MD 3724 G2 2008.10.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3724** (13) **G2**

(51) Int. Cl.: *A61K 36/05* (2006.01)
A61K 8/23 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2008 0068 **(22) Data depozit:** 2008.03.07	**(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:** 2008.10.31, BOPI nr. 10/2008

(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(72) Inventatori: UNCUȚA Diana, MD; RUDIC Valeriu, MD; GODOROJA Pavel, MD; LUPAN Ion, MD; PARII Angela, MD

(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(54) Metodă de tratament al stomatitei herpetice de grad mediu şi grav

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la medicină, în special la stomatologie.

Conform invenției metoda de tratament al stomatitei herpetice de grad mediu şi grav constă în aceea că se prelucrează mucoasa cavității bucale cu soluție de NaCl de 0,9% ozonată, ce conține 4…5 mg/l de ozon, timp de 3…5 min, apoi cavitatea bucală se clăteşte cu soluție de furacilină timp de 2…4 min, după care pe sectoarele afectate ale mucoasei cavității bucale se aplică gelul Lidoclor,

2

iar peste 3…5 min pe aceleaşi sectoare se aplică gelul BioR de 0,1%, procedura se efectuează de 4…8 ori pe zi, totodată concomitent se administrează 500 mg de Valtrex, de 2 ori pe zi, *per os* şi 1 ml de BioR de 0,5%, intramuscular, de 2 ori pe zi in primele 5 zile, iar în următoarele odată pe zi, seria de tratament fiind de 7…10 zile.

Revendicări: 1

MD 3724 G2 2008.10.31

Descriere:

Invenţia se referă la medicină, în special la stomatologie.

Se cunoaşte metoda de tratament al stomatitei herpetice de grad grav şi mediu, care constă în aceea că se efectuează terapia antiherpetică: se administrează aciclovir, câte 200 mg de cinci ori pe zi timp de 5...7 zile; se aplică terapia desensibilizantă, imunomodulatoare, vitaminoterapia, şi tratament local. Tratamentul local constă în aceea că porţiunile afectate ale mucoasei se prelucrează cu soluţie anestezică de 0,5…1%, aşa ca trimecain, lidocaină; se efectuează prelucrarea antiseptică cu asemenea preparate ca: soluţie de peroxid de hidrogen 1%, soluţie de permanganat de potasiu 0,02%, soluţie de clorhexidin 0,06%, enzime proteolitice; se prescrie o terapie epitelizantă şi antivirală locală [1].

Dezavantajul acestei metode este eficacitatea redusă a tratamentului aplicat, recidivele frecvente ale afecţiunii, surmenajul medicamentos substanţial. La administrarea aciclovirului s-a semnalat uneori prezenţa greţurilor, vărsăturilor, diareii, precum şi a unor manifestări neurologice în formă de tremurături. O altă incomoditate în administrarea aciclovirului este permanenta grijă a pacientului de a nu uita ora de primire a medicamentului, deoarece se recomandă *per os* de 5 ori pe zi, in total 5...7 zile. Pe lângă aceasta, metoda cunoscută nu asigură o cicatrizare rapidă a mucoasei cavităţii bucale.

Problema pe care o rezolvă invenţia propusă este sporirea eficacităţii tratamentului stomatitei herpetice de grad grav şi mediu, precum şi cicatrizarea rapidă, eficientă şi indoloră a mucoasei cavităţii bucale.

Conform invenţiei, metoda de tratament al stomatitei herpetice de grad mediu şi grav constă în aceea că se prelucrează mucoasa cavităţii bucale cu soluţie de NaCl de 0,9% ozonată, ce conţine 4…5 mg/l de ozon, timp de 3…5 min, apoi cavitatea bucală se clăteşte cu soluţie de furacilină timp de 2…4 min, după care pe sectoarele afectate ale mucoasei cavităţii bucale se aplică gelul Lidoclor, iar peste 3…5 min pe aceleaşi sectoare se aplică gelul BioR de 0,1%, procedura se efectuează de 4…8 ori pe zi, totodată concomitent se administrează 500 mg de Valtrex, de 2 ori pe zi, *per os* şi 1 ml de BioR de 0,5%, intramuscular, de 2 ori pe zi în primele 5 zile, iar în următoarele odată pe zi, seria de tratament fiind de 7…10 zile.

Pentru stomatita herpetică de grad grav şi mediu este caracterisric un debut acut cu ridicarea temperaturii până la 39...40°C, frisoane, nelinişte, indispoziţie, refuzul de la mancare din cauza durerilor acute în cavitatea bucală. La bolnav apare hipersalivaţie, halenă fetidă. Mucoasa cavităţii bucale este hiperemiată, edemată. Pe mucoasa obrajilor, gingiilor, limbii, suprafeţei interioare a buzelor, pe bolta palatină moale şi dură, stâlpul palatin şi pe amigdale se formează vezicule cu diametrul de 2...3 mm, la început cu conţinut transparent, apoi de nuanţă gălbuie. Peste 2...3 zile veziculele se sparg, formand eroziuni dolore, acoperite cu depuneri albe. Pe bolta palatină se pot forma focare erosive mai mari, care se contopesc, pe gingii eroziuni punctiforme pe fundalul unei eroziuni pronunţate. Este caracteristică limfadenita regională.

Metoda propusă de tratament permite pentru prima dată de a jugula manifestările stomatitei herpetice, care îl deranjează cel mai mult pe bolnav. A fost demonstrat clinic că cu cât mai eficient tratamentul efectuat jugulează boala, mai repede se normalizează procesul patologic infecţios, cu atât mai activ se restabilesc factorii protecţiei imunologice locale. Confirmă cele spuse rezultatele cercetării lizozimului în salivă. În perioada vindecării clinice conţinutul de lizozim se află în limitele normei numai la bolnavii trataţi conform metodei revendicate. Tratamentul local, care constă în aceea că de 4...8 ori pe zi se prelucrează cavitatea bucală cu soluţie ozonizată de NaCl 0,9%, ce conţine 4...5 mg/l ozon, timp de 3...5 min, se clăteşte cavitatea bucală cu soluţie de furacilină timp de 2...4 min, apoi pe sectoarele afectate ale cavităţii bucale se aplică gelul Lidoclor, iar peste 3...5 min pe ele se aplică gelul BioR 0,1%, permite de a jugula sigur sindromul bolii, de a înlătura senzaţiile subiective neplăcute (usturimea, pruritul) pentru câteva ore, preîntâmpină dezvoltarea unor infecţii secundare şi apariţia erupţiilor repetate în cavitatea bucală, înlătură halena fetidă, iar evoluţia erupţiilor herpetice, de obicei, încetează.

Administrarea zilnică, de două ori pe zi, *per os* a 500 mg de Valtrex şi intramuscular 1 ml de BioR 0,5% permite nu numai să inhibe total reproducerea virusului şi activitatea lui biologică, să blocheze dezvoltarea lui şi cu o exactitate mare şă preîntâmpine transmiterea virusului altor persoane, dar şi să înlăture repede intoxicaţia organismului, să restabilească, apoi şi să ridice imunitatea locală şi generală.

Totodată, a fost dovedit că în sânge se măreşte considerabil conţinutul anticorpilor, care distrug viruşii şi leagă complementul în comparaţie cu metodele de tratament cunoscute. Metoda de tratament propusă, care constă în tratarea consecutivă a mucoasei cavităţii bucale cu combinaţia de preparate medicamentoase şi tratarea generală permite de a obţine inactivarea ADN viral în celulă, ceea ce preîntâmpină recidivarea bolii.

Astfel, metoda revendicată amplifică în aşa măsură factorii de protecţie, încât organismul este în stare să lichideze total infecţia. Cercetările clinice şi de laborator efectuate arată că timp de 5...8 zile după începutul tratamentului dispare limfopenia, se măreşte capacitatea T-limfocitelor faţă de stimularea antigenă şi mitigenă, sporeşte activitatea T-limfocitelor supresoare. În consecinţă are loc restabilirea imunităţii celulare.

Rezultatul invenţiei constă în jugularea simptomelor bolii, restabilirea rapidă a funcţiei şi structurii membranelor celulare, ceea ce favorizează accelerarea proceselor regenerative, ameliorarea imunităţii celulare, precum şi eliminarea totală a virusului herpes din organismul omului.

Avantajul metodei revendicate este elaborarea unei abordări complexe faţă de tratamentul stomatitei herpetice de gradul grav şi mediu, care permite de a obţine corecţia atât a imunităţii locale, cât şi generale, lichidarea totală a infecţiei fără apariţia complicaţiilor şi a efectelor secundare.

Metoda se realizează în felul următor. După stabilirea diagnosticului - stomatită herpetică de grad grav sau mediu, se prelucrează mucoasa cavităţii bucale cu soluţie de NaCl de 0,9% ozonată, ce conţine 4…5 mg/l de ozon, timp de 3…5 min, apoi cavitatea bucală se clăteşte cu soluţie de furacilină timp de 2…4 min, după care pe sectoarele afectate ale mucoasei cavităţii bucale se aplică gelul Lidoclor, iar peste 3…5 min pe aceleaşi sectoare se aplică gelul BioR de 0,1%, procedura se efectuează de 4…8 ori pe zi, totodată concomitent se administrează 500 mg de Valtrex, de 2 ori pe zi, *per os* şi 1 ml de BioR de 0,5%, intramuscular, de 2 ori pe zi în primele 5 zile, iar în următoarele odată pe zi, seria de tratament fiind de 7…10 zile.

Metoda a fost elaborată la catedra de stomatologie pediatrică a Universităţii de Medicină „N. Testemiţanu".

În cercetare au fost incluşi 57 de bolnavi (cu vârsta cuprinsă între 16...41 ani) cu stomatită herpetică recidivantă (35 de cazuri) şi cu stomatită herpetică ca fiind primoinfecţie cu *Herpes Simplex* (22 de cazuri).

Primii s-au aflat sub observaţia serviciului stomatologic pe perioade diferite de timp (1...3 ani), au urmat tratamente, inclusiv reluate in repetate randuri pentru pusee de reactivare a virusului. Ceilalţi 22, în majoritate adolescenţi, s-au prezentat în premieră cu erupţii herpetice perorale şi intrabucale cu o vechime de la o zi până la 3...5 zile de la afişarea primelor semnalmente specifice infecţiei herpetice.

Pentru tratamentul general al pacienţilor cu stomatite herpetice am selectat preparatul Valtrex 500 mg, care a fost administrat de 2 ori pe zi, timp de 7...10 zile.

Pentru consolidarea efectului antiherpetic şi iniţierea mai rapidă a proceselor rezolutive din mucoasa afectată, pentru durabilizarea efectului curativ s-a testat împreună preparatul antiherpetic Valtrex cu preparatul autohton Bior obţinut din biomasă de *Spirulina Platensis*, cunoscut ca remediu citoprotectiv şi de stabilizare a membranelor celulare. Preparatul BioR 0,5% a fost aplicat cu succes în injecţii intramuscular sau în plica de tranziţie de 2 ori pe zi, timp de 5 zile, iar în următoarele 10 zile o dată pe zi, inclusiv şi după epitelizarea completă a leziunilor herpetice.

Testările acestui tratament conform datelor clinice, investigaţiilor imunologice, citologice a mizat pe componenţa lui unicală, ce include aminoacizi, oligopeptide şi microelemente de valoare majoră pentru funcţiile organice. Preparatul BioR prin efectul membrano-stabilizant şi calităţile de agent antiviral, împiedică pătrunderea virusului în celulă şi astfel se blochează multiplicarea virală.

Deoarece la 9 pacienţi cu herpes recidivant bucal şi stomatită herpetică recidivantă au predominat afecţiuni gastroduodenale (gastrită, ulcer duodenal, prezenţa infecţiei *Helicobacter pylori*), includerea citoprotectorului BioR în schema de tratament al acestor afecţiuni a contribuit la dispariţia durerilor şi la accelerarea semnificativă a termenelor de cicatrizare. Materialul factologic acumulat face posibilă deducerea următoarelor: BioR, indiferent de căile de administrare este bine tolerat de pacienţi. Preparatul nu provoacă complicaţii, stări alergice. Sub acţiunea BioR-ului durata seriei de tratament se reduce la 4...5 zile, iar proprietăţile curative şi adjuvante ale preparatului natural autohton BioR se exprimă prin clare calităţi de susţinere a proceselor regenerative. Are loc reabilitarea curativă mai accelerată a leziunilor intra- şi peribucale.

Exemplul 1

Pacienta V., 21 ani, s-a adresat cu acuzele: prezenţa ulceraţiilor în cavitatea bucală, jenă la masticaţie, cefalee, salivaţie abundentă.

Antecedente: starea generală s-a agravat după o suprarăcire, febră 37,6. Pentru prima dată în cavitatea bucală au apărut vezicule, care s-au spart la a doua zi, formând ulceraţii dureroase.

Obiectiv: mucoasa orală este hiperemiată, prezenţa elementelor herpetice multiple (eroziuni, afte) localizate in sectorul buzelor, limbii, palatului dur. Sunt dureroase la atingere, miros fetid din cavitatea bucală, ganglionii limfatici regionali sunt măriţi în volum.

Diagnosticul – stomatită herpetică acută, a fost confirmat de datele virusologice (prezenţa ADN viral de VHS tip 1 în conţinutul tisular al veziculei), imunologice (IFN gamma 76,15 pg/ml),

citologice (prezenţa celulelor patognomice gigante multinucleate). S-a efectuat tratamentul conform metodei propuse. Elementele herpetice s-au epitelizat la a patra zi. Nu s-au observat recidive. La o lună după tratament datele de laborator au fost: virusologice (ADN viral al VHS tip 1 nu s-a depistat), imunologice (IFN gamma 192 pg/ml), citologice (celule epiteliale fără modificări patologice). Starea generală a fost în continuare bună. Control repetat la 2, 6 şi12 luni.

Exemplul 2

Pacientul I., 32 ani, s-a adresat la medic cu plângeri de ulcere dureroase, la vorbire, febră 37,7, insomnie.

Antecedente: ulcerele au apărut pe parcursul a ultimilor 2 ani, la fiecare 3...4 luni. Recurenţa acestor elemente dureroase este în corelaţie cu stresurile permanente de la serviciu şi cu frecventele afecţiuni respiratorii.

Obiectiv: mucoasa orală eritematoasă, elemente herpetice caracteristice erosive, localizate pe marginile limbii, pe mucoasa labială, la nivel palatin – 17 elemente. Salivaţie abundentă, halenă orală, ganglionii limfatici regionali sunt măriţi în volum.

Diagnosticul – stomatită herpetică recurentă, a fost confirmat de datele virusologice (prezenţa ADN viral de VHS tip 1 în conţinutul tisular al veziculei), imunologice (IFN gamma 65,56 pg/ml), citologice (prezenţa celulelor gigante multinucleate). S-a efectuat tratamentul comlex general şi local conform metodei propuse. Vindecarea completă a elementelor herpetice a avut loc la a cincea zi. La o lună după tratament datele de laborator au fost: virusologice (ADN viral al VHS tip 1 nu s-a depistat), imunologice (IFN gamma 104 pg/ml), citologice (celule epiteliale obişnuite). Nu s-au observat recidive. Starea generală a fost în continuare bună. Control repetat la 2, 6 şi12 luni.

Exemplul 3

Pacientul Ţ., 20 ani, s-a adresat la medic, indicând prezenţa ulceraţiilor multiple dureroase, deglutiţie dificilă.

Antecedente: această maladie a apărut în cavitatea bucală pe parcursul a ultimilor 3 ani, elemente herpetice au fost şi pe pielea buzelor şi nasului. Pacientul presupune o corelaţie cu multe stresuri psihice şi suprarăciri frecvente.

Obiectiv: mucoasa orală are aspect eritematos şi sunt prezente elemente herpetice în număr de 15 pe limbă, gingie, palat, pe mucoasa buzelor, tegumentele perinazale, acoperite cu depuneri fibrinoase gălbui, iar pe buze şi perinazal sunt prezente cruste. Ganglionii limfatici regionali sunt măriţi în volum.

Diagnosticul – stomatită herpetică recurentă, a fost confirmat de datele virusologice (prezenţa ADN viral de VHS tip 1 în conţinutul tisular al veziculei), imunologice (IFN gamma 59,5 pg/ml), citologice (prezenţa celulelor gigante multinucleate). S-a efectuat tratamentul complex general şi local conform metodei propuse. Vindecarea completă a elementelor herpetice a avut loc la a cincea zi. La o lună după tratament datele de laborator au fost: virusologice (ADN viral al VHS tip 1 nu s-a depistat), imunologice (IFN gamma 104,3 pg/ml), citologice (celule epiteliale obişnuite). Nu s-au observat recidive. Starea generală a fost în continuare bună. Control repetat la 2, 6 şi12 luni.

(57) Revendicări:

Metodă de tratament al stomatitei herpetice de grad mediu şi grav, care constă în aceea că se efectuează prelucrarea mucoasei cavităţii bucale cu soluţie de NaCl de 0,9% ozonată, ce conţine 4…5 mg/l de ozon, timp de 3…5 min, apoi cavitatea bucală se clăteşte cu soluţie de furacilină timp de 2…4 min, după care pe sectoarele afectate ale mucoasei cavităţii bucale se aplică gelul Lidoclor, iar peste 3…5 min pe aceleaşi sectoare se aplică gelul BioR de 0,1%, procedura se efectuează de 4…8 ori pe zi, totodată concomitent se administrează 500 mg de Valtrex, de 2 ori pe zi, *per os* şi 1 ml de BioR de 0,5%, intramuscular, de 2 ori pe zi în primele 5 zile, iar în următoarele odată pe zi, seria de tratament fiind de 7…10 zile.

(56) Referinţe bibliografice:

1. Барер Г. М. Терапевтическая стоматология. Часть 3. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Гэотар-Медиа, 2005, с.64-76

Şef Secţie: GROSU Petru

Examinator: IUSTIN Viorel

Redactor: LOZOVANU Maria

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