



MD 840 Z 2015.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **840** (13) **Z**
(51) Int.Cl: *G01N 33/50* (2006.01)
A61B 10/00 (2006.01)

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

(21) Nr. depozit: s 2014 0067 (22) Data depozit: 2014.05.15	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2014.11.30, BOPI nr. 11/2014
(71) Solicitanți: JUCOVSCI Constantin, MD; DAVID Lilia, MD; GROSU Aurel, MD (72) Inventatori: JUCOVSCI Constantin, MD; DAVID Lilia, MD; GROSU Aurel, MD (73) Titulari: JUCOVSCI Constantin, MD; DAVID Lilia, MD; GROSU Aurel, MD	

(54) **Metodă de pronosticare a riscului de deces în perioada de postinfarct
miocardic acut**

(57) **Rezumat:**

1

Invenția se referă la medicină, în special la cardiologie, și poate fi utilizată pentru pronosticarea riscului de deces în perioada de postinfarct miocardic acut.

Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că de la pacient, în ziua a 10-a de la internare, se prelevă o probă de sânge, în care se determină concentrația proteinei C reactive și a dialdehidei malonice, apoi, *per os*, se administrează o soluție care conține 75 g de glucoză și 250 ml de apă, după care, peste 120 min, se prelevă o altă probă de sânge, în care se determină glicemia și atunci când glicemia este mai mare de 8,7 mmol/l, concentrația

2

proteinei C reactive mai mare de 9,8 mg/l și a dialdehidei malonice mai mare de 3,51 μ M/l se pronostichează un risc înalt de deces, în cazul în care glicemia corespunde valorilor 7,7...8,7 mmol/l, concentrația proteinei C reactive este de 3,0...9,8 mg/l și a dialdehidei malonice de 1,9...3,51 μ M/l – risc mediu de deces, iar când glicemia este mai mică de 7,7 mmol/l, concentrația proteinei C reactive mai mică de 3,0 mg/l și a dialdehidei malonice mai mică de 1,9 μ M/l – un risc scăzut de deces.

Revendicări: 1

MD 840 Z 2015.06.30

(54) Method for predicting the risk of death in the post-infarction period of acute myocardial infarction

(57) Abstract:

1
The invention relates to medicine, in particular to cardiology, and can be used for predicting the risk of death in the post-infarction period of acute myocardial infarction.

According to the invention, the claimed method consists in that from the patient, on the 10th day of hospitalization, is taken a blood sample, in which is determined the concentration of C-reactive protein and malondialdehyde, then, *per os*, is administered a solution containing 75 g of glucose and 250 ml of water, afterwards, after 120 minutes, is taken another blood sample, in which is determined the glycemia and in the case when

2
glycemia is above 8.7 mmol/l, the concentration of C-reactive protein is above 9.8 mg/l and of malondialdehyde above 3.51 μ M/l is predicted an increased risk of mortality, and in the case when glycemia corresponds to the values 7.7...8.7 mmol/l, the concentration of C-reactive protein is of 3.0...9.8 mg/l and of malondialdehyde of 1.9...3.51 μ M/l – an average risk of mortality, and when glycemia is below 7.7 mmol/l, the concentration of C-reactive protein below 3.0 mg/l and of malondialdehyde below 1.9 μ M/l – a minimum risk of mortality.

Claims: 1

(54) Метод прогнозирования риска смертности в постинфарктном периоде острого инфаркта миокарда

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к медицине, в частности к кардиологии, и может быть использовано для прогнозирования риска смертности в постинфарктном периоде острого инфаркта миокарда.

Согласно изобретению, заявленный метод состоит в том, что у пациента, на 10-й день госпитализации, забирают пробу крови, в которой определяют концентрацию С реактивного белка и малонового диальдегида, затем, *per os*, вводят раствор содержащий 75 г глюкозы и 250 мл воды, после чего, через 120 мин, забирают другую пробу крови, в которой определяют гликемию и в случае когда гликемия выше

2
8,7 ммол/л, концентрация С реактивного белка выше 9,8 мг/л и малонового диальдегида выше 3,51 μ М/л прогнозируют повышенный риск смертности, в случае когда гликемия соответствует величинам 7,7...8,7 ммол/л, концентрация С реактивного белка 3,0...9,8 мг/л и малонового диальдегида 1,9...3,51 μ М/л – средний риск смертности, а когда гликемия ниже 7,7 ммол/л, концентрация С реактивного белка ниже 3,0 мг/л и малонового диальдегида ниже 1,9 μ М/л – минимальный риск смертности.

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la cardiologie, și poate fi utilizată pentru pronosticarea riscului de deces în perioada de postinfarct miocardic acut.

- 5 Studii recente au demonstrat că tulburările de glicoreglare subclinice, inclusiv toleranța anormală la glucoză, care poate fi evidențiată doar utilizând testul oral de toleranță la glucoză (TOTG), sunt foarte frecvente la bolnavii cu infarct miocardic acut (IMA). De asemenea s-a constatat că acești pacienți au un pronostic postinfarct mai sever comparativ cu cei cu toleranță normală la glucoză și un risc de mortalitate semnificativ mai crescut. Sunt puține studii în care
- 10 s-a analizat pronosticul pe termen lung după IMA la această categorie de pacienți și doar în câteva au fost cercetați factorii care influențează pronosticul. În studiul realizat de un grup de autori japonezi pe un grup de 275 de pacienți cu IMA a fost propusă stratificarea riscului la bolnavii cu IMA și toleranță la glucoză după rezultatul TOTG fiind definit nivelul glicemiei post-încărcare de la care probabilitatea de deces postinfarct crește [1].

- 15 Dezavantajul metodei constă în aceea că a fost utilizat doar un parametru pentru pronosticarea riscului, ceea ce uneori nu este deajuns pentru a determina un rezultat obiectiv în perioada de postinfarct, adică după externarea pacienților din staționar.

- 20 Problema pe care o rezolvă metoda propusă constă în elaborarea unui model de pronosticare a decesului în perioada postinfarct la bolnavii care au suportat un infarct miocardic acut asociat cu tulburări glicemice utilizând parametri biochimici ușor de preluat, care să permită stratificarea riscului la acești pacienți, ceea ce contribuie la optimizarea selectării strategiilor terapeutice și la îmbunătățirea pronosticului.

- 25 Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că de la pacient, în ziua a 10-a de la internare, se prelevă o probă de sânge, în care se determină concentrația proteinei C reactive și a dialdehidei malonice, apoi, *per os*, se administrează o soluție care conține 75 g de glucoză și 250 ml de apă, după care, peste 120 min, se prelevă o altă probă de sânge, în care se determină glicemia și atunci când glicemia este mai mare de 8,7 mmol/l, concentrația proteinei C reactive mai mare de 9,8 mg/l și a dialdehidei malonice mai mare de 3,51 μM/l se pronostichează un risc înalt de deces, în cazul în care glicemia corespunde valorilor 7,7...8,7 mmol/l, concentrația
- 30 proteinei C reactive este de 3,0...9,8 mg/l și a dialdehidei malonice de 1,9...3,51 μM/l – risc mediu de deces, iar când glicemia este mai mică de 7,7 mmol/l, concentrația proteinei C reactive mai mică de 3,0 mg/l și a dialdehidei malonice mai mică de 1,9 μM/l – un risc scăzut de deces.

- 35 Rezultatul invenției constă în elaborarea unei metode de pronosticare a riscului de mortalitate în perioada postinfarct la bolnavii care au suportat infarct miocardic acut, modelul fiind simplu în aplicare cu utilizarea unor parametri ușor de preluat și estimat și având ca scop îmbunătățirea abordării individualizate a bolnavilor cu IMA prin selectarea complexă a recomandărilor terapeutice de rigoare.

- 40 Avantajul metodei propuse este determinat de simplitatea acesteia, care se datorează antrenării unor parametri paracliniici ușor de obținut, la fel metoda revendicată permite pronosticarea timpurie a probabilității evoluției fatale a bolii la pacienții cu IMA și face posibilă stratificarea subiecților în funcție de riscul de deces, și respectiv abordarea individualizată a bolnavilor și optimizarea strategiilor terapeutice aplicate, ca rezultat obținându-se ameliorarea pronosticului la această categorie de bolnavi.

- 45 Metoda se realizează în modul următor: se efectuează TOTG înainte de externare din spital (în medie ziua a 10-a) cu preluarea a două probe de sânge din vena cubitală înainte și după 120 min de la ingestia a 75 g de glucoză dizolvată în 250 ml de apă, în prima probă de sânge se determină glucoza, hs-proteina C reactivă (PCR) și dialdehida malonică (DAM), iar în cea de a doua – doar glicemia. Evaluarea va lua în calcul: nivelul glicemiei din proba a doua (după încărcarea cu glucoză) și valorile PCR și DAM din prima probă de sânge. Utilizarea analizei
- 50 multivariate prin modelul riscului proporțional Cox a identificat DAM și PCR ca factori independenți de pronostic ai mortalității pentru pacienții cu IMA. Astfel, pentru DAM a fost stabilit HR=2,632 (95% CI: 1,292...5,358), $p < 0,01$ și pentru PCR riscul a constituit HR = 2,394 (95% CI: 1,005...5,741), $p < 0,05$. Datele obținute denotă creșterea riscului pentru o evoluție fatală a bolii în perioada postinfarct mai bine de două ori la pacienții cu concentrații
- 55 sporite ale indicatorului stresului oxidativ – dialdehida malonică, la fel ca și în cazul augmentării nivelului PCR.

Exemple concrete de realizare

Exemplul 1

- 5 Pacientul S., 53 ani, hipertensiv, supraponderal, fumător, a fost spitalizat cu dureri anginoase, TA 190/100 mmHg, FCC 100 b/min, infarct miocardic circular cu supradenivelare de segment ST. A fost revascularizat prin angioplastie în spital. Glicemia la 2 ore TOTG 10,2 mmol/l, DAM 3,9 μ M/l, hs-PCR 11,2 mg/l. Externat în stare relativ satisfăcătoare. A decedat peste 14 luni prin infarct miocardic repetat.

Exemplul 2

- 10 Pacientul R., 42 ani, obez, fumător, a fost spitalizat cu dureri anginoase, TA 130/80 mmHg, FCC 92 b/min, infarct miocardic inferior cu supradenivelare de segment ST. A fost revascularizat prin tratament trombolitic în spital. Glicemia la 2 ore TOTG 10,0 mmol/l, DAM 3,85 μ M/l, hs-PCR 10,0 mg/l. A decedat peste 20 luni prin infarct miocardic repetat.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Tamita K., Katayama M., Takagi T., et al. Newly diagnosed glucose intolerance and prognosis after acute myocardial infarction: comparison of post-challenge versus fasting glucose concentrations. 2012, p. 98, 848-854

(57) Revendicări:

Metodă de pronosticare a riscului de deces în perioada de postinfarct miocardic acut, care constă în aceea că de la pacient, în ziua a 10-a de la internare, se prelevă o probă de sânge, în care se determină concentrația proteinei C reactive și a dialhidei malonice, apoi, *per os*, se administrează o soluție care conține 75 g de glucoză și 250 ml de apă, după care, peste 120 min, se prelevă o altă probă de sânge, în care se determină glicemia și atunci când glicemia este mai mare de 8,7 mmol/l, concentrația proteinei C reactive mai mare de 9,8 mg/l și a dialhidei malonice mai mare de 3,51 μ M/l se prognosticează un risc înalt de deces, în cazul în care glicemia corespunde valorilor 7,7...8,7 mmol/l, concentrația proteinei C reactive este de 3,0...9,8 mg/l și a dialhidei malonice de 1,9...3,51 μ M/l – risc mediu de deces, iar când glicemia este mai mică de 7,7 mmol/l, concentrația proteinei C reactive mai mică de 3,0 mg/l și a dialhidei malonice mai mică de 1,9 μ M/l – un risc scăzut de deces.

Director adjunct Departament:

GROSU Petru

Examinator:

IUSTIN Viorel

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: s 2014 0067 (22) Data depozit: 2014.05.15 (67)* Nr. și data transformării cererii: , (71) Solicitant: JUCOVSCI Constantin, MD; DAVID Lilia, MD; GROSU Aurel, MD (54) Titlul: Metodă de pronosticare a riscului de deces în perioada de post infarct miocardic acut (32) Data de prioritate recunoscută: Raport de documentare internațională: ☐ da		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: G01N 33/50 (2006.01) A61B 10/00 (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)		
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): Int.Cl: G01N 33/50, A61B 10/00 „Infarct miocardic acut”, „risc de deces”, glicemie, „proteina C reactivă”, „dialdehida malonică” EA, CIS (Eapatis): Int.Cl: G01N 33/50, A61B 10/00 „Острый инфаркт миокарда”, „риск смертности”, гликемия, „С реактивный белок”, „малоновая альдегида”. SU (nonpublic): Int.Cl: G01N 33/50, A61B 10/00 „Острый инфаркт миокарда”, „риск смертности”, гликемия, „С реактивный белок”, „малоновая альдегида”.		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categorია*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	MD 530 Y 2012.07.31	1
A	MD 547 Y 2012.10.31	1
A, D, C	Tamita K, Katayama M, Takagi T, et al. Newly diagnosed glucose intolerance and prognosis after acute myocardial infarction: comparison of post-challenge versus fasting glucose concentrations. 2012;98:848-854	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 evidența 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	2014.09.19
Examinator	IUSTIN Viorel