MD 918 Z 2016.01.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 918 (13) Z
(51) Int.Cl: *A61K 31/7028* (2006.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2014 0091 **(22) Data depozit:** 2014.06.18	**(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:** 2015.06.30, BOPI nr. 6/2015

(71) Solicitant: CENTRUL NAŢIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD

(72) Inventatori: SPANU Constantin, MD; BIRCA Liudmila, MD; SPANU Igor, MD; CORNILOV Stela, MD; JURAVLIOV Tatiana, MD; SAJEN Octavian, MD; DONOS Ala, MD; APOSTOL Mariana, MD

(73) Titular: CENTRUL NAŢIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD

(54) Metodă de tratament al meningitei enterovirale la copii

(57) Rezumat:

Invenţia se referă la medicină, în special la bolile infecţioase şi poate fi utilizată pentru tratamentul meningitei enterovirale la copii.

Conform invenţiei, metoda revendicată constă în aceea că se efectuează terapia de bază care include respectarea regimului igienic, dietetic, de repaus la pat în perioada acută, tratamentul patogenetic, simptomatic, de detoxifiere şi de ameliorare a circulaţiei sangvine cerebrale, totodată suplimentar *per os* se administrează 5α-furostan-3β,22,26-triol-3-[O-β-D-glucopiranozil-(1→2)-β-D-glucopiranozil(1→4)-β-D-galactopiranozil]-26-O-β-D-glucopiranozid), cate 100 mg de 2 ori pe zi, cu 30 min înainte de masă, timp de 30 zile.

Revendicări: 1

Figuri: 2

MD 918 Z 2016.01.31

(54) Method for treating enteroviral meningitis in children

(57) Abstract:

1

The invention relates to medicine, in particular to infectious diseases and can be used for the treatment of enteroviral meningitis in children.

According to the invention, the claimed method consists in that it is performed the basic therapy, comprising compliance with hygiene regimen, diet, bed rest in the acute period, pathogenetic, symptomatic, detoxification and cerebral circulation

2

improving treatment, at the same time additionally *per os* is administered 5α-furostan-3β,22,26-triol-3-[O-β-D-glucopyranosyl-(1→2)-β-D- glucopyranosyl(1→4)-β-D-galactopyranosyl]-26-O-β-D-glucopyranoside), 100 mg 2 times a day, 30 minutes before meal, for 30 days.

Claims: 1

Fig.: 2

(54) Метод лечения энтеровирусного менингита у детей

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к медицине, в частности к инфекционным болезням и может быть использовано для лечения энтеровирусного менингита у детей.

Согласно изобретению, заявленный метод состоит в том, что выполняют основную терапию, которая включает соблюдение гигиенического режима, диеты, постельного режима в остром периоде, патогенетическое, симптоматическое, детоксификационное и для улучшения

2

мозгового кровообращения лечение, при этом дополнительно перорально вводят 5α-фуростан-3β,22,26-триол-3-[O-β-D-глюкопиранозил-(1→2)-β-D-глюкопиранозил(1→4)-β-D-галактопиранозил]-26-O-β-D-глюкопиранозид), по 100 мг 2 раза в день, за 30 мин до еды, в течение 30 дней.

П. формулы: 1

Фиг.: 2

Descriere:

Invenţia se referă la medicină, în special la bolile infecţioase şi poate fi utilizată pentru tratamentul meningitei enterovirale la copii.

Este cunoscută metoda de tratament al meningitei enterovirale la copii, care include spitalizarea pacientului cu respectarea regimului igienic, dietetic, repaus la pat pe parcursul perioadei acute a bolii, igiena cavităţii bucale (clătituri cu sol. bicarbonat de sodiu 2%), regim alimentar adaptat toleranţei, alimentaţie naturală (la sân) a sugarilor, aport de lichide (apă minerală plată, sucuri, compot, ceai, lapte), tratamentul patogenetic, simptomatic şi de detoxifiere. Terapia de detoxifiere poate include rehidratare peroralã (ceai, sucuri), perfuzii intravenoase cu soluţii de glucoză 10%, ringer şi coloizi (dextran - 40, sol. albumină 10%), raportul coloizi/cristaloizi constituie 1:3, cu monitorizarea diurezei orare, terapia de deshidratare, ameliorarea circulaţiei sangvine cerebrale (Pentoxifilină 5…10 mg/kg/zi i/v, Vinpocetină (Cavinton) - 0,5…1,0 mg/kg/zi), seria de tratament constituie 3…4 săptămâni. Corticoterapia (în meningoencefalită) include administrarea preparatului Dexametazon 0,5…1 mg/kg/24 ore i/v sau i/m 2…3 zile sau/şi Prednisolon 2…3 mg/kg/24 ore i/v, sau i/m 2…3 zile. Terapia antivirală include imunomodulatoare ca Viferon-3 (1 mln U), cate 1 supozitor de 2 ori pe zi, timp de 5 zile copiilor de vârstă şcolară sau Viferon-2 (500 000 U), câte 1 supozitor de 2 ori pe zi, timp de 5 zile copiilor de vârstă preşcolară. In cazul suprainfecţiei bacteriene (prezenţa amigdalitei purulente, bronşitei, pielonefritei) se indică terapia cu antibiotice. Însă o parte din aceste remedii sunt foarte costisitoare şi provoacă dezvoltarea reacţiilor adverse, ceea ce limitează aplicarea lor în practica medicală pentru majoritatea pacienţilor, mai ales a celor de vârstă mică [1].

Dezavantajele acestei metode constau în eficacitatea joasă a preparatelor care nu permit de a obţine rezultatele scontate şi în faptul că sunt contraindicate la unii copii, totodată sunt rezolvate doar parţial problemele terapeutice ce stau în faţa medicului. Pe de altă parte, copiii cu meningite enterovirale care au contraindicaţii la administrarea terapiei de bază recomandată de protocoalele naţionale şi internaţionale sunt lipsiţi de posibilitatea efectuării unui alt tratament alternativ. Nu întotdeauna este obţinută reducerea mai rapidă a manifestărilor sindromului toxic general, a febrei, cefaleei, persistenţei semnelor meningiene şi normalizarea indicatorilor paraclinici ca numărul de leucocite, VSH etc.

Problema pe care o rezolvă invenţia propusă este sporirea eficacităţii tratamentului meningitei enterovirale la copii manifestată prin reducerea mai rapidă în timp a semnelor sindromului toxic general, a febrei, cefaleei, persistenţei semnelor meningiene şi normalizarea indicatorilor paraclinici ca leucocite, VSH etc., normalizarea stării generale şi ameliorarea calităţii vieţii copilului.

Conform invenţiei, metoda revendicată constă în aceea că se efectuează terapia de bază care include respectarea regimului igienic, dietetic, de repaus la pat în perioada acută, tratamentul patogenetic, simptomatic, de detoxifiere şi de ameliorare a circulaţiei sangvine cerebrale, totodată suplimentar *per os* se administrează 5α-furostan-3β,22,26-triol-3-[O-β-D-glucopiranozil-(1→2)-β-D-glucopiranozil(1→4)-β-D-galactopiranozil]-26-O-β-D-glucopiranozid), câte 100 mg de 2 ori pe zi, cu 30 min înainte de masă, timp de 30 zile.

Rezultatul obţinut constă în ameliorarea indicilor clinici şi paraclinici cu micşorarea duratei de spitalizare care se obţine datorită suplimentării terapiei clasice cu preparatul Pacovirin (5α-furostan-3β,22,26-triol-3-[O-β-D-glucopiranozil-(1→2)-β-D-glucopiranozil(1→4)-β-D-galactopiranozil]-26-O-β-D-glucopiranozid). Această metodă de tratament poate fi aplicată la copiii cu meningite enterovirale, inclusiv la copiii cu contraindicaţii la administrarea terapiei clasice.

Pentru aprobarea metodei propuse de tratament a meningitei enterovirale, au fost investigaţi copiii spitalizaţi în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Infecţioase pentru Copii, municipiul Chişinău (SCMBCC) în lunile iunie – septembrie 2013 şi mai – iunie 2014.

Drept obiect de studiu au servit 48 pacienţi (lotul experimental alcătuit din 28 pacienţi care au beneficiat de tratament cu preparatul autohton Pacovirin şi lotul martor – din 20 pacienţi care au primit tratament de bază) şi fişele lor de observaţie (forma 003/e), cu diagnosticul clinic de meningită enterovirală, internaţi în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Infecţioase de Copii, pe perioada nominalizată.

Programul de investigaţii paraclinice a inclus:

1. Hemoleucograma.

2. Examenul biochimic cu aprecierea nivelului aminotransferazelor (ALAT, ASAT), bilirubinei serice şi fracţiile ei, amilazei.

3. Puncţia lombară cu efectuarea examenului citologic şi biochimic al lichidului cefalorahidian (LCR) la toţi pacienţii.

4. Izolarea virusurilor în culturi celulare RD (rabdomiosarcomă) din LCR şi materii fecale cu identificarea izolatelor în reacţia de neutralizare în culturi celulare cu utilizarea serurilor imune specifice enterovirale standardizate Bilthoven, Olanda.

5. Toţi pacienţii au fost consultaţi de către medicul neurolog şi ORL.

6. Metode instrumentale – la necesitate (ultrasonografia organelor abdominale).

7. Metode statistice.

Criteriile de includere in lot:

-bolnavi cu diagnosticul de meningită enterovirală, confirmat prin date epidemiologice, clinice, examenul citologic şi biochimic al LCR, cât şi prin metode virusologice (izolarea şi identificarea enterovirusurilor);

-criterii de vârstă – 0…18 ani.

Criterii după care pacienţii au fost excluşi din lot:

-nu se încadrează în limitele de vârstă de 0…18 ani;

-nu au fost prezente criteriile epidemiologice, clinice, paraclinice (examenul citologic şi biochimic al LCR, RIF) şi virusologice pentru stabilirea diagnosticului de meningită enterovirală.

Lotul experimental a fost alcătuit din 19 băieţei şi 9 fetiţe, comparativ cu grupul martor: 12 băieţei şi 8 fetiţe (fig. 1).

Datele obţinute denotă incidenţa maximă în lotul I de studiu al copiilor cu varsta intre 4…7 ani (12…42,8%) şi peste 7 ani (13…46,5%), comparativ cu copiii cu vârsta până la 4 ani (3…10,7%). In lotul martor s-au înregistrat aceleaşi date (copii cu vârsta între 4…7 ani – 12 (60,0%) şi peste 7 ani – 6 (30,0%), iar cu vârsta până la 4 ani - 2 (10,0%)). Majoritatea pacienţilor, atât din I lot (89,3%), cât şi din al II-lea lot (70,0%) frecventau colectivităţile. Cota maximă de îmbolnăvire şi spitalizare în grupul experimental revine lunilor iunie-iulie (luna iunie – 6 pacienţi, iulie – 19, august – 2, septembrie – 1), cu aceleaşi date şi în lotul martor. Circa 1/3 (35,7%) din pacienţii I lot au fost consultaţi până la spitalizare de către medici specialişti, care au iniţiat tratamentul cu un antibiotic (Ampicilină, Amoxicilină, Augmentin – in 5 cazuri, cefalosporine – in 4, macrolide – intr-un caz). Majoritatea copiilor din I lot de studiu au fost spitalizaţi de către medicul echipei de urgenţă (39,3%), mai rar de către medicul de familie (14,3%) şi la adresare de sine stătătoare (17,8%). Transferaţi din alte staţionare au fost 28,6%, fapt explicabil prin variaţia simptomelor clinice la debutul bolii, ce a impus spitalizarea acestor copii în alte staţionare. În lotul martor au fost depistate aceleaşi legităţi. Majoritatea (71,4%) pacienţilor din lotul I au fost spitalizaţi în primele patru zile de boală (1 zi – 3 pacienţi, a 2 zi – 6, a 3 zi – 4, a 4…7), iar în 8 cazuri a fost o spitalizare tardivă.

Triada clasică prezentă în tabloul clinic al meningitei la copii: febra şi cefaleea au fost depistate la toţi (100%) pacienţii din ambele loturi, iar vomele unice – la 24 (85,7%) pacienţi din I lot şi la 16 (80,0%) – din al II-lea lot. Printre alte semne clinice au fost intalnite: vertijuri (I lot – la 46,5% pacienţi, II lot – la 40,0%), dureri in globii oculari (I lot – la 28,6% pacienţi, II lot – la 25,0%), dureri abdominale (I lot – la 14,3% pacienţi, II lot – la 15,0%), mialgii (I lot – la 14,3% pacienţi, II lot – la 20,0%), slăbiciune generală şi fatigabilitate la toţi pacienţii din studiu (tabelul 1).

Valori ale febrei până la 38,0°C s-au înregistrat la 4 (14,3%) pacienţi din lotul I, intre 38,1... 39,0°C – la 15 (53,6%) şi peste 39,0°C – la 9 (32,1%). In lotul II cel mai frecvent (15...75,0%) s-a determinat febra cu valori între 38,1...39,0°C, mai rar până la 38,0°C (2...10,0%) şi peste 39,0°C (3...15,0%). La peste 1/2 (60,7%) din pacienţii lotului I s-au inregistrat vome unice (1…3 ori), iar la 25,0% – mai mult de 4 vome pe zi (tab. 1).

Tabelul 1

Semnele clinice prezente la momentul spitalizării la pacienții cu meningită enterovirală

Semne clinice	Lotul experimental		Lotul martor	
	Abs.	%	Abs.	%
Febră	28	100	20	100
Cefalee	28	100	20	100
Vome	24	85,7	16	80
Vertijuri	13	46,5	8	40
Dureri in globii oculari	8	28,6	5	25
Dureri abdominale	4	14,3	3	15
Mialgii	4	14,3	4	20
Slăbiciune generală	28	100	20	100

La majoritatea pacienților din lotul I, in urma examenului obiectiv efectuat la momentul spitalizării, s-au depistat semne meningiene pozitive: redoarea cefei – la 96,4%, semnul Brudzinski superior şi inferior – la 57,1% şi Kernig – la 50,0%, iar reflexele abdominale abolite au fost la 57,1%. In lotul II redoarea cefei pozitivă a fost depistată la 85,0% pacienți, semnul Brudzinski superior şi inferior – la 75,0%, Kernig – la 45,0%. Hemoleucogramele efectuate la momentul spitalizării s-au caracterizat prin prezența anemiei la 3 (10,7%) pacienți din lotul I, leucocitozei – la 9 (32,1%), VSH-ul accelerat – la 27 (60,7%). Valorile ALT şi AST au fost în limitele normei in ambele loturi de studiu. In toate cazurile, pentru confirmarea diagnosticului clinic definitiv, a fost efectuată puncția lombară. La majoritatea pacienților din lotul I (27…96,4%) s-a obținut LCR incolor, transparent, cu reacția Pandy negativă şi nivelul proteinei în normă. În 75% din cazuri examenul citologic al LCR a depistat o citoză de până la 500 celule/mm^3 şi în 25% – peste 500 celule/mm^3, cu predominarea limfocitelor (tab. 2). În 6 cazuri, când puncția lombară s-a efectuat in primele două zile de la debutul bolii, în LCR au predominat neutrofile. În lotul II examenul citologic şi biochimic al LCR a depistat aceleaşi legități (cu excepția indicilor de citoză până la 500 celule/mm^3 – la 40,0% şi peste 500 celule/mm^3 – la 60,0% comparativ cu lotul experimental 75,0% până la 500 celule/mm^3 şi 25,0% peste 500 celule/mm^3, ceea ce demonstrează o reducere semnificativă a procesului inflamator, p=0,01).

Tabelul 2

Examenul citologic al LCR la pacienții cu meningită enterovirală din lotul I de studiu

Nivelul citozei	Lotul experimental n=28		Lotul martor n=28	
	Abs.	%	Abs.	%
până la 50/mm^3	5	17,8±7,2	3	15,0±8,0
51-100/mm^3	5	17,8±7,2	3	15,0±8,0
101-500/mm^3	11	39,4±9,2	2	10,0±6,7
501-1000/mm^3	3	10,7±5,8	5	25,0±9,7
peste 1000/mm^3	4	14,3±6,6	7	35,0±10,7

Din lichidul cefalorahidian la 11 (39,3%) pacienți au fost izolate enterovirusurile în culturi celulare (inclusiv la 9 – virusul COXSACKIE B1-6, la 2 – ECHO11), din materii fecale – la 2 pacienți s-a izolat virusul COXSACKIE B1-6. Pentru fiecare a fost completată o anchetă elaborată, ce include datele de paşaport şi informațiile necesare ce țin de anamnesticul maladiei, datele epidemiologice, datele obiective, rezultatele investigațiilor clinice, biochimice, serologice şi instrumentale, dinamica datelor clinice şi de laborator, tratamentul efectuat, posibilele reacții adverse, datele de catamneză.

Toți copiii incluşi în studiu (atât din lotul experimental, cât şi cei din lotul martor) au beneficiat de tratament patogenetic, simtomatic şi de detoxifiere. În faza acută a bolii a fost indicat repaus la pat şi o dietă echilibrată. În cazul suprainfecției bacteriene (prezența

amigdalitei purulente, bronşitei, pielonefritei) la 19 pacienţi a fost indicată terapia cu antibiotice.

Preparatul Pacovirin a fost administrat pacienţilor din lotul I (experimental), cate o pastilă de două ori pe zi, cu 30 min înainte de masa de dimineaţă şi seară pentru o durată de 30 zile. Toţi pacienţii zilnic au fost monitorizaţi de către medicul curant, cu aprecierea tuturor parametrilor clinici, paraclinici caracteristici şi a posibilelor reacţii adverse la administrarea preparatului. Rezultatele monitorizării s-au introdus în fişa de observaţie. Toţi 28 pacienţi selectaţi pentru lotul experimental au suportat bine tratamentul în condiţii de staţionar şi au continuat administrarea preparatului Pacovirin ambulator, până la 30 zile. Spre finele terapiei din staţionar, s-a efectuat aprecierea modificărilor clinice (durata febrei şi cefaleei, persistenţa semnelor meningiene pozitive) şi a datelor de laborator. Evoluţia bolii la toţi pacienţii a fost benignă. La bolnavii din lotul experimental s-a redus semnificativ intensitatea şi durata febrei, cefaleei comparativ cei din lotul martor. Dinamica sindromului toxic general (manifestat prin inapetenţă, somnolenţă, slăbiciune generală şi vertijuri) pe parcursul perioadei de supraveghere, la pacienţii din lotul I a avut un caracter mai accentuat şi favorabil comparativ cu lotul II. Durata febrei până la 7 zile a fost la majoritatea (71,4%) pacienţilor din I lot şi la 13 (65,0%) – din lotul II, iar peste 7 zile – la 8 (28,6%) şi 7 (35,0%) pacienţi, corespunzător. În lotul experimental cefaleea a persistat până la 7 zile la 18 (64,3%) pacienţi, în lotul martor – la 11 (55,0%), iar peste 7 zile – la 10 (35,7%) şi 9 (45,0%), corespunzător (fig. 2).

La momentul externării din staţionar anemia nu a fost prezentă la nici-un pacient din grupul experimental, dar se păstra la 2 din cel martor. Nivelul crescut al leucocitelor persista doar la 2 pacienţi din I lot, comparativ cu 3 din lotul II, iar VSH-ul accelerat – la 12 pacienţi din I lot, cu nivelul maxim până la 25 mm/oră.

Evaluarea datelor clinice şi a rezultatelor paraclinice la pacienţii, care au beneficiat de tratament cu Pacovirin demonstrează o eficacitate sporită a tratamentului cu retrocedare mai rapidă a simptomatologiei de bază din clinica meningitei enterovirale.

Preparatul Pacovirin administrat câte o pastilă de două ori pe zi pentru o durată de 30 zile la copiii cu meningită enterovirală a contribuit la: reducerea mai rapidă a manifestărilor sindromului toxic general, febrei, cefaleei, a persistenţei semnelor meningiene cu normalizarea indicilor paraclinici ca leucocite, VSH etc.).

(56) Referinţe bibliografice citate in descriere:

1. Protocol clinic naţional. Infecţia enterovirală la copii. Ministerul Sănătăţii al Republicii Moldova, Chişinău, 2012, p. 25

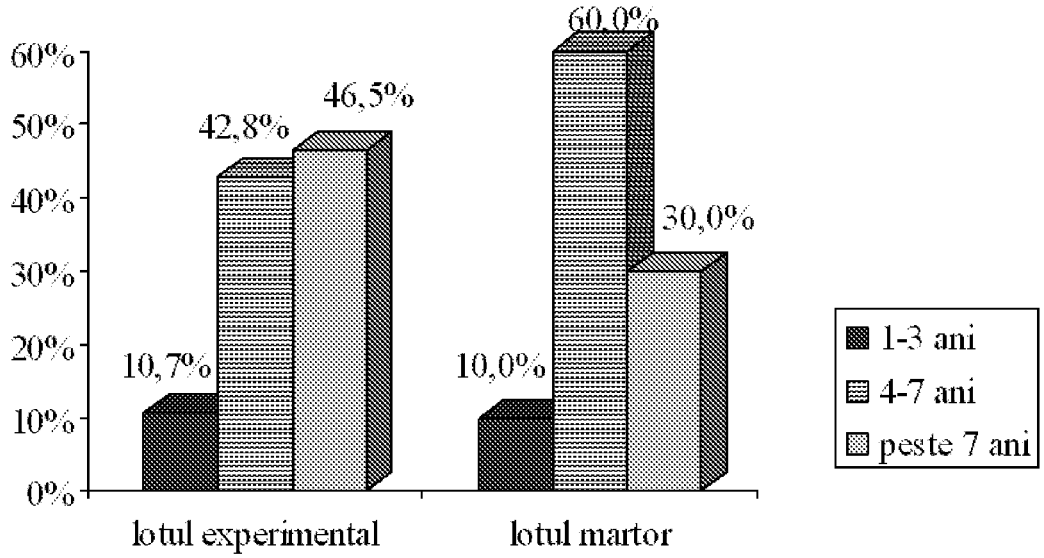
(57) Revendicări:

Metodă de tratament al meningitei enterovirale la copii, care constă în aceea că se efectuează terapia de bază care include respectarea regimului igienic, dietetic, de repaus la pat în perioada acută, tratamentul patogenetic, simptomatic, de detoxifiere şi de ameliorare a circulaţiei sangvine cerebrale, totodată suplimentar *per os* se administrează 5α-furostan-3β,22,26-triol-3-[O-β-D-glucopiranozil-(1→2)-β-D-glucopiranozil(1→4)-β-D-galactopiranozil]-26-O-β-D-glucopiranozid), câte 100 mg de 2 ori pe zi, cu 30 min înainte de masă, timp de 30 zile.

Şef Direcţie Brevete: GUŞAN Ala

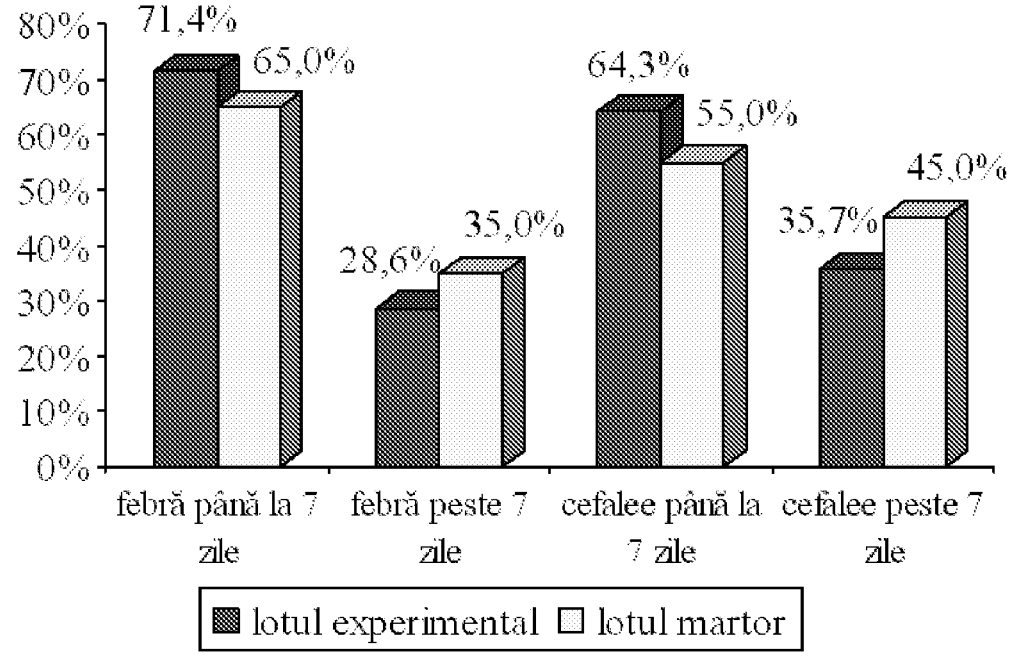
Examinator: IUSTIN Viorel

Agenţia de Stat pentru Proprietatea Intelectuală
str. Andrei Doga, nr. 24, bloc 1, MD-2024, Chişinău, Republica Moldova



Repartizarea pacienților conform vârstei

Fig. 1



Durata febrei și a cefaleei la pacienții cu meningită enterovirală

Fig. 2

AGENTIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALA A REPUBLICII MOLDOVA

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: s 2014 0091

(32) Data de prioritate recunoscută:

(22) Data depozit: 2014.06.18

Raport de documentare internațională: ☐ da

(67)* Nr. şi data transformării cererii: ,

(71) Solicitant: **CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD**

(54) **Titlul**: **Metodă de tratament a meningitei enterovirale la copii**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** ***A61K 31/7028*** (2006.01)

III. Colecții şi Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):

Int.Cl: ***A61K 31/7028*** (2006.01)

Meningită enterovirală,

EA, CIS (Eapatis):

Int.Cl: ***A61K 31/7028*** (2006.01)

Энтеровирусный менингит

SU (nonpublic):

Int.Cl: ***A61K 31/7028*** (2006.01)

Энтеровирусный менингит

IV. Baze de date şi colecții de literatură nonbrevet cercetate

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D, C	Protocol clinic național. Infecția enterovirală la copii. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Chişinău, 2012, p.	1

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care defineşte stadiul anterior general	**T –** document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fu considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	**E –** document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fu considerată ca	**D** – document menționat în descrierea cererii de brevet

implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceiaşi categorie	
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	**C** – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeaşi familie de brevete
P - document publicat inainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	**L** – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării	2015.04.16
Examinator	IUSTIN Viorel