

REZULTATELE STUDIULUI CLINIC „EVALUAREA EFICACITĂȚII ȘI INOFENSIVITĂȚII PREPARATULUI MEDICAMENTOS NEAMON-HEPA ÎN TRATAMENTUL HEPATITELOR VIRALE CRONICE ȘI A CIROZEI HEPATICE”

Vlada-Tatiana Dumbrava¹, Victor Pânteș², Sergiu Parii³, Valentin Cebotarescu²,
Elina Berliba¹, Adela Țurcanu¹, Pavel Golovin³, Vladimir Valica³
Catedra Medicină Internă Nr 4¹, Catedra Boli Infecțioase FECMF²,
Centrul Științific în Domeniul Medicamentului³, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The results of clinical trials: Evaluation of the efficacy and safety of drug preparation Neamon-hepa in treatment of viral chronic hepatitis and liver cirrhosis

The introduction in the modern medical practice of innovations for the treatment of chronic viral hepatitis and liver cirrhosis is of particular importance. The Combined drug Neamon-hepa contains the following active Ingredients: Arginine aspartate, spironolactone and indigenous drug -BioR. A Clinical Trial was conducted on Neamon-hepa. The results from this study indicate that the treatment of viral chronic hepatitis and liver cirrhosis showed that the drug Neamon-hepa is characterized by the ability to manifest hepatoprotective effect, as evidenced by improvement in functional capacity of the liver and the reduction of portal hypertension.

Key words: Neamon-hepa, viral chronic hepatitis, liver cirrhosis.

Rezumat

Implementarea în practica medicală a inovațiilor contemporane pentru tratamentul hepatitelor virale cronice și cirozei hepatice prezintă o actualitate deosebită. Preparatul medicamentos combinat indigen Neamon-hepa conține următoarele principii active: aspartatul de arginină, BioR și spironolactona. Asupra preparatului dat s-a desfășurat studiu clinic. Datele obținute în acest studiu relevă că în tratamentul hepatitelor cronice și a cirozei hepatice este indicat preparatul medicamentos Neamon-hepa, caracterizat prin proprietatea sa de hepatoprotecție, evidențiată prin ameliorarea capacității funcționale hepatice, precum și reducerea nivelului de hipertensiune portală.

Cuvinte cheie: Neamon-hepa, hepatita virală cronică, ciroza hepatică

Actualitatea

Deși incidența hepatitelor virale în Republica Moldova a scăzut considerabil, în bună parte datorită aprobării în practică a Programelor Naționale de combatere a maladiilor respective (6), totuși în ultimii ani se atestă o creștere succesivă a morbidității cauzate de ciroza hepatică care depășește indicii similari din țările vecine. Prin urmare, implementarea în practica medicală a inovațiilor contemporane pentru tratamentul și profilaxia cirozei hepatice prezintă o actualitate deosebită.

Hepatitele virale rămân a fi o problemă de sănătate publică globală. Ca incidență ele urmează după infecțiile respiratorii virale acute și infecțiile intestinale acute. Dar importanța abordării acestei probleme se impune nu doar prin morbiditatea înaltă, ci și prin severitatea și consecințele lor cu un impact biologic și social ridicat. Infecția cu hepatita virală B (VHB) este responsabilă de peste 1 milion de decese pe an în lume și de 5-10% din totalul transplantelor de ficat. Riscul cirozei hepatice (CH) și a cancerului hepatic (CCH) rămâne ridicat, incidența cumulativă la 5 ani a CH este de 8-20%, iar incidența anuală a CCH produs de VHB este 2,5%. Impactul biologic și social al hepatitei determinate de virusul hepatic D (VHD) nu este mai puțin

important. De menționat că cronicizarea după suprainfecție este extrem de înaltă 70-98%. La moment nu este elaborat un vaccin eficient contra hepatitei virale C (VHC) și în cadrul acestei patologii procentul de cronicizare este destul de înalt - 50-90% (3, 6).

Au apărut noi concepții de tratament cu abordare în practica medicală și în primul rând tratamentul antiviral. Însă experiența clinică arată că tratamentul antiviral nu poate fi administrat în toate cazurile, având în vedere costul înalt al acestor preparate, iar în unele cazuri efectul terapeutic incomplet sau reacțiile adverse, deaceia sunt necesare preparate medicamentoase care ar stopa evoluția progresivă a afecțiunii hepatice prin reglarea abilității virale pentru replicare în organism, cât și prin stabilizarea membranei hepatocelulare, reducerea hipertensiunii portale (1, 3).

În terapia și reabilitarea complexă a cirozei hepatice și a hepatitelor cronice sunt valorificați compușii chimici ai bioelementelor sau suplimentele lor ce conțin vitamine, aminoacizi și oligopeptide. Numărul de surse vegetale cu proprietăți polivalente, concomitent și stimulente, este însă redus. Interacțiunile concurente dintre microelemente, nivelul scăzut de asimilare a lor în cazul suplimentelor cu conținut de acestea, sunt printre cauzele eficienței reduse a utilizării lor cu succes în ameliorarea diverselor situații clinice. Întru soluționarea problemei în cauză, drept oportună poate fi considerată utilizarea medicamentelor polifuncționale obținute din preparate cu eficiență clinică și inofensivitate bine demonstrate cu efecte polivalente (5, 8).

Preparatele medicamentoase combinate presupun asocierea într-un singur preparat comercial a doi sau mai mulți agenți cu acțiune terapeutică diferită. Ele acționează asupra mecanismelor ce intervin în declanșarea stării patologice, cresc probabilitatea de a obține un răspuns terapeutic sporit datorită mecanismelor farmacodinamice sinergice. Reducerea efectelor secundare rezultată din utilizarea unor doze mai mici de substanțe active cu reacții adverse diferite, crește tolerabilitatea medicației și complianța pacienților la tratament (8, 9).

Preparatul medicamentos combinat Neamon-hepa, capsule 834 mg, elaborat în cadrul Centrului Științific în Domeniul Medicamentului (CȘDM) al USMF „Nicolae Testemițanu” conține următoarele *substanțe active*: aspartatul de arginină – 450 mg, spironolactona – 24 mg și produsul indigen BioR – 9 mg, pentru prima dată propuse sub forma unei combinații fixe de medicamente. *Substanțe auxiliare*: lactoză anhidră, amidon de cartofi, celuloză microcristalină, stearat de magneziu.

Aspartatul de arginină stimulează metabolismul celular și cel al ureei, contribuie la neutralizarea și eliminarea amoniacului, reglează nivelul zahărului în sânge. Manifestă acțiune nootropă și antiamezică, preîntâmpină modificările metabolice ale aminoacizilor mediatori, crește fosforilarea proteinelor în SNC. Arginina se folosește în tratamentul și profilaxia encefalopatiei hepatice cauzate de surplusul de amoniac în creier (1, 2).

BioR este un preparat indigen obținut prin extragere și fracționare din biomasa tulpinei algei cianofite *Spirulina platensis (Nordst) Geitl*. A fost elaborat de către academicianul Valeriu Rudic, director al Institutului National de Microbiologie al AȘM. Posedă un spectru larg de acțiune: citoprotector, regenerant, hepatoprotector, antiinflamator, hipolipemiant, imunomodulator, antiviral, antioxidant. Prezența în componența lui a aminoacizilor, oligopeptidelor și a microelementelor stimulează procesele de regenerare a țesuturilor și influențează pozitiv asupra imunității celulare și humorale (2, 5).

Spironolactona reprezintă un produs medicamentos diuretic ce economisește potasiul. Este un antagonist specific al aldosteronului, legându-se competitiv cu receptorii acestuia la nivelul tubilor contorți distali. Stimulează excreția ionilor de sodiu și apă în schimbul celor de potasiu, magneziu și hidrogen. Are efect diuretic și antihipertensiv. Spironolactona este unul din cele mai eficiente diuretice ce mențin ionii de kaliu în celule (2).

Implementarea produsului medicamentos a avut loc în cadrul Proiectului de Inovare și Transfer Tehnologic al AȘM “Elaborarea și producția capsulelor cu conținut de Neamon–hepa și eficiența preparatului în hepatită cronică și ciroza hepatică”, conducătorul proiectului: Vladimir

Valica, profesor universitar, director CȘDM al USMF "Nicolae Testemițanu", cofinanțator S.A. Eurofarmaco (director Natalia Petrova). Proiectul a fost realizat în perioada 2008-2010.

Eficacitatea și inofensivitatea produsului a fost demonstrată inițial prin experimente preclinice pe un lot de 56 șoareci de laborator (linia C57/Bl6) prin determinarea toxicității acute și toxicității cronice și modelarea hepatitei toxice induse cu CCl₄ (tetraclorură de carbon). Rezultatele indică faptul că la animalele de laborator cu afectarea cronică indusă a ficatului, cărora li s-a administrat preparatul Neamon-hepa, s-a redus semnificativ declinul masei corporale, a diminuat hepatomegalia, a ameliorat starea funcțională a ficatului exprimată prin reducerea bilirubinei totale, AlAT, AsAT, fosfatazei alcaline, lactatdehidrogenazei și colesterolului seric (4). CCl₄ micșorează activitatea superoxid-dismutazei (SOD), catalazei, glutationperoxidazei cu 40 – 60% și crește reactivitatea acidului tiobarbituric de 3 ori. S-a constatat ca preparatul medicamentos studiat preîntâmpină modificările acestor indici pe fondal de intoxicație prin sporirea activității SOD, catalazei, glutationperoxidazei și diminuării reactivității acidului tiobarbituric. Astfel, s-a determinat efect antioxidant la administrarea preparatului propus care poate preveni stările extreme ale organismului (7).

Rezultatele studiilor preclinice au constituit reper pentru desfășurarea cercetărilor clinice ulterioare.

Asupra preparatului medicamentos Neamon-hepa, în lunile iunie-noiembrie 2010, s-a desfășurat **studiul clinic** la IMSP Spitalul Clinic Republican, Catedra Medicină Internă Nr 4 (investigator principal – Vlada-Tatiana Dumbrava, profesor universitar, investigatori - Adela Țutcanu, dr.med, Elina Berliba, dr.med) și IMSP Spitalul Republican de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, Catedra Boli Infecțioase FECMF (investigator principal – Victor Pântea, profesor univ., investigator - Valentin Ceboțarescu, conf. univ). Studiul clinic a fost aprobat de către Agenția Medicamentului (Aviz nr. 02-0074 din 02.02.2010), Comisia Națională de Etică (Aviz nr.305 din 22.04.2010) și Ministerul Sănătății al Republicii Moldova (ordin nr.322 din 12.05.2010). Monitorizarea desfășurării studiului clinic a fost efectuată de personalul Laboratorului Evaluare Preclinică și Clinică a Medicamentelor al CȘDM.

Studiul clinic sa efectuat, conform protocolului elaborat - NH01, pe 55 pacienți (bărbați și femei, vârsta 18-61 ani) cu hepatite virale cronice tip B, C, D și ciroză hepatică de etiologie virală, tip B,D stadiul Child-Pugh A. Selectarea participanților a avut loc respectând criteriile de includere/excludere în studiul clinic.

Toate investigațiile s-au efectuat cu acordul informativ scris al pacienților.

Scopul

Evaluarea eficienței preparatului medicamentos propus sub forma de capsule, în tratamentul hepatitelor cronice și a cirozei hepatice, comparativ cu tratamentul maladiilor respective conform standardelor farmacoterapeutice.

Sarcinile studiului

Determinarea toleranței și a efectelor adverse a preparatului Neamon-hepa; Studierea evoluției simptomelor și sindroamelor clinice de bază (asteno-vegetativ, dispeptic, algic, colestatic); Evaluarea dinamicii indicilor esențiali de citoliză și hepatopriv; Aprecierea parametrilor instrumentali (ecografici) la pacienții incluși în studiul clinic cu hepatite virale cronice și ciroză hepatică de etiologie virală.

Metodele de cercetare

Pacienții au fost supuși unui examen clinic, instrumental și de laborator: determinarea evoluției sindroamelor clinice hepatice, semnelor de hipertensiune portală, a indicilor biochimici de citoliză, coleastă și hepatopriv, monitorizarea ecografică a dimensiunilor ficatului, splinei, venei portae, venei lienalis, și a indicilor sistemului de peroxidare a lipidelor până și după efectuarea tratamentului.

Schema prescrierii preparatului medicamentos:

În conformitate cu protocolul studiului clinic pacienții din grupele de studiu au primit tratamentul de bază în asociere cu preparatul medicamentos, a câte 1 capsulă (834 mg) o dată în zi, dimineața, timp de 30 zile. Bolnavii din grupele martor au primit doar terapia de bază (vitamine din grupul B, C, riboxină, pentoxifilină, dezintoxicante etc).

La baza SCR au fost apreciați parametrii clinico-paraclinici la 20 pacienți internați cu hepatită cronică virală B și D cu semne de hipertensiune portală (grupul I), care au administrat tratamentul de bază în asociere cu produsul medicamentos studiat și la 10 pacienți, cu aceeași diagnoză, care au primit tratamentul de bază conform standardelor terapeutice (grupul II). De asemenea au fost apreciați parametrii clinico-paraclinici la 20 pacienți cu ciroză hepatică de etiologie virală B și D, stadiul Child-Pugh A, care au administrat tratamentul de bază în asociere cu produsul medicamentos studiat (grupul III) și la 10 pacienți, cu același diagnostic, care au primit numai tratamentul de bază (grupul IV).

Rezultate

Simptomele clinice în loturile I și II, au evaluat diferit. După 1 lună de tratament s-a constatat că în grupul I sindromul astenic fiind prezent inițial la 20 pacienți s-a redus la 12 (60%), iar în grup II de la 10 (100%) pacienți s-a redus la 5 (50%). Prezența sindromului doli a fost depistată la toți cei 20 (100%) bolnavi din grupul I, anterior tratamentului, iar după terapie s-a evidențiat numai la 14 (70 %). În grupul II doli a fost prezentă la 10 bolnavi (100 %), după tratament s-a înregistrat la 8 (80%) pacienți. Evoluție semnificativă s-a înregistrat în cazul sindromului edematos înregistrat la 12 (60%) bolnavi din grupul I și la 6 (60%) din grupul II, care după terapia de bază s-a redus numai la 2 bolnavi (20%), iar la pacienții care au administrat preparatul medicamentos studiat - la 8 pacienți (30%). De asemenea la pacienții din grupul I s-a redus semnificativ cefaleea, astfel din cei 10 bolnavi (50%) din grupul I după tratament s-a înregistrat numai la 3 (15%), pe când în grupul II cefaleea a fost evidențiată la 5 bolnavi (50%) și s-a menținut la 4 pacienți (40%).

Evaluarea sindroamelor de laborator după terapia aplicată în cele două grupe. Indicii sindromului citolitic, apreciați la pacienții din grupul I au dovedit diminuarea activității AlAT de la $84,9 \pm 11,4$ U/l la $54,7 \pm 5,3$ U/l. În grupul II AlAT s-a redus de la $79,7 \pm 10,6$ U/l la $77,4 \pm 6,33$ U/l. Activitatea AsAT de asemenea a variat în funcție de terapia aplicată. Astfel inițial valoarea acestui indice fiind înregistrată de $63,02 \pm 7,1$ U/l în grupul I și $56,7 \pm 8,05$ U/l în grupul II, după tratament s-a redus până la $46,05 \pm 4,21$ U/l (grupul I) și a sporit la $61,1 \pm 5,19$ U/l în grupul II. Valoarea gammaglutamiltranspeptidazei (GGTP) indică faptul că preparatul nu posedă acțiune toxică (inițial $41,8 \pm 6,1$, după tratament $43,4 \pm 5,25$ U/l). Veridicitate statistic semnificativă $p < 0,05$ a fost constatată la AlAT și AsAT.

Rezultatele de testare a indicilor ce reflectă sindromul hepatodepresiv la bolnavii din grupul I și grupul II evidențiază dinamica de sporire a proteinei totale și a nivelului de protrombină: protrombina (grupul I de la $78,48 \pm 2,4\%$ până la $79,01 \pm 1,6\%$; grupul II de la $78,7 \pm 4,8\%$ până la $77,6 \pm 2,6\%$), proteina totală (grupul I de la $77,84 \pm 2,04$ g/l până la $78,00 \pm 2,71$ g/l; grupul II de la $80,46 \pm 3,7$ până la $80,9 \pm 3,16$). Indicii colesterolului au evaluat: grupul I de la $4,43 \pm 0,12$ mmol/l până la $4,12 \pm 0,5$ mmol/l; grupul II de la $3,9 \pm 0,76$ până la $4,02 \pm 1,3$ mmol/l); bilirubina: grupul I de la $18,4 \pm 1,04$ mcmmol/l până la $17,12 \pm 0,71$ mcmmol/l; grupul II de la $19,8 \pm 1,66$ până la $18,9 \pm 1,56$ mcmmol/l).

Analiza parametrilor ecografici indică că la pacienții din ambele grupe inițial se apreciază prezența semnelor de hipertensiune portală prin creșterea v. portae și v. lienalis. După tratament s-a determinat o diminuare a dimensiunilor splinei, v. portae și v. lienalis. Dinamica este următoarea: în grupul I s-a determinat o diminuare a dimensiunilor ficatului: lobul drept de la $13,5 \pm 0,18$ cm la $13,4 \pm 1,34$ cm, lobul stâng de la $7,77 \pm 0,19$ la $7,62 \pm 0,25$ cm, vena portae de la $1,24 \pm 0,04$ la $1,21 \pm 0,06$ cm și vena splenică (lienales) de la $0,82 \pm 0,35$ la $0,75 \pm 0,04$ cm, dimensiunile splinei au evaluat de la $13,3 \pm 4,2$ la $13,2 \pm 4,4$ cm. În grupul II rezultatele sunt următoarele: lobul drept de la $14,2 \pm 2,3$ cm la $14,3 \pm 3,2$ cm, lobul stâng de la $7,8 \pm 2,4$ la $7,8 \pm 1,21$

cm, splina de la $13,9\pm 3,3$ la $13,8\pm 3,9$ cm, v. portae de la $1,30\pm 0,1$ până la $1,31\pm 0,2$ cm și v. lienales- de la $0,81\pm 0,2$ la $0,80\pm 0,3$ cm.

Rezultatele studiului clinic la pacienții cu ciroză hepatică:

La toți pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală B și D stadiul Child-Pugh A, cărora li s-a administrat preparatul studiat, s-a constatat o evoluție pozitivă a sindroamelor clinice în comparație cu grupul martor. S-a ameliorat sindromul edematos (grupul III inițial au fost prezente la 98% pacienți, după tratament - la 10%, grupul IV inițial au fost prezente la 80% pacienți, după tratament - la 30%), sindromul ascitic (grupul III inițial ascita a fost constatată la 20% pacienți, după tratament - la 10%, grupul IV inițial - 25% pacienți, după tratament - la 20%) și a diminuat sindromul astenic (grupul III inițial determinat la 100% pacienți, după tratament - la 50%, grupul IV inițial - 100% pacienți, după tratament - la 65%).

În grupul III s-a determinat o diminuare a dimensiunilor ficatului: lobul drept de la $14,2\pm 0,45$ cm la $13,3\pm 0,37$ cm, lobul stâng de la $8,64\pm 0,3$ la $7,8\pm 0,21$ cm, s-a constatat diminuarea splinei de la $16,0\pm 0,85$ la $14,3\pm 0,81$ cm, a v. portae de la $1,27\pm 0,06$ la $1,12\pm 0,06$ cm și v. lienalis de la $1,1\pm 0,08$ la $0,87\pm 0,07$ cm. În grupul IV rezultatele sunt următoarele: lobul drept de la $14,2\pm 2,3$ cm la $13,9\pm 2,1$ cm, lobul stâng de la $7,9\pm 2,4$ la $7,6\pm 0,98$ cm, s-a constatat diminuarea splinei de la $16,2\pm 0,75$ la $14,6\pm 0,71$ cm, a venei portae de la $1,26\pm 0,10$ până la $1,21\pm 0,08$ cm și a v. lienalis de la $1,14\pm 0,02$ la $0,98\pm 0,03$ cm.

Tratamentul administrat a influențat benefic și evoluția indicilor biochimici la pacienții cu ciroză hepatică. S-a apreciat scăderea indicilor sindromului citolitic prin micșorarea activității ALAT de la $69,0\pm 13,9$ până la $52,5\pm 6,42$ U/l (grupul IV de la $69,7\pm 11,6$ până la $62,4\pm 5,99$) a AsAT de la $85,08\pm 14,4$ până la $54,2\pm 5,9$ U/l (grupul IV de la $79,8\pm 9,5$ până la $68,7\pm 5,2$). S-a ameliorat sindromul hepatodepresiv: indicele protrombinic s-a majorat de la $70,5\pm 2,5\%$ până la $76,4\% \pm 2,5\%$ (grupul IV de la $71,7\pm 4,8$ g/l până la $74,6\pm 2,7$ g/l), s-a constatat tendința de creștere a proteinei totale de la $72,4\pm 2,9$ până la $76,4\pm 2,1$ g/l, (grupul IV de la $70,5\pm 4,2$ până la $74,9\pm 3,80$ g/l) și a albuminelor de la $35,8\pm 2,6$ până la $39,2\pm 1,28$ g/l.

În urma terapiei efectuate în grupul de bază (III) s-au ameliorat parametrii sindromului colestatic: bilirubina s-a micșorat de la $20,9\pm 2,7$ până la $19,5\pm 2,1$ mcmmol/l (grupul IV de la $19,9\pm 1,7$ până la $19,3\pm 2,99$), fosfataza alcalină a scăzut de la $121,6\pm 11,3$ până la $105,5\pm 6,83$ U/l (grupul IV de la $3,9\pm 0,7$ până la $4,02\pm 1,3$), GGTP s-a redus de la $56,2\pm 9,2$ la $45,51\pm 6$ U/l (grupul IV de la $53,9\pm 6,5$ până la $49,5\pm 5,69$), colesterolul: grupul III de la $3,3\pm 0,3$ mmol/l până la $4,1\pm 0,4$ mmol/l; grupul IV de la $3,8\pm 0,74$ până la $4,02\pm 1,3$ mmol/l). De asemenea sa determinat o îmbunătățire a parametrilor hematologici-hemoglobina, trombocitele etc

Veridicitate statistic semnificativă $p<0,05$ s-a constatată la ALAT, AsAT, protrombină și dimensiunile v. lienalis.

Rezultatele indică faptul că la pacienții din lotul martor, care au primit numai terapia de bază, evoluția pozitivă a manifestărilor clinice și a indicilor de laborator nu este atât de sugestivă, îndeosebi a indicilor de hipertensiune portală și a sindromului de citoliză, ca în cazul pacienților din grupul III.

La SBI „Toma Ciorbă” cercetările clinice au fost efectuate la 17 pacienți cu hepatită cronică virală B, C și D cu hipertensiune portală, cărora li s-a administrat tratament de bază în combinație cu Neamon-hepa (grupul V). Lotul martor (grupul VI) a fost constituit din 10 pacienți cu aceiași patologie care au primit doar terapia de bază.

O analiză comparativă a simptomatologiei clinice în lotul experimental și lotul martor (tab. 1) demonstrează că la sfârșit de tratament în lotul experimental a fost constatat o scădere considerabilă a frecvenței manifestărilor clinice.

Tabelul 1. Dinamica simptomatologiei clinice în lotul de studiu și lotul martor

Parametrii	Lot experimental		Lot martor	
	La început de tratament	La sfârșit de tratament	La început de tratament	La sfârșit de tratament
S-m asteno-vegetativ	17 (100%)	7 (41%)	10 (100%)	5 (50%)
Sindrom dispeptic	15 (88%)	3 (17,6%)	10 (100%)	3 (30%)
Sindrom dolo	14 (82%)	2 (11,7%)	8 (80%)	2 (20%)
Sindrom icteric	1 (5,8%)	0	1 (10%)	0
Hepatomegalie	17 (100%)	17 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
Splenomegalie	15 (88%)	15 (88%)	10 (100%)	10 (100%)

Astfel sindromul asteno-vegetativ, prezent la majoritatea pacienților până la inițierea tratamentului s-a redus cu 59% în lotul experimental și cu 50% în lotul martor, sindromul dispeptic, prezent la 88% până la tratament s-a redus până la 17,6% la pacienții tratați cu Neamon-hepa, persistând la 30% dintre pacienții, care au primit terapia de bază. Sindromul dolo, manifestat prin senzații de dureri sau disconfort în hipocondrul drept prezente inițial la 82% pacienți din lotul experimental s-a redus considerabil, fiind prezent doar la 11% după tratament, pe când la pacienții din lotul martor acest sindrom a persistat la 20% pacienții după tratament. Icterul prezent la câte un pacient din ambele loturi a regresat cu dispariția lui după 1 lună de tratament în ambele loturi.

Evaluarea parametrilor biologici în cele două loturi, de asemenea demonstrează o evoluție favorabilă după administrarea tratamentului, în special la cei din lotul experimental (tabelul 2). Analizând parametrii biologici, s-a constatat că valorile transaminazelor, atât AlAT cât și AsAT au prezentat variații favorabile sub influența tratamentului în ambele loturi, însă mai evident a fost scăderea valorii AlAT în lotul experimental de la $147,02 \pm 0,32$ la $86,45 \pm 0,26$ U/l ($p < 0,05$), pe când valorile AsAT-ului în lotul experimental a înregistrat o descreștere de la $102 \pm 8,58$ până la $51,3 \pm 6,59$ ($p < 0,05$). Valorile GGTP nu au înregistrat creșteri în urma tratamentului ceea ce demonstrează absența efectului toxic, ci dimpotrivă acest indice este cu scădere după cura de tratament în ambele loturi, însă fără diferențe statistic veridice. Bilirubinemia, inițial ușor crescută în ambele loturi, respectiv: $22,9 \pm 3,09$ mcmmol/l grupul V și $21,25 \pm 2,68$ mcmmol/l în grupul VI, în rezultatul tratamentului s-a normalizat la majoritatea pacienților.

La investigațiile ecografice, s-a stabilit că atât la pacienții din lotul experimental, cât și la cei din lotul martor se determină îmbunătățirea indicilor de hepato-splenomegalie, la unii dintre pacienți cu semne ecografice de hipertensiune portală, însă fără dinamică statistic veridică în ambele loturi.

Tabelul 2. Evaluarea parametrilor biologici în lotul de studiu și lotul martor

Parametrii	Lot experimental		Lot martor	
	La început de tratament	La sfârșit de tratament	La început de tratament	La sfârșit de tratament
AlAT U/l	$147 \pm 0,32$	$86 \pm 0,26$	$138 \pm 0,36$	$105 \pm 0,25$
AsAT U/l	$102 \pm 8,58$	$51,3 \pm 6,59$	$97,4 \pm 7,63$	$58,7 \pm 8,58$
GGTP U/l	$56,6 \pm 5,38$	$42,5 \pm 4,42$	$55,4 \pm 6,1$	$43,4 \pm 5,25$
Bilirubina mcmmol/l	$22,9 \pm 3,09$	$17,0 \pm 1,83$	$21,25 \pm 2,68$	$16,09 \pm 0,1$
Colesterol mmol/l	$5,0 \pm 1,69$	$4,2 \pm 0,94$	$5,2 \pm 1,05$	$4,3 \pm 1,03$

De asemenea la 40 pacienți din grupurile la care au administrat Neamon-hepa și la 15 din loturile martor atât la IMSP SCR cât și la IMSP SBI „T.Ciorbă” au fost efectuate în cadrul Laboratorului de Biochimie LCCȘ al USMF „Nicolae Testemițanu”, (șef laborator prof.univ. Valentin Gudumac) cercetările asupra efectului antioxidant al prepartului Neamon-hepa. Au fost

evaluați următorii indici: hidroxiperoxizii lipidelor, dialdehida malonică, oxidul nitric, carnozina, enzimele anitoxidante: glutationperoxidaza, glutationreductaza, SOD, catalaza. S-a confirmat și efectul antioxidant al preparatului Neamon-hepa, stabilit și în cazul cercetărilor preclinice. Indicii sporiți au fost determinați în special în grupul caruia s-a administrat preparatul, și s-a manifestat prin sporirea activității SOD, catalazei, glutationperoxidazei, și a altor indici examinați.

Toleranța preparatului. În studiul realizat nu s-a constatat nici un caz de manifestare a reacțiilor adverse la pacienți în urma administrării preparatului medicamentos Neamon-hepa.

Datele obținute în acest studiu indică că în tratamentul hepatitelor cronice de origine virală B,C și D și în tratamentul cirozei hepatice de etiologie virală B și D stadiul Child-Pugh A este indicat preparatul medicamentos Neamon-hepa, caracterizat prin proprietatea sa de hepatoprotecție, evidențiată prin ameliorarea capacității funcționale hepatice (îmbunătățirea indicilor citolitici), precum și reducerea nivelului de hipertensiune portală.

Rezultatele administrării preparatului medicamentos combinat Neamon-hepa cu terapia standard este superioară administrării numai a tratamentului de bază. Acest fapt este benefic atât din punct de vedere clinic (doze mai mici și numărul redus de substanțe medicamentoase administrate, lipsa efectelor adverse, efect sinergic al substanțelor active) cât și economic.

Preparatul combinat indigen Neamon-hepa a fost conceput ca un medicament cu acțiune polifuncțională în domeniul abordat în perspectiva reducerii concentrației de amoniac în creier, fapt ce ar contribui la diminuarea complicațiilor în ciroza hepatică. Produsul policomponent ce posedă un spectru de acțiune multidirecționat este destinat să asigure un efect terapeutic complex.

În scopul obținerii efectului farmacoterapeutic optim se recomandă majorarea dozei până la 1-2 capsule în zi timp de o lună, cu prelungirea s-au repetarea perioadei de tratament la recomandarea medicului.

Concluzii

1. La pacienții cu hepatite virale cronice și ciroză hepatică de etiologie virală B și D stadiul Child-Pugh A s-a apreciat o evoluție favorabilă a sindroamelor clinice de bază: asteno-vegetativ, dispeptic, dolor. De asemenea s-a produs ameliorarea parametrilor biologici cu micșorarea intensității sindromului citolitic, colestatic, hepatopriv;
2. Reacții alergice, efectele adverse și complicații pe durata studiului la pacienții tratați cu Neamon-hepa nu s-au constatat. Toți pacienții au finalizat administrarea preparatului cercetat conform protocolului clinic, compatibilitatea și toleranța tratamentului fiind înaltă;
3. Neamon-hepa poate fi utilizat în calitate de preparat medicamentos hepatoprotector în tratamentul complex al hepatitelor virale cronice și a cirozei hepatice.

Elaborarea și implementarea preparatului Neamon-hepa a fost posibilă în importantă măsură datorită cercetărilor științifice a regretatului profesor Boris Parii.

Bibliografie

1. Chrzanowska A, Gajewska B, Barańczyk-Kuźma A. Arginase isoenzymes in human cirrhotic liver. Acta Biochim Pol. 2009; 56(3): 465-469.
2. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2006, 1157 p
3. Palmer M. Guide to hepatitis and liver disease. New-York, 2004, p 470-472.
4. Parii B., Todiraș M., Parii S., Rusnac L., Golovin P., Valica V. Efectele protectoare ale remediului autohton Neamon-hepa în hepatita toxică indusă cu tetraclorură de carbon. Curierul Medical. Nr 2, 2010. P.31-35.
5. V.Rudic. Bio R: Studii biomedicale și clinice. Chisinau.2007. 375 p.
6. Spînu C., Iarovoi P., Vrânceanu-Beneș A., Isac M. Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova. Revista Akademos 2009; 1(12): 76-80.

7. M. Todiraş, V. Rudic, S. Parii, V.Gudumac, L. Rusnac, P. Golovin, T. Chiriac, V. Valica. Neamon-hepa on Carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity: Antioxidant properties. Curierul Medical. Nr 4, 2010. P.3-6.
8. В.М. Белоусов, М.Ю. Леонова. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Москва, 2002, 375 стр.
9. П.К.Энтони. Фармакология. Перевод с английского под редакцией Д.А. Харкевича. Москва, 2004, 378 стр.

**ACŢIUNEA MUSCULOTROPĂ COMPARATIVĂ A PROFETURULUI
CU ALŢI COMPUŞI IZOTIOUREICI
PE SEGMENTE DE INTESTIN IZOLAT DE ŞOBOLAN**

Ecaterina Stratu, Victor Ghicavii, Ianoş Coreţchi
Catedra Farmacologie şi Farmacologie clinică

Summary

The comparing musculotropic action of profetur with other izothioureic compounds on the rats intestine isolate segments

As the result of pharmacology screening, profetur compounds on the smooth muscles of isolated parts of intestine have showed the increase of contractile activity. Contractile activity increases during administration of a higher concentration from $1 \times 10^{-2}M$ to $1 \times 10^{-4}M$. The dose - effect curve goes down when the saturation of occupeid receptors is at a concentration of $1 \times 10^{-4}M$.

At the introduction of profetur compounds the contractile activity of bowels does not change at advance administration of atropine at $3 \times 10^{-6}M$ concentration pirensepine at $3 \times 10^{-6}M$ concentration.

Profetur and izoturon are not the concurrent agents of histaminoreceptors and cholinoreceptors.

Rezumat

În rezultatul screening-ului farmacologic compuşii izotioureici pe musculatura netedă pe segmente de intestin izolat a demonstrat creşterea activităţii contractile. Administrarea lor în concentraţie de la $10^{-2}M$ la $10^{-4}M$ activitatea contractilă creşte. Saturaţia receptorilor ocupaţi are loc la concentraţia $10^{-4}M$ şi curba doză-efect se micşorează.

Pe fundalul administrării de atropină $3 \times 10^{-6}M$ şi pirenzepină $3 \times 10^{-6}M$ activitatea contractilă a intestinului nu se schimbă la administrarea compuşilor izotioureici profetur şi izoturon, ceea ce rezultă ca aceste substanţe farmacologice nu concurează cu receptorii histaminici s-au colinergici.

Conform rezultatelor obţinute de H. Rascova şi Z. Votava (1950) metilizotiuroniu în doza 10 mg/kg măreşte contractilitatea intestinului în experimentele efectuate pe câini. Mecanismul de acţiune al metilizotiuronului asupra musculaturii netede a fost studiat în experimentele pe organe izolate. După rezultatele lui F. Fastier şi C.S.W. Reid (1952) acetilcolina nu potenţiază acţiunea metilizotiuronului asupra activităţii contractile a intestinului izolat de iepure. Alt efect a fost observat la acţiunea histaminei, care pe fonul acţiunii metilizotiuronului a produs contracţii mai vădite asupra intestinului izolat de iepure şi cobai. (F. Fastier şi C.S.W.Reid, 1952).

După observaţiile lui F.Fastier /1950/ preparatul antihistaminic antizan diminuează activitatea stimulantă a metilizotiuronului asupra intestinului izolat la cobai, iar atropină în acest caz era neeficace.

Deoarece derivaţii izotioureici în ultimul timp capătă o utilizare mai largă în practica medicală, prezintă un deosebit interes de a efectua cercetări speciale în studierea acţiunii unui şir de compuşi ai lor asupra activităţii contractile.