



MD 3645 G2 2008.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3645** (13) **G2**

(51) Int. Cl.: *A61K 31/155* (2006.01)
A61K 31/5575 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2008 0005 (22) Data depozit: 2008.01.10	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2008.07.31, BOPI nr. 7/2008
(71) Solicitanți: FRIPTU Valentin, MD; GHICAVÎI Victor, MD; CARDANIUC Corina, MD; TODIRAȘ Mihail, MD; GUȚU Lilian, MD; SURGUCI Mihail, MD; STRATU Ecaterina, MD (72) Inventatori: FRIPTU Valentin, MD; GHICAVÎI Victor, MD; CARDANIUC Corina, MD; TODIRAȘ Mihail, MD; GUȚU Lilian, MD; SURGUCI Mihail, MD; STRATU Ecaterina, MD (73) Titulari: FRIPTU Valentin, MD; GHICAVÎI Victor, MD; CARDANIUC Corina, MD; TODIRAȘ Mihail, MD; GUȚU Lilian, MD; SURGUCI Mihail, MD; STRATU Ecaterina, MD	

(54) Metodă de tratament al hemoragiilor uterine hipotonice postnatale

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, și anume la
obstetrică și poate fi utilizată pentru tratamentul
hemoragiilor uterine hipotonice postnatale.

Esența invenției constă în aceea că se adminis-
trează un preparat ce conține prostaglandine
Misoprostol 400 ?g *per rectum*, iar suplimentar se

2
5 administrează intra- sau paracervical o soluție ce
conține 0,02 g de bromură de S-etilizotiuroniu
dizolvată în soluție fiziologică.
Revendicări: 1

10

MD 3645 G2 2008.07.31

Descriere:

Invenția se referă la medicină, și anume la obstetrică și poate fi utilizată pentru tratamentul hemoragiilor uterine hipotonice postnatale.

5 Este cunoscută metoda de administrare a remediilor contractile ca metilergometrina sau oxitocina. Mecanismul de acțiune constă în creșterea capacității contractile uterine. Oxitocina se administrează intramietrial, intramuscular sau intravenos. Pentru administrare intravenoasă se dizolvă 20 UI de ocitocină în 1 l de soluție de NaCl de 0,9% și se perfuzează cu viteză de 60 picături pe minut [1].

Este cunoscută metoda de tratament al hemoragiilor uterine hipotonice postnatale cu soluție de ocitocină 3...5 UI administrată momentan intracervical (în colul uterin) [2].

10 Dezavantajele metodelor menționate constau în eficacitatea joasă de stopare a hemoragiilor hipotonice, la unele femei putând surveni starea de colaps, iar în caz de sensibilitate mărită la remediile menționate – dereglări hemodinamice persistente și refractare la tratament.

Este cunoscută metoda de administrare a prostaglandinelor (F2 α , E1, E2). Această metodă s-a dovedit a fi eficientă în stoparea hemoragiilor. Preparatul Misoprostol cu conținut de prostaglandine se administrează în doză de 600 μ g *per os* sau *per rectum* [3].

15 Dezavantajul metodei menționate constă în aceea că este puțin eficientă și este necesar de a administra doze mari, ceea ce produce un număr mai mare de reacții adverse. La doze mari apar efecte secundare, așa ca grețuri, diaree, senzație de slăbiciune. Durata de timp necesară pentru stoparea definitivă constituie 15...20 min.

20 Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unei metode de stopare a hemoragiilor hipotonice uterine într-un timp scurt și fără efecte adverse după administrarea preparatelor hemostatice și cu o reabilitare mai rapidă a lăuzelor.

25 Esența invenției constă în aceea că se administrează un preparat ce conține prostaglandine Misoprostol 400 μ g *per rectum*, iar suplimentar se administrează intra- sau paracervical o soluție ce conține 0,02 g de bromură de S-etilzotioroniu dizolvată în soluție fiziologică.

Rezultatul invenției constă în micșorarea timpului de stopare a hemoragiei hipotonice uterine, și anume timp de 5...10 min datorită sinergismului preparatelor administrate și lipsei complicațiilor posthemoragice și reacțiilor adverse după administrarea preparatelor hemostatice.

30 Hemoragiile postnatale (HP) sunt o complicație obstetricală frecventă, responsabilă de 10...45% din numărul total de decese materne. În Republica Moldova hemoragiile ocupă primul loc printre cauzele de mortalitate maternă.

Hemoragiile postnatale se asociază cu un număr înalt de complicații: pierderea fertilității în urma histerectomiei, contaminarea cu infecții după transfuzia componentilor sangvini, anemie cronică, consecințe ale șocului hemoragic: sindromul Sheehan, insuficiență renală cronică etc.

35 Incidența HP variază semnificativ în funcție de criteriile folosite pentru definire și este situată în limitele 3,9% și 18%.

Conform definiției clasice a OMS, hemoragia post-partum precoce este pierderea a 500 ml și mai mult de sânge din tractul genital în primele 24 ore după o naștere fiziologică și mai mult de 1000 ml după operația cezariană.

40 HP trebuie definită ca orice pierdere de sânge care provoacă semne și simptome de instabilitate hemodinamică sau poate cauza instabilitate hemodinamică, dacă nu este tratată.

O pierdere de sânge de 1000 ml și mai mult sau de orice volum care este asociată cu semne de șoc hemoragic trebuie considerată ca vădit patologică și necesită un volum total de măsuri de resuscitare, monitorizare și terapie.

45 Cele mai frecvente cauze ale hemoragiilor post-partum sunt traumatismele tractului genital, atonia uterină și coagulopatiile. Atonia uterină este responsabilă de circa 90% din hemoragiile post-partum.

Hemostaza postnatală depinde de contracția miometrială și coagularea sangvină. Contracția uterină comprimă arterele spiralate, musculatura cărora a fost înlocuită prin invazia secundară a trofoblastului și venele lojei placentare.

50 Stoparea rapidă a hemoragiei are o importanță practică extrem de mare, și constituie prima etapă în tratamentul hemoragiilor uterine postnatale. În literatură există multe informații referitor la utilizarea diverselor substanțe medicamentoase în tratamentul hemoragiilor uterine hipotonice postnatale, cum ar fi substanțele medicamentoase uterotonice, vasoconstrictoare, procoagulante, ce sunt considerate foarte răspândite în tratamentul acestei patologii.

55 În cazul hemoragiilor hipotonice trebuie să restabilim sau să creștem cât mai rapid capacitatea contractilă a miometrului.

MD 3645 G2 2008.07.31

4

Radicalul liber vasodilatator NO relaxează musculatura netedă miometrială și este un candidat puternic pentru cauza pierderii excesive sangvine. Rolurile potențiale ale NO în uterul uman includ: vasodilatare, inhibarea activității plachetare și supresia contractilității miometriale. Producția excesivă de NO de către uter poate duce la hemoragie. În aceste condiții, modificarea farmacologică a activității NO poate duce la aplicări terapeutice noi.

Compusul izotioureic Izoturon este un remediu antihipotensiv eficient în tratamentul diverselor stări patologice însoțite de hipotensiune arterială acută. Derivatul izotioureic Izoturon potențează semnificativ efectele vasoconstrictoare ale adrenomimeticele fenilefrina, angiotensinei și serotoninei. În același timp, izoturonul este un inhibitor al sintetazei oxidului nitric, element indispensabil pentru sinteza de NO din L-arginină. Izoturonul stimulează influxul ionilor de Ca^{2+} în interiorul celulei netede vasculare, factor absolut necesar în desfășurarea contracțiilor tonice și potențează efectele depolarizante ale clorurii de potasiu. Izoturonul reduce nivelul de cGMP, factor principal în vasodilatare. Izoturonul stimulează activitatea contractilă a uterului pe fond de blocare a structurilor colinergice, histaminergice, serotoninergice și adrenergice.

Avantajul acestei metode este că propune un model de posologie comod și acceptat de către pacienți, fiind adecvat în obținerea rezultatelor terapeutice stabile.

Preparatul Izoturon potențează semnificativ efectele vasoconstrictoare uterine.

Izoturonul este un inhibitor al sintetazei oxidului nitric, care este cauza pierderii excesive sangvine la pacienții cu hemoragie uterină.

Izoturonul stimulează activitatea contractilă a uterului.

Administrarea locală paracervicală, datorită absorbției sistemice reduse, determină efecte adverse minime posibile.

S-a administrat la 9 femei cu hemoragie hipotonică după naștere.

Gradul de tolerabilitate locală și generală a fost în toate cazurile cel optim.

Rezultatele obținute constau în aceea că la 8 (88,8%) din cele 9 pacienți cu hemoragii uterine hipotonice postnatale a fost obținută stoparea completă a hemoragiei. Hemostaza a fost obținută în medie în decurs de 5...10 minute de la administrarea paracervicală a soluției de Izoturon. Numai la 1 (11,1%) pacientă s-a raportat lipsa efectului tratamentului aplicat, cu persistența hemoragiei uterine și histerectomie consecutivă.

În ceea ce privește tolerabilitatea locală și acceptabilitatea, din cele 8 cazuri tratate, rezultatul a fost optim în totalitatea cazurilor admise în studiu.

Exemple de realizare a invenției

În perioada 2004 (noiembrie) – 2007 (septembrie), 9 pacienți cu hemoragii uterine postnatale hipotonice au fost tratați cu un preparat cu conținut de prostaglandine Misoprostol 400 μ g *per rectum* și suplimentar s-a administrat intra- sau paracervical o soluție ce conținea 0,02 g de bromură de S-etilizoturiouoniu dizolvată în soluție fiziologică.

Vârsta medie a pacienților a fost de 35,1 ani, cuprinsă între 24 și 43 de ani. Toate paciențele au prezentat hemoragii uterine hipotonice postnatale, care au fost considerate simptom dominant. Efectul de hemostază în cazul hemoragiilor hipotonice uterine se datorează efectului sinergic al preparatelor cu conținut de prostaglandine și soluție de 1% de Izoturon.

Evaluarea după procedură a fost bazată pe urmărirea clinică. Fiecare femeie a fost supravegheată în timpul tratamentului și în decursul a 24 ore ulterior administrării preparatului.

Medicii obstetricieni au relatat modificările simptomatologiei – a gradului și evoluției hemoragiei. Răspunsurile au fost gradate, urmând o scară arbitrară de la 1 la 4. Gradul 1 al hemoragiei – a corespuns rezoluției complete a hemoragiei, iar gradele 2, 3 și 4 ameliorării marcate a hemoragiei, lipsei efectului și agravării sângerărilor, respectiv.

MD 3645 G2 2008.07.31

5

(57) Revendicări:

- 5 Metodă de tratament al hemoragiilor uterine hipotonice postnatale, care constă în aceea că se administrează un preparat cu conținut de prostaglandine Misoprostol 400 μ g *per rectum*, iar suplimentar se administrează intra- sau paracervical o soluție ce conține 0,02 g de bromură de S-etilizotiuroniu dizolvată în soluție fiziologică.

10

(56) Referințe bibliografice:

1. Paladi G. Obstetrica. Chișinău, 1993, p. 360-364
2. Бакшеев Н. Маточные кровотечения в акушерстве. Здоровь'я, Киев, 1975, с. 223-225
3. Friptu V., Cernetchi O., Hodorogea S. Hemoragiile obstetricale. Chișinău, 2006, p. 30-47

Director adjunct Departament:

GUȘAN Ala

Examinator:

GROSU Petru

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2008 0005		
(22) Data depozit: 2008.01.10		
(51) : Int.Cl: A61K 31/155 (2006.01) A61K 31/5575 (2006.01) A61P 7/04 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01) Alți indici de clasificare: Titlul : Metodă de tratament al hemoragiilor uterine hipotonice postnatale (71) Solicitantul : FRIPTU Valentin, MD; GHICAVII Victor, MD; CARDANIUC Corina, MD; TODIRAȘ Mihail, MD; GUȚU Lilian, MD; SURGUCI Mihail, MD; STRATU Ecaterina, MD Termeni caracteristici : hemoragie uterină		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.		
(MD, EA, SU, inclusiv și colecția „nepublică”) MD 1994-2008 EA 1995-2008 SU 1970-1991		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	1. Paladi G. Obstetrica. Chișinău, 1993, p. 360-364	1
A	2. Бакшеев Н. Маточные кровотечения в акушерстве. Здоровь'я, Киев, 1975, p. 223-225	1
A	3. Friptu V., Cernetchi O., Hodorogea S. Hemoragiile obstetricale. Chișinău, 2006, p. 30-47	1
A	4. MD 2323 G2 2003.12.31	1
A	5. SU 133554A1 00.00.1960	1
A	6. SU 187223A1 00.00.1966	1
A	7. SU 248895A1 00.00.1969	1
A	8. SU 908344A1 28.02.1982	1
A	9. SU 1616673A1 30.12.1990	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		2008-05-13
Examinatorul		GROSU Petru