

PACOVIRINA – O ALTERNATIVĂ ÎN  
TRATAMENTUL COMPLEX AL  
HEPATITEI VIRALE C ACUTE

Lilia COJUHARI  
USMF Nicolae Testemițanu

**Summary**

***Pacovirine – an alternative to the complex treatment of acute viral hepatitis C***

*There were examined 64 patients with viral acute hepatitis C hospitalized in Toma Ciorba IDCH. These patients were divided into two groups: the first one (based) was treated with Pacovirine and the second (control), with Placebo. For treatment efficiency assessment were estimated the following examination results: clinical, biochemical and immunological. The obtained results analysis show that this treatment method is efficient. Adverse reactions during and after treatment weren't observed.*

**Key words:** *treatment, Pacovirine, CVH acute.*

**Резюме**

***Паковирин – альтернатива в комплексном лечении острого вирусного гепатита С***

*Были исследованы 64 больных с острым вирусным гепатитом С (ВГС острый), интернированные в РИГБ «Том Чорбэ». Эти пациенты были разделены на 2 группы: I группа (основная), получавшая паковирин, и II (контроль), обработанные плацебо. Эффективность была оценена результатами следующих исследований: клинические, биохимические и иммунологические. Анализ результатов показал, что этот метод лечения является эффективным. Побочных эффектов во время и после лечения не наблюдалось.*

**Ключевые слова:** *лечение, паковирин, ВГС острый.*

**Actualitate**

Cu toate eforturile depuse de către comunitatea științifică medicală mondială, hepatita virală C acută (HCV) rămâne a fi o problemă gravă de sănătate publică, cu impact individual, social și economic. Studiile efectuate în ultimul deceniu asupra VHC determină existența a 3% din populație (circa 200 mil. de persoane) infectate cu acest virus. Anual în lume se înregistrează 3-4 mil. cazuri noi de boală [3], constituind de la 10% la 30%, în funcție de zona geografică, din numărul total de hepatite virale [8]. În același timp, cronicizarea HVC acute variază între 50% și 90%. Principalele cauze care duc la cronicizarea maladiei sunt vârsta (infecția la vârsta tânără se cronicizează mai rar), sexul (sexul feminin are un efect protector), modalitatea de transmitere (mai frecvent cea posttransfuzională) și prezența unor cofactori (consumul de alcool, starea imună a gazdei etc.).

Dintre toate problemele ce țin de hepatită virală C acută, mai puțin rezolvate sunt cele legate de tratament – insuficiența preparatelor etiotrope efective și ineficiența metodelor patogenetice au dus la existența unui număr mare de recomandări terapeutice. Deși în multe cazuri este posibilă o autovindecare a bolnavilor, fiind folosit doar tratamentul igienodietetic, rezultatele nu sunt întotdeauna favorabile. Pe lângă tratamentul igienodietetic în terapia bolnavilor, în caz de necesitate, se aplică terapia de dezintoxicare. Se folosesc preparate simptomatice, vitaminoterapia și un număr mare de preparate hepatoprotectoare (carsil, esențiale, riboxină, trofopar ș.a.). Reieșind din concepția viroimunogenetică a patogeniei hepatitei virale C acute, s-a conturat o direcție promițătoare pentru rezolvarea problemelor terapeutice, care constă în explorarea de noi preparate antivirale și imunomodulatoare. Eficacitatea diferitelor preparate antivirale – aciclovir, virazol, foscarnet – și imunomodulatoare – levamizol, timalin, T-activin, nucleinat de sodiu și altele – rămâne încă incertă [9].

Preparatele (analogi nucleozidici, IFN) actuale utilizate în tratamentul hepatitelor virale au drept scop: oprirea replicării virale, manifestată prin dispariția ARN VHC. De mai multe ori însă aceste circumstanțe pot determina o agravare a hepatopatiei, ceea ce contraindică tratamentul antiviral [1, 2, 4, 5].

Tratamentul de consens modern al HVC acute constă în aplicarea unei terapii combinate, ce include: interferon (pegIntron, pegasys) și ribavirină. Dezavantajele acestei metode: sunt foarte costisitoare și nu sunt incluse în *Programul unic al asigurării obligatorii de asistență medicală*, ce le face inaccesibile pentru majoritatea pacienților. Tratamentul antiviral se aplică numai persoanelor care nu au contraindicații la acest tratament, iar la unele persoane poate determina diferite reacții adverse, ceea ce limitează aplicarea lui în practică.

**Tabelul 1**

*Evaluarea comparativă a semnelor clinice de bază la bolnavii cu HVC acută, tratați cu pacovirină*

Semne clinice	Lotul experimental n=32		Lotul-martor n=32	
	Inițierea tratam. (bolnavi)	După tratam. (bolnavi)	Inițierea trat. (boln.)	După trat. (boln.)
Slăbiciune generală	30	2	30	15
Grețuri	24	0	22	6
Dureri, senzație de greutate în rebordul costal drept	20	5	20	10
Inapetență	22	0	20	5
Icter scleral	21	2	21	10
Hepatomegalie:				
1-3 cm	22	12	21	18
>3 cm	10	2	11	7

Sarcina este de a spori eficacitatea tratamentului HVC acute, a accelera dispariția manifestărilor clinice, normalizarea indicilor biochimici și imunologici pentru un pronostic favorabil în contextul minimizării riscului de cronicizare a maladiei și eliminării virusului hepatitei C din organism, marcate prin dispariția ARH-HCV din serul bolnavului, precum și micșorării perioadei de spitalizare. Faptul că tratamentul antiviral este costisitor și nu este accesibil tuturor solicitanților ne-a sugerat ideea administrării unui produs de origine naturală, sub denumirea de *pacovirină*, elaborat și patentat de profesorul universitar, dr. hab. în med. C. Spânu și dr. hab. în chimie, profesorul P. Chintea [6]. Pacovirina posedă acțiune antivirală, imunomodulatoare, interferonogenă și antioxidantă, nu este toxică, este bine tolerată și lipsită de reacții adverse [7].

### Material și metode

Toți pacienții au fost investigați după același plan, care a inclus: examinarea clinică, probele hepatice funcționale (bilirubina, ALAT, indicele protrombolic, proba cu timol etc.), analiza generală a sângelui, statusul imun și prezența markerilor: anti HCV sum., anti HVC IgM și excluderea markerilor virali la HVA, HVB și HVD.

Astfel, au fost selectați experimental 32 de bolnavi cu HVC acută, cu vârstele cuprinse între 18 și 60 de ani, care nu suferă de alte boli cronice importante. Acestui grup de bolnavi li s-a inițiat tratamentul de bază, care includea: regimul nr. 2, dieta nr. 5, polivitamine, sol. glucoză 5% – 500 ml+sol acid ascorbinic 10% – 5 ml, sol. NaCl 0,9%-500 ml+sol. riboxină 2% – 10 ml și pacovirină 50 mg în pastile, de 3 ori/zi, cu 30 min. înainte de masă, timp de 10 zile. În lotul-martor (32 bolnavi) pacovirina a fost substituită cu placebo, aplicat după aceeași schemă, în rest tratamentul a fost identic cu cel din lotul experimental. S-au efectuat investigații clinice și paraclinice prin metoda dublu-orb randomizată, pentru aprecierea eficacității variantei noi de tratament, în IMSP SCBI *Toma Ciorbă* al MS din Republica Moldova.

### Rezultate obținute și discuții

Evaluarea comparativă a semnelor clinice de bază la bolnavii cu HVC acută, tratați cu pacovirină, este prezentată în *tabelul 1*.

Conform analizei și evaluării datelor prezentate în *tabelul 1*, preparatul pacovirină a avut o acțiune benefică asupra evoluției principalelor semne clinice după tratament. În lotul-martor evoluția favorabilă a semnelor clinice s-a înregistrat la un număr mai mic de pacienți.

Durata spitalizării bolnavilor tratați cu pacovirină este de  $16,08 \pm 1,32$  zile, a celor cărora li s-a administrat placebo –  $22,12 \pm 2,25$  zile. Evoluția comparativă a indicilor de laborator de bază la bolnavii cu HVC acută tratați cu pacovirină este reprezentată în *tabelul 2*:

**Tabelul 2**

*Evaluarea comparativă a indicilor de laborator de bază la bolnavii cu HVC acută, tratați cu pacovirină*

Indicii	Până la trat.	După trat.	Până la trat.	După trat.	T
Bilirubina totală, mkmol/l	$136,5 \pm 19,2$	$23,4 \pm 8,6$	$149,1 \pm 20,3$	$56,4 \pm 10,8$	2.4
ALAT, mmol/h/l	$11,08 \pm 0,5$	$2,51 \pm 0,82$	$10,9 \pm 0,8$	$5,8 \pm 0,7$	3.09
Proba cu timol, Un	$4,5 \pm 0,6$	$3,6 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,9$	$4,2 \pm 0,82$	0,71

Administrarea preparatului pacovirină a dus la o normalizare mai rapidă a indicilor biochimici în lotul experimental, în comparație cu lotul-martor, cu tratament tradițional. Astfel, dacă în ambele loturi analizate nivelul ALAT înainte de inițierea tratamentului nu se deosebea semnificativ, atunci la sfârșitul tratamentului în lotul de bolnavi cărora li s-a administrat pacovirină nivelul mediu a fost de  $2,51 \pm 0,82$  mmol/h/l, în comparație cu  $5,8 \pm 0,7$  mmol/h/l în lotul cu placebo ( $p < 0,01$ ).

Se înregistrează o dinamică analogică în scăderea valorii bilirubinei totale în sânge, la începutul și la sfârșitul tratamentului fiind de  $23,4 \pm 8,6$  mkmol/l și  $56,4 \pm 10,8$  mkmol/l respectiv ( $p < 0,05$ ).

Rezultatele efectuării probei cu timol ne arată că acest indice biochimic în hepatita virală C acută practic nu se modifică, ceea ce corespunde datelor din literatură.

La bolnavii cărora li s-a administrat pacovirină după 6 luni ARN-HCV a fost negativ în 85%, iar la cei tratați cu placebo – în 15% cazuri.

Diferența depistată în dinamica indicilor clinici și paraclinici în loturile de bolnavi analizate este condiționată de schimbările statusului imunologic.

În loturile analizate se înregistrează o deosebire substanțială în dinamica indicilor imunologici (tabelul 3).

**Tabelul 3**

*Evaluarea indicilor imunologici la bolnavii cu HVC acută, tratați cu pacovirină*

Indicii imunologici	Lotul experimental n=32		Lotul-martor n=32		t
	Până la trat.	După trat.	Până la trat.	După trat.	
Limfocite (T-totale)	1,1± 0,09	2,1± 0,17	0,98± 0,07	1,2± 0,16	3,9
T-helperi	0,82± 0,03	1,05± 0,12	0,78± 0,02	0,90± 0,04	3,75
T-supresori	0,16± 0,02	0,39± 0,02	0,13± 0,01	0,18± 0,01	10,5
Indicele helperi/supresori	12,5± 4,25	3,07± 0,52	7,3± 1,5	6,7± 1,01	3,21

Analiza concentrației și raportul subclaselor de T-limfocite –T-helperi/T-supresori, ce determină statusul procesului imun, indică că în lotul de bolnavi tratați cu pacovirină concentrația de T-helperi în sângele periferic după tratament era mult mai înaltă ( $p < 0,001$ ) decât în lotul de bolnavi cărora li s-a administrat placebo.

Nivelul celulelor T-supresoare în sângele periferic la pacienții din ambele loturi la spitalizare era același ( $p > 0,001$ ). În lotul experimental, cu administrarea de pacovirină, după tratament a atins valorile normale; în lotul-martor, unde s-a administrat placebo, nivelul celulelor T-supresoare la sfârșitul tratamentului era mai mic ( $p < 0,001$ ), decât în lotul cu pacovirină.

Modificările depistate în subpopulația de T-limfocite (T-helperi și T-supresori) în sângele pacienților din ambele loturi erau exprimate prin devierea valorii indicelui imunoreglator (T-helperi și T-supresori). Astfel, la spitalizare, el a fost mai înalt în lotul experimental, comparativ cu lotul-martor. În lotul de bolnavi cu placebo indexul T-helperi/T-supresori a deviat nesemnificativ. În lotul de bolnavi tratați cu pacovirină el a scăzut considerabil, la sfârșitul tratamentului atingând valori normale ( $p < 0,01$ ).

În lotul experimental se manifestă o tendință pronunțată de eliminare a virusului din organismul bolnavului, ceea ce poate fi un rezultat al acțiunii antivirale și imunomodulatoare a pacovirinei, și poate

determina un pronostic mai favorabil al maladiei în privința micșorării cronicizării.

Rezultatul obținut constă în reducerea duratei manifestărilor clinice și duratei de spitalizare a pacienților cu HVC acută, are loc normalizarea mai rapidă a indicilor biochimici (bilirubină, ALAT) și eliminarea mai frecventă a virusului din organism.

### Concluzii

Administrarea preparatului pacovirină în calitate de remediu medicamentos suplimentar la tratamentul tradițional în lotul experimental, în comparație cu lotul-martor, a dus la:

- dispariția rapidă a simptomelor clinice
- normalizarea indicilor biochimici și imunologici
- normalizarea dimensiunilor ficatului la pacienți
- micșorarea termenului de spitalizare a bolnavilor
- dispariția ARN-VHC la 27 de pacienți după 6 luni de observație.

### Bibliografie

1. Cojuhari L., *Particularitățile clinice, imunologia și optimizarea tratamentului în hepatita virală C acută la persoanele de vârstă tânără și medie*. Autoreferatul tezei de doctor în medicină, Chișinău, 2007, 22 p.
2. Ciufecu E.S., *Virusologia medicală*. București: Editura medicală națională, 2003, p. 897-926.
3. EASL *International Consensus Conference on Hepatitis C*. Paris, 26-28 February 1999, Consensus statement. European Association for the Study of the Liver, J. Hepatol., 1999; no. 30, p. 956-961.
4. Pântea V., *Hepatitele virale acute și cronice*. Curs postuniversitar. Prelegeri, Prelegeri. Prelegeri. Chișinău: Tipografia Sirius, 2009, 222 p.
5. Pântea V., Spânu C., Cojuhari L., Cebotarescu V., *Hepatita virală C acută. Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice și de tratament la persoanele de vârstă tânără și medie*, Chișinău: Tipografia Sirius, 2009, p. 80-88.
6. Spânu C., Chintea P., *Procedeu de obținere a 5 $\alpha$ -furostan-3 $\beta$ ,22,26-triol-3-[O- $\beta$ -D-glucopiranozil(1/2)- $\beta$ -D-glucopiranozil]-26-O- $\beta$ -D-glucopiranozid (pacovirinei)*. Brevet de invenție MD 2700 C2 2005.02.28. BOPI nr. 2/2005.
7. Spânu C., Stovbun A., Holban T., Spânu I., Magdei M., Bârca L. *Remediu cu acțiune interferonogenă*. Brevet de invenție MD 2053 C2 – 2002.12.31. BOPI nr. 12/2002.
8. Иванов В.В., *НС-вирусная инфекция у детей и подростков*. Учебное пособие, СПб, 2002.
9. Соринсон С.Н., *Вирусные гепатиты*. Санкт-Петербург, 1998, с. 64-112.