



MD 596 Z 2013.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **596** ⁽¹³⁾ **Z**
(51) Int.Cl: **A61K 31/7028** (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)

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

(21) Nr. depozit: s 2012 0138 (22) Data depozit: 2012.10.09	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2013.02.28, BOPI nr. 2/2013
(71) Solicitant: CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD (72) Inventatori: SPANU Constantin, MD; RABA Tatiana, MD; SPANU Igor, MD; GURIEV Vladimir, MD; SAJEN Octavian, MD (73) Titular: CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD	

(54) **Metodă de tratament al hepatitei virale cronice C la copii**

(57) **Rezumat:**

Invenția se referă la medicină, în particular la hepatologie, și poate fi utilizată pentru tratamentul hepatitei virale cronice C.

Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că se administrează terapia de bază și suplimentar, concomitent, se administrează *per os* 5 α -furostan-3 β ,22,26-triol-3-[O- β -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-galactopiranozil]-26-O- β -D-glucopiranozil), de două ori

pe zi, și 3-O-[β -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 2)]-[β -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 3)]-[β -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 4)]- β -D-galactopiranozil[(25R)-5 α -furostan-2 α , 3 β , 22 α , 26-tetraol]-26-O- β -D-glucopiranozil, o dată pe zi, ambele remedii se administrează în doză de 50 mg, începând cu prima zi de manifestări clinice, cu 30 minute înainte de masă, timp de 3 luni.

Revendicări: 1

MD 596 Z 2013.09.30

(54) Method for treating chronic viral hepatitis C in children

(57) Abstract:

1 The invention relates to medicine, in particular to hepatology, and can be used for the treatment of chronic viral hepatitis C.

According to the invention, the claimed method consists in that it is administered the basic therapy and additionally, is concomitantly administered *per os* 5 α -furostan-3 β ,22,26-triol-3-[O- β -D-glucopyranosyl(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopyranosyl(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-galactopyranosyl]-26-O- β -D-glucopyranosyl, twice a day, and 3-O-[β -D-glucopyranosyl(1 $\rightarrow$ 2)]-[β -D-glucopyranosyl(1 $\rightarrow$ 3)]-[β -D-glucopyranosyl(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-galactopyranosyl]-(25R)-5 α -furostan-2 α , 3 β , 22 α , 26-tetraol]-26-O- β -D-glucopyranosyl, once a day, both

2 remedies are administered in a dose of 50 mg, beginning with the first day of clinical manifestations, 30 minutes before meal, during 3 months.

15 Claims: 1

(54) Метод лечения хронического вирусного гепатита С у детей

(57) Реферат:

1 Изобретение относится к медицине, в частности к гепатологии, и может быть использовано для лечения хронического вирусного гепатита С.

Согласно изобретению, заявленный метод состоит в том, что применяют основную терапию и дополнительно, одновременно вводят *per os* 5 α -фуростан-3 β ,22,26-триол-3-[О- β -D-глюкопиранозил(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-глюкопиранозил(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-галактопиранозил]-26-О- β -D-глюкопиранозил), два раза в день, и 3-О-[β -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 2)]-[β -D-глюкопиранозил(1 $\rightarrow$ 3)]-[β -D-глюкопиранозил(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-галактопиранозил]-[(25R)-5 α -фуростан-2 α , 3 β , 22 α , 26-тетраол]-26-О- β -D-глюкопиранозил, один раз в день, оба средства вводят в дозе 50 мг, с первого дня клинических проявлений, за 30 минут до еды, в течение 3 месяцев.

15 П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în particular la hepatologie, și poate fi utilizată pentru tratamentul hepatitei virale cronice C (HVC C) la copii.

5 Este cunoscută metoda de tratament al HVC C la copii, care include în caz de acutizare, spitalizarea pacientului cu respectarea regimului igienico-dietetic (regim de salon, dieta nr. 5 după Pevzner), tratamentul hepatoprotector (silimarină, fosfolipide esențiale, legalon, acid ursodezoxiholic), terapia de dezintoxicare la indicații clinice (administrarea i/v a soluțiilor fiziologice, de glucoză, hepasolului etc.) și de corecție a proceselor metabolice (vitaminele grupelor C, B₁, B₆, B₁₂) [1].

10 În faza de replicare a virusului hepatitei C (VHC) se recomandă tratamentul antiviral cu administrarea interferonului alfa 2α și β de tip standard sau pegilat cu acțiune imuno-modulatoare și antivirală în combinație cu ribavirin pe o durată de 12 luni. Însă o parte din aceste remedii sunt foarte costisitoare și provoacă dezvoltarea reacțiilor adverse, ceea ce limitează aplicarea lor în practică pentru majoritatea pacienților, mai ales a celor de vârstă mică [Guidelines for children, American Association for Liver Diseases (AASLD), 2004].

15 La fel este cunoscută metoda de tratament al HVC C care include administrarea concomitentă a interferonului, nucleinatului de sodiu și lamivudinei [2].

O altă metodă de tratament recomandată constă în utilizarea în tratamentul hepatitei virale C a terapiei simptomatice și a unui remediu imunomodulator și antiviral 5α-furostan-3β,22,26-triol-3- [O-β-D-glucopiranozil(1→2)-β-D-glucopiranozil(1→4)-β-D-galactopiranozil]-26-O-β-D-glucopiranozil (pacovirină), administrat timp de 6 luni, începând cu prima zi de manifestări clinice, în doză de 50 mg, o dată pe zi, *per os* [3].

20 Dezavantajele acestor metode constau în eficacitatea joasă a preparatelor antivirale, care nu permit de a obține rezultatele scontate, și în faptul că sunt contraindicate în cazul nivelului înalt de citoliză, totodată aceste metode de tratament rezolvă parțial problemele terapeutice ce stau în fața medicului, și anume stoparea sau diminuarea activității procesului hepatic și prevenirea evoluției hepatitei spre ciroză.

Copiii cu HVC C care au contraindicații la administrarea terapiei antivirale cu remedii din clasa interferonului, recomandate de protocoalele internaționale, sunt lipsiți de posibilitatea efectuării unui tratament etio-patogenic antiviral. Nu întotdeauna se obține normalizarea indicilor biochimici și regresarea viremiei VHC.

30 Problema pe care o rezolvă invenția propusă este sporirea eficacității tratamentului HVC C la copii, normalizarea indicilor biochimici, diminuarea nivelului viremiei VHC, prevenirea instalării fibrozei și a cirozei hepatice, normalizarea stării generale și ameliorarea calității vieții copilului.

35 Esența invenției constă în aceea că se administrează terapia de bază și suplimentar, concomitent, se administrează *per os* 5α-furostan-3β,22,26-triol-3-[O-β-D-glucopiranozil(1→2)-β-D-glucopiranozil(1→4)-β-D-galactopiranozil]-26-O-β-D-glucopiranozil), de două ori pe zi, și 3-O-[β-D-glucopiranozil(1→2)]-[β-D-glucopiranozil(1→3)]-[β-D-glucopiranozil(1→4)]-β-D-galactopiranozil[(25R)-5α-furostan-2α, 3β, 22α, 26-tetraol]-26-O-β-D-glucopiranozil, o dată pe zi, ambele remedii se administrează în doză de 50 mg, începând cu prima zi de manifestări clinice, cu 30 minute înainte de masă, timp de 3 luni, cu acțiune imunomodulatoare, antioxidantă, interferonogenă și antivirală. La copiii cu HVC C și sindrom de colestază pacovirina, capsicozida și ribavirinul au fost administrate în combinație cu acid ursodezoxiholic, *per os*, în doze de 10 mg/kg/corp în 24 ore, timp de 3 luni.

40 Rezultatul obținut constă în elaborarea unei metode de tratament al HVC C, bazată pe preparatele: pacovirină și capsicozidă, care pot fi aplicate, chiar și în cazul unei citolize înalte, la copii care au contraindicații la administrarea terapiei antivirale, cu ameliorarea indicilor biochimici și micșorarea duratei de spitalizare. Pentru aprobarea metodei propuse a fost aplicată la copii cu HVC C în Clinica de Hepatologie Pediatrică a IMSP SCRC „Em. Coțaga,” au fost efectuate investigații clinice, paraclinice, imunologice și virusologice cu determinarea genotipului VHC, ARN VHC cantitativ prin PCR, gradului de fibroză prin metoda de elastografie. A fost creat și lotul martor pentru aprecierea eficacității metodei propuse de tratament. Studiul a fost realizat randomizat prin metoda dublu-orb.

55 Astfel, au fost selectați în lotul experimental 17 bolnavi cu HVC C activă, grad mediu și înalt de activitate, cu varstele cuprinse între 3...17 ani, care aveau contraindicații la tratamentul standard antiviral. Pentru aprecierea indicatorilor clinici și biochimici aceștia au fost divizați în 3 subloturi a câte 6, 6 și 5 (însurat 17 bolnavi). Acestui lot de bolnavi li s-a inițiat tratamentul

- tradițional, care include respectarea regimului igieno-dietetic (regim de salon, dieta nr. 5 după Pevzner), tratamentul hepatoprotector (silimarină, fosfolipide esențiale, legalon, acid ursodezoxiholic), terapia de dezintoxicare la indicații clinice (administrarea i/v a soluțiilor fiziologice, de glucoză, hepasolului etc.) și de corecție a proceselor metabolice (vitamine din grupele C, B₁, B₆, B₁₂), suplimentat cu pacovirină (forma medicamentoasă capsule) care a fost administrată timp de 3 luni, în doză de 50 mg, de două ori pe zi, *per os*, și capsicozidă administrată timp de 3 luni, în doză de 50 mg, o dată pe zi, *per os*.

- În lotul martor (n = 17) bolnavii au fost selectați conform aceluiași criterii, astfel ca loturile să fie comparabile. În cadrul acestui lot, pacovirina și capsicozida au fost substituite cu Placebo, aplicat conform aceleiași scheme. În rest tratamentul a fost identic celui aplicat pacienților din lotul experimental.

Rezultatele comparării metodei propuse de tratament al HVC C la copii cu cea mai apropiată soluție au fost analizate la finele tratamentului, după 3 luni.

- Datele comparative ale semnelor clinice de bază la copiii cu HVC C din lotul experimental și lotul martor după tratament sunt prezentate în tab. 1.

Tabelul 1

Nr	Parametrii clinici/nr. de pacienți	Lotul I (experimental) (n=17)				P	Lotul II (martor) (n=17)				P
		Până la tratament		După tratament			Până la tratament		După tratament		
		Abs.	M±m(%)	Abs.	M±m(%)		Abs.	M±m(%)	Abs.	M±m(%)	
1	Slăbiciuni generale	11	64,7±11,6	1	9,1±8,7	P<0,01	8	47,1±12,1	7	87,5±11,7	P<0,05
2	Sindromul dolo r in hipocondrul drept	9	53,0±12,1	1	11,1±9,4	P<0,05	8	47,1±12,1	6	75,0±15,3	P>0,05
3	Inapetență	10	58,8±12,0	2	20,0±12,6	P<0,05	8	47,1±12,1	7	87,5±11,7	P<0,05

Notă: Abs. – cazuri absolute;

P. – probabilitatea rezultatelor.

- Analiza și evaluarea prezumtivă a datelor prezentate în tab. 1 demonstrează că administrarea concomitentă a pacovirinei și capsicozidei a avut acțiune benefică asupra evoluției principalelor semne clinice după tratament. În special merită atenție evoluția slăbiciunii generale, care a dispărut la 10 bolnavi din 11, sindromul dolo in hipocondrul drept, care a dispărut la 8 copii din 9 și inapetența, care a dispărut la 8 bolnavi din 10. Evoluție favorabilă au înregistrat și astfel de semne clinice ca senzația de greață, inapetența, cefaleea, concomitent s-au micșorat și dimensiunile ficatului. În lotul martor, evoluția favorabilă a semnelor clinice s-a înregistrat la un număr mai mic de pacienți. Evoluția comparativă a indicilor de laborator (biochimici) la copiii cu HVC C din lotul experimental și lotul martor după tratament este prezentată în tab. 2.

Tabelul 2

Indicii biochimici la pacienții cu HVCC până și după tratament

Indicii biochimici		Lotul I experimental (n=17)					Lotul II martor (n=17)				
		Valorile normale		> norma		P	Valorile normale		> norma		P
		Abs.	M±m(%)	Abs.	M±m(%)		Abs.	M±m(%)	Abs.	M±m(%)	
ALAT (norma <mmol/l)	Până la tratament	8	47,1±12,1	9	52,9±12,1	P<0,001	7	41,2±8,4	10	58,8±12,0	P>0,05
	După tratament	17	100	0	0		10	58,8±12,0	7	41,2±12,0	
ASAT (norma 0-37 mmol/l)	Până la tratament	8	47,1±12,1	9	52,9±12,1	P<0,001	7	41,2±12,0	10	58,8±12,0	P>0,05
	După tratament	17	100	0	0		10	58,8±12,0	7	41,2±12,0	
γGTP (norma < 35 mmol/l)	Până la tratament	10	58,8±12,0	7	41,2±12,0	P<0,001	12	70,5±11,06	5	29,5±11,06	P>0,05
	După tratament	17	100	0	0		13	76,5±10,3	4	23,5±10,3	

5

Notă: Abs. – cazuri absolute;

P. – probabilitatea rezultatelor.

Conform rezultatelor înregistrate, în lotul experimental s-a depistat o evoluție pozitivă a indicilor biochimici ALAT, ASAT, γGTP, care după tratament au fost în limitele normei la toți pacienții incluși în studiu. ALAT s-a normalizat la 9 din 9 pacienți, ASAT la 9 din 9 pacienți, γGTP la 7 pacienți din 7. În lotul martor, o evoluție favorabilă a indicilor biochimici s-a înregistrat la un număr mai mic de pacienți. Deși diferența la sfârșitul tratamentului cu pacovirină și capsicozidă este statistic veridică, se observă clar tendința de normalizare a indicilor biochimici de bază ALAT, ASAT, γGTP, caracteristici pentru contingentul de bolnavi cu HVC C.

10

15

Ponderea copiilor cu HVC C care au răspuns la tratamentul cu pacovirină și capsicozidă este prezentată în tab. 3.

Tabelul 3

Ponderea pacienților cu HVC C care au răspuns la tratamentul cu pacovirină și capsicozidă

20

Pacienții Ponderea, %	ARN VHC	
	Cazuri absolute	M±m(%)
Pacienți: total	17	100
Pacienți cu diminuarea nivelului de viremie	16	94,1±5,7
Pacienți fără diminuarea nivelului de viremie	1	5,9±5,7

Analiza și evaluarea prezumtivă a datelor prezentate în tab. 3 demonstrează că administrarea pacovirinei împreună cu capsicozida a avut o acțiune benefică asupra nivelului de viremie la 16 pacienți din 17. Se observă clar tendința de diminuare a nivelului de viremie la copiii cu HVC C. Ponderea reducerii încărcăturii virale la pacienții cu HVC C în urma tratamentului cu pacovirină și capsicozidă este prezentată în tab. 4.

25

5 Reducerea încărcăturii virale la pacienții cu hepatită HVC C în urma tratamentului cu
pacovirină și capsicozidă (copii ARN/ml)

Nivelul mediu de viremie înainte de tratament	7891452,7
Nivelul mediu de viremie după tratament	4181705
Ponderea diminuării nivelului de viremie	47%

10 Analiza și evaluarea datelor prezentate în tab. 4 demonstrează că administrarea concomitentă a preparatelor pacovirină și capsicozidă are o acțiune benefică asupra indicelui viral, manifestată prin reducerea nivelului de ARN/ml la copii. Astfel nivelul mediu de viremie înainte de tratament a constituit 7891452,7, iar după tratament este de 4181705 – cu o diminuare până la 47%. Rezultatele prezentate denotă o acțiune benefică a preparatelor asupra evoluției principalelor semne clinice la copiii cu HVC C, confirmată prin rezultatele investigațiilor de laborator.

15 Toți bolnavii au suportat bine administrarea preparatelor pacovirină și capsicozidă, nesemnalandu-se reacții adverse. Nici într-un caz nu a fost necesară sistarea tratamentului, astfel demonstrându-se că pacovirina și capsicozida pot fi administrate copiilor cu HVC C și în cazul unei citolize înalte.

În calitate de exemple prezentăm următoarele cazuri clinice.

20 *Exemplul 1*

Pacientul Z.A., 16 ani, a fost internat în Spitalul Clinic Republican pentru Copii „Em. Coțaga” secția hepatologie pediatrică la 16.08.2010 cu acuze la dureri și senzație de greutate în hipocondrul drept, grețuri, slăbiciuni generale, fatigabilitate, xerostomie.

25 Din anamnezic: se consideră bolnav din 2009, când a fost primar diagnosticat cu HVC C, genotip 1b. Copilul se află în evidența endocrinologului din 2004 cu diabet zaharat tip 1 insulinodependent, dezechilibrat. S-a tratat staționar și ambulatoriu, ultima dată în 2009. Starea copilului s-a înrăutățit în 02.2010 când a suportat un episod de chetoacidoză care a fost cupat. Examenul clinic constată hiperpigmentare la nivelul plicilor cutanate cubitale, palmare, în regiunea ombilicală, țesut adipos subcutanat slab dezvoltat, greutatea 43 kg, talia 151 cm.
30 Abdomenul moderat mărit în volum, sensibil la palpare. Ficatul proemină sub rebordul costal drept +6,0+6,0+7,0 cm, dur la palpare. Splina +4,0 cm de consistență dură la palpare. Ascită și edeme ale membrelor inferioare absente.

A fost examinat paraclinic: 17.08.2010: Hb – 128 g/l; eritrocite – $4,2 \cdot 10^{12}/l$; trombocite – $256 \cdot 10^9/l$; leucocite – $7,0 \cdot 10^9/l$, nesegmentate – 1%, segmentate – 48%; limfocite – 37%; monocite – 11%; VSH – 25 mm/h. Bilirubina – 8,4 $\mu\text{mol/L}$; ALAT – 180 U/L; ASAT – 62 U/L; ureea – 7,0 mmol/l; anti-HCV – pozitiv; HBsAg – negativ; anti-HBcor negativ. Profilul glicemic: glicemia 23,1...8,5...7,4...6,7...10,1...12,7 mmol/L. Glucozurie pozitivă: ARN VHC (din 16.08.2010) cantitativ – 12 824 841 copii/ml (3 206 210 UI/ml); a fost determinat genotipul 1b. Ecografia abdomenului: hepatomegalie moderată cu modificări difuze în parenchim; semne de colecistită cronică calculoasă, colesteroză a vezicii biliare.

40 S-a stabilit diagnosticul clinic de: HVC C, genotip 1b, gradul III activitate biochimică, faza de viremie înaltă. Colesteroză a vezicii biliare cu Sludge biliar și dischinezie hipomotorie. Diabet zaharat tip I dezechilibrat, formă gravă. S-a instituit tratamentul simptomatic, inclusiv regimul igienico-dietetic nr. 9 după Pevzner, insulinoterapia – insulina se administrează la orele (8⁰⁰...13⁰⁰...18³⁰...21³⁰); hepatoprotectori – ursofalc, heptal. La tratamentul de bază suplimentar s-a administrat pacovirină, *per os*, în doză de 50 mg, de două ori pe zi, pentru o perioadă de 3 luni și capsicozidă, *per os*, în doză de 50 mg, o dată pe zi, pentru o perioadă de 3 luni. În urma tratamentului efectuat, starea generală a pacientului s-a ameliorat, valorile glicemiei în descreștere 3,6...9,1...8,4...3,5...9,9...9,4 mmol/L. Ulterior copilul a fost externat
50 din spital urmând să primească ambulatoriu tratamentul cu pacovirină 50 mg, de două ori pe zi, timp de 3 luni și capsicozidă în doză de 50 mg, o dată pe zi, timp de 3 luni, sub supravegherea hepatologului și endocrinologului pediatru. Pe parcursul tratamentului reacții adverse la pacovirină și capsicozidă nu au fost constatate. Peste 3 luni de tratament dimensiunile ficatului s-au diminuat cu 2 cm la palpare depășind rebordul costal cu + 4,0 cm; dimensiunile splinei s-au diminuat până la 2,5 cm. Valorile aminotransferazelor s-au normalizat: ALAT – 32,6 U/L;
55

ASAT – 38,2 U/L. Bilirubina se menține la valori normale – 18 $\mu\text{mol/L}$; glicemia – 6,9 mmol/L.

Nivelul viremiei ARN VHC s-a diminuat cu 63%, de la 12 824 841 copii/ml (3 206 210 UI/ml) până la 4 726 911 copii/ml (1 181 727 UI/ml).

5 *Exemplul 2*

Pacientul C.A., 5 ani, a fost internat în Spitalul Clinic Republican pentru Copii „Em. Coțaga”, secția hepatologie pediatrică la 08.06.2009 cu acuze la dureri periodice în hipocondrul drept și stâng, oboseală la efort fizic, inapetență, sindrom astenic pronunțat, nervozitate, labilitate emoțională.

10 Conform anamnesticii: copilul a fost născut din prima sarcină cu semne clinice de eminență de avort în a II jumătate a sarcinii, greutatea ponderală la naștere 2560 g, icter a n/nașcutului fiziologic. La vârsta de 4 săptămâni a fost sonografic determinată MCC – defect septal ventricular, cordaj fals, insuficiență mitrală I-II, insuficiență tricuspidală, insuficiență pulmonară. A fost operat la vârsta de 6 luni cu instalarea cardiostimulatorului. Este depistat
15 primar cu ASAT sporit și anti CMV la vârsta de 4 luni, tratat ambulatoriu de hepatită toxică până în iunie 2009.

La internare starea generală a copilului de gravitate medie, greutatea ponderală la internare 19 kg, cu semne de astenie pronunțată, cardiostimulator. Examenul clinic constată hepatomegalie 3,0+3,0+3,5 cm, splenomegalie +2,5 cm de consistență dură la palpare, fără
20 semne de ascită.

A fost examinat paraclinic: 09.06.09: Hb – 136 g/l; eritrocite – $4,31 \cdot 10^{12}/\text{l}$; trombocite $361 \cdot 10^9/\text{l}$; leucocite – $9,0 \cdot 10^9/\text{l}$, nesegmentate – 1%, segmentate – 56%; limfocite – 38%; monocite 4%; VSH – 20 mm/h. 09.06.09: Bilirubina – 19,2...6,1...13,2 $\mu\text{mol/L}$; ALAT – 18 U/L; ASAT – 21 U/L; GTT – 22 mmol/l; fosfataza alcalină – 483 mmol/l; anti-HCV – pozitiv;
25 AgHBs – negativ; anti-HBs – negativ, ARN VHC (din 15.06.09) cantitativ – 312 619 copii/ml (78 154 UI/ml). Ecografia abdomenului a determinat hepatosplenomegalie moderată cu modificări difuze în parenchim; vezica biliară hipotonică. ECG – pe fon de cardiostimulator – fără dereglări de ritm.

S-a stabilit diagnosticul clinic de HVC C în faza de viremie, fără activitate biochimică.
30 Stare după intervenție chirurgicală pe cord cu instalarea cardiostimulatorului. S-a instituit tratamentul simptomatic, inclusiv regimul igienico-dietetic, terapia de susținere cu captopril, verosipron, riboxină. S-a administrat pacovirină și capsicozidă, *per os*, 50 mg o dată pe zi. Ulterior copilul a fost externat la domiciliu pentru continuarea tratamentului în condiții de ambulatoriu cu pacovirină *per os*, în doză de 50 mg, de două ori pe zi, cu 30 min înainte de
35 masă, timp de 3 luni, iar capsicozidă timp de 3 luni, începând cu prima zi de manifestări clinice, în doză de 50 mg, o dată pe zi, cu 30 min înainte de masă, *per os*, sub supravegherea hepatologului pediatru.

Peste o lună de la inițierea tratamentului cu pacovirină și capsicozidă (12.07.09): valorile aminotransferazelor se mențin la valori normale: ALAT – 15 U/L; ASAT – 19 U/L; nivelul
40 viremiei ARN VHC s-a diminuat cu 74% – de la 312 619 (78 154 UI/ml) până la 81 772 copii/ml (20 443 UI/ml). Pe parcursul tratamentului reacții adverse la administrarea preparatului nu au fost depistate. Peste 3 luni de tratament dimensiunile ficatului s-au diminuat cu 1 cm, la palpare depășind rebordul costal cu 2,0+2,5 cm; dimensiunile splinei s-au diminuat până la 1,0 cm. Nivelul viremiei ARN VHC s-a diminuat cu 83% – de la 312 619 (78 154
45 UI/ml) până la 53 385 copii/ml (13 346 UI/ml).

Exemplul 3

Pacientul R.D., 9 ani, a fost internat în Spitalul Clinic Republican pentru Copii „Em. Coțaga”, secția hepatologie pediatrică la 14.02.2010 cu acuze la dureri în hipocondrul drept, inapetență, oboseală la efort fizic, astenie moderată, nervozitate, irascibilitate, cefalee
50 periodică.

Din anamnezic: se consideră bolnav din 2009 când primar a fost diagnosticat cu HVC C, genotip 1b. Copilul se află în evidența neurologului de la vârsta de 2 ani cu stare după comoție cerebrală și sindrom convulsiv, primind tratament neurologic periodic. Conform anamnezei din 2008 mama copilului suferă de HVC C, genotip 1b.

55 La internare starea generală a copilului de gravitate medie, greutatea ponderală 24 kg. Examenul clinic constată tegumentele palide, curate, cianoză periorbitală. Abdomenul moale, ușor sensibil la palpare în hipocondrul drept. Ficatul proemină cu 2,0...2,5 cm sub rebordul costal drept, la palpare este semidur. Splina sub rebordul costal stâng.

A fost examinat paraclinic: 14.02.10: Hb – 116 g/l; eritrocite – $3,93 \cdot 10^{12}/l$; trombocite $345 \cdot 10^9/l$; leucocite – $4,0 \cdot 10^9$, nesegmentate – 3%, segmentate – 51%; limfocite – 39%; monocite 6%; VSH – 12 mm/h. 14.02.10: Bilirubina – 14 $\mu\text{mol/L}$; ALAT – 56 U/L; ASAT – 51 U/L; GTT – 36 mmol/l; fosfataza alcalină – 478 mmol/l; anti HCV – pozitiv; HBsAg – negativ. ARN VHC (din 17.02.2010) cantitativ 75 769 copii/ml (18 942 UI/ml); a fost determinat genotipul 1b.

Ecografia abdomenului a determinat hepatomegalie moderată cu modificări difuze în parenchim; anomalie de dezvoltare a formei vezicii biliare (forma „S”) cu semne de colecistită acalculoasă și dischinezie hipomotorie.

S-a stabilit diagnosticul clinic de HVC C, genotip 1b, gr. minimal de activitate biochimică, fază de viremie înaltă. Stare după comotie cerebrală cu sindrom convulsiv.

S-a instituit tratamentul simptomatic, inclusiv regimul igienico-dietetic nr. 5 după Pevzner, hepatoprotectori – silimarină, acid lipoic. La tratamentul de bază s-a administrat suplimentar pacovirină, *per os*, 50 mg, de două ori pe zi, pentru o perioadă de 3 luni și capsicozidă, *per os*, 50 mg, o dată pe zi, pentru o perioadă de 3 luni. Ulterior copilul a fost externat la domiciliu pentru tratament ambulatoriu cu pacovirină, *per os*, 50 mg, de două ori pe zi, timp de 3 luni și capsicozidă, *per os*, 50 mg, o dată pe zi, pentru o perioadă de 3 luni, sub supravegherea hepatologului pediater. Pe parcursul tratamentului reacții adverse la pacovirină și capsicozidă nu au fost constatate. Peste 3 luni de tratament dimensiunile ficatului s-au diminuat cu 1 cm, la palpare depășind rebordul costal cu +1,0...+1,5 cm, splina sub rebordul costal stang. Valorile aminotransferazelor s-au normalizat: ALAT – 34 U/L ; ASAT – 24 U/L. Nivelul viremiei ARN VHC s-a diminuat cu 30% – de la 75 769 copii/ml (18 942 UI/ml) până la 53 068 copii/ml (13 267 UI/ml).

Astfel aprecierea eficacității clinice a pacovirinei (forma medicamentoasă capsule) și a capsicozidei (forma medicamentoasă comprimate) pe un lot de 17 bolnavi ne permite să afirmăm că administrarea acestor preparate a avut o acțiune pozitivă asupra manifestării principalelor semne clinice ale sindroamelor asteno-vegetativ și dispeptic, care au dispărut la un număr semnificativ de bolnavi. La majoritatea absolută a pacienților aflați în studiu s-a observat micșorarea dimensiunilor ficatului, apreciate la palpare, totodată la pacienții din lotul experimental dinamica pozitivă a indicilor paraclinici (ALAT, ASAT și γ GTP) a fost și mai pronunțată.

Administrarea pacovirinei și a capsicozidei în calitate de remedii medicamentoase suplimentare la tratamentul tradițional, în conformitate cu metoda propusă în invenție, 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 pacovirina și capsicozida pot fi administrate și în cazul unei citolize înalte, ceea ce a condiționat o evoluție mai favorabilă a procesului patologic și o recuperare mai rapidă a bolnavilor, o normalizare mai intensivă a indicilor biochimici cu reducerea semnificativă a duratei de manifestare a principalelor semne clinice în lotul experimental, comparativ cu lotul martor.

Astfel, algoritmul propus în tratamentul copiilor cu HVC C, contraindică tratamentul standard antiviral, include suplimentarea terapiei de bază cu pacovirină, care se administrează *per os* cu 30 min înainte de masă, capsule în doză de 50 mg, de două ori pe zi, timp de 3 luni și capsicozidă, care se administrează *per os* cu 30 min înainte de masă în comprimate, în doză de 50 mg, o dată pe zi, pentru o perioadă de 3 luni.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. American Gastroenterological Association "Medical Position Stateman on the Management of Hepatitis C for children", 2006
2. Guidelines However, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 2007
3. MD 2549 G2 2004.09.30

(57) Revendicări:

Metodă de tratament al hepatitei virale cronice C la copii, care constă în aceea că se administrează terapia de bază și suplimentar, concomitent, se administrează *per os* 5 α -furostan-3 β ,22,26-triol-3-[O- β -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-galactopiranozil]-26-O- β -D-glucopiranozil), de două ori pe zi, și 3-O-[β -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 2)]-[β -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 3)]-[β -D-glucopiranozil(1 $\rightarrow$ 4)]- β -D-galactopiranozil[(25R)-5 α -furostan-2 α , 3 β , 22 α , 26-tetraol]-26-O- β -D-glucopiranozil, o dată pe zi, ambele remedii se administrează în doză de 50 mg, începând cu prima zi de manifestări clinice, cu 30 minute înainte de masă, timp de 3 luni.

Șef Secție:

IUSTIN Viorel

Examinator:

BODRUG Viorica

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: s 2012 0138 (22) Data depozit: 2012.10.09 (71) Solicitant: CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD (54) Titlul: Metodă de tratament al hepatitei virale cronice C la copii		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: A61K 31/7028 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)		
MD a) Int.Cl: A61K 31/7028 A61K 31/56 b) termeni caracteristici în limba română : „, hepatita C, ” „,tratament , ” „, pacovirin, ” „,capsicozid.” Eapatis : a) Int.Cl: A61K 31/7028 A61K 31/56 б) термины на русском языке : „, гепатит C, ” „, лечение, ” „, паковирин, ” „,капсикозид.” SU : a) Int.Cl: A61K 31/7028 A61K 31/56 б) термины на русском языке : „, гепатит C, ” „, лечение, ” „, паковирин, ” „,капсикозид.”		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
1.Ершов Ф. И. и др. Новый индуктор интерферона, активный при пероральном введении. Вопросы вирусологии, 1986, № 3, т. 31, с. 335-338. 2. Dumbrava Vlada-Tatiana. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național pentru medici de familie, interniști și gastroenterologi, Chișinău, 2005, p.117-120. 3. Grigorescu M., Pascu O. Tratat de gastroenterologie. Clinică. Editura tehnică, București, vol.2, 1997, p. 368-372. 4. A.Olinescu, L. Andrieș. „Tehnici imunologice .” Știința, 1994, Chișinău, p.260-268.		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate

A,D	American Gastroenterological Association „ Medical Position Stateman on the Management of Hepatitis C for children, " 2006	1
A	Guidelines for children, American Association for Study of Liver Diseases (AASLD), 2004	1
A,D	Guidelines However, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 2007.	1
A, D, C	MD 2549 G2 2004.09.30	1
A	RU 2046139 C1 1995.20.10	1
A	US 5846964 A 1998.12.08	1
A	US 2012277266 A1 2012.11.01	1
A	MD 1875 G2 2002.03.31	1
A	MD 3121 G2 2006.08.31	1
A	MD 3477 G2 2008.01.31	1
A	MD 177 Z 2010.04.30	1
A	MD 2203 G2 2003.03.31	1
A	Ершов Ф. И. и др. Новый индуктор интерферона, активный при пероральном введении. Вопросы вирусологии, 1986, № 3, т. 31, с. 335-338	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
A	A.Olinescu, L. Andrieș „Tehnici imunologice " Știința, 1994, Chișinău, p.260-268.	1

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete

P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării	2012.12.12
Examinator	BODRUG Viorica