



MD 371 Z 2012.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **371** ⁽¹³⁾ **Z**
(51) Int.Cl: *A61K 31/727* (2006.01)
A61K 31/245 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2010 0195 (22) Data depozit: 2010.11.22	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2011.05.31, BOPI nr. 5/2011
(71) Solicitant: INSTITUȚIA MEDICO - SANITARĂ PUBLICĂ INSTITUTUL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE "CHIRIL DRAGANIUC", MD (72) Inventatori: VELIXAR Elvira, MD; ELAȘCU Nicolae, MD (73) Titular: INSTITUȚIA MEDICO - SANITARĂ PUBLICĂ INSTITUTUL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE "CHIRIL DRAGANIUC", MD	

(54) **Metodă de tratament al tuberculozei oculare**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, în special la oftalmologie și fizioterapie și este destinată pentru tratamentul tuberculozei oculare.

Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că bilateral în regiunea procesului mastoidian, paralel cu pavilionul urechii, subcutanat se administrează consecutiv un amestec de 0,01...0,02 ml de heparină de 5000 UI/ml și 2,0 ml de novocaină de 0,5%, apoi 1,0...3,0 ml soluție de izoniazidă de 10%,

2
peste o zi, 10...15 proceduri, totodată, concomitent *per os* se administrează mildronat 250 mg de două ori pe zi, izoniazidă 300 mg/kg, rifampicină 600 mg/kg, pirazinamidă 1,5 mg/kg, zilnic, timp de 2 luni, iar în următoarele 4 luni *per os* se administrează izoniazidă 300 mg/kg și rifampicină 600 mg/kg, zilnic.

Revendicări: 1

MD 371 Z 2012.04.30

(54) Method for treating the ocular tuberculosis

(57) Abstract:

1
The invention relates to medicine, in particular to ophthalmology and phthisiology and is intended for the treatment of ocular tuberculosis.

According to the invention, the claimed method consists in that on both sides in the region of mastoid process, parallel to the auricle subcutaneously is sequentially administered a mixture of 0.01...0.02 ml of heparin of 5000 IU/ml and 2.0 ml of 0.5%

2
novocain, then 1.0...3.0 ml of a solution of 10% isoniazid, in a day, 10...15 procedures, at the same time, concomitantly is administered *per os* mildronate 250 mg twice a day, isoniazid 300 mg/kg, rifampicin 600 mg/kg, pyrazinamide 1.5 mg/kg, daily, during 2 months, and the next 4 months is administered *per os* isoniazid 300 mg/kg and rifampicin 600 mg/kg, daily.

Claims: 1

(54) Метод лечения глазного туберкулеза

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к медицине, в частности к офтальмологии и фтизиатрии и предназначено для лечения глазного туберкулеза.

Согласно изобретению, заявленный метод состоит в том, что с двух сторон в области сосцевидного отростка, параллельно ушной раковины подкожно последовательно вводят смесь состоящую из 0,01...0,02 мл гепарина 5000 МЕ/мл и 2,0

2
мл новокаина 0,5%, затем 1,0...3,0 мл раствора изониазида 10%, через день, 10...15 процедур, а также одновременно *per os* вводят милдронат 250 мг два раза в день, изониазид 300 мг/кг, рифампицин 600 мг/кг, пиразинамид 1,5 мг/кг, ежедневно, в течении 2-х месяцев, а в последующие 4 месяца *per os* вводят изониазид 300 мг/кг и рифампицин 600 мг/кг, ежедневно.

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la oftalmologie și fizioterapie și este destinată pentru tratamentul tuberculozei oculare.

Este cunoscută metoda de tratament al uveitelor tuberculoase, care constă în administrarea peste o zi, parabolbar, a vitaminelor și a peptidei biostimulatoare – Retilamină 5 mg. Cura de tratament constituie 10 proceduri, care permite activarea proceselor metabolice în retină prin mărirea aportului de oxigen și îmbunătățirea circulației sangvine în zona granulomului tuberculos, păstrând sau îmbunătățind acuitatea vizuală (AV) [1].

Dezavantajul acestei metode constă în administrarea peptidei doar în faza inactivă a procesului inflamator, când avem de a face deja cu rezultatul distrugerii postinflamatorii, ceea ce reduce esențial șansa de restabilire a AV.

Mai este cunoscută metoda de tratament al uveitelor endogene și postoperatorii, care constă în administrarea subconjunctivală a preparatului Imunofan de 0,005% - 0,5 ml în uveitele anterioare și parabolbar în uveitele posterioare, zilnic în primele 5 zile, apoi peste o zi. Cura de tratament constituie 5...10 injecții [2].

Dezavantajul acestei metode constă în necesitatea investigării prealabile a statutului imun al pacientului, durata relativ îndelungată și efectuarea anevoioasă a investigațiilor respective, eficacitatea insuficientă datorită conținutului scăzut de celule imunocompetente în țesuturile oculare.

Se cunoaște, de asemenea, metoda de tratament al uveitelor anterioare care constă în administrarea subconjunctivală, în zona proiectării durerilor ciliare, care se determină prin apăsare cu un bețișor de sticlă, a unui amestec în doză de 0,5...1,0 ml (Sol. Marcaină 0,5%, Sol. Lidocaină 1,0%, Sol. Novocaină 0,5%), a corticosteroizilor (Celeston, Diprosan) și a antibioticelor (Gentamicină 10 mg) sau a preparatelor cu acțiune antivirală (Poludan 50 un.). Procedura dată se repetă până la dispariția completă a semnelor inflamației [3].

Dezavantajul metodei date constă în efectul său restrâns, și anume pe segmentul anterior al globului ocular, înlăturarea doar a semnelor locale ale inflamației, precum și în lipsa acțiunii patogenetice, ceea ce cauzează instalarea unei remisii de scurtă durată a procesului inflamator ocular.

Se mai cunoaște metoda de tratament al uveitelor recidivante cu blocate ale zonei submastoidiene și sfenoidale cu un amestec medicamentos alcătuit din: Lidocaină 20...40 mg, Mexidol 50...100 mg, Dalargin 1...2 mg, Lidază 16...32 UI, Hemază 2500...5000 UI, executate zilnic, cu un interval de 4...5 ore. Cura de tratament constituie 6...8 proceduri. După care se execută 3...5 proceduri de plasmafereză cu un volum de 20...25% din volumul plasmei circulante, cu separarea masei eritrocitare și stimularea unei jumătăți a ei cu Polyoxidoniu 3...6 mg, iar a celeilalte jumătăți cu Claforan 500...750 mg, la temperatura de 36,8...37,0°C timp de 30...40 min în combinație cu iradierea cu raze ultraviolete în timpul reinfuzării sângelui [4].

Dezavantajul metodei constă în necesitatea utilajului și a încăperilor speciale pentru executarea metodei, precum și a personalului calificat în acest domeniu, amestecul limfotrop poate avea reacții adverse și alergice la bolnavi, deoarece este alcătuit din 3...5 componente, unde unul din componente este Dalargin, care stimulează formarea anticorpilor și creșterea răspunsului imun. Aceasta poate provoca extinderea zonei de distrugere a țesutului ocular și scăderea AV, iar procedura, la care este supus bolnavul, este de lungă durată și problematică.

În calitate de cea mai apropiată metodă de tratament al bolnavilor cu forme active de tuberculoză oculară este propusă soluția care constă în administrarea limfotropă în zona procesului mastoidian a amestecului format din Lidază 16...32 un. și Novocaină 0,5% – 2,0 ml, urmată de introducerea tuberculostaticului (Tubazidă 10% sau Saluzidă 5,0% în doză de 1,0...2,0 ml). Cura de tratament constituie 10...20 proceduri, efectuate peste o zi. Cu scopul stimulării limfodrenării, bolnavului i se administrează *per os* preparatele Trental și Cavinton [5].

Dezavantajul metodei constă în administrarea fermentului Lidază, care are o influență incertă în inflamațiile tuberculoase active, nu are o acțiune atât de pronunțată

asupra reologiei sângelui și a limfei și are un efect mai redus de detoxicare și diminuare a focarului patologic ocular. Ca rezultat, datele obținute la capitolul eficacitatea tratamentului specific sunt mai modeste. Trebuie de menționat că pe parcursul studiului la unii dintre pacienți s-au înregistrat reacții alergice locale.

Problema pe care o rezolvă invenția propusă constă în înlăturarea dezavantajelor indicate și în sporirea eficacității tratamentului procesului inflamator tuberculos ocular de diferită localizare.

Tratamentul inflamațiilor tunicilor oculare, în special a celei vasculare – uveitelor, în oftalmologie rămâne în continuare o provocare. Uveitele sunt una dintre principalele cauze ale orbirii și au des o evoluție cronică, trenantă, recidivantă. Luând în considerație că în patogeniza afecțiunii un rol important îl au reacțiile autoimune, induse de antigenul (Ag) tisular al ochiului, în tratamentul standard se folosesc corticosteroizi și, recent, imunosupresori, pentru a suprima reacțiile autoimune din organul vizual. În tratamentul procesului inflamator ocular de etiologie tuberculoasă corticosteroizii induc o înrăutățire a stării ochiului inflamator, deoarece provoacă o deficiență imunitară care deja există la pacienții cu tuberculoză oculară (TBO).

În conformitate cu normativele Ministerului Sănătății Republicii Moldova, Ordinul nr.180 din 10 august 2001: "Cu privire la implementarea programului național de control al tuberculozei în Republica Moldova pentru anii 2001-2005", bolnavii cu diagnosticul tuberculoză oculară sunt incluși în categoria standard de tratament: I, cu TBO evoluție gravă și cu localizare asociată a tuberculozei în alte organe, cum ar fi nodulii limfatici intratoracici, care prevede administrarea a 4 preparate antituberculoase (PAT) (Izoniazidă (H) 300 mg/kg/zi, Rifampicină (R) 600 mg/kg/zi, Pirazinamidă (Z) 1,5 g/kg/zi, Etambutol (E) 1,2 g/kg/zi sau Streptomycină (S) 1,0 g/kg/zi). Bolnavii cu recidive ale procesului tuberculos se tratează după categoria a II-a de tratament - 5 PAT (HRZES). Categoria III – pacienții cu TBO cazuri noi, - 3 PAT (HRZ).

Terapia antibacteriană masivă necesară pentru distrugerea germenului infecțios provoacă o acțiune dăunătoare și asupra întregului organism. Iar creșterea tulpinilor polichimio rezistente și multidrogrezistente ale micobacteriei tuberculoase din ultimii ani, face tratamentul antibacterian mai puțin eficient. Așadar, este evidentă necesitatea stringentă în metode de eficientizare a tratamentului complex antituberculos în procesele inflamatorii oculare.

Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că bilateral în regiunea procesului mastoidian, paralel cu pavilionul urechii, subcutanat se administrează consecutiv un amestec de 0,01...0,02 ml de Heparină de 5000 UI/ml și 2,0 ml de Novocaină de 0,5%, apoi 1,0...3,0 ml Sol. de Izoniazidă de 10%, peste o zi, 10...15 proceduri, totodată, concomitent *per os* se administrează Mildronat 250 mg de două ori pe zi, Izoniazidă 300 mg/kg, Rifampicină 600 mg/kg, Pirazinamidă 1,5 mg/kg, zilnic, timp de 2 luni, iar în următoarele 4 luni *per os* se administrează Izoniazidă 300 mg/kg și Rifampicină 600 mg/kg, zilnic.

Metoda asigură o expoziție și concentrație constantă a PAT și totodată o minimalizare a sarcinii medicamentoase cu excluderea acțiunii sistemice a tuberculostaticului și îmbunătățirea toleranței acestuia. Amestecul din Heparină și Novocaină de 0,5%, care precede administrării PAT manifestă următoarele acțiuni: îmbunătățirea limfo- și microcirculației, a limfodrenării cu o evacuare rapidă a produselor metabolice inflamatorii din orice tunică oculară, asigurând dezintoxicarea la nivel celular-spațiu intercelular, micșorarea procesului de fibrozare, ameliorarea proprietăților reologice ale sângelui și limfei, micșorarea hipoxiei și a hipoxemiei, micșorarea rapidă a zonei de ischemie și edem formate în jurul focarului specific cu reducerea la minim a zonei de distrugere a structurilor fine oculare asigurând o ameliorare considerabilă a AV. Preparatul Mildronat, pe lângă influența benefică asupra circulației sangvine și limfatice, exercită o creștere a rezistenței țesuturilor la hipoxie. Rolul preparatelor antituberculoase este anihilarea și distrugerea agentului etiologic.

Metoda propusă permite stoparea rapidă a procesului inflamator ocular și micșorarea procesului de fibrozare, îmbunătățirea considerabilă și restabilirea funcțiilor vizuale și obținerea unei remisii durabile și stabile a procesului tuberculos ocular. Proporția propusă a amestecului Heparină și Novocaină posedă tropism pronunțat la patul limfatic și asigură îmbunătățirea limfodrenării și a limfocirculației regiunii orbitei și globilor

oculari, de asemenea a microcirculației, ce asigură dezintoxicarea rapidă și eficientă a țesuturilor oculare, începând de la nivelul celulă-interstițiu (spațiu intercelular), cu eliberarea produselor metabolismului și dezintegrarea remediilor medicamentoase și a microbilor cu micșorarea hipoxiei și a hipoxemiei și reducerea zonei de ischemie formate în jurul focarului specific, cu optimizarea reologiei limfei și a sângelui și a activității lor antioxidantă și imunotropă, ceea ce asigură o expoziție și concentrație regională înaltă și constantă a preparatului antituberculos cu minimalizarea sarcinii medicamentoase și a efectelor adverse ale lui asupra organismului. Preparatul Mildronat accentuează stimularea limfocirculației și efectul de drenaj, influențează suplimentar creșterea rezistenței țesuturilor oculare la hipoxie, contribuind la reabilitarea țesuturilor adiacente focarului.

Rezultatul invenției constă în stoparea rapidă a procesului inflamator ocular, îmbunătățirea considerabilă a AV diminuate, obținerea unei remisii stabile și îndelungate a procesului tuberculos ocular și eficientizarea tratamentului specific antituberculos.

Metoda propusă se realizează în felul următor. Bolnavului, care se află culcat pe spate, bilateral în regiunea procesului mastoidian, paralel cu pavilionul urechii, subcutanat i se administrează consecutiv un amestec de 0,01...0,02 ml de Heparină de 5000 UI/ml și 2,0 ml de Novocaină de 0,5%, apoi 1,0...3,0 ml Sol. de Izoniazidă de 10%, peste o zi, 10...15 proceduri, totodată, concomitent *per os* i se administrează Mildronat 250 mg de două ori pe zi, Izoniazidă 300 mg/kg, Rifampicină 600 mg/kg, Pirazinamidă 1,5 mg/kg, zilnic, timp de 2 luni, iar în următoarele 4 luni *per os* i se administrează Izoniazidă 300 mg/kg și Rifampicină 600 mg/kg, zilnic.

Avantajele metodei revendicate

Metoda revendicată este simplă în aplicare și puțin costisitoare. Ea are o argumentare patogenetică bazată pe restabilirea parametrilor fiziologici optimali ai funcției de detoxicare a bazinului limfatic ocular, care se manifestă la nivel de celulă și țesut. Metoda revendicată asigură involuția mult mai rapidă a semnelor inflamatorii cu sechele minime, creșterea considerabilă a funcțiilor vizuale și a acuității vizuale și instalarea unei remisii îndelungate.

Exemple de realizare a metodei propuse

Metoda propusă a fost studiată în Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” pe un lot de 65 de bolnavi cu tuberculoză oculară cu diferite localizări, care au fost supuși unui tratament complex conform invenției revendicate. În lotul martor au fost incluși 40 de bolnavi cu afecțiuni oculare identice, care au fost supuși tratamentului antituberculos tradițional. S-a analizat numărul de bolnavi cu AV restabilită până la normă în loturile respective. În primul lot, în care bolnavii au fost tratați după metoda revendicată, AV s-a restabilit până la norma fiziologică în 76,5% cazuri. În lotul martor numai la 31,4% din bolnavi AV a ajuns la valorile normei fiziologice. Menționăm că în primul lot sunt pacienți cu AV mai mare ca unitatea, egală cu „1,5” și „2,0” – 32,9%, versus AV egală cu „1,5” – 1,7% în lotul cu tratament tradițional.

Așadar, constatăm că la bolnavii tratați după metoda revendicată AV este mult mai îmbunătățită și calitativ mai superioară decât la cei tratați tradițional.

Exemplul I

Pacientul C., 16 ani. Diagnosticul clinic: Corioretinită diseminată tuberculoasă a ambilor ochi (OU). Retinovasculită.

AV OD = 0,2; AV OS = 1,0.

A fost supus tratamentului conform metodei revendicate, după care s-au constatat următoarele rezultate:

AV OD = 1,5; AV OS = 1,0. Starea bolnavului s-a ameliorat, se consideră sănătos.

Exemplul II

Pacienta G., 13 ani. Diagnosticul clinic: Keratită tuberculoasă la OU.

AV OD = 0,8; AV OS = 1,0.

A fost supusă tratamentului conform metodei revendicate, după care s-au constatat următoarele rezultate:

AV OD = 2,0; AV OS = 2,0. Starea bolnavei s-a ameliorat, se consideră sănătoasă.

Exemplul III

Pacienta P., 9 ani. Diagnosticul clinic: Kerato-uveită tuberculoasă OU. Miopie gr.I.
AV OD = 0,4 necorijată (n/c); AV OS = 0,4 n/c.

A fost supusă tratamentului conform metodei revendicate, după care s-au constatat următoarele rezultate:

AV OD = 1,0 cu corecția -2,5 Sph; AV OS = 1,0 cu corecția -2,5 Sph. Starea bolnavei s-a ameliorat, se consideră sănătoasă.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. RU 2318534 C2 2008.03.10
2. RU 2107480 C1 1998.03.27
3. RU 2189801 C2 2002.09.27
4. RU 2299065 C1 2007.05.27
5. Елашкy Н. И., Джугостран В. Я., Смольнищкая Г. И., Елашкy Е. Н., Гуцу Т. А. Лимфотропная терапия в комплексном лечении больных активными формами туберкулеза органа зрения. II Съезд фтизиатров и пульмонологов ССР Молдовы. Эпидимиология, диагностика, клиника и лечение туберкулеза и неспецифических заболеваний легких. 1991, стр. 179

(57) Revendicări:

Metodă de tratament al tuberculozei oculare, care constă în aceea că bilateral în regiunea procesului mastoidian, paralel cu pavilionul urechii, subcutanat se administrează consecutiv un amestec de 0,01...0,02 ml de heparină de 5000 UI/ml și 2,0 ml de novocaină de 0,5%, apoi 1,0...3,0 ml soluție de izoniazidă de 10%, peste o zi, 10...15 proceduri, totodată, concomitent *per os* se administrează mildronat 250 mg de două ori pe zi, izoniazidă 300 mg/kg, rifampicină 600 mg/kg, pirazinamidă 1,5 mg/kg, zilnic, timp de 2 luni, iar în următoarele 4 luni *per os* se administrează izoniazidă 300 mg/kg și rifampicină 600 mg/kg, zilnic.

Director adjunct Departament:

GROSU Petru

Examinator:

IUSTIN Viorel

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii	
(21) Nr. depozit: s 2010 0195	(32) Data de prioritate recunoscută:
(22) Data depozit: 2010.11.22	Raport de documentare internațională: ☐ da
(54) Titlul: Metodă de tratament al tuberculozei oculare	
(71) Solicitant: INSTITUȚIA MEDICO SANITARĂ PUBLICĂ INSTITUTUL FTIZIOPNEUMOLOGIE CHIRIL DRAGANIUC, MD	
(51) (Int.Cl): Int. Cl.: A 61 K 31/727; 21/245; 31/4409; 31/395; 31/498; 31/7032 (2006.01), A 61 P 27/00 (2006.01).	
II. Condiții de unitate a invenției:	☒ satisface ☐ nu satisface
Note:	
III.Revendicări: claritatea, susținerea de descriere	☒ satisface ☐ nu satisface
Note:	
IV. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare)	
MD (Documentare Invenții (inclusiv cereri nepublicate)) – „tuberculoză oculară”, „proces mastoidian”.	
EA, CIS (Eapatis) – „туберкулез глаз”, „сосцевидный отросток”.	
SU (nonpublic) – „туберкулез глаз”, „сосцевидный отросток”.	
V. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate	

VI. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	RU 2318534 C2 2008.03.10	1
A	RU 2107480 C1 1998.03.27	1
A	RU 2189801 C2 2002.09.27	1
A	RU 2299065 C1 2007.05.27	1
A	Елашку Н. И, Джугостран В. Я, Смольницкая Г. И, Елашку Е. Н, Гуцу Т. А. Лимфотропная терапия в комплексном лечении больных активными формами туберкулеза органа зрения. II Съезд фтизиатров и пульмонологов ССР Молдовы. Эпидимиология, диагностика, клиника и лечение туберкулеза и неспецифических заболеваний легких. 1991. стр. 179.	1
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește 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 evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția	
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi 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 fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet	
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 aceeași familie de brevete	
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri	
Data finalizării documentării		2011-03-12
Examinator		IUSTIN Viorel