



MD 918 Z 2016.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

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

(12) **BREVET DE INVENȚIE
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 NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII 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 NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD	

(54) **Metodă de tratament al meningitei enterovirale la copii**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, în special la bolile infecțioase și poate fi utilizată pentru tratamentul meningitei enterovirale la copii.

Conform invenției, 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 și de ameliorare a circulației

2
sanguine cerebrale, totodată suplimentar *per os* se administrează 5 α -furostan-3 β ,22,26-triol-3-[O- β -D-glucopiranozil-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopiranozil(1 \rightarrow 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.

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 5 α -furostan-3 β ,22,26-triol-3-[O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D- glucopyranosyl(1 \rightarrow 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 5 α -фураностан-3 β ,22,26-триол-3-[О- β -D-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 2)- β -D-глюкопиранозил(1 \rightarrow 4)- β -D-галактопиранозил]-26-О- 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:

Invenția se referă la medicină, în special la bolile infecțioase și poate fi utilizată pentru tratamentul meningitei enterovirale la copii.

5 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 cavității bucale (clătături cu sol. bicarbonat de sodiu 2%), regim alimentar adaptat toleranței, alimentație naturală (la sân) a sugarilor, aport de lichide (apă minerală plată, sucuri, compot, ceai, lapte), tratamentul patogenetic, simptomatic și de detoxifiere. Terapie de detoxifiere poate include rehidratare perorală (ceai, sucuri), perfuzii intravenoase cu soluții de glucoză 10%, ringer și coloizi (dextran - 40, sol. albumină 10%), raportul coloizi/cristaloizi constituie 1:3, cu monitorizarea diurezei orare, terapia de deshidratare, ameliorarea circulației 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/și Prednisolon 2...3 mg/kg/24 ore i/v, sau i/m 2...3 zile. Terapie antivirală include imunomodulatoare ca Viferon-3 (1 mln U), cate 1 supozitor de 2 ori pe zi, timp de 5 zile copiilor de vârstă școlară sau Viferon-2 (500 000 U), câte 1 supozitor de 2 ori pe zi, timp de 5 zile copiilor de vârstă preșcolară. In cazul suprainfecției bacteriene (prezența amigdalitei purulente, bronșitei, pielonefritei) se indică 20 terapia cu antibiotice. Însă o parte din aceste remedii sunt foarte costisitoare și provoacă dezvoltarea reacțiilor adverse, ceea ce limitează aplicarea lor în practica medicală pentru majoritatea pacienților, mai ales a celor de vârstă mică [1].

25 Dezavantajele acestei metode constau în eficacitatea joasă a preparatelor care nu permit de a obține rezultatele scontate și în faptul că sunt contraindicate la unii copii, totodată sunt rezolvate doar parțial problemele terapeutice ce stau în fața medicului. Pe de altă parte, copiii cu meningite enterovirale care au contraindicații la administrarea terapiei de bază recomandată de protocoalele naționale și internaționale sunt lipsiți de posibilitatea efectuării unui alt tratament alternativ. Nu întotdeauna este obținută reducerea mai rapidă a manifestărilor sindromului toxic general, a febrei, cefaleei, persistenței semnelor meningiene și normalizarea indicatorilor paraclinici ca numărul de leucocite, VSH etc.

30 Problema pe care o rezolvă invenția propusă este sporirea eficacității tratamentului meningitei enterovirale la copii manifestată prin reducerea mai rapidă în timp a semnelor sindromului toxic general, a febrei, cefaleei, persistenței semnelor meningiene și normalizarea indicatorilor paraclinici ca leucocite, VSH etc., normalizarea stării generale și ameliorarea calității vieții copilului.

35 Conform invenției, 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 și de ameliorare a circulației sangvine cerebrale, totodată suplimentar *per os* se administrează 5 α -furostan-3 β ,22,26-triol-3-[O- β -D-glucopiranozil-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopiranozil(1 \rightarrow 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.

40 Rezultatul obținut constă în ameliorarea indicilor clinici și paraclinici cu micșorarea duratei de spitalizare care se obține datorită suplimentării terapiei clasice cu preparatul Pacovirin (5 α -furostan-3 β ,22,26-triol-3-[O- β -D-glucopiranozil-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopiranozil(1 \rightarrow 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 contraindicații la administrarea terapiei clasice.

45 Pentru aprobarea metodei propuse de tratament a meningitei enterovirale, au fost investigați copiii spitalizați în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Infecțioase pentru Copii, municipiul Chișinău (SCMBCC) în lunile iunie – septembrie 2013 și mai – iunie 2014.

50 Drept obiect de studiu au servit 48 pacienți (lotul experimental alcătuit din 28 pacienți care au beneficiat de tratament cu preparatul autohton Pacovirin și lotul martor – din 20 pacienți care au primit tratament de bază) și fișele lor de observație (forma 003/e), cu diagnosticul clinic de meningită enterovirală, internați în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Infecțioase de Copii, pe perioada nominalizată.

Programul de investigații paraclinice a inclus:

1. Hemoleucograma.
2. Examenul biochimic cu aprecierea nivelului aminotransferazelor (ALAT, ASAT), bilirubinei serice și fracțiile ei, amilazei.
- 5 3. Puncția lombară cu efectuarea examenului citologic și biochimic al lichidului cefalorahidian (LCR) la toți pacienții.
4. Izolarea virusurilor în culturi celulare RD (rabdiosarcomă) din LCR și materii fecale cu identificarea izolatelor în reacția de neutralizare în culturi celulare cu utilizarea serurilor imune specifice enterovirale standardizate Bilthoven, Olanda.
- 10 5. Toți pacienții au fost consultați de către medicul neurolog și ORL.
6. Metode instrumentale – la necesitate (ultrasonografia organelor abdominale).
7. Metode statistice.

Criteriile de includere în lot:

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

- criterii de vârstă – 0...18 ani.

Criterii după care pacienții au fost excluși din lot:

- nu se încadrează în limitele de vârstă de 0...18 ani;
- 20 -nu au fost prezente criteriile epidemiologice, clinice, paraclinice (examenul citologic și biochimic al LCR, RIF) și virusologice pentru stabilirea diagnosticului de meningită enterovirală.

Lotul experimental a fost alcătuit din 19 băieți și 9 fete, comparativ cu grupul martor: 12 băieți și 8 fete (fig. 1).

- 25 Datele obținute denotă incidența maximă în lotul I de studiu al copiilor cu vârsta între 4...7 ani (12...42,8%) și peste 7 ani (13...46,5%), comparativ cu copiii cu vârsta până la 4 ani (3...10,7%). În lotul martor s-au înregistrat aceleași date (copii cu vârsta între 4...7 ani – 12 (60,0%) și peste 7 ani – 6 (30,0%), iar cu vârsta până la 4 ani - 2 (10,0%). Majoritatea pacienților, atât din I lot (89,3%), cât și din al II-lea lot (70,0%) frecventau colectivitățile.
- 30 Cota maximă de îmbolnăvire și spitalizare în grupul experimental revine lunilor iunie-iulie (luna iunie – 6 pacienți, iulie – 19, august – 2, septembrie – 1), cu aceleași date și în lotul martor. Circa 1/3 (35,7%) din pacienții I lot au fost consultați până la spitalizare de către medici specialiști, care au inițiat tratamentul cu un antibiotic (Ampicilină, Amoxicilină, Augmentin – în 5 cazuri, cefalosporine – în 4, macrolide – într-un caz). Majoritatea copiilor din I lot de studiu au fost spitalizați de către medicul echipei de urgență (39,3%), mai rar de către medicul de familie (14,3%) și la adresare de sine stătătoare (17,8%).
- 35 Transferați din alte staționare au fost 28,6%, fapt explicabil prin variația simptomelor clinice la debutul bolii, ce a impus spitalizarea acestor copii în alte staționare. În lotul martor au fost depistate aceleași legități. Majoritatea (71,4%) pacienților din lotul I au fost spitalizați în primele patru zile de boală (1 zi – 3 pacienți, a 2 zi – 6, a 3 zi – 4, a 4...7), iar în 8 cazuri a fost o spitalizare tardivă.

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

- 50 Valori ale febrei până la 38,0°C s-au înregistrat la 4 (14,3%) pacienți din lotul I, între 38,1... 39,0°C – la 15 (53,6%) și peste 39,0°C – la 9 (32,1%). În 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%) și peste 39,0°C (3...15,0%). La peste 1/2 (60,7%) din pacienții lotului I s-au înregistrat 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 în 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

5 La majoritatea pacienților din lotul I, în urma examenului obiectiv efectuat la momentul spitalizării, s-au depistat semne meningeene pozitive: redoarea cefei – la 96,4%, semnul Brudzinski superior și inferior – la 57,1% și Kernig – la 50,0%, iar reflexele abdominale abolite au fost la 57,1%. În lotul II redoarea cefei pozitivă a fost depistată la 85,0%
10 pacienți, semnul Brudzinski superior și 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 și AST au fost în limitele normei în ambele loturi de studiu. În
15 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 și nivelul proteinei în normă. În 75% din cazuri examenul citologic al LCR a depistat o citoză de până la 500 celule/mm³ și în 25% – peste 500 celule/mm³, cu predominarea limfocitelor (tab. 2). În 6 cazuri, când puncția lombară s-a
20 efectuat în primele două zile de la debutul bolii, în LCR au predominat neutrofile. În lotul II examenul citologic și biochimic al LCR a depistat aceleași legități (cu excepția indicilor de citoză până la 500 celule/mm³ – la 40,0% și peste 500 celule/mm³ – la 60,0% comparativ cu lotul experimental 75,0% până la 500 celule/mm³ și 25,0% peste 500 celule/mm³, 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

30 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 pașaport și informațiile necesare ce țin de
35 anamnestical maladei, datele epidemiologice, datele obiective, rezultatele investigațiilor clinice, biochimice, serologice și instrumentale, dinamica datelor clinice și de laborator, tratamentul efectuat, posibilele reacții adverse, datele de catamneză.

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

amigdalitei purulente, bronșitei, pielonefritei) la 19 pacienți a fost indicată terapia cu antibiotice.

Preparatul Pacovirin a fost administrat pacienților din lotul I (experimental), câte o pastilă de două ori pe zi, cu 30 min înainte de masa de dimineață și seară pentru o durată de 30 zile. Toți pacienții zilnic au fost monitorizați de către medicul curant, cu aprecierea tuturor parametrilor clinici, paraclinici caracteristici și a posibilelor reacții adverse la administrarea preparatului. Rezultatele monitorizării s-au introdus în fișa de observație. Toți 28 pacienți selectați pentru lotul experimental au suportat bine tratamentul în condiții de staționar și au continuat administrarea preparatului Pacovirin ambulator, până la 30 zile. Spre finele terapiei din staționar, s-a efectuat aprecierea modificărilor clinice (durata febrei și cefaleei, persistența semnelor meningiene pozitive) și a datelor de laborator. Evoluția bolii la toți pacienții a fost benignă. La bolnavii din lotul experimental s-a redus semnificativ intensitatea și durata febrei, cefaleei comparativ cei din lotul martor. Dinamica sindromului toxic general (manifestat prin inapetență, somnolență, slăbiciune generală și vertijuri) pe parcursul perioadei de supraveghere, la pacienții din lotul I a avut un caracter mai accentuat și favorabil comparativ cu lotul II. Durata febrei până la 7 zile a fost la majoritatea (71,4%) pacienților din I lot și la 13 (65,0%) – din lotul II, iar peste 7 zile – la 8 (28,6%) și 7 (35,0%) pacienți, corespunzător. În lotul experimental cefaleea a persistat până la 7 zile la 18 (64,3%) pacienți, în lotul martor – la 11 (55,0%), iar peste 7 zile – la 10 (35,7%) și 9 (45,0%), corespunzător (fig. 2).

La momentul externării din staționar 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 pacienți din I lot, comparativ cu 3 din lotul II, iar VSH-ul accelerat – la 12 pacienți din I lot, cu nivelul maxim până la 25 mm/oră.

Evaluarea datelor clinice și a rezultatelor paraclinice la pacienții, 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 persistenței semnelor meningiene cu normalizarea indicilor paraclinici ca leucocite, VSH etc.).

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Protocol clinic național. Infecția enterovirală la copii. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Chișinău, 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 și de ameliorare a circulației sangvine cerebrale, totodată suplimentar *per os* se administrează 5 α -furostan-3 β ,22,26-triol-3-[O- β -D-gluco-piranozil-(1 \rightarrow 2)- β -D-gluco-piranozil(1 \rightarrow 4)- β -D-galactopiranozil]-26-O- β -D-gluco-piranozid), câte 100 mg de 2 ori pe zi, cu 30 min înainte de masă, timp de 30 zile.

Șef Direcție Brevete:

GUȘAN Ala

Examinator:

IUSTIN Viorel

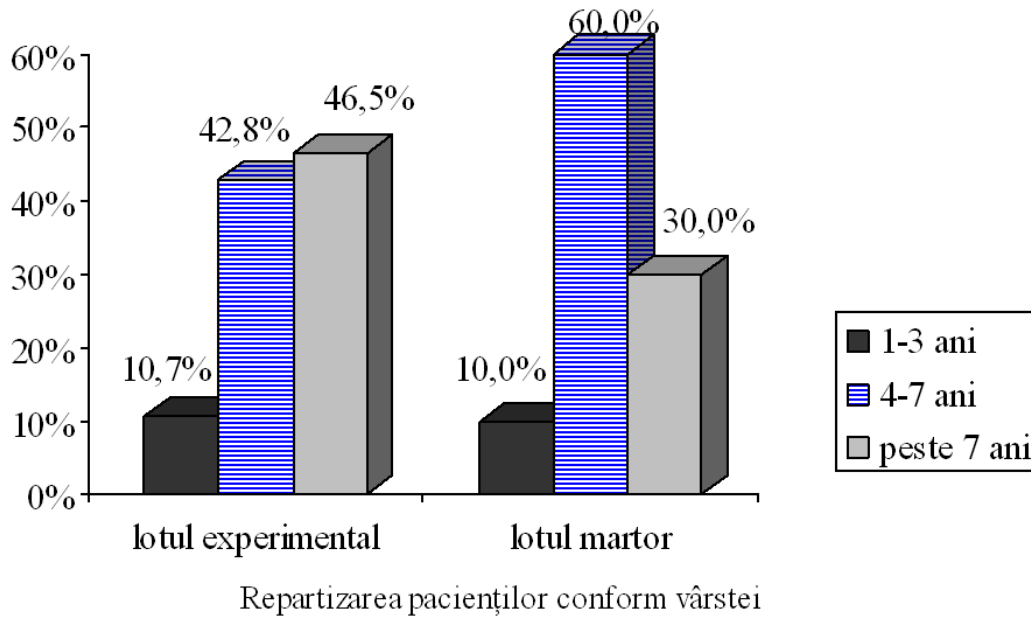
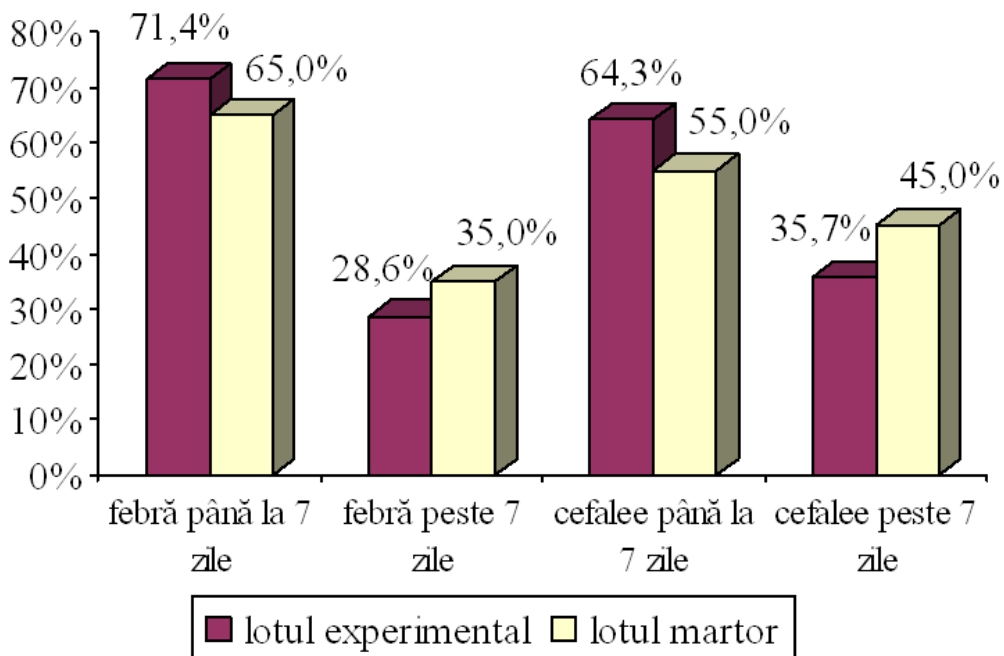


Fig. 1



Durata febrei și a cefaleei la pacienții cu meningită enterovirală

Fig. 2