



MD 2549 F1 2004.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 2549 (13) F1  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: A 61 K 31/56, 31/7028;  
A 61 P 1/16

(12) BREVET DE INVENȚIE

<b>Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării</b>	
<p>(21) Nr. depozit: a 2003 0180 (22) Data depozit: 2003.07.18</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2004.09.30, BOPI nr. 9/2004</p>
<p>(71) Solicitant: CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD</p> <p>(72) Inventatori: SPĂNU Constantin, MD; HOLBAN Tiberiu, MD; MAGDEI Mihai, MD; CHINTEA Pavel, MD; BÎRCA Ludmila, MD; SPĂNU Igor, MD</p> <p>(73) Titular: CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD</p>	

(54) Metodă de tratament a hepatitei virale cronice C.

(57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la medicină, și anume la boli  
interne.

Esența invenției constă în aceea că tratamentul  
hepatitei virale C include terapia simptomatică și  
un remediu imunomodulator și antiviral 5 $\alpha$ -furo-  
stan-3 $\beta$ ,22,26-triol-3-[O- $\beta$ -D-  
glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -

5  
D-galactopiranozil]-26-O- $\beta$ -D-glucopiranozil  
(*pacoverin*), aplicate timp 6 luni, începând cu  
prima zi de manifestări clinice, în doză de 50 mg o  
dată pe zi, *per os*.

Revendicări: 1

10

MD 2549 F1 2004.09.30

## MD 2549 F1 2004.09.30

3

### Descriere:

Invenția se referă la medicină, și anume la bolile interne.

Este cunoscută metoda completă de tratament al hepatitei virale C (HVC) cronice, care include, în caz de acutizare, spitalizarea pacientului, respectarea regimului igienico-dietetic (regimul 1...2, dieta nr. 5), 5  
terapia patogenetică ce include tratamentul de dezintoxicare (infuzii intravenoase de soluție fiziologică, glucoză, hermodex etc.) și de corecția a proceselor metabolice (vitamine C, B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, riboxină, Aminosteril-Hepa, Aminoplasmol-Hepa). Totodată, în tratamentul HVC cronice și-au găsit aplicare un șir de preparare hepatoprotectoare (Esentiale, Carsil, Ursofalk, Hepatolk), care conduc la ameliorarea proceselor metabolice în hepatocite, la menținerea funcțiilor complexe ale ficatului. Totodată, în ultimii ani, 10  
pentru tratamentul bolnavilor cu hepatită virală C, au fost propuse numeroase preparate antivirale, interferon, ribavirin, amantadin, foscarnet, imunomodulatoare: levamizol, timalin, T-activin, nucleinat de sodiu [1].

Dezavantajele acestei metode constau în eficacitatea joasă a preparatelor antivirale și în faptul ca sunt contraindicate în cazul nivelului înalt de citoliză, totodată acest tratament nu rezolvă problemele terapeutice ce stau în fața medicului, și anume stoparea sau diminuarea activității procesului hepatic și prevenirea evoluției hepatitei spre ciroză. 15

Tratamentul bolnavilor cu HVC cronică urmărește următoarele scopuri: ameliorarea indicilor clinici, normalizarea indicilor biochimici și, în special al nivelului ALAT, scăderea activității replicative, ameliorarea indicilor morfologici ale țesutului hepatic și, în sfârșit, eliminarea virusului din organism, marcată prin dispariția ARN HCV din serul bolnavului. 20

Tratamentul de consens modern al HVC cronice constă în aplicarea unei terapii combinate ce include interferon (Intron, Realdiron, Roferon, Pegasys) și ribavirin. Tratamentul se aplică numai persoanelor care corespund anumitor criterii de selectare, adică au un proces scăzut de citoliză. Astfel, o bună parte din bolnavi nu pot beneficia de aceste tratamente. 25

Problema pe care o rezolvă invenția constă în sporirea eficacității tratamentului HVC cronice, chiar si într-o situație de citoliză înaltă, prin dispariția sau diminuarea semnelor clinice, ameliorarea indicilor biochimici și micșorarea duratei de spitalizare a bolnavilor cu HVC cronică.

Esența invenției constă în aceea că tratamentul hepatitei virale C include terapia simptomatică și un remediu imunomodulator și antiviral 5 $\alpha$ -furostan-3 $\beta$ ,22,26-triol-3-[O- $\beta$ -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopiranozil]-26-O- $\beta$ -D-glucopiranozil (*pacoverin*), e aplicat timp 6 luni, începând cu prima zi de manifestări clinice, în doză de 50 mg o dată pe zi, *per os*. 30

Rezultatul obținut constă în obținerea unei metode de tratament al hepatitei virale C, cronice chiar si într-o situație de citoliză înaltă, ameliorarea indicilor biochimici și micșorarea duratei de spitalizare a bolnavilor cu HVC cronică. 35

Pentru aprobarea metodei de tratament a HVC cronice propuse s-au efectuat investigații clinice și paraclinice prin metoda dublu-orb randomizată pentru aprecierea eficacității variantei noi de tratament în Spitalul Clinic Republican de boli infecțioase "T. Cioba" al MS din Republica Moldova.

Astfel, au fost selectați experimental 16 bolnavi cu HVC cronică activă, grad mediu și înalt de activitate, cu vârstele cuprinse între 18 și 60 ani, care nu suferă de alte boli cronice importante. Acestui grup de bolnavi li s-a inițiat tratamentul tradițional, care includea regimul nr. 2, dieta nr. 5, sol. glucoză 5% – 500 ml + sol. acid ascorbic 5% – 5 ml, sol. NaCl 0,9% – 500 ml; vitamine din grupul B, hepatoprotectoare (Esentiale, Silimarină, Carsil) și Pacovirin 50,0 mg în pastile, timp 6 luni, câte 1 pastilă pe zi dimineața, cu 30 minute înainte de masă. În lotul martor (n=16) bolnavii au fost selectați conform aceluiași criterii, astfel ca grupurile să fie comparabile. În cadrul acestui grup, Pacovirina a fost substituită cu Placebo, aplicată conform aceleiași scheme. În rest tratamentul a fost identic celui aplicat pacienților din lotul experimental. 40  
45

Rezultatele comparării metodei de tratament a HVC cronice propuse de noi cu cea mai apropiată soluție (metoda tradițională) au fost analizate la finele primei luni de tratament și la finele tratamentului, după 3 luni. 50

Rezultatele

Evaluarea comparativă a semnelor clinice de bază la bolnavi cu hepatită virală cronică C, tratați cu Pacovirin este prezentată în tabelul 1.

# MD 2549 F1 2004.09.30

4

Tabel 1

Evoluția comparativă a semnelor clinice de bază la bolnavii cu hepatită virală cronică C, tratați cu Pacovirin pe parcursul primei luni

5

Semnul clinic	Lot experimental n=16		Lot martor n=16	
	Prezent inițierea trat. (boln.)	Prezent după o lună trat. (boln.)	Prezent inițierea trat. (boln.)	Prezent după o lună trat. (boln.)
Slăbăciune generală	14	8	14	12
Grețuri	6	3	7	3
Senzație de greutate, dureri sub rebordul costal drept	15	9	14	10
Cefalee	7	5	8	6
Inapetență	6	2	6	4
Subicter scleral	5	2	5	3
Dimensiunile ficatului:				
- depășește cu peste 3 cm rebordul	12	10	12	12
- depășește cu 1-3 cm rebordul	4	3	4	4

10 Analiza și evaluarea prezumtivă a datelor prezentate în tabel, demonstrează că administrarea preparatului Pacovirin a avut o acțiune benefică asupra evoluției principalelor semne clinice după o lună de tratament. În special, merită atenție evoluția slăbăciunii generale, care a dispărut la 6 bolnavi din 14 și a durerilor și senzației de greutate în rebordul costal drept, care a rămas să persiste după prima lună de tratament, la 9 **fin** 13 bolnavi. Evoluție favorabilă au înregistrat și astfel de semne clinice ca grețurile, inapetența, cefaleea, concomitent s-au micșorat și dimensiunile ficatului la 3 bolnavi.

15 În lotul martor, evoluția favorabilă a semnelor clinice s-a înregistrat la un număr mai mic de pacienți. Evoluția comparativă a indicilor de laborator de bază la bolnavii cu hepatită virală C cronică, tratați cu Pacovirin, după prima lună de tratament este reprezentată în tabelul nr. 2.

Tabel 2

Evoluția comparativă a indicilor de laborator de bază, la bolnavii de hepatită virală C cronică, tratați pe parcursul primei luni cu Pacovirin

Indicele	Lot experimental n=16		Lot martor n=16		P E <sub>2</sub> -M <sub>2</sub>
	Până la tratament	După o lună de tratament	Până la tratament	După o lună de tratament	
	E <sub>1</sub>	E <sub>2</sub>	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	
Leucocite x 10 <sup>9</sup> /l	5,4±0,9	5,5±1,1	5,9±1,4	5,8±1,2	>0,5
Limfocite, %	10±4	37±6	28±5	30±4	>0,5
Limfocite x 10 <sup>9</sup> /l	1,6±0,2	2,0±0,3	1,7±0,3	1,7±0,2	>0,5
Bilirubina totală μmoli/l	21,4±6,8	18,1±5,2	20,0±5,9	20,2±3,4	<0,5
ALAT mmoli/bxl	2,5±0,8	1,8±0,7	2,3±0,7	2,0±0,5	>0,5
Proba cu timol, U	6,2±1,4	5,1±1,2	5,9±1,4	5,8±1,5	>0,5

20

25 Conform rezultatelor înregistrate, în lotul experimental s-a depistat o tendință clară spre creșterea numărului total de limfocite în sânge, ceea ce denotă acțiunea uminomodulatoare a preparatului. O evoluție pozitivă a avut activitatea ALAT, în serul bolnavului, nivelul mediu scăzând de la 2,5±0,8 la 1,8±0,7, pe când în lotul martor de la 2,3±0,7, doar până la 2,0±0,5. Deși diferența la sfârșitul tratamentului cu Pacovirin nu este statistic veridică, se observă clar tendința de descreștere a nivelului ALAT, și ca consecință a diminuării activității procesului hepatic.

25 Evaluarea indicilor clinici și de laborator în lotul experimental, după 3 luni de tratament cu Pacovirin este prezentată în tabelele 3 și 4.

30 La sfârșitul luni a 3-a de tratament au continuat să se manifeste acele tendințe care au fost semnalate după o lună de administrare a preparatului.

# MD 2549 F1 2004.09.30

5

Tabel 3

Evoluția comparativă a semnelor clinice de bază la bolnavii cu hepatită virală cronică C, tratați cu Pacovirin pe parcursul a 3 luni

Semnul clinic	Lot experimental n=16		Lot martor n=16	
	Până la tratament	După 3 luni de tratament	Până la tratament	După 3 luni de tratament
Slăbăciune generală	14	5	14	10
Grețuri	6	0	7	2
Cefalee	7	1	8	4
Inapetență	6	1	6	2
Subicter scleral	5	2	5	3
Senzație de greutate, dureri sub rebordul costal drept	15	4	14	6
Ficat peste 3 cm sub rebord	12	7	12	10

5

Tabel 4

Evoluția indicilor de laborator de bază la bolnavii cu hepatită cronică virală C pe parcursul a 3 luni de tratament cu Pacovirin

Indicele	Până la tratament n=16	După 3 luni de tratament n=16	P
Leucocite x 10 <sup>9</sup> /l	5,4±0,9	6,3±0,9	>0,5
Limfocite, %	30±4	35±6	>0,5
Limfocite x 10 <sup>9</sup> /l	1,6±0,2	2,2±0,2	>0,5
Bilirubina totală μmoli/l	21,4±6,8	16,2±4,2	>0,5
ALAT mmoli/hxl	2,5±0,4	1,0±0,4	<0,5
Proba cu timol, U	6,2±0,4	4,8±1,3	>0,5

10

Se observă acțiunea preparatului asupra sindromului asteno-vegetativ și dispeptic. Senzația de slăbăciune generală se mai înregistrează doar la 5 pacienți din 14. La toți pacienții care semnalau senzația de grețuri, acest semn clinic a dispărut. Inapetența mai persista la 1 din 6 bolnavi. Senzația de greutate în rebordul costal drept persista doar la 4 din 15 bolnavi.

15

Rezultatele investigațiilor de laborator confirmă sporirea numărului de limfocite în sângele periferic exprimată prin diferența statistică autentică ( $P < 0,05$ ) dintre nivelul inițial și după trei luni de tratament. Același lucru s-a întâmplat cu nivelul ALAT care a scăzut semnificativ după 3 luni de tratament cu Pacovirin de la 2,5±0,4 mmol/hxl la 1,0±0,4 mmol/hxl ( $P < 0,05$ ). Concomitent s-a manifestat tendința spre normalizarea nivelului bilirubinei și probei cu timol în serul bolnavului.

20

Evoluția comparativă a indicilor de laborator de bază la bolnavii cu hepatită virală C cronică, tratați cu Pacovirin pe parcursul tratamentului sunt prezentate în tabelul 5.

# MD 2549 F1 2004.09.30

6

Tabel 5

Evoluția comparativă a indicilor de laborator de bază la bolnavii cu hepatită virală C cronică, tratați cu Pacovirin (rezultatele la finele ale tratamentului)

5

Indicele	Lot experimental n=16		Lot martor n=16		P E <sub>2</sub> -M <sub>2</sub>
	Până la trata- ment	După tratament	Până la tratament	După tratament	
	E <sub>1</sub>	E <sub>2</sub>	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	
Leucocite x 10 <sup>9</sup> /l	5,4±0,9	6,3±0,9	5,9±1,4	5,8±0,8	>0,5
Limfocite, %	30±4	35±6	28±5	29±3	>0,5
Limfocite x 10 <sup>9</sup> /l	1,6±0,2	2,2±0,2	1,7±0,3	1,7±0,2	<0,5
Bilirubina totală mcmmoli/l	21,4±6,8	16,3±4,2	20,0±5,9	19,3±2,2	>0,5
ALAT mmoli/hxl	2,5±0,8	1,0±0,2	2,3±0,7	1,8±0,2	>0,5
Proba cu timol, U	6,2±1,4	4,8±1,3	5,9±1,4	5,4±0,2	>0,5

Din tabel se vede, că cele mai semnificative diferențe după tratament au fost depistate la nivelul numărului absolut de limfocite, care în lotul experimental a constituit  $2,2 \pm 0,2 \times 10^9/l$ , iar în lotul martor –  $1,7 \pm 10^9/l$  (P<0,5). O dovadă importantă a eficacității preparatului este micșorarea nivelului ALAT la bolnavii din lotul experimental la sfârșitul tratamentului până la  $1,0 \pm 0,2$  mmoli/hxl, în comparație cu  $1,8 \pm 0,2$  mmoli/hxl în lotul martor (P<0,5).

10

Rezultatele prezentate denotă acțiunea benefică a preparatului asupra evoluției principalelor semne clinice la bolnavii cu hepatite cronice virale C, confirmată prin rezultatele investigațiilor de laborator.

15

Toți bolnavii au suportat bine administrarea preparatului Pacovirin, nesemnalandu-se reacții adverse. Nici într-un caz nu a fost necesară sistarea tratamentului, deoarece Pacoverina poate fi administrată și în cazul unei citolize înalte.

În calitate de exemple prezentăm următoarele cazuri clinice.

Exemplu 1

20

Bolnavul S., 44 ani (fișa nr. 4290) a fost internat în Spitalul de Boli Infecțioase la 28.08.02 cu acuze la dureri periodice și senzație de greutate în rebordul costal drept, slăbăciune generală, fatigabilitate.

25

Din anamnezic: se consideră bolnav din 1996, când a fost diagnosticat cu hepatită cronică virală C. S-a tratat staționar și ambulatoriu, ultima dată în 2001. Starea bolnavului s-a înrăutățit ultimele două săptămâni, când au apărut acuzele sus-numite. La inspecția clinică s-au depistat sclerele și mucoasele vizibile subicterice. Abdomenul moale, sensibil la palpare în rebordul costal drept. Ficatul depășea rebordul costal cu 3 cm, elastic.

30

A fost testat: 29.08.02. Hb-158 g/l; eritrocite –  $4,6 \times 10^{12}/l$ ; leucocite –  $4,6 \times 10^9/l$ ; nesegmentate – 4%; segmentate – 65%; limfocite – 22%; monocite – 9%; VSH – 6 mm/oră; 29.08.02 – Bilirubina – 52,8-7,2-45,6 mcmmoli/l; ALAT – 1,03 mmoli/hxl; proba cu timol – 0,5 u. AntiHCV-pozitiv; AgHBs – negativ.

35

29.08.02. Ecografia abdomenului: semne de hepatită cronică și colecistită cronică. S-a stabilit diagnosticul clinic de hepatită cronică activă C, grad mediu de activitate, colecistită cronică acalculoasă. S-a instituit tratamentul, care include regim igienico-dietetic, terapie de dezintoxicare (sol. NaCl 0,9%, sol. Glucoză 5%) și alte medicații patogenetice și simptomatice. La tratament a fost asociat preparatul Pacovirin 50 mg – 1 pastilă în zi. În urma tratamentului efectuat, starea bolnavului s-a ameliorat începând cu ziua a 10-a de tratament. După 10 zile de tratament au fost efectuate analizele biochimice. 09.09.02: Bilirubina – 31,8...2,4...29,4 mcmmoli/l; ALAT – 0,63 mmoli/l. Ulterior bolnavul a fost externat din spital urmând să primească ambulatoriu tratamentul cu Pacovirin 50 mg pe zi timp de 6 luni. Peste o lună de la începutul tratamentului (20.09.02): bilirubina – 21,6...2,4...19,2 mcmmoli/l; ALAT – 0,16 mmoli/hxl. Pe parcursul tratamentului starea bolnavului a fost satisfăcătoare. Acuze nu a prezentat. Reacții adverse la administrarea preparatului nu au fost. Peste 6 luni de tratament, ficatul la palpare depășește rebordul costal cu 1,0-1,5 cm, micșorându-se în dimensiuni. Nivelul bilirubinei a constituit 17,9...0...17,9 mcmmoli/l; ALAT – 0,13 mmoli/hxl; fiind în limitele normei.

40

Exemplu 2

45

Bolnavul M., 49 ani (fișa de observație nr. 3930) a fost internat în Spitalul de Boli Infecțioase la 28.08.02 cu acuze la dureri în rebordul costal drept, grețuri, inapetență, slăbăciune generală.

50

Din anamnezic: este bolnav din 1999, când a fost stabilit diagnosticul de hepatită cronică virală C. S-a tratat ambulatoriu. Starea bolnavului s-a înrăutățit pe parcursul ultimelor 3 săptămâni, când au apărut senzația de greutate în rebordul costal drept și slăbăciune generală. Ulterior s-au asociat celelalte acuze. La inspecție clinică: abdomenul balonat, dolo la palpare în rebordul costal drept. Ficatul depășește rebordul costal cu 4...5 cm, elastic. Splina depășește rebordul costal cu 2 cm.

A fost testat: 09.08.02. Hb – 159 g/l; eritrocite –  $4,6 \times 10^{12}/l$ ; leucocite –  $5,2 \times 10^9/l$ ; i.c. – 1,0; trombocite –  $396 \times 10^9/l$ ; nesegmentate – 2%; segmentate – 52%; eozinofile – 6%; limfocite – 34%; monocite – 6%;

## MD 2549 F1 2004.09.30

7

VSH – 3 mm/oră; 09.08.02 – Bilirubina – 19,2-2,4-16,8 mcmmoli/l, ALAT – 1,58 mmoli/hxl; proba cu tinol – 1,2 U. Anti HCV – pozitiv; AgHBs – negativ. 09.08.02. Ficat 15,9x7,1 cm, ecogenitate ușor crescută, semne de hepatită cronică. S-a stabilit diagnosticul clinic de hepatită cronică activă C, grad mediu de activitate. S-a instituit tratamentul, care a inclus regim igienico-dietetic, tratamentul patogenetic (hepasol, Sol. NaCl 0,9%. Sol. Glucoză 5%), preparate cu acțiune metabolică (acid ascorbic, riboxină). La tratament a fost asociat preparatul Pacovirin 50 mg – 1 pastilă în zi. În urma tratamentului efectuat, starea bolnavului s-a ameliorat începând cu ziua a doua de tratament. Au dispărut grețurile, a început să se amelioreze apetitul. Peste 7 zile de tratament a dispărut slăbăciunea generală. S-au micșorat în intensitate durerile în hipocondrul costal drept. Peste 10 zile de tratament, la 20.08.02: Bilirubina – 12,0-0-12,0 mcmmoli/l; ALAT – 1,17 mmoli/hxl. Peste încă 4 zile, bolnavul a fost externat în stare satisfăcătoare pentru continuarea tratamentului ambulatoriu cu Pacovirin 50 mg zilnic, care s-a efectuat timp de 6 luni. Peste o lună de la începutul tratamentului (08.09.02); ALAT a fost la nivelul normal de 0,16 mmoli/hxl. Peste 6 luni – sfârșitul tratamentului, nivelul ALAT era de 0,27 mmoli/hxl. Ficatul s-a micșorat în dimensiuni, depășind rebordul costal cu 2,0 cm. Reacții adverse la administrarea preparatului nu-au fost înregistrate.

15 Astfel, aprecierea eficacității clinice a preparatului Pacovirin pe un lot de 16 bolnavi, la sfârșitul tratamentului ne permite să afirmăm, că administrarea preparatului Pacovirin a avut o acțiune pozitivă asupra manifestării principalelor semne clinice ale sindromurilor asteno-vegetativ și dispeptic, care au dispărut la un număr semnificativ de bolnavi. La o parte din pacienții aflați în studiu s-a observat micșorarea dimensiunilor ficatului, apreciate palpator.

20 S-a înregistrat o creștere a numărului de limfocite în sângele periferic, ceea ce dovedește o acțiune imunostimulatoare a preparatului nominalizat. Ca rezultat al acțiunii de imunostimulare și imunomodulare a avut loc o micșorare a nivelului bilirubinei totale, activității ALAT și a probei cu timol la bolnavii din lotul experimental.

25 Administrarea preparatului Pacovirin în calitate de remediu medicamentos suplimentar la tratamentul tradițional, în conformitate cu metoda propusă de noi, a dus la o normalizare mai rapidă și mai intensivă a indicilor clinici și paraclinici comparativ cu cea mai apropiată soluție – metoda de tratament tradițională, datorită faptului că tratamentul nu a fost sistat cu preparate antivirale și imunomodulatoare, datorită faptului că Pacoverina poate fi administrată și în cazul unei citolize înalte, ceea ce a condiționat o evoluție mai favorabilă a procesului patologic și la o recuperare mai rapidă a bolnavului, o normalizare mai intensivă a indicilor biochimici, reducerea semnificativă a duratei de manifestare a principalelor semne clinice în lotul experimental, comparativ cu lotul martor.

30 Se recomandă de aplicat în tratamentul complex al HVC cronice preparatul Pacovirin. Preparatul se administrează *per os* în doză de 50 mg zilnic timp de 6 luni.

35

### (57) Revendicare:

Metodă de tratament al hepatitei virale cronice C, care include terapia simptomatică și administrarea remediei cu acțiune imunomodulatoare și antivirală, 5 $\alpha$ -furostan-3 $\beta$ ,22,26-triol-3-[O- $\beta$ -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-galactopiranozil]-26-O- $\beta$ -D-glucopiranozid (pacoverin), timp de 6 luni, începând cu prima zi de manifestări clinice, în doză de 50 mg o dată pe zi, *per os*.

40

### (56) Referințe bibliografice:

1. MD 1875 G2 2001.07.31.

Șef Secție:	EGOROVA Tamara
Examinator:	IUSTIN Viorel
Redactor:	UNGUREANU Mihail