

## Summary

În articolul sunt prezentate aspectele psihologice ale diferitelor metode de avort. Analizând rezultatele studiului s-a determinat că avortul medicamentos are un potențial neurotic mai mic și este perceput ca fiind mai pozitiv. Recuperarea psihică și emoțională după avortul medicamentos este mai rapidă, iar metoda în sine are un efect negativ mai mic.

## TRATAMENTUL CU PACOVIRIN ȘI INTERFERONI ÎN HEPATITA VIRALĂ B ACUTĂ

**Tiberiu Holban**, dr. în medicină, conf. univ., **Constantin Spînu**, dr. h. în medicină, prof. univ., **Igor Spînu**, cercet. științ. stagiar, Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă

Hepatita virală B (HVB) este una din cele mai răspândite și importante boli infecțioase de pe Glob. O parte din bolnavi dezvoltă forme fulminante ale maladiei cu posibilă evoluție letală, iar alții formează hepatite cronice cu evoluție în ciroză hepatică și hepatocarcinom [1].

În majoritatea cazurilor HVB acută are evoluție autolimitată către vindecare cu eliminarea virusului și apariția de anticorpi protectivi. O astfel de evoluție se realizează în 70-90% din cazuri la pacienții maturi, fiind în funcție de multiple cauze, ca vârsta bolnavilor, statusul imun, prezența mutantelor AgHBe ș.a. [5]. Referitor la această situație, există două atitudini: identificarea unor factori de risc și indicii cu valoare predictivă în privința cronicizării și administrarea terapiei doar acestor pacienți și administrarea nediferențiată a terapiei etiologice [2,5].

Conform datelor bibliografice, există mai multe alternative terapeutice. Utilizarea interferonului (IF)- $\alpha$  în tratamentul bolnavilor cu HVB acută în cazul aprecierii corecte a indicațiilor și metodologiei de administrare ar permite a preveni cronicizarea maladiei. Eficacitatea tratamentului cu IF este înaltă în cazul în care se stabilesc corect indicii de risc înalt de cronicizare în fazele timpurii ale maladiei și nu peste 1,5-3 luni de la debut, după rezultatele monitorizării maladiei, când nu se obține ameliorarea indicilor clinici (persistă icterul, semne de intoxicație), biochimici (AlAT), persistă în ser AgHBe, ADN-HBV și AgHBs [5].

O alternativă terapeutică ar putea fi monoterapia cu lamivudină, care reprezintă un analog nucleozidic cu acțiune antivirală directă prin inhibarea activității ADN polimerazei ARN dependente. Există scheme de terapie simultană combinată cu IF- $\alpha$  3-5 mil. UI/zi și lamivudină 100-300 mg/zi. Poate fi aplicată și terapia secvențială cu lamivudină până la scăderea AlAT sau maxim 6 săptămâni, apoi IF- $\alpha$  cu lamivudină [3].

Pentru tratamentul HVB acute se mai propune utilizarea preparatelor neovir, amixin, ursofalk ș.a. [7].

În tratamentul HVB acute pot fi utilizate și preparate de origine vegetală cu acțiune antivirală, imunomodulatorie și antioxidantă. Preparatul medicamentos Pacovirin reprezintă un glicozoid steroid de origine vegetală din grupa furastanolului cu acțiune antivirală față de virusurile cu genom ARN și ADN și imunomodulatorie asupra diferitelor subclase de T-limfocite.

Pacovirina a fost elaborată de colaboratorii Direcției virusologie a CNȘPMP din R.M. (prof. C. Spînu) și ai Institutului de Genetică al Academiei de Științe a Moldovei (prof. P. Chintea). Preparatul reprimă reproducerea virusurilor în stadiile inițiale de dezvoltare intracelulară și pe parcursul realizării infecției virale. Remediul nominalizat este inofensiv, nu are acțiune rezorbivă-cumulativă, nu influențează funcțiile de reproducere la animalele de laborator, investigate ca model [4].

Întru stabilirea indicațiilor diferențiate pentru aplicarea terapiei antivirale și de imunocorecție la bolnavii cu HVB acută este necesar de acordat o atenție deosebită stabilirii criteriilor, care ar caracteriza răspunsul imun optim, exprimate prin indicii imunității celulare și humorale, caracteristice pentru HVB de gravitate medie cu evoluție ciclică și însănătoșire [5].

**Scopul** studiului este de a analiza eficacitatea terapeutică și oportunitatea utilizării preparatelor interferonice și a pacovirului la bolnavii cu HVB acută, studiind acțiunea lor asupra indicilor clinici, biochimici, serologici, imunologici.

**Materiale și metode.** S-au efectuat două studii clinice prin metoda dublu-orb de apreciere a eficacității terapeutice a preparatelor etiologice în tratamentul HVB acute. Diagnosticul de HVB acută s-a stabilit în baza datelor clinice, epidemiologice, biochimice și serologice.

În primul studiu 91 de bolnavi cu HVB acută de gravitate medie și ușoară au fost repartizați în 3 loturi. Din primul lot făceau parte 30 de bolnavi, care au primit leikinferon (LF), din lotul II – 30 de bolnavi, cărora li s-a administrat reaferon (RF) și din lotul III – 31 de bolnavi, care au primit placebo (Pl). În toate loturile tratamentul se iniția nu mai târziu de ziua a 7-a de la debutul icterului.

Preparatul LF, care posedă proprietăți antivirale și imunomodulatorii pronunțate datorită unui spectru larg de citokine, era standardizat după IF, câte  $1 \times 10^4$  UI în fiolă. Fiolele cu RF conțineau câte  $1 \times 10^6$  UI de IF, fiolele cu Pl – o soluție liofilizată de proteine serice umane, diluate până la concentrația de 1 mg/ml cu soluție fiziologică. Toate preparatele studiate au fost administrate intramuscular. În prima zi preparatul se administra de 3 ori (peste fiecare 8 ore), în ziua a doua de 2 ori (peste 12 ore), în zilele 3-10 câte o singură dată.

Al doilea studiu s-a efectuat pe două loturi a câte 31 de bolnavi cu HVB acută. Bolnavilor din lotul I li s-a administrat preparatul pacovirin în doză de 50 mg de 2 ori pe zi per os timp de 15 zile. Pacienților din lotul II li s-a administrat placebo, aplicat după aceeași schemă.

Pacienții din studiile I-II în afară de tratamentul etiologic li s-a aplicat regimul igieno-dietetic, tratament de dezintoxicare, vitamine și metaboliți.

Aprecierea eficacității terapeutice a preparatelor testate s-a efectuat în baza criteriilor clinice (durata semnelor și sindroamelor clinice de bază, variantele de evoluție a maladiei în fiecare lot, semnele maladiei), precum și a indicilor biochimici și serologici, care erau testați la interval de 10-12 zile.

Bolnavilor din studiul I li s-au determinat în dinamică subpopulațiile de limfocite din sângele periferic prin metoda imunofluorescenței indirecte cu anticorpi monoclonali  $CD_3$ ,  $CD_4$ ,  $CD_8$ ,  $CD_{57}$ , produse ale firmei „Bekton Dickinson”, SUA. Activitatea funcțională a celulelor Natural Killer (NK) s-a determinat după acțiunea citopatogenă asupra celulelor-țintă din linia K-562, marcate cu  $H^3$ -uridină. Investigarea indicilor ce caracterizează sistemul de IF includea testarea IF seric și a reacției interferonice leocucitare- $\alpha$  după metoda lui V.Soloviov și T.Bektemirov.

Bolnavilor din studiul II li s-au determinat indicii imunității celulare prin metoda rozetelor.

**Rezultate și discuții.** Rezultatele studiului I au demonstrat că administrarea LF a influențat benefic asupra evoluției clinice a maladiei. S-a depistat o dispariție mai rapidă decât în lotul martor a semnelor clinice, ca slăbiciune generală, inapetență, grețuri, vomă, cu toate că diferența statistică certă s-a stabilit pentru un singur semn clinic – durata grețurilor ( $p < 0,05$ ). Durata perioadei icterice în lotul I, de asemenea, a fost mai scurtă ( $25,3 \pm 2,5$  zile) în comparație cu bolnavii din lotul III ( $27,6 \pm 2,7$  zile), însă această diferență nu era certă ( $p > 0,05$ ). La bolnavii din lotul II, cărora li s-a administrat Reaferon, nu s-au depistat schimbări în evoluția clinică în comparație cu cei din lotul III.

Efectul benefic al tratamentului etiologic s-a manifestat prin lipsa bolnavilor cu o evoluție trenantă a maladiei în lotul I (LF). În lotul II (RF) o asemenea evoluție a fost înregistrată la un bolnav (3,3%), iar în lotul III (de control) la 2 (6,5%).

Pe fundalul tratamentului cu LF al bolnavilor cu HVB acută se înregistra o descreștere mai rapidă a bilirubinei generale în serul bolnavilor. Diferența statistică devenea certă după terminarea tratamentului, când nivelul bilirubinei se micșora de la  $172,3 \pm 11,1$  mcmmoli/l la  $68,5 \pm 6,6$  în comparație cu lotul de control, unde s-a diminuat de la  $167,8 \pm 10,6$  la  $90,6 \pm 8,2$  mcmmoli/l, ( $p < 0,05$ ).

În lotul de bolnavi, cărora li s-a administrat RF, de asemenea, s-a stabilit o scădere mai rapidă a bilirubinei generale, însă diferența statistică nu era certă.

În timpul tratamentului cu LF a avut loc o micșorare mai rapidă a citolizei hepatocitelor, apreciată după activitatea AIAT (de la  $2509 \pm 167$  UI/l) până la  $541 \pm 82$  UI/l, în comparație cu lotul de

control (de la  $2342 \pm 168$  UI/l până la  $829 \pm 102$  UI/l). Diferența statistică a indicilor la sfârșitul administrării preparatului este certă ( $p < 0,05$ ). O diminuare mai rapidă a AlAT s-a înregistrat și în lotul bolnavilor tratați cu RF (de la  $2505 \pm 210$  UI/l până la  $787 \pm 96$  UI/l), dar diferența statistică nu era certă ( $p > 0,05$ ).

Legități importante au fost stabilite la studierea indicilor imunologici și serologici la bolnavii cu HVB acută, tratați cu LF și RF.

Tratamentul cu LF a dus la o creștere în sângele periferic a conținutului absolut de T-limfocite, purtătoare ale markerilor  $CD_3$ ,  $CD_4$ ,  $CD_8$ , astfel încât în perioada de convalescență timpurie el se apropia de indicii normali.

Conținutul relativ în sângele periferic al limfocitelor purtătoare ale markerului  $CD_{57}$  (natural killer/celule k) era mărit la începutul tratamentului în toate cele 3 loturi, iar sub influența terapiei cu LF a avut loc o scădere a acestui indice până la normalizare în perioada de convalescență timpurie.

Deosebit de importantă a fost acțiunea LF și RF asupra activității funcționale a celulelor NK, care în urma tratamentului evolua spre normalizare. În perioada de convalescență acest indice, restabilit după aplicarea tratamentului, rămânea la nivelul normal în loturile unde s-au administrat LF și RF, iar în lotul unde s-au administrat PI revenirea la indicii normali nu s-a obținut nici în această perioadă a bolii.

În lotul de bolnavi, cărora li s-a administrat LF, s-a înregistrat o tendință de creștere a reacției interferonice leucocitare (RIL- $\alpha$ ).

Acțiunea benefică a LF la bolnavii cu HVB acută constă în efectul lui antiviral, care s-a manifestat prin acțiunea asupra vitezei de eliminare a AgHBs din ser. Durata medie a AgHBs-emiilor în lotul de bolnavi, cărora li s-a administrat LF, era de  $23,6 \pm 3,1$  zile, iar în lotul de control de  $33,5 \pm 3,0$  zile ( $p < 0,05$ ). De accentuat că la bolnavii tratați cu LF AgHBs se depista în ser mai rar la toate etapele maladiei. Efect pozitiv asupra eliminării AgHBs s-a înregistrat și în lotul de bolnavi tratați cu RF, însă diferența statistică în comparație cu grupul de control nu era certă. Durata medie a AgHBs-emiilor în acest lot a fost de  $31,6 \pm 3,9$  zile ( $p > 0,05$ ).

Cronicizarea HVB s-a produs la un bolnav din lotul martor și nu a avut loc în loturile unde s-a administrat LF și RF.

Studiul II s-a efectuat pentru aprecierea eficacității preparatului pacovirin la bolnavii cu HVB acută, care au fost repartizați în 2 loturi. În primul lot de 31 bolnavi s-a administrat pacovirin, iar în lotul II (31 de bolnavi) placebo, începând din primele zile ale perioadei icterice (nu mai târziu de-a 7 zi de icter).

Supravegherea clinică a bolnavilor din ambele loturi a demonstrat că în lotul I maladia a evoluat în formă medie în 30 de cazuri și în formă ușoară într-un caz. În lotul II (martor) forma gravă a fost înregistrată în 2 cazuri, forma medie în 27 de cazuri și ușoară într-un caz. După cum vedem, în ambele loturi au predominat cazurile medii de boală. Dar în lotul experimental au lipsit cazurile grave, pe când în lotul martor au alcătuit 6,5%, ceea ce corespunde cu datele despre evoluția naturală a hepatitei virale B acute.

Durata spitalizării bolnavilor din lotul I a fost de  $31,9 \pm 2,0$  zile, iar în lotul II de  $40,2 \pm 4,5$  ( $p < 0,05$ ), fiind înregistrată scurtarea duratei de spitalizare.

În lotul martor durata icterului a fost de  $17,6 \pm 1,3$  zile în comparație cu  $28,0 \pm 2,8$  în lotul experimental ( $p < 0,05$ ). S-a înregistrat o creștere a intensității icterului după începutul tratamentului la 10 bolnavi (32%), iar în lotul experimental acest fenomen, după începutul tratamentului, a fost înregistrat la un singur bolnav (3,2%).

Durata de manifestare a sindromului astenovegetativ a fost mai scurtă în lotul martor ( $10,4 \pm 0,9$  zile) decât în lotul experimental ( $15,2 \pm 1,3$  zile), ( $p < 0,05$ ), pe când durata de manifestare a sindromului dispeptic a fost aproximativ aceeași în ambele loturi. În lotul experimental s-a înregistrat scurtarea duratei de manifestare a principalelor semne clinice (slăbiciune generală, inapetență, grețuri).

La bolnavii din ambele loturi pe parcursul tratamentului și după aceasta se observa o micșorare a dimensiunilor ficatului, apreciate palpator și percutor.

Până la începutul tratamentului nivelul AlAT în ambele loturi a fost aproximativ același, respectiv,  $10,5 \pm 0,4$  mmol/hxl în lotul martor și  $10,2 \pm 0,4$  mmol/hxl în lotul experimental. Peste 5 zile după începutul tratamentului indicii rămâneau aproximativ la același nivel, iar după terminarea tratamentului nivelul mediu al AlAT în lotul I a fost de  $2,63 \pm 0,37$  mmol/hxl, iar în lotul II- $4,35 \pm 0,50$  mmol/hxl ( $p < 0,05$ ). De menționat că o scădere mai rapidă a nivelului AlAT în lotul experimental se producea și după sistarea tratamentului.

Nivelul mediu al bilirubinei totale la începutul tratamentului a fost în lotul experimental de  $123,7 \pm 10,5$ , iar în lotul martor de  $151,3 \pm 11,5$  mcmmol/l ( $p > 0,05$ ). S-a înregistrat o descreștere mai rapidă a bilirubinei totale în lotul experimental, atingând la sfârșitul tratamentului nivelul de  $24,8 \pm 2,2$  mcmmol/l, în comparație cu  $74,2 \pm 18,7$  în lotul martor, ( $p < 0,05$ ).

În ambele loturi pe parcursul tratamentului a avut loc o creștere a nivelului probei cu sublimat și a indicelui protrombinic, rezultatele fiind aproximativ aceleași în ambele loturi. Testarea antigen AgHBs în serul bolnavilor la externare a demonstrat dispariția lui la 7 bolnavi din lotul experimental (22,5%) și la 2 bolnavi din lotul martor (6,5%).

Rezultatele clinice, biochimice și serologice obținute au fost determinate și însoțite de modificări pozitive ale indicilor imunologici. Deja din a 5-7 zi de tratament cu pacovirin are loc majorarea nivelului celulelor supresoare în sângele periferic și se menține la acest nivel până la sfârșitul tratamentului. Acest fapt a condiționat normalizarea mai rapidă a indicelui imunoregulator T-helper/T-supresor până la valori normale la bolnavii cărora li s-a administrat pacovirin.

Toți bolnavii din lotul I au suportat bine administrarea preparatului pacovirin. Reacții adverse nu s-au semnalat și nu a fost necesară stoparea tratamentului.

Supravegherea și dispensarizarea ulterioară a bolnavilor investigați au demonstrat următoarele: peste 6 luni de la externare, infecția a trecut în hepatită cronică B la un bolnav din lotul martor (din 10 dispensarizați), fiind înregistrată eliminarea AgHBs la 6 și persistarea lui la 4 pacienți. În lotul experimental din 12 pacienți supravegheați, cronicizarea hepatitei nu s-a înregistrat nici la un bolnav, AgHBs fiind eliminat la 8 pacienți și persistând la 4.

Astfel, rezultatele studiilor noastre cu utilizarea IF- $\alpha$ , LF și a pacovirinului au demonstrat eficacitatea clinică a acestor preparate. Efectul terapeutic este confirmat prin acțiunea preparatelor studiate asupra indicilor clinici, evoluției maladiei, indicilor biochimici, serologici, imunologici. Această acțiune se datorează atât proprietăților antivirale, cât și imunomodulatorii pronunțate. S-a micșorat durata de manifestare a semnelor clinice și s-a redus durata de spitalizare. La bolnavii cărora li s-a administrat tratamentul etiologic a avut loc o eliminare mai rapidă a AgHBs din ser și nu s-au înregistrat cazuri de cronicizare a maladiei. Rezultatele obținute de noi concordează parțial cu alte studii efectuate în acest domeniu [2,3,5,7]. La majoritatea bolnavilor din loturile martor maladia a avut, de asemenea, o evoluție benefică spre însănătoșire. În același timp, trebuie de luat în considerare faptul că preparatele antivirale utilizate, cu excepția pacovirinului, sunt scumpe și pot provoca reacții adverse. În fața unei asemenea situații este necesar de efectuat o evaluare a raportului cost/eficiență al terapiei antivirale în HVB acută. Un raport cost/eficiență bun se poate obține prin orientarea asupra grupelor de pacienți cu risc sporit de cronicizare. Se impune identificarea acelor bolnavi, la care pe fundalul evoluției ușoare a maladiei se înregistrează o activitate replicativă înaltă a virusului [7].

### Concluzii

1. Aplicarea tratamentului etiologic și imunomodulator în HVB acută poate duce la o ameliorare a indicilor clinici, biochimici, virusologici și imunologici, prevenind evoluția trenantă și cronicizarea maladiei.

2. Utilizarea preparatelor cu acțiune antivirală și imunomodulatoare (leikinferonă, reaferonă, pacovirină) în HVB acută necesită o reevaluare în funcție de pericolul evoluției grave sau de cronicizarea maladiei.

3. Preparatele care conțin substanțe biologic active de origine naturală (leikinferonă, pacovirină) au o eficacitate mai mare în comparație cu cele obținute prin metode de inginerie genetică (reaferona) la bolnavii cu HVB acută.

4. Se impune efectuarea unor studii ale raportului cost/eficiență în ceea ce privește utilizarea preparatelor etiologice pentru tratamentul HVB acute și pentru stabilirea unor indicații certe de aplicare a acestor tratamente.

5. Este necesar a ameliora depistarea și diagnosticul formelor anicterice, subclinice, inaparente și a formelor ușoare de HVB acute, care au un mare potențial de cronicizare, pentru a fi tratate cu remedii antivirale și imunomodulatoare.

### Bibliografie selectivă

1. Ganem D., Prince A.M., *Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences* // N.Engl.J.Med., 2004, v.350, p. 1118-1129.

2. Chiotan M., *Tratamentul etiologic al hepatitelor acute cu VHB – forme prelungite* // Revista română de boli infecțioase, nr.1, vol 6, 2003, p.18-19.

3. Reschef R., Sbeit W., Tur-Kaspa R., *Lamivudine in the treatment of acute hepatitis B* // N. Engl., *J.Med.*, 2000, v. 343, p. 1123-1124.

4. Spînu C., Holban T., Stovbun S. et al., *Tratamentul cu Pacovirin în hepatita virală B acută*. Mater. Conf. „Supravegherea epidemiologică în maladiile actuale pentru Republica Moldova”, Chișinău, 2000, p. 50-52.

5. Streinu-Cercel A., Popescu G.A., *Recomandări pentru diagnosticul și terapia infecțiilor cu virusuri hepatitice B, C și D* // Analele Institutului de boli infecțioase, prof. dr. Matei Balș, vol. 1, 2002, p. 318-338.

6. Голбан Т., *Особенности иммунологической реактивности и интерферонотерапия больных острым вирусным гепатитом*, В автореф. дис. к.м.н., Москва, 1992, 23 с.

7. Корочкина О.В., Неумоина М.В., Соринсон С.Н., Малиновская В.В., *Выборочная интерферонотерапия при остром гепатите В у больных с повышенным риском хронизации*, В кн. Гепатит В, С и Д, *Проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики*, М., 1995, с.70.

### Rezumat

Sunt prezentate rezultatele a două studii clinice de apreciere a eficacității terapeutice a preparatelor interferonice (reaferon, leikinferon) și a pacovirinului în tratamentul hepatitei virale acute B, efectuate prin metoda dublu-orb. Aplicarea terapiei etiologice a avut efecte benefice asupra evoluției maladiei, duratei și intensității de manifestare a semnelor clinice, indicilor biochimici, serologici și imunologici, prevenind cronicizarea maladiei. A fost demonstrată necesitatea selectării bolnavilor din grupul cu risc sporit de cronicizare pentru aplicarea diferențiată a tratamentului etiologic.

### Summary

The results of two double blind clinical studies on the appreciation of therapeutic efficiency of interferon preparations (Reaferon, Leikinferon) and Pacovirin in the treatment of acute viral hepatitis type B are presented. The application of etiologic treatment had benefic effects on the disease evolution, duration and manifestation duration of clinical syndromes, as well as on the biochemical, serological and immunology data. The necessity to select the patients with high risk of cronicisation for the differentiated application of the etiologic treatment was demonstrated.