MD 3645 F1 2008.07.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3645** (13) **F1**

(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

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării

(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; TODIRAŞ Mihail, MD; GUȚU Lilian, MD; SURGUCI Mihail, MD; STRATU Ecaterina, MD

(72) Inventatori: FRIPTU Valentin, MD; GHICAVÎI Victor, MD; CARDANIUC Corina, MD; TODIRAŞ Mihail, MD; GUȚU Lilian, MD; SURGUCI Mihail, MD; STRATU Ecaterina, MD

(73) Titulari: FRIPTU Valentin, MD; GHICAVÎI Victor, MD; CARDANIUC Corina, MD; TODIRAŞ 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, şi anume la obstetrică şi poate fi utilizată pentru tratamentul hemoragiilor uterine hipotonice postnatale.

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

2

administrează intra- sau paracervical o soluție ce conține 0,02 g de bromură de S-etilizotiouroniu dizolvată în soluție fiziologică.

Revendicări: 1

MD 3645 F1 2008.07.31

Descriere:

Invenţia se referă la medicină, şi anume la obstetrică şi poate fi utilizată pentru tratamentul hemoragilor uterine hipotonice postnatale.

Este cunoscută metoda de administrare a remediilor contractile ca metilergometrina sau oxitocina. Mecanismul de acţiune constă în creşterea capacităţii contractile uterine. Oxitocina se administrează intramiometrial, intramuscular sau intravenos. Pentru administrare intravenoasă se dizolvă 20 UI de ocitocină în 1 l de soluţie de NaCl de 0,9% şi se perfuzează cu viteza de 60 picături pe minut [1].

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

Dezavantajele metodelor menţionate constau în eficacitatea joasă de stopare a hemoragiilor hipotonice, la unele femei putand surveni starea de colaps, iar in caz de sensibilitate mărită la remediile menţionate – dereglări hemodinamice persistente şi refractare la tratament.

Este cunoscută metoda de administrare a prostaglandinelor (F2α, E1, E2). Această metodă s-a dovedit a fi eficientă în stoparea hemoragiilor. Preparatul Misoprostol cu conţinut de prostaglandine se administrează în doză de 600 ?g *per os* sau *per rectum* [3].

Dezavantajul metodei menţionate constă în aceea că este puţin eficientă şi este necesar de a administra doze mari, ceea ce produce un număr mai mare de reacţii adverse. La doze mari apar efecte secundare, aşa ca greţuri, diaree, senzaţie de slăbiciune. Durata de timp necesară pentru stoparea definitivă constituie 15…20 min.

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

Esenţa invenţiei constă în aceea că se administrează un preparat ce conţine prostaglandine Misoprostol 400 ?g *per rectum*, iar suplimentar se administrează intra- sau paracervical o soluţie ce conţine 0,02 g de bromură de S-etilizotiouroniu dizolvată în soluţie fiziologică.

Rezultatul invenţiei constă în micşorarea timpului de stopare a hemoragiei hipotonice uterine, şi anume timp de 5…10 min datorită sinergismului preparatelor administrate şi lipsei complicaţiilor posthemoragice şi reacţiilor adverse după administrarea preparatelor hemostatice.

Hemoragiile postnatale (HP) sunt o complicaţie 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 complicaţii: pierderea fertilităţii în urma histerectomiei, contaminarea cu infecţii după transfuzia componenţilor sangvini, anemie cronică, consecinţe ale şocului hemoragic: sindromul Sheehan, insuficienţă renală cronică etc.

Incidenţa HP variază semnificativ în funcţie de criteriile folosite pentru definire şi este situată în limitele 3,9% şi 18%.

Conform definiţiei clasice a OMS, hemoragia post-*partum* precoce este pierderea a 500 ml şi mai mult de sânge din tractul genital în primele 24 ore după o naştere fiziologică şi mai mult de 1000 ml după operaţia cezariană.

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

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

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

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

Stoparea rapidă a hemoragiei are o importanţă practică extrem de mare, şi constituie prima etapă în tratamentul hemoragiilor uterine postnatale. În literatură există multe informaţii referitor la utilizarea diverselor substanţe medicamentoase în tratamentul hemoragiilor uterine hipotonice postnatale, cum ar fi substanţele medicamentoase uterotonice, vasoconstrictoare, procoagulante, ce sunt considerate foarte răspândite în tratamentul acestei patologii.

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

Radicalul liber vasodilatator NO relaxează musculatura netedă miometrială şi este un candidat puternic pentru cauza pierderii excesive sangvine. Rolurile potenţiale ale NO în uterul uman includ: vasodilatare, inhibarea activităţii plachetare şi supresia contractilităţii miometriale. Producţia excesivă

de NO de către uter poate duce la hemoragie. În aceste condiţii, modificarea farmacologică a activităţii NO poate duce la aplicări terapeutice noi.

Compusul izotioureic Izoturon este un remediu antihipotensiv eficient în tratamentul diverselor stări patologice însoţite de hipotensiune arterială acută. Derivatul izotioureic Izoturon potenţează semnificativ efectele vasoconstrictoare ale adrenomimeticului fenilefrina, angiotensinei şi serotoninei. În acelaşi 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^+ in interiorul celulei netede vasculare, factor absolut necesar în desfăşurarea contracţiilor tonice şi potenţează efectele depolarizante ale clorurii de potasiu. Izoturonul reduce nivelul de cGMP, factor principal in vasodilatare. Izoturonul stimulează activitatea contractilă a uterului pe fond de blocare a structurilor colinergice, histaminergice, serotoninergice şi adrenergice.

Avantajul acestei metode este că propune un model de posologie comod şi acceptat de către paciente, fiind adecvat în obţinerea rezultatelor terapeutice stabile.

Preparatul Izoturon potenţează semnificativ efectele vasoconstrictoare uterine.

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

Izoturonul stimulează activitatea contractilă a uterului.

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

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

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

Rezultatele obţinute constau în aceea că la 8 (88,8%) din cele 9 paciente cu hemoragii uterine hipotonice postnatale a fost obţinută stoparea completă a hemoragiei. Hemostaza a fost obţinută în medie în decurs de 5…10 minute de la administrarea paracervicală a soluţiei de Izoturon. Numai la 1 (11,1%) pacientă s-a raportat lipsa efectului tratamentului aplicat, cu persistenţa hemoragiei uterine şi histerectomie consecutivă.

În ceea ce priveşte tolerabilitatea locală şi acceptabilitatea, din cele 8 cazuri tratate, rezultatul a fost optim in totalitatea cazurilor admise in studiu.

Exemple de realizare a invenţiei

In perioada 2004 (noiembrie) – 2007 (septembrie), 9 paciente cu hemoragii uterine postnatale hipotonice au fost tratate cu un preparat cu conţinut de prostaglandine Misoprostol 400 ?g *per rectum* şi suplimentar s-a administrat intra- sau paracervical o soluţie ce conţine a 0,02 g de bromură de S-etilizotiouroniu dizolvată în soluţie fiziologică.

Vârsta medie a pacientelor a fost de 35,1 ani, cuprinsă între 24 şi 43 de ani. Toate pacientele au prezentat hemoragii uterine hipotonice postnatale, care au fost considerate simptom dominant. Efectul de hemostază în cazul hemoragiilor hipotonice uterine se datorează efectului sinergetic al preparatelor cu conţinut de prostaglandine şi soluţie de 1% de Izoturon.

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

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

(57) Revendicări:

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

(56) Referințe bibliografice:

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

Director adjunct Departament: GUŞAN Ala

Examinator: GROSU Petru

Redactor: CANȚER Svetlana