

PREPARATELE ENTOMOLOGICE IMUHEPTIN ȘI IMUPURIN ÎN TRATAMENTUL HEPATITELOR VIRALE CRONICE B, C ȘI D

ENTOMOLOGICAL DRUGS IMUHEPTIN AND IMUPURIN CAPSULES 150 MG IN THE TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B, C AND D

Victor PANTEA¹, Veceaslav CIUHRII²

1- d.h.ș.m., profesor universitar, catedra de Boli Infecțioase Facultatea Educație Continuă în medicină și farmacie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu» Republica Moldova.

2- d.ș.b., director al companiei NEWTONE LABORATORIES

Summary

The purpose of this study was to examine the evolution of clinical, biochemical and immunological parameters in patients with chronic viral hepatitis under the influence of treatment with Imuheptin and Imupurin. After 3 months of treatment was found complete regression or decrease of clinical signs and syndroms: dyspeptic and astenovegetativ syndroms, hepatomegaly, splenomegaly, artralgy. The positive evolution of clinical signs was confirmed by results of laboratory investigations. Decrease of ALT and AST activity in all monitored patients and decrease of thymol test level were found. It was found immunomodulating effect: increase of the CD4 + - and CD3 + - lymphocytes and decrease of the CD20 + - lymphocytes and CIC. During the study all patients established good tolerability of the administered medication.

Key words: cronic viral hepatitis, treatment, Imupurin, Imuheptin.

Preparatele entomologice IMUHEPTIN și IMUPURIN capsule 150 mg în tratamentul hepatitelor virale B, C și D

Scopul acestui studiu a fost de a monitoriza evoluția parametrilor clinici, biochimici și imunologici la pacienții cu hepatită cronică virală B, C și D sub influența tratamentului cu Imuheptin și Imupurin. După 3 luni de tratament s-a constatat regresia completă sau diminuarea semnelor clinice și sindroamelor: dispeptic, astenovegetativ, hepatomegalic, splenomegalic și artralgie. Evoluția pozitivă a semnelor clinice a fost confirmată de rezultatele investigațiilor de laborator: scăderea ALAT și AsAT la toți pacienții monitorizați și scăderea nivelului probei cu timol. Sa constatat la fel și un efect imunomodulator: creșterea limfocitelor CD4 + - și CD3 + - și scădere a limfocitelor CD20 + și complexului CYC. În timpul studiului toți pacienții au remarcat o toleranță bună a preparatului administrat.

Cuvinte cheie: hepatită cronică virală, tratament, Imupurin, Imuheptin.

Introducere

Hepatitele virale reprezintă o problemă globală importantă atât medico-socială cât și economică [1,3,4,5,9,10,11,12]. Tratamentul actual al hepatitelor virale cronice B, C și D este cel viral cu interferoni pegilați și analogi nucleozidici/nucleotidici, care este foarte costisitor și de lungă durată și cu diverse reacții adverse și multiple contraindicații, ce se referă la sistemul nervos, cardiovascular, imun etc., astfel beneficiind de acest tratament numai 30 – 40 % din pacienți [9,11,12].

La ora actuală se caută intens noi abordări cu preparate alternative în tratamentul pacienților cu hepatite virale [2,6,11,12]. Centrul de cercetări științifice InsectFarm din România (reorganizat în NEWTONE LABORATORIES) a elaborat preparate de origine entomologică – IMUHEPTIN și IMUPURIN, capsule 150 mg, având în componența sa ca substanțe active extrase din insecte din familia *Lepidoptera* utilizate în tratamentul hepatitelor virale.

Preparatele date sînt fabricate de compania ARENA GROUP SA, România sau FARMAPRIM SRL, R. Moldova în colaborare cu NEWTONE LABORATORIES, România.

Scopul studiului a fost de a investiga eficacitatea și siguranța administrării preparatelor medicamentoase IMUHEPTIN și IMUPURIN, capsule 150 mg, în tratamentul hepatitelor virale cronice.

Materiale și Metode

Studiul clinic dat este unul prospectiv, multicentric, deschis, paralel, realizat în instituții Medico-sanitare publice din Republica Moldova.

Conform ordinului Ministerului Sănătății RM Nr. 95 din 09.04.2009 și deciziei Comitetului Național de Etică Nr.293 din 19.03.2009 studiul s-a petrecut la Catedra de Boli Infecțioase, USMF “N. Testemițanu”, Facultatea Educație Continuă în Medicină și Farmacie, ÎMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase «Toma Giorbă» din or. Chișinău, ÎMSP Spitalul Municipal din or. Bălți, ÎMSP Spitalul Raional din or. Cahul, ÎMSP Spitalul Raional din or. Edineț, ÎMSP Spitalul Raional din or. Orhei, ÎMSP Spitalul Raional din or. Soroca, ÎMSP Spitalul Raional din or. Ungheni, în perioada de la 10.09.2009 pînă la 24.12.2010.

În studiul clinic au participat 178 pacienți (cu vîrsta cuprinsă între 19 și 68 ani) cu hepatite virale cronice B, C, B+C și B+D. Caracteristica lor este reprezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

| Indicile | | HBV | HCV | HBV+HCV | HBV+HDV |
|---------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Numărul pacienților | Nr. | 30 | 72 | 49 | 27 |
| | % | 16,9 | 40,4 | 27,5 | 15,2 |
| Femei | Nr. | 14 | 41 | 22 | 14 |
| | % | 46,7 | 56,9 | 44,8 | 51,9 |
| Bărbați | Nr. | 16 | 31 | 27 | 13 |
| | % | 53,3 | 43,1 | 55,1 | 48,1 |
| Vîrsta medie, ani | | 42,87 ±1,97 | 48,85 ±1,24 | 43,63 ±1,86 | 38,19 ±2,04 |

Caracteristica pacienților

La evaluarea eficacității tratamentului, s-a luat în considerare dinamica simptomelor clinice a pacienților precum și rezultatele biochimice, serologice (ELISA), imunologice și instrumentale (USG) efectuate.

Timp de 3 luni pacienții au primit intern zilnic, excluzând alte preparate, IMUHEPTIN o dată în zi - dimineața și IMUPURIN o dată în zi - seara. Siguranța și toleranța preparatelor studiate au fost evaluate în baza apariției efectelor adverse pe parcursul studiului.

Pentru prelucrarea datelor s-a folosit programul **Microsoft Excel specializat** în calcule statistice științifice cu utilizarea criteriilor parametrici (t-Student) și neparametrici (Fisher).

Rezultatul studiului

Cele mai dese sindroame întâlnite la pacienți și dinamica lor în dependență de tratament este reprezentată în tabelul 2.

Tabelul 2
Dinamica clinică a sindroamelor sub influența tratamentului

| Sindroame Nr. | | HBV | | HCV | | HBV+HCV | | HBV+HDV | |
|------------------|---|-----|-----|-------|-----|---------|-------|---------|-------|
| | | % | Nr. | % | Nr. | % | Nr. | % | Nr. |
| Dispeptic | 1 | 28 | 49 | 100 | 25 | 92,6 | 93,3 | 61 | 84,7 |
| | 2 | 8 | 12 | 24,5* | 7 | 5,9* | 26,7* | 26 | 36,1* |
| Asteno-vegetativ | 1 | 20 | 40 | 81,6 | 22 | 81,4 | 66,7 | 58 | 80,6 |
| | 2 | 4 | 12 | 24,5* | 4 | 14,8* | 13,3* | 11 | 15,3* |
| Hepatomegalia | 1 | 19 | 43 | 87,8 | 21 | 77,7 | 63,3 | 61 | 84,7 |
| | 2 | 10 | 29 | 59,2* | 18 | 66,7 | 33,3* | 38 | 52,8* |
| Splenomegalia | 1 | 4 | 20 | 40,8 | 13 | 48,1 | 13,3* | 22 | 30,6 |
| | 2 | 0 | 14 | 28,6* | 9 | 33,3 | - | 10 | 13,9* |
| Artalgie | 1 | 13 | 31 | 63,3 | 16 | 59,3 | 43,3 | 48 | 66,7 |
| | 2 | 7 | 10 | 20,4* | 5 | 18,5* | 23,3* | 12/ | 46,7* |

Notă : * - pînă (1) și după (2) tratament diferența statistică ($p < 0,05$)

Sub influența tratamentului la majoritatea pacienților a fost vizualizat dispariția sau micșorarea severității simptomelor menționate mai sus. Datele USG au confirmat micșorarea hepatomegaliei și splenomegaliei. Creșterea capacității de lucru și îmbunătățirea stării generale după tratament au remarcat majoritatea pacienților cu hepatita virală cronică B (86,7%), C (84,7%), B+C (75,5%) și D (74,1%).

Rezultatele în dinamică a indicilor biochimici, reprezentați în tabelul 3, demonstrează scăderea nivelului ALAT, AsAT, GGTP și probei cu timol la toți pacienții participanți în studiu clinic.

Tabelul 3
Dinamica indicilor biochimici ai singelui sub influența tratamentului

| Indice/Norma | | HBV | HCV | HBV+HCV | HBV+HDV |
|----------------------------|---|-------------|-------------|-------------|------------|
| ALAT, mm/l (0.1-0.68) | 1 | 0,91±0,16 | 1,17±0,13 | 1,15±0,13 | 1.24±0,18 |
| | 2 | 0,66±0,11 | 0,74±0,08* | 0,87±0,09* | 0.92±0,11* |
| AsAT, un /l (0-46) | 1 | 55,27±8,49 | 69,6±5,57 | 69.16±5,77 | 72,13±6,46 |
| | 2 | 48,49±7,05 | 59,33±4,16* | 62,02±4,85 | 66,54±5,62 |
| GGTP, un /l (b -45; f -35) | 1 | 28,6±6,55 | 41,49±5,86 | 52.38 ±9.9 | 44,4±11,56 |
| | 2 | 20,55 ± 5,8 | 32,76±4,58* | 39.31±8.36* | 30,7±4,86 |
| Proba cu timol, Un. | 1 | 6,36±0,83 | 5,69±0,41 | 8.78± 0.98 | 11,91±1,46 |
| | 2 | 5,53 ±0,77* | 5,21 ±0,37* | 7.39 ±0.72* | 9,59±1,03* |

Notă : * - pînă (1) și după (2) tratament diferența statistică ($p < 0,05$)

Modificările relevate din partea sistemului imun în dinamică sînt descrise în tabelul 4

Tabelul 4
Parametrii imunologici în dinamică

| Indice/Norma | | HBV | HCV | HBV+HCV | HBV+HDV |
|--------------------------|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
| CD3+, % (55-75) | 1 | 42.87±2.07 | 45,27±1,34 | 43,90±1,55 | 44,33±2,12 |
| | 2 | 47.13±2.18 | 50,39±1,43* | 48,71±1,56* | 49,89±2,12* |
| CD4+, % (38-58) | 1 | 29.1±1.83 | 30,03±1,0 | 28,65±1,08 | 28,03±1,54 |
| | 2 | 33.67±1.69 | 35,17±1,33* | 33,39±1,45* | 34,85±2,02* |
| CD20+, % (9-18) | 1 | 21.27±1.93 | 25,07±1,29 | 23,20±1,37 | 22,59±1,92 |
| | 2 | 18.87±1.25 | 20,05±0,94* | 18,43±1,54* | 17,22±1,41* |
| CD20+ x109/л (0,18-0,32) | 1 | 0.44±0.05 | 0,56±0,04 | 0,49±0,04 | 0,46±0,06 |
| | 2 | 0.34±0.03* | 0,38±0,02* | 0,33±0,02* | 0,33±0,04* |
| CYC, % ≤60 | 1 | 91.97±9.41 | 86,93±6,24 | 74,98±8,30 | 78,93±12,33 |
| | 2 | 55.03±4.86* | 61,04±5,43* | 60,20±5,62 | 54±5,62 |
| CD3+/CD20+ (2.5-5.0) | 1 | 2.68±0.35 | 2,19±0,14 | 2,24±0,13 | 2,3±0,19 |
| | 2 | 2.77±0.22 | 3,07±0,19* | 3,19±0,19* | 3,39±0,29* |

Notă : * - pînă (1) și după (2) tratament diferența statistică ($p < 0,05$)

Pe parcursul tratamentului la pacienții cu hepatite virale cronice C, D și B+C veridic s-au mărit numărul limfocitelor CD3+ și CD4+ ($p < 0,05$). Tratamentul cu preparate de origine entomologică a demonstrat scăderea veridică a numărului de limfocite CD20+ la toți pacienții ($p < 0,05$), la fel a fost constatată și o scădere veridică a concentrației complexului CYC la pacienții cu hepatite virale B și C ($p < 0,05$). Indicatorul integral a CD3+/CD20+ după tratament s-a mărit veridic la pacienții cu hepatitele virale C, D, B+C ($p < 0,05$).

Rezultate și discuții

Terapia combinată cu IMUHEPTIN și IMUPURIN a contribuit la îmbunătățirea sau chiar dispariția simptomelor clinice, la fel și la micșorarea dimensiunilor ficatului și a splinei (USG). Scăderea activității ALAT și AsAT demonstrează un efect membranostabilizator (efect hepatoprotector), iar scăderea nivelului probei cu timol relatează despre efectul antiproliferativ a preparatului.

Tratamentul efectuat a demonstrat efect imunomodulator și a dus la normalizarea dezechilibrului parametrilor imunologici (mărirea limfocitelor CD4+- și CD3+ și scăderea limfocitelor CD20+ și complexului CYC). Majoritatea pacienților au remarcat toleranță bună. Nu au fost identificate efecte secundare grave care ar fi necesitat întreruperea tratamentului.

Concluzii

1. Tratamentul combinat cu preparatele entomologice Imuheptin și Imupurin la pacienții cu hepatite virale cronice B, C și D a contribuit la ameliorarea simptomatologiei clinice, indicilor de laborator (biochimici, imunologici) și instrumentali (ESG).
2. Rezultatele obținute demonstrează că Imuheptin și Imupurin posedă efect hepatoprotector, antiproliferativ și imunomodulator.
3. Efecte adverse semnificative în tratamentul cu Imuheptin și Imupurin nu au fost constatate.

LITERATURA

1. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. National Guideline Clearinghouse, 2007.
2. Bacinschi Nicolae. Hepatoprotectoare entomologice, Chișinău, 2012, 312p.

3. Chronic hepatitis B infection. National Guideline Clearinghouse, 2007.
 4. Chronic hepatitis B. AASLD practice guideline. *Hepatology*, 2007, vol.45, no. 2, p.507-539.
 5. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. National Guideline Clearinghouse, 2007.
 6. Ghicavii V., Pogonea I., Bacinschi N., Andrieș L. Entomoterapia, o strategie nouă în medicină. În: *Farmacist.ro*. 2011, 2, anul VIII, nr.139, p.34-39.
 7. Geng Tao Liu, Yan Li, Huai Ling Wei et al. Toxicity of novel antihepatitis drug bicyclol: A preclinical study. *World J. Gastroenterol.*, 2005, vol. 11 (5), p. 665-671.
 8. Min Li, Geng Li. Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF α release in concanavalin A included liver in mice by Bicyclol. *World J. Gastroenterol.*, 2004, vol. 10 (4), p. 1775-1779.
 9. Pântea V., Hepatitele virale C, B și D acute și cronice. Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice, evolutive și de tratament. Chișinău, 2011, 104p.
 10. Pântea V. Hepatitele virale acute și cronice. Actualități. Chișinău, 2009, 224 p.
 11. Pântea V., Cușnir Gh., Ghicavii V., Ciuhrii V. Tratatamentul cu Imuheptin în hepatita cronică virală C. *Romanian journal of Gastroenterology*. Al XV-lea congres Național de Hepatologie cu participare internațională. Program final. În: Volum de rezumate. București, România, 2005, p. 87-88.
 12. Pântea V. Tratatamentul hepatitelor cronice virale C și B cu Imuheptină. În: *Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Volumul 3. Probleme actuale în medicina internă. Zilele Universității consacrate celor 15 ani de la proclamarea Independenței Republicii Moldova. Ediția VII. Chișinău, 2006, p. 54 – 57.
-