

Invenția se referă la medicină, în special la oftalmologie și poate fi utilizată pentru tratamentul medicamentos al inflamațiilor oculare non-infecțioase.

La nivel mondial, uveitele determină scăderea acuității vizuale în 5...10% și sunt a treia cauză de orbire în Statele Unite ale Americii (Misericchi E., Fogliato G., Modorati G., Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur. J. Ophthalmol.* 2013, 10.5301/ejo.5000278). Uveitele non-infecțioase reprezintă un grup de patologii, care pun în pericol acuitatea vizuală, prin afectarea uveei într-un proces patogenetic de lungă durată (Foster C.S., Kothari S., Anesi S.D. et al. The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management. *Surv Ophthalmol.* 2016, 10.1016/j.survophthal.2015.07.001).

Este cunoscută metoda de tratament al uveitelor, care se bazează pe terapia cu corticosteroizi, pentru a înlătura inflamația [1].

Este cunoscută metoda de tratament medicamentos al inflamațiilor oculare, care constă în administrarea corticosteroizilor topic sau sistemic și cicloplegice. Pacienții cu uveită severă sau complicații grave nu sunt steroid responders și necesită preparate imunosupresive, care sunt utilizate drept tratament de prima linie în boala Behcet, granulomatoza Wegener și sclerita necrozantă. Aceste patologii sunt frecvent asociate cu vasculita sistemică, iar tratamentul sistemic cu agenți imunosupresivi pot îmbunătăți evoluția pacientului [2].

Dezavantajele metodelor menționate constau în aceea că utilizarea topică și sistemică a steroizilor este eficientă, însă utilizarea acestora de lungă durată determină dezvoltarea unui număr semnificativ de reacții adverse.

Este cunoscută metoda de tratament al uveitelor non-infecțioase prin administrarea inhibitorilor factorului de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ). Un număr mare de studii indică stabilizarea remisiei la pacienții cu patologii cronice mediate imun. Rezultatele sunt mai evidente la infliximab și adalimumab, în comparație cu etanercept [3].

Este cunoscută metoda de tratament al uveitelor non-infecțioase prin administrarea preparatului anti-TNF- $\alpha$ , cum este adalimumabul, care conform studiilor clinice VISUAL I și II în anul 2016, au remarcat capacitatea lui de a stabili remisia și de a accentua efectul de lungă durată al corticosteroizilor în uveitele cronice non-infecțioase față de placebo. Aceste studii au justificat aprobarea de către FDA și EMA a utilizării adalimumabului în uveitele non-infecțioase intermediare, posterioare și panuveitelor la adulți și copiii mai mari de 2 ani [4].

Dezavantajele metodelor cunoscute constau în aceea că unele studii arată un efect paradoxal al anti-TNF- $\alpha$  cu accentuarea procesului inflamator și apariția unui număr mare de reacții adverse grave (Connor V. Anti-TNF therapies: a comprehensive analysis of adverse effects associated with immunosuppression. *Rheumatol. Int.* 2011,10.1007/s00296-009-1292-x [PubMed]).

Este cunoscută utilizarea implanturilor intravitreale cu fluocinolonă (Retisert, Yutiq), care sunt aprobate de FDA în tratamentul uveitei refractare non-infecțioase. Preparatul Retisert este eliberat la o viteză inițială de 0,6  $\mu$ g/zi în timpul primei luni, apoi pentru 30 luni ulterioare scade la 0,3  $\mu$ g/zi. Acesta s-a dovedit a fi eficient în controlul inflamației, determinând scăderea necesității de steroizi sistemici și agenți imunomodulatori. Preparatul Yutiq a fost aprobat în 2018 [5].

Dezavantajele constau în aceea că în urma studiului MUST (Multicenter Uveitis Steroid Treatment) s-a concluzionat că grupa care a primit tratament cu implant cu fluocinolonă a dezvoltat timp de 2 ani cataractă în 90%, iar presiunea intraoculară a fost mărită la 60% din pacienți.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unei metode de tratament medicamentos, mai puțin invaziv al inflamațiilor oculare non-infecțioase cronice, care nu duce la apariția reacțiilor adverse și ar prelungi perioada de remisie de la 3...6 luni la 3...5 ani.

Esența invenției constă în aceea că se administrează sub formă de picături oftalmice un antibiotic din clasa fluorochinolonei, un preparat antiinflamator nesteroidian și un preparat corticosteroid, care se administrează timp de 7 zile, concomitent se administrează sistemic un antibiotic din clasa cefalosporinelor de generația a treia, timp de 7 zile, un preparat corticosteroid, timp de 5 zile, și un preparat antifungic derivat de triazol, în prima zi de tratament, concomitent în prima zi de tratament se administrează în camera anterioară a ochiului soluție de bevacizumab 1,25 mg/0,05 ml după efectuarea unei anestezii locale cu soluție de tetracaină de 0,5% sau soluție de lidocaină de 2%.

Rezultatul invenției constă în obținerea unei remisii de lungă durată și anume de la 3...6 luni la 3...5 ani și fără apariția reacțiilor adverse.

Etiologia inflamațiilor intraoculare este vastă și deseori nu poate fi identificată cu exactitate. În 48...70% dintre cazuri inflamația este idiopatică (Slepova O.S. Autoimunitatea oragnospecifică în patologia inflamatorie a retinei și a tractului uveal. Teză de doctor habilitat în biologie, Moscova, 1991, p. 407; Adam Duplechain, Christopher D. Conrady, Bhupendra C. Patel, Stephen Baker. Uveitis, 2019). În cazurile când, totuși, cauza acestora poate fi determinată, ea se poate datora următoarelor evenimente patologice:

- ca rezultat al unei traume oculare;
- în cadrul bolilor autoimune, cel mai des HLA B27 asociate;
- ischemice - aportul sangvin redus (hipoxia) poate induce inflamația;
- patologia inflamatorie a intestinului, boala Crohn sau colita ulcerosă;
- tumori oculare precum este limfomul;
- cauze infecțioase (virusi, bacterii, paraziți, fungi);
- iatrogene - postoperator, leziuni inopinate în timpul intervenției chirurgicale, medicamente folosite irațional;
- ereditare - boli metabolice sau distrofice.

Printre patologiiile, care provoacă inflamația intraoculară se numără: boala Behcet, sarcoidoza, granulomatoza cu poliangiită, lupusul eritematos sistemic, poliarterita nodoasă, sindromul Vogt-Koyanagi-Harada, boala Kawasaki, corioretinita Birdshot, spondilita ankilozantă, scleroza multiplă, artrita reumatoidă, artrita reactivă, artrita juvenilă idiopatică, psoriazis, oftalmia simpatică, nefrita tubulo-interstițială (Slepova O.S. Autoimunitatea oragnospecifică în patologia inflamatorie a retinei și a tractului uveal. Teză de doctor habilitat în biologie, Moscova, 1991, p. 407; Cusnir V.N. Clinica, diagnosticul, patogeneza și tratamentul patologiiilor oculare asociate cu infectarea cu virusul hepatitei B. Teză de doctor habilitat în științe medicale, 2001. p. 348; Adam Duplechain, Christopher D. Conrady, Bhupendra C. Patel, Stephen Baker. Uveitis, 2019; Murtaza Mustafa, P. Muthusamy, S.S. Hussain, S.C. Shimmi, M.M. Sein, Uveitis: Pathogenesis, Clinical presentations and Treatment, 2014; Ophthalmology, pocket tutor, second edition, Shyamanga Borooah, Peng Yong Sim, Mark Wright, Baljean Dhillon, Causes of uveitis, p. 155-163; National Eye Insitute (Accesat la 18.03.20), <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/uveitis>).

Fiziopatologia inflamației intraoculare, în general, nu este pe deplin înțeleasă. Există ipoteza că traumatismele de la nivelul ochiului pot provoca leziuni sau moarte celulară, ceea ce duce la eliberarea de citokine pro-inflamatorii, care inițiază o inflamație post-traumatică. Inflamația intraoculară cauzată de bolile inflamatorii, posibil, se datorează mimicrii moleculare, fenomen în care organismul reacționează încrucișat cu antigene specifice oculare, care au structură asemănătoare cu anumiți antigeni. Se consideră că inflamația este mediată de celulele CD4 Th1. În mod normal, numai limfocitele activate pot traversa bariera hemato-oculară, scăzând astfel sensibilizarea celulelor T la proteinele oculare. Cercetătorii au înaintat ipoteza că există o mimicrie moleculară între peptidele S-Ag retiniene și o peptidă din antigenele HLA-B asociate bolii, ceea ce duce la țintirea proteinelor oculare și a răspunsului inflamator (Slepova O.S. Autoimunitatea oragnospecifică în patologia inflamatorie a retinei și a tractului uveal. Teză de doctor habilitat în biologie, Moscova, 1991, p. 407; Cusnir V.N. Clinica, diagnosticul, patogeneza și tratamentul patologiiilor oculare asociate cu infectarea cu virusul hepatitei B. Teză de doctor habilitat în științe medicale, 2001. p. 348). Inflamația intraoculară se asociază cu o cascadă de evenimente interdependente, precum creșterea hipoxiei tisulare, a cantității de prostaglandine E1 și E2, ce stimulează secreția umorii apoase și ruperea barierei hemato-oftalmice. În consecință, are loc blocarea rețelei trabeculare cu dezvoltarea glaucomului și accentuarea hipoxiei locale (Slepova O.S. Autoimunitatea oragnospecifică în patologia inflamatorie a retinei și a tractului uveal. Teză de doctor habilitat în biologie, Moscova, 1991, p. 407; Cusnir V.N. Clinica, diagnosticul, patogeneza și tratamentul patologiiilor oculare asociate cu infectarea cu virusul hepatitei B. Teză de doctor habilitat în științe medicale, 2001. p. 348; Adam Duplechain, Christopher D. Conrady, Bhupendra C. Patel, Stephen Baker. Uveitis, 2019). Una dintre patologiiile cheie în care hipoxia alături de inflamația oculară non-infecțioasă ocupă veriga patogenetică de mijloc este glaucomul neovascular. La pacienții ce suferă de această boală s-a depistat o cantitate mare de VEGF, factorul de creștere bazal a fibroblastelor, factori de creștere derivați din trombocite, factorul de creștere asemănător insulinei-1 și interferonului alfa (Aiello L.P., Avery R.L., Arrigg P.G., et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N. Engl. J. Med., 1994, vol 331, p. 1480–1487).

Lipsa oxigenului în celulele camerei anterioare stimulează neovasculo geneza, iar proliferarea vasculară începe de la mugurii endoteliului capilar și cercurile arteriale mare și mic. Acești muguri endoteliali proliferază și formează structuri asemănătoare glomerulilor renali. Noul țesut vascular este compus în mare parte din celule endoteliale, fiind lipsit de stratul muscular, iar adventitia este vădit subțiată. Vasele au tendința de a fi localizate pe suprafața irisului (Gartner S., Henkind P. Neovascularization of the iris (rubeosis iridis) Surv Ophthalmol. 1978, vol. 22, p. 291–312). Procesele patogenetice enunțate anterior duc la eliberarea unei cantități supranormale de VEGF și alți factori de creștere. De asemenea, are loc formarea unei membrane fibrovasculare, care este compusă din miofibroblaști, ce modifică aspectul irisului în unul transparent și neted, ectropion al uveei, sinechii periferice anterioare și închiderea ulterioară a unghiului camerular (John T., Sassani J.W., Eagle R.C. Jr. The myofibroblastic component of rubeosis iridis. Ophthalmology, 1983, no 90, p. 721-728). O altă indicație a utilizării preparatelor anti-VEGF este edemul macular uveitic, care se dezvoltă în 30% din uveite. Este dificil să constituim într-un mod perfect elocvent corelația dintre uveită și edem macular, însă subliniind factorii cheie care participă în procesul patogenetic, ne este mai ușor să studiem mecanismul de afectare. Unele dintre elementele de bază, care duc la formarea edemului sunt citokinele proinflamatorii, precum interferonul gama, interleukina 2, interleukina 6, interleukina 10, factorul de necroză tumorală alfa și factorul vascular de creștere endotelială (VEGF) (Y. Guex-Crosier. The pathogenesis and clinical presentation of macular edema in inflammatory diseases. Documenta Ophthalmologica, vol. 97, no. 3-4, 1999, p. 297–309; N. Okhravi and S. Lightman. Cystoid macular edema in uveitis. Ocular Immunology and Inflammation, vol. 11, no. 1, 2003, p. 29–38; H. F. Fine, J. Baffi, G. F. Reed, K. G. Csaky, and R. B. Nussenblatt. Aqueous humor and plasma vascular endothelial growth factor in uveitis-associated cystoid macular edema. American Journal of Ophthalmology, vol. 132, no. 5, 2001, p. 794–796; B. van Kooij, A. Rothova, G. T. Rijkers, and J. D. F. de Groot-Mijnes. Distinct cytokine and chemokine profiles in the aqueous of patients with uveitis and cystoid macular edema. The American Journal of Ophthalmology, vol. 142, no. 1, 2006, p. 192–194; N. Gulati, F. Foroghian, R. Lieberman, and D. A. Jabs. Vascular endothelial growth factor inhibition in uveitis: a systematic review. British Journal of Ophthalmology, vol. 95, no. 2, 2011, p. 162–165).

Pacienții cu uveită și edem macular au cantități considerabil mai mare de VEGF, spre deosebire de concentrația acestei substanțe la indivizii sănătoși. Pe lângă aceasta, este deja indiscutabil faptul că VEGF crește permeabilitatea

vasculară, provocând acumulare de lichid la nivelul retinei (N. Gulati, F. Forooghian, R. Lieberman, and D. A. Jabs. Vascular endothelial growth factor inhibition in uveitis: a systematic review. *British Journal of Ophthalmology*, vol. 95, no. 2, 2011, p. 162–165; D. R. Senger, D. T. Connolly, L. van de Water, J. Feder, and H. F. Dvorak. Purification and NH<sub>2</sub>-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Research*, vol. 50, no. 6, 1990, p. 1774–1778; F. Ziemssen, K. U. Bartz-Schmidt, and S. Grisanti. (Side) effects of VEGF inhibition. *Ophthalmologie*, vol. 103, no. 6, 2006, p. 484–492; K. Weiss, I. Steinbrugger, M. Weger et al. Intravitreal VEGF levels in uveitis patients and treatment of uveitic macular oedema with intravitreal bevacizumab. *Eye*, vol. 23, no. 9, 2009, p. 1812–1818).

Inflamația intraoculară poate fi granulomatoasă și non-granulomatoasă. În inflamația granulomatoasă pot fi depistate precipitate keratice mari, rotunde și grăsoase, noduli Busacca (în stroma iriană) și/sau Koeppe (la marginea irisului), granuloame coroidale. Acest tip de inflamație este caracteristic pentru sarcoidoză, tuberculoză, borelioză și lues. Inflamația non-granulomatoasă este o formă mai benignă decât cea granulomatoasă, este caracterizată prin precipitate keratice mai mici, lipsă sau număr mai redus de noduli și mai rar se formează sinechii (Murtaza Mustafa, P. Muthusamy, S.S. Hussain, S.C. Shimmi, M.M. Sein, *Uveitis: Pathogenesis, Clinical presentations and Treatment*, 2014, Guneet S Sodhi, Hampton Roy, *Uveitis Classification*, 2020).

Patogenia inflamației intraoculare depinde de cauza ei, dar toate entitățile au în comun alterarea barierei hemato-oculare.

În uveitele acute în camera anterioară vor fi depistate celule și fenomenul Tyndal pozitiv. În uveitele cronice celularitatea este considerabil mai mică, dar Tyndal poate fi observat. Acesta se datorează inflamației prelungite, care crește permeabilitatea vaselor sangvine și proteinele extravazează din patul vascular în umoarea apoasă. Inflamația intraoculară este apreciată cu ajutorul unei scări de la 0 la 4+. Celularitatea este reprezentată preponderent de neutrofile în procesele acute și de celule mononucleate în cele cronice (Adam Duplechain, Christopher D. Conrady, Bhupendra C. Patel, Stephen Baker. *Uveitis*, 2019; Murtaza Mustafa, P. Muthusamy, S.S. Hussain, S.C. Shimmi, M.M. Sein, *Uveitis: Pathogenesis, Clinical presentations and Treatment*, 2014; Guneet S Sodhi, Hampton Roy, *Uveitis Classification*, 2020; Aiello L.P., Avery R.L., Arrigg P.G., et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N. Engl. J. Med.* 1994, v. 331, p. 1480–1487).

Metoda se efectuează în modul următor.

Se administrează sub formă de picături oftalmice un antibiotic din clasa fluorochinolonei, un preparat antiinflamator nesteroidian și un preparat corticosteroid, care se administrează timp de 7 zile, concomitent se administrează sistemic un antibiotic din clasa cefalosporinelor de generația a treia, timp de 7 zile, un preparat corticosteroid, timp de 5 zile și un antifungic derivat de triazol în prima zi de tratament și, de asemenea, în prima zi de tratament se administrează în camera anterioară sol. bevacizumab 1,25 mg/0,05 ml, după efectuarea unei anestezii locale cu soluție de tetracaină de 0,5% sau soluție de lidocaină de 2%. În calitate de antibiotic din clasa fluorochinolonei poate fi utilizat sol. moxifloxacină 0,5%, 1 pic. oft. x 4/zi – 7 zile, în calitate de preparat antiinflamator nesteroidian poate fi utilizat sol. diclofenac 0,1%, 1 pic. oft. x 4/zi, în calitate de preparat corticosteroid poate fi utilizat sol. dexametazon 0,1%, 1 pic. oft. x 4/zi. Sistemic în calitate de antibiotic din clasa cefalosporinelor poate fi utilizat sol. ceftriaxon 1,0 g x 2/zi, i/v și preparat corticosteroid poate fi utilizat sol. dexametazon 12 mg / 3 ml, i/v și în calitate de preparat antifungic derivat de triazol poate fi utilizat capsule fluconazol 150 mg, 1 caps., în prima zi de tratament.

Tehnica injecțiilor intravitreene. Se efectuează anestezie locală cu soluție de tetracaină de 0,5% sau soluție de lidocaină de 2%, rareori, poate fi necesară anestezia parabolbară sau retrobulbară cu soluție de lidocaină de 2% - 2ml. Se vor respecta regulile de aseptie și antisepsie cu utilizarea unui câmp steril și instrumente sterile. După efectuarea anesteziei, se prelucrează câmpul operator cu soluție de betadină de 10%, se ajustează blefarostatul pentru a evita clipitul în timpul procedurii, precum și contaminarea acului de gene sau marginea pleoapelor, se instilează soluție de betadină de 3% în sacul conjunctival, timp de 2 min. Se selectează seringă în dependență de substanța injectată:

- ace de calibru 27 se utilizează pentru substanțe cristaline, precum triamcinolonă acetonică,
- ace de calibru 30 (insulinice) sunt utilizate în mod obișnuit (ex: anti-VEGF),
- lungimea recomandată a acului este între 12,70...15,75 mm,
- se vor folosi ace diferite pentru scoterea medicamentului din flacon și efectuarea injecției,
- studiile demonstrează că acele mici și ascuțite necesită o forță mai mică de penetrare și nu provoacă refluxul medicamentului,
- acele lungi pot crește riscul unei leziuni a retinei, dacă pacientul se mișcă accidental în timpul procedurii.

Injecția poate fi efectuată la orice oră, însă cel mai frecvent se utilizează cadranul inferotemporal.

Se marchează locul unde va fi efectuată injecția. Pacientul privește în direcția opusă pentru o mai bună vizualizare. Acul se introduce în locul marcat orientat către mijlocul cavității vitreene. Odată ce acul este în corpul vitros, pistonul trebuie împins printr-o manevră lentă și uniformă pentru a preveni refluxul medicamentului. După îndepărtarea acului, se aplică un tampon steril imediat pe locul injecției.

*Exemplul 1*

Pacientul A., vârsta de 37 de ani, s-a prezentat primar la consultația medicului oftalmolog de gardă din cadrul IMSP SCM „Sf. Treime”. La momentul adresării pacientul acuză scăderea acuității vizuale la OU, fotofobie, durere oculară notată de pacient cu 6/10, ochiul roșu. Din anamneză pacientul se consideră bolnav de 7 zile, când a observat încețoșarea vederii la OD. A doua zi de boală a apărut senzația de disconfort în OD, fotofobie și s-a accentuat scăderea AV. Din a treia zi de boală aceleași simptome au început să se dezvolte și la celălalt ochi. Tratament nu a urmat și nu s-a adresat mai devreme la medic considerând că este o simplă răceală. Pacientul este bolnav de artrită reumatoidă de 3 ani și primește tratament cu metotrexat 16 mg (o dată pe săptămână) și acid folic 5 mg (o dată pe săptămână). Alte adresări la medicul oftalmolog nu au fost.

Examenul obiectiv la momentul adresării.

AV OD / OS = 0,02 / 0,04.

TIO (Maklakov) OD / OS = 35 / 29 mmHg.

OD conjunctiva hiperemiată, congestionată. Corneea edemată difuz, cu precipitate fine pe endoteliu. CA îngustă. Hipopion. Efectul Tyndal 2+. Pe iris se atestă neovase fine, care emerg radial de la marginea pupilei. Sinechii posterioare. PF centrat, cu precipitate pigmentare.

OS conjunctiva hiperemiată, congestionată. Corneea edemată difuz, cu precipitate fine pe endoteliu. CA medie. Hipopion. Efectul Tyndal 2+. Sinechii posterioare. Cristalinul opacifiat în cortex și nucleu.

Date paraclinice la momentul adresării.

Hemoleucograma

	Parametrul	Valoarea	Unitatea de măsură
1	Leucocite	14	x 1,000 / $\mu$ L
3	Monocite	0,5	x 1,000 / $\mu$ L
5	Limfocite	42	%
7	Granulocite	69	%
8	Eritrocite	5,5	x 1,000000 / $\mu$ L
9	Hemoglobina	120	g/L
1	Hematocritul	49	%
1	VSH	20	mm / h
1	Trombocite	326	x 1,000 / $\mu$ L

Analiza generală de urină – fără modificări patologice.

Analiza biochimică - fără modificări patologice.

B-Scan. OU Multiple opacități flotante în corpul vitros.

OCT- nu s-a putut efectua din cauza reducerii transparenței mediilor.

Diagnostic la momentul adresării: OU Panuveita. OU Hipopion. OS Cataractă complicată nematură. OD Artifachie. OD Rubeoză iriană.

A fost efectuat tratamentul conform invenției și anume s-a administrat sol. bevacizumab 1,25 mg/0,05ml în CA în prima zi de tratament, sol. moxifloxacină 0,5%, 1 pic.oft. x 4/zi – 7 zile OU, sol. diclofenac 0,1%, 1 pic.oft. x 4/zi – 7 zile OU, sol. dexametazon 0,1%, 1 pic.oft. x 4/zi – 7 zile OU, sol. ceftriaxon 1,0 g x 2/zi, i/v, timp de 7 zile, sol. dexametazon 12 mg/3 ml, i/v, timp de 5 zile și capsule fluconazol 150 mg, 1 caps., în prima zi de tratament. Anestezia locală a fost efectuată utilizând soluție de lidocaină de 2%.

După 7 zile de tratament, obiectiv s-a determinat: OD conjunctiva ușor hiperemiată. Corneea transparentă. Hipopionul în resorbție completă. CA îngustă. UA clară. Pupila rotundă, reactivă 2...3 mm. Neovasele în regresie completă. PF centrat, cu precipitate pigmentare vechi.

OS conjunctiva roz-pală. Corneea transparentă. Precipitatele și hipopionul s-au retras. CA medie. UA clară. Pupila rotundă, reactivă 2...3 mm. Cristalinul opacifiat în cortex și nucleu.

Timp de 8 luni din momentul ultimei adresări pacientul se află sub supravegherea medicilor din IMSP SCM “Sf. Treime”, unde semne de uveită și rubeoză iriană nu se determină.

*Exemplul 2*

Pacienta C, vârsta de 65 de ani, s-a prezentat repetat la consultația medicului oftalmolog din cadrul IMSP SCM „Sf. Treime”. La momentul adresării pacienta acuză încețoșarea vederii, scăderea acuității vizuale la OD, fotofobie, durere oculară notată de pacient cu 4/10. Din anamneză pacienta se consideră bolnavă de 3 zile, când a observat încețoșarea vederii la OD, însoțită de senzația de disconfort OD. A doua zi de boală s-au alăturat fotofobia, s-au accentuat durerile oculare și a scăzut pronunțat acuitatea vizuală. Cu 13 luni în urmă a fost diagnosticată cu uveită acută la OD. A fost internată în cadrul secției de Oftalmologie din incinta IMSP SCM „Sf. Treime”. A primit tratamentul tradițional indicat în uveite conform protocoalelor internaționale, timp de 7 zile și anume sol. moxifloxacină 0,5%, 1 pic. oft. x 4/zi – 7 zile OD, sol. diclofenac 0,1%, 1 pic. oft. x 4/zi – 7 zile OD, sol. dexametazon 0,1%, 1 pic. oft. x 4/zi – 7 zile OD, sol. ceftriaxon 1,0 g x 2/zi, i/v, timp de 7 zile, sol. dexametazon 12 mg/3 ml, i/v, timp de 5 zile, caps. fluconazol 150 mg, 1 caps., în prima zi de tratament.

După o săptămână starea s-a ameliorat, AV crescând de la 0,1 la 0,3, OD linistit. Peste 14 zile pacienta s-a adresat din nou la medicul oftalmolog de gardă din cadrul IMSP SCM „Sf. Treime” cu OD uveită cronică recidivantă, în

faza de acutizare. În urma consiliului medical s-a luat decizia de a utiliza tratamentul off-label cu sol. avastin 1,25 mg/0,05 ml în CA concomitent cu tratamentul tradițional utilizat în uveite, menționat mai sus.

Pacienta este bolnavă de artrită reumatoidă de 15 ani și primește tratament cu metotrexat 8 mg (o dată pe săptămână) și acid folic 5 mg (o dată pe săptămână).

Examenul obiectiv la momentul adresării :

AV OD / OS = 0,04 / 0,8 n.c.

TIO (Maklakov) OD / OS = 34/18 mmHg.

OD conjunctiva ușor hiperemiată. Corneea transparentă. CA îngustă. Efectul Tyndal 2+. Irisul cu neovascularizații, care emerg radial de la marginea pupilei. Sinechii posterioare. În aria pupilară membrana fină de fibrină. Cristalinul opacifiat în toate straturile.

OS liniștit. Fără modificări patologice.

Date paraclinice la momentul adresării.

Hemoleucograma

	Parametrul	Valoarea	Unitatea de măsură
1	Leucocite	12	x 1,000 / $\mu$ L
3	Monocite	0,1	x 1,000 / $\mu$ L
5	Limfocite	50	%
7	Granulocite	65	%
8	Eritrocite	4,0	x 1,000000 / $\mu$ L
9	Hemoglobina	115	g/L
1	Hematocritul	43	%
1	VSH	13	mm / h
1	Trombocite	250	x 1,000 / $\mu$ L

Analiza generală de urină – fără modificări patologice.

Analiza biochimică - fără modificări patologice.

B-Scan. OD Multiple opacități flotante în corpul vitros.

OCT - nu s-a putut efectua din cauza reducerii transparenței mediilor.

Diagnosticul la momentul adresării: OD Uveită anterioară cronică recidivantă. Glaucom secundar cu unghi deschis.

Cataractă complicată. Rubeoză iriană.

A fost efectuat tratamentul conform invenției și anume s-a administrat sol. bevacizumab 1,25 mg / 0,05 ml în CA OD, sol. moxifloxacină 0,5%, 1 pic. oft. x 4/zi – 7 zile OD, sol. diclofenac 0,1%, 1 pic. oft. x 4/zi – 7 zile OD, sol. dexametazon 0,1%, 1 pic. oft. x 4/zi – 7 zile OD, sol. Ceftriaxon 1,0 g x 2/zi, i/v, timp de 7 zile, sol. dexametazon 12 mg/3 ml, i/v, timp de 5 zile și capsule fluconazol 150 mg, 1 caps., în prima zi de tratament. Anestezia locală a fost efectuată utilizând soluție de lidocaină de 2%.

După 7 zile de tratament starea generală este satisfăcătoare cu dinamică pozitivă. Acuze nu prezintă.

OD roz-pală. Corneea transparentă. CA îngustă. UA clară. Pupila rotundă, reactiva 2...3 mm. Sinechii posterioare. Cristalinul opacifiat în toate straturile. OS liniștit.

La externare: AV OD = 0,32 n.c.

Următoarele 6 luni după ultima spitalizare și urmarea tratamentului conform invenției s-a determinat o stabilizare a procesului inflamator și a vederii centrale la OD.

### Exemplul 3

Pacientul G., vârsta de 74 de ani, s-a prezentat cu îndreptare spre spitalizare în IMSP SM “Sf. Treime” cu diagnosticul de OU Uveită cronică recidivantă în acutizare. La momentul adresării pacientul acuză vedere încețoșată OU, fotofobie și durere oculară. Din anamneză pacientul se consideră bolnav de 5 zile de la momentul adresării, când au apărut disconfort ocular și fotofobie OU. După 2 zile de boală a observat încețoșarea vederii și accentuarea scăderii AV OU. Cu 14 luni în urmă pacientul a fost operat de cataractă prin facoemulsificare OD în cadrul IMSP SCM “Sf. Treime”, iar cu 12 luni în urmă s-a efectuat facoemulsificarea cataractei la OS. După 2 luni de la tratamentul chirurgical la OS s-a adresat la control repetat din cauza durerilor oculare și scăderea alarmantă a acuității vizuale OU (OD>OS). Pacientul a fost imediat internat în secția de oftalmologie și a primit tratament tradițional pentru uveită acută OU. Adicional, în urma consiliului medical s-a luat decizia de a administra off-label bevacizumab în CA. Peste 7 zile starea pacientului s-a îmbunătățit semnificativ evidențiindu-se o dinamică pozitivă a funcției vizuale. Peste 5 luni de la intervenție s-a adresat din nou la IMSP SCM “Sf. Treime” din cauza persistenței durerilor oculare timp de 2 săptămâni și încețoșarea vederii. S-a stabilit diagnosticul de uveită cronică în acutizare OU și s-a spitalizat. S-a administrat repetat bevacizumab în CA și a urmat tratamentul de bază pentru uveită acută. Starea pacientului s-a îmbunătățit și a fost externat peste 7 zile cu OU liniștiți.

Peste 8 și 9 luni de la intervenție a avut loc acutizarea uveitei cronice și a primit în condiții de ambulator tratament sub supravegherea medicului oftalmolog de circumscripție, dar fără efect de lungă durată.

Pacientul este bolnav de artrită reumatoidă de 3 ani și primește tratament cu metotrexat 16 mg, o dată pe săptămână.

Examenul obiectiv la momentul adresării.

AV OD / OS = 0,32 / 0,5.

TIO (Maklakov) OD / OS = 27/28 mmHg.

OD conjunctiva hiperemiată. Corneea transparentă, cu precipitale pe endoteliu. CA medie. Efectul Tyndal 1+. Pupila rotundă, reactivă, 2 mm. Pe iris se atestă neovase fine, care emerg radial de la marginea pupilei. PF centrat. OS conjunctiva hiperemiată. Corneea transparentă, cu precipitale fine pe endoteliu. CA medie. UA clară. Pupila rotundă, reactivă, 2 mm. PF centrat.

Date paraclinice la momentul adresării.

Hemoleucograma

	Parametrul	Valoarea	Unitatea de măsură
1	Leucocite	11	x 1,000 / $\mu$ L
3	Monocite	0,6	x 1,000 / $\mu$ L
5	Limfocite	49	%
7	Granulocite	72	%
8	Eritrocite	5,0	x 1,000000 / $\mu$ L
9	Hemoglobina	125	g/L
	Hematocritul	48	%
1	VSH	15	mm / h
1	Trombocite	450	x 1,000 / $\mu$ L

Analiza generală de urină – fără modificări patologice.

Analiza biochimică - fără modificări patologice.

OCT la momentul stabilirii diagnosticului.

Concluzie: OD Subțierea stratului de fibre nervoase (RNFL) superior, inferior și temporal. OD lărgirea excavației.

OS Subțierea RNFL temporal.

OCT la momentul ultimei adresări.

Concluzie: OD Subțierea RNFL și lărgirea excavației. Se atestă o dinamică negativă.

OS Subțierea RNFL temporal. Dinamică stabilă.

Diagnosticul la momentul ultimei adresări: OU Uveită cronică recidivantă în acutizare. OU Artifachie.

A fost efectuat tratamentul conform invenției și anume s-a administrat sol. bevacizumab 1,25 mg/0,05 ml în CA OU, sol. moxifloxacină 0,5%, 1 pic. oft. x 4/zi – 7 zile OU, sol. diclofenac 0,1%, 1 pic. oft. x 4/zi – 7 zile OU, sol. dexamentazon 0,1%, 1 pic. oft. x 4/zi – 7 zile OU, sol. ceftriaxon 1,0 g x 2/zi, i/v, timp de 7 zile, sol. dexametazon 12 mg/3 ml, i/v, timp de 5 zile și capsule fluconazol 150 mg, 1 caps., în prima zi de tratament. Anestezia locală a fost efectuată utilizând soluție de lidocaină de 2%.

După 7 zile de tratament starea generală este satisfăcătoare, acuze nu prezintă.

AV OD/OS = 1,0/1,0

OD conjunctiva roz-pală. Corneea transparentă. CA medie. UA clară. Pupila rotundă, reactivă 3 mm. PF centrat.

OS conjunctiva roz-pală. Corneea transparentă. CA medie. UA clară. Pupila rotundă, reactivă 2 mm. PF centrat.

Următorii 3 ani după ultima spitalizare cu uveită pe fon de artrită reumatoidă și urmarea tratamentului tradițional indicat în uveite și cu preparate anti-VEGF, au evidențiat o stabilizare a procesului inflamator pe o perioadă scurtă de 3 la 6 luni. Repetarea injectării de bevacizumab în CA conform invenției menționate, a determinat o remisie a uveitei la ambii ochi, restabilirea și menținerea AV înalte (AV OD/OS=1,0/1,0), timp de 2 ani.

Exemplul 4

Pacienta C, vârsta de 37 de ani, s-a prezentat repetat la consultația medicului oftalmolog din cadrul IMSP SM “Sf. Treime”. La momentul adresării pacienta acuză scăderea acuității vizuale la OD, fotofobie, durere oculară notată de pacient cu 4/10 și miodezopsii. Din anamneză pacienta se consideră bolnavă de 9 zile, când a observat brusc încețoșarea vederii la OD, însoțită de senzația de disconfort ocular. A doua zi de boală simptomele s-au înrăutățit, scăzând dramatic acuitatea vizuală la OD și alăturându-se fotofobie, durere oculară. Cu 18 luni în urmă a fost diagnosticată și internată cu uveită acută OD în cadrul IMSP SCM “Sf. Treime”. Aceasta acuză durere oculară OD și scăderea acuității vizuale până la 0,3. Ținând cont de evoluția latentă a bolii și patologiiile reumatologice asociate, pacientei i-a fost administrat sol. bevacizumab 1,25 mg/0,05 ml în CA. De asemenea, a primit tratamentul de bază indicat în uveite, conform protocoalelor internaționale, timp de 10 zile: sol. moxifloxacină 0,5%, 1 pic. oft. x 4/zi – 7 zile OU, sol. diclofenac 0,1%, 1 pic. oft. x 4/zi – 7 zile OU, sol. dexamentazon 0,1%, 1 pic. oft. x 4/zi – 7 zile OU, sol. ceftriaxon 1,0 g x 2/zi, i/v, timp de 7 zile, sol. dexametazon 12 mg/3 ml, i/v, timp de 5 zile și capsule fluconazol 150 mg, 1 caps., în prima zi de tratament.

După 10 zile de tratament, a fost stabilită o dinamică pozitivă și pacienta a fost externată cu AV OD = 0,6 n.c. Timp de un an, pacienta s-a aflat la evidența medicului oftalmolog de circumscripție cu stabilizarea funcțiilor oculare și ochi liniștit. Din spusele pacientei, în ultimele 6 luni, după externarea din c IMSP SCM “Sf. Treime”, a primit de 4 ori tratament pentru uveita acută în condiții de ambulator. Ținând cont de evoluția recidivantă a patologiei și scăderea calității vieții, pacienta s-a adresat cu îndreptare de la medicina primară la IMSP SCM “Sf. Treime” pentru spitalizare. Cu 3 ani în urmă pacienta a suferit decolare de retină OS.

Pacienta este bolnavă de artrită reumatoidă de 4,5 ani și primește tratament cu metotrexat 8 mg și acid folic 5 mg, o dată pe săptămână.

Examenul obiectiv la momentul adresării:

AV OD / OS = 0,63 / „0”

TIO (Maklakov) OD / OS = 15/10 mmHg.

OD conjunctiva ușor hiperemiată. Corneea transparentă. CA medie. UA clară. Pupila rotundă, reactivă, 2 mm. Cristalinul opacifiat în toate straturile.

OS conjunctiva hiperemiată. Corneea transparentă. CA îngustă. Irisul ușor bombat. În aria pupilară o membrană de fibrină. Pupila neregulată, areactivă, 2...3 mm. Cristalinul opacifiat în cortex și nucleu.

Date paraclinice la momentul adresării.

Hemoleucograma – fără modificări patologice.

Analiza generală de urină – fără modificări patologice.

Analiza biochimică - fără modificări patologice.

Perimetria computerizată:

OD – Modificări glaucomatoase incipiente,

OS – nu s-a putut efectua.

B-Scan.

OD – Opacități flotante în corpul vitros. Decolare de vitros posterior.

OS – Decolare totală de retină.

OCT - OD Fibroza membranei limitante interne. Foveola în limitele normei.

Diagnosticul la momentul ultimei adresări: OD Uveită cronică recidivantă în acutizare. OS Decolare totală de retină, OU Cataractă complicată.

A fost efectuat tratamentul conform invenției și anume s-a administrat sol. bevacizumab 1,25 mg / 0,05 ml în CA OU, sol. moxifloxacină 0,5%, 1 pic. oft. x 4/zi – 7 zile OU, sol. diclofenac 0,1%, 1 pic. oft. x 4/zi – 7 zile OU, sol. dexamentazon 0,1%, 1 pic. oft. x 4/zi – 7 zile OU, sol. ceftriaxon 1,0 g x 2/zi, i/v, timp de 7 zile, sol. dexametazon 12 mg/3 ml, i/v, timp de 5 zile și capsule fluconazol 150 mg, 1 caps. în prima zi de tratament. Anestezia locală a fost efectuată utilizând soluție de lidocaină de 2%.

La examenul obiectiv după 7 zile de tratament starea generală este satisfăcătoare cu dinamică pozitivă. Acuze nu prezintă. OD conjunctiva roz-pală. Corneea transparentă. CA medie. UA clară. Pupila rotundă, reactivă 2...3 mm. PF centrat, fixat. Reacție celulară în corpul vitros absentă. Opacifieri flotante în corpul vitros.

OS conjunctiva roz-pală. Corneea transparentă. CA îngustă. Irisul în limitele normei. În aria pupilară membrană de fibrină. Pupila neregulată, areactivă, 2...3 mm. Cristalinul opacifiat în cortex și nucleu.

La externare: AV OD/OS =0,8 n.c/ „0”.

În ultimii 3 ani din momentul injectării în OU a sol. bevacizumab, ochii sunt liniștiți. La OD – corneea și conținutul camerei anterioare transparente, corpul vitros fără dinamică negativă.

La OS – structura corneei, camera anterioară, irisul și cristalinul – fără dinamică negativă.

#### Exemplul 5

Pacienta S, vârsta de 53 de ani, s-a adresat în secția de Oftalmologie din cadrul IMSP SCM „Sf. Treime”. La momentul adresării pacienta acuză dureri ciliare la OU, fotofobie, hiperlacrimație, scăderea acuității vizuale. Din anamneză pacienta se consideră bolnavă de 10 zile, când au apărut brusc dureri oculare la OU, însoțite de fotofobie, hiperlacrimație și încețoșarea vederii. Cu 5 luni în urmă pacienta a fost diagnosticată cu uveită acută OU pentru prima dată și spitalizată în IMSP SCM „Sf. Treime”. Aceasta a primit tratament standart pentru uveita acută cu antiinflamatori nesteroidieni și steroidieni, imunomodulatori (intravenos și colir), anticataractale. În urma tratamentului, *status oculorum* și funcțiile vizuale s-au îmbunătățit. Însă, la scurt timp, peste 3 săptămâni, aceasta a fost din nou internată cu uveită în acutizare. Vederea centrală fiind afectată.

Recurențele de uveită s-au repetat la 2 și 3 luni de la prima spitalizare în IMSP SCM „Sf. Treime”.

Pacienta a fost investigată de medicul reumatolog și a fost stabilită suspiciune de artrită reumatoidă.

Examenul obiectiv la momentul adresării:

AV OD / OS = 0,5 cc – 0,50 DS = 0,6 / 0,2 cc – 0,25 DS = 0,4

OD conjunctiva hiperemiată. Corneea cu precipitale multiple mărunte, sure pe endotelium. CA îngustă. Efectul Tyndal 2+. Pe iris se atestă neovase fine, care emerg radial de la marginea pupilei. Sinechii posterioare. Cristalinul transparent. Tyndal 2+ și opacități flotante multiple în corpul vitros.

OS conjunctiva hiperemiată. Corneea cu precipitale multiple mărunte, sure pe endotelium. CA îngustă. Efectul Tyndal 2+. Pe iris se atestă neovase fine, care emerg radial de la marginea pupilei. Sinechii posterioare. Cristalinul transparent. Tyndal 2+ și opacități flotane multiple în corpul vitros.

Date paraclinice la momentul adresării:

Hemoleucograma – fără modificări patologice.

Analiza generală de urină – fără modificări patologice

Analiza biochimică - fără modificări patologice.

OCT – fără modificări patologice. Nu s-au semnalat semne de afectare a retinei, coroidei sau a nervului optic de etiologie inflamatorie.

Diagnostic la momentul adresării. OU Uveită cronică recidivantă în acutizare.

A fost efectuat tratamentul conform invenției și anume s-a administrat sol. bevacizumab 1,25 mg / 0,05 ml în CA OU, sol. moxifloxacină 0,5%, 1 pic. oft. x 4/zi – 7 zile OU, sol. diclofenac 0,1%, 1 pic. oft. x 4/zi – 7 zile OU, sol.

dexametazon 0,1%, 1 pic. oft. x 4/zi – 7 zile OU, sol. ceftriaxon 1,0 g x 2/zi, i/v, timp de 7 zile, sol. dexametazon 12 mg/3 ml, i/v, timp de 5 zile și capsule fluconazol 150 mg, 1 caps., în prima zi de tratament. Anestezia locală a fost efectuată utilizând soluție de lidocaină de 2%.

După 5 zile de tratament de la momentul adresării starea generală este satisfăcătoare. Acuze nu prezintă. AV OD / OS = 0,5-0,6 cc – 1,00 DS = 0,7 / 0,3-0,4 cc – 0,50 DS = 0,6-0,7

OD conjunctiva roz-pală. Corneea transparentă. CA medie. UA clară. Pupila rotundă, reactivă 2...3 mm. Cristalinul transparent.

OS conjunctiva roz-pală. Corneea transparentă. CA medie. UA clară. Pupila rotundă, reactivă 2...3 mm. Cristalinul transparent.

Timp de 4 ani din momentul injectării soluției de bevacizumab, pacienta se află sub supravegherea medicilor din IMSP SCM “Sf. Treime”. Procesul inflamator s-a stabilizat, iar semne de uveită nu au fost semnalate. AV vizuală a rămas neschimbată, în pofida evoluției neînsemnate a cataractei complicate.