



MD 4004 C2 2010.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4004** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.: *A61K 31/155* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2009 0107
(22) Data depozit: 2009.10.16

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2010.01.31, BOPI nr. 1/2010

(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"
DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(72) Inventatori: VIȘNEVSCHII Anatolie, MD; GHICAVÎI Victor, MD; LUTAN Vasile, MD

(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"
DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(54) **Remediu antiinflamator în șocul hemoragic**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, în special la terapia
intensivă și poate fi utilizată pentru tratamentul
inflamației cauzate de șocul hemoragic.

2
5 Conform invenției se revendică utilizarea dietil-
fostat-S-etilizotiouroniului în calitate de remediu
antiinflamator în șocul hemoragic.
Revendicări: 1

10

MD 4004 C2 2010.01.31

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la terapia intensivă și poate fi utilizată pentru tratamentul inflamației cauzate de șocul hemoragic.

5 Este cunoscută utilizarea inhibitorului nespecific al nitricoxidsintazei (NOS) (ester al metil NG-nitro-L-arginin (L-NAME)) pentru diminuarea sindromului inflamator sistemic în șocul hemoragic, administrat intravenos în doză de 30 mg/kg [1].

Dezavantajul acestui remediu constă în inhibiția neselectivă a receptorilor NOS cu amplificarea ulterioară a ischemiei și a leziunilor hepatice și intestinale în perioada de reperfuzie a șocului hemoragic.

10 Problema pe care o rezolvă invenția constă în lărgirea gamei de remedii medicamentoase care influențează mecanismele moleculare ce stau la baza dezvoltării sindromului inflamator sistemic în șocul hemoragic.

Esența invenției constă în utilizarea dietilfostat-S-etilizotiuronului in calitate de remediu antiinflamator în șocul hemoragic.

15 Rezultatul constă în obținerea unei acțiuni eficiente asupra mecanismelor moleculare ce stau la baza dezvoltării sindromului inflamator sistemic în șocul hemoragic.

Avantajul invenției constă în posibilitatea administrării dietilfostat-S-etilizotiuronului ca anti-inflamator în tratamentul șocului hemoragic, atât la etapa prespitalicească, cât și la etapa spitalicească.

20 În dependență de caracterul biochimic și localizare, nitricoxidsintaza (NOS) cuprinde 3 izoforme: NOS₁, NOS₂ și NOS₃. NOS₁ (nNOS) a fost identificată în creier, NOS₂ (iNOS) a fost identificată în macrofage, se caracterizează printr-un nivel funcțional activ în cadrul proceselor inflamatorii. NOS₃ (eNOS), identificată în endotelium.

Dietilfostat-S-etilizotiuronul poate fi administrat intravenos și intramuscular.

25 Intravenos, soluția de 10% - 1,2 mL, de dietilfostat-S-etilizotiuroniu se diluează în 10...15 mL de soluție izotonică de clorură de sodiu și se injectează intravenos, lent.

Intramuscular soluția 10% - 1,2 mL de dietilfostat-S-etilizotiuroniu se diluează în 2...3 mL soluție izotonică de clorură de sodiu și se injectează intramuscular, lent.

Pentru obținerea unui efect mai îndelungat se recomandă administrarea concomitentă a preparatului intravenos și intramuscular.

30 Studiul acțiunii dietilfostat-S-etilizotiuronului a fost realizat pe un lot de 30 de șobolani albi. Animalele au fost întreținute în condiții standard la o temperatură a mediului de 21...22°C, umiditatea aerului stabilă, regimul zi-noapte a fost de 12 și respectiv 12 ore, care au fost plasate solitar în cușcă. Șobolanii au fost aneșteziați prin administrarea i/p a soluției de cloral hidrat 4% (350 mg/kg masă corporală). Apoi prin abord inghinal pe dreapta a fost determinată vena femurală, care a fost separată și ligaturată distal. Apoi a fost introdus în venă capătul distal al cateterului, prin tunel subcutanat a fost exteriorizat în aria interscapulară. Toate experimentele au fost efectuate strict între orele 09.00 și 15.00, pentru a evita diferențele indicilor studiați dictate de modificările ciclurilor circadiene. Șocul hemoragic pe o durată de 120 minute a fost reprodus prin excizia a 30% din volumul total de sange din vena femurală. Dietilfostat-S-etilizotiuronul a fost administrat intravenos în doză de 20 mg/kg masă corporală după 120 minute de la inducerea șocului.

Nivelul IL-1 α , IL-6, IL-10 și TNF- α în serul sanguin a fost determinat prin metoda imunoenzimatică (conform instrucției) cu utilizarea setului de reactive (ELISA; R&D Systems).

45 Pentru investigația morfologică a țesutului hepatic au fost prelevate probe de la animale până la hemoragie, după 120 min de la inițierea șocului hemoragic și de la animalele cu șoc hemoragic resuscitate cu dietilfostat-S-etilizotiuroniu după 90 min. Fragmentele tisulare au fost fixate în soluție 8% de formol și incluse în parafină, iar secțiunile histologice – colorate cu hematoxilină-eozină și cu picrofucsină conform metodei Van Gieson și studiate la microscopul optic. Animalele au fost divizate în 3 loturi: Lotul I (n=10) – martor; Lotul II (n=10) – șoc hemoragic pe perioada 120 min; Lotul III (n=10) – șoc hemoragic pe perioada 120 min resuscitat cu dietilfostat-S-etilizotiuroniu. Rezultatele obținute indică că în cadrul șocului hemoragic nivelul citokinelor proinflamatoare în serul sanguin a crescut comparativ cu nivelul acestora în lotul martor: a IL-1 α – cu 153% (p<0,001), TNF α – cu 38% (p<0,01) și nivelul IL-6 – cu 64% (p<0,01), nivelul proteinei C-reactive – cu 104% (p<0,001), iar nivelul IL-10 s-a micșorat cu 51%. La administrarea dietilfostatului-S-etilizotiuroniu, nivelul citokinelor proinflamatoare și a proteinei C-reactive a descrescut comparativ cu nivelul acestora în cadrul șocului hemoragic: cantitatea IL-1 α – cu 52% (p<0,01); TNF α – cu 13% (p<0,05), a proteinei C-reactive – cu 37% (p<0,01), cantitatea interleukinei – 10 a crescut cu 125% (p<0,001).

60 Examenul histologic al țesutului hepatic efectuat după 120 min de șoc hemoragic evidențiază focare de necrobioză a hepatocitelor cu reacție leucolimfocitară, distrofie granulară și vacuolară a hepatocitelor, iar după administrarea dietilfostatului-S-etilizotiuroniu modificările morfologice ale ficatului se manifestă prin distrofie granulară/vacuolară microveziculară a hepatocitelor, infiltrația leucolimfocitară fiind mai slab pronunțată comparativ cu modificările histologice din ficat la animalele cu șoc hemoragic fără resuscitare.

MD 4004 C2 2010.01.31

4

Rezultatele obținute demonstrează că dietilfosfatul-S-etilizotiuroniu prin inhibiția cu predilecție a iNOS contribuie la reducerea nivelului de monoxid de azot (NO) și, respectiv, diminuează răspunsul inflamator în șocul hemoragic.

5

(57) Revendicări:

10 Utilizare a dietilfosfat-S-etilizotiuronului în calitate de remediu antiinflamator în șocul hemoragic.

15

(56) Referințe bibliografice:

1. Wen-Hong Kan, Jun-Te-Hsu, Martin G. Schwacha, Mashkoor A. Choudhry, Raghavan Raju, Kirbi I. Bland, Irshad H. Chaudry. Selective inhibition of iNOS attenuates trauma-hemorrhage/resuscitation-induced hepatic injury. *J Appl Physiol*, 2008, 105, p. 1076-1082, 2008

Șef Secție:

GROSU Petru

Examinator:

IUSTIN Viorel

Redactor:

UNGUREANU Mihail