



MD 2733 G2 2005.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 2733⁽¹³⁾ G2
(51) Int. Cl.⁷: A 61 B 17/42;
A 61 K 38/17

(12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2004 0265 (22) Data depozit: 2004.11.10</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2005.04.30, BOPI nr. 4/2005</p>
<p>(71) Solicitanți: FRIPTU Valentin, MD; STAVINSKAIA Ludmila, MD (72) Inventatori: FRIPTU Valentin, MD; STAVINSKAIA Ludmila, MD (73) Titulari: FRIPTU Valentin, MD; STAVINSKAIA Ludmila, MD</p>	

(54) Metodă de tratament al dereglărilor ciclului menstrual asociate cu hepatite virale cronice

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la ob-
stetrică, ginecologie și poate fi utilizată pentru
tratamentul pacienților cu dereglări ale ciclului
menstrual și, în special, la dereglarea ritmului
menstrual, în caz de amenoree sau sindrom hipomenstrual, meno- sau metroragii asociate cu hepatite virale cronice.

10
Esența invenției constă în aceea că pe parcursul
curei de tratament de 3 luni se administrează zilnic

2
câte 2 mg de estradiol hemihidrat și preparate
hepatoprotectoare și, în afară de aceasta, în zilele
5 11...14 ale fiecărui ciclu menstrual se administrează
câte 10 mg de didrogesteron, iar în zilele 14...28,
respectiv, câte 20 mg de didrogesteron.

Revendicări: 1

MD 2733 G2 2005.04.30

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la obstetrică, ginecologie și poate fi utilizată pentru tratamentul pacientelor cu dereglări ale ciclului menstrual și, în special, la dereglarea ritmului menstrual, în caz de amenoree sau sindrom hipomenstrual, meno- sau metroragii, care sunt asociate cu hepatite virale cronice.

Este cunoscută metoda de tratament al pacientelor cu dereglări ale ciclului menstrual asociate cu hepatite virale cronice, care constă în administrarea preparatelor hepatoprotectoare timp îndelungat, care duce la ameliorarea stării ficatului și la restabilirea funcției menstruale [1].

Dezavantajele metodei cunoscute constau în aceea că la pacientele cu hepatite asociate nu se produce restabilirea funcției ficatului și a ovarelor, prin urmare restabilirea ciclului menstrual regulat și totodată sunt provocate dereglări uterine, ca hiperplazii ale endometriului, care servesc drept o stare precanceroasă.

Problema pe care o rezolvă invenția este elaborarea unei metode eficiente de tratament al dereglărilor ciclului menstrual la pacientele cu hepatite virale cronice concomitente, care nu duce la agravarea stării hepatice și, totodată, duce la ameliorarea stării funcționale ovariene.

Esența invenției constă în aceea că pe parcursul curei de tratament de 3 luni se administrează zilnic câte 2 mg de estradiol hemihidrat și preparate hepatoprotectoare și, în afară de aceasta, în zilele 11...14 ale fiecărui ciclu menstrual se administrează câte 10 mg de didrogesteron, iar în zilele 14...28, respectiv, câte 20 mg de didrogesteron.

Rezultatul invenției constă în aceea că se efectuează un tratament eficient al dereglărilor ciclului menstrual fără agravarea stării funcționale a ficatului.

Organul, care este afectat în caz de hepatite, este ficatul. Acesta este unul din organele principale, care răspunde de reglarea proceselor metabolice în funcție de semnalele neuroreflectorii și umorale, homeostazei hormonale. El este organul, unde are loc metabolismul lipidic și sinteza albuminelor, iar substanțele în urma metabolismului lipidic sunt utilizate pentru sinteza hormonilor steroizi. Metabolismul estrogenilor în ficat constă din următoarele procese biochimice: inactivarea estrogenilor prin interconversia cu ajutorul enzimelor ficatului, glucoconjunția estrogenilor cu acidul sulfuric și glucuronic și reactivarea estradiolului și conversia mecanică a estronului în estradiol prin rehidrogenare. Hormonii steroizi circulă în sânge îndeosebi sub formă de complecși și anume cu albuminele și (14...50%) globulina plasmatică cu hormonii sexuali (45...85%) și numai 2...3% din cantitatea totală constituie fracția activă, care se găsește în plasmă sub formă liberă. Proteinele legate cu hormonii steroizi execută următoarele funcții: îi protejează de o distrugere precoce și reglează concentrația hormonilor steroizi legați.

În legătură cu funcția dată a ficatului, la dereglările lui funcționale se referă dereglările hormonale sub formă de dereglări ale ciclului menstrual și în special dereglarea ritmului menstrual, amenoreea sau sindromul hipomenstrual, meno- sau metroragiile. Problema de corecție optimă a dereglărilor funcției menstruale la femeii cu hepatite virale cronice la moment este dificilă. Preparatelor hormonale combinate, care sunt utilizate la moment pentru corecția ciclului menstrual, și anume preparatelor combinate pentru contracepția orală sau gestagenele sintetice, derivații testosteronului sau 19-nortestosteronul provoacă efecte adverse asupra funcției ficatului, dereglarea metabolismului lipidic și sistemului de coagulare a sângelui, deci provoacă agravarea stării pacientelor.

În urma studiului s-au analizat rezultatele tratamentului a 80 de paciente cu hepatite cronice, cu vârsta de 18...40 de ani, având dereglări ale ciclului menstrual în anamneză și fără dereglări organice ale organelor bazinului mic și patologii endocrine concomitente. Diagnosticul de hepatită virală cronică a fost stabilit în urma examenului serologic. Pacientele din grupul de studiu la momentul examinării primeau tratamentul de bază al hepatitelor virale (dezintoxicare, vitaminoterapie, imunomodulatoare, etc.). Ele au fost împărțite în trei grupe: primul grup primeau tratament cu hepatoprotectoare, din grupul 2 și 3 primeau hormonoterapie de corecție cu Diufaston ce conține didrogesteron sau concomitent cu Femoston, care conține estradiol hemihidrat și didrogesteron pe fond de terapie hepatoprotectoare. Selectarea preparatului hormonal depindea de forma clinică a dereglărilor ciclului menstrual, datele investigațiilor profilului hormonal și rezultatele USG organelor bazinului mic. Analiza comparativă s-a efectuat peste 3 luni de la începutul tratamentului. Indicii, care au fost folosiți pentru aprecierea rezultatului terapiei efectuate, au fost tabloul clinic, indicii biochimici ai sângelui, care indică despre funcția ficatului, gradul de restabilire a funcției menstruale, rezultatele determinării temperaturii bazale, conținutul E₂ și progesteronului în serul sangvin.

În tab. 1 sunt repartizate pacientele după tipul și forma de gravitate a hepatitei virale cronice.

MD 2733 G2 2005.04.30

4

Tabelul 1

Tipul hepatitei cronice	Forma minimal activă	Forma moderat activă	Forma sever activă	Total
Tip B	10	5	9	24 (30,00%)
Tip B+C	8	5	1	14 (17,50%)
Tip B+D	5	10	10	25 (31,25%)
Tip C	5	11	1	17 (21,25%)
Total	28 (35,00%)	31 (38,75%)	21 (26,25%)	80 (100%)

5 Din lotul total 78,85% se determină cu predominarea hepatitei de tipul B, iar cu evoluție gravă predomină la tipul combinat de hepatită și anume B+D.

În tab. 2 sunt repartizate formele de dereglare clinică a ciclului menstrual pentru lotul dat de paciente în funcție de forma clinică a hepatitei virale cronice.

Tabelul 2

Tipul hepatitei cronice	Ciclu menstrual regulat	Dereglări ale ciclului menstrual		
		Amenoree	Sindrom hipomenstrual	Sindrom hipermenstrual
Tip B n=24	3 (12,50%)	14 (58,30%)	7 (29,16%)	-
Tip C n=17	2 (11,76%)	9 (52,94%)	6 (35,30%)	-
Tip B+C n=14	1 (7,14%)	8 (57,14%)	4 (28,58%)	1 (7,14%)
Tip B+D n=25	-	23 (92,00%)	-	2 (8,00%)
Total n=80	6 (7,50%)	54 (67,50%)	17 (22,60%)	3 (2,40%)

10 n - numărul de paciente.

15 Au fost determinați indicii biochimici ai probelor hepatice în funcție de tipul și gravitatea hepatitei virale cronice până la efectuarea tratamentului. S-a determinat că în caz de hepatită B nivelul bilirubinei este mărit de 3 ori în comparație cu grupa de control, iar la hepatite asociate mai mult de 10 ori, nivelul transaminazelor de la 10...40 ori îndeosebi la hepatitele asociate de B+D. Nivelul fosfatazei alcaline, protrombinei, proteinei generale și fracției albuminice este micșorat. Nivelul globulinelor este mărit datorită fracției alfa 1, beta și gama, totodată se înregistrează și micșorarea nivelului colesterolului. 20 Datele constatate indică dereglarea funcțiilor ficatului. Se determină dereglări majore ale funcțiilor lipidice și globulin-secretorie ale ficatului, care contribuie direct la sinteza hormonilor steroizi și progesteronului, totodată și la transportul lor spre organele țintă.

În tab. 3 sunt prezentate datele examinării ultrasonografice a uterului la pacientele cu hepatite cronice până la tratament.

Tabelul 3

Tipul hepatitei cronice	Grupa de control	Hepatită tip B		Hepatită tip B+D		Hepatită tip B+C	Hepatită tip C
	Norma	Gravitate minimă și medie	Gravitate gravă	Gravitate minimă și medie	Gravitate gravă	Gravitate minimă și medie	Gravitate minimă și medie
Indicii	n = 15	n = 15	n = 15	n = 9	n = 15	n = 10	n = 13
Lungimea (mm)	72±12,0	76±12,0	74±11,0	70±12,0	72±12,0	72±13,0	71±12,0
Lățimea (mm)	23±10,0	21±10,0	22±10,0	23±13,0	22±10,0	22±10,0	23±12,0
Grosimea (mm)	35±21,0	33±15,0	35±11,0	34±10,0	33±10,0	34±10,0	33±11,0
Ecostructura	omogenă	omogenă	omogenă	omogenă	omogenă	omogenă	omogenă
Ecogenitate	neschimbată	neschimbată	ne-schimbată	ne-schimbată	ne-schimbată	ne-schimbată	ne-schimbată
Grosimea endometriului (mm)	10,0±0,9	4,0±0,9 ***	4,2±0,5 ***	3,0±1,1 ***	3,2±1,1 ***	3,2±0,8 ***	3,0±0,8 ***

MD 2733 G2 2005.04.30

5

n - numărul de pacienți;

*P< 0,05, **P< 0,01, ***P< 0,001 – spre deosebire de grupul de control.

5 După examinarea ultrasonografică s-a determinat micșorarea grosimii endometriului, care au fost determinată la a 13-a zi a ciclului menstrual până la $4,0\pm 0,9$ mm în cazul hepatitei B, $3,0\pm 1,1$ mm în cazul hepatitei C și $3,2\pm 0,8$ mm în cazul hepatitei asociate. La examinarea repetată a țesutului ovarian s-au depistat prezența a multipli foliculi de diametrul 3...4 mm, lipsa foliculului dominant și corpului galben, ceea ce indică la schimbări anovulatorii ale țesutului ovarian la majoritatea pacientelor cu hepatită virală cronică. Datele examinării ultrasonografice au fost examinate în raport cu nivelul gonadotropinei și hormonii ovarieni, unde nu s-au determinat mari schimbări, însă la majoritatea lor s-a determinat nivelul mărit de prolactină.

10 A fost examinat și nivelul hormonilor ovarieni, unde a fost determinată micșorarea nivelului progesteronului de 10...12 ori la pacientele examinate. Datele obținute demonstrează nu numai dereglarea pronunțată a funcțiilor ficatului, care este caracteristică pentru patologia dată, dar și acțiunea asupra ovarelor, care schimbă sinteza în normă a hormonilor ovarieni și duce la dereglarea ciclului menstrual la pacientele cu hepatită virală cronică.

15 La efectuarea tratamentului cu preparate hepatoprotectoare se relevă faptul că după 3 luni de tratament are loc îmbunătățirea probelor hepatice. La examinarea ovarelor după 3 luni de tratament s-a determinat că s-a micșorat frecvența hemoragiilor aciclice și ciclu regulat s-a determinat la 32% cu hepatită B, 25% cu hepatită C și 22% cu hepatite asociate. Însă datele ultrasonografice erau fără dinamică pozitivă, și anume s-a determinat grosimea mică a endometriului. În ovare nu s-a determinat prezența foliculului dominant la toate pacientele. Datele au fost comparate cu nivelul hormonilor în serul sangvin. În prima fază a ciclului menstrual s-a determinat o mărire neînsemnată a nivelului estradiolului, în faza a II-a a ciclului menstrual la fel este mărit nivelul estradiolului. După a treia lună de tratament nivelul progesteronului a rămas micșorat. În caz de hepatită B are loc o normalizare relativă a funcțiilor ficatului, iar în caz de hepatită C sau hepatite asociate nu are loc restabilirea funcțiilor ficatului și a ciclului menstrual după tratamentul cu hepatoprotectoare.

20 Pacientele din grupul doi, la care predomină dereglări ale ciclului menstrual de tipul oligomenoree cu opsomenoree la 12 paciente, hipomenoree sau cu ciclu regulat, dar cu insuficiența fazei luteinizante 9 paciente, iar restul de tipul proiomenoree – menstruații dese. La pacientele date s-a determinat nivelul înalt al estrogenilor, spre deosebire de nivelul progesteronului, care are un nivel foarte micșorat. La datele ultrasonografice grosimea endometriului este de 8...9 mm. La pacientele date corecția s-a efectuat cu didrogesteron (Diufaston) câte 10 mg, de 2 ori pe zi de la a 14-a și până la a 28-a zi a ciclului menstrual. Progesteronul are funcția de trecere a endometriului din faza de proliferare în faza de secreție. Aceasta preîntâmpină hiperplazia endometriului, care apare sub acțiunea estrogenelor în lipsa progesteronului. La sfârșitul lunii a 3-a s-a determinat reglarea ciclului menstrual la 11 paciente. La grupul 3 de paciente s-a administrat suplimentar Femoston, care este un preparat combinat și anume estradiol hemihidrat și didrogesteron care se administrează câte o tabletă în zi și conține 2 mg de estradiol hemihidrat primele 10 tablete, iar următoarele conțin 2 mg de estradiol hemihidrat și 10 mg de didrogesteron și suplimentar s-au administrat câte 10 mg de didrogesteron (Diufaston) de la a 14-a și până la a 28-a zi a ciclului menstrual. Efectul curativ cu terapia hormonală combinată s-a stabilit după 3 luni de tratament la 21 de paciente, ciclu menstrual regulat la 2/3 din paciente. S-a determinat dinamică pozitivă la datele ultrasonografice cu mărirea grosimii endometriului în faza foliculară tardivă. Nivelul estradiolului nu s-a ridicat mai sus decât nivelul normal, iar nivelul progesteronului s-a ridicat esențial. La tratamentul cu preparatele hormonale nu s-au determinat dereglări din partea ficatului. Nivelul transaminazelor la debutul tratamentului a fost ridicat, însă la sfârșitul lui a fost la nivelul indicilor normali.

45 Datele clinice au demonstrat lipsa efectelor adverse ale preparatelor hormonale utilizate pentru tratament asupra metabolismului lipidic, glucidic și a altor funcții ale ficatului, ceea ce dă posibilitatea administrării timp îndelungat a acestor preparate.

50 Datele clinice s-au investigat la 80 de pacienți.

MD 2733 G2 2005.04.30

6

(57) Revendicare:

5 Metodă de tratament al dereglărilor ciclului menstrual asociate cu hepatite virale cronice, care constă în aceea că pe parcursul curei de tratament de 3 luni se administrează zilnic câte 2 mg de estradiol hemihidrat și preparate hepatoprotectoare și, în afară de aceasta, în zilele 11...14 ale fiecărui ciclu menstrual se administrează câte 10 mg de didrogesteron, iar în zilele 14...28, respectiv, câte 20 mg de didrogesteron.

10

(56) Referințe bibliografice:

1. Cirillo N.W., Zwas F.R. Urodeoxycholic acid in the treatment of chronic liver disease. Am. J. Gastroenterol, 89, 1994, p.1447-1452

Șef Secție:

GUȘAN Ala

Examinator:

GROSU Petru

Redactor:

CANȚER Svetlana