



MD 3476 F1 2008.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3476** ⁽¹³⁾ **F1**
(51) Int. Cl.: *A61K 31/135* (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 25/24 (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 0077 (22) Data depozit: 2007.03.21	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2008.01.31, BOPI nr. 1/2008
(71) Solicitant: CALENICI Eugenia, MD (72) Inventator: CALENICI Eugenia, MD (73) Titular: CALENICI Eugenia, MD (74) Reprezentant: COȘNEANU Elena	

(54) Metodă de tratament al bolii hipertensive asociate cu stări depresive
pronunțate

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, și anume la tera-
pie și este destinată tratamentului bolnavilor cu
hipertensiune arterială asociată cu stări depresive
pronunțate.

Invenția constă în aceea că zilnic, o dată sau de
două ori pe zi, se administrează *per os* enalapril în

2
doză ce constituie 60...70% de la doza zilnică și
5 20...40 mg de fluoxetină.
Revendicări: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, și anume la terapie și este destinată tratamentului bolnavilor cu hipertensiune arterială asociată cu stări depresive pronunțate.

5 Este cunoscută metoda de tratament al bolii hipertentice, care constă în aceea că pacienților li se administrează felodip în doză de 5 mg/24 h o singură dată dimineața cu o posibilă mărire a dozei până la 10 mg/24 h la o coborâre insuficientă a tensiunii arteriale după 10 zile. În lipsa unui efect hipotensiv sesizabil, după 2...3 săptămâni tratamentul se asociază cu preparate diuretice (hidroclortiazid 12,5 mg/24 h sau indapamid 2,5 mg/24 h) și inhibitori ai angiotransferazei (lizinopril 10 mg/24 h) [1].

10 Însă normalizarea tensiunii arteriale până la nivelul necesar datorită administrării felodipului în doză de 5 mg/24 h în decursul primelor 10 zile se obține doar la 17% bolnavi. La 70% bolnavi pentru diminuarea tensiunii arteriale doza de felodip urmează a fi majorată până la 10 mg/24 h, ținând cont de prescrierea preparatelor hipotensive suplimentare. Ceilalți bolnavi s-a dovedit că sunt rezistenți la această terapie. Astfel, metoda cunoscută de tratament al bolii hipertentice nu poate fi
15 aplicată pentru toți bolnavii, nu se ia în considerare starea sistemului nervos central, iar normalizarea tensiunii arteriale până la nivelul necesar se produce pe parcursul unui timp îndelungat.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în ridicarea eficacității tratamentului, micșorarea timpului de normalizare a tensiunii arteriale până la nivelul necesar și ridicarea calității vieții.

20 Problema se soluționează prin aceea că zilnic, o dată sau de două ori pe zi, se administrează *per os* enalapril în doză ce constituie 60...70% de la doza zilnică și 20...40 mg de fluoxetină.

Boala hipertonică sau hipertensiunea arterială esențială este o boală răspândită, caracterizată prin tensiunea sangvină ridicată stabil și dereglarea tonusului vascular al diverselor regiuni (mai frecvent al encefalului), cu o dependență pronunțată a decurgerii de starea funcțională a mecanismelor nervoase de reglare a tensiunii arteriale. Boala hipertonică este o boală de sine stătătoare,
25 la care nu sunt cunoscute cauzele ridicării tensiunii arteriale și care diferă de hipertensiunile arteriale secundare sau simptomatice, când creșterea tensiunii arteriale este condiționată de un proces patologic într-un organ oarecare (afecțiune renală, a glandelor suprarenale etc.) și coborârea tensiunii poate urma după înlăturarea lui. Boala hipertonică limitează posibilitățile de adaptare, de rezervă ale organismului și prezintă un factor de risc al apariției complicațiilor (ictus, infarct miocardic, insuficiență renală, dereglări de vedere).

30 Conform datelor cercetărilor epidemiologice, din întreaga populație a globului de hipertensiune arterială suferă de la 450 până la 900 mil. persoane și mai mult de 3 mil. decedează anual datorită complicațiilor. În Rusia de tensiune arterială suferă mai mult de 40 mil. persoane, un nivel ridicat al tensiunii arteriale au peste 39% bărbați și 41% femei. Însă, după cum arată datele epidemiologice,
35 printre pacienții cu un nivel ridicat al tensiunii arteriale știu despre existența bolii doar 37% bărbați și 58% femei, se tratează doar 21% bărbați și 45% femei, iar eficient se tratează doar 5% bărbați și 17% femei. Multiplele cercetări demonstrează că chiar și la o mică creștere a tensiunii arteriale crește riscul apariției ictusului, infarctului miocardic, insuficienței cardiace cu sfârșit letal. În același timp s-a demonstrat că efectuarea unei terapii eficiente contribuie la diminuarea considerabilă a riscului apariției acestor, precum și a altor complicații. Creșterea tensiunii arteriale cu doar 10 mm Hg mărește riscul apariției bolilor cardiovasculare cu 30%. De aceea scopul principal al
40 tratamentului bolnavului cu boală hipertonică este de a micșora riscul general de apariție a bolilor cardiovasculare cu sfârșit letal. În legătură cu cele expuse, se caută intens noi mijloace și metode de tratament pentru lupta cu boala hipertonică. În recomandările oficiale se subliniază că hipertensiunea arterială trebuie să se trateze în prezent mai intens decât înainte, iar eforturile trebuie orientate în primul rand spre atingerea nivelului necesar al tensiunii arteriale (TA) pentru fiecare bolnav. Se va atrage atenție atât normalizării presiunii sistolice, cât și celei diastolice. Însă acest scop se atinge cu greu la utilizarea monoterapiei chiar și în doze maxime, iar prescrierea a două și
45 mai multe preparate devine necesară pentru majoritatea bolnavilor. Ca atare toate preparatele antihipertensive pot fi combinate între ele, însă unele combinații au avantaje nu numai de pe pozițiile teoretice ale mecanismului principal de acțiune, dar și din punct de vedere al eficacității antihipertensive înalte demonstrate practic. Noi am demonstrat că la bolnavii cu hipertensiune arterială cu stări depresive pronunțate asocierea enalaprilului în doză ce constituie 60...70% de la doza zilnică cu fluoxetină are un efect terapeutic pronunțat, care constă în normalizarea rapidă a
50 tensiunii arteriale până la nivelul necesar deja la a 7-a zi la 90% bolnavi. Tensiunea se află la un nivel stabil dirijabil în decursul întregii perioade de tratament, nu există efectul de deprindere, diminuează starea depresivă.

MD 3476 F1 2008.01.31

4

La asocierea utilizării enalaprilului în doză ce constituie 60...70% de la doza zilnică și a fluoxetinei am obținut un rezultat neașteptat, și anume coborârea stabilă și rapidă a tensiunii arteriale la bolnavii cu hipertensiune arterială cu stări depresive pronunțate.

5 Acest rezultat este neașteptat, deoarece utilizarea aparte a enalaprilului în doză ce constituie 60...70% de la doza zilnică nu dă o coborâre stabilă și reală a TA, iar fluoxetina nu posedă proprietăți hipotensive, fapt demonstrat de studiile efectuate de compania farmaceutică Ghedeon Rihter.

10 Utilizarea enalaprilului în doză ce constituie 60...70% de la doza zilnică face posibil de a micșora considerabil frecvența reacțiilor nedorite din partea aparatului cardiovascular: hipotensiune arterială, vertijuri; din partea aparatului digestiv: anorexie, hepatită colestatică, insuficiență hepatică, pancreatită, xerostomie, grețuri, vomă, dureri abdominale, diaree, constipații; din partea sistemului nervos central: astenie, oboseală, cefalee, vertijuri, tulburări de somn, depresii, precum și reacțiile cutanate: urticarie, dermatite, prurit, fotosensibilitate și reacții hematologice.

15 A fost demonstrat clinic că combinația solicitată de preparate este înalt eficientă și inofensivă în tratamentul maturilor cu hipertensiune arterială, indiferent de sex și vârstă. Ea este bine tolerată de bolnavi, nu provoacă dereglări ale metabolismului purinic, lipidic sau glucidic, este inofensivă pentru persoanele cu diabet zaharat și dereglarea funcției renale.

20 Rezultatul invenției constă în micșorarea efectelor secundare, reducerea termenelor de normalizare a tensiunii arteriale și obținerea unei tensiuni arteriale stabile și dirijabile.

Avantajul metodei este normalizarea mai rapidă a tensiunii arteriale până la nivelul necesar cu diminuarea concomitentă a stărilor depresive.

25 Metoda se realizează în modul următor. Pacientului cu stări depresive pronunțate, care suferă de boala hipertonică, i se prescrie fluoxetină. În cazul stărilor depresive dozele medii de fluoxetină constituie 20 mg /24 h, în caz de necesitate doza poate fi mărită până la 40 mg / 24 h. Concomitent pacientului i se prescrie *per os* enalapril în doză ce constituie 60...70% de la doza zilnică. Doza inițială constituie 2,5 mg la o administrare. Acești pacienți trebuie să se afle sub supravegherea medicului cel puțin timp de 2 ore după primirea primei doze de preparat sau în decurs de 1 h după stabilizarea tensiunii arteriale. Doza de enalapril pentru menținerea TA constituie 12...14 mg pe zi în 1...2 administrări. Se face monitorizarea permanentă a bolnavilor. În caz de necesitate dozarea preparatelor se corectează. Durata de observare a stării bolnavilor care au fost tratați conform metodei solicitate a constituit 4 săptămâni.

Aprecierea eficacității clinice a combinației de enalapril și fluoxetină.

35 Pe baza Clinicii Cardiologice în ultimii 5 ani s-au efectuat investigații clinice vizând studierea eficacității antihipertensive și a inofensivității combinației de enalapril și fluoxetină, la care au participat 26 bolnavi cu hipertensiune arterială având stări depresive pronunțate. Scopul investigațiilor a fost de a aprecia eficacitatea și inofensivitatea utilizării combinației date de preparate. S-au format două grupe omogene după toți indicii importanți: nivelul tensiunii arteriale, sex, vârstă etc. Prima grupă de pacienți primea enalapril în doză zilnică recomandată de 20 mg. A doua grupă de bolnavi primea enalapril în doză ce constituia 60...70% de la doza zilnică, adică 12...14 mg și fluoxetină.

40 Perioada de tratament și de observare pentru fiecare pacient a fost de 4 săptămâni. Doza de enalapril în prima grupă a fost de 20 mg. Doza de enalapril în grupa a doua a fost de 12...14 mg, iar doza de fluoxetină de 20...40 mg. În ambele grupe nivelul mediu inițial al TA a fost același și constituia 170/95 mm Hg.

45 Pe parcursul investigațiilor tensiunea arterială în prima grupă s-a micșorat în medie de la 170/95 mm Hg până la 140/90 mm Hg cu atingerea nivelului necesar al TA la 70% bolnavi și în a doua grupă de la 170/95 mm Hg până la 135/85 mm Hg cu atingerea nivelului necesar al TA la 90% bolnavi.

50 A fost demonstrat că combinația de enalapril în doză ce constituie 60...70% de la doza zilnică și fluoxetină este foarte eficientă și inofensivă în tratamentul bolnavilor cu hipertensiune arterială având stări depresive pronunțate, indiferent de sex și vârstă. Metoda solicitată este bine tolerată de bolnavi, nu provoacă dereglări ale metabolismului purinic, lipidic și glucidic, este inofensivă pentru persoanele cu diabet zaharat.

55 Indicele principal al eficacității tratamentului în investigație a fost dinamica nivelului tensiunii arteriale, care se studia atât după rezultatele măsurării tensiunii, cât și după rezultatele monitorizării pe parcursul zilei (24 h) a tensiunii arteriale. Rezultatele măsurării tensiunii arteriale până la începutul tratamentului și după terminarea lui (după 4 săptămâni de terapie continuă) arată că în ambele grupe de bolnavi se observă o coborâre veridică a nivelului tensiunii arteriale. Însă în prima grupă un efect stabil a fost obținut la 70% bolnavi, iar în grupa a doua la 90%. Totodată cifrele medii ale nivelului TA în prima grupă au fost puțin mai înalte comparativ cu grupa a doua și la 20% bolnavi din prima grupă s-au observat efecte secundare. Analizând numărul de bolnavi la care s-a

MD 3476 F1 2008.01.31

5

normalizat nivelul tensiunii arteriale după tratament s-a văzut că avantaje a avut grupa de bolnavi supusă terapiei combinate ce includea enalapril în doză de 60...70% de la doza zilnică și fluoxetină în comparație cu grupa de control, adică cu prima grupă. Această diferență a atins o valoare statistic importantă.

5 Exemplul 1

Pacienta U., 68 ani. Ereditatea nu este agravată. Dezvoltarea prematură fără particularități. A absolvit 7 clase, a lucrat în câmp. În prezent este pensionară. Este căsătorită, relațiile în familie sunt satisfăcătoare. Este astenică, sugestivă, nehotărâtă.

10 Pe parcursul vieții după stări stresante sau extenuare fizică la bolnavă apărea fatigabilitate, iritabilitate, ea devenea mai sugestivă, mai nehotărâtă, se deregla somnul. De la vârsta de 55 ani periodic se majorau valorile TA până la 170/90 mm Hg. Nu s-a tratat. În ultimii ani, după stări stresante în familie, au apărut iritabilitate crescută, cefalee, vertij, s-a dereglat somnul, s-a majorat TA până la 200/100 mm Hg, bolnava era deprimată, periodic plangea, prezenta acuze de cefalee, vertij, slăbiciune, somnul dereglat, „neliniște sufletească”.

15 A fost internată în Institutul de Cardiologie al Ministerului Sănătății din Republica Moldova. A fost administrat tratament cu enalapril în doză de 14 mg/24 h și fluoxetină în doză de 20 mg/24 h. Starea pacientei s-a ameliorat, peste o săptămână s-au normalizat cifrele TA – 125/ 80 mm Hg, însă persistau tulburările depresive – labilitatea emoțională, dereglarea somnului. Doza de fluoxetină a fost majorată până la 40 mg/zi, iar cea de enalapril – micșorată până la 10 mg/zi. Pe fondul tratamentului bolnava s-a simțit mai bine, a devenit mai liniștită, depresia a diminuat, însă persistă fatigabilitatea nepronunțată, deprimarea sufletească, o inhibare motorie ușoară.

În decursul perioadei de supraveghere valorile TA rămăneau stabile, au diminuat manifestările sindromului depresiv.

25 Este externată cu o ameliorare ușoară cu diagnosticul: „HTA gr.II., IC cl.f.II (NYHA). Cardiopatie hipertensivă compensată. Sindrom depresiv.”

Exemplul 2

30 Bolnava E., 55 ani. Fratele a suferit de HTA. După caracter era sugestivă, grijulie, rețraia pentru toate. A suferit de hipertensiune arterială în decurs de circa 10 ani. S-a tratat cu adelfan, enalapril. În ultimul timp a apărut senzație de frică, deprimare, dereglarea somnului, s-a accentuat labilitatea emoțională. Cifrele tensiunii arteriale s-au majorat până la 180/120 mm Hg. Crizele hipertensive au devenit mai frecvente.

35 La internare acuza cefalee severă, vertij, zgomot în urechi, palpitații cardiace, o senzație de oboseală permanentă, „durere pe suflet, greutate în regiunea inimii”. Este deprimată, motoric inhibată. Au loc idei de autoacuzare. Periodic, mai ales în timpul crizelor hipertensive, apare o stare de deprimare cu frică de moarte, alarmare.

40 A fost internată în Institutul de Cardiologie al Ministerului Sănătății din Republica Moldova. A fost administrat tratament cu enalapril în doză de 15 mg/24 ore și fluoxetină în doză de 20 mg/24 ore. Starea pacientei s-a ameliorat, peste o săptămână s-au normalizat cifrele TA – 120/80 mm Hg, însă persistau tulburările depresive – labilitatea emoțională, dereglarea somnului. Doza de fluoxetină a fost majorată până la 40 mg/zi, iar cea de enalapril micșorată până la 10 mg/zi. Pe fondul tratamentului bolnava s-a simțit mai bine, a devenit mai liniștită, depresia a diminuat, s-a ameliorat somnul.

În decursul perioadei de supraveghere valorile TA rămăneau stabile, au diminuat manifestările sindromului depresiv.

45 Este externată cu o ameliorare ușoară cu diagnosticul: "HTA gr.II., IC cl.f.II (NYHA). Cardiopatie hipertensivă compensată. Sindrom depresiv.

50 Metoda propusă de tratament al bolii hipertensive este un pas important în evoluția terapiei antihipertensive. Cercetările clinice au arătat că cea mai rațională combinație de preparate antihipertensive este enalapril în doză ce constituie 60...70% de la doza zilnică și fluoxetină. Metoda solicitată de tratament al bolii hipertensive îmbină în sine eficacitatea antihipertensivă înaltă, o toleranță bună și proprietăți organoprotective demonstrate.

MD 3476 F1 2008.01.31

6

(57) Revendicare:

- 5 Metodă de tratament al bolii hipertensive asociate cu stări depresive pronunțate care constă în aceea că zilnic, o dată sau de două ori pe zi, se administrează *per os* enalapril în doză ce constituie 60...70% de la doza zilnică și 20...40 mg de fluoxetină.

10

(56) Referințe bibliografice:

1. Смоленская О.Г., Клейнер С.Л., Ставрова Н.Ю., Силакова В.Н. Терапия гипертонической болезни блокаторами кальциевых каналов пролонгированного действия. <http://www.cardioline.ru/show/?rid=448>. Găsit 30.01.2007

Şef Secție:

GROSU Petru

Examinator:

TIMONIN Alexandr

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2007 0077		
(22) Data depozit: 2007.03.21		
(51) : Int.Cl: <i>A61K 31/135</i> (2006.01) <i>A61K 31/137</i> (2006.01) <i>A61K 31/138</i> (2006.01) <i>A61K 31/215</i> (2006.01) <i>A61K 31/401</i> (2006.01) <i>A61K 38/05</i> (2006.01) <i>A61P 9/12</i> (2006.01) <i>A61P 25/24</i> (2006.01) Titlul : Metodă de tratament al bolii hipertensive asociate cu stări depresive pronunțate (71) Solicitantul : CALENICI Eugenia, MD Termeni caracteristici: boală hipertonică; starea depresivă		
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	1. Смоленская О.Г., Клейнер С.Л., Ставрова Н.Ю., Силакова В.Н. Терапия гипертонической болезни блокаторами кальциевых каналов пролонгированного действия, Кардиология, №5, 2004, < http://www.cardioline.ru/show/?rid=448 >. Găsit 30.01.2007	1
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		☐ 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 cand 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: 07.11.2007		
Examinatorul		TIMONIN Alexandr