din organism ar fi că L-arginina pe calea arginazelor se transformă în L-ornitină și uree cu preluarea unei noi molecule de amoniac (15). Recent s-a constatat, că în fragmentele de ficat prelevate de la pacienții cu ciroză hepatică scade semnificativ expresia și activitatea arginazei-I (izoforma hepatică, indispensabilă ureogenezii), care corelează direct cu stadiul clinic al maladiilor. Pe de altă parte, crește compensator expresia și activitatea arginazei-II (izoforma extrahepatică, implicată în reglarea concentrațiilor intracelulare arginină/ornitină). Se presupune, că reducerea arginazei-I este responsabilă de diminuarea concentrației plasmatice de arginină, iar inducția arginazei-II poate fi mai mult importantă în reglarea sintezei NO și a altor mecanisme implicate în patogeniza cirozei hepatice (16).

Spironolactona blochează competitiv cuplarea aldosteronului cu receptorul său citoplasmatic în porțiunea distală a nefronului, scade reabsorbția ionilor de sodiu și manifestă acțiune economisitoare de potasiu. Este stabilită contribuția benefică a spironolactonei în tratamentul ascitei din ciroza hepatică. Indicarea spironolactonei se face în concordanță cu dinamica masei corporale. În experimentele noastre nu s-au atestat modificări considerabile a greutății corporale la animalele intacte tratate cu Neamon-hepa. Totodată, o contribuție în menținerea greutății corporale posibil a fost asigurată de proprietățile metabolice ale argininei (17, 18).

Preparatul BioR posedă un spectru larg de acțiune: citoprotector, regenerant, hepatoprotector, antiinflamator, hipolipemiant, imunomodulator, antiviral. Manifestă acțiune antioxidantă și de stabilizare a membranelor celulare și lizozomale prin normalizarea metabolismului glutatiunii și menținerea la un nivel optim a echilibrului dintre sistemele de oxidare peroxidică a lipidelor și cel antioxi-

dant. Într-un studiu recent a fost investigată eficacitatea remediei BioR în tratamentul encefalopatiei hepatice de gradul II în ciroza hepatică virală C. Administrarea BioR-ului a contribuit la ameliorarea semnificativă a tabloului clinic: dispariția tremorului, accelerarea gândirii, dispariția apatiei și bulemiei, restabilirea ritmicității somnului. S-a atestat o îmbunătățire evidentă a nivelului aminoacizilor investigați, inclusiv a componentelor ciclului ornitinic. BioR-ul a contribuit la ameliorarea testelor biochimice și a traseului ECG (12, 19).

Produsul medicamentos combinat autohton Neamon-hepa capsule a demonstrat efect hepatoprotector pronunțat asupra șoarecilor tratați cu CCl_4 . Administrarea remediei Neamon-Hepa a redus semnificativ declinul masei corporale, a diminuat substanțial hepatomegalia și a augmentat starea funcțională a ficatului exprimată prin reducerea bilirubinei totale, alaninaminotransferazei, aspartataminotransferazei, fosfatazei alcaline, lactatdehidrogenazei și colesterolului seric (20).

Tetraclorura de carbon micșorează activitatea superoxidismutazei (SOD), catalazei, glutatinoxidazei cu 40-60% și crește reactivitatea acidului tiobarbituric de 3 ori. S-a constatat că preparatul medicamentos studiat preîntâmpină modificările acestor indici pe fondal de intoxicație prin sporirea activității SOD, catalazei, glutatinoxidazei și micșorează reactivitatea acidului tiobarbituric. Astfel, s-a determinat efect antioxidant la administrarea preparatului propus care poate preveni stările extremale ale organismului (21).

Concluzii:

1. Cercetările desfășurate demonstrează selectarea formei farmaceutice adecvate și procedeele farmacotehnologice și de standardizare corecte.

2. În urma acestor cercetări a fost elaborată documentația tehnică de normare necesară care a permis perfectarea dosarului de autorizare pentru produsul Neamon-hepa.

3. Experiențele preclinice au evidențiat faptul că în cadrul tratamentului preparatul Neamon-hepa contracarează intensitatea citolizei, reduce componentul inflamator, ameliorează metabolismul lipidic și circulația intrahepatică a bilei la animale care au suportat intoxicație cronică cu CCl_4 .

4. Datele obținute în studiul clinic indică că în tratamentul hepatitelor cronice de origine virală B, C și D și în tratamentul cirozei hepatice de etiologie virală B și D stadiul Child-Pugh A este indicat preparatul medicamentos Neamon-hepa, caracterizat prin proprietatea sa de hepatoprotecție, evidențiată prin ameliorarea capacității funcționale hepatice (îmbunătățirea indicilor citolitici), precum și reducerea nivelului de hipertensiune portală.

5. Rezultatele administrării preparatului medicamentos combinat Neamon-hepa cu terapia standard este superioară administrării numai a tratamentului de bază. Acest fapt este benefic atât din punct de vedere clinic (doze mai mici și numărul redus de substanțe medicamentoase administrate, lipsa efectelor adverse, efect sinergic al substanțelor active) cât și economic.

La etapa actuală preparatul Neamon-hepa este în stadiul perfectării dosarului de autorizare al produsului medicamentos.

Bibliografie:

- Spînu C, Iarvoai P, Vrânceanu-Beneș AM, ș.a. Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova. Akademos. 2009;1(12):76-80.
- Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. Sub redacția V-T. Dumbrava, Chișinău, 2005, 334 p.
- Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut. 2006 Oct;55 Suppl 6:vi1-12.
- Parii B., Valica V., Rusnac L., Parii S. Some directions of pharmaceutical industry development in Republic of Moldova. Curierul medical. Nr 1.-2009. P.61-66.
- B.Parii, M.Todiraș, S.Parii, L.Rusnac, P.Golovin, V.Valica. Efectele protectoare ale remediei autohton Neamon-Hepa în hepatita indusă cu tetraclorură de carbon. În: Curierul Medical. Chișinău, 2010, nr. 2, p.31-35.
- M.Todiraș, V.Rudic, S.Parii, V.Gudumac, L.Rusnac, P.Golovin, T.Chiriac, V.Valica. Neamon-Hepa on Carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity: Antioxidant properties. În: Curierul Medical. Chișinău, 2010, nr. 4, p.3-6.
- V.T. Dumbrava, V.Pântea, V.Valica, S.Parii, E.Berliba, V.Cebotarescu, A.Țurcanu, P.Golovin. Evaluarea eficacității preparatului medicamentos Neamon-hepa în tratamentul hepatitelor virale cronice și a cirozei hepatice. În: Revista Farmaceutică a Moldovei. Chișinău, 2011, nr. 1-4, p.27-31.
- Runyon B. A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology 2004;39:841–56.
- Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2006, 1157 p
- Tajiri K, Miyakawa H, Izumi N, et al. Systemic hypotension and diuresis by L-arginine in cirrhotic patients with ascites: role of nitric oxide. Hepatology. 1995;22(5):1430-5.
- Kakumitsu S, Shijo H, Yokoyama M, et al. Effects of L-arginine on the systemic, mesenteric, and hepatic circulation in patients with cirrhosis. Hepatology. 1998;27(2):377-82.
- Rudic V. Bio R: Studii biomedicale si clinice. Chisinau.2007. 375 p.
- Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. J Hepatol 2003;39:187–92.

14. Wei CL, Khoo HE, Lee KH, Hon WM. Differential expression and localization of nitric oxide synthases in cirrhotic livers of bile duct-ligated rats. *Nitric Oxide*. 2002; 7(2): 91-102.
 10. Vissers YL, Debats IB, Luiking YC, et al. Pros and cons of L-arginine supplementation in disease. *Nutr Res Rev*. 2004;17(2): 193-210.
 11. Tajiri K, Miyakawa H, Izumi N, et al. Systemic hypotension and diuresis by L-arginine in cirrhotic patients with ascites: role of nitric oxide. *Hepatology*. 1995; 22(5): 1430-5.
 12. Kakumitsu S, Shijo H, Yokoyama M, et al. Effects of L-arginine on the systemic, mesenteric, and hepatic circulation in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1998; 27(2): 377-82.
 13. Magni P, Motta M. Aldosterone receptor antagonists: biology and novel therapeutic applications. *Curr Hypertens Rep*. 2005;7(3): 206-11.
 14. Bulimaga V., Rudic V., Efremova N., Djur S., Elenciuc D., Dencicov L., Lozan V. The utilization of some coordination compounds of V(IV) and CO(III) as regulators of the content of bioactive substances with antioxidant properties at *Spirulina platensis*. *The Annals of the University of Oradea*. 2011, Tom. XVIII, Issue: 1, pp. 59-65
 15. Nishida K, Ohta Y, Ishiguro I. Gamma-glutamylcysteinylethyl ester attenuates progression of carbon tetrachloride induced acute liver injury in mice. *Toxicology* 1998; 126: 55-63.
 16. Cabré M, Camps J, Paternáin JL, et al. Time-course of changes in hepatic lipid peroxidation and glutathione metabolism in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000; 27(9): 694-9.
-