



MD 2664 G2 2005.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **2664** ⁽¹³⁾ **G2**
(51) Int. Cl.⁷: A 61 B 17/00;
A 61 K 38/43;
A 61 P 31/04

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2004 0206 (22) Data depozit: 2004.09.03	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2005.01.31, BOPI nr. 01/2005
(71) Solicitanți: LEPĂDATU Corneliu, MD; MALOMAN Eugen, MD; GHEORGIȚĂ Teodor, MD; SAINSUS Natalia, MD (72) Inventatori: LEPĂDATU Corneliu, MD; MALOMAN Eugen, MD; GHEORGIȚĂ Teodor, MD; SAINSUS Natalia, MD (73) Titulari: LEPĂDATU Corneliu, MD; MALOMAN Eugen, MD; GHEORGIȚĂ Teodor, MD; SAINSUS Natalia, MD	

(54) Metodă de tratament a peritonitelor generalizate purulente

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la chirurgie și poate fi utilizată pentru tratamentul peritonitelor postoperatorii generalizate sau cauzate de perforația organelor cavitare.

Esența invenției constă în efectuarea intervenției chirurgicale, apoi la sfârșitul ei și peste fiecare 12 ore, prin drenuri, se efectuează lavajul peritoneal cu un amestec de soluție fiziologică cu 50 µg/l de

2
5 tripsină, 400 mg/l de ciprofloxacina și 500 mg/l de metronidazol. Totodată, se administrează suplimentar și i/v ciprofloxacina în doză de 200...400 mg și metronidazol 500 mg de două ori pe zi, iar cura de tratament constituie 7 zile.

Revendicări: 1

10

MD 2664 G2 2005.01.31

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la chirurgie și poate fi utilizată pentru tratamentul peritonitelor și în special al peritonitelor generalizate cauzate de perforația organelor cavitare și postoperatorii.

5 Este cunoscută metoda de tratament a peritonitelor purulente, care sunt provocate de flora asociată aerobă/anaerobă, care au fost depistați la bolnavii cu peritonită purulentă. Metoda constă în administrarea concomitentă de chimotripsină în concentrație de 0,01 mg/ml cu monomicină, care s-a dovedit a fi eficientă în vitro [1].

10 Dezavantajele metodei constă în aceea că nu are loc un tratament efectiv, deoarece unele tulpini de microorganisme aerobe sunt rezistente la aminoglicozide și rezistență anaerobilor la acest grup de preparate, în urma tratamentului are loc apariția abceselor intraabdominale.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în stoparea generalizării procesului în cavitatea peritoneală, de asemenea în micșorarea posibilității formării abceselor intraabdominale, ceea ce conduce la micșorarea letalității în peritonitele generalizate purulente.

15 Esența invenției constă în efectuarea intervenției chirurgicale, apoi la sfârșitul ei și peste fiecare 12 ore, prin drenuri, se efectuează lavajul peritoneal cu un amestec de soluție fiziologică cu 50 μg/l tripsină, 400 mg/l ciprofloxacina și 500 mg/l metronidazol. Totodată se administrează suplimentar și i/v ciprofloxacina în doză de 200...400 mg și metronidazol 500 mg de două ori pe zi, iar cura de tratament constituie 7 zile.

20 Rezultatul invenției constă în faptul că la combinarea preparatelor menționate conduce la micșorarea numărului de abcese intraabdominale și aderențe, micșorarea duratei de tratament și numărului de relaparatomii programate, micșorarea mortalității postoperatorii și ameliorarea calității vieții pacienților, care au supraviețuit.

25 Peritonitele și septicemia care le însoțește rămân o problemă pentru specialiștii în domeniu, datorită complexității procesului patologic și profunzimii dereglărilor homeostatice, care rezultă în mortalitatea stabil înaltă. Peritonitele secundare care includ peritonite perforative și cele postoperatorii (clasificarea D. Wittmann, 1990) sunt cea mai frecventă formă de peritonite întâlnită în practica clinică. Letalitatea cea mai înaltă se înregistrează în peritonitele postoperatorii, care constituie cauza nemijlocită a morții la 50...86% de pacienți operați la organele intraabdominale (Шалимов А.А. 1981). În infecțiile intraabdominale complicate rata letalității este 30...50%, la dezvoltarea șocului septic – mai mare de 70%. La 80% dei decedați este prezentă infecția activă (Giangreco, 1997; Pacelli, 1996; Watters, 1996).

Cercetarea activității antimicrobiene a ciprofloxacinei în asociere cu tripsina a fost studiată în vitro și în vivo (pe un model experimental și în clinică).

35 Studiul *in vitro* a fost efectuat prin metoda diluțiilor succesive în mediul nutritiv lichid. În calitate de culturi de referință au fost folosite tulpini de referință și anume E.coli ATCC 25922, St. aureus ATCC 25923, Ps. aeruginosa ATCC 27853, tulpini clinice de E.coli rezistente la ciprofloxacina. În urma aplicării metodei s-a determinat că acțiunea antibacteriană a ciprofloxacinei este potențiată de tripsină în concentrație de 50 mcg/ml de la 2 până la 500 ori pentru tulpini diferite.

40 S-a efectuat studiu asupra animalelor și anume asupra șoarecilor albinoși cu masa de 20...30g de 6...8 săptămâni. La ei s-a produs peritonita generalizată prin ligaturarea și puncția cecului (LPC) și introducerea preparatelor medicamentoase. S-a efectuat la 6 grupe de animale:

1. LPC și intraperitoneal s-a administrat ciprofloxacina în doză de 16 mg/kg, în volum total de 0,5 ml (n=36),

45 2. LPC și intraperitoneal s-a administrat ciprofloxacina în doză de 16 mg/kg, și tripsină 20 mcg/ml, în volum total de 0,5 ml (n=36),

3. LPC și intraperitoneal s-a administrat ciprofloxacina în doză de 16 mg/kg și tripsină 50 mcg/ml, în volum total de 0,5 ml (n=36),

50 4. LPC și intraperitoneal s-a administrat ciprofloxacina în doză de 16 mg/kg, metronidazol 41 mg/kg și tripsină 50 mcg/ml, în volum total de 0,5ml (n=36),

5. La grup de control cu LPC și s-a administrat 0,5 ml de soluție salină intraperitoneal (n=30),

6. Grupul fals operați, s-a efectuat laparotomia cu manipularea cecului, dar fără LPC (n=10).

n – numărul de animale folosite pentru studiu.

55 Peste 4...6 ore după LPC, toți șoarecii dezvoltau tablou clinic de sepsis, incluzând letargie, piloerecție și diaree. Rata mortalității în grupul de control a fost 100% între 8...72 ore după LPC letal. A fost calculată supraviețuirea cumulativă a fiecărui grup. În grupul I au supraviețuit 16,66%, grupul II - 2...11,11%, grupul III - 3...25% și grupul IV - 4...33,33%. În grupul fals operați au supraviețuit 100% animale. Deci, utilizarea combinației ciprofloxacina-tripsina scade semnificativ letalitatea în

MD 2664 G2 2005.01.31

4

acest model de peritonite experimentală, iar cele mai bune rezultate au fost obținute la folosirea combinației ciprofloxacina-tripsina-metronidazol.

Metoda se efectuează în modul următor:

5 Bolnavul la care s-a dezvoltat o peritonită purulentă este pregătit preoperator pentru intervenție chirurgicală. După laparotomie, se efectuează înlăturarea procesului primar, care a provocat peritonita, apoi după lavajul cu soluții antiseptice și înlăturarea maselor purulente se efectuează lavaj cu tripsină în doză de 100mg/l de soluție fiziologică cu ciprofloxacina în doză de 200mg și metronidazol în doză de 500 mg. După lavaj se efectuează laparorafie și drenarea cavității abdominale. Apoi lavajul se efectuează peste fiecare 12 ore. Totodată se administrează intravenos 10 ciprofloxacina în doză de 200...400mg de două ori pe zi și metronidazol în doză de 500 mg, care se efectuează timp de 7 zile.

Exemplul 1

Pacientul N., 48 ani, a fost internat în mod urgent peste 4 zile de la debutul bolii cu diagnosticul: Ulcer cronic duodenal perforat. Peritonită generalizată purulentă. Șoc septic.

15 Pe parcursul primei săptămâni de la internare pacientul a suportat 4 intervenții chirurgicale:
- laparotomia, suturarea ulcerului duodenal perforat, asanarea și drenarea cavității abdominale,
- relaparatomia programată, asanarea și drenarea cavității abdominale, laparostomia acoperită,
- relaparatomia programată, asanarea și drenarea cavității abdominale,
20 - relaparatomia programată, asanarea și drenarea cavității abdominale, refacerea peretelui abdominal.

La sfârșitul intervențiilor cavitatea abdominală prelucrată cu sol. tripsină 50 mcg/ml (20 mg în 400 ml soluție fiziologică). În secția reanimare septică pe tuburi biluminar de dren se introducea tripsina 50 mcg/ml (10 mg în 400 ml soluție fiziologică), cu ciprofloxacina în doză de 200 mg și metronidazol în doză de 500 mg de 2 ori pe zi timp de 7 zile. După introducerea preparatului 25 drenurile se închid și după expoziția de 1 oră se deschid pentru continuarea lavajului cavității peritoneale. Totodată, concentrația terapeutică a ciprofloxacinei în peritoneu și exudatul peritoneal se menține prin administrarea intravenoasă a preparatului în doză de 200...400 mg și metronidazolului a câte 500 mg de 2 ori pe zi timp de 7 zile. Pacientului i s-a mai administrat și alte antibiotice, terapia intensivă. La relaparatomii repetate s-a determinat lipsa depunerilor de fibrină și abceselor 30 intraabdominale, în jurul tuburilor nu s-au format canale de delimitare.

Pacientul s-a aflat în staționar 28 zile. A fost transferat în spitalul raional pentru continuarea pansamentelor. Plaga granulează, afebril, tranzitul intestinal restabilit.

Exemplul 2

35 Pacienta Z., 67 ani, internată în mod urgent peste 3 zile de la debutul bolii cu diagnosticul: Cancerul sigmei. Ocluzie intestinală. Perforația sigmei, peritonită generalizată.

Operația: laparotomie, operația Hartman, asanarea și drenarea cavității peritoneale. Pacienta a suportat o relaparatomie programată peste 48 ore după prima operație. În secția reanimare septică a primit tratamentul, care se efectuează la peritonitele generalizate concomitent cu administrarea 40 ciprofloxacinei, tripsinei și metronidazolului. Enzimoantibioticoterapia a fost efectuată și intraoperator. După a doua intervenție a evoluat favorabil. La relaparatomiiile programate a fost menționată lipsa depunerilor de fibrină și abceselor intraabdominale, în jurul tuburilor nu s-au format canale de delimitare. Externată peste 22 zile. Plaga s-a cicatrizat per secundam, stoma funcționează.

45

MD 2664 G2 2005.01.31

5

(57) Revendicare:

- 5 Metodă de tratament a peritonitelor generalizate purulente, care include o intervenție chirurgicală la sfârșitul căreia se efectuează lavajul peritoneal, apoi, prin drenuri, peste fiecare 12 ore - cu un amestec de soluție fiziologică, care conține 50 µg/l de tripsină, 400 mg/l de ciprofloxacina și 500 mg/l de metronidazol, totodată, suplimentar se administrează și i/v ciprofloxacina în doză de 200...400 mg și metronidazol în doză de 500 mg, de două ori pe zi, iar cura de tratament constituie 7 zile.
- 10

(56) Referințe bibliografice:

1. Маломан Е.Н., Сырбу В.Т., Лупашку Б. К. Антибиотики, июнь, 1975, 20(7), с. 613

Şef Secție:

GUŞAN Ala

Examinator:

GROSU Petru

Redactor:

UNGUREANU Mihail

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2004 0206		
(22) Data depozit: 2004.09.03		
(51) ⁷ : A 61 B 17/00; A 61 K 38/43; A 61 P 31/04 Alți indici de clasificare: Titlul : Metodă de tratament a peritonitelor generalizate purulente (71) Solicitantul : LEPĂDATU Corneliu, MD; MALOMAN Eugen, MD; GHEORGIȚĂ Teodor, MD; SAINSUS Natalia, MD Termeni caracteristici : peritonită purulentă		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. (7))		
(MD, EA, SU) Int. Cl. ⁷ A 61 B 17/00; A 61 K 38/43; A 61 P 31/04 MD 1994-2004 EA 1995-2004 SU 1970-1991		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	1. Маломан Е.Н., Сырбу В.Т., Лупашку Б. К. Антибиотики, июнь, 1975, 20(7), с. 613	1
A	2. Савчук Б.Д. Гнойный перитонит, Москва, Медицина, 1979	1
A	3. SU 874035 1981.10.23	1
A	4. SU 1802712 1993.03.15	1
A	5. SU 1690701 1991.11.15	1
A	6. SU 1124942 1984.11.23	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 evidență 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		2004-11-04
Examinatorul		GROSU Petru