

Invenția se referă la medicină, în special la boli infecțioase și pneumologie și poate fi utilizată pentru tratamentul complex al infecției cu virusul SARS-CoV 2.

La etapa actuală, domeniul sănătății este zdruncinată din temelii de infecția cu SARS-CoV 2, a cărei evoluție este agravată de prezența bolilor concomitente cronice specifice societății de consum precum cancerul, diabetul zaharat, bolile cardiovasculare, BPCO, dependența de tutun și alcool, obezitatea. Situația epidemiologică actuală necesită o intervenție promptă cu revoluționarea metodelor terapeutice în cazul bolilor cronicizate precum și COVID-19, cu implicarea în managementul terapeutic al pacientului prin schimbarea modului de viață, a stilului de alimentație, dar și prin introducerea metodelor alternative și complementare de tratament, precum ozonoterapia, care asigură reechilibrarea balanței de sănătate mai natural, mai rapid și durabil (Recomandările OMS. Managementul clinic al infecției respiratorii acute suspecte cu coronavirus 2019 nCoV WHO/nCoV/Clinical/2020/ Recomandările OMS. Home care for patients with suspected novel coronavirus (COVID-19) infection presenting with mild symptoms, and management of their contacts, Interim guidance 04 February, 2020.)

Este cunoscută utilizarea terapiei antivirale pentru tratamentul sindromului respirator acut sever la pacienții cu infecția cu virusul SARS-CoV 2 și anume administrarea remdesivirului [1].

Mai este cunoscută metoda de tratament al infecției cu virusul SARS-CoV 2, care include administrarea terapiei antivirale și anume remdesivirul, care este singurul medicament aprobat de Administrația Alimentelor și Medicamentelor pentru tratamentul COVID-19. Terapia imunologică include unele produse derivate din sângele uman, care sunt obținute de la persoane care s-au recuperat de la infecția cu SARS-CoV-2 (de exemplu, plasmă convalescentă, produse de imunoglobulină). Aceste produse heterogene au proprietăți antivirale directe, cum ar fi plasma convalescentă, și/sau efecte imunomodulatoare, cum ar fi cele observate cu celulele stem mezenchimale (Shetty AK. Mesenchymal Stem Cell Infusion Shows Promise for Combating Coronavirus (COVID-19)- Induced Pneumonia. *Aging Dis.* 2020, 11(2), p. 462-464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32257554>.) Alți agenți din acest grup includ terapii pentru tratamentul altor sindroame imune și/sau inflamatorii. Acești agenți includ corticosteroizi (de exemplu, glucocorticoizi), care posedă o gamă largă de mecanisme pentru micșorarea inflamației sistemice și tratamente antiinflamatorii mai direcționate, cum ar fi inhibitori de interleukină (Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior Phase III trial. *Crit Care Med.* 2016, no 44(2), p. 275-281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26584195>), interferoni (Zhou Q, Wei X, Xiang X, et al. Interferon-a2b treatment for COVID-19. *medRxiv.* 2020; Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.20042580v1>), inhibitori de kinază (Cao Y, Wei J, Zou L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020, vol 146(1), p. 137-146. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32470486>) și alții. Terapia adjuvantă, care include terapia antitrombotică, vitamine și minerale [2].

Dezavantajele metodelor cunoscute constau în aceea că nu sunt eficiente în formele grave de infecție cu virusul SARS-CoV 2 și la pacienții cu patologii cronice concomitente, cum sunt diabetul zaharat, bolile cardiovasculare, boli oncologice, și totodată duce la apariția sindromului respirator acut sever și complicațiilor din partea organelor vitale.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unei metode eficiente de tratament a infecției cu virusul SARS-CoV 2, care ar înlătura dezavantajele metodelor cunoscute, ar permite reducerea mai rapidă și stabilă a manifestărilor clinice, cum sunt fatigabilitatea și sindromul astenic, dispneea, reflectate prin datele examenului obiectiv, valorile saturației cu oxigen, frecvenței cardiace și tensiunii arteriale, cu scop de profilaxie a apariției sindromului respirator acut sever și complicațiilor din partea organelor vitale.

Esența invenției constă în aceea că se administrează azitromicină 500 mg o dată pe zi, timp de 9 zile, cefuroxim 500 mg câte 1 tab. de 2 ori pe zi, timp de 14 zile, soluție de enoxaparină sodică câte 0,4 ml de 2 ori pe zi, subcutanat, timp de 5 zile, deflazacort 45 mg, timp de 3 zile, apoi 37,5 mg, timp de 3 zile, apoi 30 mg, timp de 5 zile, apoi 22,5 mg, timp de 5 zile, apoi 15 mg, timp de 6 zile, acetilcisteină 600 mg o dată pe zi, timp de 10 zile; terapie adjuvantă cu administrarea preparatelor gastroprotectoare, preparatelor cu acțiune asupra metabolismului energetic al organismului, aminoacizi, preparate pentru ameliorarea biocenozei intestinale și sedative; concomitent se administrează intravenos 500 ml de soluție ozonată de NaCl de 0,9% cu un amestec de oxigen-ozon, cu concentrația ozonului de 5 μg/ml o dată pe zi, timp de 7 zile, apoi se prelungește cu soluția menționată cu concentrația ozonului de 3 μg/ml o dată pe zi, timp de 5 zile, de asemenea se efectuează insuflații nazale și rectale cu un amestec de oxigen-ozon, totodată insuflațiile nazale se efectuează cu amestec cu concentrația ozonului de 10 μg/ml, care se efectuează 5...7 min, zilnic, timp de 12 zile, iar insuflațiile rectale se efectuează prin administrarea a 150...300 ml de amestec cu concentrația ozonului de 10...25 μg/ml, zilnic, timp de 7 zile.

Rezultatul invenției constă în reducerea mai rapidă și stabilă a manifestărilor clinice, cum sunt fatigabilitatea și sindromul astenic, dispneea, reflectate prin datele examenului obiectiv, valorile saturației cu oxigen, frecvenței cardiace și tensiunii arteriale, cu scop de profilaxie a apariției sindromului respirator acut sever și complicațiilor din partea organelor vitale.

Ozonoterapia este procedura, care consta în injectarea subcutanată, intravenoasă, intramusculară sau intraarticulară a unui amestec de oxigen și ozon, prin diferite tehnici. Experiența de tratament cu ozon începe de acum 20 de ani, prin tratamentul a sute de pacienți cu diverse patologii și a fost exprimată în articole publicate în reviste de specialitate. Ozonul (O₃) – este o formă izomerică de oxigen, un oxidant mai puternic decât oxigenul, care prin interacțiunea cu

legăturile duble ale acizilor grași polinesaturați formează ozonidele responsabile de activarea funcțiilor biologice cruciale, precum furnizarea de oxigen, activarea imunității, liza virușilor și bacteriilor, eliberarea hormonilor și inducerea enzimelor antioxidante (Maslennikov O.V., Kontorshikova C.N., Gribkova I.A. Ozone therapy in Practice. Health Manual, Ministry Health Service of The Russian Federation The State Medical Academy Of Nizhny Novgorod, Russia, 2008. http://www.absoluteozone.com/assets/ozone_therapy_in_practice.pdf. 1 ed2008.) Studiile biochimice și clinice au demonstrat că ozonoterapia prezintă numeroase pârgii etiopatogenice, care influențează organismul uman prin:

- efect antiinflamator, datorită oxidării mediatorilor procesului inflamator bogați în legături duble;
- în plus, ozonul reduce gradul hipoxiei tisulare și restabilește procesele metabolice în țesuturile afectate la locul inflamației, de asemenea corectează pH-ul și echilibrul electrolitic;
- efect analgezic al ozonului, care este realizat de aportul treptat al oxigenului în zona de inflamație și oxidarea mediatorilor durerii, acțiune modulatorie asupra prostaglandinelor, care reglează reacția celulară inflamatorie, care sunt implicate și în transmiterea semnalelor nociceptive către SNC în durerea acută;
- activarea metabolismului (proceselor oxigen dependente) - activează procesele metabolice oxigen dependente în stările hipoxice prin accelerarea glicolizei, creșterea captării glucozei de către țesuturi și organe, reducerea conținutului de metaboliți oxidați în plasmă, îmbunătățirea microcirculației și proprietăților reologice ale sângelui, majorarea volumului de oxigen din plasmă și facilitării cedării oxigenului celulelor de către oxihemoglobină și creșterea presiunii parțiale a oxigenului în sânge - mecanisme antihipoxice, care reduc severitatea hipoxiei tisulare, asigurând o bună oxigenare a țesuturilor, mai ales către cele insuficient irigate cu sânge; îmbunătățește procesele de transport mitocondrial, ceea ce determină creșterea metabolismului tuturor celulelor și apărarea împotriva mutațiilor;
- efect de detoxifiere prin activarea sistemului microsomal al hepatocitelor și intensificarea filtrării renale;
- antibacterial/antimicotic/antiviral;
- proprietăți imunomodulatoare, prin activarea sistemului de apărare specifică și nespecifică, imunitatea celulară cât și pe cea umorală;
- optimizarea sistemelor pro- și antioxidative, care restabilesc echilibrul dinamic dintre nivelul produșilor oxidării peroxidice și sistemele de apărare antioxidantă, prin stimularea sistemului antioxidant (superoxid dismutazei, catalazei, glutatation peroxidazei), în principal în eritrocite, miocard, ficat și alte țesuturi și reducerea intensității procesului de peroxidare a lipidelor;
- efectul reologic, care contribuie la menținerea unei viteze relativ înalte a fluxului sanguin în patul microcirculator, vasodilatație prin creșterea concentrației de oxid nitric, corijarea metabolismului și rezistenței eritrocitelor (Schwartz-Tapia A., Martínez-Sánchez G., Sabah F., Alvarado-Guómez F., Bazzano-Mastrelli N., Bikina O., Borroto Rodríguez V., Cakir R., Clavo B., González-Sánchez E., Grechkanev G., Najm Dawood A. H., Izzo A., Konrad H., Masini M., Peretiagnyn S., Pereyra V. R., Ruiz Reyes D., Shallenberger F., Vongay V., Xirezhati A., Quintero-Marino R. Madrid Declaration on Ozone Therapy. 2th ed. Madrid: 2015, 50 p. ISBN 978-84-606-8312-4).

Activitatea antivirală directă a ozonoterapiei se exprimă prin:

- denaturarea virionilor prin contactul direct cu ozonul, care distruge membrana cu multiple legături duble, vulnerabile la acțiunea oxidantă a ozonului, leziuni care nu permit supraviețuirea și reproducerea lor;
- ozonul alterează structurile glicoproteice prin care virușii se atașează de celulele gazdă, ceea ce împiedică adeziunea și penetrarea virușilor în celulă;
- administrarea ozonului induce formarea a peroxizilor de proteine și lipide, ce nu sunt toxici pentru gazdă, dar posedă proprietăți oxidative și antivirale;
- acțiunea ozonului asupra particulelor virale constă în modificarea virușilor la nivel de genom, astfel încât structural ei rămân intacti însă nepatogeni, ceea ce permite gazdei de a crește gradul de sofisticare a răspunsului imun, fapt numit și autovaccin specific al gazdei.

Ozonul se manifestă asupra infecției virale și indirect prin:

- acțiunea sa imunomodulatoare;
- efect antiinflamator;
- optimizant al sistemului pro-/antioxidant;
- optimizant al circulației sangvine;
- efect revitalizant, regenerant;
- efect antialgic;
- efect detoxifiant;
- activarea metabolismului.

Cele mai răspândite metode de utilizare a ozonului cu scop curativ sunt administrarea intravenoasă cu efect sistemic a soluției fiziologice, a insuflărilor rectale a amestecului gazos de oxigen-ozon, auto-hemoterapie și a ozonoterapiei locale sub formă de insuflații nazale, aplicații externe a ozonului în stare gazoasă, intern a apei distilate ozonate, uleiului ozonat și introducerea subcutanată a ozonului gazos.

În cadrul luptei cu virusul SARS CoV 2 a fost inclus la pacienți pe lângă tratamentul de bază și terapia cu administrarea soluțiilor fiziologice ozonate, insuflărilor rectale și insuflărilor nazale.

Soluția fiziologică ozonizată pentru perfuzii:

Materiale necesare:

- echipament de protecție personal pentru COVID-19;
- garou, mănuși, comprese sterile, sisteme de perfuzie de unică folosință;
- soluție fiziologică de 0,9 %, 500 ml.

Metoda se efectuează în modul următor:

- soluția fiziologică de 0,9% se barbotează la o concentrație de ozon de 5 µg/ml, timp de 10 min;
- soluția fiziologică barbotată cu ozon este administrată i/v pacienților prin perfuzie la o rată de 80/120 picături/min;
- se administrează soluția fiziologică ozonată în fiecare zi, timp de 7 zile;
- în următoarele 5 zile, se reduce concentrația la 3 µg/ml.

Insuflații nazale cu amestec de oxigen-ozon.

Materiale necesare:

- echipament de protecție personal pentru COVID-19;
- mănuși, seringi de unică folosință de 50 ml, conector nazal.

Metoda se efectuează în modul următor:

- pacientul în poziție așezată, în momentul de inspir maxim se fac insuflații nazale, apoi pacientul este rugat să rețină respirația;
- se explică pacientului procedura, poziția de respectat;
- se pregătește amestecul de oxigen-ozon cu concentrația ozonului de 10 µg/ml în seringă, se plasează conectorul la capătul tubului seringii;
- se fac insuflații în fiecare narină blocând cealaltă narină alternativ. Procedura durează 5...7 min zilnic, timp de 12 zile.

Insuflații rectale cu amestec oxigen-ozon.

Materiale necesare:

- echipament de protecție personală pentru COVID-19;
- mănuși, comprese sterile, punji sterile, canule sterile.

Metoda se efectuează în modul următor:

- punga se umple cu amestec de oxigen-ozon, concentrația începând de la 10 µg/ml și apoi măbind-o până la 25 µg/ml;
- amestecul oxigen - ozon se administrează printr-o canulă specială sterilă în cantitate de 150...300 ml prin insuflații rectale;
- cantitatea de gaz insuflat treptat se majorează, iar insuflațiile se efectuează în fiecare zi, timp de 7 zile.

Includerea în schema de tratament al pacientului a ozonoterapiei permite reducerea mai rapidă și stabilă a manifestărilor clinice: fatigabilitatea și sindromul astenic, dispneea, reflectate prin datele examenului obiectiv, valorile saturației cu oxigen la pulsoximetrie, frecvenței cardiace și tensiunii arteriale.

Metoda se efectuează în modul următor.

Pacientului i se stabilește diagnosticul de infecție cu virusul SARS CoV 2 după prelevarea analizei și efectuarea testului molecular Real Time PCR. Pacientului i se administrează azitromicină 500 mg o dată pe zi, timp de 9 zile, cefuroxim 500 mg câte 1 tab. de 2 ori pe zi, timp de 14 zile, soluție de enoxaparină sodică câte 0,4 ml de 2 ori pe zi, subcutanat, timp de 5 zile, deflazacort 45 mg, timp de 3 zile, apoi 37,5 mg, timp de 3 zile, apoi 30 mg, timp de 5 zile, apoi 22,5 mg, timp de 5 zile, apoi 15 mg, timp de 6 zile, acetilcisteină 600 mg o dată pe zi, timp de 10 zile; terapie adjuvantă cu administrarea preparatelor gastroprotectoare, preparatelor cu acțiune asupra metabolismului energetic al organismului, aminoacizi, preparate pentru ameliorarea biocenozei intestinale și sedative; concomitent se administrează intravenos 500 ml de soluție ozonată de NaCl de 0,9% cu un amestec de oxigen-ozon, cu concentrația ozonului de 5 µg/ml o dată pe zi, timp de 7 zile, apoi se prelungește cu soluția menționată cu concentrația ozonului de 3 µg/ml o dată pe zi, timp de 5 zile, de asemenea se efectuează insuflații nazale și rectale cu un amestec de oxigen-ozon, totodată insuflațiile nazale se efectuează cu amestec cu concentrația ozonului de 10 µg/ml, care se efectuează 5...7 min, zilnic, timp de 12 zile, iar insuflațiile rectale se efectuează prin administrarea a 150...300 ml de amestec cu concentrația ozonului de 10...25 µg/ml, zilnic, timp de 7 zile.

Metoda revendicată a fost utilizată pentru tratamentul a mai mult de 400 de pacienți, cu rezultate satisfăcătoare.

Exemplu

Pacientul A., 45 ani, s-a adresat cu acuze la dispnee, tuse umedă cu expectorații aproximativ 20 ml în 24 h, dureri intercostale de intensitate moderată la inspir profund, palpitații, aritmie, cefalee difuză de intensitate moderată, insomnie, slăbiciune generală marcată, fatigabilitate exprimată.

A fost internat în cadrul IMSP SCMSM și PS, cu agravarea stării de sănătate. Starea generală gravitate medie, tegumentele pale, buzele cianotice, frecvența respiratorie 18 resp./min, SaO₂= 93...94%. A primit tratamentul conform invenției revendicate. S-a administrat azitromicină, 500 mg, o dată pe zi, timp de 9 zile, cefuroxim 500 mg, câte 1 tab. de 2 ori pe zi, timp de 14 zile, soluție de enoxaparină sodică, câte 0,4 ml de 2 ori pe zi, subcutanat, timp de 5 zile, deflazacort 45 mg, timp de 3 zile, apoi 37,5 mg, timp de 3 zile, apoi 30 mg, timp de 5 zile, apoi 22,5 mg, timp de 5 zile, apoi 15 mg, timp de 6 zile, acetilcisteină 600 mg, o dată pe zi, timp de 10 zile, terapie adjuvantă cu administrarea preparatelor gastroprotectoare - tab. pulcet 40 mg, câte 1 tab pe zi, cu 100 ml apă, timp de 14 zile, preparatelor cu acțiune asupra metabolismului energetic al organismului - tab. mildronat 500 mg câte 1 tab. de 2 ori

pe zi, timp de 14 zile, aminoacizi - soluție potenciator 5 g, câte 1 fiola pe zi, timp de 20 zile, preparate pentru ameliorarea biocenozei intestinale- praf de lactobex câte 1 plic de 2 ori timp de 10 zile, apoi cate 1 plic o data pe zi, timp de 20 zile și sedative - tab. herbastress câte 1 tab pe zi, timp de 14 zile; totodată s-a administrat intravenos 500 ml de soluție ozonată de NaCl 0,9% cu un amestec de oxigen-ozon, cu concentrația ozonului de 5 $\mu\text{g/ml}$, o data pe zi, timp de 7 zile, apoi s-a prelungit cu soluție menționată cu concentrația ozonului de 3 $\mu\text{g/ml}$, o data pe zi, timp de 5 zile, de asemenea s-au efectuat insuflații nazale și rectale cu un amestec de oxigen-ozon, unde insuflațiile nazale s-au efectuat cu amestec cu concentrația ozonului de 10 $\mu\text{g/ml}$, care s-au efectuat 7 min, zilnic, timp de 12 zile, iar insuflațiile rectale s-au efectuat prin administrarea a 300 ml de amestec cu concentrația ozonului de 20 $\mu\text{g/ml}$, zilnic, timp de 7 zile.

Pe fonul tratamentului asociat, la a treia zi acuzele prezentate la internare au diminuat semnificativ, obiectiv pacientul avea tegumentele roz pale, era mai activ, $\text{SaO}_2 = 97\%$, frecvența respiratorie: 16 resp./min. A fost externat în stare satisfăcătoare.