

V. PÂNTEA¹, V. RUDIC²,
C. SPÂNU³, V. CEBOTARESCU,
Lilia COJUHARI¹, Paulina JÂMBE⁴, V. DEATISEN⁴,
¹Catedra Boli infecțioase, FECMF,
²Catedra Microbiologie, Virusologie și Imunologie, FM,
USMF Nicolae Testemițanu,
³Centrul Național de Sănătate Publică, ⁴IMSP SCBI T. Ciorbă

TAMIFLU ȘI BIOR ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU GRIPA A (H1N1)

Summary

Tamiflu and BioR in treatment of patients with influenza A (H1N1)

A comparative study of combined Tamiflu and BioR treatment was performed in 22 patients with H1N1 influenza (an experimental lot) and 17 patients (control lot) in which was administered Tamiflu only. The diagnosis of A (H1N1) influenza was confirmed by PCR. The Tamiflu and BioR combined treatment, opposite the monotherapy with Tamiflu, contributed to the decreasing of clinical symptomatology length, the admission length of patients with A (H1N1) influenza and the decreasing of hospitalization length of patients with bronchopneumonia.

Key words: A (H1N1) influenza, Tamiflu, BioR, treatment.

Резюме

Тамифлу и БиоР в лечении больных гриппом А (H1N1)

Под наблюдением находились 22 больных с гриппом А (H1N1), экспериментальная группа, и 17 больных с тем же диагнозом, контрольная группа. В первой группе было назначено лечение Тамифлу и БиоР, а во второй группе – только Тамифлу. Диагноз гриппа А (H1N1) был подтвержден молекулярно-биологическим методом (ПЦР). У больных, которые получали лечение Тамифлу и БиоР-ом (первая группа) длительность клинической симптоматики и пребывания в стационаре были в 2 раза меньше чем у больных второй группы, которые принимали только Тамифлу. Также уменьшилась длительность пребывания больных бронхоневмонией: в первой группе составила 5,2 дней, а во второй – 7 дней.

Ключевые слова: грипп А (H1N1), Тамифлу, БиоР, лечение.

Actualitate

În aprilie 2009, în SUA (California de Sud și Tehas), au fost înregistrate cazuri de boală respiratorie acută, extrem de contagioasă, cauzată de virusul gripal de tip nou A (H1N1), neîntâlnită anterior în populația umană. Virusul de tip nou a apărut brusc, fiind detectat concomitent în alte 2 țări – Mexic și Canada.

Situația prin infecția cu virusul gripal nou A (H1N1) a evoluat foarte rapid, afectând într-un timp scurt un număr mare de oameni pe toate continentele. Aceste evenimente au impus Organizația Mondială a Sănătății să ridice, la 11 iunie 2009, nivelul de alertă pandemică de la faza 5 la faza 6, ceea ce a însemnat începutul primei pandemii de gripă din secolul XXI. Această pandemie a afectat și populația Republicii Moldova.

Gripa și afecțiunile respiratorii generează anual importante pierderi economice. Costul asociat al gripei se referă în special la costul îngrijirilor medicale și pierderea capacității temporare de muncă, pe perioada îmbolnăvirii, a persoanei adulte sau pentru îngrijirea copilului bolnav. Cea mai mare parte a costurilor de îngrijire medicală o constituie costurile de spitalizare. Pentru tratarea gripei și a complicațiilor ei, în fiecare an, în lume se cheltuiesc aproximativ 14,6 miliarde de dolari SUA. Fiecare persoană, la rândul său, din cauza infecției gripale poate cheltui echivalentul de la 30 până la 100 \$ doar pentru acoperirea tratamentului infecției gripale și a complicațiilor postgripale, care ridică costul gripei la sute de dolari SUA.

Reieșind din cele expuse, tratamentul trebuie început cât de repede posibil – în decurs de 2 zile de la instalarea primelor simptome de gripă. Cel mai eficient s-a dovedit a fi preparatul Tamiflu (oseltamivir), care reduce cu 55% rata complicațiilor, inhibând neuraminidaza și fixând virusul de celula-gazdă. Acțiunea toxică a virusului gripal inhibă imunitatea celulară și umorală, ducând la diminuarea rezistenței.

Un interes deosebit îl prezintă în ultimii ani preparatele autohtone, ca BioR, care are un spectru larg de acțiune imunomodulator, imunostimulator, antiviral, citoprotector și regenerant.

Din aceste considerente, s-a inițiat studiul cu BioR, care ar diminua inhibarea imunității celulare și celei umorale.

Obiectivele lucrării:

- Studierea evoluției simptomatologiei clinice la pacienții cu gripă A (H1N1), în funcție de tratamentul aplicat.
- Evaluarea dinamicii indicilor hematologici la pacienții cu gripă A (H1N1) în ambele loturi.
- Evaluarea duratei de spitalizare a pacienților cu gripa A (H1N1) în funcție de tratamentul aplicat.

Materiale și metode

În studiu clinic controlat s-au aflat 22 de pacienți (lotul experimental), cu vârsta de la 19 până la 68 de ani (vârsta medie – 33,6±0.9 ani), bărbați – 10 (45.5%), femei – 12 (54.5%); din mediul urban 12 (54.5%) și din mediul rural 10 (45.5%). La medicul de familie și asistența medicală de urgență s-au adresat câte 12 pacienți de sine stătător în secția de internare a IMSP SCBI T. Ciorbă – 10. În primele 2 zile de boală s-au adresat 8 pacienți, la a 3-5 zi – 11, la a 7-8 zi – 2 și la a 13 zi – un pacient. Durata spitalizării a fost de 5 zile la 20, de 8 zile la 1 și 9 zile la un pacient (durata medie – 5,09±0.01 zile).

În lotul-martor au fost incluși 17 bolnavi cu vârsta de la 19 până la 51 ani (vârsta medie – 25,6±1.2 ani), bărbați – 8 (47.1%), femei – 9 (52.9%); din mediul urban – 8 (47.1%), din cel rural – 9 (52.9%) pacienți (p>0.05). La medicul de familie s-au adresat 4 persoane, la asistența medicală de urgență – 9 pacienți, de sine stătător la secția de internare – 5 pacienți. În primele zile de boală s-au adresat 12 pacienți, la 3-5 zi – 4 și la a 10-a zi – un pacient. Durata spitalizării a fost 5 zile la 9 pacienți, 6 – la 2, 7 – la 4, 9 zile – la 1 și 10 zile – la 1 pacient (durata medie de spitalizare a fost de 6,1 zile).

Diagnosticul de gripă A(H1N1) a fost confirmat prin PCR la toți pacienții din lotul experimental (în prima zi de boală la 1 pacient, în a 2-a zi – la 4, în a 3-a – la 4, în a 7-a – la 5, în a 6-a – la 2, în a 9 zi de boală – la 1 pacient). În lotul-martor diagnosticul de gripă A(H1N1) a fost confirmat la toți 17 pacienți (în 1-a zi – la 1, în a 2-a – la 4, în a 3-a – la 3, în a 4-a – la 5, în a 6-a – la 5, în a 7-a – la 2 și în a 9-a zi de boală – la 1 pacient).

Rezultate și discuții

Studiul efectuat a demonstrat că simptomatologia clinică la pacienții aflați în studiu a fost bogată și sunt prezentate în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Simptomatologia clinică la pacienții cu gripa A(H1N1) din lotul experimental și lotul-martor

Simptome	Lotul experimental (n ₁ =22)			Lotul-martor (n ₂ =17)			χ ²	p
	abs.	P ₁ ±Es ₁	Durata simptomelor	abs.	P ₂ ±Es ₂	Durata simptomelor		
cefalee	18	81,8±8,2	4,5	11	64,7±11,6	6,4	4,53	**
dureri oculare	6	27,3±9,5	3,7	3	17,6±9,2	4,2	5,25	**
mialgii	13	59,1±10,5	5,0	7	41,2±11,9	5,6	7,79	***
artralgii	8	36,4±10,3	4,2	4	23,5±10,3	4,8	7,00	***
astenie	10	45,5±10,6	6,8	14	82,4±9,2	7,7	16,53	****
frisoane	8	36,4±10,3	3,4	5	29,4±11,1	3,2	1,64	*
febră <38°C	9	40,9±10,5	7,6	6	35,3±11,6	7,5	0,89	*
febră >38°C	13	59,1±10,5	5,0	11	64,7±11,6	6,2	0,49	*
congestie nazală cu coriză	3	13,6±7,3	4,3	8	47,1±12,1	5,2	23,74	****
dureri în gât	16	72,7±9,5	4,2	12	70,6±11,1	4,8	0,06	*
fascies tumefiat	1	4,5±4,4	1,0	5	29,4±11,1	4,8	21,02	****
fascies congestionat	8	36,4±10,3	3,2	7	41,2±11,9	4,0	0,56	*
sclere injectate	2	9,1±6,1	4,5	5	29,4±11,1	4,8	14,04	****
lacrimații	2	9,1±6,1	3,5	6	35,3±11,6	4,6	19,45	****
fotofobie	1	4,5±4,4	3,0	2	11,8±7,8	3,5	4,43	**
hiperemia istmului faringian	20	90,9±6,1	5,9	17	100,0±0,0	6,2	0,83	*
dureri toracice	10	45,5±10,6	3,0	2	11,8±7,8	4,0	96,48	****
dispnee	3	13,6±7,3	6,2	17	100,0±0,0	8,6	74,59	****
raluri uscate	6	27,3±9,5	4,2	5	29,4±11,1	6,8	0,16	*
raluri umede	4	18,2±8,2	8,0	2	11,8±7,8	8,0	3,50	*
raluri crepitante	3	13,6±7,3	3,3	1	5,9±5,7	6,0	10,22	***
respirație aspră	17	77,3±8,9	5,7	10	58,8±11,9	6,6	5,79	**
respirație atenuată	3	13,6±7,3	3,0	1	5,9±5,7	4,0	10,22	***
greață	4	18,2±8,2	2,5	5	29,4±11,1	2,6	4,29	**
vomă	5	22,7±8,9	2,0	4	23,5±10,3	2,7	0,03	*
scaun lichid	1	4,5±4,4	1,0	3	17,6±9,2	1,5	9,73	***
tahicardie	5	22,7±8,9	3,5	3	17,6±9,2	4,3	1,46	*
bronhopneumonie	5	22,7±8,9	6,2	5	29,4±11,1	6,6	1,52	*
bronșită	18	81,8±8,2	-	4	23,5±10,3	-	144,40	****
modificările ECG	4	18,2±8,2	-	1	5,9±5,7	-	25,72	****

Notă: * – p>0,05; ** – p<0,05; *** – p<0,01; **** – p<0,001.

Reieșind din datele *tabelului 1*, constatăm că simptomele clinice în ambele loturi au fost multiple, cu afectarea sistemelor nervos central, respirator și cardiovascular. Cele mai frecvente simptome au fost febra (100% în primul lot și 88,1% în al 2-lea lot), dureri în gât (72,7% și 70,5%), astenie (45,5% și 82,3%), mialgii (59,0% și 41,4%), hiperemia istmului faringian (90,9% și 100%), tuse uscată (95,4% și 100,0%), respirație aspră (77,2% și 58,8%), frisoane (36,6% și 29,4%), fascies congestionat (36,6% și 41,1%). Comparând durata simptomelor clinice în lotul de studiu și cel de control, concluzionăm că durata simptomelor care reflectă afectarea sistemului nervos central în lotul de studiu a fost în medie de 5,0 zile, iar în lotul de control – 6,6 zile; durata simptomelor de afectare a sistemului respirator: în lotul de studiu – 3,8 zile, în lotul-martor – 5,3 zile.

Bronhopneumonia a fost depistată cu aceeași frecvență în ambele loturi – la 5 pacienți. Durata spitalizării pacienților cu bronhopneumonie din lotul experimental a fost în medie 5,2 zile, iar în lotul martor – 7 zile. Modificările în leucogramă sunt prezentate în *tabelul 2*.

Tabelul 2

Modificările în leucogramă la pacienții cu gripa nouă A(H1N1), lotul experimental și cel martor

Leucograma	Lotul experimental (n ₁ =22)			Lotul-martor (n ₂ =17)			χ ²	p
	abs.	P ₁ ±Es ₁	media	abs.	P ₂ ±Es ₂	media		
leucopenie	5	22,7±8,9	3,1	1	5,9±5,7	3,9	48,24	****
leucocitoză	0	0,0	0	0	0,0	0	-	-
normocitoză	17	77,3±8,9	5,9	16	94,1±5,7	5,6	3,01	*
deviere în stânga	21	95,5±4,4	22,0	13	76,5±10,3	19,6	4,71	**
limfocitoză	5	22,7±8,9	42,5	5	29,4±11,1	56,8	1,52	*
limfopenie	5	22,7±8,9	11,5	0	0,0	0	-	-
monocitoză	10	45,5±10,6	16,1	8	47,1±12,1	17,3	0,05	*
VSH crescută	7	31,8±9,9	30,4	7	41,2±11,9	24,2	2,13	*

Notă: * – p>0,05; ** – p<0,05; **** – p<0,001.

Conform datelor din *tabelul 2*, modificările hemoleucogramei nu au fost caracteristice pentru infecțiile virale, leucopenie depistându-se numai la 5 pacienți din lotul-experimental și la 1 din lotul-martor. Mai frecvent a fost depistată normocitoză (77,3% și 94,1%) deviere în stânga (95,4% și 76,4%) și monocitoză (45,4% și 47,1%).

Tratamentul. La pacienții din lotul experimental s-a aplicat tratament antiviral cu Tamiflu și imunomodulator cu BioR, la cei din lotul-matur – numai cu Tamiflu. Tamiflu s-a administrat în doze de 75 mg p.o. în 2 prize, dimineața și seara, după mese. Durata tratamentului a fost de 5 zile la 15 pacienți, 6 – la 5, 9 – la 1 și 10 zile – la 3 pacienți, media constituind 5,0 zile.

BioR s-a administrat 5 mg p.o. în 2 prize, dimineața și seara, la 16 pacienți și 1,0 ml i:m de 2 ori timp de 5 zile – la 6 pacienți. Pacienții din lotul-martor au primit numai Tamiflu în doze de 75 mg p.o. de 2 ori în zi dimineața și seara. Durata tratamentului a fost de 5 zile la 9 pacienți, 6 zile – la 4, 7 zile – la 2 și 10 zile la 1 pacient, media constituind 6,0 zile.

Reieșind din faptul că acțiunea toxică a virusului gripal inhibă imunitatea celulară și cea umorală, ducând la atenuarea rezistenței locale, care favorizează activarea florei bacteriene saprofite din căile respiratorii cu formarea focarelor bacteriene în trahee, bronhii și pulmonii, a fost indicat tratament cu antibiotice, care este prezentat în *tabelul 3*.

Tabelul 3

Tratamentul cu antibiotice în lotul de studiu și lotul-martor de pacienți cu gripa A (H1N1)

Antibiotice	Lotul experimental			Lotul-martor		
	Nr. de pacienți	Doza	Durață tratament	Nr. de pacienți	Doza	Durață tratament
Cefazolină	4	1,0x2 ori zi	3,5 zile	3	1,0x3 ori zi	5,6 zile
Ceftriaxină	4	1,0x3 ori i.m.zi	7,5 zile	1	0,25x2 ori	2,0
Cefexim	1	1,0x2ori zi	4,0 zile	-	-	-
Cepin	2	1,0x2 ori zi	4,5 zile	-	-	-
Azitromicină	4	500,0x1 dată zi	3,0 zile	-	-	-
Ampicilină	3	1,0x3ori zi	6,0 zile	1	150 mgx3ori	4,0
Amoxicilină	5	1,0x2ori zi	4,5 zile	10	1,0x3ori	4,0
Augmetin	2	1,2x2ori	4,5 zile	-	-	-
Ciprinol	1	400 mgx2 ori zi	4,0 zile	-	-	-
Oxacilină	-	-	-	1	0,4x4 ori zi i.m.	5,0

Analizând *tabelul 3* care reflectă antibioterapia utilizată în tratamentul pacienților cu gripa nouă, conchidem că au fost utilizate cefalosporine de generațiile I, II, III și IV, macrolitide, β-lactamice și flurochinolone. La 4 pacienți din lotul experimental a fost utilizate câte 2 antibiotice: inițial cefalosporine de generațiile I și II, apoi macrolide (azitromicină), durata tratamentului în medie fiind de 8,7 zile. Din lotul-martor numai unui pacient nu i-a fost indicat tratament cu antibiotice. Durata tratamentului cu antibiotice în lotul experimental a fost de 4,5, iar în lotul-martor – de 4,1 zile.

Tratamentul patogenetic și simptomatic. În ambele loturi au fost indicate: terapie de detoxifiere la 9 pacienți, care a inclus glucoză 5%, ser fiziologic 0,9%, hemodeză și arginină la câte un pacient, antipiretice – la 15 pacienți, vitamine (ascorutină) – la 29; desensibilizante – la 15; expectorante – la 6, bronholitice – la 7, antitusive – la 8, analeptici respiratorii – la 6, decongestionate vasoconstrictoare – la 8, diuretice și corticosteroizi – la un pacient, cu durata de o zi.

Concluzii

Tratamentul cu Tamiflu și Bio-R al pacienților cu gripa A(H1N1) a fost benefic și a contribuit la:

- micșorarea duratei simptomelor de afectare a sistemului nervos central la pacienții din lotul de studiu, care a fost de 5,0 zile comparativ cu lotul de control – 6 zile;
- reducerea duratei simptomelor de afectare a sistemului respirator (în lotul de studiu a fost de 3,8 zile, în lotul-martor – 5,3 zile);
- micșorarea duratei de spitalizare a bolnavilor cu

grupa A(H1N1) (în lotul de studiu a fost de 5,09 zile, în lotul-martor – 6,1 zile);

- micșorarea duratei de spitalizare a pacienților cu bronhopneumonie în lotul de bază, care a fost de 5,2 zile, comparativ cu 7,0 zile în lotul-martor.

Bibliografie

1. Spânu C., Scoferța P. și alții, *Infecția cu virusuri gripale umane. Aspecte epidemiologice clinice de laborator, tratament și profilaxie*. Ghid practic 1. Chișinău, 2009, p. 99.
2. Spânu C., Scoferța P. și alții, *Gripa aviară. Aspecte epidemiologice, clinice, de laborator, tratament și profilaxie*. Ghid practic 2. Chișinău, 2009, p. 91.
3. Jhung M., Swerdlow D., Olsen S. et al., *Epidemiology of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States*. Clin. Infect. Dis., 2011; nr. 52 (Suppl. 1), p. S13-26.
4. CDC. *Behavioral Risk Factor Surveillance System operational and user's guide*. 2006, Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2006. Available at <ftp://ftp.cdc.gov/pub/data/brfss/userguide.pdf>.
5. Belongia E.A., Irving S.A., Waring S.C. et al., *Clinical characteristics and 30-day outcomes for influenza A 2009 (H1N1), 2008-2009 (H1N1), and 2007-2008 (H3N2) infections*. JAMA, 2010; nr. 304(10), p. 1091-1098.
6. Graitcer S.B., Gubareva L., Kamimoto L. et al., *Characteristics of Patients with Oseltamivir-Resistant Pandemic (H1N1) 2009, United States*, Emerg. Infect. Dis., 2011; nr. 17(2), p. 255-257.
7. Siston A.M., Rasmussen S.A., Honein M.A., Fry A.M., Seib K., Callaghan W.M. et al., *Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States*, JAMA, 2010, nr. 303(15), p. 1517-1525.