

TRATAMENTUL COMPLEX CU IMUPURIN AL FORMELOR SIMPTOMATICE ȘI ASIMPTOMATICE ÎN HIV SIDA

Ina Pogonea¹, Nicolae Bacinschi¹, Victor Ghicavii¹, Svetlana Popovici²

Catedra farmacologie și farmacologie clinica, USMF „Nicolae Testemițanu”¹, Chișinău
IMSP Dispensarul Dermatovenerologic Republican²

(* lucrarea a fost îndeplinită în cadrul Programului de Stat)

Summary

Complex treatment with imupurin in symptomatic and asymptomatic types of AIDS HIV

Entomologic drugs exerted significant influence on the nonspecific resistance of the body humoral and cellular immunity. In that way, entomologic drug contributed to the normalization of lymphocytes B and T. Simultaneously, considerable changes in the population of T lymphocytes take place, with the increase of Th, responsible for the formation of interleukines, with subsequent activation of B-lymphocytes, their blasttransformation and production of immunoglobulins.

Entomologic drug has contributed to amelioration of clinical picture evolution, diminishing of viral quantity (ARN HIV) and transaminases activity in patients with AIDS HIV infection.

Key words: entoheptin, imupurin, adenoprosin, imuheptin, entomologic, immunity, hepatoprotection, anti-inflammatory.

Rezumat

O nouă strategie în medicină reprezintă entomoterapia – tratamentul cu produși activi obținuți din diferite etape de dezvoltare a insectelor (ouă, pupe, larve). Preparatele de origine entomologică exercită o influență semnificativă asupra rezistenței nespecifice a organismului, asupra imunității umorale și celulare, contribuind la normalizarea funcțiilor limfocitelor B și T. Concomitent au loc modificări importante ale populațiilor limfocitelor T, cu majorarea Th, responsabile de formarea interleukinelor cu activarea în continuare a limfocitelor B, cu blasttransformarea lor și producerea de imunoglobuline.

Preparatul entomologic a contribuit la ameliorarea evoluției tabloului clinic, diminuarea încărcăturii virale (ARN HIV) și activitatea transaminazelor la bolnavii cu infecția HIV SIDA.

Cuvinte cheie: entoheptin, imupurin, adenoprosin, imuheptin, entomologic, imunitate, hepatoprotecție, anti-inflamator

Imunodeficiențele reprezintă o problemă acută a contemporanității. Infecția HIV SIDA este o maladie gravă nu numai din punct de vedere al tabloului clinic asimptomatic, pericolul crescut de contaminare, dar și a lipsei până în prezent a unui tratament adecvat. Pentru studiul unui nou preparat în tratamentul HIV SIDA în lume se cheltuie 824 de milioane - 1 miliard de euro

Un domeniu nou în imunofarmacologie sunt produsele entomologice – preparate bazate pe sistemul imunitar al insectelor. Specialiștii acordă o atenție tot mai mare insectelor, clasificate în circa 1,5 mln. de specii, număr cu mult mai mare decât al plantelor. Insectele prezintă interes nu numai datorită diversității lor, dar și modului de a reacționa și a se apăra în anumite condiții ale mediului. În activitatea lor, oamenii s-au ciocnit mai mult cu consecințele negative ale impactului insectelor; totodată însă, în unele situații, insectele sau formele lor de dezvoltare (larvele, pupele etc.) le-au salvat viața [1, 2, 3].

Tratamentul infecției HIV SIDA este axat împotriva replicării retrovirusului și stimulării imunității. Administrarea imunomodulatorilor în tratamentul pacienților cu HIV SIDA mult timp a fost un exercițiu, la rezolvarea caruia unii savanți se uitau destul de sceptici. Insa studii mai recente au demonstrat că imunomodulatorii pot contribui la ameliorarea stării acestor pacienți, la micșorarea încărcăturii virale și la prelungirea vieții lor. Se consideră oportună

administrarea imunomodulatoarelor pentru stimularea CD₈⁺ T celulelor. De asemenea imunomodulatoarele pot contribui la micșorarea infecțiilor asociate pe fondal de imunodepresie virală. Numeroase proiecte de cercetare europene au demonstrat posibila utilizare a imunomodulatoarelor în tratamentul HIV SIDA, care contribuie la micșorarea cantității de AMPc și proteinkinazei A1 tip I (PKAI), care cresc evident la pacienții infectați și contribuie ulterior la distrugerea celulelor albe ale sângelui (4).

În cadrul catedrei Farmacologie și farmacologie clinică a USMF “Nicolae Testemițanu” au fost elaborate și sintetizate preparate entomologice din insecte de ordinul *Lepidoptera*, familia *Lemantria* la diferite stadii de dezvoltare. Studiile s-au efectuat în cadrul Programului de Stat „Elaborarea și implementarea noilor preparate farmaceutice în baza utilizării materiei prime locale”, în baza a două proiecte: „Produse entomologice cu acțiune hepatoprotectoare, imunomodulatoare și antiinflamatoare” pentru anii 2007–2008 și „Utilizarea imupurinelor în profilaxia stărilor imunodeficientare dobândite” pentru anii 2009 – 2010.

Unul dintre produsele studiate este imupurina, obținută din insectele sus-numite la stadiul de pupă, care conține în componența sa un bogat complex lipoproteic.

Scopul studiului: elucidarea posibilității administrării imupurinei în profilaxia și tratamentul complex al pacienților cu imunodeficiențe în infecția HIV SIDA.

Materiale și metode

Studiul a inclus 12 pacienți cu infecție HIV, dintre care 2 cu formă asimptomatică și 10 cu formă simptomatică, asociată cu maladii concomitente (1 -cu HVB + HVC, 1 - cu herpes zoster, 2 - cu TBC pulmonară diseminată, 2 - cu HVB, dintre care 1 cu sarcoma Kaposi, 3 – cu candidoză orofaringiană, 1 - cu psoriazis și candidoză orofaringiană). Unsprezece pacienți au primit imupurin câte 300 mg/zi, asociat cu TARV. Un pacient a primit doar imupurin, timp de 9 luni.

Pe toată perioada studiului, pacienții au fost examinați clinic și anamnestice. Pentru confirmarea infecțiilor virale au fost efectuate investigații serologice: -decelarea markerilor ARN HIV, markerilor hepatitei virale C (anti-HVC tot.), hepatitei virale B (Ag HBs, anti-HBcor sumar). Pentru aprecierea evoluției hepatitei s-au determinat parametrii biochimici: AlAT, bilirubina totală, proba cu timol.

S-a efectuat analiza generală a sângelui, cu determinarea numărului eritrocitelor, leucocitelor și trombocitelor, conținutului hemoglobinei și indicelui de culoare.

Pentru aprecierea imunodeficienței s-au efectuat investigații imunologice: determinarea markerului de suprafață specific infecției HIV CD₄.

Schema prescrierii tratamentului. Toți pacienții au făcut tratament cu imupurin (6 – 3 luni, 4 – 6 luni, iar 2 au insistat să continue tratamentul timp de 9 luni – câte 2 capsule a 150 mg după 2 ore de la cină. Studiul s-a efectuat fără placebo. Pacienții au participat în studiu benevol. Indicii clinici și paraclinici s-au determinat o dată la trei luni.

Rezultate

E necesar de menționat că simptomatologia clinică a bolnavilor era destul de săracă. Pe parcursul tratamentului, acuzele pacienților simptomatici au dispărut. Toate maladiile asociate nu s-au acutizat, rămânând în stadiul de remisie completă pe parcursul tratamentului. Pacientul cu HIV în asociere cu herpes zoster nu a avut recidive herpetice.

După 3-4 luni de la inițierea tratamentului cu imupurin s-a determinat creșterea procentului limfocitelor T-helper (CD₄) - de la 296,7±95 până la 302±88, (p>0,05), iar la un pacient CD₄ a crescut de la 635 la 807% la a 6-a lună de tratament (*tab.1*).

Dinamica creșterii CD₄ la pacienții cu HIV

Parametrii	Până la tratament	După 3-4 luni
CD ₄	296,7±95%	302±88%

p>0,1

Începutul tratamentului cu imupurin s-a determinat ARN HIV la toți pacienții: (la 9, cantitatea de ARN HIV era <400, la 1– 576, la 1 –5670, la 1–35 400). Din cauza devierii mari a indicilor, nu a fost posibilă efectuarea statisticii. Astfel, spre finele lunii a 4 –a, 11 pacienți aveau ARN HIV <400.

Pacientul nr. 3 a refuzat TARV și a inițiat tratamentul cu imupurin, fără tratament de baza. Astfel, se observă o dinamică pozitivă a maladiei, cu micșorarea încărcăturii virale de la 35 400 până la 2 500 după 4 luni, iar după 9 luni – <400 (micșorarea cantității de CD₄ nu s-a determinat, rămânând la datele inițiale (346) după 3 luni, iar după 9 luni, CD₄ era 900 u.c.) (tab.2).

Tabelul 2

Dinamica încărcăturii virale ARN HIV în Infecția HIV peste 4 luni

ARN HIV	Pacienții tratați cu imupurin											
	1	2	3 Fără TARV	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Inițial	<400	5670	35400	<400	<400	<400	<400	567	<400	<400	<400	<400
După tratam.	<400	<400	2500	<400	<400	<400	<400	<400	<400	<400	<400	<400

După tratament s-a observat o micșorare a dimensiunilor ficatului la 3 pacienți, care sufereau de hepatite virale. La inițierea tratamentului, activitatea AlAT era crescută la 2 pacienți. Astfel, la un pacient cu HVC, valoarea inițială a AlAT era 113,6 mmol/L, iar după 4 luni a revenit la 18,0 mmol/L. La același pacient, proba cu timol s-a micșorat de la 8,1 un. până la 2,5 un. spre finele lunii a 4-a de tratament. La pacientul al doilea care suferea de HVC+HVB, inițial activitatea AlAT a constituit 95,7mmol/L, iar după 3 luni de tratament cu imupurin s-a micșorat până la 79,5 mmol/L. Proba cu timol la acest pacient s-a redus de la 7,1 un. la 5,8 un. la finele lunii a 3-a de tratament. La toți pacienții, bilirubina totală era în limitele normei și nu a suferit modificări pe fundalul tratamentului cu imupurin.

La examinarea inițială, numărul de eritrocite, conținutul de hemoglobină și indicele de culoare au fost normale și nu s-au modificat după tratament. La începutul tratamentului, numărul leucocitelor era scăzut micșorat (sever) la 2 pacienți (2,5 x10⁹/L și 2,9 x10⁹/L), dar care după tratament el a crescut la ambii pacienți până la 3,7 x10⁹/L. La ceilalți 10 pacienți, modificări nu s-au constatat.

Pe parcursul tratamentului, pacienții nu au avut nici o reacție adversă sau alte manifestări nedorite. Toți pacienții au suportat bine tratamentul și nici unul nu a refuzat tratamentul.

Concluzii

1. Pe fondal de tratament cu imupurin a pacienților cu HIV SIDA s-a micșorat încărcătura virală ARN HIV, s-a ameliorat simptomatologia clinică, s-a determinat o creștere a valorii markerului de suprafață CD₄, care relatează o optimizare a tratamentului;
2. S-a determinat compatibilitatea imupurinului cu preparate antiretrovirale (TARV), folosite ca tratament specific de bază în Infecția HIV;

5. Reiesind din micșorarea incarcaturii virale ARN HIV pe fondal de tratament cu imupurin, putem conchide reducere riscului de contaminare cu infecția HIV a partenerilor infectaților.
6. Acțiunea benefică a tratamentului cu imupurin se manifestă in lunile a 3-4 de la inițierea tratamentului, efectul optimal (creșterea CD 4 până la valorile normale și micșorarea încărcăturii virale (ARN HIV <400) determinându-se la a 4-6-ea lună de tratament.
7. S-a determinat reducerea in volum a ficatului cu normalizarea activității transaminazelor și probei cu timol; Inofensivitatea și eficacitatea preparatului contribuie la optimizarea tratamentului farmacoterapeutic al stărilor patologice imunodeficitare și maladiilor oportune.

Bibliografie

1. Chernysh S.I., Filatova N. ., Chernysh N.S., Nesin A.P. „Cytotoxic activity of blowfly Calliphora vicina hemocytes.” J Insect Physiol, 2004, Sep;50(9):777-781.
2. Chiu H., Gardner C.R., Dambach D.M. et al. „Role of tumor necrosis factor receptor 1 (p55) in hepatocyte proliferation during acetaminophen-induced toxicity in mice.” Toxicol. Appl Pharmacol, 2003 Dec. 1; 193(2)218-227.
3. Gao B., Jeong W.I., Tian Z. „Liver: An organ with predominant innate immunity”. Hepatology, 2007, Dec. 31; 47:729–736.
4. McPherson E., E. Mejia, M. Ragasa, et.al., Immunomodulation therapy and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) levels in patients with HIV- myeloma (HIV-M, triclonal gammopathy) treated with biaxin-pentoxifylline-decadron (BPD), Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: 6739.

UNELE ASPECTE METABOLICE ALE INTERACȚIUNII ASOCIERII IZOTURONULUI ȘI DIAZEPAMULUI CU OXIGENUL HIPERBARIC

Eduard Cheptea, Veaceslav Gonciar

Catedra Farmacologie și farmacie clinică, Centrul Științific al Medicamentului

Summary

Some metabolic aspects of the izoturone and diazepam association interaction with hyperbaric oxygen

In the experiments on rats the aspects of the izoturone and diazepam association interaction with hyperbaric oxygen (HBO) on the lipid metabolism level was studied. HBO (6 ata 50 min) caused the increase of plasmatic concentration of total lipids, total phospholipids, total cholesterol, esterified cholesterol, fatty nonesterified acids, total lipoproteins, α + γ -lipoproteins, β -lipoproteins, cholesterol of lipoproteins. Association of the izoturone (20 mg/kg) and diazepam (5 mg/kg) in normobaric conditions provoked the decrease of the content of esterified cholesterol and the increase of total phospholipids. A complex metabolic interaction of the level of lipidic and lipoproteinic metabolism on the simultaneous prescription of izoturone and diazepam combination and HBO was revealed. In some of cases the association of izoturone and diazepam and HBO reciprocally normalized the modification of parameters of lipidic metabolism, in other pharmacological agents act similarly manifesting a tendency of effects accumulation.

Rezumat

În experimente pe șobolani au fost studiate aspectele metabolice ale interacțiunii asocierii izoturon și diazepam cu oxigenul hiperbaric (OHB) la nivelul metabolismului lipidic. OHB (6 ata 50 min) a cauzat majorarea concentrației plasmatice de lipide totale, fosfolipide totale,