



MD 2323 G2 2003.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 2323 (13) G2
(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/00, 31/155;
A 61 P 15/04

(12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2003 0151 (22) Data depozit: 2003.06.23</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2003.12.31, BOPI nr. 12/2003</p>
<p>(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD</p> <p>(72) Inventatori: FRIPTU Valentin, MD; GHICAVÎI Victor, MD; SOFRONI Dumitru, MD; DIUG Eugen, MD; CARDANIUC Corina, MD; TODIRAȘ Mihail, MD; GUȚU Lilian, MD; STRATU Ecaterina, MD; NACU Ludmila, MD; BALȚATU Ovidiu, RO</p> <p>(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD</p> <p>(74) Reprezentant: VOZIANU Maria, MD</p>	

(54) Utilizarea bromurii de S-etilizotiuroniu (izoturon) în calitate de preparat
uterotonic pentru tratamentul hemoragiilor uterine în cazul miomului
uterin

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la ginecologie.
Esența invenției constă în utilizarea bromurii de S-etilizotiuroniu (izoturon) în calitate de preparat uterotonic pentru tratamentul hemoragiilor uterine în cazul miomului uterin.

2
Rezultatul invenției constă în aceea că la utilizarea locală a acestui preparat medicamentos în cca 87% cazuri se obține o hemostază completă într-un termen redus și fără efecte adverse.
Revendicări: 1

10

MD 2323 G2 2003.12.31

MD 2323 G2 2003.12.31

3

Descriere:

Invenția se referă la medicină și anume la ginecologie, în special la metode de tratament al hemoragiilor uterine la pacientele cu miom uterin prin aplicarea intravaginal a supozitoarelor cu izoturon.

5 Fibromiomul uterin impresionează prin frecvența mare a îmbolnăvirilor, posibilitățile limitate ale tratamentului conservativ și printr-o chirurgie efectuată de multe ori abuziv și inutil, cu mutilarea multor femei.

10 Frecvența miomului uterin la femeile de vârstă fertilă, inclusiv în Republica Moldova, variază între 10 și 27%, astfel circa 70% din totalitatea histerectomiilor sunt efectuate pentru un miom uterin complicat.

15 Sângerările uterine reprezintă simptomul cel mai frecvent întâlnit la femeile cu fibromiom uterin, în continuare (FMU). Acestea se prezintă foarte variat clinic. Ele sunt caracterizate ca fiind paradoxale și fanteziste; paradoxale pentru că două femei cu FMU nu au același fel de hemoragie, iar fanteziste pentru că pot să apară inopinat, fiind precedate și urmate de cicluri normale sau se instalează insidios (mai frecvent) și se agravează progresiv, de la un ciclu la altul.

20 Menoragia reprezintă cea mai obișnuită și caracteristică formă de sângerare la femeile cu fibromiom. Metroragiile sunt mult mai rare, întâlnindu-se în 13% din cazuri. Menometroragiile sunt sângerări care continuă o menstruație abundentă până la menstruația următoare. Se întâlnesc cu o frecvență de aproximativ 22% din cazuri. Aceste perturbări sunt destul de frecvente, constituind o problemă destul de actuală în practica ginecologică și pot afecta capacitatea de muncă a femeii, cauzând stări anemice. În cadrul indicațiilor pentru tratament chirurgical, hemoragia uterină patologică este factorul dominant și figurează ca indicație pentru intervenție chirurgicală în 61% din cazuri.

25 Caracterul hemoragiei este determinat de intensitatea și durata acesteia. Uneori, hemoragia este foarte slabă și durează săptămâni sau chiar luni, iar alteori este foarte abundentă și determină rapid dezvoltarea unei anemii. În funcție de cele expuse, hemoragia poate fi caracterizată drept slabă, medie și gravă. Tratamentul acestor hemoragii creează dificultăți considerabile pentru medicul curant, ceea ce solicită căutarea de metode noi de examinare și o atitudine terapeutică mai eficientă. Atitudinea corectă față de hemoragiile uterine trebuie privită nu numai din punct de vedere medical,

30 ci și ca factor care include posibilități de economie în domeniul Ocrotirii Sănătății. Stoparea rapidă a hemoragiei are o importanță practică extrem de mare și constituie prima etapă în tratamentul hemoragiilor uterine. În literatură există multe informații referitor la utilizarea diverselor substanțe medicamentoase în tratamentul hemoragiilor uterine, cum ar fi substanțele medicamentoase uterotonice, vasoconstrictoare, procoagulante, ce sunt considerate foarte răspândite în tratamentul acestei patologii.

35 În practica ginecologică sunt cunoscute mai multe metode de tratament al hemoragiilor uterine. Este cunoscută metoda de aplicare intrauterină a buretelui hemostatic. Buretele hemostatic favorizează crearea unei pelicule trombozante pe suprafața sângerândă, iar destinderea cavității uterine prin intermediul corpului străin (tampon) determină creșterea tonusului uterin cu contracția acestuia. Hemostaza este obținută rapid, însă metoda necesită dilatarea canalului cervical, iar pacientele acuză frecvent contracții uterine dureroase după aplicarea tamponului. Unele prezintă grețuri și vărsături după aplicarea buretelui hemostatic [1].

40 O altă metodă ar fi medicația hemostatică ce utilizează preparatele uterotonice cu acțiune musculară și vasculară, de tipul ergometrinei *per os* câte 0,2 mg de 2...3 ori pe zi sau intramuscular/intravenos câte 0,5...1 ml soluție de 0,02%, ocitocinei sau pituitrinei câte 1 ml de 1...2 ori pe zi intramuscular [2, 4].

45 Mai este cunoscută o metodă de tratament cu acid epsilon - aminocaproic (EAC). Această metodă s-a dovedit a fi eficientă în oprirea sângerării. Acidul aminocaproic acționează prin blocarea competitivă a activatorului plasminogenului, unindu-se reversibil cu activatorul. Acidul aminocaproic se administrează intravenos în perfuzie, 100 ml de soluție de 5% dizolvată în ser fiziologic (NaCl 0,9%), la interval de 4 ore. Este posibilă și administrarea *per os*, în doză de 0,1 g/kg corp la interval de 4 ore. La doze mari apar efecte secundare ca grețuri, diaree, senzație de slăbiciuni, hipotensiune arterială. La întreruperea tratamentului există pericolul apariției unor noi și abundente hemoragii, tratamentul este de lungă durată, costisitor și necesită controlul permanent al medicului. Totodată unii autori afirmă că, indiferent de starea endometrului, hemostaza în hemoragiile uterine poate fi obținută în timp de 2...4 zile, utilizând acetilcolină câte 20 mg timp de 10...15 zile [2, 3].

55 Dezavantajul acestor metode constă în efectul hemostatic, însă trecător prin creșterea tonusului muscular și comprimarea vaselor și mai puțin vasoconstrictor. La doze mari pot determina necroze ale tumorii și fenomene de ischemie la membre.

MD 2323 G2 2003.12.31

4

Mai aproape de metoda propusă de noi ar fi utilizarea pentru tratamentul hemoragiilor uterine a tampoanelor îmbibate cu sol. de 1% adrenalină și plasate în fornixul vaginal pentru aproximativ 8 ore. Autorul raportează că hemostaza s-a instalat în 80...85% din cazuri, menționând că la pacientele cu hiperplazie endometrială glandulo-chistică pronunțată această metodă nu are rezultate bune.

5 Mecanismul de acțiune este lămurit prin tonifierea sistemului nervos vegetativ [4].
Problema pe care o rezolvă invenția constă în utilizarea compusului izotioureic (izoturon) în supozitoare la pacientele purtătoare de miom uterin. Ea nu necesită o tehnică complicată și este ușor accesibilă în practica ginecologică.

10 Esența invenției constă în utilizarea bromurii de S-etilzotiouroniu (izoturon) în calitate de preparat uterotonic pentru tratamentul hemoragiilor uterine în cazul miomului uterin.

Izoturonul se administrează în formă de supozitor 1 dată pe zi timp de 3...5 zile.

15 Radicalul liber vasodilatator NO relaxează musculatura netedă miometrială și înlătură cauza pierderii excesive sanguine la pacientele cu menoragie. Rolurile potențiale ale NO în uterul uman includ: vasodilatarea, 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 patologii însoțite de hipotensiune arterială acută.

20 Derivatul izotioureic (izoturon) potențează semnificativ efectele vasoconstrictoare ale adrenomimeticului fenilefrina, angiotensinei și serotonininei. 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.

25 Avantajul invenției este că se propune un model de posologie comod și acceptat de către pacienți, care duce la obținerea rezultatelor terapeutice stabile.

Preparatul (izoturon) potențează semnificativ efectele vasoconstrictoare uterine.

30 Izoturonul este un inhibitor al sintetazei oxidului nitric - un candidat puternic pentru cauza pierderii excesive sanguine la pacientele cu hemoragie uterină.

Izoturonul stimulează activitatea contractilă a uterului.

Adminstrarea intravaginală trebuie să fie cea preferată, datorită absorbției sistematice reduse, ceea ce determină efecte adverse minime posibile.

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

35 Rezultatul obținut constă în aceea că la toate pacientele intensitatea sângerărilor a diminuat progresiv. Stoparea completă a hemoragiei a fost obținută la 13 (86,7%) pacienți. Hemostaza a fost obținută în medie în decurs de 48...60 de ore de la începutul tratamentului cu izoturon în supozitoare vaginale, numai 2 (13,3%) pacienți au raportat lipsa efectului tratamentului aplicat, cu persistența hemoragiei uterine. Majoritatea pacienților au raportat cicluri menstruale cu durată și interval normal în decursul a trei luni.

40 În ceea ce privește tolerabilitatea locală și acceptabilitatea, din cele 15 cazuri tratate, rezultatul a fost optim în toate cazurile admise în studiu.

Exemplu de realizare a invenției

45 În perioada 2002 (noiembrie) - 2003 (ianuarie-martie), 15 pacienți cu miom uterin complicat cu hemoragii au fost tratați cu izoturon în supozitoare vaginale în scopul stopării sângerărilor. Vârsta medie a pacienților a fost de 42,1 ani și cuprinsă între 35 și 49 de ani. Toate pacientele au prezentat hemoragii uterine, care au fost considerate simptom dominant al fibromiomului uterin.

Evaluarea după procedură a fost bazată pe urmărirea clinică. Fiecare femeie a fost supravegheată în timpul tratamentului și în decursul a trei luni după încetarea acestuia.

50 Pacienții au fost rugați să relateze despre modificările simptomatologice ale gradului și evoluției hemoragiei. Răspunsurile au fost gradate, urmând o scară arbitrară de la 1 la 4. Gradul 1 a corespuns rezoluției complete a hemoragiei, iar gradul 2, 3 și 4 - ameliorării marcate a hemoragiei, lipsei efectului și agravării sângerărilor, respectiv.

55

MD 2323 G2 2003.12.31

5

(57) Revendicare:

5 Utilizarea bromurii de S-etilizotiuroniu (izoturon) în calitate de preparat uterotonic pentru tratamentul hemoragiilor uterine în cazul miomului uterin.

10

(56) Referințe bibliografice:

1. Зайцев Н.А. Дисфункциональные маточные кровотечения. Здоровья, Киев, 1972
2. Добротина А.Ф. Диагностика и лечение дисфункциональных маточных кровотечений. Медицина, 1978
3. Surcel V.I. Fibromiomul uterin. Editura Dacia, Cluj, 1998
4. Чапов П. Дисфункциональные маточные кровотечения. Медицина и физкультура, 1971

Șef Secție: EGOROVA Tamara

Examinator: GROSU Petru

Redactor: CANȚER Svetlana