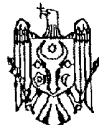




MD 2736 C2 2005.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **2736** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) **Int. Cl.⁷**: A 61 K 35/78;
A 61 P 11/00, 11/06

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2001 0417 (22) Data depozit: 2001.12.19 (41) Data publicării cererii: 2003.09.30, BOPI nr. 9/2003	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2005.04.30, BOPI nr. 4/2005
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: ABABII Ion, MD; SANDUL Alexandru, MD; TUDOR Elena, MD; ȚÂMBALARI Gheorghe, MD; GARCUȘA-BOJCO Iulii, MD; GHINDA Serghei, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Reprezentant: VOZIANU Maria, MD	

(54) **Metodă de tratament antirecidivant al polipozei rinosinuzale asociate cu
astm bronșic**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, în special la
otorinolaringologie, imunologie clinică și pulmono-
logie.

Esența metodei constă în aceea că după
intervenția chirurgicală în fiecare cornet nazal
inferior după anestezie locală aplicativă se adminis-

2
5 trează intramucos câte 1 ml de preparat PIMI-
stimulină-3 timp de 15...20 zile.
Revendicări: 1

10

MD 2736 C2 2005.04.30

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la otorinolaringologie, imunologie clinică și pneumologie.

Sunt cunoscute metodele de tratament chirurgical al polipozei rinosinuzale, și anume polipotomia endonazală, etmoidotomia endonazală, haimorotomia extranazală, tratamentul chirurgical endoscopic [1].

Dezavantajul acestei metode este că nu acționează asupra mecanismelor patogenetice.

Una din metodele de tratament conservativ este utilizarea preparatelor imunostimulatoare: Timalin 0,01g intramuscular, 5 injecții, T-activin 0,01% 0,5 ml intramuscular, 5 injecții [2]. Dezavantajul acestei metode este că administrarea intramusculară a preparatelor indicate acționează, în special, asupra sistemului imun general, dar luând în considerare procesele imunopatologice locale prezente în polipoza rinosinuzală este binevenită metoda de administrare locală a preparatelor. Cu atât mai mult, în polipoza rinosinuzală asociată cu astmul bronșic și intoleranță la aspirină este prezentă hiporeactivitatea sistemului imun T și hiperreactivitatea sistemului imun B. În asemenea caz este binevenită administrarea preparatelor cu acțiune imunomodulatoare, însă preparatele imunostimulatoare acționează numai asupra unui lanț al sistemului imun, stimulând lanțul imun T. În literatura accesibilă nu a fost găsită utilizarea preparatelor imunomodulatoare în polipoza rinosinuzală. Cel mai apropiat mod de administrare endonazală a preparatelor imunostimulatoare se practică prin inhalare endonazală: *Levamisole hydrochloride* 0,1%, inhalații endonazale, câte 10 min, 10 zile [3].

Dezavantajul este eficacitatea insuficientă a acestor metode.

Problema pe care o rezolvă invenția dată este elaborarea unei metode de tratament cu scop de prevenire a recidivelor.

Esența invenției constă în aceea că cu ajutorul unei seringi se administrează endonazal intramucos în fiecare cornet nazal inferior, după intervenția chirurgicală, câte 1 ml de *PIMI-stimulină-3*, după anestezie locală aplicativă, timp de 15...20 zile.

PIMI-stimulina-3 este un fitopreparat, obținut prin extracție apoasă din frunze de urzică (*Urtica dioica*), iarbă de coada-șoricelului (*Achillea millefolium*), flori de gălbenele (*Calendula officinalis*), luate în următorul raport, % de masă: frunze de urzică – 85, iarbă de coada-șoricelului – 10, flori de gălbenele – 5 (Matcovschii C., Procopișin V., Parii B. Compendium medicamentorum. 2001, p. 768-769).

Aplicarea locală, prin injecții intramucoase a preparatului, spre deosebire de administrarea intramusculară și prin inhalare contribuie la normalizarea statutului imun local în termene mai reduse.

Metoda se efectuează în felul următor: după intervenția chirurgicală clasică și neurotomia endonazală selectivă bilaterală se administrează endonazal intramucos, cu ajutorul unei seringi, în fiecare cornet nazal inferior câte 1 ml de *PIMI-stimulină-3*, după anestezie locală aplicativă, timp de 15...20 zile.

Pentru a evalua eficacitatea metodelor de tratament aplicate postoperator la pacienți cu polipoză rinosinuzală asociată cu astm bronșic și intoleranță la aspirină au fost studiate două metode:

1. Administrarea cu ajutorul unei seringi, endonazal intramucos a preparatului *PIMI-stimulină-3*, câte 1 ml în fiecare cornet nazal inferior, după anestezie locală aplicativă, timp de 15...20 zile (sublotul I).

2. Tratament local aplicativ care include lavaje nazale cu ser fiziologic, badijonări ale pituitei nazale cu ugent (Intal 0,08 g; Lanolină 30 g; Vaselină 10 g; Adrenalină 1 g), bicotidian, timp de o lună (sublotul II).

După tratament rezultatele examenului subiectiv și obiectiv relevă normalizarea de aspect a pituitei nazale, micșorarea eliminărilor nazale, ameliorarea clearanceului mucociliar, redresarea tabloului citologic în secrețiile nazale și bronhoalveolare. S-a remarcat micșorarea rezistenței de flux traheo-bronhiale, nivelarea hiperventilației, mărirea volumului expirator maxim pe secundă și a fluxului maxim expirator.

Cele mai evidente au fost ameliorările la pacienții din sublotul I, cărora le-a fost administrat *PIMI-stimulină-3*. În sublotul II, de asemenea, s-a remarcat normalizarea și îmbunătățirea indicilor mecanicii respirației pulmonare, probabil datorită restabilirii respirației nazale și înlăturării impulsurilor patologice din zonele reflexogene nazale.

Ca rezultat al tratamentului s-a remarcat redresarea imunității celulare, umorale și rezistenței naturale: activizarea funcțională a limfocitelor-T și a subpopulațiilor lor, scăderea concentrațiilor de limfocite B, reducerea imunoglobulinelor de clasele A, M, G în ser, în secrețiile nazale și în cele bronhoalveolare, diminuarea anticorpilor naturali și corpurilor imunocirculanți (CIC) în ser, ameliorarea unor indici de fagocitoză (intensificarea restabilirii nitro blue tetrazoliu (NBT), majorarea numărului fagocitar și scăderea indexului fagocitar). Efectul curativ a fost de probă mai superioară după tratamentul complex cu *PIMI-stimulină-3*, iar în sublotul II după administrarea tratamentului local aplicativ.

MD 2736 C2 2005.04.30

4

Peste o anumită perioadă de timp, la examinarea repetată a pacienților cu PRS asociată cu astm bronșic și intoleranță la aspirină tratați cu *PIMI-stimulină-3* s-a remarcat un efect stabil și îndelungat. Aceasta se argumentează prin aceea că *PIMI-stimulina-3* este un preparat cu acțiune imunomodulatoare, iar proprietatea imunomodulatorilor este de a aduce indicii imunologici la norma unică a organismului.

Conform datelor morfologice, după tratamentele ce au inclus *PIMI-stimulină-3* în mucoasa nazală, se constată reducerea numerică a eozinofilelor, care foarte rar sunt degranulate și prezente în compartimentul epitelial al mucoasei, edemul stromal dispare și fibrele colagene devin dispuse mai compact. Detașările celulelor epiteliale devin mai rar întâlnite. Mecanismele prin care *PIMI-stimulina-3* își exercită acțiunea imunomodulatoare nu sunt stabilite. În baza datelor obținute se poate presupune că apariția în cadrul tratamentului a unui număr mare de limfoblaști în mucoasa nazală se datorează activării și blasttransformării limfocitelor.

Tratamentul pacienților din sublotul II s-a asociat cu o reducere numerică a eozinofilelor în mucoasa nazală, însă nu atât de semnificativă ca în tratamentele cu *PIMI-stimulină-3*. S-a remarcat histopatologic o oarecare regresie a edemului stromal la nivel subepitelial, comparativ cu cel semnalat până la tratament.

Eficacitatea tratamentului s-a apreciat după următoarele criterii: evaluarea subiectivă, probele obiective, manifestările clinice și dinamica datelor de cercetare instrumentală.

Rezultatele la 18 luni, care servesc în calitate de criteriu de bază al eficacității tratamentului, relevă că în sublotul I tratamentul antirecidivant complex cu *PIMI-stimulină-3* a finalizat cu rezultate bune în 39%, satisfăcătoare în 44% și insatisfăcătoare în 17%. În sublotul II, ce a urmat tratament local aplicativ s-au obținut rezultate satisfăcătoare în 40% și insatisfăcătoare - în 60%.

Este pentru prima dată demonstrat că administrarea preparatului imunomodulator, și anume a *PIMI-stimulinei-3*, intramucos endonazal mărește semnificativ eficacitatea terapiei locale și lungeste perioada de remisie.

Rezultatul invenției este obținerea unei remisii îndelungate și stabile prin normalizarea stării imunologice locale și generale.

Exemplul 1

Bolnavul C., 30 ani. D-cul: Astm bronșic asociat, evoluție persistentă. Rinosinuzită cronică polipoasă recidivantă. Intoleranță la antiinflamatoare nesteroidice. După intervenția chirurgicală s-a efectuat metoda propusă. Supraveghere timp de doi ani, nu au apărut recidive, s-a remarcat normalizarea indicilor respirației nazale și mecanicii ventilației pulmonare. S-a micșorat doza adrenomimeticelelor inhalatorii și au fost suspendate preparatele hormonale. S-au îmbunătățit indicii imunologici tisulari și umorali, adică s-a remarcat mărirea limfocitelor T și micșorarea limfocitelor B, îmbunătățirea activității funcționale a limfocitelor T. S-a atenuat hiperreactivitatea imună locală prin acțiunea de reducere a nivelurilor de anticorpi.

Exemplul 2

Bolnavul P., 48 ani. D-cul: Astm bronșic asociat, evoluție persistentă medie. Rinosinuzită cronică polipoasă recidivantă. Intoleranță la antiinflamatoare nesteroidice. S-a practicat metoda propusă.

Administrarea *PIMI-stimulinei-3* duce la îmbunătățirea funcțiilor de bază ale nasului, normalizarea indicilor mecanicii pulmonare și aerodinamicii nazale, la normalizarea indicilor imunității tisulare și umorale: activizarea funcțională a limfocitelor-T și a subpopulațiilor lor, micșorarea limfocitelor B, micșorarea conținutului de Ig A, M, G și Ig E totală în ser și secreții. Apariția în cadrul tratamentului a unui număr mare de limfoblaști în mucoasa nazală se poate presupune că se datorează activării și blasttransformării limfocitelor.

Datele investigațiilor au arătat că *PIMI-stimulina-3*, administrată endonazal intramucos, după intervenția chirurgicală, a favorizat normalizarea datelor subiective și obiective. S-a observat reducerea leucocitelor și mărirea limfocitelor. S-a mărit cantitatea de limfocite T și activitatea lor funcțională. S-a micșorat numărul de limfocite B. S-a micșorat cantitatea de anticorpi în ser, secrețiile nazală și bronho-alveolară.

În legătură cu perturbațiile imunologice prezente la bolnavii ce suferă de polipoză rinosinuzală asociată cu astm bronșic și intoleranță la aspirină, este rațional de inclus în tratamentul complex preparate ce modulează imunogeneza.

Astfel, preparatul *PIMI-stimulina-3*, la care facem referință, din „Compendium medicamentorum” este cunoscut ca preparat imunostimulator. Din observațiile noastre *PIMI-stimulina-3* a demonstrat că posedă proprietăți imunomodulatoare analogice celor definite de adaptogene și poate fi administrată bolnavilor cu polipoză rinosinuzală asociată cu astm bronșic și intoleranță la aspirină, la care e prezentă hiporeactivitatea sistemului imun T și hiperreactivitatea sistemului imun B, ca remediu pentru normalizarea stării imunologice locale și generale.

Metoda revendicată a fost aplicată la 25 de bolnavi, recidive ulterioare nu s-au înregistrat.

MD 2736 C2 2005.04.30

5

(57) Revendicare:

- 5 Metodă de tratament antirecdivant al polipozei rinosinuzale asociate cu astm bronșic, care include administrarea endonazală a preparatului imunostimulator după intervenție chirurgicală, **caracterizată prin aceea că** în calitate de preparat imunostimulator se utilizează preparatul PIMI-stimulină-3, care se administrează endonazal în fiecare cornet nazal inferior, intramucos, câte 1 ml după anestezie locală aplicativă timp de 15...20 zile.

10

(56) Referințe bibliografice:

1. Bidilean N. Otorinolaringologie. v.XIX, nr. 3-4, 1998, p. 44-49
2. Марков А.Е., Козачук И.А. Врачебное дело, № 1, 1991, с. 65-67
3. Портенко Г. М. Журнал ушных, носовых и горловых болезней, №1, 1989, с. 31-34

Șef Secție:

GUȘAN Ala

Examinator:

TIMONIN Alexandr

Redactor:

LOZOVANU Maria