



MD 1374 Z 2020.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **1374** (13) **Z**  
(51) Int.Cl: *A61K 31/00* (2006.01)  
*A61K 31/155* (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE  
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2019 0003 (22) Data depozit: 2019.01.22	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2019.10.31, BOPI nr. 10/2019
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GHICAVÎI Victor, MD; COREȚCHI Ianoș, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Mandatar autorizat: COȘNEANU Elena	

(54) **Metodă de profilaxie a hipotensiunii arteriale la utilizarea inhibitorilor  
enzimei de conversie a angiotensinei 1 in tratamentul bolilor cardio-vasculare**

(57) **Rezumat:**

Invenția se referă la medicina experimentală, farmacologia clinică și terapia intensivă și poate fi utilizată pentru profilaxia hipotensiunii arteriale la utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei 1 in tratamentul bolilor cardio-vasculare.

Esența invenției constă în aceea, că la șobolani se administrează intravenos 2...4

mg/kg de un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei 1, iar apoi intravenos in bolus se administrează 10...20 mg/kg soluție de bromură de S-etilizotiuroniu.

Revendicări: 1

MD 1374 Z 2020.05.31

**(54) Method for preventing arterial hypotension using angiotensin 1-converting enzyme inhibitors in the treatment of cardiovascular diseases**

**(57) Abstract:**

1  
The invention relates to experimental medicine, clinical pharmacology and intensive therapy and can be used for preventing arterial hypotension using angiotensin 1-converting enzyme inhibitors in the treatment of cardiovascular diseases.

Summary of the invention consists in that rats are intravenously administered 2...4

2  
mg/kg of an angiotensin 1-converting enzyme inhibitor, and then intravenously is bolus administered 10...20 mg/kg of S-ethylisothiuronium bromide solution.

Claims: 1

**(54) Метод профилактики артериальной гипотонии при использовании ингибиторов ангиотензин 1 превращающего фермента при лечении сердечно-сосудистых заболеваний**

**(57) Реферат:**

1  
Изобретение относится к экспериментальной медицине, клинической фармакологии и интенсивной терапии и может быть использовано для профилактики артериальной гипотонии при использовании ингибиторов ангиотензин 1 превращающего фермента при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

2  
Сущность изобретения заключается в том, что крысам вводят внутривенно 2...4 мг/кг ингибитора ангиотензин 1 превращающего фермента, а затем внутривенно вводят болюсно 10...20 мг/кг раствора S-этилизотиурония бромид.

П. формулы: 1

**Descriere:**

5 Invenția se referă la medicina experimentală, farmacologia clinică și terapia intensivă și poate fi utilizată pentru profilaxia hipotensiunii arteriale la utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei I în tratamentul bolilor cardio-vasculare.

10 Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I reprezintă un grup de medicamente utilizate pe larg în tratamentul afecțiunilor cardiovasculare (hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă etc.). Aceste substanțe medicamentoase posedă un șir de efecte adverse, printre care și vasodilatarea excesivă, urmată de hipotensiunea arterială. Hipotensiunea arterială poate fi constatată atât la utilizarea ordinară și supradozarea acestora, cât și în diverse interacțiuni ale lor cu alte substanțe medicamentoase (anestezice generale, beta-adrenoblocante, blocante ale canalelor de calciu etc.), frecvent caracterizându-se prin refractaritatea vaselor la utilizarea vasoactivelor convenționale ( de ex. epinefrină, dopamină, vasopresină).

15 Este cunoscută metoda de tratament al hipotensiunii arteriale provocate de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei I, prin administrarea intravenoasă în perfuzie a angiotensinei II [1].

20 Dezavantajul acestei metode constă în durata mică de acțiune, costul mare al medicamentului, dezvoltarea frecventă a complicațiilor tromboembolice, trombozei venoase profunde, trombocitopeniei, tahicardiei și aritmiilor cardiace, infecțiilor bacteriene secundare, hiperglicemiei și acidozei metabolice etc.

25 De asemenea, este cunoscută și metoda de lichidare a hipotensiunii arteriale acute provocate de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei I cu utilizarea adrenomimeticelelor (epinefrină, norepinefrină, dopamină) [2].

30 Dezavantajul principal al acestei metode este reprezentat de faptul că, în majoritatea cazurilor hipotensiunea arterială provocată de inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I este refractară la aceste substanțe vasoactive. Alte dezavantaje constau în durata scurtă de acțiune a adrenomimeticelelor și necesitatea administrării intravenoase continue în perfuzie, urmată cu dereglări vădite ale microcirculației, iar pe fundalul medicamentelor cu acțiune alfa-adrenoblocantă, acestea pot fi ineficace sau manifestă acțiunea inversată, provoacă aritmii și dereglări metabolice (hiperglicemie, hiperlactacidemie, acidoză metabolică, majorarea consumului oxigenului de către organism).

35 Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unei metode de profilaxie a hipotensiunii arteriale la utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei I în tratamentul bolilor cardio-vasculare și corectarea posibilelor dereglări hemodinamice, care se dezvoltă la utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei I de sinestător sau la interacțiunea acestora cu alte medicamente, cu scopul de a menține preparatele menționate în arsenalul preparatelor pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau insuficienței cardiace cu evitarea complicațiilor posibile la utilizarea lor.

40 Esența invenției constă în aceea, că la șobolani se administrează intravenos 2...4 mg/kg de un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei I, iar apoi intravenos în bolus se administrează 10...20 mg/kg soluție de bromură de S-etilizotiuroniu.

45 Avantajele metodei constau în aceea că la administrarea unimomentană a soluției de bromură de S-etilizotiuroniu se previne micșorarea excesivă a tensiunii arteriale sau se mărește nivelul tensiunii arteriale (mai mult de o oră) cu stabilizarea valorilor, în dependență de modul de utilizare a preparatului vasoconstrictor. Spre deosebire de adrenomimetice și peptidele vasoactive, soluția de bromură de S-etilizotiuroniu nu provoacă tromboembolii, trombocitopenie, infecții secundare, tahicardie, hiperglicemie și acidoză, micșorează consumul oxigenului de către organism, posedă o durată de acțiune vasoconstrictoare mai îndelungată, care se manifestă prin stabilizarea valorilor tensiunii arteriale la administrarea unimomentană i/m și i/v, precum și nu necesită administrarea îndelungată în perfuzie.

55 Metoda propusă experimental se efectuează în felul următor: în hipotensiunea arterială provocată de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei I, se administrează intravenos în bolus soluție de bromură de S-etilizotiuroniu în doză de 10...20 mg/kg pentru a preveni acțiunea hipotensivă a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei I sau pe

fundal de acțiune al acestora cu scopul de corecție și stabilizare a nivelului tensiunii arteriale.

#### Exemplu

5 Acțiunea corectivă a soluției de bromură de S-etilizotiuroniu asupra modificărilor hemodinamice provocate de inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei 1 a fost cercetată experimental, pe șobolani albi aneșteziți cu tiopental sodic (30...50 mg/kg intraperitoneal). S-au determinat valorile inițiale ale tensiunii arteriale și frecvenței contracțiilor cardiace, ulterior s-a administrat intravenos unimomentan inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei 1 enalaprilat în doza de 2 mg/kg și 4 mg/kg. După 10 administrarea enalaprilatului, în ambele cazuri, s-a determinat micșorarea valorilor tensiunii arteriale și mărirea frecvenței contracțiilor cardiace. Ulterioara administrare unimomentană intravenoasă a soluției de bromură de S-etilizotiuroniu în doze de 10 și 20 mg/kg a determinat corecția dereglărilor hemodinamice provocate de enalaprilat, acțiune manifestată prin restabilirea și stabilizarea îndelungată a valorilor tensiunii arteriale, precum și de 15 înlăturarea tahicardiei.

Comparativ cu utilizarea adrenomimetecelor în condiții similare, soluția de bromură de S-etilizotiuroniu nu necesită administrarea continuă în perfuzie, nu provoacă tromboembolii, trombocitopenie, dereglări ale metabolismului (hiperglicemie, hiperlactacidemie, acidoză metabolică), tahiaritmii și majorarea consumului oxigenului de 20 către organism.

#### (56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Desachy A., Normand S., Francois B., Cassat C., Gastinne H., Vignon P. Refractory shock after converting enzyme inhibitor administration. Usefulness of angiotensin II. Presse medicale, 2000, no. 29 (13), p. 696-698. PubMed PMID: 10797820
2. Hedman K.F., Mann C.L., Spulecki C., Castner J. Low-Dose Vasopressin and Analogues to Treat Intraoperative Refractory Hipotension in Patients Prescribed Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Undergoing General Anesthesia: A Systematic Review. AANA journal, 2016, no. 84(6), p. 413-419. PubMed PMID: 28235174

#### (57) Revendicări:

Metodă de profilaxie a hipotensiunii arteriale la utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei 1 în tratamentul bolilor cardio-vasculare, care constă în aceea că la șobolani se administrează intravenos 2...4 mg/kg de un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei 1, iar apoi intravenos în bolus se administrează 10...20 mg/kg soluție de bromură de S-etilizotiuroniu.