

## STUDII CLINICE

# ASPECTE CLINICO-BIOLOGICE ȘI IMUNOLOGICE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ DE ETIOLOGIE VIRALĂ AFLAȚI SUB TRATAMENT CU IMUPURIN ȘI IMUHEPTIN

## CLINICAL, BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS IN THE PATIENTS WITH HEPATIC CIRRHOSIS UNDER THE TREATMENT WITH IMUPURIN AND IMUHEPTIN

Eugen TCACIUC<sup>1</sup>, Veceaslav CIUHRII<sup>2</sup>

1 - doctor în medicină, conferențiar universitar, Clinica medicală nr. 1, departamentul Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu» din Republica Moldova.

2 - doctor în biologie, 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 liver cirrhosis 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. The positive evolution of clinical signs was confirmed by results of laboratory investigations. Decrease of ALT activity in all monitored patients were found and decrease of CIC. During the study all patients established good tolerability of the administered medication.

Key words: cirrhosis, treatment, Imupurin, Imuheptin.

### Rezumat

Studiul dat a fost efectuat cu scopul de a cerceta evoluția parametrilor clinico-biochimici și imunologici la bolnavii cu ciroză hepatică sub influența tratamentului cu Imupurin și Imuheptin. După 3 luni de tratament s-a constatat regresia totală sau diminuarea exprimării sindroamelor și simptomelor clinice principale: dispeptic și astenovegetativ. Evoluția pozitivă a simptomatologiei clinice a fost confirmată prin rezultatele investigațiilor de laborator. S-a constatat diminuarea activității ALAT la toți pacienții supravegheați, micșorarea CIC. Pe parcursul studiului toți pacienții au constatat toleranța bună a terapiei administrate.

Cuvinte cheie: ciroză, tratament, Imupurin, Imuheptin.

### Резюме

Клинико-биохимические и иммунологические аспекты у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии при терапии Имупурином и Имугептином. Настоящее исследование было проведено с целью изучения динамики клинико-биохимических и иммунологических показателей у пациентов с циррозом печени при лечении Имупурином и Имугептином. Назначенное лечение способствовало полной регрессии или уменьшению выраженности клинических синдромов и симптомов: диспептического и астено-вегетативного. Положительная динамика клинической симптоматики была подтверждена результатами лабораторных анализов. Было выявлено снижение активности АлАТ и уменьшение ЦИК. В ходе исследования все пациенты отметили хорошую переносимость назначенных препаратов. Ключевые слова: цирроз, лечение, Имупурин, Имугептин.

### Introducere

Ciroza hepatică este o boală gravă a ficatului ce se caracterizează printr-o prevalență înaltă, morbiditate mare și un înalt procent de invaliditate și decese.

Cauza dezvoltării cirozei de origine virală a ficatului este infecția virală – HBV, HCV, HDV sau asocierea acestor virusi. Un rol la fel important în dezvoltarea cirozei îl ocupă și asocierea alcoolului la cele sus enumerate. Anual din cauza diverselor complicații ale hepatitei virale mor aproape 2 milioane de oameni, inclusiv aproximativ 700.000 de ciroză hepatică și a complicațiilor sale. Giroza hepatică este una dintre cele șase cauze de deces în intervalul de vîrstă între 35-60 de ani, variind de la 14 la 30 de cazuri la 100 mii populație [3, 4, 5, 9].

În legătură cu aceasta, la momentul actual farmacologii, clini-

cienii și oamenii de știință sunt în căutare de noi abordări și metode de tratament cu preparate alternative a pacienților cu hepatite virale și ciroze hepatice de etiologie virală [1, 2, 6, 7, 8].

Centrul de Cercetare InsectFarm, România (reorganizat în NEWTONE LABORATORIES), a elaborat preparate de origine entomologică - Imuheptin și Imupurin, obținute prin utilizarea biotehnologiei unice care conține ca substanțe active extrase din țesuturi de insecte Lepidoptere. Preparatele IMUHEPTIN și IMUPURIN produse de FARMAPRIM SRL, în colaborare cu NEWTONE LABORATORIES, România, sunt destinate pentru tratamentul hepatitei virale și cirozei hepatice.

Scopul acestui studiu a fost de a investiga eficacitatea și siguranța administrării preparatelor IMUHEPTIN și IMUPURIN în tratamentul cirozei hepatice de etiologie virală la adulți.

## Materiale și metode

Într-un studiu prospectiv, deschis, paralel, unicentric au participat 33 pacienți cu ciroză hepatică de etiologie virală din care 22 pacienți cu clasa A după Child-Pugh și 11 pacienți cu clasa B după Child-Pugh cu vârsta cuprinsă între 19 – 68 ani. Majoritatea pacienților au fost cu vîrstă aptă de muncă. Durata bolii a fost de 2 – 3 ani la 23 (69,7%) pacienți și la 10 (30,3%) pacienți respectiv 4 – 5 ani. Distribuția pacienților în funcție de sex și vîrstă este prezentată în tabelul 1, diagrama 1.

**Tabelul 1**  
Caracteristica pacienților incluși în studiu

Indecele	Pacienții	
	Nr.	%
Numărul pacienților	33	15,6
Femei	16	48,5
Bărbați	17	51,5
Vîrsta medie, ani	43,48±1,72	

Diagrama 1. Repartiția pacienților în funcție de sex și de vîrstă (n – numărul pacienților)

**Indicii cercetați** în cadrul studiului: simptomele clinice (subiective și obiective); hemoleucograma și trombocitele; parametrii biochimici sanguini; analiza serologică a singelui pentru markerii specifici ai hepatitelor virale; rezultatele testelor imunologice; rezultatele investigațiilor instrumentale (USG, FEGDS).

**Timp de 3 luni pacienții au administrat per os zilnic, excluzînd alte preparate, IMUHEPTIN, 150 mg/zi, într-o singură priză dimineața și IMUPURIN, 150 mg/zi, într-o singură priză seara. Pentru a evalua eficacitatea tratamentului s-a luat în considerație în complex următoarele:** dinamica simptomelor clinice a pacienților, datele testelor de laborator, concluziile ecografice și datele FEGDS. Criteriu de eficiență a fost considerat diminuarea sau dispariția simptomelor clinice, reducerea sau normalizarea enzimelor hepatice (ALAT și/sau ASAT), îmbunătățirea parametrilor imunologici. **Evaluarea siguranței și toleranței preparatelor administrate în studiu a fost realizată prin analiza** înregistrărilor reacțiilor adverse așteptate și/sau altor efecte nedorite. Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată cu ajutorul criteriilor parametrici și neparametrici. Indicatorii parametrici (programul STATISTICA 7,0) au fost prezentați ca  $M \pm SE$  (M - media aritmetică și SE - eroarea medie), unde a fost considerat rezultat semnificativ cînd  $p < 0,05$ . Pentru indicatorii neparametrici (programul Microsoft Excel, 2007), a fost considerat rezultat semnificativ cînd  $p < 0,1$ .

Studiul clinic a fost realizat în conformitate cu principiile morale, etice și științifice prezentate în Declarația de la Helsinki (versiunea din 1996), Liniile directoare pentru bunele practici clinice (GCP) și cerințele de reglementare în conformitate cu legislația Republicii Moldova.

Rezultatele studiului. La pacienții monitorizați a fost identificată patologie asociată, care nu a fost din punct de vedere clinic importantă (tabelul 2).

**Tabelul 2. Patologia asociată**

Patologia	Pacienți	
	Nr.	%
Gastrită cronică	17	51,5
Pancreatită cronică	24	72,7
Dischinezia căilor biliare	12	36,4
Pielonefrită cronică	3	9,1
Hipertensiune arterială	7	21,2

Cele mai frecvente sindroame clinice observate la pacienți au fost: sindromul dispeptic (greață, greutate sau durere în hipochondrul drept și stîng, vărsături, pierderea poftei de mîncare), astenovegetativ (dureri de cap, slăbiciune), hepatomegalic, splenomegalic, artalgic, mialgie și altele (tabelul 3 și diagrama 3).

Pe fundalul tratamentului majoritatea pacienților din ambele grupe au menționat dispariția sau reducerea severității simptomelor mai sus enumerate. Creșterea capacității de lucru și îmbunătățirea stării generale după tratament ce a influențat pozitiv asupra calității vieții pacienților au menționat 24 pacienți (72,7%).

Datele ecografice la majoritatea (87,9%) pacienților au demonstrat o scădere semnificativă a dimensiunii antero-posterioare a lobului drept (15,29±0,19 cm vs 14,44±0,22 cm,  $p < 0,05$ ), lobului stîng al ficatului (7,72±0,15 vs 7,05±0,14 cm,  $p < 0,05$ ) și diametrului venei porte (1,36±0,03 cm vs 1,22±0,01,  $p < 0,05$ ). În 14 cazuri (42,4%) hipertensiunea portală a persistat. De asemenea s-a vizualizat o scădere semnificativă a diametrului longitudinal al splinei (16,45±0,42 cm vs 15,72±0,38,  $p < 0,05$ ). La un pacient splina a fost absentă în urma efectuării splenectomiei. În 4 cazuri (12,1%) a fost găsit lichid ascitic în cavitatea abdominală, care după tratament a persistat la un singur pacient. Rezultatele FEGDS au confirmat, de asemenea, reducerea severității hipertensiunii portale la majoritatea pacienților, prin micșorarea gradului varicelor esofagiene.

Rezultatele monitorizării sindroamelor clinice majore și simptomelor sunt prezentate în tabelul 3 și diagrama 2.

**Tabelul 3**  
Dinamica sindroamelor esențiale sub influența tratamentului

Sindroame	Pacienți			
	Pînă la tratament		După tratament	
	nr	%	nr	%
Dispeptic	33	100	14	42,4*
Asteno-vegetativ	33	100	5	15,2*
Hepatomegalia	33	100	32	96,9
Splenomegalia (n=32)	29	90,6	29	90,6
Icteric	6	18,2*	1	3,0

Notă: \* - diferență statistică ( $p < 0,1$ )

Diagrama 2. Dinamica sindroamelor clinice principale sub influența tratamentului

La pacienții cercetați în cele mai multe cazuri valorile obținute ai indicilor hemoleucogramei au fost în limitele normei, iar analiza rezultatelor înainte și după tratament nu au aratat o diferență statistic semnificativă ( $p > 0,05$ ).

Rezultatele indicilor biochimici în dinamică sunt reprezentate în tabelul 4. Analiza rezultatelor a identificat ameliorarea parametrilor biochimici ai funcției hepatice și anume: tendința de a reduce activitatea ASAT (dar statistic ne semnificativ,  $p > 0,05$ ), scăderea semnificativă în dinamică a valorilor ALAT (1,02±0,21 vs 0,56±0,09,  $p < 0,05$ ) și a nivelului de bilirubină (26,59±2,85 vs 22,44±1,93,  $p < 0,05$ ).

**Tabelul 4**  
Indicii biochimici în dinamică

Indicii /Norma	Valorile	
	Pînă la tratament	După tratament
AlAT, mm/l (0,1 0,68)	1,02 ±0,21	*0,56±0,09
AsAT, U/l (0 46)	72,42±10,92	55,51±4,71
Fosfataza alcalină E/l (100 290)	223,23±17,54	210,99±16,63
GGTP, U/l (b - <45; f - <35)	55,63±12,48	36,66±4,94
Indecele protrombinic, (90 105%)	79,55±1,62	80,99 ±1,58
Proba cu timol, U, (0 4,0)	5,99±0,75	5,83±0,67
Bilirubina, mmol/l, (2,4 19,2)	26,59±2,85	*22,44±1,93
Bilirubina directă, mmol/l, (0 5,6)	5,84±1,63	3,88±0,84

Notă: \* - diferență statistică ( $p < 0,05$ );

Rezultatele parametrilor imunologici au identificat supresia sistemului imunitar de diferit grad de severitate la toți pacienții (tabelul 5). După tratament s-a identificat o ușoară creștere a numărului limfocitelor CD3 (38,36±2,18) și valori-

lor indicelui CD3 + / CD20 + (2,20±0,16), o ușoară scădere a numărului de limfocite CD20 + (19,61 ± 1,33), precum și o reducere a CIC până la valorile normale (59,18±7,16). Cu toate acestea, este necesar de menționat că diferența dintre valorile parametrilor imunologici înainte și după tratament a fost statistic ne semnificativă ( $p>0,05$ ).

**Tabelul 5.**  
Indicii imunologici în dinamică

Indicii /Norma	Valorile	
	Până la tratament	După tratament
CD3+limf., % (55-75)	37,88±2,09	38,36±2,18
CD3+ limf. /10 <sup>9</sup> /l (0,9-1,5)	0,70±0,07	0,73±0,09
CD4+ limf., % (38-58)	24,85±1,61	24,63±1,74
CD4+ limf. x10 <sup>9</sup> /l (0,7-1,1)	0,48±0,06	0,47±0,06
CD8+ limf., % (12-28)	13,03±1,38	14,51±1,22
CD8+ limf. x10 <sup>9</sup> /l (0,23-0,43)	0,22±0,03	0,29±0,04
CD20+ limf., % (9-18)	23,73± 2,09	19,61± 1,33
CD20+ limf. x10 <sup>9</sup> /l (0,18-0,32)	0,42±0,05	0,37±0,05
CYC, % ≤60	75,51±9,86	59,18±7,16
CD3+/CD20+ (2,5-5,0)	1,99±0,17	2,20±0,16

Notă: - diferența statistică lipsește ( $p>0,05$ );

## Discuții

Terapia combinată cu Imupurin și Imuheptin pe parcursul a 3 luni de tratament a dus la regresia simptomelor clinice la majoritatea pacienților. În dinamică a fost depistată regresia severității sau dispariția următoarelor sidroame: dispeptic, astenovegetativ, icteric și artralgie. De asemenea, s-a determinat micșorarea dimensiunilor ficatului și descreșterea hipertensiunii portale. Dinamica pozitivă a simptomologiei clinice a fost confirmată de rezultatele testelor de laborator.

Reducerea activității ALAT și ASAT demonstrează un efect hepatoprotector. Printre parametrii imunologici s-a observat o tendință de scădere a nivelului elevat inițial al CIC.

Pe durata studiului toți pacienții au raportat o toleranță bună a medicamentelor administrate. Nu au fost identificate efecte secundare grave care ar fi necesitat întreruperea tratamentului.

## Concluzii

1. Terapia combinată cu preparatele Imupurin și Imuheptin, capsule 150 mg, a demonstrat un efect terapeutic bun în tratamentul pacienților cu ciroze hepatice de etiologie virală, ameliorare confirmată de parametrii clinici, biochimici, imunologici și instrumentali.
2. Terapia indicată a demonstrat efectul hepatoprotector al preparatelor Imupurin și Imuheptin la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală.
3. În rezultatul tratamentului cu preparatele Imupurin și Imuheptin, capsule 150 mg, efecte secundare semnificative nu au fost vizualizate.

## Referințe:

1. Bacinschi Nicolae. Entomological Hepatoprotectors. Chișinău, 2012:312p.
2. Ghicavii V., Pogonea I., Bacinschi N., Andrieș L. Entomotherapy, a New Strategy in Medicine. Farmacist.ro. 2011; 2, VIII(139):34-39.
3. Falck-Ytter Y., Mc.Cullough A. J. Cirrhosis. American College of Physicians. PIER, Physicians Information and Education Resource, 2006.
4. Lok A., Brian S. F., McMahon J. Chronic Hepatitis B. AASLD Practice Guideline. Hepatology, 2007;45(2):507-539.
5. Ghany Marc G., Doris B. Strader, David L. Thomas, and Leonard B. Seeff. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An Update. AASLD Practice Guidelines. HEPATOLOGY, April 2009: 1335-74
6. Pântea V., Chronic and Acute Viral Hepatitis C, B and D. Clinical, Epidemiologic, Immunologic, Evolution and Treatment Peculiarities. Actual Situation. Chișinău, 2009:224 p.
7. Pântea V., Cușnir Gh., Ghicavai V., Ciuhrii V. Treatment with Imuheptin in Chronic Viral Hepatitis C. Romanian Journal of Gastroenterology. The XV National Hepatology Congress with the international participation. Final program. In: summaries volume. Bucharest, Romania, 2005: 87-88.
8. Pântea V. Treatment of Chronic Viral Hepatitis C and B with Imuheptin. Scientific records of Nicolae Testemițanu SUMP. Edition VII. Volume 3. Chișinău, 2006: 54 – 57
9. Яковенко А.В., Яковенко Э.П., Карпова Р.В. Цирроз печени, клинико-патогенетические аспекты. Фарматека, 2012;13: 32-36