



MD 1780 G2 2001.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) **1780** <sup>(13)</sup> **G2**  
(51) **Int. Cl.<sup>7</sup>**: A 61 K 31/41, 31/065;  
A 61 P 1/16

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) **Nr. depozit:** a 2001 0032  
(22) **Data depozit:** 2001.02.02

(45) **Data publicării hotărârii de  
acordare a brevetului:**  
2001.11.30, BOPI nr. 11/2001

(71) **Solicitant:** UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"  
DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(72) **Inventatori:** DUMBRAVA Vlada-Tatiana, MD; TCACIUC Eugen, MD

(73) **Titular:** UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"  
DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(54) **Metodă de tratament al pacienților cu ciroze hepatice**

(57) **Rezumat:**

1

Invenția se referă la medicină, și anume la hepatologie.

Esența invenției constă în aceea că pacienților cu ciroze hepatice concomitent cu administrarea hepatoprotectoarelor și vitaminelor suplimentar timp

2

5 de 27...35 zile se administrează losartan câte 0,0125...0,025 g o dată pe zi *per os*.  
Revendicări: 1

10

MD 1780 G2 2001.11.30

**Descriere:**

Invenția se referă la medicină, și anume la hepatologie.

Este cunoscută metoda de tratament al cirozelor hepatice, ce include administrarea hepatoprotectoarelor, vitaminoterapiei, preparatelor proteice, diureticelor. De asemenea se utilizează  $\beta$ -blocatorii neselectivi, în special propranololul, pentru micșorarea presiunii sângelui în sistemul portal [1].

Dezavantajele acestei metode constau în imposibilitatea utilizării ei la pacienții cu ciroze hepatice asociate cu bradicardii, blocaje AV, diabet zaharat insulinodependent, prezența bronhospasmului, a psihozelor, ceea ce face posibilă administrarea  $\beta$ -blocatorilor la un număr limitat de pacienți cu ciroze hepatice.

De asemenea este cunoscută metoda de tratament al pacienților cu ciroze hepatice ce include administrarea hepatoprotectoarelor, vitaminoterapiei, preparatelor proteice, diureticelor și enalaprilului - un inhibitor al enzimei de conversie [2].

Dezavantajele metodei date sunt insuficiența efectului terapeutic din cauza ameliorării parțiale a dereglărilor sistemului renin-angiotenzin-aldosteron, echilibrului hidro-salin, modificărilor hemodinamicii portale, ce nu stopează complet creșterea hipertensiunii portale, formarea ascitei, apariția hemoragiilor din varicele esofagiene și gastrice și dezvoltarea encefalopatiei porto-sistemice.

Problema pe care o rezolvă invenția prezentă constă în creșterea eficacității tratamentului pacienților cu ciroze hepatice.

Esența invenției constă în aceea că pacienților cu ciroze hepatice concomitent cu administrarea hepatoprotectoarelor și vitaminelor suplimentar se administrează losartan câte 0,0125...0,025 g timp de 27...35 zile o dată pe zi *per os*.

Metoda, conform invenției, înlătură dezavantajele menționate mai sus prin aceea că pacienților cu ciroze hepatice concomitent cu administrarea hepatoprotectoarelor și vitaminoterapiei se administrează 0,125-0,25 g losartan în decurs de 27...35 zile *per os*. Pacienții incluși în studiu au fost supuși unui examen ultrasonografic cu dopplerografie color și pulsatilă a sistemului venei porte și arterei hepatice în conformitate cu metodologia recomandată [Sabba C., Merkel C., Zoli M., Ferraioli G., Gaiani S., Sacerdati D., Bolondi L.: Interobserver and interquiment variability of echo-Doppler examination of the portal vein: effect of a cooperative training program. *Hepatology*, 1995; 21: 428-433], utilizând ecograful "ALOKA" 2000 SSD (Japonia). Au fost apreciate dimensiunile lobilor ficatului, conturul, ecogenitatea, structura ficatului, dimensiunile splinei, prezența ascitei, diametrul trunchiului venei porte (TVP), venei splenice (VS), arterei hepatice (AH), viteza medie a fluxului și volumul fluxului sanguin în vasele sus-numite, precum și direcția fluxului. De asemenea a fost apreciată frecvența contracțiilor cardiace, tensiunea arterială sistolică și tensiunea arterială diastolică inițial și peste o lună de tratament.

Investigațiile au fost efectuate inițial și peste 29 $\pm$ 3 zile în grupul de administrare a tratamentului standard (soluție apropiată, n=10), 30 $\pm$ 3 zile în grupul de administrare a tratamentului cu enalapril (cea mai apropiată soluție, n=24) și 28 $\pm$ 4 zile în grupul de administrare a tratamentului cu losartan (metoda solicitată, n=18). Doza enalaprilului a fost cuprinsă între 2,5 și 10 mg/24 ore în funcție de valorile tensiunii arteriale. Doza losartanului a fost cuprinsă între 12,5 și 25 mg/24 ore în funcție de valorile tensiunii arteriale (în ambele grupuri TA>90/60 mm Hg).

Rezultatele studiului nostru demonstrează că în grupul de administrare a losartanului concomitent cu vitaminoterapie și hepatoprotectoare în comparație cu grupul de control, unde au fost administrate numai vitaminoterapie și hepatoprotectoare (soluție apropiată) și cu grupul de administrare concomitentă a enalaprilului, vitaminoterapiei și hepatoprotectoarelor (cea mai apropiată soluție), s-a observat o ameliorare mai stabilă a hemodinamicii hepatice, o scădere mai pronunțată a indicilor ce caracterizează presiunea portală, fapt ce demonstrează superioritatea metodei propuse de noi.

Creșterea efectului curativ constă în blocarea receptorilor AT1 angiotenzinei II, deci se acționează la verigile superioare ale sistemului renin-angiotenzin-aldosteron. Angiotenzina II contribuie la creșterea presiunii portale prin câteva mecanisme: 1. Induce eliberarea catecolaminelor și stimulează sistemul nervos simpatic, ce provoacă creșterea rezistenței portale în ciroze. 2. Stimulează secreția aldosteronului cu retenția sodiului și lichidului, ce crește volumul plasmatic atât în circuitul sistemic, cât și în cel portal. 3. Ulterior angiotenzina II induce o contracție a celulelor hepatice stelate, care sunt considerate ca reglatoare ale fluxului sanguin sinusoidal. Blocarea receptorilor AT1 ai angiotenzinei II înlătură efectele angiotenzinei II, ceea ce contribuie la creșterea presiunii portale la pacienții cu ciroze hepatice, prin ameliorarea indicilor hemodinamicii portale, ce în asociere cu utilizarea de hepatoprotectoare, vitaminoterapie duce la îmbunătățirea capacității funcționale a ficatului și prevenirea complicațiilor hipertensiunii portale (ascita, hemoragii digestive, encefalopatie porto-sistemică).

## MD 1780 G2 2001.11.30

4

Rezultatul invenției constă în ameliorarea indicilor hemodinamicii hepatice și micșorarea gradului de hipertensiune portală.

Exemplu

5 Pacientul G., s-a aflat în Clinica de Hepatologie a Spitalului Clinic Republican de pe 24.06.98 până pe 20.07.98 (nr. fișei medicale 10092) cu diagnosticul: Ciroză hepatică de etiologie virală B, clasa A după Child-Pugh. Pacientul acuza la astenie fizică moderată, pierdere în pondere cu 7 kg ultimul an, dureri surde de intensitate ușoară în hipocondrul drept. Datele obiective: starea generală de gravitate medie, constituția astenică, pe tegumente sunt "steluțe vasculare", la palpația abdomenului - hepatosplenomegalie. Datele de laborator: bilirubina serică - 13,8  $\mu\text{mol/l}$ , ALT - 1,21 mmol/l, AST - 0,73 mmol/l, albumina serică - 35,8 g/l, indexul protrombinic - 62%. Endoscopic - varice esofagiene absente. 10 Ultrasonografic - dimensiunile lobului drept al ficatului - 15,4 cm, lobului stâng al ficatului - 6,9 cm, structura ficatului este hiperecogenă, conturul neregulat, dimensiunile splinei - 15,1 x 6,6 cm, diametrul TVP - 1,6 cm, diametrul VS - 1,1 cm, diametrul AH - 0,5 cm. Datele scintigrafiei ficatului: ficatul scintigrafic este micșorat în volum, acumularea radiofarmpreparatului este micșorată, splina mărită în 15 dimensiuni cu acumularea radiofarmpreparatului maximă. Pacientului s-a administrat tratament cu 25 mg losartan într-o singură priză timp de 1 lună concomitent cu hepatoprotectoare și vitaminoterapie, în urma căruia a avut loc ameliorarea obiectivă și subiectivă a stării pacientului și ameliorarea indicilor, ce caracterizează hemodinamica hepatică și gradul de hipertensiune portală.

20

### (57) Revendicare:

25 Metodă de tratament al pacienților cu ciroze hepatice, care include administrarea hepatoprotectoarelor și vitaminelor, **caracterizată prin aceea că** suplimentar timp de 27...35 zile se administrează losartan câte 0,0125...0,025 g o dată pe zi *per os*.

### (56) Referințe bibliografice:

1. Lebec D. et al. A randomized controller study of propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a final report. *Hepatology*, 1984, vol. 4, p. 355-358
2. Ohnishi A. et al. Kinetics and dynamics of enalapril in patients with liver cirrhosis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1989, vol. 45, p. 657-665

Șef Secție:

EGOROVA Tamara

Examinator:

TIMONIN Alexandr

Redactor:

CANȚER Svetlana