



MD 2188 F1 2003.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) **2188** ⁽¹³⁾ **F1**
(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 35/12, 35/48;
A 61 P 25/08

(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 2003 0064 (22) Data depozit: 2003.02.28	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2003.06.30, BOPI nr. 6/2003
(71) Solicitant: COBĂLEANSCHI Oleg, MD (72) Inventator: COBĂLEANSCHI Oleg, MD (73) Titular: COBĂLEANSCHI Oleg, MD	

(54) Metodă de tratament al epilepsiei

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la
neurologie, și poate fi utilizată pentru tratamentul
bolnavilor de epilepsie.

Esența invenției constă în aceea că se administrează preparatele antiepileptice și suplimentar se efectuează electroforeză cu soluție de lidază în

2
doză de 64 UC în regiunea ochilor 1 dată pe zi, la o
serie 8...10 ședințe.
5 Revendicări: 1

MD 2188 F1 2003.06.30

3

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la neurologie, și poate fi utilizată pentru tratamentul bolnavilor de epilepsie.

5 Este cunoscută metoda de tratament al epilepsiei care include administrarea anticonvulsivantelor în decurs de câțiva ani, iar uneori și întreaga viață. Drept preparate de bază pentru majoritatea formelor de epilepsie servesc fenobarbitalul și carbamazepinul. De regulă, arareori se reușește obținerea compensării cu o singură substanță și apare necesitatea în polipragmazie. Fenobarbitalul se administrează 1 dată pe noapte câte 3 mg/kg *per os*, difenina de 1...3 ori pe zi câte 5...6 mg/kg *per os*. De asemenea pentru tratamentul diferitelor forme de epilepsie se utilizează forme medicamentoase combinate, așa ca pulberea Sereiski, tabletele Gluferral, tabletele Pagluferral într-o cantitate eficientă [1].

10 De asemenea este cunoscută metoda de tratament al epilepsiei care include administrarea diureticelor, așa ca diacarb câte 0,025 g de 3 ori pe zi, triampur câte o tabletă de 2...3 ori pe zi în decurs de 10 zile; utilizarea anticonvulsivantelor, așa ca fenobarbital câte 0,025 g de până la 3 ori pe zi, difenina câte 0,1 g de 3 ori pe zi. Se prescrie vitaminoterapia și alte preparate antiepileptice, de exemplu aminazină, amitriptilină într-o cantitate eficientă. La fiecare 4 luni bolnavilor li se recomandă să facă o serie de terapie de resorbție care se efectuează în perioada de remisie (aloe, fibs, lidază, tripsină) [2].

15 Dezavantajul metodelor cunoscute de tratament al epilepsiei este apariția efectelor secundare ca o consecință a administrării îndelungate și/sau a dozelor mari de anticonvulsivante și alte preparate antiepileptice. Efectele secundare ale preparatelor utilizate constau în apariția diferitelor efecte toxice cu caracter atât neurologic, cât și somatic. De exemplu: fenobarbitalul nu arareori condiționează apariția nistagmusului, iar administrarea îndelungată a difeninei gingivita hipertrofică. În afară de aceasta, perioada de remisie după seria de tratament efectuată deseori este mică.

20 Problema pe care o rezolvă invenția este micșorarea sarcinii medicamentoase asupra organismului pacientului, micșorarea efectelor secundare, reducerea termenelor de tratament și prelungirea perioadei de remisie a epilepsiei.

25 Problema se soluționează prin aceea că se administrează preparatele antiepileptice și suplimentar se efectuează electroforeză cu soluție de lidază în doză de 64 UC în regiunea ochilor 1 dată pe zi, la o serie 8...10 ședințe.

30 Efectuarea suplimentară în timpul tratamentului epilepsiei a cursului de electroforeză cu soluție de lidază în doză de 64 UC în regiunea ochilor micșorează fenomenul de ischemie cerebrală, sporește permeabilitatea vaselor cerebrale, potențializează și prolonghează acțiunea substanțelor medicamentoase utilizate în tratamentul epilepsiei. Un atare efect curativ datorită utilizării lidazei conform metodicii indicate a fost confirmat pe un lot statistic veridic de 38 de bolnavi care au făcut un curs de tratament în Spitalul Clinic al Ministerului Ocrotirii Sănătății al Republicii Moldova. Nou în invenția propusă este nu numai metoda de administrare a lidazei, ci și administrarea ei asociată cu alte preparate, ca rezultat fiind obținut efectul neașteptat descris mai sus.

35 La toți pacienții care au primit suplimentar o serie de tratament de electroforeză cu lidază, în comparație cu pacienții care au primit doar tratamentul tradițional, s-a înregistrat reducerea termenelor de tratament, micșorarea dozelor de substanțe medicamentoase și prelungirea remisiei. Datele sunt expuse în tabel.

40 Rezultatul constă în prolongarea și potențializarea acțiunii substanțelor medicamentoase care acționează asupra activității neuronice a scoarței creierului.

45 Metoda propusă se realizează în modul următor. În funcție de starea pacientului și forma de epilepsie, acestuia i se administrează substanțe medicamentoase antiepileptice și suplimentar i se prescrie o serie de electroforeză cu soluție de lidază după următoarea metodică. 64 UC lidază se dizolvă în 30 ml apă distilată, se adaugă 4...5 picături de acid clorhidric și se administrează de la anodul dedublat în regiunea ochilor. Durata procedurii este de 20...30 min, la o serie 8...10 ședințe, 1 dată pe zi.

50 Metoda propusă a fost aplicată în Spitalul Clinic al Ministerului Ocrotirii Sănătății al Republicii Moldova pentru 38 de bolnavi.

Exemplu 1. Bolnavul V., 23 ani. S-a tratat de la 06.09.1999 până la 18.09.1999 la SC MS RM.

55 Diagnostic: leziune organică a encefalului de geneză complexă (patologie puerperală + neuroinfecții). Epilepsie simptomatică, de tip hipnic.

60 Anamneză: Fără tare ereditare. Nașterea subiectului a fost prematură (3 săptămâni înainte de termen). Copilul s-a născut în hipoxie. Țipătul a apărut după stimulare. A suportat toate infecțiile infantile, rujeolă și varicelă cu hiperpirexie și vomă. În puseul febril s-au constatat accese infantile. Până la vârsta de 5 ani se observa enurezis nocturn de 2...3 ori pe săptămână. În perioada primei crize enurezisul era de 2 ori pe lună.

MD 2188 F1 2003.06.30

4

A mers la școală la vârsta de 7 ani. După clasa a 8-a, a fost înmatriculat la o școală tehnică. După absolvire a lucrat în calitate de muncitor la Uzina „Tracom”. A suportat gripe grave. Din anii de școală face amigdalite.

5 Consumă alcool de la vârsta de 16 ani în doze mici, acuză astenie, cefalee, precipitarea crizelor. La vârsta de 13 ani s-a produs recrudescența amigdalitei cronice cu hiperpirexie și în somnul nocturn s-a declarat prima criză convulsivantă în prima jumătate a nopții. Criza a fost precedată de mișcări de masticție și deglutiție. După 1,5 min fața s-a acoperit cu transpirație, respirația a revenit la ritm normal și bolnavul a adormit strâns. A doua criză s-a înregistrat peste 3 luni după o insolație. Pe parcursul anului următor s-au constatat 11 crize comițiale cu o durată de 1,5...2 min. S-a tratat cu 10 luminal, însă paroxismele persistau. În al treilea an de boală au fost 8 paroxisme convulsivante.

Ulterior crizele se produceau câte 1 la 1-2 luni, consumul de alcool precipita crizele, imprimându-le tendința remarcabilă de producere în serie. Somnul bolnavului era profund cu adormire promptă. S-a internat pentru apariția crizelor în serie.

15 Neurologic: pupilele – cea dreaptă este mai mare decât cea stângă, fotoreacție normală. Devierea limbii spre stânga. Ochiul stâng nu ajunge la nas.

Craniograma: normalitate.

Investigația EEG: modificările sugerează un focar patologic activ în regiunea temporo-centro-frontală stângă cu semne de iritație în structurile profunde ale encefalului.

20 Datele examenului psihologic paraclinic: în pofida inteligenței și asiduității bolnavului, se constată elemente de gândire concretă pe fond de instabilitate prosexică, fatigabilitate ușoară și hipomnezie.

Examenul psihic: în conștiința lucidă este pasiv în conversație, prezintă cefalee, vârtejuri, crampe musculare, asptantaneitate, este obsedat de faptul că este bolnav. Susține că boala sa îl lipsește de numeroase bucurii ale vieții. Nu a satisfăcut serviciul militar, evită seratele, dansingurile, cunoștințele noi.

25 Limbajul este corect, fără elemente de disprosodie. Posedă un lexic destul de bogat, este distimic, ceea ce explică prin senzația de astenie în corp din cauza crizelor ce s-au produs în ajunul internării. Acuză hipomnezie și pierderea agerimii intelectuale. Este întrucâtva derutat, hipoprosexic, în timpul conversației răspunde negativ, obosește repede. Gândirea este logică, consecventă, trece lesne de la o temă la alta. Manifestă facultăți de generalizare și ilative. Însă sensul unor noțiuni abstracte îl explică recurgând la exemple concrete.

În secție este puțin sociabil, contactează selectiv cu subiecți conștienți, respectă regimul intern. Manifestă interes pentru investigații clinice și paraclinice, are atitudine corectă față de regimul de medicație instituit.

35 Pe parcursul aflării în staționar nu s-au înregistrat paroxisme convulsivante. În consecința tratamentului administrat bolnavul l-a roburat fizic la a 5-a – a 6-a zi, a devenit mai activ, manifestă inițiativă pentru a se angaja în discuție cu medicii. Suportă greu anturajul de spital. Dorește să revină la locul de muncă.

40 Tratamentul administrat: o serie de injecții de magneziu sulfuric de 25% - 10,0 + sol. glucoză 20% N15 i/v, aloe N30 câte 1,0 i/m, vitamine B1 și B6 câte 1,0 i/m. Înainte de somn – Timonil retard 150. Dimineța – diacarb 0,25 conform schemei.

Electroforeză cu soluție de lidază 64 UC N10 în regiunea ochilor. A fost externat în stare bună. În catamneză timp de un an nu s-au înregistrat paroxisme.

45 Concluzie: cazul citat se caracterizează printr-o serie de factori taranți în anamneză. La mama probandului s-a produs scurgerea prematură a lichidului amniotic, urmată de o distonie laborioasă timp de 3 zile cu hipoxie fetală. Copilul prezenta întârzieri de dezvoltare. Suporta greu infecțiile infantile. În stările febrile surveneau picnolepsii și enurezis nocturn, care a persistat până la vârsta puberală. Bolnavul manifestă predispoziție pentru infecții cu acutizări frecvente ale amigdalitelor cronice și cu stări gripale.

50 Prima criză comițială s-a produs la vârsta de 12 ani pe fondul unei hiperpirexii în timpul somnului nocturn. Crizele convulsivante au un debut focal cu aură dominantă de simptomatologie putaminală. În primul an de boală subiectul a făcut două crize. Acestea se produceau în prima jumătate a nopții și și-au menținut ritmul un timp îndelungat, fenomen tipic pentru epilepsia somnului.

55 *Exemplul 2* Bolnavul G., 44 ani, lucrează la stația interurbană de telefoane. S-a tratat de la 9.04.2001 până la 21.04.2001 la SC MS RM.

Diagnostic: epilepsie traumatică cu crize convulsivante majore în somn.

Anamneză: ereditate netarată. Perioada prenatală – fără particularități. A crescut și s-a dezvoltat normal. La vârsta de 5 ani a suportat TCC cu pierdere a conștiinței.

60 A apărut enurezisul, care a durat până la vârsta de 8 ani. După 3 luni de la traumatism au apărut vise stereotipice cu coșmaruri, în cadrul cărora bolnavul striga în somn, trezindu-se de frică, încerca să se aplece, uneori chiar fugea din dormitor. După un an la visele terifiante stereotipice s-au asociat

MD 2188 F1 2003.06.30

5

crizele epileptice hipnice, cu o frecvență de 1 la 2...3 luni, uneori în rafale de 2 sau mai multe pe nictemer. Ulterior crizele se produceau în a doua jumătate a zilei, mai frecvent când se pregătea de lecții. Durata crizelor creștea. Dacă primele crize erau de 30 s ... 1 min, la internare ele atingeau 2 min. După paroxism bolnavul rămânea obnubilat, apatic, derulat, deși uneori se ridica și continua ocupațiile, de parcă nu s-ar fi întâmplat nimic.

A început tratamentul imediat cum s-a îmbolnăvit. Efectul s-a resimțit treptat, crizele au decelerat, a început să se contureze aura de tip „deja vu”, „deja connu” cu senzație de intervenție distonantă în sfera conștiinței. El înțelegea că începe criza și, căutând refugiu, cădea. Frecvența crizelor era de una pe lună.

La vârsta de 12 ani crizele se precipită brusc și bolnavul este internat. În ultimul timp manifestă indolență, abulie, dispropoxie, devine iritabil, obstinant, susceptibil, impulsiv. Somnul este profund, însă există perioade, când adoarme greu. În ultimii 5...6 ani s-a tratat în repetate rânduri și sistematic.

Neurologic: tulburarea convergenței, deficiențe oculogire de lateralitate, devierea limbii spre stânga, labilitate vasculară.

Concluzia neuropatologului: simptomatică de vestigii organice de geneză traumatică.

EEG-concluzie: pe fondul unui alfa-ritm perfect se constată focare de activitate patologică sub formă de unde lente slab pronunțate în regiunea centrală stângă.

Pe fondul ritmului alfa perfect modulată se constată o activitate lentă în regiunile centrale, bilateral, cu semne de paroxism și tendința la hypersincronizare.

Starea psihică: conștiința este lucidă, se angajează lesne în conversație, răspunde corect la întrebări, este respectuos, întrucâtva indolent, apatic, inhibat. Posedă cunoștințe și dexterități profesionale solide, povestește voluntar despre maladia sa cu lux de detalii. În cadrul convorbirii evită situațiile dezagreabile produse de crize (incontinența de urină, mușcătura limbii).

Limbajul este corect, abundă de expresii idiomatice. Acuză crize convulsivante majore ce se produc în somn, cefalee, boli frecvente de răceală cu exacerbarea guturaiului alergic. În clinică are un comportament pertinent situației, este diligent cu inițiativă de muncă în cadrul secției. Acceptă voluntar toate investigațiile clinice și paraclinice. Manifestă interes pentru rezultatele investigațiilor. În timpul liber citește, se pregătește în vederea intrării la universitate, joacă șah, privește emisiuni TV. Este sobru, se îngrijește de aspectul său vestimentar și prosoposcopic, ține în bună ordine obiectele de uz personal și așternutul.

Gândirea este corectă, ingenioasă, trece nestingherit de la o temă la alta. Are aptitudini de gândire abstractă și operații de calcul. Este conștient de maladia sa. Timismul este stabil cu ușoară hipotomie postcritică.

În staționar pe fondul exacerbării amigdalitei s-a produs o criză convulsivantă. Postcritic prezintă astenie, indolență. Este mai retras ca de obicei, cu elemente de susceptibilitate și tendințe conflictuale.

După tratamentul constituit din două serii sol. de sulfat de magneziu 25% - 10,0 + sol. glucoză 20% - 5,0 N15, aloe 1,0 N15, vitaminoterapie, medicație antiepileptică după schema: seara înainte de somn timonil retard 150, dimineața – diuretice.

Electroforeză cu soluție de lidază 64 UC regiunea ochi N10.

Bolnavul a devenit mai activ la a 4-a – a 5-a zi, crizele au încetat.

Concluzie: după TCC suportat la vârsta de 5 ani la bolnav s-a instalat treptat epilepsia. TCC a avut repercusiuni asupra dezvoltării copilului: a apărut enurezisul, unele întârzieri în dezvoltare. După 2,5 luni de la traumatism apar paroxisme sub aspect de vise terifiante însoțite de alte fenomene epileptice caracteristice pentru perioada inițială a afecțiunii: strigăte, plâns spasmodic în somn, enurezis nocturn, care a persistat până la vârsta de 8 ani. După un an paroxismele convulsivante se repetă, asociindu-se simptomatologia putaminală; mișcări de deglutiție, de masticație înainte de producerea convulsiilor tonice.

La toți bolnavii care au făcut suplimentar electroforeză cu soluție de lidază s-a înregistrat micșorarea efectelor secundare ale terapiei medicamentoase, reducerea termenelor de tratament și prelungirea perioadei de remisie.

Tipul de terapie antiepileptică	Numărul de bolnavi	Perioada de tratament	Efecte secundare	Perioada de remisie
Tradițională	38	Mai mult de 20 zile	Vertij, slăbiciune, insomnie	1...2 luni
Conform metodei propuse	38	10 zile	Nu s-au observat	3...5 luni

MD 2188 F1 2003.06.30

6

5

(57) Revendicare:

Metodă de tratament al epilepsiei care include administrarea preparatelor antiepileptice și a soluției de lidază, **caracterizată prin aceea că** soluția de lidază se administrează în perioada acutizării bolii prin electroforeză în doză de 64 UC în regiunea ochilor o dată pe zi, la o serie 8...10 ședințe.

15

(56) Referințe bibliografice:

1. Верещагин Н. В. и др. Справочник по неврологии. Москва, Медицина, 1989, с. 423
2. Oprea N., Nacu A., Revenco M. Psihiatrie. Chișinău, 1994, p. 110-111

Șef Secție:

EGOROVA Tamara

Examinator:

TIMONIN Alexandr

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2003 0064		
(22) Data depozit: 2003.02.28		
(51) ⁷ : A 61 K 35/12, 35/48; A 61 P 25/08		
Titlul : Metoda de tratament a epilepsiei		
(71) Solicitantul : COBALEANSCHI Oleg , MD		
Termeni caracteristici: neurologie, epilepsie, lidaza		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. (7))		
Int. Cl. ⁷ : A 61 K 35/12, 35/48; A 61 P 25/08		
(MD) Baza de date naționale: 1994-2003		
(EA) Бюллетень Евразийского Патентного Ведомства: 1996-2002		
(SU) colecția de certificate de autor la BRIT		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
☐ Documentele următoare sunt indicate in continuare a rubricii II		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă cand documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării: 2003.04.08		
Examinatorul:		TIMONIN Alexandr