



MD 3477 F1 2008.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3477** ⁽¹³⁾ **F1**
(51) Int. Cl.: *A61K 33/00* (2006.01)
A61K 33/14 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2007 0074 (22) Data depozit: 2007.03.21	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2008.01.31, BOPI nr. 1/2008
(71) Solicitant: BODRUG Nicolae, MD (72) Inventatori: BODRUG Nicolae, MD; RUDIC Valeriu, MD; BUTOROV Ivan, MD; ANTONOVA Natalia, MD; TIBERNEAC Maia, MD; ISTRATE Viorel, MD; SCORPAN Anatolie, MD (73) Titular: BODRUG Nicolae, MD (74) Reprezentant: COȘNEANU Elena	

(54) Metodă de tratament al hepatitei virale cronice C

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, și anume la hepatologie și este destinată pentru tratamentul hepatitei virale cronice C.

Metoda, conform invenției, constă în aceea că se administrează 300...400 ml soluție de NaCl 0,9% ozonizată, care conține 4...5 mg/l ozon, intravenos în picături peste o zi câte 10...12 ședințe

2
5 la o serie și concomitent zilnic se administrează spasmolitice, aminoacizi și hepatoprotectori în doză zilnică obișnuită. După terminarea seriei în decurs de 5...6 luni se administrează un hepatoprotector. Totodată, tratamentul se efectuează cel puțin trei ani.

10 Revendicări: 2

MD 3477 F1 2008.01.31

3

Descriere:

Invenția se referă la medicină, și anume la hepatologie și este destinată pentru tratamentul hepatitei virale cronice C.

5 Este cunoscută metoda de tratament al hepatitei C care constă în terapia antivirală combinată cu preparatele interferon și ribavirină. Se inițiază terapia cu peginterferon alfa-2a în doză de 180 μg pe săptămână sau peginterferon alfa-2b în doză de 1,5 μg/kg/săptămână în combinație cu ribavirină *per os* în două prize în doză de 1,0 mg/zi, dacă masa corpului este mai mică de 75 kg sau 1,2 mg/zi, dacă masa corpului este mai mare de 75 kg. La săptămâna a 12-a, se testează nivelul virusului hepatic C. Dacă nivelul virusului hepatic C este micșorat cu cel puțin 2 unități log₁₀ (cum ar fi de la 2 mil. UI la 20 000 UI sau de la 500 000 UI la 5 000 UI sau mai puțin), tratamentul continuă până la 48 săptămâni, se monitorizează simptomele la intervale de 4...8 săptămâni. Dacă nivelul virusului hepatic C nu s-a micșorat cu cel puțin 2 unități log₁₀, tratamentul se întrerupe [1].

10 Însă eficiența terapiei date, în diferite opinii, se află în intervalul de la 40 la 80 de procente în funcție de diferiți factori – genotipul virusului, sex, vârsta pacientului, precum și de preparatele concrete administrate. Totodată un astfel de tratament este costisitor și mulți bolnavi nu și-l pot permite.

15 Este cunoscută, de asemenea, metoda de tratament al hepatitei C în cazul lipsei efectului pozitiv la administrarea bolnavului a preparatelor de interferon, care constă în utilizarea preparatelor hepatoprotectoare, imunostimulatoare, antivirale, a complexelor de vitamine, aminoacizi. De exemplu, se prescrie substanța antivirală ribavirină pe cale orală, în timpul mesei, câte 1000 ... 1200 mg pe zi în două prize (dimineața și seara). La o masă a corpului de până la 75 kg – 1 000 mg pe zi (2 capsule dimineața și 3 capsule seara), peste 75 kg – 1 200 mg pe zi (câte 3 capsule dimineața și seara). Durata tratamentului constituie 4...6 luni. Remediul antiviral amantadin, pentru administrare pe cale orală doza unică constituie 100 ... 200 mg. Frecvența și durata utilizării depind de reacția pacientului la tratament. Doza zilnică (24 h) maximă la administrarea *per os* este de 600 mg/zi. Pentru restabilirea funcției normale a sistemului imun se utilizează astfel de preparate ca de exemplu timozina, care este un imunomodulator [2].

20 Însă metoda cunoscută are un șir de dezavantaje. Pacientului i se prescrie un întreg complex de preparate, care se referă la grupe farmacologice diferite. Aceasta condiționează o sarcină medicamentoasă considerabilă asupra organismului și provoacă efecte secundare. Din partea sistemului nervos central: cefalee, depresie, halucinații vizuale, agitație motorie și excitație psihică, spasme, iritabilitate, vertijuri, tulburarea somnului, tremor, tulburări psihice, asociate cu halucinații vizuale, micșorarea acuității vizuale. Din partea aparatului cardiovascular: dezvoltarea sau agravarea insuficienței cardiace, hipotensiune ortostatică; rar – aritmie, tahicardie. Din partea aparatului digestiv: rar - anorexie, grețuri, constipații, xerostomie. Din partea aparatului urinar: la pacienții cu hiperplazia prostatei – disurie; poliurie, nicturie.

25 Reacții dermatologice: dermatoză.
Problema pe care o rezolvă invenția constă în sporirea eficacității tratamentului, reducerea costului lui, reducerea efectelor secundare, precum și extinderea arsenalului de metode destinate tratamentului hepatitei virale cronice C.

30 Problema se soluționează prin aceea că se administrează 300...400 ml soluție de NaCl 0,9% ozonizată, care conține 4...5 mg/l ozon, intravenos în picături peste o zi câte 10...12 ședințe la o serie și concomitent zilnic se administrează spasmolitice, aminoacizi și hepatoprotectori în doză zilnică obișnuită. După terminarea seriei în decurs de 5...6 luni se administrează un hepatoprotector. Totodată, tratamentul se efectuează cel puțin trei ani. În calitate de hepatoprotector poate servi acidul ursodeoxycholic.

35 Hepatita virală C se caracterizează prin evoluția unui proces citolitic în ficat. La baza apariției sindromului citolitic stă afectarea virală intracelulară a hepatocitelor cu dezvoltarea ulterioară a hipoxiei. Este cunoscut că procesele energetice și plastice principale în ficat decurg cu participarea oxigenului, conținutul lui în hepatocite fiind foarte limitat, și în cazul dereglării circulației sangvine intraviscerale conținutul de oxigen intracelular se consumă în decurs de un minut. Insuficiența de oxigen exercită o acțiune distrugătoare chiar și asupra ficatului intact. Hipoxia intensifică glicoliza, micșorând rezervele de glicogen în ficat, generează o acumulare adipoasă în exces în hepatocite și afectarea membranelor celulare. Insuficiența de oxigen inhibă activitatea fermenților mitocondriali, dereglează transportul electronic. Modificarea circulației sangvine intrahepatice generează hipoxie circulatorie, ca rezultat suferă structura și funcțiile hepatocitelor. La rândul ei, hipoxia circulatorie conduce la hipoxemia hipoxică cu dereglarea respirației tisulare. Ultima duce la dezvoltarea acidozei metabolice în celulele hepatice și activarea fermenților lizozomici destructivi de hepatocite. Insuficiența de oxigen generează dereglarea unor procese metabolice importante care decurg în ficat.

40 45 50 55 Astfel, există o întreagă cascadă de mecanisme ale patogenzei hepatitei virale C, la baza cărora se află procesul citolitic al celulelor hepatice cu dereglarea ulterioară a circulației sangvine organice, dezvoltarea hipoxiei și hipoxemiei, afectarea membranelor celulare, activarea oxidării peroxidice a

MD 3477 F1 2008.01.31

4

lipidelor, reducerea activității sangvine antioxidante, precum și modificarea activității fermenților, care reglează procesele de oxido-reducere.

5 Administrarea intravenoasă în perfuzie în organism peste o zi a 300...400 ml soluție de NaCl 0,9% ozonizată care conține 4...5 mg/l ozon la o serie de 10 ședințe intensifică transportul de oxigen de către eritrocite, ameliorează utilizarea oxigenului de către țesuturi, ridică presiunea parțială a oxigenului în sangele arterial și în cel venos, ca rezultat se micșorează hipoxia, se ameliorează microcirculația și trofica în organe și țesuturi, proprietățile reologice ale sângelui, se restabilește echilibrul dinamic dintre oxidarea peroxidică și protecția antioxidantă, se ameliorează funcțiile hepatice dereglate. Regimul menționat de administrare și cantitatea de soluție de NaCl 0,9% ozonizată permite de a satura organismul cu cantitatea

10 suficientă de ozon pentru ca el să devină un stimulator universal, să demareze și să participe la diferite procese biochimice intracelulare ale organismului, aflându-se în același timp în rol de imunomodulator activ.

De asemenea datorită concentrației stabilite de noi a ozonului în soluția de NaCl 0,9%, în timpul efectuării seriei de ozonoterapie se produce deteriorarea lanțurilor polipeptidice ale învelișului virusurilor, ceea ce poate duce la dereglarea capacității virusurilor de a se fixa de celulele-țintă, subminând baza reacției de multiplicare a virusului. Noi am demonstrat clinic și paraclinic că soluția de NaCl 0,9% ozonizată cu concentrația ozonului de 4...5 mg/l posedă o virocitate evidentă față de virusul hepatitei C.

15

Metoda propusă de tratament permite de a obține o astfel de concentrație a ozonului în sânge, la care el influențează asupra metabolismului oxigenului, ridicând elasticitatea membranei eritrocitare cu îmbunătățirea ulterioară a circulației sangvine. Reacțiile de oxidare decurg preponderent cu acele molecule pentru care ozonul are afinități. Acest mecanism selectiv este important, constituind baza pentru capacitatea organismului de a se autoapăra de posibilele efecte negative ale ozonului, așa ca inactivarea și distrugerea aminoacizilor și oxidarea peroxidică a compușilor moleculari, așa ca lipidele și/sau acizii nucleici. Rezultatul acțiunii ozonizate asupra coenzimelor și nemijlocit asupra substanțelor organice rezidă în acțiunea ozonului asupra a trei cicluri metabolice principale. La metabolismul glicolitic ozonul accelerează glicoliza. Ozonul se încadrează în metabolismul proteinic datorită afinității lui înalte cu grupele sulfhidrilice (adică glutation). Însă aminoacizii și, prin urmare, moleculele proteice în organism sunt protejate de inactivare de către ozon prin două reacții, care preîntâmpină degradarea lor. În metabolismul lipidic ozonul reacționează nemijlocit cu acizi grași nesaturați. În mediu apos această reacție duce la formarea peroxidazelor cu dezintegrarea hidrolitică ulterioară a lanțurilor lipidice. Această influență asupra metabolismului explică acțiunea ozonului, care include: modificări pozitive în reologia microcirculației și mecanismul de reducere al hemoglobinei, care generează o absorbție sporită a oxigenului de către țesuturi, precum și efectele lui antiinflamator și analgezic, influența asupra sistemului imun. Astfel, aplicarea metodei propuse de tratament al hepatitei C este argumentată patogenetic.

20

25

30

35 Rezultatul invenției constă în efectele antiviral, antiinflamator pronunțat și regenerativ, profilaxia colestazei, precum și stimularea protecției antivirale a sistemului imun uman.

Avantajul metodei solicitate constă în aceea că ea permite obținerea unei remisiuni de durată pe parcursul bolii, iar în unele cazuri permite chiar eliminarea completă a virusurilor. Metoda permite de a ridica eficacitatea tratamentului și a reduce efectele secundare.

40

Utilizarea hepatoprotectoarelor în timpul efectuării ozonoterapiei permite de a intensifica procesele biochimice intracelulare reductoare, care decurg în hepatocite. De asemenea ele se utilizează pentru profilaxia colestazei (se manifestă prin prurit, până la anularea terapiei). De obicei, se prescrie acid ursodeoxycholic sau ursosan, cel puțin până la normalizarea transaminazelor. În opinia noastră, optimală este utilizarea preparatului acid ursodeoxycholic, care exercită influență asupra reacțiilor imunologice hepatice, micșorând totodată conținutul sporit de eozinofile. Acidul ursodeoxycholic reduce gradul de saturare a bilei cu colesterolă datorită inhibării absorbției ei în intestine, reprimării sintezei în ficat și micșorării secreției în bilă. Sporește solubilitatea colesterolului în bilă prin formarea cu ea a unor cristale lichide. Micșorează indicele litogen al bilei, măbind conținutul de acizi biliari în ea. Provoacă dizolvarea parțială sau completă a calculilor biliari colesterolici la utilizarea perorală. Are efect coleretic.

45

Pentru tratament și dizolvarea calculilor biliari acidul ursodeoxycholic se administrează în doză de 10 mg/kg/24 h continuu pe parcursul unui timp îndelungat. Tratamentul hepatitei virale cronice C poate să dureze de la câteva luni până la 4 ani. Durata procesului de dizolvare a calculilor biliari la utilizarea acidului ursodeoxycholic constituie de la 6 luni la 2 ani.

50

Metoda se realizează în modul următor. După stabilirea diagnosticului de hepatită virală cronică C, pe fundal de administrare pacientului de aminoacizi, spasmolitice și hepatoprotectoare intravenos în perfuzie peste o zi se administrează 300...400 ml soluție de NaCl 0,9% ozonizată, care conține 4...5 mg/l ozon la o serie de 10 ședințe. Concentrația de ozon în soluția administrată de NaCl 0,9% ozonizată și cantitatea lui depind de masa pacientului și de toleranța lui la procedură. Numărul de ședințe de ozonoterapie s-a stabilit pe baza stării generale a pacienților și rezultatelor de laborator. Spasmoliticele, aminoacizii și hepatoprotectoarele se administrează zilnic în doză terapeutică obișnuită. După terminarea seriei de ozonoterapie în decurs de 5...6 luni se administrează un hepatoprotector, apoi se repetă seria de

55

60

MD 3477 F1 2008.01.31

5

administrare a soluției de NaCl 0,9% ozonizate. Seria de terapie se efectuează cel puțin trei ani. Totodată în calitate de hepatoprotector poate fi utilizat preparatul acid ursodeoxycholic.

5 În afară de aceasta, pacienților le pot fi prescrise complexe de aminoacizi, de exemplu preparatul aminosol, care conține opt aminoacizi esențiali, precum și L-aprimin și L-gistizin convențional neesențiali.

Metoda propusă de tratament al hepatitei virale cronice C a fost aprobată în cadrul Spitalului Clinic Republican, Catedra de medicină internă nr. 6 a USMF „N. Testemițanu”.

10 S-au aflat sub observare 38 pacienți care suferau de hepatită virală cronică C. Durata observării a constituit 36 luni. Varsta medie a bolnavilor era de $38 \pm 4,3$ ani, iar durata bolii constituia $7 \pm 3,4$ ani. Toți bolnavii au fost examinați după același plan.

În urma examinării efectuate s-a stabilit că la toți bolnavii s-au depistat sindroamele astenic, citolitic, colestatic, precum și dereglarea funcției sintetice a ficatului. Rezultatele testelor biochimice efectuate sunt date în tabelul 1.

Tabelul 1

15 Starea indicilor biochimici principali

Indicele	Sănătoși (n = 20)	Bolnavi (HVC cronică) (n = 38)
AlAT (mmol/l)	$0,28 \pm 0,08$	$2,17 \pm 0,24^*$
AsAT (mmol/l)	$0,22 \pm 0,08$	$1,76 \pm 0,23^*$
Bilirubină totală ($\mu\text{mol/l}$)	$10,1 \pm 0,5$	$21,43 \pm 0,98^*$
Bilirubină conjugată ($\mu\text{mol/l}$)	$1,12 \pm 0,34$	$5,12 \pm 0,21^*$
Fosfatază alcalină (ME/l)	$86,30 \pm 10,42$	$220,01 \pm 40,12^*$
Proteină totală (g/l)	$82,21 \pm 1,23$	$67,88 \pm 4,43^*$
Albumine (%)	$61,12 \pm 2,30$	$56,65 \pm 6,28^*$

Notă: * - $p < 0,001$

Din datele prezentate în tabel se vede că la bolnavii cu HVC cronică sunt modificări pronunțate ale indicilor biochimici principali, care caracterizează starea funcțională hepatică.

20 La investigația ultrasonoră s-a depistat hepatomegalie cu un grad de pronunțare moderat și înalt pe fundalul ecogenității sporite a parenchimului ficatului, precum și mărirea nepronunțată a diametrului venei porte (tabelul 2).

Tabelul 2

25 Rezultatele investigației ultrasonore

Indicele	Sănătoși (n = 20)	Bolnavi (HVC cronică) (n = 38)
Lobul hepatic drept (mm)	$120,3 \pm 10,5$	$174,8 \pm 13,4$
Lobul hepatic stang (mm)	$53,9 \pm 4,3$	$82,4 \pm 5,4$
Diametrul venei porte (mm)	$9,2 \pm 0,4$	$15,1 \pm 0,8$

În funcție de tipul de terapie efectuată bolnavii au fost divizați în două grupe. Grupele erau comparabile după toți indicii. În prima grupă erau 23 de pacienți (grupa principală), cărora în componența seriei de terapie complexă, de rând cu terapia tradițională, le-a fost prescrisă ozonoterapia (administrarea intravenoasă în perfuzie a soluției de NaCl (0,9%) izotonice ozonizate, concentrația de ozon de 4...5 mg/l, volumul de soluție 300...400 ml, seria de tratament 10 proceduri, procedurile se efectuau peste o zi). A doua grupă (de control) includea 15 pacienți, supuși terapiei tradiționale, durata seriei de tratament era de 21 de zile, periodicitatea efectuării seriilor constituia de la 1 la 6 luni. În perioada dintre serii toți pacienții primeau preparatul acid ursodeoxycholic, în doza terapeutică medie recomandată.

35 Eficacitatea schemei de tratament propuse se aprecia pe baza analizei dinamicii sindroamelor citolitic, colestatic, precum și a funcției hepatice sintetice și tabloului ultrasonor.

Rezultatele investigațiilor efectuate

40 Înainte de a începe I serie de terapie la pacienții ambelor grupe s-au constatat modificări ale indicilor principali ai stării funcționale și tabloului ultrasonor al ficatului. Totodată diferențe statistic veridice între prima și a doua grupă nu au fost depistate (tab. 3, 4).

MD 3477 F1 2008.01.31

6

Tabelul 3

Starea indicilor biochimici principali la bolnavii cu HVC cronică

Indicele	I grupă (n = 23)	A II-a grupă (n = 15)
AlAT (mmol/l)	2,18 ± 0,19	2,16 ± 0,32
AsAT (mmol/l)	1,78 ± 0,23	1,77 ± 0,26
Bilirubină totală (μmol/l)	21,88 ± 0,78	21,32 ± 1,10
Bilirubină conjugată (μmol/l)	5,14 ± 0,21	5,10 ± 0,23
Fosfatază alcalină (ME/l)	221,30 ± 40,42	218,22 ± 39,12*
Proteină totală (g/l)	67,65 ± 1,38	67,95 ± 1,49
Albumine (%)	56,70 ± 0,85	56,60 ± 0,98

5

Tabelul 4

Rezultatele investigației ultrasonore

Indicele	I grupă (n = 23)	A II-a grupă (n = 15)
Lobul hepatic drept (mm)	175,3 ± 14,4	173,9 ± 12,4
Lobul hepatic stang (mm)	84,4 ± 4,4	80,4 ± 5,7
Diametrul venei porte (mm)	15,0 ± 1,2	14,9 ± 0,7

10 După efectuarea primei serii de terapie in ambele grupe s-au înregistrat modificări pozitive ale indicilor stării funcționale a ficatului. Însă gradul de pronunțare a acestor modificări era diferit. Astfel, în I grupă normalizarea concentrației alaninaminotransferazei (AlAT) s-a observat la 5 pacienți, ceea ce constituia 21,74%, in timp ce in grupa de control acest indice s-a normalizat doar la 2 pacienți (13,33%). În concentrația de aspartataminotransferază (AsAT) de asemenea s-a observat o dinamică pozitivă, astfel, în I grupă normalizarea s-a observat la 8 pacienți (34,78%), iar în grupa a II-a la 4 pacienți (26,67%). În dinamica celorlalți indici ai stării funcționale a ficatului s-a înregistrat o legitate similară.

15

De rând cu aceasta, modificarea stării tabloului ultrasonor nu s-a înregistrat.

20 La momentul inceperii seriei a II-a de terapie (peste 6 luni de la inceputul studiului) modificarea indicilor principali ai funcției ficatului avea aceeași tendință pozitivă în ambele grupe de pacienți aflate sub observație (tabelul 5).

Tabelul 5

Starea indicilor biochimici principali la bolnavii cu HVC cronică peste 6 luni de la inceputul studiului

Indicele	I grupă (n = 23)	A II-a grupă (n = 15)
AlAT (mmol/l)	1,61 ± 0,39	1,69 ± 0,42
AsAT (mmol/l)	1,31 ± 0,30	1,38 ± 0,22
Bilirubină totală (μmol/l)	18,35 ± 0,67	18,52 ± 0,98
Bilirubină conjugată (μmol/l)	3,93 ± 0,18	4,11 ± 0,43
Fosfatază alcalină (ME/l)	180,80 ± 24,92	185,24 ± 49,22
Proteină totală (g/l)	72,02 ± 2,41	71,52 ± 1,69
Albumine (%)	58,03 ± 1,02	57,73 ± 0,88

25

Deși deosebirile valorilor medii ale indicilor între grupe nu sunt statistic veridice, trebuie de menționat faptul că dinamica pozitivă depistată a fost mai pronunțată în I grupă. Astfel, la 2 pacienți (8,7%) din prima grupă toți indicii stării funcționale a ficatului nu depășeau limitele mărimilor normale, pe când în grupa a doua astfel de pacienți nu au fost depistați.

30

La investigațiile ultrasonore la toți pacienții din ambele grupe s-a depistat hepatomegalie pe fundal de ecogenitate sporită difuză a parenchimului hepatic, precum și mărirea nepronunțată a diametrului venei porte. În același timp, trebuie de menționat tendința apărută spre micșorarea fracțiunii de hepatomegalie pronunțată considerabil. Mai clar aceasta s-a manifestat în I grupă.

35

La terminarea seriei a doua de tratament s-a stabilit că dinamica indicilor biochimici principali avea o tendință pozitivă în ambele grupe, însă mai pronunțată era în I grupă. La 7 pacienți (30,43%) din această grupă s-a observat normalizarea concentrației de AlAT, pe când în grupa de control doar la 4 pacienți (26,67%). În concentrația AsAT s-a observat, de asemenea, o dinamică pozitivă, deoarece în I grupă normalizarea s-a produs la 10 pacienți (43,48%), în a doua grupă – la 6 pacienți (40,00%). În dinamica celorlalți indici vizând starea funcțională a ficatului s-a observat aceeași legitate.

40

MD 3477 F1 2008.01.31

7

În tabloul ultrasonor o dinamică considerabilă în procesul seriei a 2-a de tratament nu s-a observat. Peste 12 luni de la începutul studiului, adică la începutul celei de-a 3-a serii de terapie, dinamica modificărilor indicilor principali ai funcției hepatice avea aceeași tendință pozitivă în ambele grupe de pacienți aflați sub observație (tabelul 6).

Tabelul 6

Starea indicilor biochimici principali la bolnavii cu HVC cronică peste 12 luni de la începutul studiului

Indicele	I grupă (n = 23)	A II-a grupă (n = 15)
AlAT (mmol/l)	1,21 ± 0,20	1,34 ± 0,42
AsAT (mmol/l)	0,98 ± 0,42	1,09 ± 0,56
Bilirubină totală (μmol/l)	15,87 ± 0,67	16,41 ± 0,98
Bilirubină conjugată (μmol/l)	3,09 ± 0,42	3,36 ± 0,53
Fosfatază alcalină (ME/l)	152,45 ± 36,12	160,51 ± 34,82
Proteină totală (g/l)	75,08 ± 1,41	74,18 ± 1,69
Albumine (%)	58,95 ± 0,75	58,58 ± 1,09

La această etapă a investigațiilor de asemenea n-au fost depistate deosebiri statistice veridice ale valorilor medii ale indicilor ce țin de starea funcțională a ficatului între grupe. Însă trebuie de menționat că modificările indicilor la pacienții din I grupă au fost mai puțin pronunțate decât la a doua grupă, precum și faptul că la 4 pacienți (17,39%) din I grupă toți indicii stării funcționale a ficatului nu depășeau mărimile normale, pe când printre pacienții grupeii a II-a doar la 1 pacient (6,67%) s-a observat un tablou analogic.

La investigarea ultrasonoră la 2 pacienți (8,69%) din I grupă s-au înregistrat dimensiuni ale ficatului normale, printre pacienții din grupa a II-a acest fapt nu s-a observat. Normalizarea diametrului venei porte s-a observat la 8 pacienți (34,78%) din I grupă și la 1 pacient (6,67%) din grupa a doua. Totodată ecogenitatea sporită difuză a parenchimului ficatului s-a păstrat la toți pacienții din ambele grupe.

La terminarea seriei a 3-a de tratament s-a observat o dinamică pozitivă a indicilor biochimici principali în ambele grupe, dar mai pronunțată a fost în grupa principală. Aceasta se confirmă prin normalizarea concentrației AlAT la 9 pacienți (39,13%) în prima grupă, pe când în grupa de control doar la 5 pacienți (33,33%). În modificările concentrației AsAT de asemenea s-a observat o dinamică pozitivă, astfel, în I grupă normalizarea s-a produs la 12 pacienți (52,17%), iar în a II-a grupă – la 7 pacienți (46,67%). La analiza dinamicii celorlalți indici ai stării funcționale a ficatului de asemenea s-a observat o legitate analogă.

În tabloul ultrasonor de până la și după seria a 3-a de terapie deosebiri esențiale nu s-au observat.

Starea indicilor principali ai funcției ficatului peste 1,5 ani de la începutul investigațiilor este prezentată în tabelul 7.

Tabelul 7

Starea indicilor biochimici principali la bolnavii cu HVC cronică peste 18 luni de la începutul studiului

Indicele	I grupă (n = 23)	A II-a grupă (n = 15)
AlAT (mmol/l)	0,93 ± 0,08*	1,07 ± 0,11
AsAT (mmol/l)	0,76 ± 0,09*	0,87 ± 0,10
Bilirubină totală (μmol/l)	14,14 ± 0,46	14,83 ± 0,58
Bilirubină conjugată (μmol/l)	2,49 ± 0,21	2,79 ± 0,22
Fosfatază alcalină (ME/l)	132,61 ± 33,72	141,95 ± 36,74
Proteină totală (g/l)	77,21 ± 0,24	76,19 ± 0,46
Albumine (%)	59,60 ± 0,36	59,21 ± 0,58

Notă: * - p < 0,05.

Din datele prezentate în tabel se vede că valorile medii ale indicilor biochimici principali ai stării funcționale a ficatului în I grupă se deosebesc considerabil de aceiași indici în grupa a II-a. De rand cu aceasta trebuie de menționat faptul că la 6 pacienți (26,08%) din I grupă toți indicii stării funcționale a ficatului au fost în limitele normei, iar printre pacienții grupeii a II-a doar la 2 (13,33%) s-a observat un tablou analogic.

La investigarea ultrasonoră la 3 pacienți (13,04%) din I grupă au fost depistate dimensiunile normale ale ficatului, printre pacienții din grupa a II-a – la 1 (6,67%). Normalizarea diametrului venei porte s-a observat la 12 pacienți (52,17%) din prima grupă și la 4 pacienți (26,67%) din grupa a II-a. Totodată ecogenitatea sporită difuză a parenchimului ficatului s-a păstrat la toți pacienții din ambele grupe.

MD 3477 F1 2008.01.31

8

La terminarea seriei a 4-a de tratament s-a stabilit că în I grupă normalizarea concentrației ALAT s-a observat la 11 pacienți, ceea ce a constituit 47,83%, iar în grupa de control acest indice s-a normalizat la 7 pacienți (46,67%). Normalizarea concentrației de AsAT în I grupă s-a produs la 14 pacienți (60,87%), pe când în a II-a grupă doar la 8 pacienți (53,33%).

5 În dinamica celorlalți indici ai stării funcționale a ficatului de asemenea s-a observat o legitate analogică.

În tabloul ultrasonor de până la și după a 4-a serie de terapie deosebirii esențiale nu s-au observat.

10 La începutul seriei a 5-a de terapie (peste 2 ani de la începutul studiului) dinamica stării indicilor principali ai funcției ficatului avea aceeași tendință pozitivă în ambele grupe de pacienți aflați sub observare (tabelul 8).

Tabelul 8

Starea indicilor biochimici principali la bolnavii cu HVC cronică peste 24 luni de la începutul studiului

Indicele	I grupă (n = 23)	A II-a grupă (n = 15)
ALAT (mmol/l)	0,74 ± 0,09**	0,91 ± 0,10
AsAT (mmol/l)	0,59 ± 0,08**	0,74 ± 0,11
Bilirubină totală (μmol/l)	12,93 ± 0,26**	13,89 ± 0,48
Bilirubină conjugată (μmol/l)	2,09 ± 0,08*	2,46 ± 0,21
Fosfatază alcalină (ME/l)	118,71 ± 23,72	130,04 ± 26,54
Proteină totală (g/l)	78,71 ± 0,18**	77,39 ± 0,64
Albumine (%)	60,06 ± 0,25*	59,59 ± 0,47

15 Notă: * - p < 0,05, ** - p < 0,001

Din datele prezentate în tabel se vede că deosebirile în indici dintre grupe sunt statistic veridice. Paralel cu aceasta trebuie de menționat normalizarea tuturor indicilor stării funcționale a ficatului la 12 pacienți (52,17%) din prima grupă și la 7 (46,67%) pacienți din a doua grupă.

20 La investigarea ultrasonoră la 6 pacienți (26,08%) din I grupă au fost depistate dimensiunile ficatului normale, printre pacienții din grupa a II-a – la 2 (13,33%). Normalizarea diametrului venei porte s-a observat la 17 pacienți (73,91%) din prima grupă și la 8 pacienți (53,33%) din grupa a II-a.

25 La terminarea seriei a 5-a de tratament în I grupă normalizarea concentrației ALAT s-a observat la 15 (65,22%) pacienți, iar în grupa a II-a doar la 9 pacienți (60,00%). În I grupă normalizarea concentrației de AsAT s-a observat la 16 pacienți (69,57%), pe când în a doua grupă la 10 pacienți (66,67%). În dinamica celorlalți indici ai stării funcționale a ficatului de asemenea s-a observat o legitate analogică. Totodată tabloul ultrasonor nu a suferit modificări.

La începutul seriei a 6-a de terapie (peste 30 luni de la începutul studiului) modificarea indicilor principali ai funcției hepatice avea aceeași tendință pozitivă în ambele grupe de pacienți aflați sub observare (tabelul 9).

30 Tabelul 9

Starea indicilor biochimici principali la bolnavii cu HVC cronică peste 30 luni de la începutul studiului

Indicele	I grupă (n = 23)	A II-a grupă (n = 15)
ALAT (mmol/l)	0,59 ± 0,08**	0,79 ± 0,11
AsAT (mmol/l)	0,48 ± 0,09**	0,63 ± 0,09
Bilirubină totală (μmol/l)	12,08 ± 0,18**	13,13 ± 0,39
Bilirubină conjugată (μmol/l)	1,79 ± 0,10**	2,19 ± 0,18
Fosfatază alcalină (ME/l)	108,99 ± 16,72	121,91 ± 17,54
Proteină totală (g/l)	79,76 ± 0,16**	78,36 ± 0,66
Albumine (%)	60,38 ± 0,23*	59,89 ± 0,46

35 Notă: ** - p < 0,001

Din datele prezentate în tabel se vede deosebirea esențială și statistic veridică a indicilor între grupe. Astfel, în prima grupă la 18 (78,26%) pacienți toți indicii stării funcționale a ficatului erau în limitele normei, pe când în grupa a II-a doar la 9 (60,00%) pacienți.

40 La investigarea ultrasonoră la 12 pacienți (52,17%) din I grupă au fost depistate dimensiunile normale ale ficatului, printre pacienții din grupa a II-a la 6 (40,00%). Normalizarea diametrului venei porte s-a observat la 20 pacienți (86,96%) din I grupă și la 12 pacienți (80,00%) din grupa a doua.

Exemplul 1

45 Pacientul A., 45 ani, a fost spitalizat în iunie 2003 în Secția hepatologie a Spitalului Clinic al MS RM cu diagnosticul: Hepatită cronică de etiologie virală C în fază de acutizare, un grad moderat al activității. În urma examenului clinic și paraclinic efectuat s-au depistat: sindroamele astenic, citolitic și dispeptic, precum și hepatomegalie și ecogenitate ultrasonoră sporită a ficatului.

MD 3477 F1 2008.01.31

9

S-a făcut tratamentul conform metodei revendicate. S-a prescris terapie care includea spasmolitice, hepatoprotectorul acid ursodeoxycholic, complexe de aminoacizi, precum și ozonoterapie sub formă de administrare intravenos a soluției fiziologice ozonizate, care conține 4...5 mg/l ozon intravenos în perfuzie, în volum de 300 ml. Transfuzii, în număr de 10, peste o zi.

5 La terminarea seriei de tratament s-a constatat: au fost lichidate sindroamele dispeptic, citolitic și astenic, totodată s-au micșorat considerabil dimensiunile și ecogenitatea ficatului.

10 În procesul observării de mai departe s-au efectuat examene de control (peste fiecare 0,5 ani, pe parcursul a 3 ani) care au demonstrat o normalizare stabilă a indicilor stării funcționale a ficatului, precum și micșorarea și lichidarea manifestărilor extrahepatice ale afecțiunii. De rând cu examinarea s-au efectuat, de asemenea, și serii de tratament contra recidivelor cu aplicarea ozonoterapiei sub formă de administrare intravenoasă a soluției fiziologice ozonizate, concentrația ozonului de 4...5 mg/l, în volum de 300 ml. Transfuziile, în număr de 10, peste o zi. În intervalul dintre serii se folosea hepatoprotectorul acid ursodeoxycholic în doză terapeutică medie recomandată. La expirarea termenului de observare și tratament (3 ani) la pacient lipseau semnele sindroamelor dispeptic, citolitic și astenic, totodată dimensiunile și ecogenitatea ficatului s-au apropiat de cele normale. Paralel cu aceasta s-a stabilit lipsa semnelor imunologice ale infecției hepatovirale C.

Exemplul 2

20 Pacientul B., 53 ani, a fost spitalizat în iulie 2003 în Secția hepatologie a Spitalului Clinic al MS RM cu diagnosticul: Hepatită cronică de etiologie virală C în fază de acutizare, un grad înalt al activității. În urma examenului clinic și paraclinic efectuat s-au depistat: sindroamele astenic, citolitic și dispeptic cu un grad esențial de pronunțare, precum și hepatomegalie pronunțată și ecogenitate ultrasonoră sporită a ficatului. S-a efectuat tratamentul conform metodei revendicate. S-a prescris terapie care includea spasmolitice, hepatoprotectorul acid ursodeoxycholic, complexe de aminoacizi, precum și ozonoterapie sub formă de administrare intravenoasă a soluției fiziologice ozonizate, concentrația ozonului de 4...5 mg/l, în volum de 400 ml. Transfuzii, în număr de 12, peste o zi.

25 La terminarea cursului de tratament s-a constatat: au fost lichidate sindroamele dispeptic și astenic, totodată s-a micșorat considerabil gradul de pronunțare al sindromului citolitic, s-au micșorat, de asemenea, dimensiunile și ecogenitatea ficatului.

30 În procesul observării în continuare s-au efectuat examene de control (peste fiecare 0,5 ani, pe parcursul a 3 ani) care au demonstrat o normalizare stabilă a indicilor stării funcționale a ficatului, precum și micșorarea și lichidarea manifestărilor extrahepatice ale patologiei. De rând cu examinarea s-au efectuat, de asemenea, și serii de tratament contra recidivelor cu aplicarea ozonoterapiei sub formă de administrare intravenoasă a soluției fiziologice ozonizate, concentrația ozonului de 4...5 mg/l, în volum de 400 ml. Transfuziile, în număr total de 10, peste o zi. În intervalul dintre serii se folosea hepatoprotectorul acid ursodeoxycholic în doză terapeutică medie recomandată. La expirarea termenului de observare și tratament (3 ani) la pacient lipseau semnele sindroamelor dispeptic, citolitic și astenic, totodată dimensiunile și ecogenitatea ficatului s-au apropiat de cele normale.

35

MD 3477 F1 2008.01.31

10

(57) Revendicări:

- 5 1. Metodă de tratament al hepatitei virale cronice C care constă în aceea că se administrează
300...400 ml soluție de NaCl 0,9% ozonizată, care conține 4...5 mg/l ozon, intravenos în picături peste o
zi câte 10...12 ședințe la o serie și concomitent zilnic se administrează spasmolitice, aminoacizi și
hepatoprotectori în doză zilnică obișnuită, după terminarea seriei în decurs de 5...6 luni se administrează
10 un hepatoprotector, totodată, tratamentul se efectuează cel puțin trei ani.
2. Metodă conform revendicării 1, care constă în aceea că în calitate de hepatoprotector se
utilizează acid ursodeoxycholic.

15

(56) Referințe bibliografice:

1. Dumbrava Vlada-Tatiana. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național pentru medici de familie, interniști și gastroenterologi. Chișinău, 2005, p. 117-120
2. Grigorescu M., Pascu O. Tratat de gastroenterologie clinică. Vol. 2. Editura tehnică, București, 1997, p. 368 – 372

Șef Secție:

GROSU Petru

Examinator:

TIMONIN Alexandr

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2007 0074		
(22) Data depozit: 2007.03.21		
(51): Int.Cl: A61K 8/23 (2006.01) A61K 33/00 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01) Alți indici de clasificare: Titlul : Metodă de tratament al hepatitei virale cronice C (71) Solicitantul : BODRUG Nicolae, MD Termeni caracteristici: ozon, hepatită virală cronică C		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.		
MD, EA, SU, inclusiv și colecția „nepublică”)		
(MD) Baza de date naționale: 1994-2007		
(EA)) Baza de date: http://www.eapo.org/private/		
(SU) colecția de certificate de autor la BRTȘ		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	UA 43689 A 17.12.2001	1
A	UA 5435 U 15.03.2005	1
A	UA 11883U 15.01.2006	1
A	MD 2327 G2 31.07.2004	1
A	MD2354 G2 31.07.2004	1
A	MD 2375 G2 31.08.2004	1
A	Dumbrava Vlada-Tatiana. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național pentru medici de familie, interniști și gastroenterologi, Chișinău, 2005, p. 117-120	1
A	Grigorescu M., Pascu O. Tratat de gastroenterologie. Clinică. Editura tehnică, București, vol. 2, 1997, p. 368 – 372	1
<input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		<input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării: 20.11.2007		
Examinatorul		TIMONIN Alexandr