

CZU 616.36-004-022.7:578.89+615.37

## TRATAMENTUL CU IMUPURIN ȘI IMUHEPTIN AL PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ

DE ETIOLOGIE VIRALĂ

Eugen TCACIUC<sup>1</sup>, Ceslav CIUHRIP<sup>2</sup>,  
Natalia CORNEA<sup>2</sup>, Valentin TOFAN<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>IP USMF Nicolae Testemițanu,

Departamentul Medicină Internă,

<sup>2</sup>Newtone Laboratories

### Summary

#### Treatment with Imupurin and Imuheptin of patients with hepatic cirrhosis of viral etiology

Assessment of the evolution of clinical, biochemical and immunological parameters in patients with liver cirrhosis under the influence of treatment with Imuheptin and Imupurin was the purpose of this study. After 3 months of treatment was found complete regression or decrease of clinical signs and syndroms: dyspeptic and astenovegetativ syndroms. The results of laboratory investigations confirmed the positive evolution of clinical signs. 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.

### Introducere

Actualmente, în majoritatea țărilor lumii se atestă o tendință clară de creștere a incidenței bolilor cronice ale ficatului, iar mortalitatea prin ciroză hepatică la nivel mondial, în ultimele două decenii, a crescut de două ori. În multe țări economic dezvoltate, mortalitatea prin ciroză hepatică se plasează pe locul șase, iar în Republica Moldova situația este și mai gravă – în localitățile rurale atinge locul trei.

Factorii etiologici principali în ciroza hepatică sunt virusurile hepatice și consumul abuziv de alcool. Creșterea cazurilor de ciroză hepatică în Republica Moldova se datorează incidenței mari a hepatitelor cronice virale C și B cu sau fără D. Hepatitele cronice virale, în asocieră cu consumul de alcool, reprezintă factori agravanți majori. Alți factori importanți în cirogeneză sunt cei metabolici (hemocromatoza, boala Wilson, deficitul de  $\alpha$ -1-antitripsină), obstrucția căilor biliare de durată (ciroza biliară primară și cea secundară, colangita sclerozantă primară), obstrucțiile vasculare (boala venoocluzivă, sindromul Budd-Chiari), bolile autoimune hepatice, steatohepatitele nealcoolice, medicamentele hepatotoxice.

Având în vedere importanța medicală și socială a patologiei date, actualmente farmacologii, clinicienii și oamenii de știință din domenii conexe sunt în căutare de noi abordări și metode de tratament cu preparate de alternativă al pacienților cu hepatite virale și ciroze hepatice de etiologie virală [1-5].

Centrul Științific Aplicativ *Insect Farm* din România (reorganizat în *Newtone Laboratories*) a elaborat o

serie de preparate de origine entomologică, printre care *Imuheptin* și *Imupurin*, capsule 150 mg, având în componența lor substanțe bioactive, extrase din insecte din ordinul *Lepidoptera*, utilizate în tratamentul hepatitelor virale și al cirozei hepatice. Preparatele date sunt fabricate de compania *Arena Group SA*, România, sau *Farmaprim SRL*, Republica Moldova, în colaborare cu *Newtone Laboratories*, România.

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.

### Material și metode

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

Tabelul 1

Caracteristica pacienților incluși în studiu

Indice	Pacienți	
	Nr.	%
Număr pacienți	33	15,6
Femei	16	48,5
Bărbați	17	51,5
Vârsta medie, ani	43,48±1,72	

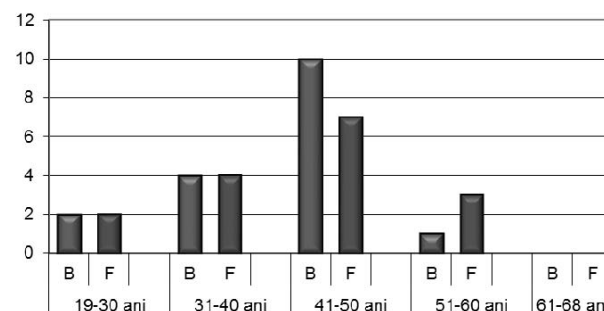


Figura 1. Repartiția pacienților în funcție de sex și de vârstă

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

Timp de trei luni, pacienții au primit per os zilnic, excluzând 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-au luat în considerație în complex următoarele: dinamica simptomelor clinice ale pacienților, datele testelor de laborator, concluziile ecografice și datele FEGDS. Criterii de eficiență au fost considerate 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 a altor efecte nedorite. Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată cu ajutorul criteriilor parametrice și neparametrice. Indicatorii parametrice (programul Statistica 7,0) au fost prezentați ca  $M \pm SE$  ( $M$  – media aritmetică și  $SE$  – eroarea medie), unde a fost considerat rezultat semnificativ când  $p < 0,05$ . Pentru indicatorii neparametrici (programul Microsoft Excel, 2007) a fost considerat rezultat semnificativ când  $p < 0,1$ .

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

### Rezultate obținute

La pacienții monitorizați a fost identificată și o patologie asociată, care nu a fost importantă din punct de vedere clinic (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 sindroamele: dispeptic (greață, greutate sau durere în hipocondrul drept și cel stâng, vărsături, pierderea poftei de mâncare), astenovegetativ (dureri de cap, slăbiciune), hepatomegalie, splenomegalie, artralgie, mialgie și altele (tabelul 3 și diagrama 3).

Pe fundalul tratamentului, majoritatea pacienților din ambele grupuri au menționat dispariția sau reducerea severității simptomelor enumerate mai sus. Creșterea capacității de muncă și îmbunătăți-

rea stării generale după tratament, ce a influențat pozitiv asupra calității vieții, au menționat 24 de pacienți (72,7 %).

Datele ecografice la majoritatea (87,9%) pacienților au demonstrat o scădere semnificativă a dimensiunii anteroposterioare a lobului drept ( $15,29 \pm 0,19$  cm vs  $14,44 \pm 0,22$  cm,  $p < 0,05$ ), a lobului stâng al ficatului ( $7,72 \pm 0,15$  vs  $7,05 \pm 0,14$  cm,  $p < 0,05$ ) și a diametrului venei porte ( $1,36 \pm 0,03$  cm vs  $1,22 \pm 0,01$  cm,  $p < 0,05$ ). În 14 cazuri (42,4%), hipertensiunea portală a persistat. De asemenea, s-a vizualizat o scădere semnificativă a diametrului longitudinal al splinei ( $16,45 \pm 0,42$  cm vs  $15,72 \pm 0,38$  cm,  $p < 0,05$ ). La un pacient, splina era absentă în urma 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.

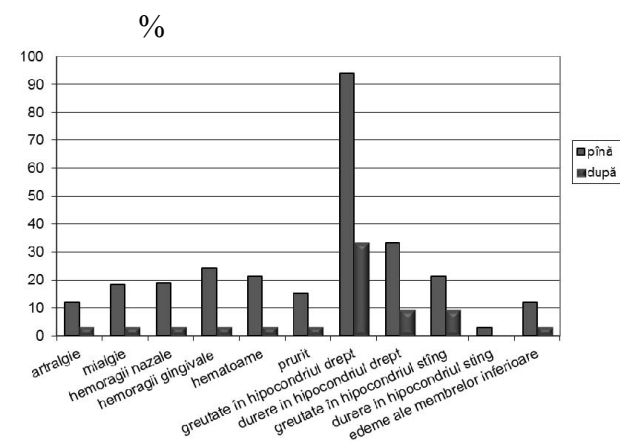
Rezultatele monitorizării sindroamelor clinice majore și a simptomelor sunt prezentate în tabelul 3 și figura 2.

**Tabelul 3**

*Dinamica sindroamelor esențiale sub influența tratamentului*

Sindroame	Pacienți			
	Până la tratament		După tratament	
	nr.	%	nr.	%
Dispeptic	33	100	14	42,4*
Astenovegetativ	33	100	5	15,2*
Hepatomegalie	33	100	32	96,9
Splenomegalie (n=32)	29	90,6	29	90,6
Icteric	6	18,2*	1	3,0

Notă. \* – diferență statistică ( $p < 0,1$ ).



**Figura 2.** *Dinamica sindroamelor clinice principale sub influența tratamentului*

La pacienții cercetați, în cele mai multe cazuri, valorile obținute ale indicilor hemoleucogramei au

fost în limitele normei, iar analiza rezultatelor înainte și după tratament nu a aratat o diferență statistic semnificativă ( $p>0,05$ ).

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

**Tabelul 4**

Indicii biochimici în dinamică

Indicii / norma	Valorile	
	Până 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 demonstrat supresia sistemului imun de diferit grad de severitate la toți pacienții (*tabelul 5*).

**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. x109 /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. x109 /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. x109 /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. x109 /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. Diferență statistică lipsește ( $p>0,05$ ).

După tratament s-a identificat o ușoară creștere a numărului limfocitelor CD3 ( $38,36\pm 2,18$ ) și a valorilor indicelui CD3 + / CD20 + ( $2,20\pm 0,16$ ), o ușoară scădere a numărului de limfocite CD20 + ( $19,61 \pm 1,33$ ), precum și o reducere a CIC până la valori normale ( $59,18\pm 7,16$ ). Cu toate acestea, este necesar de menționat că diferența dintre valorile parametrilor imunologici înainte și după tratament a fost statistic nesemnificativă ( $p>0,05$ ).

## Discuții

Terapia combinată cu Imupurin și Imuheptin pe parcursul a trei luni a dus la regresarea simptomelor clinice la majoritatea pacienților. În dinamică a fost depistată regresarea severității sau dispariția următoarelor sindroame: 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 înalt 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 acestor preparate 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 înregistrate.

## Bibliografie

- Bacinschi Nicolae. *Entomological Hepatoprotectors*. Chișinău, 2012, 312 p.
- Ghicavii V., Pogonea I., Bacinschi N., Andrieș L. *Entomotherapy, a New Strategy in Medicine*. In: Farmacist. ro. 2011; nr. 2, VIII(139), p. 34-39.
- Pântea V., *Chronic and Acute Viral Hepatitis C, B and D. Clinical, Epidemiologic, Immunologic, Evolution and Treatment Peculiarities. Actual Situation*. Chișinău, 2009, 224 p.
- Pântea V., Cușnir Gh., Ghicavii V., Ciuhrii V. *Treatment with Imuheptin in Chronic Viral Hepatitis C*. In: Romanian Journal of Gastroenterology. The XV National Hepatology Congress with the international participation. Bucharest, Romania, 2005, p. 87-88.
- Pântea V. *Treatment of Chronic Viral Hepatitis C and B with Imuheptin*. In: Scientific records of N. Testemitanu SUMP, edition VII, vol. 3, Chisinau, 2006, p. 54-57.