

REVISTA FARMACEUTICĂ A MOLDOVEI



**Nr.1-4,
2012-2013**

PUBLICAȚIE ȘTIINȚIFICO - PRACTICĂ
Revista Asociației Farmaciștilor din Republica Moldova
The Journal of the Association of Pharmacists of Republic of Moldova
Журнал Ассоциации Фармацевтов Республики Молдова
Fondată în a.1993

REDACTOR-ȘEF:

Vladimir SAFTA, dr.hab.farm., profesor universitar

SECRETAR/ENGLISH CONSULTANT

Zinaida BEZVERHNI, dr.farm., conferențiar universitar

Consiliu de redacție

Mihail BRUMĂREL – dr.farm., conferențiar universitar

Ana CARATA – dr.farm., profesor universitar (București, România)

Nicolae CIOBANU – dr.farm., conferențiar universitar

Aurel CORNEICIUC – președinte, Asociația Farmaciștilor din mun. Chișinău

Eugen DIUG – dr.hab.farm., profesor universitar

Veaceslav GONCIAR – dr.hab.med., profesor universitar

Valerii GORENICOV – dr.hab.farm., profesor universitar (Minsk, Bielorusie)

Sorin LEUCUȚĂ – dr.farm., profesor universitar, academician (Cluj-Napoca, România)

Mihail LUPU – dr.farm., conferențiar universitar

Anatolie NISTREANU – dr.farm., profesor universitar

Boris PARNOVSKIY – dr.hab.farm., profesor universitar (Lviv, Ucraina)

Rita SEICAȘ – vicepreședinte, Asociația Farmaciștilor din RM

Veaceslav STRATU – președinte, Asociația Farmaciștilor din RM

Alexandr TIHONOV – dr.hab.farm., profesor universitar, academician (Harkiv, Ucraina)

Livia UNCU – dr.farm., conferențiar universitar

Vladimir VALICA – dr.hab.farm., profesor universitar

Mariana VOITCU – dr.farm., conferențiar universitar (Iași, România)

*Notă: Articolele publicate în Revistă reflectă punctele de vedere ale autorilor și coautorilor,
care sunt responsabili pentru conținutul lor*

CUPRINS

MANAGEMENT FARMACEUTIC

M. Brumărel, M. Lupu, S. Adauji, P. Rodideal. Unele aspecte ale achizițiilor de medicamente pentru necesitățile instituțiilor medico-sanitare publice.....	3
<i>M. Brumărel, M. Lupu, S. Adauji, P. Rodideal. Some aspects of procurement of medicinal products for public-medical institutions needs.....</i>	3
E. Chițan. Analiza disponibilității unor grupe de medicamente compensate eliberate din farmacii către populație.....	6
<i>E. Chitsan. Availability analysis of some groups of reimbursed medicines dispensed to population.....</i>	6
V. Safta, S. Adauji, H. Golovei, O. Cotos. Analiza activității economice a Farmaciei Universitare.....	10
<i>V. Safta, S. Adauji, H. Golovei, O. Cotos. Analysis of economic activity of the University Pharmacy.....</i>	10
E. Bernaz. Utilizarea rațională și optimizarea asigurării cu antimicrobiene sistemice în spitale.....	14
<i>E. Bernaz. Rational use and optimization of insurance with systemic antimicrobials in hospitals.....</i>	14
E. Nicolai, V. Valica, V. Safta. Produse medicamentoase noi pe piața farmaceutică a Republicii Moldova.....	20
<i>E. Nicolai, V. Valica, V. Safta. New pharmaceuticals on the market of Republic of Moldova.....</i>	20

ANALIZA ȘI STANDARDIZAREA MEDICAMENTELOR

D. Șpaiuc, A. Șpac, L. Agoroaiei, R. Peredelcu, E. Butnaru. Contribuții la cercetarea și validarea metodei de determinare a nicotinei și cotininei cu ajutorul gaz-cromatografiei cuplate cu mass-spectroscopia.....	22
<i>D. Shpaiuc, A. Shpac, L. Agoroaiei, R. Peredelcu, E. Butnaru. Contributions to the development and the validation of the method to determine the nicotine and cotinine by gaschromatography coupled with mass spectrometry.....</i>	22

ARTICOLE DE SINTEZĂ

S. Parii. Particularitățile clinice și farmacoterapeutice ale vertijului.....	27
<i>S. Parii. The clinical and pharmacotherapeutical particularities of Vertigo.....</i>	27
A. Ungureanu, L. Rusnac, S. Parii, V. Valica. Perspectivele nanotehnologiei în dezvoltarea medicinei și farmaciei.....	33
<i>A. Ungureanu, L. Rusnac, S. Parii, V. Valica. The prospects of nanotechnology in the development of medicine and pharmacy.....</i>	33

NECROLOG

M. Brumărel, V. Safta, S. Adauji. Nadejda Ciobanu – o urmă în istoria farmaciei.....	37
<i>M. Brumărel, V. Safta, S. Adauji. Nadejda Ciobanu – a trace in the history of pharmacy.....</i>	37
A. Carata. Prezențe de neuitat în Societatea Română de Istoria Farmaciei (SRIF). Conf. Dr. Farmacist Nadejda Ciobanu (07.08.1947-21.06.2013).....	39
<i>A. Carata. Memorable presences in Romanian Society of History of Pharmacy (SRIF). Associate professor, PhD, Pharmacist Nadejda Ciobanu (07.08.1947-21.06.2013).....</i>	39
C. Rizescu. Conferențiar Dr. Farm. Nadejda Ciobanu (1947-2013) în memoria mea.....	41
<i>C. Rizescu. Associate professor, PhD, Pharmacist Nadejda Ciobanu (07.08.1947-21.06.2013) in my memories.....</i>	41
O. Stahi. Doamna Nadejda Ciobanu sau altă definiție a curajului.....	42
<i>O. Stahi. Mrs. Nadejda Ciobanu or another definition of courage.....</i>	42
V. Marin. Ferice de cei care au cunoscut-o.....	43
<i>V. Marin. Happy are those who had known her.....</i>	43
V. Priscu. ...Un exemplu, un etalon, un farmacist.....	43
<i>V. Priscu. ...An example, an etalon, a pharmacist.....</i>	43
A. Odobescu. „Doamna de fier” a farmaciei moldave – Ludmila Razborschi.....	44
<i>A. Odobescu. The „iron lady” of Moldovan pharmacy – Ludmila Razborschi.....</i>	44

MANAGEMENT FARMACEUTIC

UNELE ASPECTE ALE ACHIZIȚIILOR DE MEDICAMENTE PENTRU NECESITĂȚILE INSTITUȚIILOR MEDICO-SANITARE PUBLICE

Mihail Brumărel¹, Mihail Lupu², Stela Adauji¹, Parascovia Rodideal¹

¹Catedra Farmacie Socială "Vasile Procopișin", USMF "Nicolae Testemițanu",

²Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale

Rezumat

Achizițiile publice este un domeniu relativ nou pentru Republica Moldova, dar există măsuri menite să îmbunătățească procedura prin introducerea unor modificări atât în ceea ce privește legislația cât și organizarea procesului, în scopul de a reduce lacunele și de a eficientiza această procedură complicată. Analiza rezultatelor licitațiilor, a permis de a elucidă efectul economic, care constituie 23,8% în 2012 și - 12,8% în 2013 mai puțin decât valoarea totală a sumei de achiziție. În scopul de a asigura calitatea ridicată, eficiența și inofensivitatea medicamentelor, ar fi benefic să se introducă noi criterii pentru determinarea câștigătorului licitației.

Cuvinte cheie: Achiziții de medicamente, instituții medicale publice

Abstract

Some aspects of procurement of medicinal products for public-medical institutions needs

Public procurement is a relatively new domain for Moldova, but there are measures aimed to improve the procedure by introducing modifications both in terms of the legislation and the organization of the procedure, in order to minimize gaps and settle this complex procedure. Analysis of the auctions results, has allowed elucidating the economic effect, which constitutes 23.8% in 2012 and - 12.8% in 2013 less than the total amount of purchase. In order to ensure high quality, effectiveness and inoffensiveness of medicinal products would be beneficial to introduce new criteria for determining the winner of the tender.

Key-words: procurement of medicinal products, public-medical institution

Introducere

Sistemul de sănătate al Republicii Moldova are ca scop asigurarea sănătății întregii societăți precum și a calității vieții populației. Sistemul farmaceutic, parte componentă a sistemului de sănătate, are ca scop final asigurarea populației, inclusiv instituțiile medico-sanitare publice (IMSP) cu medicamente eficiente, inofensive și accesibile, fiind supus scopului ierarhic superior – realizarea conceptului „sănătate pentru toți” promovat de OMS. Medicamentele, prin lupta cu cele mai diverse boli infecțioase și neinfecțioase, contribuie la îmbunătățirea sănătății și ocrotirea vieții, totodată, având o influență deosebită asupra aspectului economic al sistemului de sănătate. În unele țări cheltuielile pentru medicamente alcătuiesc o cotă considerabilă din bugetul familiei [1]. În cadrul sistemului de sănătate, medicamentele ocupă locul doi după cheltuielile pentru remunerarea muncii salariaților. În suma cheltuielilor totale pentru sistemul de sănătate medicamentele alcătuiesc în diferite țări de la 7% până la 60% [4]. Asigurarea accesibilității fizice și economice a medicamentelor eficiente și inofensive în Republica Moldova constituie o problemă ce preocupă în egală măsură toate subiectele cu implicare directă sau tangențială la asistența cu medicamente a populației, inclusiv și pacientul.

Sursele financiare limitate în condițiile acumulărilor constante la fondurile asigurării obligatorii de asistență

medicală, pe de o parte, creșterea continuă a prețurilor la medicamente, de altă parte, induc la faptul ca necesitățile existente de medicamente în sistemul de sănătate să fie acoperite parțial. Important ca cheltuielile pentru produsele farmaceutice, utilizate atât în IMSP, cât și cele private, să nu devină excesive, subminând eforturile în oferirea serviciilor de calitate. Asigurarea echității, utilizarea rațională a banilor publici în scopul îmbunătățirii sănătății populației, dar și a satisfacerii necesităților pacienților, sunt printre obiectivele de bază ale sistemului de sănătate.

Circumstanțele expuse impun autoritățile statului utilizarea corectă, rațională a fondurilor publice pentru achiziționarea celor mai necesare medicamente, precum și satisfacerea necesităților populației. Organizarea și desfășurarea achizițiilor centralizate de medicamente constituie un mecanism de eficientizare al utilizării raționale a surselor financiare limitate.

Scopul lucrării: analiza rezultatelor achizițiilor centralizate de medicamente pentru asigurarea necesităților instituțiilor medico-sanitare publice pentru aa. 2012-2013 și a normelor legislative și sublegislative, ce reglementează acest proces întru elucidarea punctelor forte și/sau dezavantajelor achizițiilor publice de medicamente în Republica Moldova.

Pentru realizarea scopului au fost stabilite următoarele sarcini de lucru:

- analiza rezultatelor licitațiilor pentru achiziționarea

centralizată a medicamentelor prin prisma comparației prețurilor produselor la licitație cu cele incluse în Catalogul Național de prețuri de producător la medicamente (în continuare – Catalog), precum și prețurile cu ridicata și amănuntul a medicamentelor din întreprinderile farmaceutice angrosiste și detaliste;

- Elucidarea problemelor existente în cadrul achizițiilor centralizate de medicamente.

Rezultate obținute și discuții

Analiza rezultatelor achizițiilor centralizate de medicamente conform necesităților IMSP, inclusiv pentru realizarea Programelor naționale și speciale pentru perioada anii 2006-2013, denotă o creștere atât a numărului de medicamente achiziționate cât și a surselor financiare alocate, pentru anul 2012 aceasta sumă constituind 399,15 mln. lei.

Pentru anul 2012 necesitățile IMSP au fost acoperite prin achiziționarea a 1266 medicamente. Ca urmare a desfășurării procedurilor de achiziție, au fost desemnate „învingătoare” ofertele a 24 operatori economici, câștigători ai licitațiilor publice organizate de Agenția Medicamentului. Astfel, din operatorii cu cele mai multe poziții câștigătoare s-au evidențiat trei agenți economici: ”DitaEstFarm” SRL, ”TETIS International Co.” SRL și ”Vinamex” SRL, care au acoperit un volum 59% din totalul de medicamente procurate centralizat.

În cadrul achizițiilor de medicamente organizate pentru anul 2013 au fost desemnați câștigători 23 operatori economici, dintre care cota cea mai mare a lotului câștigător o deține distribuitorul ”DitaEstFarm” SRL, acoperind 31% din volumul total de medicamente achiziționate (1218 denumiri). Datele privind medicamentele achiziționate au fost analizate prin compararea prețurilor ”câștigătoare” cu prețurile din Catalog. Pentru anul 2013 toate medicamentele achiziționate erau incluse în Catalog, iar pentru anul 2012 cca. 9% la momentul efectuării studiului nu se regăseau în Catalog.

Pentru anul 2012 la 58% de medicamente prețurile ofertanților erau mai mici decât prețurile „per unitate de măsură ambalaj” (comprimat, flacon, fiolă etc.) incluse în Catalog, diapazonul diferențelor constituind până la 96%. La preț mai mare decât cel din Catalog au fost achiziționate 19,3% din medicamente (variație de preț de până la 15%), pentru 22,7% din medicamente prețurile ”câștigătoare” erau mai mari cu o variație de 16-50%.

Pentru anul 2013, la 61,1% din medicamente prețurile de achiziție erau mai mici decât cele din Catalog, cu diferențe între 0,1% și 171% per unitate. La 18,6% din medicamente, prețurile „câștigătoare” la licitație se plasau în diapazonul 0-15% față de prețurile incluse în Catalog, ceea ce se încadrează în limitele normelor legislative în vigoare. La 20,3% din medicamente s-a constatat că prețul de achiziție a fost mai mare decât cel indicat în Catalog (de la 16% până la 81,27%). Astfel, analiza comparativă a prețurilor (licitație-catalog) pentru anul 2013 atestă o îmbunătățire a situației în ceea ce privește respectarea normelor legislative privind achizițiile publice de medicamente.

În vederea determinării eficienței convenționale, ca

rezultat al achizițiilor centralizate de medicamente la următoarea etapă a fost efectuată analiza comparativă a prețurilor medicamentelor incluse în ofertele câștigătoare cu cele din întreprinderile farmaceutice de distribuție cu ridicata(angrosiste). Analiza s-a efectuat cu respectarea uniformității caracteristicilor produsului: denumirea, forma farmaceutică, doza, denumirea și țara de origine a producătorului. Rezultatele obținute pentru anul 2012 denotă următoarele:

- la 759 de medicamente (71,67%) preț de achiziție inclus la licitație de operatorii economici-câștigători este mai mic decât cel pentru rețeaua de distribuție cu amănuntul, diapazonul diferențelor de preț între 1 și 2344 lei pentru o unitate de măsură ambalaj;
- pentru 180 medicamente prețul câștigător mai mare, inclusiv la 92% variațiile de preț constituie până la 50 de lei pentru o unitate de măsură, la 8%-de la 50 până la 100 lei, iar la 6 medicamente diferența constituie 100 lei – 994 lei;
- 507 denumiri de medicamente nu se includ în oferta distribuitorilor angrosiști, desemnați câștigători la pozițiile date. Pentru aceste medicamente am comparat prețurile cu cele mai mici ale altor distribuitori. Au fost analizate prețurile la 294 medicamente: pentru 76,5% prețul de achiziție era mai mic decât pe piața de distribuție (de la 223 lei până la 0,019 lei per unitate de măsură); la 69 medicamente (23,5%) prețurile de achiziție au fost mai mari (0,01 lei – 93,48 lei). Pentru 213 medicamente informația veridică era lipsă.

Rezultatele achizițiilor centralizate de medicamente, conform necesităților IMSP pentru anul 2013 au fost supuse analizei conform aceluiași algoritm.

În ofertele către farmaciile de acces public ale distribuitorilor angrosiști, desemnați câștigători se regăseau 664 medicamente (55,5%) din totalul medicamentelor achiziționate. Cea mai mare parte din acestea (417 denumiri) au prețurile de achiziție mai mici (între 2514,53 lei și 0,02 lei pentru o unitate măsură) decât pe piața de distribuție cu ridicata. Alte 258 de medicamente au prețuri de achiziție mai mari sau egale cu cele de pe piața de distribuție, diferența fiind de la 0 la 396 lei. 542 din medicamentele achiziționate nu se regăsesc în ofertele pentru farmacii de către ofertanții câștigători la achizițiile publice. Rezultatul comparației prețurilor, la 353 dintre ele, cu cel mai mic preț al altor distribuitori demonstrează, că la 291 denumiri, prețul este mai mic decât cel regăsit pe piață (de la 982 lei – 0,05 lei pentru o unitate de măsură), iar la 62 medicamente prețul este mai mare, diferența între 0,13 lei și 165 lei pentru o unitate ambalaj.

Calcululele estimative au permis de a determina efectul economic al achizițiilor centralizate, comparativ cu suma calculată în prețuri cu ridicata. Pentru anul 2012 randamentul, sau suma convențional economisită, a constituit circa 24%, iar pentru anul 2013 – 14% față de suma totală a achizițiilor de medicamente pentru necesitățile IMSP.

Analiza multiaspectuală a rezultatelor licitațiilor a evidențiat unele probleme conceptuale ale procedurii de

achiziții de medicamente. Un aspect „problematic” la desfășurarea procedurilor de achiziție publică prin licitații deschise constituie participarea unui număr limitat de ofertanți. Legislația în vigoare nu reglementează expres într-un articol separat al Legii privind achizițiile publice condițiile speciale de participare în procedurile de achiziții a firmelor străine. Pentru determinarea ofertei câștigătoare se aplică aceleași criterii atât pentru operatori economici rezidenți ai Republicii Moldova, cât și pentru companiile din alte țări [3].

La determinarea ofertei câștigătoare, autoritatea contractantă evaluează și compară ofertele primite, folosind modul și criteriile expuse în documentele de licitație. Astfel, ofertele câștigătoare sunt desemnate nu doar în baza criteriului de evaluare a ofertelor „celui mai mic preț” oferit ci și după anumiți indici de calitate și eficacitate a medicamentelor fabricarea medicamentelor cu respectarea cerințelor bunelor practici de fabricație (GMP). Totodată, conform prevederilor Regulamentului privind achiziționarea de medicamente și alte produse de uz medical pentru necesitățile sistemului de sănătate”, aprobat prin HG nr.568 din 10.09.2009 până la punerea în aplicare a Regulilor de bună practică de fabricație a medicamentelor (GMP) în Republica Moldova, producătorii autohtoni de medicamente se consideră deținători ai certificatului GMP [2].

Una din cele mai dificile probleme în domeniul achizițiilor centralizate de medicamente constituie desfășurarea licitațiilor publice cu praguri valorice (contracte de achiziții publice a căror valoare estimativă, fără taxa pe valoarea adăugată) mai mare de 2,5 milioane lei, într-un timp restrâns, deoarece procedura presupune cca. 60 zile calendaristice (interval de timp pentru prezentarea Agenției Achiziții Publice a documentelor de licitație pentru examinare și înregistrare, publicarea anunțului despre desfășurarea procedurii în Buletinul achizițiilor publice, precum și cel puțin 40 zile pentru pregătirea ofertelor). Respectarea necondiționată a prevederilor cadrului juridic și procedural atât de autoritatea contractantă, cât și de Agenția Achiziții Publice, ca autoritate administrativă de specialitate nu poate conduce la generarea întârzierilor în desfășurarea procesului de achiziționare. Elementul-cheie în lanțul procedural care „frânează” operativitatea finalizării procedurii constituie contractarea propriu-zisă între părțile contractante și înregistrarea contractelor.

Autoritățile de protecție a concurenței și Centrul Nați-

onal Anticorupție sunt implicate activ la toate etapele procesului de licitații, interferând uneori cu activitatea grupului de lucru al Agenției Medicamentului.

În vederea eficientizării achizițiilor publice centralizate este necesară fortificarea capacităților de reglementare, îmbunătățirea calității procesului de calculare a necesarului de medicamente de către beneficiari, optimizarea și perfecționarea logisticii comerciale a produselor de operatorii economici și asigurarea ritmică, deplină și operativă a furnizărilor de medicamente către beneficiari.

Concluzii:

1. Analiza surselor bibliografice denotă că la baza achizițiilor publice de medicamente în majoritatea țărilor stau principiile liberei concurențe, utilizării eficiente a fondurilor publice, transparenței, tratamentului egal, confidențialității.

2. Desfășurarea și organizarea achizițiilor publice necesită o pregătire minuțioasă cu respectarea etapelor consecutive, în scopul realizării unei bune execuții a licitațiilor publice, cu evitarea riscurilor ce pot apărea la fiecare etapă.

3. Este indispensabilă asigurarea transparenței procedurii de achiziție publică, pentru a exclude fenomenul corupției și pentru a asigura un efect economic maximal benefic al achizițiilor centralizate.

4. Achizițiile publice constituie un tărâm relativ nou pentru Republica Moldova, însă se întreprind măsuri pentru îmbunătățirea procedurii, prin introducerea modificărilor atât la nivel de legislație cât și la cel de organizare/desfășurare în vederea minimizării și lichidării lacunelor în această procedură complexă.

5. Analiza licitațiilor la medicamente pentru necesitățile IMSF din ultimii ani a permis de a elucida efectul economic benefic al achizițiilor publice de medicamente, încurajând perfecționarea ulterioară a procedurii. Acesta constituie pentru anul 2012 – 23,8%, iar pentru anul 2013 – 12,8% din cheltuielile totale pentru medicamente.

6. Pentru asigurarea populației cu medicamente de înaltă calitate, eficiente și inofensive, utilizarea criteriilor de selectare a ofertelor câștigătoare – „deținerea certificatului GMP de către producătorii de medicamente” și „cel mai mic preț” nu sunt suficiente. Propunerea argumentată și introducerea unor criterii suplimentare de selectare a ofertelor și adjudecarea contractului de achiziție constituie o prioritate.

Bibliografie:

1. Comparații internaționale privind statistica demografică și sanitară, Institutul Național de Sănătate Publică, Centrul Național de Statistică și Informatică în Sănătate Publică, 2012, București, 77 p.
2. Hotărârea Guvernului RM Nr. 568 din 10.09.2009 „Cu privire la aprobarea Regulamentului privind achiziționarea de medicamente și alte produse de uz medical pentru necesitățile sistemului de sănătate”.
3. Legea RM Nr. 96-XVI din 13.04.2007 „Legea privind achizițiile publice”, Monitorul Oficial al Republicii Moldova Nr. 107-111 din 27.07.2007.
4. Baza de date globală cu privire la cheltuielile pentru sănătate [http://apps.who.int/nha/database/DataExplorerRegime.aspx]
5. Rezultatele licitațiilor organizate pentru necesitățile IMSF pentru anul 2012: nr.1387 din 26.08.2011; nr.1817 din 14.11.2011; nr. 2003 din 28.11.2011; nr. 2052 din 09.12.2011.
6. Rezultatele licitațiilor organizate pentru necesitățile IMSF pentru anul 2013: nr. 1628 din 17.09.2012, nr. 2306 din 09.01.2013.

ANALIZA DISPONIBILITĂȚII UNOR GRUPE DE MEDICAMENTE COMPENSATE ELIBERATE DIN FARMACII CĂTRE POPULAȚIE

Elena Chițan

Catedra Farmacie Socială „Vasile Procopișin”, USMF „Nicolae Testemițanu

Rezumat

Studiul dat prezintă o analiză a disponibilității medicamentelor compensate în raioanele Republicii Moldova. Coeficientul disponibilității a fost calculat pentru 7 grupe ATC de medicamente: 6 cardiovasculare și una antidiabetică prezente în lista de compensare din fondurile asigurării obligatorii de asistență medicală. Rezultatele acestui studiu, permit vizualizarea influenței diferitor factori socio-economici asupra tendinței de creștere a cheltuielilor pentru medicamente suportate de pacient și Compania Națională de Asigurări Medicale.

Cuvinte cheie: medicamente compensate, disponibilitatea medicamentelor, factorii de influență.

Abstract

Availability analysis of some groups of reimbursed medicines dispensed to population

This study presents an analysis of the availability of reimbursed medicines in the districts of Republic of Moldova. Coefficient of availability for six ATC groups from cardiovascular and anti-diabetic drugs present in the positive reimbursement list from mandatory health insurance funds has been calculated. Results of this study makes possible to view different socio-economic factors that influence the tendency to increase expenses for drugs incurred by patient and National Health Insurance.

Key words: reimbursed medicines, availability of medicines, influence factors.

Obiectivele lucrării

Analiza disponibilității medicamentelor compensate indicate în tratamentul maladiilor cardio-vasculare și a diabetului zaharat. Identificarea factorilor de influență asupra accesului la grupele de medicamente indicate în tratamentul maladiilor cardio-vasculare și diabetului zaharat.

Material și metode de cercetare

În calitate de obiect de cercetare au servit listele de medicamente rambursabile, eliberate populației de către farmaciile comunitare contractate de Compania Națională de Asigurări în Medicină pentru anii 2008-2012. Analiza datelor prezentate, s-a efectuat în baza metodologiei de calcul al coeficientului de disponibilitate al sortimentului de medicamente pentru pacienți.

Rezultate obținute și discuții

Accesibilitatea medicamentelor la nivel de farmacie este un echilibru al cererii și ofertei anumitor categorii de medicamente. Aceasta poate fi definită ca raportul dintre numărul de medicamente ce pot fi achiziționate sau au fost achiziționate deja de către pacient în raport cu o listă de medicamente prestabilită la care poate avea acces pacientului. Altfel spus, evaluarea acestui indicator poate fi realizată prin determinarea stabilității sortimentului, prezența sau procurarea produsului relevant într-un interval de timp definit [1].

Coeficientul integrat al disponibilității medicamentelor compensate (C_d) al sortimentului pentru o anumită perioadă de timp a fost stabilit conform formulei:

$$C_d = 1 - \frac{O_1 + O_2 \dots + O_n}{n * a}$$

unde: $O_1 \dots O_n$ – numărul de medicamente absente la momentul verificării;

n – numărul de verificare;

a – numărul de medicamente din lista prestabilită de către CNAM.

Pentru a evidenția determinării care dintre medicamentele incluse în lista celor compensate au fost procurate de către pacienți, s-a efectuat un studiu de comparare a datelor cu privire la sortimentul medicamentelor eliberate din cadrul farmaciilor comunitare contractate de către CNAM cu lista de medicamente compensate pentru anul examinat. O astfel de analiză a datelor a fost posibilă în rezultatul colaborării a Catedrei Farmacie Socială „Vasile Procopișin” a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” cu Compania Națională de Asigurări în Medicină. Datele privind disponibilitatea medicamentelor au fost evidențiate în toate raioanele pentru anii 2008 – 2011.

În rezultat au fost depistate o serie de medicamente, care în unele localități nu au fost eliberate niciodată din farmacii. Astfel pentru anul 2008 au fost absente în total 15 DCI, 2009 – 13 DCI, 2010 – 30 DCI, 2011 – 24 DCI. Aceste medicamente au avut o distribuție negativă în următoarele raioane (fig. 1):

- În raioanele Basarabeasca, Drochia, Dubăsari și Rezina au fost absente ≥ 10 DCI. În restul raioanelor această cifră se înscrie în nivelul mediu de 7 DCI pentru anii 2009-2011. O distribuție negativă în toate raioanele cercetate au avut-o următoarele preparate: pentru a. 2008 – chloramphenicolium, multivitaminium; a. 2009 – chloamphenicolium, a. 2010 – haloperidol; a. 2011 – phenoximethylpenicillinium, haloperidol.
- Acest fapt pune în evidență următoarele posibile cauze:

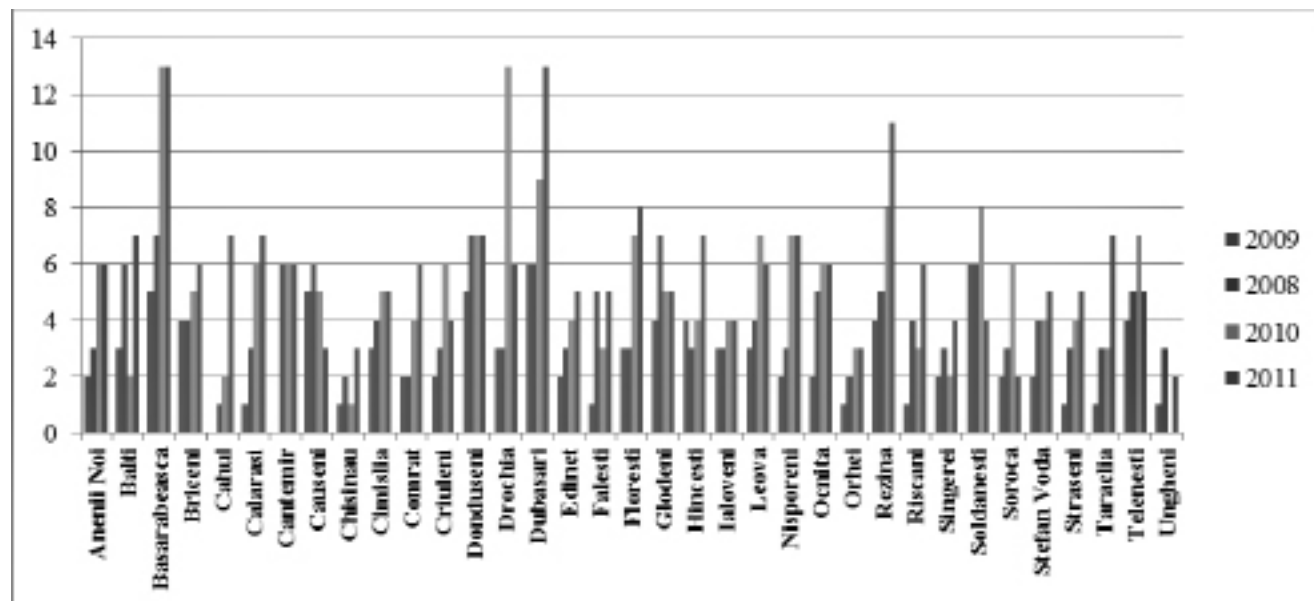


Fig. 1. Numărul de DCI ce nu au fost eliberate din farmaciile comunitare pe teritoriul Republicii Moldova

- medicamentele nu au fost importate pe piața Republicii Moldova sau nu a existat necesitatea prescrierii acestor medicamente. (medicamentul a absentat în toate raioanele pe parcursul unui an;
- imposibilitatea farmaciilor de a achiziționa aceste medicamente (poate exista interesul economic scăzut sau probleme de achiziționare de la distribuitorii angroșiști).

Pentru determinarea aspectelor accesibilității fizice și economice a medicamentelor compensate; a activității farmaciilor privitor la completarea sortimentului cu medicamente compensate; prezența necesității pentru aceste medicamente; a fost calculat indicatorul integrat al disponibilității medicamentelor compensate – C_p pentru medicamente eliberate/medicamente prezente în lista de compensare pentru anii 2009-2011. Au fost studiate medicamentele indicate în tratamentul maladiilor cardiovasculare grupa ATC C01, C03, C04, C07, C08, C09 și medicamentele antidiabetice grupa ATC A10.

În rezultatul analizei medicamentelor din grupa celor cardiovasculare s-a determinat că în marea majoritate distribuția medicamentelor compensate la nivel raional este neuniformă. Acest fapt a fost urmărit pentru toate grupele ATC – C analizate, cu excepția Grupei C01DA08 (Isosorbidi Dinitras), C04AD03 (Pentoxifilina) și C03CA01 (Furosemidum) unde se distinge o distribuție uniformă în toate raioanele cercetate. Această neuniformitate poate îngloba în sine mai multe aspecte cum ar fi: lipsa acestor medicamente în farmaciile raionale; numărul mic de farmacii în localitățile rurale și suburbii; imposibilitatea medicilor de familie de a prescrie aceste medicamente din cauza bugetului alocat mic sau inexistenței necesității de prescriere a acestor medicamente din cauza prevalenței și incidenței altor maladii specifice la nivel raional, precum și neîncheierea contractului cu CNAM.

Amplituda valorilor medii, minime și maxime ale acestui coeficient este prezentată în datele tabelului 1.

Astfel cea mai mare diferență se atestă la preparatul propranolol care de la max. 1 în unele localități ajunge la min. 0. Cel mai stabil s-a dovedit a fi preparatul pentoxifilina (C04AD03), care are un decalaj a valorii maxime și minime de 0,2 unități.

În scopul prognozării posibilelor modificări ale disponibilității medicamentelor cercetate a fost calculat trendul liniar pentru următorii doi ani (2012-2013). Ca rezultat se observă o tendință de majorare a disponibilității următoarelor preparate:

C07AB03	Atenololum;
C03CA01	Furosemidum;
C03AA03	Hydrochlorthiazidum;
C01BD01	Amiodaronum;
C04AD03	Pentoxifyllinum.

Pentru restul medicamentelor analizate se preconizează o micșorare a disponibilității lor. O micșorare redutabilă a disponibilității se prognozează pentru C08CA05 Nifedipinum, și C07AA05 Propranololum.

În vederea evitării unei eventuale micșorări a disponibilității acestor medicamente în farmacii, se recomandă de a obliga farmaciile contractate de către CNAM, să posede un sortiment acceptabil de denumiri comerciale pentru aceste grupe ATC.

În lista de compensare pentru anii studiați, au fost prezente trei denumiri comune internaționale de medicamente utilizate în tratamentul diabetului zaharat.

Analiza disponibilității medicamentelor compensate utilizate în tratamentul diabetului zaharat indică o distribuție neuniformă a preparatelor antidiabetice pe teritoriul Republicii Moldova. Variația coeficientului de distribuție pentru A10BB02 Glimepiridum este de la 0 la 1. Acest fapt a indicat o absență totală a acestui preparat în raioanele: Dondușeni, Drochia și Nisporeni. Preparatele de Metfor-

Tabelul 1.

Valorile medii, maxime și minime ale coeficientului integrat al disponibilității medicamentelor compensate pentru sistemul cardio-vascular

Nr. d/o	Codul ATC	DCI	Media pentru anii 2009-2011	Valoarea maximă pentru anii 2009-2011	Valoarea minimă pentru anii 2009-2011
1	C01AA05	Digoxinum	0,86	1	0,4
2	C01BD01	Amiodaronum	0,6	1	0,22
3	C01DA08	Isosorbidi Dinitras	0,93	1	0,67
4	C03AA03	Hydrochlorthiazidum	0,37	0,86	0
5	C03BA11	Indapamidum	0,64	1	0,3
6	C03CA01	Furosemidum	0,97	1	0,67
7	C03DA01	Spironolactonum	0,6	1	0,2
8	C04AD03	Pentoxifyllinum	0,65	0,8	0,6
9	C07AA05	Propranololum	0,6	1	0
10	C07AB02	Metoprololum	0,7	1	0,41
11	C07AB03	Atenololum	0,57	0,9	0,14
12	C07AB07	Bisoprololum	0,55	1	0,27
13	C08CA01	Amlodipinum	0,4	0,97	0,13
14	C08CA05	Nifedipinum	0,72	0,92	0,38
15	C08DA01	Verapamilum	0,65	1	0,25
16	C09AA02	Enalaprilum	0,53	0,89	0,24
17	C09AA03	Lisinoprilum	0,52	0,94	0,23
18	C09AA05	Ramiprilum	0,74	1	0,33

mină și Glibenclamidă au fost prezente cu o medie de 0,6 în toate raioanele Republicii Moldova (tabelul 2).

Tabelul 2.

Valorile medii, maxime și minime ale coeficientului integrat al disponibilității medicamentelor antidiabetice compensate

Codul ATC	DCI	Valoarea Maximă a. 2009-2011	Valoarea Minimă a. 2009-2011	Media pentru a. 2009-2011
A10BA02	Metforminum	0,92	0,3	0,6
A10BB01	Glibenclamidum	1	0,33	0,55
A10BB02	Glimepiridum	1	0	0,43

Analiza expres a posibililor modificări ale disponibilității medicamentelor antidiabetice conform trendului liniar pentru următorii doi ani (fig. 2, 3, 4) indică o tendință de majorare a disponibilității pentru următoarele preparate: A10BA02 Metforminum; A10BB01 Glibenclamidum.

O posibilă micșorare ne semnificativă a disponibilității se presupune pentru medicamentul A10BB02 Glimepiridum. Efectuând o analiză comparativă între consumul de antidiabetice și coeficientul disponibilității lor, putem spune că prognozele au fost adevărate, deoarece pentru anul 2012 s-a obținut o creștere de 100% a consumului de preparate antidiabetice.

Acest fapt denotă că în a.2012 a avut loc o majorare a

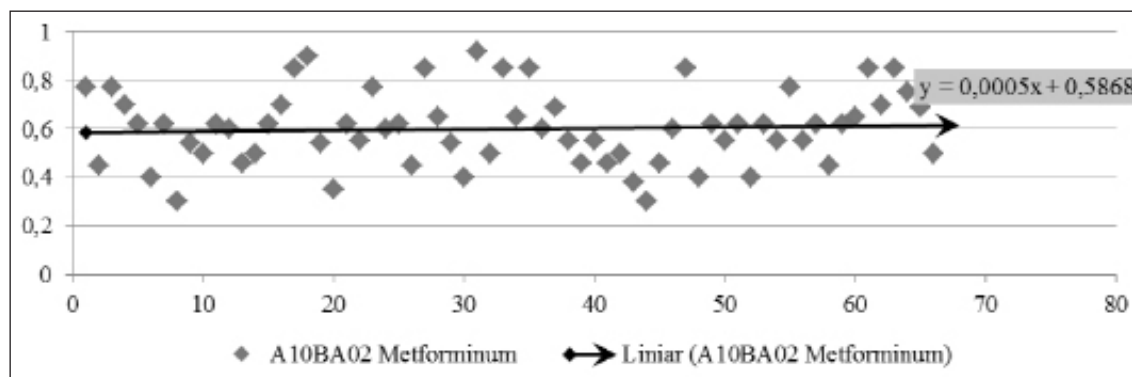


Fig. 2. Coeficientul integrat al disponibilității medicamentelor, pentru grupa ATC A10BA02, anii 2009-2011, în raioanele Republicii Moldova

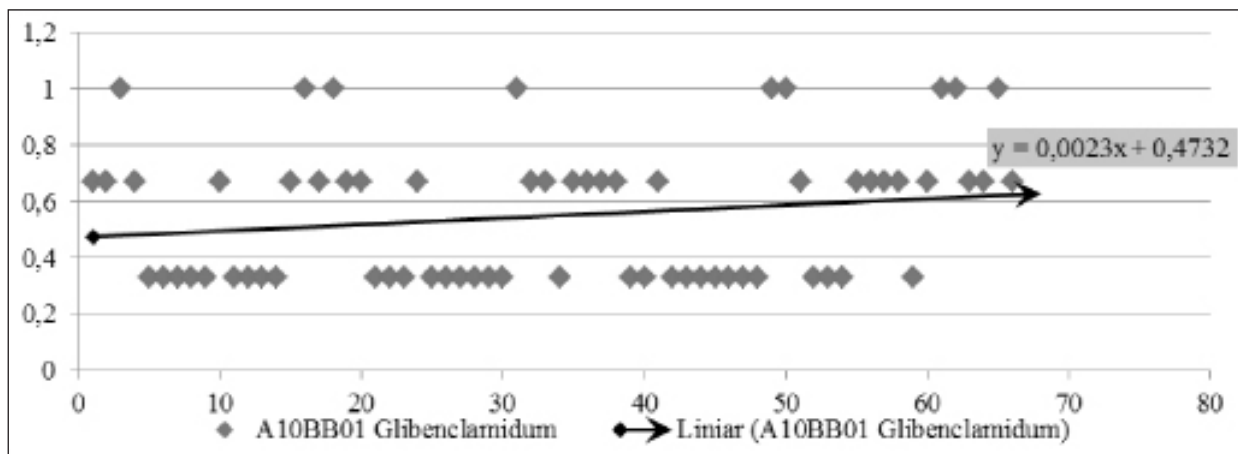


Fig. 3. Coeficientul integrat al disponibilității medicamentelor, pentru grupa ATC A10BB01, anii 2009-2011, în raioanele Republicii Moldova

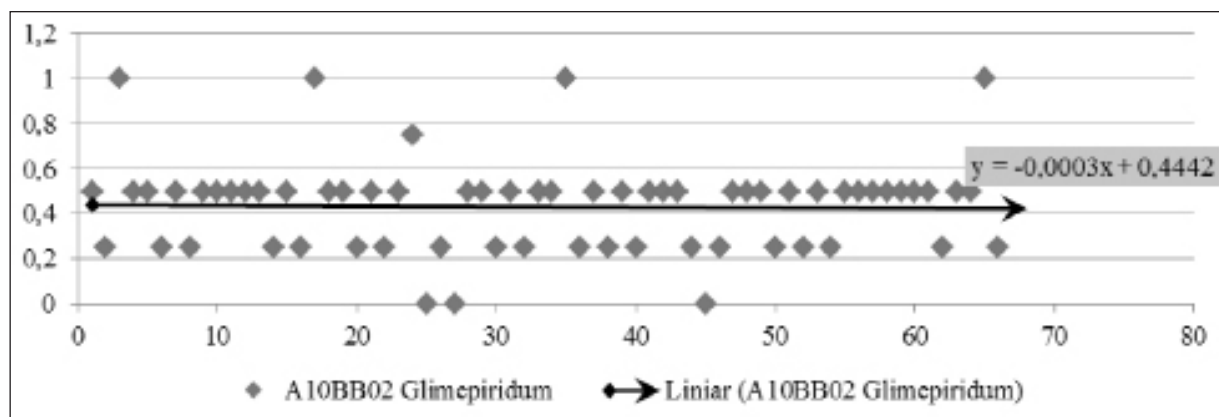


Fig. 4. Coeficientul integrat al disponibilității medicamentelor, pentru grupa ATC A10BB01, anii 2009-2011, în raioanele Republicii Moldova

disponibilității medicamentelor compensate supuse cercetării.

Concluzii:

1. Disponibilitatea medicamentelor compensate în republica Moldova este scăzută.
2. Disponibilitatea medicamentelor compensate diferă de la un raion la altul.
3. Pentru medicamentele cardiovasculare, din 18 DCI-uri - 11 denumiri au fost prezente pe piața farmaceutică în

limitele $[\geq 0,2...1]$, iar 2 denumiri – $[0...1]$, celelalte 5 denumiri au fost prezente în intervalele $[>0...<1]$.

4. Din 3 medicamente antidiabetice compensate supuse analizei 2 au fost prezente în intervalul $[\geq 0...1]$, iar un preparat - $[>0...<1]$.

5. S-a elaborat pronosticul dezvoltării coeficientului disponibilității medicamentelor compensate pentru 2 ani, care s-a confirmat cu realitatea privind consumul medicamentelor respective în anii pentru care s-a efectuat pronosticul.

Bibliografie:

1. Мнушко З. Н., Тиманюк И. В., Проблема доступности лекарственных средств, Национальный фармацевтический университет, Провизор, выпуск № 11, 2006.

ANALIZA ACTIVITĂȚII ECONOMICE A FARMACIEI UNIVERSITARE „VASILE PROCOPIȘIN”*

Vladimir Safta¹, Stela Aduji¹, Haralambie Golovei², Mariana Cotos¹

Instituția Publică USMF „Nicolae Testemițanu” Catedra Farmacie Socială „Vasile Procopișin”¹,
Farmacia Universitară „Vasile Procopișin”²

Rezumat

Activitatea didactică a Farmaciei Universitare „Vasile Procopișin” lasă amprente asupra activității de prestare a serviciilor farmaceutice, dar și asupra activității economice. În articol se expun rezultatele analizei complexe a activității economice a Farmaciei Universitare „Vasile Procopișin”. Se evidențiază dinamica indicatorilor de bază: rulaj, venit total, cheltuieli, inclusiv retribuirea muncii. Sunt evidențiate unele particularități ale activității economice. Sunt argumentate și elaborate recomandări orientate spre schimbarea situației economice a Farmaciei Universitare „Vasile Procopișin”.

Abstract

Analysis of economic activity of University Pharmacy “Vasile Procopișin”

The didactic activity of University Pharmacy influences the provision of pharmaceutical services and economic activity. In the article the results of complex analysis of economic activity of University Pharmacy are presented. The dynamics of basic indicators is highlighted: turnover, total income, expenditures, including salaries payment. Some particularities of economic activity are pointed. Recommendations oriented to the modification of economic situation of University Pharmacy are argued and elaborated.

Introducere

Farmacia Universitară „Vasile Procopișin” – subdiviziune a Facultății de Farmacie a Instituției Publice USMF „Nicolae Testemițanu” – prima farmacie de instruire din fosta URSS dar și din sud-estul Europei, a fost fondată în anul 1982 din inițiativa decanului de atunci Vasile Procopișin.

Pe parcursul primilor 25 ani de activitate, Farmacia Universitară „Vasile Procopișin” s-a dezvoltat ascendent asigurând realizarea volumului stabilit al procesului de instruire a studenților, dar și o creștere permanentă a activității economico-financiare.

În anul 2011 prin Legea nr. 57 din 01 aprilie „pentru modificarea și completarea Legii nr. 1456-XII din 25 mai 1993 cu privire la activitatea farmaceutică”, Farmacia Universitară „Vasile Procopișin” a fost inclus în Lege ca tip separat de farmacie cu circuit deschis, având ca funcții de bază instruirea, cercetarea și prepararea medicamentelor precum și asistența populației cu medicamente și alte produse farmaceutice. Pe parcursul ultimilor ani s-a evidențiat o tendință stabilă de micșorare a numărului de populație ce revine la o farmacie comunitară. În mun. Chișinău, acest indicator a scăzut de la 2366 (2008) până la 1838 (2012), astfel încălcându-se prevederile art.19 alin.(6) al Legii nr.1456/1993, care stabilește un număr de 3000-4000 locuitori la o farmacie.

Conform unor studii de marketing [1] s-a demonstrat că 96% din farmaciile comunitare amplasate în mun. Chișinău nu corespund prevederilor alin. (4) și (5), art.19 al Legii nr. 1456/1993. Nu face excepție nici Farmacia Universitară „Vasile Procopișin”. Dacă la momentul fondării ea avea o rază de deservire de cca 1 km, atunci, începând

cu anul 1998 și până în anul 2012, în preajma ei au fost fondate 9 farmacii, activitatea cărora nu asigură concurență loială Farmaciei Universitare „Vasile Procopișin”, precum și de preparare a medicamentelor extemporale.

Această situație lasă o amprentă negativă asupra activității economice a Farmaciei Universitare. În aceste condiții este **actuală** problema evidențierii situației de facto privind dinamica indicatorilor economici ai Farmaciei Universitare „Vasile Procopișin” și în caz de necesitate, aplicarea unor măsuri de rigoare.

Scopul prezentei lucrări este analiza situației economice a Farmaciei Universitare „Vasile Procopișin”, inclusiv a filialelor ei și argumentarea recomandărilor privind îmbunătățirea activității.

Material și metode

În calitate de materiale pentru studiu au servit datele statistice privind activitatea Farmaciei Universitare „Vasile Procopișin”, obținute în mod legal din contabilitatea Instituției publice USMF „Nicolae Testemițanu”. Analiza datelor statistice s-a efectuat cu aplicarea arsenalului metodic al analizei economice [2 - 4].

Rezultate și discuții

Principalul indicator al activității economice a farmaciei este **rulajul**. La mod general rulajul este expresia principală a circulației mărfurilor pe piață. Rulajul farmaciei comunitare reprezintă un indicator totalizator care cumulează în sine volumul activității, dimensiunile sortimentului, mărimea stocului, intensitatea intrărilor de mărfuri, dar și într-o anumită măsură, gradul de atractivitate a far-

*Articolul se consacră aniversării de 30 ani de la fondarea Centrului Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin” a Instituției Publice USMF „Nicolae Testemițanu”

Tabelul 1. Analiza rulajului Farmaciei Universitare

Indicator	2008	2009	2010	2011	2012
Rulaj (mii lei)	4838,1	9014,8	10102,8	11918,2	10858,0
Abaterea absolută față de anul precedent (mii lei)	-	+4176,7	+1088,0	+1815,4	-1060,2
Tempoul de creștere (excedență/micșorare(scădere) (%))	-	186,33 (+86,33)	112,07 (+12,07)	117,97 (+17,97)	91,10 (-8,9)

maciei, volumul serviciilor farmaceutice prestate, etc. Analiza rulajului Farmaciei Universitare pentru anii 2008-2012 este prezentată în tabelul 1.

Datele din tabelul 1 denotă o creștere bruscă a rulajului în a. 2009; în următorii 2 ani creșterea a fost mai lentă, iar în a.2012 se atestă o scădere a rulajului cu 8.9% față de a.2011. În așa fel, valoarea medie anuală a tempoului de excedență pentru perioada analizată a constituit 26,87%. Scăderea semnificativă a tempoului de creștere a rulajului în a.2012 pune în evidență existența problemelor în activitatea Farmaciei Universitare „Vasile Procopișin”.

Un alt indicator important ce caracterizează situația economică a Farmaciei Universitare este **venitul** obținut în rezultatul realizării medicamentelor și altor produse farmaceutice și parafarmaceutice (figura 1).

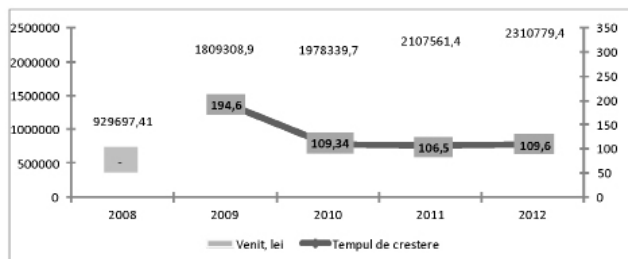


Fig. 1. Dinamica veniturii Farmaciei Universitare „Vasile Procopișin”

Dinamica veniturii, prezentată în figura 1 se caracterizează printr-o creștere bruscă în a.2009, fapt ce corelează evident cu creșterea rulajului în acest an; totodată, pe parcursul anilor ulteriori (2010-2012) se atestă o creștere lentă a veniturii, asigurându-se un temp mediu anual de excedență egal cu 8,47%. De menționat faptul creșterii veniturii în a.2012, în situația în care volumul rulajului s-a micșorat față de a.2011.

Pentru a evidenția contribuția părților organizatorice componente ale Farmaciei Universitare „Vasile Procopișin” la venitul total, s-a purces la analiza comparativă a acestei contribuții pentru a.a. 2008 și 2012 (figura 2).

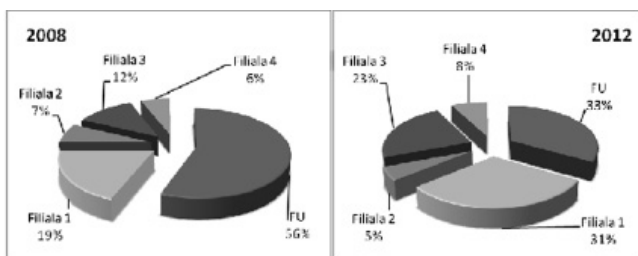


Fig. 2. Contribuția părților componente ale Farmaciei Universitare „Vasile Procopișin” la venitul total

Rezultatele analizei comparative, prezentate în figura 2 demonstrează o micșorare vădită, cu 30% a contribuției farmaciei-bază la venitul total. În același timp, a crescut preponderent contribuția filialelor nr.1 (cu 5%) și nr.4 (cu 22%), iar contribuția filialei nr.2 s-a micșorat cu 3.

Cel de-al 3-lea indicator economic de bază reprezintă cheltuielile totale suportate de către întreprindere, inclusiv cheltuielile aferente retribuirii muncii personalului Farmaciei Universitare.

Analiza dinamicii cheltuielilor totale, inclusiv a celor aferente retribuirii și a celor aferente procurării mărfurilor și serviciilor, este prezentată în figura 3.

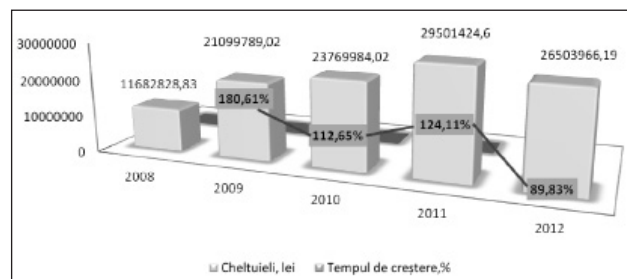


Fig. 3. Analiza dinamicii cheltuielilor

Datele din figura 3 demonstrează creșterea cheltuielilor Farmaciei Universitare pe parcursul anilor 2008-2011 și micșorarea lor în a.2012. Analiza comparativă a dinamicii rulajului (tabelul 1) cu dinamica cheltuielilor (figura 3), permite de a conchide despre existența unei corelații evidente dintre dinamica acestor indicatori economici: creștere bruscă în a.2009, creștere lentă în aa 2010-2011 și scădere în a.2012.

La fel, se constată că tempoul mediu anual de excedență a cheltuielilor este aproximativ egal cu cel al rulajului (26,64% și respectiv 26,87%).

În același timp, trebuie menționat faptul că dinamica cheltuielilor nu coincide cu dinamica veniturii doar în a.2012; în ceilalți ani cheltuielile corelează și cu venitul total.

Din componența cheltuielilor totale, un loc aparte revine cheltuielilor aferente **retribuirii muncii** (figura 4).

Dinamica cheltuielilor aferente retribuirii muncii denotă o creștere bruscă inexplicabilă în a.2009, după care revine într-o evoluție normală, comparabilă atât cu cheltuielile totale cât și cu ceilalți indicatori economici.

Totodată, trebuie menționat faptul că retribuirea muncii în Farmacia Universitară constituie o cotă parte infimă din cheltuielile totale: 1,21% (a.2008) și 4,79% - cota medie anuală pentru a.a. 2009-2012.

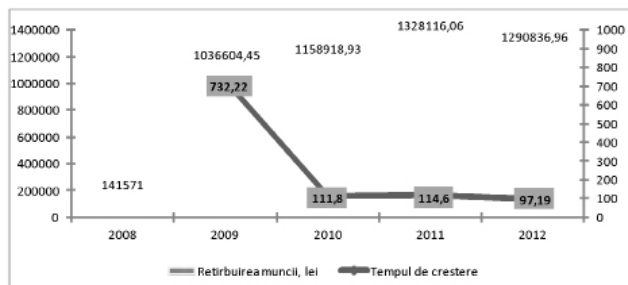


Fig. 4. Cheltuieli aferente retribuirii muncii

În această situație a fost necesară aplicarea metodei de comparație cu date din exterior (alte farmacii comunitare), în rezultatul cărui fapt s-a evidențiat o diferență de cca.10 ori dintre cota parte a retribuirii muncii în Farmacia Universitară „Vasile Procopișin” ($\approx 4,8\%$) și alte farmacii cu circuit deschis ($\approx 50\%$). Din acest segment de analiză se desprinde o concluzie intermediară: indicatorul economic “Cheltuieli totale ale Farmaciei Universitare conține o cotă parte considerabilă de cheltuieli ce nu sunt aferente activităților desfășurate în cadrul farmaciei”. Din această cauză, cheltuielile totale nu sunt acoperite de venitul brut, fapt ce blochează posibilitatea determinării rentabilității Farmaciei Universitare.

Pentru a determina durabilitatea dezvoltării economice a Farmaciei Universitare „Vasile Procopișin” s-a purces la calculul raportului dintre creșterea productivității muncii și creșterea salariului mediu anual ce revine unui salariat al Farmaciei (tabelul 2). Conform legităților dezvoltării economice acest coraport trebuie să asigure un tempou de creștere a productivității muncii mai mare decât tempoul de creștere a salariului mediu pentru un salariat. Din tabelul 2 rezultă că pe parcursul anilor 2009-2011 tempoul de creștere a productivității muncii în Farmacia Universitară a depășit tempoul de creșterea salariului mediu anual pentru un salariat.

Astfel, tempoul mediu anual de excedență pe parcursul acestei perioade a constituit 38,7%, iar tempoul mediu anual de excedență a salariului mediu anual pentru un salariat a fost egal cu 31,1%. Însă, în ultimul an al șirului dinamic supus analizei se atestă o scădere a productivității muncii față de anul precedent cu -8,93%; totodată scăderea salariului mediu anual pentru un salariat a constituit doar -2,8% - fapt ce contravine legităților dezvoltării economice durabile a întreprinderii.

– În preajma farmaciei universitare contrar prevederilor

legale (art. 19, al. 4 al Legii 1456/ 1993) au fost amplasate un șir de farmacii de forme industriale și filiale la o distanță ce nu depășește 500 m prevăzuți de lege. Odată cu amplasarea nelegală a farmaciilor și filialelor în preajma Farmaciei Universitare, tempoul de creștere al rulajului ei s-a micșorat. În legătură cu acest fapt se recomandă rezolvarea pe cale amiabilă sau atacarea în instituția de judecată a Camerei de Licențiere, care a eliberat licență agenților economici cu încălcarea normei legale.

- Optimizarea costurilor Farmaciei Universitare „Vasile Procopișin” prin:
 - reducerea cheltuielilor materiale;
 - optimizarea gestiunii calității serviciilor farmaceutice prestate;
 - optimizarea cheltuielilor.
- Fortificarea funcției de instruire a studenților prin implicarea mai amplă a procesului de studii în procesele tehnologice ale farmaciei. Studenții sunt capabili să participe la îmbunătățirea atractivității Farmaciei Universitare „Vasile Procopișin”. În acest scop se recomandă finanțarea suplimentară a Farmaciei Universitare din fondul acumulat pentru instruirea farmaciștilor pe bază de contract „Vasile Procopișin”.
- Crearea unui sistem informațional automatizat de calcul al taxei laborum (TL). Evidența și gestiunea cheltuielilor secției de preparare a medicamentelor extemporale și a celor preparate în stoc este o activitate laborioasă, fapt ce complică calculul periodic al TL. Crearea sistemului automatizat de calcul, va permite ajustarea lunară sau cel puțin trimestrială a TL.
- Majorarea productivității muncii. Este necesar de asigurat în continuare, ca tempoul de creștere a productivității muncii să depășească tempoul de creștere a salariului mediu anual pentru un salariat. Respectarea acestei proporții va contribui la dezvoltarea economică ascendentă a Farmaciei Universitare „Vasile Procopișin”.
- Pentru majorarea atractivității Farmaciei Universitare „Vasile Procopișin” este necesar să-și orienteze activitatea la creșterea calității serviciilor farmaceutice acordate populației și la implementarea Regulilor de bună practică de farmacie (GPP). Este necesar de a corela salarizarea farmaciștilor de la prima masă cu calitatea serviciilor prestate de ei. Prin aceasta, Far-

Tabelul 2.

Analiza raportului dintre creșterea productivității muncii și creșterea salariului mediu anual al unui salariat

Indicatori	2008	2009	2010	2011	2012
Productivitatea muncii (lei)	254634,8	474466,4	531728,4	627272,2	571471,8
Tempoul de creștere a productivității muncii (%)	-	186,3	112,07	117,9	91,07
Salariu mediu anual pentru un salariat (lei)	32701,0	54558,1	6099,8	69900,8	67938,8
Tempoul de creștere a salariului mediu anual (%)	-	166,8	111,8	114,6	97,2

macia Universitară „Vasile Procopișin” ar deveni și o bază experimentală de aprobare a rezultatelor cercetărilor științifice la nivel național.

Concluzii

1. Pe parcursul ultimilor 5 ani (2008-2012) dinamica rulajului Farmaciei Universitare „Vasile Procopișin” a avut o tendință de creștere în medie pe an egală cu 26,86%, stabilind cel mai înalt tempo de excedență în anul 2009 (+86,33%), iar în anul 2012 formând o scădere față de anul 2011 cu - 8,9%.

2. Pe parcursul perioadei analizate dinamica venitului Farmaciei Universitare nu a prezentat mari devieri în comparație cu alți indici economici. Acesta a avut o tendință de creștere în medie pe an egală cu 30 %. S-a evidențiat că cel mai înalt tempo de excedență a fost atins în anul 2009, acesta constituind +94,6 %, iar creșterea medie în anii 2010-2012 a constituit 8,47%.

3. Analiza cheltuielilor totale pentru perioada cerceta-

tă denotă faptul că în anul 2009 a fost înregistrat cel mai înalt tempo de creștere, care a constituit + 80,61%. Dinamica cheltuielilor totale ale Farmaciei Universitare a avut o tendință de creștere în medie pe an egală cu 26,8%, iar în anul 2012 a avut loc o scădere cu - 10,17% față de a. 2011.

4. Cheltuielile totale ale Farmaciei Universitare nu sunt acoperite pe deplin de venitul brut. S-a evidențiat faptul că o parte considerabilă a cheltuielilor puse în evidența farmaciei Universitare nu sunt aferente activității ei.

5. În rezultatul analizei productivității muncii în Farmacia Universitară „Vasile Procopișin” s-a stabilit că tempoul mediu de creștere a productivității muncii (138,7%) depășește tempoul mediu de creștere a salariului mediu pentru un salariat (131,1%), ceea ce contribuie la dezvoltarea economică ascendentă a Farmaciei Universitare „Vasile Procopișin”.

6. În baza cercetărilor realizate au fost argumentate și elaborate șase propuneri privind optimizarea activității economice a Farmaciei Universitare „Vasile Procopișin”.

Bibliografie:

1. Chircă R., Luchian S., Gîrbu V. Analiza transparenței și eficienței reglementărilor pe piața farmaceutică. Chișinău, CEP „Bons Offices”, 2012, 62 p.
 2. Safta V., Brumărel M., Ciobanu N., adauji S. Management și legislație farmaceutică . Chișinău, F.E.P. „Tipografia Centrală”, 2012, 800 p.
 3. Văleanu I., Hîncu M. Elemente de statistică generală. București, Ed. Litera, 1990, 144p.
 4. Гореньков В.Ф. Экономический анализ деятельности аптечных предприятий. Минск, Высшая Школа, 1976, 146 с.
-

UTILIZAREA RAȚIONALĂ ȘI OPTIMIZAREA ASIGURĂRII CU ANTIMICROBIENE SISTEMICE ÎN SPITALE

Emilian Bernaz

Centrul Național Științifico – Practic de Medicină Urgență

Rezumat

Raționalizarea utilizării și optimizarea asigurării cu antibiotice a instituțiilor medicale rămân a fi obiective permanente la ordinea de zi a medicilor și farmaciștilor în întreaga lume. Articolul este dedicat evaluării dinamicii consumului în indici naturali și valorici, determinării dozei definite a consumului de antibiotice pentru o zi și una mie zile pat ocupate ca unitate de bază internațională în evaluarea consumului și planificarea necesităților de medicamente. Ca component primar în determinarea strategiei de utilizare rațională a antibioticelor sunt prezentate rezultate comparative referitor la rezistența microbilor patogeni la antibiotice. S-au analizat necesitățile de antibiotice pentru tratamentul antimicrobial profilactic, empiric și la țintă.

Abstract

Rational use and optimization of insurance with systemic antimicrobials in hospitals

Rational use and optimization of medical institutions insurance with antibiotics remain as a permanent objective in the agenda of doctors and pharmacists around the world. The article is dedicated to the dynamic assessment of the relationship between consumption and stocks of antibiotics in hospital pharmacy, by determining the DDD - assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults, as the basic unit international needs assessment and planning of drug consumption. As a primary component in the strategy for the rational use of antibiotics the comparative pathogenic microbes' resistance results on antibiotics are presented. The needs of antibiotics for prophylaxis, empiric and targeted antimicrobial treatment were analyzed.

Introducere

Optimizarea consumului și utilizării de remedii medicamentoase antimicrobiene sistemice rămâne a fi una permanentă la ordinea de zi în instituțiile medico – sanitare spitalicești determinată de spectrul larg de maladii provocate de microbii patogeni inclusiv și infecțiilor nozocomiale, numărul mare al remediilor medicamentoase antimicrobiene sistemice utilizate în tratamentul pacienților spitalizați, toxicitatea înaltă și majorarea considerabilă a reacțiilor adverse la antibiotice, administrările în multe cazuri neargumentate, consumul abuziv pe de o parte [1,2,3] și mecanismele imperfecte de supraveghere din partea statului asupra grupei date de medicamente pe de altă parte.

Una din multiplele laturi în optimizarea asigurării și raționalizarea utilizării remediilor medicamentoase antimicrobiene este evaluarea dinamică a consumului în indici naturali/valorici în corelație cu stocul și rezistenței microbilor patogeni la antibiotice – ca indice principal pentru argumentarea administrării curelor de tratament pacienților spitalizați au determinat scopul prezentei lucrări.

Spectrul și volumul consumului de antibiotice în instituțiile spitalicești este condiționat de specializarea, creșterea rezistenței microbilor patogeni la antibiotice care reprezintă o integritate deplină în strategia tratamentului antimicrobial. Ultimele cercetări demonstrează între rezistența microorganismelor patogeni, temperatura sezonieră și cantitățile de antibiotice necesare pentru administrare în combaterea maladii respective [4,5,6]. În același timp este necesar de ținut cont de faptul necesității trecerii insistente la standardele europene de determinare și apre-

ciere a stării reale în asigurarea instituțiilor medicale cu medicamente, una dintre care reprezintă DDD – Doza definită pentru o zi [7].

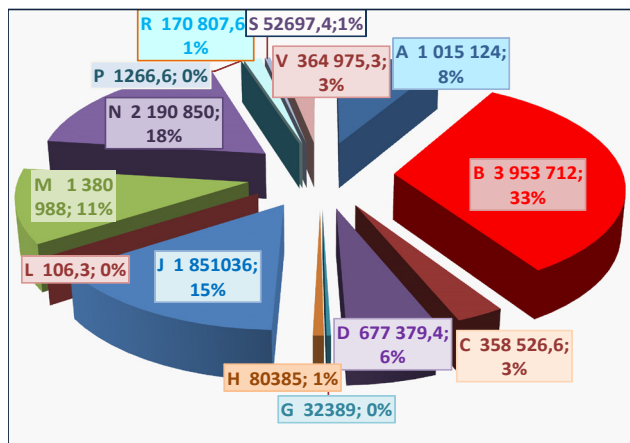
Materiale și metode

Pentru studiu sau evaluat datele pe parcursul perioadei de patru ani 2009 – 2012 în cadrul Instituției Medico-sanitare Publice Centrului Național Științifico-practic de Medicină Urgență (CNȘPMU) referitor la consumul și stocurile de antibiotice, rezistența microbilor patogeni, numărul de pacienți tratați și zilele pat ocupate, necesitățile pentru tratamentul profilactic, empiric și țintit. Ca metode au fost utilizate cea statistică, analitică, matematică, de comparare, descriptivă și logică.

Rezultate și discuții

Vom menționa faptul că consumul total de mijloace materiale consumabile în CNȘPMU în anul 2012 a constituit 28 447 000 lei, dintre care medicamente 12 130 213 lei sau 43%, iar antimicrobienele sistemice din totalul de medicamente le revine 1 851 036 lei sau 15%. Datele prezentate mai sus nu includ consumul pe care la susținut instituția pentru tratamentul pacienților contra plată.

După cum rezultă din fig. 1 un consum mai mare de 1 mln. lei în anul 2012 s-a înregistrat la grupele de medicamente A - tractul digestiv și metabolism, B – sânge și organe hematopoetice, J – antimicrobiene de uz sistemic, M – sistemul musculo-scheletic și N – sistemul nervos, între 0,1 – 1 mln. lei grupele C – sistemul cardiovascular, D – preparate dermatologice, R – aparatul respirator și



A	Tractul digestiv și metabolism
B	Sânge și organe hematopoetice
C	Sistemul cardiovascular
D	Preparate dermatologice
G	Aparatul genito-urinar și hormoni sexuali
H	Preparate hormonale sistemice
L	Antineoplazice și imunomodulatoare
J	Antimicrobiene de uz sistemic
M	Sistemul musculo-scheletic
N	Sistemul nervos
P	Produce antiparazitare, insecticide și repelente
R	Aparatul respirator
S	Organe senzitive
V	Varia

Fig. 1. Cota reprezentativă a consumului de grupe remedii medicamentoase conform clasificării ATC în lei în IMSP CNŞPMU în anul 2012

V - varia și până la 100 mii lei grupele G - aparatul genito-urinar și hormoni sexuali, H - preparate hormonale sistemice (exclusiv hormoni sexuali), L - antineoplazice și imunomodulatoare, P - produse antiparazitare, insecticide și repelente și S - organe senzitive. Vom menționa că grupa cefalosporinelor rămâne cea mai pe larg administrată.

Unul din indicii de bază care caracterizează nivelul consumului de antibiotice este DDD - Doza definită pentru o zi și presupune doza de întreținere medie conform indicațiilor principale pentru adulți a unui medicament utilizat în decurs de o zi. Pentru determinarea acestei valori mai întâi este necesară evaluarea consumului de antibiotice, numărului de pacienți tratați, zilelor/pat ocupate pentru o perioadă de timp, duratei medii de tratament a unui pacient în instituție.

Analizei a fost supus consumul de antibiotice pe parcursul ultimilor patru ani în indici naturali (grame), care s-au sumat pentru fiecare din subgrupele de antimicrobiene de uz sistemic. Datele finale sunt prezentate în figura 2, care includ sumarul consumului de aminopeniciline, cefalosporine de generațiile I, II, III, carbapenimi, aminoglicozide de generațiile I, II, chinolone, lincosamide, tetraciline, amfenicoli, antivirale și antiprotozoice.

După cum vedem din fig. 2 consumul de antibiotice începând cu anul 2009 și încheind cu anul 2012 a înregistrat descreșteri pentru subgrupele de aminopeniciline de la - 24148,9 grame până la 1374 grame, cefalosporine de generația I - de la 116307 grame până la 58664 grame, cefalosporine de generația II - de la 23450 grame până la 18473 grame, antifungice - de la 270,1 grame până la 26,7 grame. În schimb și o majorare pentru următoarele subgrupe: cefalosporine de generația III de la 27382,7 grame până la 41940 grame, carbapemenilor - de la 4045,2 grame până - la 14895 grame ș.a.m.d. Totalul consumului de antimicrobiene de uz sistemic în perioada menționată a constituit anual consecutiv 211104 grame, 206881 grame, 156366 grame și 167915 grame.

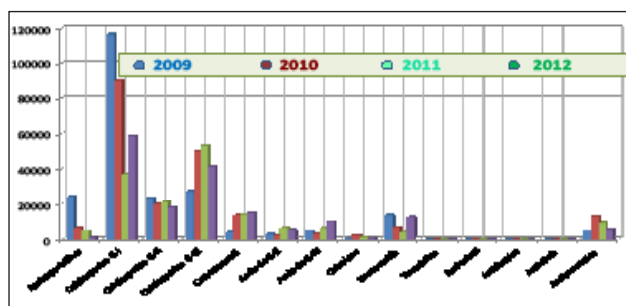


Fig. 2. Dinamica consumului de antibiotice în indici naturali (grame) în anii 2009-2012

Numărul de pacienți cu excepția celor tratați contra plată în instituție a constituit 20946 în anul 2009, iar durata medie a tratamentului de 8,62 zile ce corespunde la 188762 zile/pat; 21341 în anul 2010, iar durata medie a tratamentului - 8,64 zile ce corespunde 191556 zile/pat; în anul 2011 19913 durata medie a tratamentului - 8,66 zile ce corespunde 186246 zile/pat și în anul 2012 20664 cu durata medie a tratamentului de 8,82 zile ce corespunde 199816 zile/pat. Datele expuse mai sus au fost puse la baza determinării necesităților anuale de medicamente.

Reieșind din consumul în indici naturali conform grupelor principale de antibiotice în anii 2009-2012 și numărul de zile pat ocupate în perioadele respective de timp s-a efectuat calculul DDD pentru principalele subgrupe de antibiotice pentru 1000 de zile pat ocupate. Rezultatele obținute sunt prezentate în tab. 1

După cum rezultă din tabelul 1 doza definită pentru principalele grupe de antibiotice pentru 1000 zile/pat ocupate în fiecare din an supus analizei predomină la cefalosporine cu un indice între 100 - 600 grame, totodată cu devieri considerabile pentru cele din generația I și III. DDD pentru celelalte grupe de antibiotice înregistrează un indice mai mic de 100 grame la 1000 de zile/pat ocupate. Pentru comparație vom menționa că rata totalului de consum a antibioticelor, conform raportului anual pentru anii

2011 – 2012 a Programului Național Australian de Evaluare a Consumului de Antibiotice, efectuat în 37 de spitale a fost până la 542 în spitale și până la 1380 DDD/1000 paturi ocupate zi în unitățile medicale care petrec terapie intensivă [8]. Evaluarea consumului de remedii antimicrobiene sistemice în 530 de spitale din Franța rata dată este de la 62,3 până la maximum 557,7 DDD/1000 paturi ocupate zi [9].

Tabelul 1

Doza definită pentru principalele grupe de antibiotice pentru 1000 zile/pat ocupate în CNȘPMU

Medicamentul	Anii / Grame			
	2009	2010	2011	2012
Aminopenicilline	101	34	26	7
Cefalosporine G-I	596	466	191	290
Cefalosporine G-II	124	104	113	92
Cefalosporine G-III	130	259	285	204
Carbapenemii	21	70	76	75
Aminoglicozide de G-II	14	11	34	25
Aminoglicozide de G-III	25	15	33	50
Chinolone	4	13	8	4
Lincosamide	71	36	21	62
Antiprotozoice	26	67	48	29
Altele	5	5	4	3
TOTAL	1118	1080	840	840

Unul din indicii de bază al calității asigurării curente cu medicamente este nivelul de menținere a stocului lunar, raportul căruia față de consum conform actelor normative în vigoare nu poate fi mai mare decât de două ori [10]. Vom preciza că nivelul minim al stocurilor conform actelor normative nu este stabilit. Constatăm că consumul lunar reprezintă suma totală în indici valorici sau naturali care a avut loc în perioada de la prima până la ultima zi a lunii respective. Reieșind din faptul că în farmaciile spitalicești atât intrările cât și ieșirile de medicamente se efectuează practic zilnic (iar mărimea de menținere a stocului în fiecare moment pentru asigurarea calitativă a procesului curativ – diagnostic considerată mai mare de circa două ori ca consumul lunar), stocul comparativ cu consumul s-a considerat suma totală în indici valorici sau naturali a medicamentelor prezente la sfârșitul ultimei zile a lunii. Iar stocul anual respectiv suma stocurilor a 12 luni de la sfârșitul fiecărei luni a anului. Pentru determinarea acestui raport au fost evaluate toate subgrupele de antibiotice inclusiv și totalul acestora. În prezenta lucrare, deoarece rezultatele sunt voluminoase se prezintă doar cele ale subgrupeii de cefalosporine, care rămâne a fi cea mai pe larg utilizată nomenclatură. Pentru evaluările anuale se prezintă doar raportul între consum și stoc pentru întreg lotul de antibiotice.

Rezultatele acestor evaluări pentru în perioada anilor 2009 – 2012 sunt prezentate în fig. 3 și fig. 4.

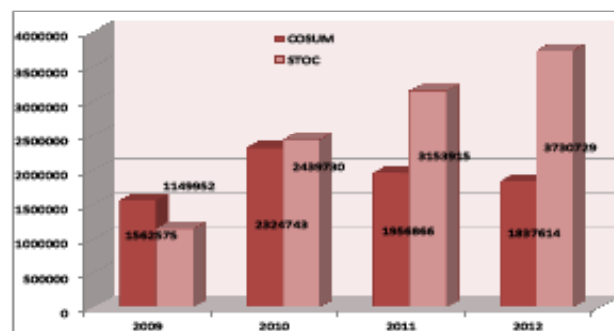


Fig. 3. Dinamica lunară a consumului și stocului de cefalosporine în anii 2009-2012

Din graficele prezentate în fig. 3 se vede că în anii 2009; 2010 și 2011 consumul mai mare decât stocul se manifestă în respectiv opt, nouă și șapte luni și doar în anul 2012 nu s-a înregistrat nici o lună când consumul ar fi fost mai mare ca stocul. Recent sau efectuat studii în dinamică doar a consumului de cefalosporine concomitent cu alte analizele care au avut ca scop raționalizarea utilizării subgrupeii date de antibiotice în tratamentul infecției nozocomiale chirurgicale [11]. În figura 4 sunt prezentate date referitoare la raportul dintre consum și stoc total al antimicrobielenor de uz sistemic în perioada anilor 2009, 2010, 2011 și 2012.

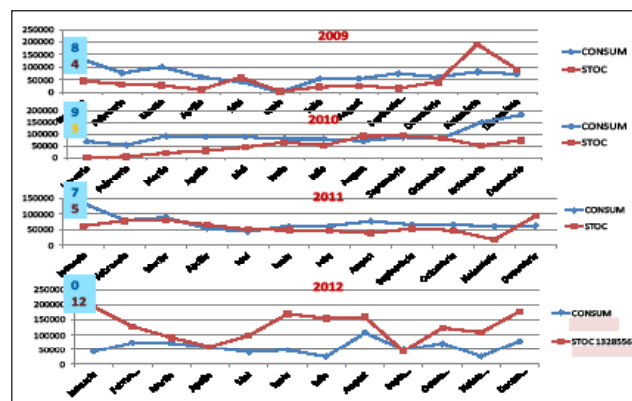


Fig. 4. Raportul consum/stoc a antibioticelor în anii 2009-2012 (lei)

Din figura 4 se evidențiază că raportul între stoc și consum a fost respectiv de 0,74:1 (1149952:1562575) în anul 2009, de 1,05:1 (2439730:2324743) în anul 2010, de 1,61:1 (3153915 :1956866) în anul 2011, și respectiv de 1:2,03 (3730729:1837614) în anul 2012. Prin urmare raportul optimal între stoc și consum s-a obținut doar în anul 2012. Odată cu optimizarea acestui raport, consumul s-a micșorat respectiv cu 367877 lei în anul 2011 și 487129 lei în anul 2012 comparativ cu anul 2010. Optimizarea utilizării de antibiotice necesită cunoașterea consumului în dependență de factorul sezonier, totodată și de numărul pacienților tratați. Pentru aprecierea corelațiilor menționate s-a efectuat evaluările lunare a consumului total de antibiotice și a numărului de pacienți tratați. Rezultatele obținute sunt prezentate în figura 5.

După cum vedem din figura 5 anii 2009; 2011 și 2012 cu excepția anului 2010 înregistrează o majorare a con-

sumului de antibiotice în zilele reci ale anului, dar care se confirmă de o majorare a pacienților tratați mai mult în lunile octombrie, noiembrie și decembrie, pe când în lunile ianuarie, februarie și martie majorarea respectivă nu are loc. Consecutiv în anii analizați mediile: consumului lunar, numărului de pacienți tratați, costului tratamentului antimicrobian a unui pacient constituie respectiv: 130 245; 193729; 163072; 153135 lei, 1746; 1778; 1659; 1722 pacienți, 74,59; 108,95; 98,29; 88,99 lei.

O latură importantă a calității tratamentului antimicrobian și utilizării raționale a antibioticilor revine determinării oportune a rezistenței microbilor patogeni la antibiotice. În acest context vom menționa faptul că Organizația Mondială a Sănătății, a înaintat inițiativa și propune guvernelor tuturor țărilor „recunoașterea importanței rezistenței antimicrobiene... elaborarea și punerea în aplicare de strategii orientate la retenția rezistenței antimicrobiene” [12]. Pentru stabilirea situației în direcția menționată au fost supuse analizei comparative datele evidenței laboratorului instituțional referitor la rezistența microbilor patogeni pe parcursul anilor 2010 - 2012. Rezultatele generale ale evaluării cu determinarea rezistenței (%) medie a microorganismelor gram - și gram + din biosubstrate în CNȘPMU în anii 2010-2012 sunt prezentate tabelul 2.

Vom constata că:

Media rezistenței microorganismelor patogeni gram negativi (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* cu *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes* + *Enterobacter*

cloacae, *Proteus vulgaris* + *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* *Acinetobacter*, *Morganella* și *Retterella*) în anul 2012 comparativ cu anii 2010 - 2011 a înregistrat o descreștere pentru cefalosporine cu 25,7%, Asocieri ale beta-lactaminelor cu inhibitorii de beta-lactamaze: inhibitorii de beta-lactamaze cu 32,2%, Aminoglicozide cu 7,6%, Cinolone cu 1,6%

Media rezistenței microorganismelor patogeni gram + (*Streptococcus pyogenes*, *Enterococ*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) în anul 2012 comparativ cu anii 2010 - 2011 a înregistrat o descreștere pentru cefalosporine de 33,7%, Asocieri ale beta-lactaminelor cu inhibitorii de beta-lactamaze: inhibitorii de beta-lactamaze cu 13,3%, Aminoglicozide de 3,3%, Cinolone de 14,4% și Linconsamide de 15,8%.

În prezent, în instituție nu este elaborat și aplicat un program special în baza căruia să fie stocate și analizate rezultatele însemnărilor biosubstratelor selectate de la pacienți [13]. În lipsa unui atare program marjă erorilor posibile este destul de mare.

În contextul optimizării asigurării și organizării utilizării raționale a antibioticilor s-a efectuat evaluarea consumului de antibiotice pentru obținerea mediilor de administrări atât în indici naturali cât și valorici pentru tratamentul profilactic, empiric și la țintă. Analizele și calculele necesare sau efectuat în baza datelor administrărilor conform fișelor medicale a pacienților tratați în peste 10000 de cazuri.

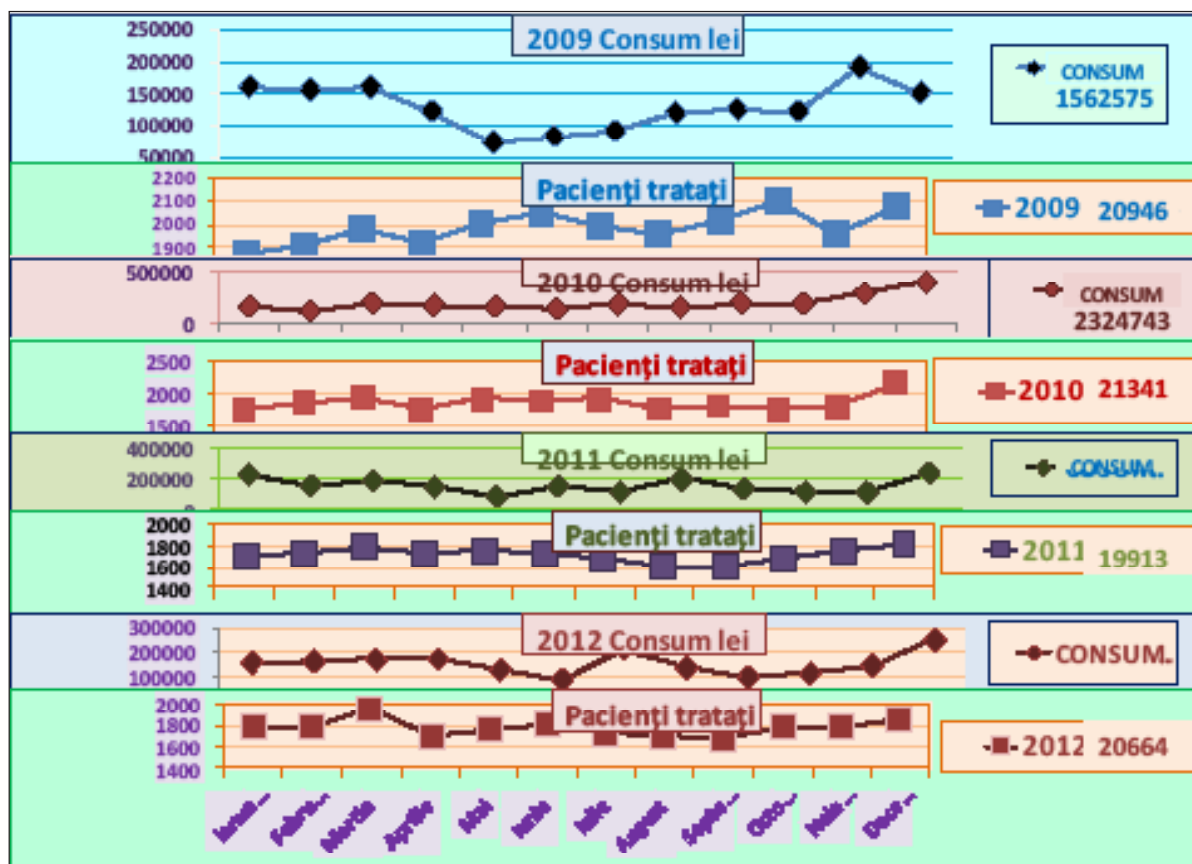


Fig. 5. Dinamica lunară a consumului de antibiotice comparativ cu numărul pacienților tratați.

Tabelul 2

Rezistența (%) medie a microorganismelor gram - și gram + din biosubstrate în CNȘPMU în anii 2010-2012

Remediu medicamentos	2010 (%)		2011 (%)		2012 (%)	
	Gram -	Gram +	Gram -	Gram +	Gram -	Gram +
<i>Aminopeniciline:</i>						
Ampicillinum	84,1		84,1	52,7	84,7	82,8
<i>Cefalosporine Generația I:</i>						
Cefazolinum	84		79,4	55,3	52,6	14,9
<i>Cefalosporine Generația II:</i>						
Cefuroximum			93,9	48,7	56,6	15,7
Cefuroximum (Cefatoxim)	65,3	48,7	66,1	48,7	36,1	15,7
<i>Cefalosporine Generația III:</i>						
Cefoperazonum	77,8		72,3	54,7	55	54,7
Ceftazidimum	89		70,9		47,6	
Ceftazidimum (Fortum)	89		70,9		47,6	
Ceftriaxonum	59,2	23,9	70,3	47,5	47,4	18,9
<i>Generația IV:</i>						
Cefepimum	82,6		75,2		50,7	24,3
Asocieri ale b-lactaminelor cu inhibitorii de b-lactamaze:inhibitorii de beta-lactamaze:						
Amoxicillinum+Ac. clavulanicum	85,4	19,8	75,6	23,1	41,3	9,2
<i>Aminoglicozide Generația II</i>						
Gentamicinum	47,4	11,6	58	20,4	48,6	17,1
<i>Aminoglicozide Generația III</i>						
Amikacinum (Amicil)	40	6,9	38,9	7,6	33,1	
<i>Chinolone</i>						
Ciprofloxacinum	45,1		63	44,3	48,1	29,9
Gatifloxacinum	42,6	10,3	43,8	10,3	55,5	
<i>Lincosamide</i>						
Lincomycinum		43,6		42,3		26,5

Datele finale ale evaluării sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3

Media administrare/cost pentru o cură tratament/profilactic, empiric și la țintă

Profilactic (Înainte de sau și în timpul) investigației chirurgicale	Preț unitate	flacon cu prețul de la 0,58-13,62 lei	
	Tip medie	media/pacient administrări	media cost
	Medie	2 gr.	9,25 lei
	Preț unitate	flacon cu prețul de la 32,79 - 90 lei	
	Medie	1,5 gr.	79,09 lei
Empiric până la 5 zile	Preț unitate	flacon cu prețul de la 0,58-13,62 lei	
	Tip medie	media/pacient administrări	media cost
	Medie	7 gr.	23,16 lei
	Preț unitate	flacon cu prețul de la 32,79 - 90 lei	
	Medie	3,5 gr.	157,4 lei

La țintă de la 6 zile și mai mult	Preț unitate	flacon cu prețul de la 0,58 - 13,62 lei	
	Tip medie	media/pacient administrări	media cost
	Medie	20,3 gr.	61,70 lei
	Preț unitate	flacon cu prețul de la 32,79 - 90 lei	
	Medie	8,82 gr.	543,08 lei

Din datele prezentate în tabelul 3 rezultă că:

- cu prețuri mici pentru un flacon de la 0,58 - 13, 62 lei, consumul mediu pentru tratamentul profilactic este de 2,0 grame la suma de 9,25 lei, pentru tratamentul empiric de 7 grame, la suma de 23,16 lei și pentru tratamentul la țintă de 20,3 grame și suma de 61,70 lei.
- cu prețuri mari pentru un flacon de la 32,79 - 90 lei, consumul mediu pentru tratamentul profilactic este de 1,5 grame la suma de 79,09 lei, pentru tratamentul empiric de 3,5 grame la suma de 157,4 lei și pentru tratamentul la țintă de 9 grame și suma de 543,08 lei.

Așa dar, diferența între suma curei scumpe și ieftine constituie: pentru tratamentul profilactic (79,09 lei - 9,25 lei) = 69,84 lei, sau un raport de 8,6:1, pentru tratamentul empiric (157,4 lei - 23,16 lei) = 134,24 lei sau un raport de 6,8:1 și pentru tratamentul la țintă (543,08 lei - 61,70 lei) = 481,38 lei sau un raport de 8,8:1. Rezultatele obținute demonstrează elocvent că există încă rezerve evidente de raționalizare și utilizare economă a acestei grupe de medicamente care necesită o atenție deosebită și permanentă din partea tuturor medicilor și farmaciștilor antrenați în procesul curativ-diagnostic.

Concluzii:

1. Cota reprezentativă a consumului de antibiotice din totalul consumului de medicamente în anul 2012 a constituit 15% și s-a plasat pe locul III. Totalul de antibiotice în indici naturali în anul 2009 a constituit 211104 grame, iar în anul 2012 167915 grame formând o micșorare cu 20,46%. Cele mai larg întrebuințate fiind cefalosporinele, care au înregistrat cel mai mare consum în anul 2009 de 167140 grame cu o micșorare treptată până la 105950 grame în anul 2012, cea ce constituie 36,62% mai puțin decât în anul 2012.

2. Doza definită pentru o mie de zile pat ocupate a consumului de antibiotice în perioada anilor 2009-2012 s-a micșorat de la 1118 grame până la 840 grame sau cu 33,09%.

3. Raportul între consum și stoc s-a îmbunătățit de la 1:0,74 în anul 2009 la 1,05:1 în anul 2010, 1,61:1 în anul 2011, atingând un raport de 1:2,03 în anul 2012.

4. Perfectarea detaliată a rezultatelor analizelor bio-

materialului în laboratorul bacteriologic instituțional a demonstrat că evaluarea datelor inițiale în lipsa unui program de perfectare a acestora face marja erorilor de a fi încă una înaltă.

5. Îmbunătățirea calității asigurării cu antibiotice prin mărirea raportului între stoc și consum are ca rezultat totodată și micșorarea considerabilă a consumului grupei date de medicamente și a fost posibilă datorită abordării sistematice a problemei în cauză.

Propuneri:

1. Pentru asigurarea calității a procesului de aprovizionare a instituțiilor medicale, a elabora și înainta spre aprobare norme minime a stocurilor, egale sau mai mari ca consumul mediu pentru perioada cap coadă de achiziționare a medicamentelor conform subgrupelor de remedii medicamentoase antimicrobiene sistemice.

2. A introduce ca unul din criteriile de bază în aprecierea calității asigurării cu medicamente a instituțiilor medicale coeficientul de luni/risc în aprovizionarea farmaceutică.

3. A promova insistent și a implementa criteriile europene de evaluare a consumului de antibiotice (medicamente) și în primul rând a DDD pentru 1000 paturi/zi ocupate, ca unul din principalii indici comparativi în determinarea necesităților anuale de medicamente în practica instituțiilor medicale din Republica Moldova.

4. În scopul asigurării calității tratamentului antimicrobian și organizării utilizării raționale a antibioticelor la nivelul sistemului de sănătate, a elabora și implementa programul unic de stocare și analiză a rezistenței microbilor patogeni la antibiotice.

Bibliografie:

1. V. Prisacari, Ghid de supraveghere și control în infecțiile nozocomiale. Ediția I. Chișinău, 2008; 248.
2. Sun L, Klein EY, Laxminarayan R. Seasonality and temporal correlation between community antibiotic use and resistance in the United States. *Clin Infect Dis*. Sep 2012;55(5):687-694.
3. Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am JM Med*. 2006; 119 (Suppl 1): S53:S61.
4. Ghicavii V, Bachinschii N., Ch. Gusuilă. *Farmacologie*. Chișinău, 2010; 776:870.
5. *WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*. Geneva, 2011;1:15.
6. Sun L, Klein EY, Laxminarayan R. Seasonality and temporal correlation between community antibiotic use and resistance in the United States. *Clin Infect Dis*. Sep 2012;55(5):687-694.
7. Guidelines for ATC classification and DDD assignment WHO, 16th edition. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. Oslo, 2013: 284 p.
8. National surveillance and reporting an Antimicrobial Resistance and antibiotic usage in Australia, [http://www.griffith.edu.au/File-1-Project-AMRAU_V3.8_Report2_18Dec2012](http://www.griffith.edu.au/File-1-Project-AMRAU_V3.8_HYPERLINK) Report HYPERLINK „http://www.griffith.edu.au/File-1-Project-AMRAU_V3.8_Report2_18Dec2012” 2_18Dec2012, pfd. : 65.
9. Catherine Dumartin, Francois L'Heriteau and others. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from surveillance network at hospital and ward levels in 2007. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2010; 2028 – 2036.
10. Ordinul comun al MSRM și CNAM nr.857/241-A din 27.12.2010 „Cu privire la aprobarea normativelor stocurilor de valori materiale”.
11. Emilian Bernaz, Gheorghe Ciobanu, Alina Glavan, Boris Leonti, Ion Onufrei. Locul cefalosporinelor în tratamentul infecției nozocomiale chirurgicale. *Archives of the Balkan Medical Union*, Volume 47, nr.3, supliment 3, 2012: 48-51.
12. European strategic action plan on antibiotic resistance. WHO, Regional Committee for Europe, EUR/RC61/14, Sixty-first session + EUR/RC61/Conf.Doc./7, 2011; 1:7.
13. Em. Bernaz, I. Mișin, Gh. Ciobanu, E. Borovic, V. Rusu. Raționalizarea consumului de remedii medicamentoase antimicrobiene sistemice în instituțiile medicale spitalicești. *Buletinul Academiei de Științe din Moldova* 3(35) 2012: 212-22.

PRODUSE MEDICAMENTOASE NOI PE PIAȚA FARMACEUTICĂ A REPUBLICII MOLDOVA

Eugeniu Nicolai¹, Vladimir Valica¹, Vladimir Safta²

1 - CȘDM, USMF "Nicolae Testemițanu"

2 - Catedra Farmacie Socială "Vasile Procopișin", USMF "Nicolae Testemițanu"

Rezumat

Acest articol prezintă situația actuală a pieței farmaceutice a Republicii Moldova și produsele medicamentoase noi

Abstract

New pharmaceuticals on the market of Republic of Moldova

This article reveals the current situation on the pharmaceutical market of Republic Moldova and new pharmaceuticals.

În ultimii ani piața farmaceutică a Republicii Moldova a cunoscut o creștere destul de pronunțată, în special după ameliorarea cadrului legislativ în domeniu. Totuși, în pofida dinamicii și dezvoltării ascendente, piața farmaceutică moldovenească este caracterizată printr-o atractivitate relativ scăzută pentru companiile multinaționale de profil din Europa. Astfel, conform unui clasament anual elaborat de **Pharmaceuticals & Healthcare Business Environment** [1], piața farmaceutică din Moldova a fost evaluată la 211 milioane USD, situată pe locul 19 din cele 20 de piețe analizate din Europa Centrală și de Est. Mai mult ca atât, prognozele pentru 2012 au fost în scădere, fapt pentru care aceasta a fost estimată la 206 milioane USD. Este interesant faptul că în 2008 același organism de evaluare a piețelor farmaceutice a estimat piața locală la o valoare de 242, plătându-se pe locul 17 din cele 20 de piețe.

Astfel, chiar dacă **Business Monitor International** în 2008 prognoza o creștere anuală de 13% a pieței farmaceutice mondiale, valoarea mică a pieței locale, influențată aparent de efectele crizei economice, este unul dintre factorii majori care îi scad atractivitatea, fapt ce nu a adevărat pronosticurile respective. Printre alte motive care limitează atractivitatea pieței farmaceutice a Republicii Moldova ar fi nivelul relativ scăzut al instrumentelor legale privind proprietatea intelectuală, opțiunile de rambursare limitate etc. Deși farmaciile noastre sunt invadate de medicamente străine, de zeci de ani în R. Moldova există întreprinderi care nu doar produc o gamă largă de produse farmaceutice, dar și exportă medicamente în alte țări precum România, Ucraina ori Belarus etc. Mai mult decât atât, în ultimii ani industria farmaceutică s-a dezvoltat ascendent, pe piața autohtonă apărând numeroase companii care fabrică medicamente atât pe bază naturală, cât și sintetică.

Prima fabrică de medicamente din R. Moldova și-a început activitatea cu mai bine de șapte decenii în urmă. Este vorba de întreprinderea farmaceutică „Farmaco”, care și până în prezent este considerată unul dintre cei mai mari producători de medicamente esențial vitale din țară. Potrivit **președintelui Asociației Producătorilor de Produse**

Farmaceutice și Parafarmaceutice (PPFP) [3] din R. Moldova, fabrica „Farmaco”, până în anul 1998, a activat ca unicul producător autohton de produse farmaceutice din R. Moldova. În prezent, întreprinderea farmaceutică produce diferite forme farmaceutice: soluții injectabile, perfuzii, comprimate, capsule, produse galenice.

Actualmente, în R. Moldova activează 29 producători de medicamente, iar primele companii private și-au început activitatea din 1998. Deși în ultimii ani industria farmaceutică națională a cunoscut o creștere considerabilă atât în volumul producerii, cât și al vânzărilor pe piața internă, oamenii nu prea cunosc faptul că în R. Moldova se produc medicamente.

„**Piața noastră** este invadată de medicamente străine, iar atunci când un simplu om intră în farmacie, desigur că, în primul rând, vede medicamentele de import. Cu toate acestea, lucrurile nu merg rău, iar în ultimii ani industria farmaceutică națională a înregistrat o majorare a volumului de producere de la 22,83 milioane dolari în 2011 la 32,74 milioane dolari în 2012. De asemenea, în 2012 a crescut cu peste o treime volumul vânzărilor pe piața internă, iar exportul medicamentelor a înregistrat o creștere de aproape 26 la sută”, menționează **Președintele PPFP**. Potrivit lui, din totalul produselor medicamentoase înregistrate în R. Moldova, cota celor autohtone este în jur de 18%, însă valoric această cotă este de numai șapte la sută. La începutul anului curent, în **Nomenclatorul de stat al medicamentelor** erau incluse 1104 denumiri de medicamente fabricate în R. Moldova din totalul de 6101 de produse. Chiar dacă multora li se creează impresia că medicamentele autohtone sunt mai scumpe decât cele de import, **Președintele PPFP** susține că acest lucru se datorează faptului că prețul la gazele naturale și energia electrică la noi este de trei ori mai mare decât în Belarus și în alte țări CSI. „Plus la toate, avem o piață de trei milioane de populație. Prețurile majore plus o piață de desfacere relativ mică creează un handicap, dacă ne referim la preț. În ceea ce privește regulile universale de stabilire a prețului, atunci când produci o cantitate mai mare de produse, respectiv

ai un preț mai bun la materia primă, iar produsele finite comercializate vor aduce un profit mai mare”, a menționat președintele asociației. El consideră că pentru a înregistra o creștere sporită a volumului de medicamente autohtone și statul ar trebui să ofere mai mult sprijin producătorilor locali.

Printre producătorii autohtoni se află și compania „Eurofarmaco”, care face parte din grupul „Ropharma”, o societate de acțiuni cu o cifră de afaceri de circa 100 mln. euro, care are o experiență de cincisprezece ani pe piață. Aceasta produce o gamă diversă de produse farmaceutice, iar cea mai mare parte a pieței de desfacere o are în R. Moldova, România și Belarus. În 2012, aproximativ 56 la sută din produse au fost expuse pe piața autohtonă, iar restul – pe piața internațională.

În această ordine de idei, însă, este cazul să menționăm, că produsele medicamentoase inovative, elaborate în laboratoarele diferitor instituții științifice cu profil medical sunt apreciate înalt la diverse manifestări din țară și străinătate. Interesul față de elaborările savanților moldoveni în cele mai prioritare domenii ale medicinei este pe măsura în care savanții se întorc de la expozițiile și saloanele internaționale cu medalii de aur și argint, cu diplome de mențiune. Acest fapt demonstrează că activitatea farmaceutică ca știință multidisciplinară și parte componentă a sistemului de sănătate în Republica Moldova este în dezvoltare continuă. Cu atât mai mult, că statul acordă o anumită atenție acestui sector, finanțând un șir de proiecte de cercetare, inovare și transfer tehnologic privind elaborarea preparatelor medicamentoase noi, inclusiv a celor din materie primă locală.

Unul dintre aceste proiecte este proiectul de transfer tehnologic „Implementarea în practica medicală a capsulelor cu conținut de Neamon-Hepa și eficiența preparatului în ciroza hepatică” [4] (conducător al proiectului *Vladimir VALICA, dr. hab. farm, profesor universitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*).

Implementarea în practica medicală a inovațiilor contemporane pentru tratamentul și profilaxia cirozei hepatice, este de o actualitate deosebită, deoarece în ultimii ani, se atestă o creștere evidentă a letalității, cauzate de ciroza hepatică, care depășește aproximativ de trei ori indicii similari din țările Europei și ex-sovietice.

Medicamentul autohton **Neamon-Hepa** a fost conceput ca un remediu cu acțiune polifuncțională în domeniul abordat, în perspectiva reducerii concentrației de amoniac în creier, fapt ce ar contribui la diminuarea complicațiilor în ciroza hepatică. Componentele de bază sunt *arginina, spironolactona și BioR-ul*, care prezintă o formulă de perspectivă datorită potențării efectului hepatoprotector.

Acest medicament este unul inovativ. Producerea în serie a capsulelor **Neamon-Hepa** ar asigura necesarul Republicii Moldova în tratamentul și profilaxia encefalopatiei hepatice - cauza principală a comei în afecțiunile hepatobiliare. Produsul va contribui la prevenirea sau / și ameliorarea comei hepatice, iar **efectul economic** va fi determinat de **reducerea importului unor preparate similare** de tipul **Sargenor și Viusid** precum și crearea locurilor noi de muncă în țară.

Producătorul preparatului **Neamon-Hepa** este **ÎCS „EUROFARMACO” S.A.**

De menționat faptul, că producerea în serie a preparatelor medicamentoase, la moment, depinde în mare parte de starea parteneriatului dintre savanții-cercetători, instituțiile de cercetare și producători. Experiența acumulată mărturisește, că elaborările savanților autohtoni sunt competitive atât în plan național cât și internațional, companiile producătoare sunt interesate în extinderea sortimentului de produse autohtone, iar susținerea statului în facilitarea unor asemenea parteneriate va contribui la creșterea cotei produselor autohtone pe piața farmaceutică a Republicii Moldova.

Bibliografie:

1. www.businessmonitor.com/industry/pharma.html
 2. <http://www.fes-moldova.org/media/publications>
 3. <http://www.timpul.md/articol/medicamente-made-in-moldova--41689.html>
 4. <http://aitt.asm.md/>
-

ANALIZA ȘI STANDARDIZAREA MEDICAMENTELOR

CONTRIBUȚII LA CERCETAREA ȘI VALIDAREA METODEI DE DETERMINARE A NICOTINEI ȘI COTININEI CU AJUTORUL GAZ-CROMATOGRAFIEI CUPLATE CU MASS-SPECTROSCOPIA

Doina Șpaiuc^{1,3*}, Adrian Șpac², Luminița Agoroaei¹, Rodica Peredelcu⁴, Elena Butnaru¹

University of Medicine and Pharmacy "Grigore T. Popa", Faculty of Pharmacy, 16th University Street, 700115, Iași, Romania

¹ Department of Toxicology

² Department of Physico-Chemistry

³ Emergency Military Hospital, Iași

⁴ University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Nicotina și cotinina sunt principalii markeri biotoxicologici ce se determină în intoxicațiile acute și cronice (tabagismul) la persoanele care fumează sau recurg la tratament substitutiv cu diferite produse farmaceutice pe bază de nicotină (chewing-gum, plasture, spray nazal, inhalator bucal, tablete sublinguale). Obiectivul acestui studiu a fost dezvoltarea și validarea unei metode GC-MS de determinare a nicotinei și cotininei din ser (metoda cu standard intern). Determinările au fost efectuate pe un cromatograf de gaze tip Agilent Technologies 7890A echipat cu coloană cromatografică DB5MS, 30 m x 0,25 mm, 0,25 μm. Detectia s-a realizat prin spectrofotometrie de masă în modul SIM (m/z pentru nicotină: 84 pic de bază, 133 și 162 pic molecular și respectiv cotinină: 98 pic de bază, 118 și 176 pic molecular cu temperatura sursei MSD de 230 °C și cea a cvadрупolului MSD de 150°C). Metoda validată a fost liniară pe domeniul 1-500 ng/mL, selectivă, exactă și precisă.

Cuvinte cheie: GC-MS, validare, nicotină, cotinină.

Abstract

Contributions to the development and the validation of the method to determine the nicotine and the cotinine by gas chromatography coupled with mass spectrometry

The nicotine and the cotinine are the main bio-toxicological markers that are determined in acute and chronic intoxication (tabagism) in people who smoke or use different substitution treatments based on nicotine (chewing-gum, patch, nasal spray, oral inhaler, sublingual tablet). The objective of this study was to develop and validate a GC-MS method for nicotine and cotinine determination in serum (a method with an internal standard). Measurements were performed on a gas chromatograph Agilent Technologies 7890 equipped with a DB 5 MS chromatographic column (30 m x 0.25 mm, 0.25 μm film thickness). Detection was performed by mass spectrometry in SIM mode (m/z for nicotine: 84 basic peak, 133 and 162 molecular peak and m/z for cotinine: 98 basic peak, 118 and 176 molecular peak; the temperature of the MSD source was 230°C and that of the MSD quadrupole was 150 °C). The validated method was linear in the range 1-500 ng / mL, selective, accurate and precise.

Keywords: GC-MS, validation, nicotine, cotinine

Introduction

The nicotine is found either in tobacco products used as drugs or in medicines used in withdrawal/smoking cessation

In Romania, according to the data of a GATS study (Global Adult Tobacco Survey), coordinated by the Ministry of Health, the adult smoking prevalence in 2011 was of 26.7%. The nicotine enters the body by breathing, through the oral mucosa and through the skin.

The nicotine is absorbed very quickly through the lung, reaching to the central nervous system within 15 seconds after inhaling the smoke. Absorption through the buccal mucosa is relatively slow. The half-life of nicotine is two

hours. A person, who smokes about 20 cigarettes per day, absorbs 58 mg of nicotine [1].

The nicotine binds to the plasma proteins at a rate of 2-5%. The metabolism occurs mainly in the liver (80-90%) but it can be metabolized in the lungs and kidneys [2]. The nicotine is metabolized by CYP2A6 to cotinine, the main toxic metabolite. 20 metabolites of nicotine have been identified, which are less active than nicotine. The half-life of cotinine is 15-20 hours. The nicotine and its metabolites are eliminated via urine, saliva, sweat, lungs and breast milk. The nicotine elimination is conditioned by the urinary pH: at alkaline pH it is eliminated about 10% and at acidic pH, the nicotine is eliminated unchanged at a rate of

3-4%. The nicotine binds to the nicotinic receptors widely distributed in the brain, and stimulates neurons that are part of pleasure and reward [3].

Nicotine causes psychic addiction, which is 6-8 times higher than alcohol addiction. 95-100% of smokers are addicted and this is the most common of all known addiction [4].

In this paper we propose the development and validation of a method for quantitative determination of nicotine and cotinine in serum (internal standard method) by GC-MS.

The method validation was performed according to the ICH guidelines [5] (International Council of Harmonization) as well as methodologies in the literature [6-13].

Materials and methods

- Nicotine - C³ 99%, density 1.009 g/mL, Merck Germany
- Cotinine - 98% Sigma - Aldrich - Germany
- Methanol - Sigma - Aldrich - Germany
- Dichloroethane - Promochim
- Human serum from smokers.

Standards

- Standard of nicotine in methanol: 500 mg / mL
- Standard of cotinine in methanol: 500 mg / mL

Sample preparation

0.1 mL methanolic solution of nicotine + 0.1 mL methanolic solution of cotinine + 4.8 mL serum. The concentration of nicotine and cotinine is 10 mg / mL.

To 1 mL of serum it was added 0.5 mL of 5% ammonium sulphate solution and 1 mL of dichloroethane: methanol (1:1).

Energetic stirring for five minutes at 1000 vibrations / min, it was added 0.5 mL dichloroethane and it was stirred again for five minutes. The mixture was centrifuged at 4000 rotations / min for 10 minutes. The organic phase was separated, evaporated to dryness and it was repeated with 0.5 mL mixture of dichloroethane / methanol (1:1).

Equipment and chromatographic conditions

We used a gas chromatograph 7890 Agilent Technologies Agilent Technologies 7683B autoinjector equipped with mass spectrometer detector and Agilent Technologies 5975 inert MSD;

Analyses were performed on a chromatographic column DB 5 MS (30 m x 0.25 mm, 0.25 µm film thickness) with mobile phase consisting of helium with a flow rate of 1 mL / min; the injector's temperature was 250 ° C, the MSD quadrupole's temperature was 150 ° C. The temperature gradient in the column compartment was initially 100 ° C, followed by a ramp of temperature - 10 ° C / min up to 250 ° C and immediately, a second ramp - 20 ° C / min up to 280 ° C and finally the temperature was kept constant for 3.5 minutes; the analysis lasts 20 minutes and the last approximately 8 minutes are required to remove any volatile

components extracted simultaneously with nicotine and cotinine in serum, as in the conditions described above. The volume of solution injected was 0.5 µL, at a split ratio of 1/5. Detection was performed by mass spectrometry in SIM mode (single ion monitoring) (m / z for nicotine: 84 - basic peak, 133 and 162 - molecular peak; m / z for cotinine: 98 - basic peak, 118 and 176 molecular peak). Interpretation of results: Agilent Technologies ChemStation software.

The validation parameters: specificity, linearity, precision, accuracy and limits of detection were studied.

Results and discussions

Method validation for nicotine and cotinine

The identification of nicotine and cotinine in serum was based on comparison of retention times from the sample's chromatogram with those obtained in the chromatogram of the reference substance.

To identify the separate components, it can be used (for MS detection in SCAN mode) the comparison of the mass spectra for corresponding peaks of the sample, with the mass spectra from the spectral libraries (Wiley, NIST).

Figures 1 and 2 show the mass spectrum of nicotine and cotinine from the Wiley mass spectra library [14].

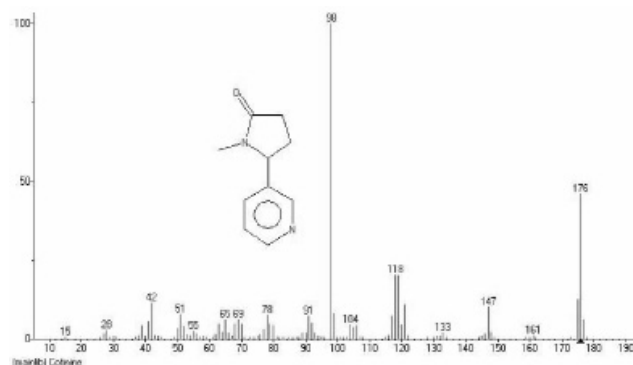


Fig. 1. The mass spectrum of nicotine

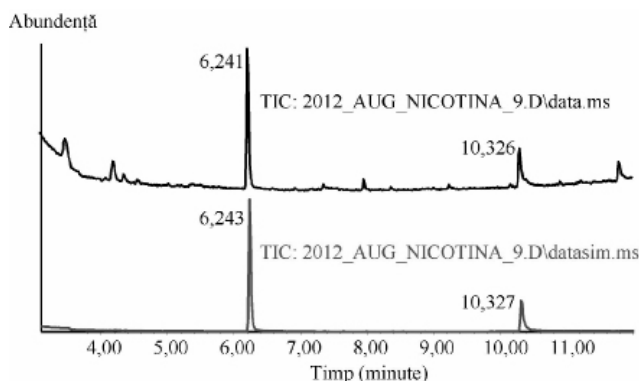


Fig. 2. The mass spectrum of cotinine

Analyzing the two mass spectra it can be noticed that these present main peaks at values m / z 42, 84 (basic peak), 133, 162 (molecular peak) to nicotine and respectively 98 (basic peak), 118, 147 and 176 (molecular peak) to cotinine. These values were confirmed by the literature [13-18].

An important criterion in developing a method of analysis by gas chromatography with capillary column is the judicious choice of the split ratio. The tests were conducted using various split ratios from 1/100 to complete analysis of this volume (SPLITLES). Finally, we chose as the best value of split ratio, a report of 1/5. Figure 3 presents an example of a chromatogram of a serum sample containing nicotine and cotinine. To increase the safety of identification, the chromatogram was performed with detection in both ways (SCAN and SIM).

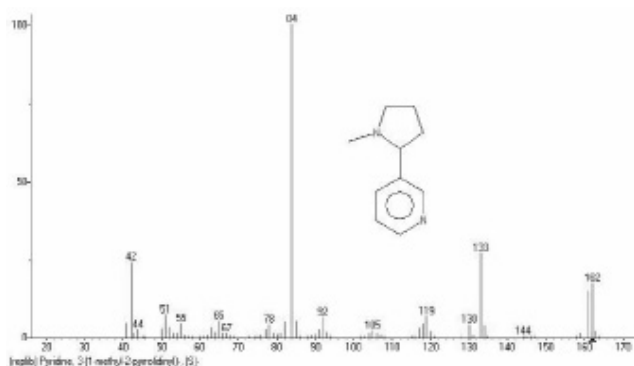


Fig. 3. The chromatogram of a serum sample containing nicotine and cotinine

From this chromatogram we can notice a peak at the retention time of 6.241 minutes and one at 10.326 minutes in SCAN mode; a peak at the retention time of 6.243 minutes and respectively, one at 10.327 minutes, in SIM mode. For these peaks the mass spectra shown in Figure 4 and Figure 5 were recorded.

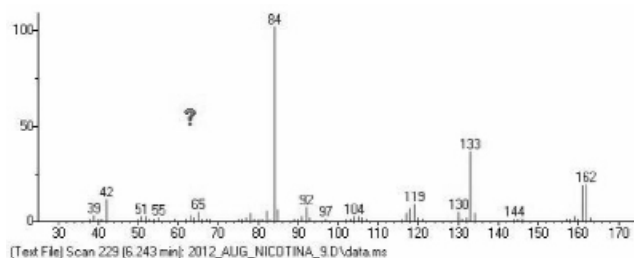


Fig. 4. The mass spectrum of the peak with retention time 6.243

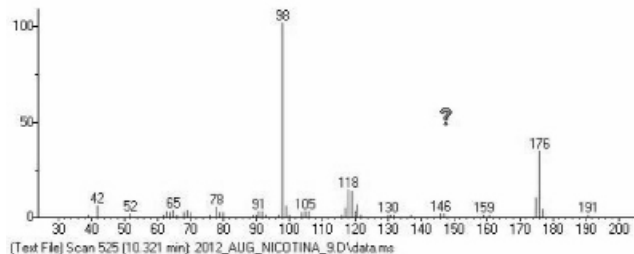


Fig 5. The mass spectrum of the peak with retention time 10.321

A comparison of the presence of the recorded spectral lines as opposed to the mass spectra of nicotine and cotinine was made (Figure 6 and Figure 7).

The identification of nicotine and cotinine was made according to the retention time and mass spectrum in SCAN mode; for the subsequent determinations performed in SIM mode, we took in consideration only the retention time (with a deviation of $\pm 5\%$), that means there were accepted values of the retention time in the range 5.931 to 6.555 minutes for nicotine and 9.805 to 10.837 minutes for cotinine. It must be noted that the retention times experimentally obtained, do not vary by more than 1%.

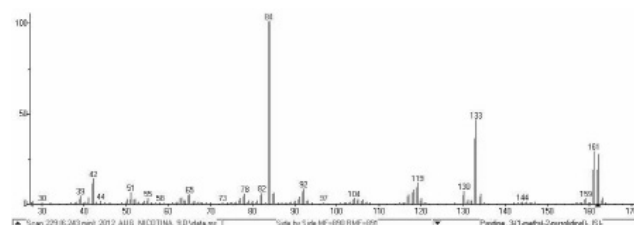


Fig. 6. Comparison of the mass spectrum of the compound from the sample with the retention time of 6.243, with the ones from the database (nicotine - Wiley mass spectral library)

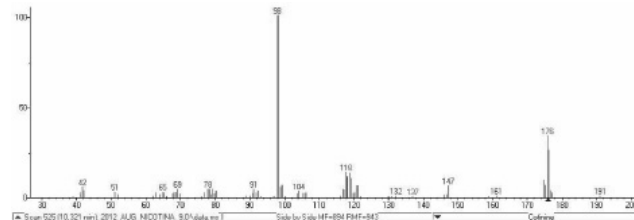


Fig. 7. Comparison of the mass spectrum of the compound from the sample with the retention time of 10.321, with the ones from the database (cotinine - Wiley mass spectral library)

To determine the specificity of the method for the simultaneous determination of nicotine and cotinine in serum, a blank sample was processed in the mentioned conditions. The sample thus prepared was analyzed by GC-MS in the specified operating conditions. From the analysis of the obtained chromatogram it can't be noticed the apparition of any chromatographic peak at the values of the retention times corresponding to the nicotine (6.24 minutes) and cotinine (10.32 minutes) (Figure 8).

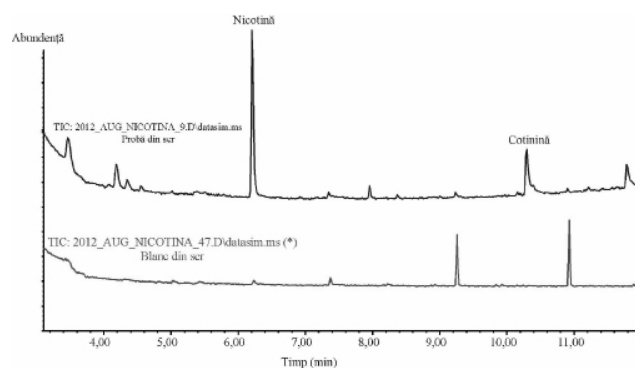


Fig. 8. Chromatograms for a blank sample containing nicotine and cotinine

To determine linearity we studied three sets of standard solutions (nicotine and cotinine) in the range 1-500 ng / L for nicotine and 1-500 ng / L for cotinine.

Following the analyzes, we determined: the coefficient of correlation (r), the coefficient of regression (r²), the intercept with the ordinate, the curve and standard error of the regression curve (Table I).

Table I. Statistical calculation of the regression curve for nicotine and cotinine

	Nicotine	Cotinine
coefficient of correlation (r)	0,99996	0,9999
coefficient of regression (r ²)	0,99992	0,9999
standard error of the regression curve (SE)	2623,723	1294,535
intercept	185788,3	46638,4
curve	2153,6	3821,8

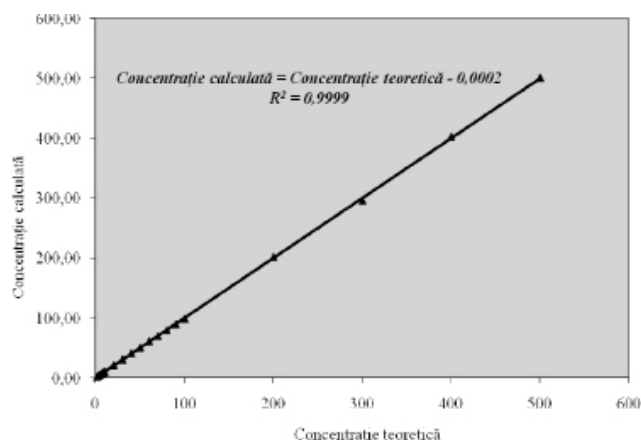


Fig. 9. Calibration curve for nicotine

The calibration curves (Figures 9 and 10) revealed the relation of direct proportionality between the area of the analytical signal and the sample's concentration in the studied range, demonstrating the linearity of the method.

The limits of detection (LD) were calculated:

- Nicotine - 1.12 ng / mL and
- Cotinine - 4.02 ng / mL and, the limits of quantification (LQ):
- Nicotine - 12.18 ng / mL and
- Cotinine - 3.39 ng / mL.

Using the estimation of these limits based on the coefficient of deviation and the regression curve, the working range was determined: 12.18 to 500 ng / mL for nicotine and 3.39 to 500 ng / mL for cotinine.

To demonstrate the method's precision, the repeatability of the analysis was performed for three independent solutions with different concentrations, in the range of 10-50 ng / mL. The relative standard deviation (RDS) was 1.6804% for nicotine, and 1.0351% for cotinine.

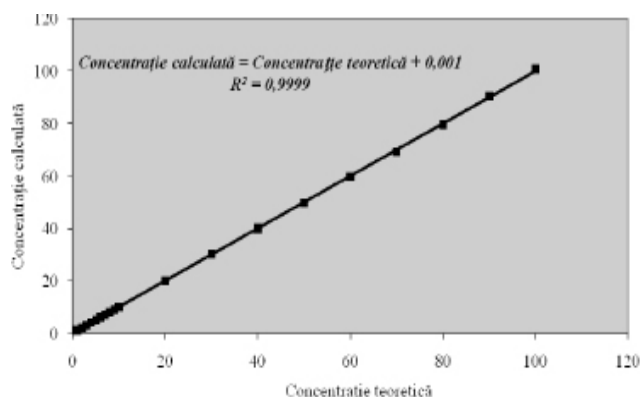


Fig. 10. Calibration curve for cotinine

Table II. Accuracy of the method of determination of nicotine and cotinine by GC-MS

Crt. nr.	Theoretical concentration (ng / mL)	Nicotine			Cotinine		
		Peak area	Calculated concentration (ng / mL)	Recovery %	Peak area	Calculated concentration (ng / mL)	Recovery %
1	10	206875	9.79	97.9	84436	9.89	98.9
2		207664	10.16	101.6	85274	10.11	101.1
3		208107	10.36	103.6	84043	9.79	97.9
4	30	250839	30.21	100.7	162819	30.40	101.3
5		251757	30.63	102.1	161653	30.09	100.3
6		250388	30.00	100.0	161737	30.12	100.4
7	50	293399	49.97	99.9	237447	49.93	99.9
8		293715	50.11	100.2	236341	49.64	99.3
9		293651	50.08	100.2	237637	49.98	100,0
		Statistical data	Average	100.7 %	Statistical data	Average	99.9 %
			Minimum	97.9 %		Minimum	97.9 %
			Maximum	103.6 %		Maximum	101.3 %

To establish the accuracy of the method of determination of nicotine and cotinine, we chose to work with a minimum of 9 determinations covering the specific areas of concentrations. The experimental values are shown in Table II.

The data presented in Table II show that the average retrieval in the study regarding the accuracy of the method of determination of nicotine and cotinine has a value of 100.7% (97.9%-103.6%) for nicotine and 99.97% (97.9%-101.3%) for cotinine, in the range 10-50 ng / mL. The chromatographic methods accept a range of $\pm 10\%$; meaning that the method is accurate.

Conclusions

The method of determination by GC-MS for nicotine and cotinine (after the optimization of the working parameters) was validated according to the standards developed by ICH Q2B. The results obtained indicate that in the concentration range of 1-500 ng / mL, the method is linear, precise and accurate. The limits of detection and quantitation of nicotine and cotinine in the conditions of extraction from serum (internal standard method) were established. The average retrieval was 100.7% for nicotine and 99.9% for cotinine, in the range of concentrations of 10-50 ng / mL.

References

- Hukkanen J., Jacob P. 3rd., Benowitz N.L. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol. Rev.*; 57(1):79-115 (2005).
- Butnaru E., Proca M. Toxicologie vol.II. Editura Timpul. Iași. (2001).
- Riley A., Curvall M. Determination of nicotine and its metabolites in biological fluids: in vivo studies. . In: *Analytical determination of nicotine and related compounds and their methabolites*. Gorrod J.W., Jacob P., editors. Elsevier Science B.V., Amsterdam, Netherlands; 583-644 (1999).
- Dani J.A., De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol. Biochem. Behav.*;70:439-446 (2001).
- * * – ICH Topic Q2B: Validation of Analytical Procedures (CPMP / ICH / 281 / 95) – The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.
- * * – Chromatography and Spectroscopy Supplies, Reference Guide, Agilent Technologies, (2009).
- Robert L., Grob Ph.D., Eugen F., Barry Ph.D. – Modern Practice of Gas Chromatography 4 th Edition, (2004).
- Roman L., Săndulescu R, Bojiță M., Muntean D.L. – Validarea metodelor analitice, Ed. Medicală, București, (2007).
- Oprean R., Rozet E., Dewé W., Boulanger B., Hubert Ph. – Ghid de validare a procedurilor analitice cantitative, Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca, (2007).
- Eugen F., Barry Ph.D., Robert L., Grob Ph.D. – Columns for Gas Chromatography : Performance and Selection, Hardcover, (2007).
- * * – Chromatography and Spectroscopy Supplies, Reference Guide, Agilent Technologies, (2009).
- Robert L., Grob Ph.D., Eugen F., Barry Ph.D. – Modern Practice of Gas Chromatography 4 th Edition, iunie (2004).
- * * – NIST Chemistry WebBook (<http://webbook.nist.gov/chemistry>).
- * * – Wiley Mass Spectral Library, Agilent Chemstation.
- Jin-gu Kim, Ueon-Sang Shin, Ho-Sang Shin - Rapid Monitoring Method of Active and Passive Smoker with Saliva Cotinine by Gas Chromatography-Mass Spectrometry, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 23,10:1496-1498 (2002).
- Karaconji I. B., Skender L., Visnja K. Determination of Nicotine and Cotinine in Urine by Headspace Solid Phase Microextraction Gas Chromatography with Mass Spectrometric Detection. *Acta Chimica Slovenica*; Vol. 54 Issue 1,74 (2007).
- Culea M. Exposure Assessment of Nicotine and Cotinine by GC-MS. *Indoor Air*;14(2):83-6 (2004).
- Shakleya D.M., Huestis M.A. Simultaneous and Sensitive Measurement of Nicotine, Cotinine, *trans*-3'-Hydroxycotinine and Norcotinine in Human Plasma by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry *J Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 1; 877(29): 3537–3542, (2009).

ARTICOLE DE SINTEZĂ

PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI FARMACOTERAPEUTICE ALE VERTIJULUI

Sergiu Parii

Laboratorul Evaluare Preclinică și Clinică a Medicamentelor al Centrului Științific în Domeniul Medicamentului
a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra ORL

Rezumat

Articolul reprezintă sinteza datelor clinice, diagnostice, farmacoterapeutice și profilactice a vertijului de etiologie diferită. Determinarea cauzei vertijului este dificilă dar și foarte importantă deoarece de ea depinde tactica de tratament la astfel de pacienți. Tratamentul farmacoterapeutic urmărește în principal eliminarea simptomelor.

Abstract

Clinical and pharmacotherapeutic peculiarities of vertigo

This article is the synthesis of clinical data, diagnostic, prophylaxis and pharmacotherapy of Vertigo of various etiologies. Determination the cause of vertigo is difficult, but very important because it depends on the tactics of treatment in such patients. Pharmacotherapeutic treatment of vertigo its main purpose elimination of the symptoms.

Pacienții descriu vertijul ca o senzație în care simt că se învârt sau că mediul înconjurător se învârt în jurul lor. Se poate asocia cu grețuri, vomă, transpirații, paloare, acufene. Deci vertijul reprezintă o senzație falsă de mișcare. Dintre cele patru tipuri de amețeală – vertij, confuzia, presincopa și dezechilibrul – vertijul este tipul cel mai frecvent pentru care pacienții solicită asistență medicală. Aproape jumătate din bolnavii care se adresează medicului pentru amețeală o fac pentru vertij. Vertijul se clasifică în trei categorii: *vertij periferic*, datorat unor tulburări la nivelul sistemului nervos periferic (urechea internă, nervul vestibulo-cochlear); *vertij central*, produs de tulburări la nivelul sistemului nervos central (parte a sistemului nervos ce include creierul și măduva spinării); *vertij de alte cauze*, tulburări ce includ alte sisteme al organismului, medicamente, cauze psihologice etc (1,2). În peste 20 % cazuri factorul etiologic reprezintă combinații ale categoriilor enumerate (2).

Vertijul periferic

Afecțiunile sistemului nervos periferic produc majoritatea cazurilor de vertij. Cele mai frecvente dintre acestea sunt *vertijul paroxistic pozițional benign (VPPB)*, *nevrita acută vestibulară (NAV)* și *boala Meniere*. Aceste trei maladii produc între 35 și 55% din toate cazurile de amețeală și 93% din cele de vertij periferic (1,2).

Vertijul paroxistic pozițional benign (VPPB) este o afecțiune ce determină vertij, amețeală și alte simptome datorită acumulării reziduurilor la nivelul labirintului membranos al urechii interne. Aceste reziduuri, denumite otoconii sunt formate din mici cristale de carbonat de calciu. Odată cu mișcările capului, otoconiile își modifică poziția și transmit semnale false către creier. Circa 20 % din toate cazurile de amețeală se datorează VPPB. Cea mai frecventă cauză a VPPB la persoanele sub 50 ani sunt traumatismele crano-cerebrale. Aproape 50% din cazurile de amețeală la pacienții în vârstă sunt legate de VPPB. Practic în jumătate din toate cazurile sunt idiopatice, adică nu au o cauză identificată. VPPB este de asemenea asociat cu migrena. Diagnosticul VPPB include teste ce explorează nistagmusul caracteristic (mișcări sacadate ale globilor oculari), cum ar fi testul *Dix-Hallpike* și videonistagmografia (VN).

Mișcările de re poziționare a otoconiilor, incluzând *manevrele terapeutice neinvazive Epley* și *Semont*, sunt foarte

eficiente în tratamentul VPPB. Scopul acestor manevre este de a scoate otoconiile detașate dintr-unul din canalele semicirculare. Tratamentul poate cuprinde exerciții personalizate de terapie fizică vestibulară menite să “reantreneze creierul”. Exercițiile de acomodare *Brandt-Daroff* pot fi efectuate la domiciliu. Chirurgia de obstrucție canaliculară servește o opțiune alternativă (3,4).

Boala Meniere este o afecțiune vestibulară ce produce un set de simptome recurente în urma a dilatării sacului endolimfatic ce controlează filtrarea și excreția endolimfei din urechea internă. Factorii cauzali: tulburări circulatorii, infecții virale, alergii, o posibilă reacție autoimună, migrena și chiar factorul genetic. Episoadele durează de la 15-20 min până la 24 ore, apar de mai multe ori pe săptămână sau distanțate la intervale de săptămâni, luni și chiar ani. Simptomele pot să dispară fără să mai apară vreodată sau pot deveni atât de severe încât să fie invalidante. În timpul unui episod acut, în stadiile inițiale, principalele simptome sunt vertijul spontan și violent, pierderea fluctuantă a auzului, senzația de tensiune în urechi, tinnitus. Perioada dintre două episoade poate fi la unele persoane complet asimptomatică, în timp ce altele prezintă unele simptome. Tratamentul conservator de lungă durată (menit să scadă severitatea și frecvența atacurilor) include o dietă redusă în sodiu și folosirea diureticelor. Scopul acestui tratament este de a reduce presiunea din urechea internă. Mulți cli-

nicieni evaluează eficiența potențială a utilizării betahistinei (Betaserc, Vestibo, Microser) ca suprimant vestibular în boala Meniere. Medicamentele folosite în timpul unui atac pentru a reduce vertijul, greața și vărsăturile include diazepam (Valium), promethazina (Phnorgan), dimenhidrinat (Formula originală dramamină) și hidrociorura de meclizină (Antivert). Terapia de reabilitare vestibulară este uneori folosită pentru a contracara pierderea de echilibru ce poate afecta unii oameni între atacuri. Scopul ei este de a reantrena creierul să proceseze informațiile referitoare la echilibru. O altă terapie conservatoare nou-introdusă folosește dispozitive electronice ce emit o serie de pulsații aeriene de joasă frecvență cu rolul de a disloca fluidele din urechea internă. Pacienților care nu răspund la măsurile conservatoare, se poate recomanda o labirintectomie chimică, ce distruge țesutul vestibular prin injectarea la nivelul urechii a unui *antibiotic aminoglicozidic* (gentamicină). Un tratament mai agresiv îl reprezintă chirurgia pentru a scădea presiunea din urechea internă (deși mai puțin folosită acum decât în trecut) sau de a distruge urechea internă sau nervul vestibular, astfel încât impulsurile legate de echilibru nu se mai transmit către creier (3,4,5).

Labirintita este o inflamație acută sau cronică a canalelor semicirculare datorată unei infecții bacteriene sau virale. Simptomele labirintitei sunt aceleași cu ale NAV, cu excepția faptului că labirintita produce și tinnitus împreună cu deficiența auditivă și vertij. **Fistula perilimfatică** este o ruptură a membranei dintre urechea medie și cea internă. Endolimfa din organele vestibulare se scurge prin această fisură microscopică, producând vertij și hipoacuzie. Această afecțiune apare cel mai frecvent ca urmare a unei traume, cum ar fi o lovitură directă la cap, barotrauma (leziune produsă de schimbări bruște în presiunea aerului), zgomete puternice sau eforturi excesive (ridicarea greutăților, etc). Strănutul, orientarea urechii în jos pot produce vertij la pacienții cu fistule endolimfatică. **Colesteatomul** reprezintă o creștere benignă cistică, umplută cu cheratină (proteină ce se formează în stratul extern al pielii). De obicei se dezvoltă în urechea medie și mastoidă (parte a craniului din spatele urechii). **Herpesul zoster auricular** (sindromul Ramseiz-Hunt) este produs de reactivarea virusului varicelo-zosterian (VVZ), care produce și varicela. După vindecarea infecției virusul rămâne cantonat la nivelul unui nerv cranian sau spinal. Mai târziu în decursul vieții virusul se poate reactiva, producând herpes zoster, o erupție cutanată dureroasă de vezicule pline de lichid. Herpesul zoster auricular infectează nervul facial și veziculele apar la nivelul urechii externe. **Otoscleroza** este produsă de o creștere anormală la nivelul osicioarelor din urechea medie, mai precis la nivelul scăriței. Se produce o reducere a mobilității lanțului osicular (ciocan, nicovală și scăriță) ce transmit sunetele de la timpan la cohlee (organul din urechea internă ce transformă energia mecanică a sunetului în impulsuri nervoase) (3,4,6).

Vertijul de cauză central. Afecțiunile sistemului nervos central au cauze mai puțin frecvente de vertij. Acestea includ ischemia cerebrovasculară (flux sangvin insuficient spre o anumită parte a creierului), tumori, migrene și scleroza multiplă (SM). Pacienții cu **boli cerebrovasculare** au blocaje complete sau parțiale ale arterelor ce alimentează creierul cu sânge. Aceasta poate duce la scăderi temporare ale fluxului sangvin (atac ischemic tranzitoriu - ATI) sau o pierdere permanentă (numită și atac vascular cerebral sau AVC). AVC pot fi însoțite de sângerare în parenchimul cerebral (AVC hemoragic). Bolile cerebrovasculare ce afectează arterele vertebrale și bazilare sunt cea mai frecventă cauză de vertij central. Aceste artere furnizează sânge unor arii din partea posterioară a creierului care controlează echilibrul și coordonarea. Scăderea fluxului sangvin prin aceste artere se numește insuficiență vertebro-bazilară (IVB). Pacienții cu IVB se plâng de dureri de cap, slăbiciune, acufene și dificultăți în mers (ataxie). IVB și alte cauze de ischemie cerebrală sau AVC reprezintă 10-15 % din cauzele de amețeală. **Tumorile** reprezintă cauze rare de vertij. Neo-formațiunile cu probabilitate de a produce vertij apar în unghiul cerebelo-pontin, aflat între cerebel și puntea Varoli în fosa cerebrală posterioară a craniului. Cel mai comun tip al acestor tumori este neurinomul de acustic care poate produce vertij, tinnitus și/sau hipoacuzie unilaterală. Alte tumori includ gliome și meduloblastoame (tumori cerebrale maligne) și neurofibromatoza (o tulburare genetică ce determină apariția de tumori de-a lungul nervului acustico-vestibular bilateral). **Migrena** este o tulburare ce produce dureri de cap episodice, unilaterale, pulsatile. Uneori persoanele cu migrenă pot avea grețuri, vărsături, fotofobie (accentuarea simptomelor la lumină) și fonofobie (accentuarea simptomelor la zgomote puternice). La pacienții cu migrene clasice, un set de simptome cunoscut ca aură apare înainte de debutul durerii. Aura variază la nivel individual, dar mulți pacienți descriu lumini sclipitoare. În jur la 21-35 % din pacienții cu migrenă acuză vertij. **Scleroza multiplă** (SM) este o boală produsă de demielinizarea substanței albe de la nivelul sistemului nervos central. Mielina reprezintă o substanță a țesutului nervos necesară neuronilor să transmită impulsurile nervoase rapid. În SM propriul sistem imun atacă și distruge mielina, ceea ce afectează conducerea impulsurilor nervoase. Vertijul este unul din multele simptome pe care SM le poate declanșa (2,3,4).

Alte cauze de vertij produc 2-10% din toate cauzele de amețeală (1). O serie de **medicamente** pot genera amețeală. Unele, denumite ototoxice, cum ar fi aminoglicozidele, produc vertij prin distrugerea organelor vestibulare localizate la nivelul urechii interne și sunt responsabile de simțul echilibrului. Altele preparate care pot produce diferite tipuri de amețeală sunt: alcoolul, anticonvulsivantele (fenitoina), antidepresivele, antihipertensivele, barbituricele, cocaina, diureticele (furosemidul), nitroglicerina, chinina, salicilații, sedativele/hipnoticele.

Cauzele psihologice de vertij includ tulburări afective cum ar fi depresia, tulburări anxioase, tulburări somatice, de personalitate sau abuz de alcool. Pacienții cu depresie pot fi triști, nu se pot bucura de anumite activități, se concentrează greu, se motivează cu dificultate, acuză insomnie, inapetență. Bolnavii cu anxietate suferă de griji sau stres în mod constant, tulburări de somn și atacuri de panică printre alte simptome. Pacienții ce asociază amețeală cu atacuri de panică, o descriu de obicei sub formă de vertij. În jur la 4-17 % din toate cazurile de amețeală se datorează unor cauze psihologice și până la 25% din pacienți au o componentă psihologică. **Bolile cardiovasculare** cum ar fi ateroscleroza (blocarea arterelor), insuficiența cardiacă congestivă, aritmiile (ritmuri anormale ale inimii) pot produce vertij prin scăderea fluxului de sânge spre creier. Totuși aceste condiții sunt asociate cu un vast tip de amețeală, denumit presincopă. **Cauze rare** de vertij și amețeală includ abuzul de droguri, anomalii metabolice, encefalopatie hepatică (tulburări cerebrale și psihiatrice la pacienții cu boli hepatice), tulburări electrolitice, infecții sistemice sau ale tractului respirator, hipertensiune, traume, anemie, boală Alzheimer, boală Parkinson, convulsii, tulburări endocrine.

Apeductul vestibular lărgit Apeductul vestibular (câte unul de fiecare parte a capului) este un canal osos îngust ce se întinde de la nivelul vestibulului (compartimentul mijlociu al urechii interne) spre creier. Adăpostește ductul și sacul endolimfatic împreună cu vena și artera omonimă. Apeductul vestibular mai mare de 1,5 mm se consideră a fi patologic. Un duct sau sac endolimfatic lărgit însoțesc de obicei această afecțiune. Conținutul lichidian al acestei structuri ajută la reglarea concentrației ionilor din urechea internă, element important în inițierea transmiterii impulsurilor legate de sunet și echilibru de la nivelul urechii către creier. **Cauze:** Largirea apeductului vestibular apare cu precădere în anumite familii și este mai frecvent la femei decât la bărbați. Factori genetici și factori de mediu încă necunoscuți conduc spre această afecțiune. Apeductul vestibular lărgit poate fi un simptom al sindromului Pendred (o tulburare genetică ce duce la pierderea auzului), malformației Mondini (când cohleea are doar o spira sau o spira și jumătate în locul celor 2 ½ normale) sau al sindromului branhio-otorenal (afecțiune genetică ce afectează urechile și rinichii). **Simptome:** Deficitul auditiv este în general neurosenzorial, implicând cohleea și nervul auditiv. Apeductul vestibular lărgit cauzează probleme de echilibru, deși simptomele vestibulare pot fi dificil de descris de către un copil și de aceea nu sunt întotdeauna menționate. Simptomele descrise în literatura de specialitate includ vertijul rotatoriu episodic, o ușoară nesiguranță, dificultatea în a urmări obiecte ce se rotesc și scăderea acuității vizuale printre altele. Pentru un copil mic este caracteristic mersul în cerc și apucatul capului. **Tratament:** Persoanele cu apeduct vestibular lărgit sunt sfătuite să evite loviturile la cap sau sporturile de contact.

Reeducarea vestibulară, protezele auditive s-au implantele cohleare pot fi utile (1,3).

Sindromul de dehiscență a canalului superior Sindromul de dehiscență a canalului superior (SDCS) apare ca urmare a unei deschideri (dehiscențe) în osul ce acoperă cel mai înalt canal semicircular de la nivelul urechii interne. Prin această dehiscență lichidul din canalul membranos superior (localizat în cavitatea tubulară a canalului osos) poate fi stimulat de sunete sau alți stimuli de presiune. În mod normal există două puncte de complianță (adaptare la presiune) la nivelul urechii interne: fereastra ovală prin care energia sonoră este transmisă în urechea internă cu ajutorul lanțului osicular de oscioare și fereastra rotundă prin care energia din urechea internă este disipată după ce a traversat cohleea. SDCS crează o a treia fereastră mobilă în urechea internă. Simptomele SDCS apar ca urmare a consecințelor fiziopatologice ale unei a treia ferestre. Vertijul și oscilopsia (aparenta mișcare a obiectelor care sunt staționare) determinate de sunete puternice ori manevre ce modifică presiunea în urechea internă sau regiunea intracraniană (cum ar fi tușitul, strănutul ori scremutul). Persoanele cu SDCS pot simți un dezechilibru constant și pot percepe obiectele ca mișcându-se concordant cu pulsul lor (oscilopsie pulsatilă). Manifestările auditive al SDCS includ autofonia (rezonanța crescută a propriei voci), hipersensibilitatea la sunete transmise osos și o aparentă scădere a sensibilității la sunetele transmise aerian decelată la teste audiometrice (1,7). **Diagnosticul de SDCS** se bazează pe simptomele caracteristice, semne specifice la examenul clinic, imagistică CT și rezultatele testelor de potențiale vestibulare miogenice evocate (VEMP).

Diagnosticul

Determinarea cauzei vertijului poate fi foarte dificilă. Nu numai că sunt cauze multiple de vertij, dar simptomele amețelii în sine pot fi greu de descris. De asemenea, anumite forme de amețeală se pot suprapune sau coexista. Cauzele multiple de vertij sunt similare, în special la pacienții vârstnici. Unele teste diagnostice pot să nu fie utile la pacienții în etate, la care amețeala și vertijul sunt comune. Chiar dacă ei se adresează unui specialist, 10-25 % din acești pacienți nu au un diagnostic definitiv la sfârșitul examenului clinic. Metodele de baza pentru diagnosticul vertijului sunt următoarele (1, 6): istoricul cazului, consult ORL, bilanț audiologic (audiometria tonală, timpanometrie, reflex stapedian), bilanț vestibular (videonistagmografie- nistagmus spontan, de provocare, reflexul vestibulospinal, testul pentru fistulă perilimfatică, proba calorică), teste funcționale ale coloanei cervicale, tensiunea arterială, analiza generală a sângelui, glicemia, electrocardiografia.

Factorii cauzali ce produc vertij, cum am menționat anterior, pot fi grupați în periferice vestibulare (cu originea în sistemul nervos periferic), central vestibulare (cu originea în sistemul nervos central) și alte cauze. Principa-

la sarcină inițială este de a determina în care categorie de vertij se integrează, ținând cont de faptul că vertijul poate fi produs de mai multe afecțiuni (8).

Calitatea simptomelor. Iluziile rotatorii (o senzație de rotație) sunt de obicei asociate cu vertijul periferic, în special când sunt soldate cu greață și/sau vărsături. La pacienții care își descriu amețeala ca dezechilibru, cei cu vertij periferic au simptome moderate și pot să meargă, în timp ce aceia cu vertij central au simptome mult mai severe și practic nu se pot deplasa desinestător (2,4).

Apariția și durata simptomelor. În general, cu cât simptomele durează mai mult, cu atât mai probabil vertijul este de cauză centrală. Vertijul periferic are un debut mai violent decât cel de cauză centrală, cu excepția unui AVC sau AIT. O schemă folosită pentru a diferenția între VPPB, nevrita acută vestibulară (NAV), labirintită sau boală Meniere bazată pe prezența sau absența hipoacuziei și pe caracteristica episodică sau persistentă a vertijului a stabilit un diagnostic corect în 60% din cazuri. Conform acestei scheme, pacienții cu vertij episodic fără hipoacuzie au fost diagnosticați cu VPPB; vertij episodic și hipoacuzie - boală Meniere; vertij persistent fără hipoacuzie - nevrită vestibulară; vertij persistent cu hipoacuzie - labirintită (1,3).

Simptome asociate. Greața și voma. În NAV, episoadele severe de boală Meniere și VPPB pacienții pot prezenta grețuri și vărsături. Aceste simptome sunt de obicei mai severe decât la vertijul central. **Cefaleea.** Vertijul asociat cu ea sugerează migrenă sau o tumoră în unghiul ponto-cerebelos, cum ar fi un neurinom de acustic. **Durerile în ureche (otalgie).** Vertijul cu dureri auriculare sugerează o afecțiune a urechii medii, cum ar fi o infecție (otita medie) sau herpesul zoster auricular (sindrom Ramsay-Hunt). Cauze mai puțin frecvente de vertij asociat cuotalgie includ neurinomul de acustic, infecția s-au tumoră ce invadează osul temporal, s-au afecțiuni ce produc iritația meningelui (membrana ce acoperă creierul) cum ar fi meningita. **Hipoacuzia.** Majoritatea cauzelor de vertij ce produc hipoacuzie sunt periferice. Există un anumit mod de apariție a hipoacuziei în boala Meniere. În stadiile incipiente, hipoacuzia afectează frecvențele mici și fluctuează; mai apoi hipoacuzia se agravează progresiv și afectează și frecvențele înalte. Fistulele perilimfactice, colesteatoamele și otoscleroza pot provoca hipoacuzie progresivă de tip transmisie. Herpesul zoster auricular poate produce hipoacuzie acută (pe parcursul a câteva zile). Cauzele de vertij central asociat cu hipoacuzia include: 1) neurinomul de acustic, ce produce o hipoacuzie neurosenzorială progresivă, unilaterală 2) AVC sau AIT cu afectarea arterei cerebeloase anterioare, ce poate provoca surditate bruscat instalată. **Tinnitus-ul (acufene, zgomote auriculare).** Afecțiunile ce produc vertij și tinnitus includ labirintita acută, neurinomul de acustic și boala Meniere. **Alte simptome neurologice.** Aceste simptome includ slăbiciunea, disartria (vorbire dificilă), tulburări de vedere, parestezii (senzații

tactile anormale, cum ar fi de "înețături"), nivel alterat al conștiinței, mers anormal, schimbări în funcțiile motorii și senzoriale sugerează vertij central (1,6,7).

Tratamentul

Tratamentul vertijului depinde de factorul declanșator. Unele tratamente sunt directe. De exemplu, vertijul produs de anumite medicamente se tratează prin întreruperea administrării respectivelor medicamente. Terapia etiologică este posibilă în cazul unui număr redus de afecțiuni: labirintita bacteriană, ictus cerebral, epilepsia temporală, migrena bazilară. Pacienții cu tumori sunt îndreptați spre chirurghi și alți specialiști, cum ar fi radio-sau chimioterapeuții.

Recomandări asupra dietei Se consideră că la boala Meniere, hidrops endolimfatic secundar sau amețeală asociată migrenei, anumite modificări în dietă sunt utile în tratamentul afecțiunii de care suferă. Evitarea anumitor substanțe în afara dietei, cum ar fi nicotina sau anumite medicamente pot să reducă simptomele. Structurile auditive și vestibulare pline cu lichid din urechea internă funcționează în mod normal independent de lichidele din corp. Fluidul ce acoperă celulele senzoriale din urechea internă (cunoscut ca endolimfă) se menține un volum constant și conține concentrații specifice și stabile de sodiu, potasiu, clor și alți electroliți. Datorită leziunilor, volumul și compoziția endolimfei pot să fluctueze odată cu modificările lichidiene sau sangvine din organism. Această fluctuație se crede că produce simptomele hidropsului endolimfatic. **Dietele** pentru menținerea echilibrului lichidian implică modificări în aportul anumitor substanțe (și reducerea fluctuațiilor acestui aport), precum și reducerea sau eliminarea altor substanțe ce pot afecta în mod negativ urechea internă (conținut ridicat de sare sau zahăr, evitarea mâncărurilor și a băuturilor ce conțin cofeină, limitarea sau eliminarea consumului de alcool, evitarea alimentelor ce declanșează migrena, incluzând alimente ce conțin aminoacidul tiamina- vinul roșu, ficatul de pui, cărnurile afumate, iaurtul, ciocolata, bananele, citricele, smochinele, nucile și brânzeturile naturate). **Unele substanțe** în afara dietei pot accentua simptomele afecțiunilor vestibulare. Aspirina accentuează tinnitus-ul, antiinflamatoarele nesteroidiene, cum ar fi ibuprofenul, pot interfera prin retenție lichidiană sau dezechilibre hidroelectrolitice. Nicotina (cea din tutun sau din unele produse antifumat) poate favoriza simptomele, deoarece scade fluxul sangvin către urechea internă prin vasoconstricție; produce de asemenea și creșteri de scurtă durată ale tensiunii arteriale.

Farmacoterapia. La pacienții suspecți de vertij de origine centrală poate fi necesară internarea în staționar (3). Tratamentul urmărește în principal scopul de eliminare a simptomelor. Terapia farmacologică joacă un rol important și permite pacientului să-și reia viața normală. Preparatele medicamentoase disponibile sunt cele de tip vascular, anti epileptic, antiemetic (previn vărsături-

le și greață) etc. Medicamentele care afectează sistemul vestibular sunt utilizate atât curativ, cât și profilactic (9). Deseori se indică preparate antivomitiv precum prochlorperazina, meclizina (Antivert). Deoarece sistemul histaminergic joacă rol important în funcționarea structurilor vestibulare se mai recomandă de asemenea preparate antihistaminice și tranchilizante. Betahistina se administrează timp îndelungat pentru compensarea periferică și centrală (10). Preparatul recomandat în tratamentul medicamentos al vertijului sunt reprezentate în tabelul nr.1 (11). În cazurile de urgență, când este indicată sedarea sunt de preferință diazepamul, diprazina, în vomă și greață – metoclopramidul sau fenotiazinele în combinație cu alte preparate. Dacă efectul sedativ nu este dorit se recomandă scopolamina sau dimenhidratul (1, 4). În cazurile accesului îndelungat de vertij se efectuează terapia de deshidratare (eufilină 2,4%-10,0 ml i/v., mannitol 15%, 200ml i/v), diazepam 1,0ml i/v (11).

Gresită este utilizarea îndelungată a preparatelor cu efect de inhibiție a compensării vestibulare. Importanța deosebită reprezintă *gimnastica vestibulară*, în urma căreia se obține controlarea mișcărilor cu ajutorul organului vizual (2, 12).

În formele de vertij unde urechea internă a suferit leziuni, fără ca funcția acesteia să fie deteriorată, utilă este *fizioterapia* în unități specializate. Fizioterapia funcționează

prin antrenarea creierului pentru a compensa funcția urechii interne. De asemenea *tratamentul chirurgical* poate fi o soluție pentru anumite forme de verti (tumori, boala Meniere, fistula perilimfatică, labirintita etc) (13).

Profilaxie. Următoarele tehnici de auto-ajutor pot ameliora sau preveni simptomele de vertij: dormitul cu capul ușor ridicat pe 2 sau mai multe perne; dimineața, se recomandă ca pacientul să se ridice ușor din pat și să stea la marginea patului câteva minute înainte de a se ridica în picioare; evitarea aplecării pentru a ridica lucruri; evitarea întinderii gâtului (spre exemplu, pentru a lua un obiect aflat pe un raft mai sus); mișcări delicate și ușoare când pacientul se află pe scaunul dentistului, la frizer ori în timpul unor activități în care capul este la orizontală sau gâtul este în extensie.

Concluzii: 1. Dintre cele patru tipuri de amețeală (vertij, confuzia, presincoza și dezechilibrul) - vertijul este cel mai frecvent pentru care pacienții solicită asistență medicală. 2. Vertijul poate fi periferic, central și de alte cauze. 3. Diagnosticul etiologic al formei de vertij este complex și multidisciplinar 4. Terapia farmacologică joacă un rol important în eliminarea semnelor și permite pacientului să-și reia viața normală. Medicamentele disponibile sunt cele de tip vascular, antiepileptic, antihistaminic, antiemetic și altele grupuri farmacologice.

Tabelul 1. Preparate medicamentoase recomandate în tratamentul vertijului

Preparatul	Doza unică, mg	Modul de administrare	Numarul de administrari/zi	Contraindicații
Blocatori H-histaminici Betahistina (Betaserc, Vestibo, Microser)	16-24	Intern (p.o.)	2-3	Sarcină, feocromocitoma, boala ulcerosoasă în acutizare
Anticolinergice Scopolamina	0,25-0,5	p.o, s.c	3-4	Astm bronșic, demenția, glaucoma, adenoma prostatei
Antihistaminice Dimedrol Dimenhidrinat (Dedalon) Diprazina (Pipolfen) Meclizina Cinnarizina	50, 10, 100 50 25-50 25-50 25	p.o, i.m, per rectum p.o. p.o, i.m p.o. p.o.	2-3 3-4 2-3 1-3 3-4	Astm bronșic, glaucoma, cu precauție adenoma prostatei boala Parkinson, sarcină
Benzodiazepine Diazepam Lorazepam (Merlit) Clonazepam (Antelepsin)	5-10 0,5-1,0 0,5-1,0	p.o, i.m, i.v p.o. p.o.	3 2 2	Sarcină, predispunere la boala medicamentoasă
Neuroleptice Aminazina Meterazina Tietilperazina (Torecan) Droperidol	25 5-10 6,5-1,3 2,5-10	p.o, i.m, p.o. p.o, i.m, i.m, i.v.	2-3 3-4 2-4 2-3	Maladii hepatice, boala Parkinson
Antiemetice Metoclopramida (Cerucal) Domperidon (Motilium)	5-10 10	p.o., i.m, i.v. p.o.	3-4 3-4	Obstrucție intestinală, boli hepatice și renale

Bibliografie:

1. **A.Tudor, D.Masariu.** Vertijul-cauze, diagnostic, tratament. www.vestibular.ro, România, 2011.
 2. **Г.Кингма.** Головокружение. Монография. Москва, 2008, 65 стр.
 3. **Бабияк В.И., Гофман В.Р., Накатис Я.А.** Нейрооториноларингология. Монография. Санкт-Петербург, 2002, 717 стр.
 4. **L. Ungureanu, L. Rădulescu, C.Tomescu, S.Coзма.** Sindromul vestibular periferic-aspecte patogenice intricate. În: Rezumatele XXXII Congres Național ORL din Romania. Iași, România, 2010, p.113.
 5. **M.Georgescu.** Reeducarea vestibulară la pacienții cu vertij. În: Rezumatele XXXII Congres Național ORL din Romania. Iași, România, 2010, p.114.
 6. **T.Brandt.** Vertigo. Its multisensory syndromes. London: Springer Verlag, 1999. 45-57.
 7. **A.Shumwaz-Cook** et al. Rehabilitation of balance disorders in the patient with vestibular pathology. London: Arnold Publishers, 1996, 38-51.
 8. **Морозов С.В., Зайцева О.В.** Комплексное вестибулологическое исследование больного с ЛОР-патологией. Практические рекомендации. Москва, 2006, 19 стр.
 9. **Matcovschi C., Procopișin V., Parii B.** Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2006, 1424 p.
 10. **Matcovschi C., Safta V.** Ghid farmacoterapeutic: medicamente omologate în Republica Moldova. Chișinău, 2010, 1296 p.
 11. **Штульман Д.Р., Левин О.С.** Справочник практикующего врача по неврологии. Монография. Москва, 2008. 457 стр.
 12. **Murai K., Tyler R.S., Harker LA, Stouffer JL.** Review of pharmacologic treatment of tinnitus and vertigo. Am Journ Otol N13; 2003 P.454-464.
 13. **Замерград М.В.** Вестибулярное головокружение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, №1, с 14-18, 2009.
-

PERSPECTIVELE NANOTEHNOLOGIEI ÎN DEZVOLTAREA MEDICINII ȘI FARMACIEI

Alina Ungureanu, Liliana Rusnac, Sergiu Parii, Vladimir Valica

Centrul Științific în Domeniul Medicamentului al USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Nanotehnologia, respectiv construcția și aplicațiile la nivel celular și molecular a unor sisteme sau dispozitive, este un domeniu interdisciplinar care a cunoscut în ultimii ani o dezvoltare extraordinară. În acest sens, nanomedicina este, fără îndoială, una din aplicațiile de mare valoare ale nanotehnologiei. Nanotehnologia farmaceutică urmărește obținerea unor medicamente cât mai eficiente, cu efecte adverse minime și care să beneficieze de o complianță cât mai bună. În prezent, nanomedicina este considerată nu numai o posibilă și promițătoare cale spre o diagnosticare de certitudine, precoce și un tratament eficient, dar și o cale probabilă de prevenire a multor boli.

Cuvinte cheie: nanotehnologie, nanomedicină, medicamente, nanodispozitive.

Abstract

The prospects of nanotechnology in the development of medicine and pharmacy

Nanotechnology, construction and applications at cellular and molecular level of systems or devices, is an interdisciplinary field that has witnessed a great development in recent years. In this sense, nanomedicine is without a doubt, one of the major applications of nanotechnology. Pharmaceutical nanotechnology aims at obtaining effective medications, with minimal side effects and of the best possible compliance. Currently, nanomedicine is considered as a possible and promising path to certain and early diagnosis of and effective treatment, as well as a way to prevent many diseases.

Key words: nanotechnology, nanomedicine, drugs, nanodevices.

”Știința modernă și tehnologia au puterea de
a modela lumea în care trăim, în bine sau în rău”

Frank Wilczek, laureat al premiului Nobel pentru Fizică în 2004.

Astăzi produsele nanotehnologice tot mai insistent își găsesc nișa pe piețele internaționale în diverse domenii: cosmetică, medicină, farmacie, industria auto, transportul aerian, industria textilă etc. Spre exemplu, îmbrăcămintea cu capacitate de autocurățire nu mai este un mister, caracteristica respectivă datorându-se încorporării în fibrele țesutului a unor particule minuscule de dioxid de titan cu proprietăți fotocatalitice și crema, ce ne protejează de radiația ultravioletă a spectrului solar, are încorporat în ea aceleași nanoparticule de dioxid de titan. Conform unor estimări, piața pentru produsele obținute prin nanotehnologii va atinge în doar 3-4 ani un trilion de euro. E una din realizările esențiale pe piața mondială a produselor high-tech [11].

Nanotehnologiile sunt tehnologii care operează cu dimensiuni foarte mici, de ordinul nanometrilor (1 nm = 0 miliardime dintr-un metru). Mai clar, 1 nm are lungimea unui lanț de la 5 până la 10 atomi, iar un fir de păr are diametrul de aproximativ 80 000 nm. Structurile nanometrice nu numai că sunt foarte mici, ajungându-se chiar până la scara atomică în proiectarea lor, dar ele posedă unele proprietăți total deosebite și neașteptate, în comparație cu trăsăturile aceleiași substanțe luate la nivel macroscopic [6].

Atunci când oamenii de știință pot să ordoneze și să structureze după voie materia la nivel molecular apar proprietăți uimitoare. Un exemplu excelent este nanotubul de

carbon. Carbonul există în stare naturală sub formă de grafit - material delicat și negru folosit adesea ca mină pentru creioane și sub formă de diamant. Singura diferență între cele două stări este dispunerea atomilor de carbon. Atunci când cercetătorii aranjează aceiași atomi de carbon în forma tiparului de fagure și îl rulează în tuburi minuscule de numai zece atomi, nanotuburile rezultate capătă trăsături extraordinare:

- au de 100 de ori mai mare rezistența la întindere decât a oțelului, dar numai o șesime din greutate
- sunt de 40 de ori mai puternice decât fibrele de grafit
- au o conductibilitate mai mare decât cea a cuprului
- pot fi atât conductori cât și semiconductori, în funcție de dispunerea atomilor
- sunt excelenți conductori termici.

Există două direcții în nanotehnologie. Una care încearcă să transforme marele în mic, apelând la miniaturizarea extremă. Pe această cale s-ar putea ajunge la nanoroboti, acele nanomașinării, capabile să manipuleze obiecte alcătuite din numai câțiva atomi. Dar, mult mai simplu ar fi dacă s-ar aborda și o a doua direcție, o direcție bazată mai degrabă pe imitarea viului. În fond, de ce ar trebui să se inventeze mecanisme noi, când avem în față rezultatul a miliarde de ani... de evoluție. Natura ne-a oferit toată această minunată și rafinată nanotehnologie în interiorul organismelor vii. Fiecare celulă vie poate fi privită drept un nanorobot care este capabil să execute anumite sarcini, anumite instrucțiuni, programate în codul genetic. A imita viul, probabil că aceasta va fi calea ce va fi urmată în viito-

rul imediat. Este acum cât se poate de clar, nanoinginerul viitorului va trebui să posede o pregătire serioasă în domeniul biochimiei celulare [7, 8].

În ultimele decenii nanotehnologia și-a găsit nenumărate aplicații în sfera medicală, începând cu domeniul farmaceutic (terapia medicamentoasă țintită) și continuând cu domeniul medicinei regenerative (nanorobotii și dispozitivele utilizate în regenerarea celulară), prevenirii bolilor, diagnosticării (inclusiv prin metodele imagistice ultrasuon) și terapiei bazate pe nanotehnologie.

Folosirea nanotehnologiei în sfera medicală și farmaceutică poate revoluționa, în viitor, metodele actuale de diagnostic și tratament. Posibilitatea diagnosticării și tratării afecțiunilor, încă din faza lor moleculară, va permite clinicienilor să trateze cauza/originea bolii și chiar să înlocuiască țesuturi afectate. Prin utilizarea nanoingineriei se pot obține și utiliza țesuturi artificiale pentru a înlocui organe afectate (rinichi, ficat) sau pentru a regenera nervi sau a produce implanturi care să redea simțuri pierdute, precum vederea sau auzul [13].

Pe măsură ce ritmul de progres a noilor tehnologii din domeniul medical și farmaceutic este din ce în ce mai alert, beneficiile scontate nu întârzie să apară, iar domeniul nanotehnologiilor reprezintă unul dintre segmentele cu cele mai mari așteptări. În prezent, nanomedicina este considerată nu numai o posibilă și promițătoare cale spre o diagnosticare de certitudine, precoce și un tratament eficient, dar și o cale probabilă de prevenire a multor boli.

Rolul nanodiagnosticului este acela de a identifica boala în stadiul cel mai incipient posibil, iar nanotehnologia poate oferi instrumente de diagnostic cu sensibilitate, specificitate și validitate superioare metodelor actuale, clasice. Progresul înregistrat în domeniul diagnosticării in-vivo are la bază cercetări în domeniul tehnicilor de imagistică moleculară, metodelor minim invazive sau implantologiei de nanodispozitive [1, 2].

Scopul imagisticii moleculare constă în crearea de agenți de detectare cu sensibilitate înaltă, care să poată, de asemenea, să transporte și să monitorizeze tratamentul. Acesta reprezintă conceptul de "găsește, luptă și urmărește", focalizat pe diagnosticarea precoce, tratamentul bolii și controlul acestuia. După diagnosticarea prin imagistica moleculară a afecțiunii, prin intermediul nanostructurilor specifice de contrast, acestea se pot combina cu un agent farmacologic activ și, astfel, pot fi folosite în tratamentul țintit al bolii respective, iar în final se realizează monitorizarea în timp a rezultatelor tratamentului prin imagistica secvențială [9].

Scopul medicinei regenerative este acela de a folosi propria capacitate de regenerare a organismului uman pentru prevenirea, profilaxia și tratamentul condițiilor cronice invalidante, precum: diabetul zaharat, osteoartrita, afecțiunile degenerative ale aparatului cardiovascular și sistemului nervos central, traumatismele/accidentele. Grație nanotehnologiei, pacienții cu astfel de afecțiuni pot beneficia de ajutor prin dezvoltarea unor terapii revoluționare

de regenerare tisulară in-situ cu ajutorul chirurgiei minim invazive [3].

În locul medicinei actuale, care tratează simptome și încearcă doar o întârziere a progresului bolii, terapiile viitorului se preocupă de corectarea condițiilor patologice folosind mecanismele proprii de regenerare ale organismului. Un impact uriaș îl va avea și capacitatea de a implanta celule, materiale bioactive inteligente, care să declanșeze procesul de autovindecare prin propriile celule stem ale pacientului [14].

Livrarea medicamentelor către țesuturile sau celulele țintă este posibilă prin utilizarea nanoparticulelor special preparate. Etilenglicolul atașat unor astfel de structuri le face relativ greu de identificat ca străine de către leucocite, astfel încât substanțele terapeutice pe care le vehiculează se bucură de o remanență crescută în organism [10].

Nanoparticulele "încărcate" cu agenți terapeutici pot fi protejate prin membrane celulare din elementele circulante pentru a prelungi efectul de la câteva ore la 2-3 zile, iar altele, făcute rezistente la sucurile digestive, devin capabile să trimită substanțele active cu care sunt cuplate, direct în circulație. Prin tehnici speciale, nanoparticulele sunt condiționate pentru a acționa mai selectiv în anumite circumstanțe terapeutice. Nanostructurile de carbon, cunoscute ca *buckyballs*, după numele unui joc popular cu magneți, permit captarea radicalilor liberi generați în cursul reacțiilor antigen-anticorp, cu scopul de a combate inflamația indusă prin mecanisme imunologice. Așa-numitele *nanoballs* "îmbracă" celulele tumorale, pentru a le face selectiv vulnerabile la iradierea cu lumina infraroșie generată de un laser, în cazul tumorilor viscerale. Nanoparticulele din silicat de aluminiu, extrem de higroscopice, impregnează pansamente capabile să oprească hemoragiile în plăgi prin exicarea acestora. Inhalarea de nanoparticule poate stimula răspunsul imun la nivelul căilor respiratorii iar nanofibrele sunt utilizate pentru a stimula formarea de cartilaj în articulațiile deteriorate [9, 10].

Nanotehnologiile antimicrobiene utilizează de obicei particule de argint, oxid nitric sau antibiotice. În prezent sunt în utilizare pansamente, instrumente și cosmetice care încorporează cu acest scop nanoparticule de argint [10].

Obiectivul pe termen lung al sistemelor de transport ale medicamentelor constă în dezvoltarea capacității lor de a ținti receptorii celulari vizați. În prezent, dezvoltarea unor noi astfel de transportori derivă din nevoia pentru terapii "țintite" către organele afectate de boală, terapii care să aibă o eficiență crescută, din nevoia creșterii acceptabilității pacientului, precum și necesitatea reducerii costurilor îngrijirilor de sănătate. Pe de alta parte, este nevoie de identificarea de noi metode de transport pentru noi clase de produse farmaceutice, lucru ce nu se poate realiza prin metode clasice, nanotehnologia fiind esențială în atingerea acestui obiectiv. De asemenea, astfel de transportori pot fi folosiți în cazul produselor farmaceutice puțin solubile. Acest sistem de transport țintit este caracterizat de o înaltă eficacitate terapeutică, prin îmbunătățirea proprietăților farmacologice și terapeutice ale medicamentelor utilizate

în terapia cancerului, dar și a unor afecțiuni care necesită medicație de înaltă potență. Așadar, prin introducerea nanoparticulelor transportoare a substanțelor farmaceutice, se tinde spre o maximizare a biodisponibilității, atât din punct de vedere al țesutului/organului țintit, cât și din punct de vedere al momentului/perioadei de timp în care se eliberează medicamentul.

Nanoparticulele pot transporta medicamente sau conținut genetic în mediul intern al celulei fără a produce efecte adverse întrucât, nanoparticulele devin active numai după ce ating destinația finală. De asemenea, se previn și fenomenele de supradozare evitându-se astfel intoxicația medicamentoasă. Pentru nanoparticule, ca și în cazul medicamentelor, în paralel cu eficacitatea, se evaluează și siguranța utilizării. În ultimii 30 de ani, numărul și varietatea sistemelor de transport medicamentos cu eliberare controlată a crescut foarte mult, dar cu toate succesele obținute, sistemele de transport nu au fost pe deplin acceptate, din cauza unor probleme privind procesul de reglementare [4].

Cercetătorii investighează posibilitatea creării de nanoparticule multifuncționale care după detectarea în organism a tumorii să poată proceda și la tratarea acesteia, fapt ce ar revoluționa practica oncologică, înlocuind metodele terapeutice clasice de tipul chimio- și radioterapiei care afectează nu numai celulele canceroase, ci și pe cele sănătoase, distrugându-le. Cu ajutorul nanotehnologiilor, celulele canceroase ar putea fi distruse țintit, fără a dăuna în nici un mod țesutului sănătos [5].

Quantum dots sau *qdots* sunt nanoparticule de material semiconductor (selenide sau sulfide de cadmiu sau zinc) cu proprietăți optice și electrice de excepție, care pot fi modulate pentru a obține imagini selective multicolore, capabile să evidențieze detalii ale proceselor biologice și să localizeze tumorile. Nanoparticulele de oxid de fier, cuplate cu peptide, servesc la îmbunătățirea imaginilor obținute prin rezonanță magnetică, iar cele cu aur sau materiale magnetice ajută la identificarea cantităților infime ale unor substanțe din produsele biologice supuse analizei de laborator [12].

Câteva exemple de aplicare a nanotehnologiei în terapia cancerului sunt enumerate mai jos.

Terapia Kanzius folosește nanoparticule din carbon sau aur ce se fixează la nivelul celulelor tumorale, iar prin intermediul undelor radio nanoparticulele ca și celulele cărora le sunt atașate vor fi încălzite, tumoarea fiind distrusă în interiorul organismului. Detectarea în stadii inițiale ale tumorilor este posibilă prin utilizarea unor nanosenzori ce ar detecta proteinele și alți biomarkeri ai celulelor tumorale din sângele pacienților.

Studiile efectuate la Rice University de către profesorul Jennifer West au demonstrat eficiența nanoparticulelor acoperite cu aur în distrucția tumorală la șoareci. Acestea se atașează suprafeței celulelor tumorale prin intermediul unor peptide sau anticorpi, iar la iradierea zonei de localizare a tumorii cu ajutorul laserului cu unde infraroșii aurul care învește nanoparticulele se va încălzi suficient pentru a determina moartea celulelor canceroase. Laserul utilizat

nu încălzește și nu distruge restul țesuturilor pe care le traversează [5, 12].

În chirurgia oncologică se pot utiliza nanoparticule din cadmiu și seleniu, de tip *quantum dot*, care injectate în organism pătrund în tumori, iar expunerea la lumina ultravioletă le face strălucitoare, favorizând astfel excizia tumorală de mare acuratețe.

Progresele nanotehnologiei au permis cercetătorilor de la Universitatea Harvard și Institutul Tehnologiilor din Massachusetts să proiecteze mici dispozitive care să se poată atașa acolo unde există o leziune pe peretele arterial afectat și să elibereze treptat, local, un medicament.

Aceste mici dispozitive, supranumite *nanoburrs* (nanoghimpți) au un înveliș proteic, prin intermediul căruia se pot atașa pe peretele arterial afectat. Odată atașate, acestea eliberează substanțe ce pot inhiba diviziunea celulară și preveni creșterea unui țesut cicatricial care îngustează de obicei lumenul arterei. În miezul particulelor de 60 nm diametru se află medicamentul, legat de un lanț polimeric numit PLA. Între miez și înveliș este un strat de lecitină din soia. Medicamentul se eliberează pe măsură ce este dezlipit de lanțul polimeric, proces ce decurge gradat, mediat de o reacție de hidroliză esterică. Cu cât lanțul e mai lung, cu atât mai durabil este procesul. Până în prezent s-a obținut prelungirea procesului până la 12 ore în culturile celulare [14].

Uday Kompella, profesor de farmacologie la Universitatea Colorado, susține că această structură face ca dispozitivele să fie ușor de fabricat, proteinele de legare fiind atașate de înveliș și nu în miez, ceea ce ar fi necesitat un timp mai lung de fabricare. De asemenea, modul în care este conceput dispozitivul reduce mult riscul ca acesta să se "spargă" prematur și să elibereze mai devreme medicamentul.

Un alt avantaj este acela că nanoparticulele pot fi injectate intravenos, la distanță de țesutul afectat, fapt demonstrat pe teste pe șoareci, care se desfășoară și în prezent. Rezultatele cercetărilor au fost publicate în revista *Proceedings of the National Academy of Sciences* [13].

Concluzii

1. Spectrul aplicațiilor nanomedicinii cuprinde o gamă largă de intervenții în: medicina internă (boli cronice degenerative); oncologie; medicina de urgență (noi metode de prim ajutor în cazul traumatismelor fizice/accidentelor, arsurilor și expunerii la radiații); chirurgie; cardiologie și chirurgie cardio-vasculară (metode rapide de intervenție și reabilitare); neurologie și neuro-chirurgie (noi metode neurografice, de regenerare spinală și intervenții reparatorii cerebrale); gastroenterologie și domeniul bolilor de nutriție (îmbunătățirea nutriției și digestiei); sexologie, sfera reproducerii umane; geriatrie/gerontologie (controlul fenomenului de îmbătrânire); genetică (procesele de creștere a organismului uman, terapie genică, reconstrucție și regenerare celulară) și alte domenii.

2. Este necesară o abordare a multiplelor provocări de ordin etic și legal, ținând cont de progresul actual al tehnolo-

logiilor medicale. Principalele provocări în domeniu sunt legate de aspecte precum asigurarea calității, evaluarea riscului, programarea nanodispozitivelor sau provocările tehnologice din industria moleculară. Experții au identificat și probleme privind gestionarea cerințelor interdisciplinare, reglementarea perioadei de validare, protecția proprietății intelectuale etc. Evaluarea riscului nanotehnologiilor vizează, în principal, aspecte legate de toxicitate, carcinoge-

neză, stabilitate pe termen lung sau căi de excreție pentru nanostructuri.

3. Focalizarea pe aspecte precum evaluarea posibilității de implementare, evaluarea riscului, evaluarea cost-eficacității, evaluarea acceptabilității în rândul populației, dar și aspecte de ordin financiar, etic și legislativ, trebuie să reprezinte una dintre direcțiile de dezvoltare viitoare, completând și amplificând astfel beneficiile descoperirilor practice obținute.

Bibliografie:

1. European Technology Platform on NanoMedicine, *Nanotechnology for Health - Vision Paper and Basis for a Strategic Research Agenda for NanoMedicine*, September 2005.
2. ETP NanoMedicine, *Nanomedicine Nanotechnology for health*, Paul Smit Philips, 20 nov 2007.
3. European Medical Research Councils (EMRC), *Nanomedicine, an ESF European Medical Research Councils (EMRC), Forward Look report*, 2005.
4. Comisia Europeană, *Spre o Strategie Europeană pentru Nanotehnologie*, Comunicare de la Comisia Europeană, 12 mai 2004.
5. Ferrari M, Cancer nanotechnology, *Nat Rev Cancer* 2005, 5: 161-171.
6. Freitas Robert A Jr., *Nanomedicine, Volume III: Applications*, Landes Bioscience, Georgetown, TX, 2014-15.
7. Freitas Robert A Jr. *Nanomedicine Book site*, 1996-2010.
8. FutureMedica, *The future of healthcare and biotechnology, 25 Ways Nanotechnology is Revolutionizing Medicine*, ianuarie 2010.
9. Jaffer FA, Weissleder R, Molecular imaging in clinical arena, *JAMA* 2005, 293: 855-862.
10. Mritunjai Singh, Shinjini Singh, S. Prasada, I. S. Gambhir, *Nanotechnology in medicine and antibacterial effect of silver nanoparticles*, Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures Vol. 3, No.3, September 2008, p. 115 122.
11. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC, *Nanomedicine: current status and future prospects*, *FASEB Journal* 2005, 19: 311-330.
12. Nicole Chia Poh Hui, Science and Technology Studies, Section 84405, *Nanomedicine and cancer*, 2005.
13. Roco Mihail C, Current Opinion in Biotechnology 14:337346, *Nanotechnology: convergence with modern biology and medicine*, 2003.
14. WHO, Regional Office for Europe, *Largely preventable chronic diseases cause 86% of deaths in Europe: 53 WHO European Member States map a strategy to curb the epidemic*, Press Release EURO/05/06, Copenhagen, 11 September 2006.

NECROLOG



NADEJDA CIOBANU – O URMĂ ÎN ISTORIA FARMACIEI

Absolventa celei de-a 2-a promoție de farmaciști a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, Nadejda Ciobanu, după activitatea în funcție de farmacist-analitician în farmacia centrală raională din orașelul Sângeri (1970-1972), în luna noiembrie a. 1972 este angajată în funcție de laborant superior al catedrei Farmacie a Institutului pe care l-a absolvit. Peste un an devine asistent la aceeași catedră, iar din a. 1990 – lector superior.

Activând la catedră, lucrează asupra tezei de doctorat, pe care o finalizează și susține cu succes în a. 1990 în cadrul Consiliului Specializat de profil al Institutului de Medicină din Lvov, Ucraina. Teza realizată cu tema „Optimizarea utilizării medicamentelor din grupa sulfanilamidelor” soluționează o problemă actuală în acea perioadă – utilizarea rațională a sulfanilamidelor, fapt ce a contribuit la perfecționarea procesului farmacoterapeutic a pacienților ce utilizează aceste medicamente.

În 1991 susține concursul la conferențiar al catedrei, iar în 1993 obține și titlul științific de conferențiar universitar.

Pe parcursul activității metodico-didactice Dna conferențiar dr. Nadejda Ciobanu a ținut cursuri și ore practice de laborator la următoarele discipline:

- ✓ Merceologie medicală și farmaceutică;
- ✓ Organizare și economie farmaceutică;
- ✓ Conducerea activității farmaceutice;
- ✓ Istoria farmaciei;

- ✓ Bazele activității farmaceutice;
- ✓ Propedeutica farmaceutică;
- ✓ Management și legislație farmaceutică.

Prelegerile și lucrările practice de laborator ținute de Dna conferențiar se deosebeau prin actualitate, caracter convingător, bazate pe analiza logică, dovezi științifice și practice, expuse accesibil având un înalt grad de însușire din partea ascultătorilor.

Dintre toate disciplinele academice una îi era cea mai aproape de suflet – istoria farmaciei. Drept dovadă este principalul domeniu științific pe care l-a îmbrățișat în ultimii 10 ani. În activul intereselor științifice sunt trecute astfel de direcții cum ar fi: rolul personalităților în dezvoltarea farmaciei în Basarabia și Moldova dintre Nistru și Prut, istoria învățământului farmaceutic, dar și diverse aspecte ale istoriei farmaciei universale.

Pasiunea pentru istoria farmaciei meleagului s-a străduit să o cultive studenților, tinerilor cercetători și farmaciștilor practicieni. La facultatea Farmacie a Instituției Publice USMF „Nicolae Testemițanu” au devenit deja tradiționale conferințele studențești anuale organizate cu atâta dăruire și sărguință sub conducerea Dnei conferențiar Nadejda Ciobanu. Din lista generală a lucrărilor științifice publicate în număr de peste 120 cca 40 sunt consacrate diferitor aspecte ale istoriei farmaciei.

Deosebit de fructuoasă a fost colaborarea Dnei dr. cu

colegii din România în cadrul Societății Române de Istoria Farmaciei (SRIF). Mai mult ca atât, permanent chema la colaborare colegii de facultate, farmaciștii practicieni, rezidenții, studenții.

În 1992 Dnei Nadejda Ciobanu i se acordă titlul de **Membru onorific** al SRIF pentru întreaga sa activitate în domeniu.

Pentru merite științifice și servicii aduse istoriei dezvoltării farmaciei, SRIF i-a conferit medalia „**Profesor Dr. Alexandru Ionescu-Matiu**”, cl. II-a.

Despre Dna dr. conferențiar se poate spune că le dovedea pe toate: lucrul la catedră, familia, copiii, nepoții, activitatea obștească, consultanță, evaluarea întreprinderilor farmaceutice, ajutor, implicare, etc. Ultimii ani activa fructuos în calitate de Președinte al comisiei MS RM pentru atestarea profesională a laboranților-farmaciști.

Pentru merite în dezvoltarea ocrotirii sănătății, contribuție substanțială la pregătirea specialiștilor de înaltă calificare și activitate metodico-științifică prodigioasă în anul 2004 a fost decorată cu **Medalia „Meritul Civic”**.

Colectivul Catedrei Farmacie Socială „Vasile Procopișin”, întreaga obștină farmaceutică a suferit o pierdere irecuperabilă.

Suntem convinși că fiecare farmacist pe care l-a învățat Dna dr. conferențiar Nadejda Ciobanu păstrează în suflet și în gând o părticică din povețele, înțelepciunea și sufletul ei curat.

Activitatea și realizările științifice, sociale, profesionale, familiale, etc. ale Doamnei Nadejda Ciobanu rămân a fi unele dintre cele mai valoroase urme, lăsate în istoria farmaciei.

Nimic mai frumos ca viața unui om, care a știut să trăiască, să dăruiască și să iubească, dar care, din păcate, a plecat dintre noi prea curând.

Am fost alături, am muncit, ne-am bucurat, dar acum plângem, cu cât Dna Nadejda ar fi vrut să nu știm de durere. Binevoitoare și întotdeauna frumoasă la chip și la suflet, și-a dorit s-o știm mereu astfel, și a rămas în inimile noastre cu adevărat așa.

Cu profund regret, colegii
Mihail Brumărel, Vladimir Safta, Stela Adauji,
*Catedra Farmacie Socială „Vasile Procopișin”,
USMF „Nicolae Testemițanu”*

PREZENȚE DE NEUITAT LA SOCIETATEA ROMÂNĂ DE ISTORIA FARMACIEI (SRIF).

Conf. Dr. Farmacist Nadejda Ciobanu (07.08.1947-21.06.2013)

Relațiile de colaborare și prietenie cu Facultatea de Farmacie din Chișinău și disciplina *Organizarea farmaceutică și Istoria Farmaciei* de la București, au început din Septembrie 1989, cu prilejul Congresului Național de Farmacie. La acest congres a participat ca invitat, Decanul Facultății din Chișinău, Prof. Dr. Vasile Procopișin (1934-2008).

Colaborarea și prietenia s-au manifestat continuu, mai ales după înființarea SRIF (13 Iunie 1991). Schimbul de cărți de specialitate, programe analitice, reviste, ziare și prezența reciprocă a membrilor SRIF și a cadrelor didactice de la Chișinău, însoțite de studenți și/sau doctoranzi, la manifestări științifice de istoria farmaciei (Conferințe, Reuniuni anuale, Congrese, Colocvii) ținute în teritoriul românesc, de ambele maluri ale Prutului, au cimentat aceste relații. Prezentăm numai două exemple din biblioteca Disciplinei și a noastră personal.

Manualul *Bazele activității farmaceutice (legislație, organizare, evidență, economie)*, autori V. Procopișin, Vladimir Safta, Mihail Brumărel, a fost adus la București și oferit în numele autorilor, de către Nadejda CIOBANU. Nicio dată nu venea la manifestările noastre științifice, fără să ne dăruiască lucrări de specialitate sau literare, așa cum am mai spus în materialul publicat în revista Galenus nr.70/Iunie-Iulie a.c. [1].

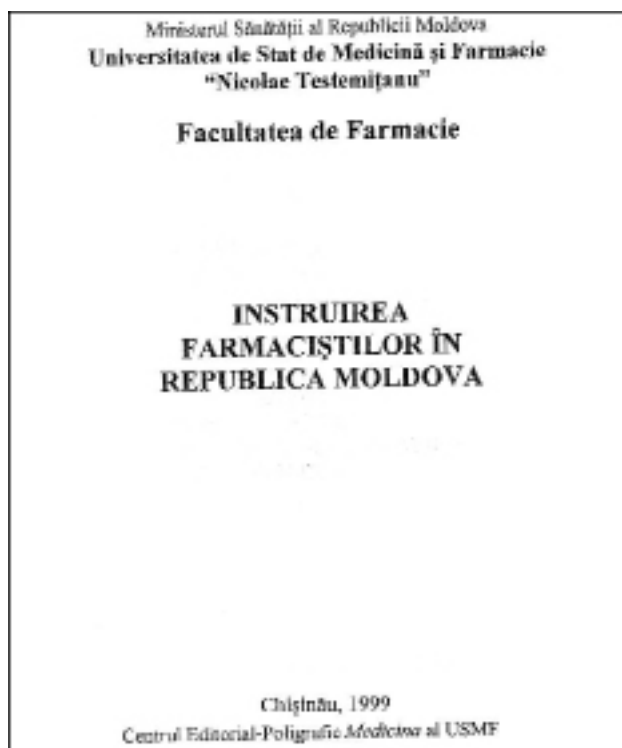
Preocupările sale științifice au fost orientate asupra unor teme de mare interes pentru istoria farmaciei românești și universale.



A XXII-a Reuniune națională, SRIF, Iași, 4-6 Aprilie 2013
(Nadejda Ciobanu, rândul 2, în centru, cu ecuson)

Am reprodus mai jos, o parte din lucrările comunicate și publicate de către Nadejda la SRIF (Rezumat sau *in extenso*), unic autor sau colaborator, alături de D-I Profesor V. Procopișin, Șef Catedră și Decan, precum și împreună cu unele cadre didactice din Catedră.

1. V. PROCOPIȘIN, Nadejda CIOBANU, D. GOLOVEI – „*Rudimentum physiographie Moldavie*” by Constantin Virnavabout popular medication in Moldova at the beginning of XIX Century in Moldova – 36th International Congress on the History of Pharmacie, Sinaia, 24-27 September 2003, Abstract p.123-124;



2. Nadejda CIOBANU, V. PROCOPISHIN, D. GOLOVEI – *Pagini de istorie a farmaciilor din orașul Chișinău (sfârșitul secolului XIX – începutul secolului XX)* - A XII-a Reuniune Națională, SRIF, Iași, Vol. Rezumate, 29 Septembrie-1 Oct. **2005**, p 30;
3. Nadejda CIOBANU, V. PROCOPISHIN, Corina URUSU – *Jumătate de secol de învățământ farmaceutic mediu în republica Moldova*, A XIV-a Reuniune Nationala de Istoria Farmaciei, Pitești-Câmpulung Muscel, Vol. Rezumate, 28-30 Septembrie **2007**, p 19, 38;
4. Olga PRUTEANU, Nadejda CIOBANU, V. PROCOPISHIN, Olesea COZMIC – *Aspecte din activitatea farmaciștilor basarabeni la începutul secolului al XX-lea*, A XIV-a Reuniune Națională de Istoria Farmaciei, Pitești-Câmpulung Muscel, Vol. Rezumate, 28-30 Septembrie **2007**, p 38;
5. Nadejda CIOBANU, Olesea COZMIC – *Sânziene – de la mit la realitate* – IIIe Colloque International de l’Histoire de la Pharmacie, Tg.-Mureș, Sept. **2008**, în vol. *in extenso*, SRIF, Ed.-Tipo. Tehnoplast Buc. p. 42-47;
6. Nadejda CIOBANU, Olga STAHII – *Relații de colaborare științifică în activitatea Acad. Prof. Dr. Farm. V. Procopișin (1934-2008) cu privire la dezvoltarea științelor și sistemului farmaceutic în Republica Moldova* - IIIe Colloque International de l’Histoire de la Pharmacie, Tg.-Mureș, Sept. **2008**, în vol. *in extenso*, SRIF, Ed.-Tipo. Tehnoplast Buc. p. 48-54;
7. Nadejda CIOBANU, Diana ROMAN, Elena CHIȚAN – *Laureați ai Premiului Nobel. Contribuții în evoluția medicamentului* – A XX-a Reuniune Națională Aniversară, SRIF 20 (1991-2011), Sitech, Craiova **2011**, vol. In extenso, p. 73-75;
8. Nadejda CIOBANU, Vladimir SAFTA – *SRIF – Impact asupra mișcării, instruirii și gândirii istorico-farmaceutice în Moldova dintre Nistru și Prut* - A XX-a Reuniune Națională Aniversară, SRIF 20 (1991-2011), Sitech, Craiova **2011**, vol. In extenso, p. 73-75;
9. Tatiana ZLOI, Nadejda CIOBANU, - *Au fost și ei farmaciști* - A XX-a Reuniune Națională Aniversară, SRIF 20 (1991-2011), Sitech, Craiova 2011, vol. In extenso, p. 255-257;
10. Nadejda CIOBANU, Mihail BRUMĂREL, Vladimir SAFTA, Elena CHIȚAN – *Din istoricul evoluției compensării medicamentelor în Basarabia* - A XXII-a Reuniune Națională, Iași 4-6 Aprilie 2013, vol. Rezumate, p.33;
11. Nadejda CIOBANU, Vladimir SAFTA, Mihail BRUMĂREL, Stela ADAUJI – *Am avut marele noroc* - A XXII-a Reuniune Națională, Iași 4-6 Aprilie 2013, vol. Rezumate, p.34;
12. Vladimir SAFTA, Mihail BRUMĂREL, Nadejda CIOBANU – *Repere conceptuale privind dreptul farmaceutic*. A XXII-a Reuniune Națională, Iași 4-6 Aprilie 2013, vol. Rezumate, p. 79-80.

Pentru noi, precum și pentru Nadejda, (după propria mărturisire), erau o mare bucurie întâlnirile noastre în diferite orașe (București, Chișinău, Iași Pitești, Tg. Mureș etc.).

Înzestrată de la natură cu valori morale, intelectuale și fizice deosebite, Conf. Dr. Farm. Nadejda Ciobanu a fost pentru societatea noastră și pentru noi, cei care am cunoscut-o personal, o prezență demnă de a fi un model pentru toți. Totdeauna, am avut impresia că noi, la București, nu ne-am ridicat la înălțimea valorilor de care a dat dovadă D-mna Conferențiar. Îi simțeam lipsa când, din motive obiective, nu era prezentă.

În memoria Doamnei **Conferențiar Dr. Farm. Nadejda Ciobanu**, dorim o colaborare permanentă, mai intensă cu Facultatea de la Chișinău și în mod special, cadrele didactice ale Catedrei Farmacie Socială!

O descriere de suflet, mai sentimentală, a prieteniei cu Nadejda Ciobanu (Nadiușa cum o apela) ne spune în continuare, Dr. Chim. Constanța RIZESCU

Ana Carata

Membru titular CRIFST, Academia Română

CONFERENȚIAR DR. FARM. NADEJDA CIOBANU (1967-2013) ÎN MEMORIA MEA

Era 21 Iunie, Solstițiul de vară 2013. Un telefon primit de la o colegă, cade ca un trăznet: A murit D-mna Conf. Nadejda Ciobanu!

Nu! Nu pot să cred! Dar...natura este implacabilă! Nu înțeleg de ce? Oare de ce a hotărât Creatorul așa?

Încerc să-mi adun gândurile. După 1990, o prezență optimistă, o colegă de dincolo de Prut, ne este alături la Reuniuni, Congrese, Colocvii, Simpozioane și alte manifestări științifice cu participare internațională, în diferite colțuri ale României. Avem impresia că totdeauna am fost împreună.

Un glas dulce, ușoare mlădieri ale vocii, ne prezintă lucrări documentate, cu date și precizări necunoscute nouă, cei de dincoace de Prut. Ne vedeam des și am ajuns și eu la Chișinău, de câteva ori.

Întâmplător sau nu, la unele manifestări științifice, am prezentat viața unor foști colegi de muncă, născuți în Basarabia, dar care au ajuns în România la vârsta de 13-18 ani, au studiat alături de noi și au contribuit la realizarea și promovarea unor medicamente românești.

Cu ochi strălucitori, fața zâmbitoare, **Nadiușa** (Nadejda, căci despre D-sa este vorba), dorește să știe orice amănunte despre frații basarabeni, care au trăit și muncit în România. Răspund solicitării colegei Nadejda, cu privire la viața și activitatea celor 15-18 cercetători basarabeni cu care am lucrat în România.

Am cunoscut familia D-mnei Conf. Nadejda Ciobanu, o familie unită, iubitoare, din care trei membri lucrează în domeniul farmaceutic: fiica – farmacistă, moștenește sensibilitatea mamei; un fiu farmacist, „șoferul nostru special” când suntem la Chișinău; băieții Nadejdei îmi amintesc de „Frații Jderi” descriși de Mihail Sadoveanu.

La Facultatea de Farmacie din Chișinău, în Biroul Nadiușei, o serie de fotografii ne relevă viața de familie a acestei minunate colege, care se bucura de prezența nepoților, copiilor, soțului – un intelectual care o iubea și o înțelegea întotdeauna.

La Societatea Română de Istoria Farmaciei, în București, s-a realizat o legătură de suflet între basarabeni, care nu se cunoșteau până atunci. Era a XXI-a Reuniune, în Octombrie 2012, la care primul invitat de onoare a fost Academician Prof. Dr. Gleb Drăgan, Președintele Diviziei de Istoria Științei (DIS) a CRIFST (Comitetul Român de Istoria și Filozofia Științei și Tehnicii), din cadrul Academiei Române. Fiind de vârstă nonagenar, D-l Acad. întârzie puțin și scuzându-se, ne anunță că „nu crede va putea rămâne prea mult cu noi”.

În pauza obișnuită, într-o cameră alăturată Sălii de Conferințe, D-l Academician se manifestă neliniștit și întreabă: Unde sunt Basarabeni mei? Nu-i mai văd! Din Sala de Conferințe, o aducem pe Nadejda, cu fața blândă, surâzătoare, însoțită de ceilalți basarabeni, care s-au întreținut îndelung cu D-l Academician.

Bucuria de a cunoaște basarabeni, cadre didactice (Prof. Dr. Vladimir Safta, Conf. Nadejda Ciobanu) și discipolii lor, studenți, doctoranzi, a fost atât de neașteptată și bine venită pentru D-l Acad., încât a anulat alte întâlniri programate anterior și a fost alături de noi până seara, inclusiv la masa festivă.

O singură dată l-am mai văzut atât de fericit pe D-l Acad., în ziua în care, după nenumărați ani și-a revăzut fratele geamăn, Boris. Fratele, este în prezent Academician în Ucraina, cu numele Boris Draganovici.

Revenind la Nadejda, constatăm că totdeauna este însoțită de tineri, ca o soră mai mare, un model de viață pentru aceștia.

Mie personal și cei ce au cunoscut-o în cadrul întâlnirilor la SRIF, ne este greu să credem ca ea nu va mai veni la următoarea Reuniune. O revăd și parcă o aștept să revină! Când raționez că a trecut în lumea umbrelor, simt un gol imens în suflet, ca atunci când pierd pe cineva foarte drag. Nu pot să spun decât: Să-i fie țărâna ușoară! și Dumnezeu s-o odihnească în pace!

Dr. Ch. Constanța Rizescu

Membru titular CRIFST, Academia Română

DOAMNA NADEJDA CIOBANU SAU ALTĂ DEFINIȚIE A CURAJULUI

Întotdeauna, de când mă țin minte m-a preocupat ideea cum ar trebui să fie o femeie curajoasă. Și în gândul meu, precum în atelierul unui artist, care își creează lucrarea ideală, îmi cream cu minuțiozitate propriul concept al curajului feminin. Din an în an, de la o vârstă la alta pretențiile față de femeile curajoase, create în închipuirea mea se schimbau, ba trebuiau să câștige războaie, ba să conducă regate, ba să străbată spații, etc., dar în concluzie toate trebuiau să facă același lucru: să meargă contra valului, să se opună stereotipurilor sau șabloanelor impuse de natura, societate, sau de perioada istorică în care trăiau, înlăturându-le victorios într-un final.

Doamna Nadejda Ciobanu, îngăduindu-mi să o cunosc mai îndeaproape, m-a ajutat să descopăr absolut alt aspect al curajului feminin. Nu cel de a ridica baricade, zdrobind de pe ele șabloanele sociale, dar cel de a rezista în cadrul lor, călindu-se zilnic prin muncă și preschimbându-le din interior, cu răbdarea, înțelepciunea și sensibilitatea proprie doar ei. Curaj asemeni unui test de rezistență, pe care susținându-l, faci un salt calitativ, pe propria scara a conștiinței și a valorilor umane.

Era o fire foarte senină, cu o căldură sufletească nativă, neartificială. Avea o calitate deosebită: privirea ochilor săi albaștri surădea continuu, indiferent de dispoziție. Chiar și când era supărată, supărarea sa era un fel de amestec dintre asprime și blândețe, acompaniată de acel surâs al privirii. Era un izvor de bunătate. Fiind un suflet frumos, găsea frumosul în orice, putea să se minuneze la nesfârșit de frumusețea naturii, se topea în ea.

Însă iubea cu desăvârșire și se sacrifica iubind două repere esențiale din viața sa, între care a oscilat mereu, stăruindu-se să le mențină într-un echilibru armonios: familia și serviciul (facultatea). Aborda aceste două aspecte ale vieții sale cu un aliaj dintre datorie și plăcere rar întâlnit. În discuțiile noastre, pe care eu, personal le întrețineam cu mare drag, îmi vorbea cu egală intensitate și căldură cât despre membrii familiei sale atât despre colegii săi de catedră. Și sunt absolut sigură că și la catedră, și acasă a fost mereu un generator de bunăvoință, dragoste și grijă.

Niciodată nu am auzit-o să se plângă de greutate sau mai mult: de probleme de sănătate. Fiind o femeie frumoasă de la natură, mi-o imaginam că și la vârsta senilității timpurii și-ar fi păstrat trăsăturile frumoase, încadrate într-o eleganță neexagerată, ce o personaliza.

În cadrul activității sale didactice fiind și moderatoarea cursului de Istoria farmaciei, a efectuat ample studii referitoare la originea și evoluția profesiei de farmacist în țara noastră, cercetări privind amplasarea și activitatea farmaciilor din Moldova timp de câteva secole, studii comparative privind documentația ce reglementa activitatea farmaceutică în anumite perioade istorice, dezvoltarea învățământului farmaceutic autohton și a cadrelor didactice din interiorul acestuia. Multe din rezumatele acestor lucrări le-a prezentat în cadrul manifestațiilor științifice ale Societății Române de Istoria Farmaciei (inclusiv colocvii și congrese internaționale), membră a căreia era de mai mult de două decenii. În activitatea sa de cercetare s-a stăruit mereu să încadreze atât studenți cât și colegi, încercând astfel să cultive pe larg aspectul social al acestei discipline printre farmaciști. Mesajul cristalizat din această imensă muncă (uneori neglijată și neînțeleasă pe alocuri) este că esența continuității unei profesii se afla în propagarea tradițiilor din interiorul ei. Tinerele generații de farmaciști, indiscutabil, au nevoie de abilități profesionale, dar de rând cu ele ar fi bine să cunoască munca și autoritatea înaintașilor precedenți din ramură, creată timp de decenii și secole. Acest lucru i-ar ajuta la crearea conceptului conștiinței farmaceutice, necesar în activitatea zilnică dar și în momente cruciale și ar întări coloana vertebrală a sistemului în care activăm. Cunoscând că ai în spate o istorie a profesiei constituită din generații, ce prin munca lor au contribuit mereu la alinarea suferințelor bolnavilor (or acesta a fost scopul nostru dintotdeauna), involuntar ești încurajat să faci același lucru.

Aceasta îmi spunea în repetate rânduri profesoara Nadejda Ciobanu, o spunea nu doar mie, dar tuturor studenților săi, fapt pentru care îi vom rămâne mereu recunoscători.

Olga Stahi, farmacistă, Criuleni

FERICE DE CEI CARE AU CUNOSCUȚ-O

Abia după ce unii oameni dispar în eternitate, începi treptat să-ți dai seama cât de mult îți lipsesc. Sunt într-o asemenea situație. Doamna conferențiar universitar Nadejda Ciobanu a fost pentru mine un om neobișnuit într-o lume obișnuită. Nu-mi amintesc cu exactitate anul în care ne-am cunoscut, cred că sunt de atunci mai mult de 10 ani, dar cu siguranța era o manifestare științifică, undeva în România, dedicată profesiei de farmacist. De-a lungul acestor ani am avut șansa să o întâlnesc la Congresele Naționale de Farmacie sau la simpoziunile Societății Române de Istoria Farmaciei și de fiecare dată am fost impresionat de personalitatea Domniei sale. Un om neobișnuit, sau mai

bine spus un om rar, prin calitățile sale umane și profesionale. Îmi voi aminti mereu de discreția, delicatețea și modestia acestei distinse colege precum și de inteligența, forța și tenacitatea cu care muncea pentru creșterea prestigiului profesiei de farmacist. Lucruri rare într-o lume obișnuită.

Ferice de cei care au cunoscut-o!

Dumnezeu sa o odihnească și să-i ocrotească familia!

Vasile Marin, farmacist

(fost Director general al Direcției Generale Farmaceutice și a Aparaturii Medicale din Ministerul Sănătății - Romania)

...UN EXEMPLU, UN ETALON, UN SPECIALIST

Doamna Nadejda Ciobanu...Un nume sonor în farmacia autohtonă. Pentru sute și mii de farmaciști numele Nadejda Ciobanu se asociază cu așa calități cum ar fi: onestitate, profesionalism, omenie, cumsecădenie, respect, ascensiune, perseverență, perfecțiune, etc.,...acest șir ar putea continua la nesfârșit.

Este nespuse de greu să vorbești despre d-na Nadejda Ciobanu la timpul trecut. Deoarece energia pe care o emana chiar și la ultimele întâlniri de la catedră nu prevesteau nimic rău. Era mereu plină de viață și se bucura de fiecare clipă a vieții pe care o trăia la superlativ. Avea mereu o capacitate enormă de a-l face pe omul cu care sta de vorbă să facă doar lucruri frumoase, să fie demn de calificativul farmacist. A iubit nespuse această profesie, pe care a cultivat-o într-un mod deosebit multor generații de farmaciști.

Îmi amintesc primele ore petrecute cu doamna profesoară încă în primul an de facultate. De atunci și până la ultima mea întâlnire cu doamna Nadejda Ciobanu, nu am încetat să o admir pentru dragostea ei enormă față de profesie, de studenți, colegi, familie. Știa să evidențieze frumosul în orice și să-l împartă cu ceilalți din jurul său. Avea o atracție față de tot ce este frumos și încerca să cultive aceasta și studenților săi. Avea o manieră a sa de a preda disciplinele farmaceutice pe care le prezenta într-un mod

deosebit, captivându-l pe orice student cu tematica sa. Implică în studiile științifice studenții chiar din primul an de facultate. Printre aceștia mă pot număra și eu. În toți anii de facultate am efectuat diverse studii și rapoarte sub conducerea distinsei doamne. Și teza de licență a fost efectuată la fel sub conducerea dânzei. Am învățat foarte multe lucruri frumoase de la ea. Nu am simțit niciodată diferența de vârstă. Venea mereu cu povești și îmi vorbea cu atâta căldură despre foarte multe lucruri ce par simple la o primă vedere. Se mândrea mereu cu toți membrii familiei sale. Era o familistă de invidiat. De fapt, meseria sa și familia au fost cei doi piloni ai doamnei profesoare de care nu se separa nici pentru o clipă.

Munca mereu și întotdeauna a ținut să facă ceva nou, ceva deosebit. În permanent organiza conferințe, întruniri cu diverse teme legate de istoria farmaciei, management farmaceutic, etc.

Nu a încercat niciodată să construiască noi standarde și idealuri. Nu s-a aruncat în creșteri ierarhice ale carierei. A muncit și a creat nespuse pentru a educa și crește generații de farmaciști. Dar pentru mine personal, doamna Nadejda Ciobanu a fost un exemplu, un etalon, un specialist. Iar cu trecerea sa în lumea celor dreapți, simțim cu toții niște momente de pustietate și tristețe în suflet.

Vitalie Priscu, farmacist

„DOAMNA DE FIER” A FARMACIEI MOLDAVE - LUDMILA RAZBORSCHI



O zi de luni, 19 noiembrie 2012, pentru mulți era o zi obișnuită de toamnă târzie, însă nu și pentru farmaciști. În această zi, la orele amiezii a venit o veste foarte tristă – a plecat din viață Dna Ludmila Vasile Razborschi sau cum foarte mulți se obișnuiseră să o numească – Ludmila Vasilevna. Numeroși prieteni, colegi și rude au primit acest mesaj ca un șoc adevărat, fiindcă nimeni nu era gata să audă că această persoană optimistă nu mai este printre noi. Dealtfel, sute de oameni s-au adunat în 2 zile pentru a lua rămas bun de la eroul timpului nostru, Ludmila Vasilevna.

Cine era de fapt această „Doamnă de fier” a farmaciei moldave? Pentru noi, colegii ei, în primul rând ea era o activistă, un militant pentru ideea farmaciei etice contemporane. Începând cu anul 1971 după absolvirea Institutului de Stat de Medicină din or. Chișinău, fiind numită în funcție de farmacist-diriginte al farmaciei spitalului republican de copii (actual IMSP SCM „E.Coțaga”), Dna Razborschi a promovat cele mai înalte standarde ale activității farmaceutice. Ulterior, în anul 1979 este numită în funcția de șef al secției organizare farmaceutică a Direcției Farmaceutice Generale unde își dezvoltă pe deplin abilitățile organizaționale și profesionale. Anume în această perioadă domnia sa a contribuit esențial la consolidarea și dezvoltarea sistemului farmaceutic autohton și dezvoltarea rețelei de farmacii. Pe parcursul anilor, Ludmila Vasilevna niciodată nu a coborât nivelul cerințelor și standardelor pe care și-a impus personal și celor din jurul ei. Acest fapt și-a găsit implementarea în fondarea unei farmaciei-model „Speranța-Farm”, care ani la rând a constituit baza didactică și de

producere pentru studenții Facultății de Farmacie a USMF „Nicolae Testemițanu” și a Colegiului republican de Medicină și Farmacie.



Dna Razborschi era un conducător inovator, care introducea în practică cele mai noi tehnologii în domeniul farmaceutic. Numeroasele delegații internaționale au fost întotdeauna primite cu pâine caldă în această farmacie. În calitate de promotor al profesionalismului în domeniul farmaceutic, Ludmila Vasilevna a activat circa 10 ani în funcție de secretar al Asociației Farmaciștilor din Republica Moldova alături de mentorul și prietenul ei, acel care a fost patriarhul farmaciei – Vasile Procopișin. În calitatea ei de Președinte Comisiei pe problemele veteranilor din cadrul AFRM, Ludmila Vasilevna a fost în permanență alături de toți acei farmaciști în etate, care au avut nevoie de ajutorul ei și le-a oferit sprijinul necesar la moment. Dumneaei a contribuit și la dezvoltarea sistemului de acreditare și evaluare a unităților farmaceutice, fiind expert în cadrul Consiliului Național.



Dar nu numai activitatea profesională a marcat drumul pământesc acestei doamne puternice, Dna Razborschi a purtat cu demnitate cele 5 nume a femeii, date de către Dumnezeu: Fiică, Soră, Soție, Mamă, Bunică.

A fost o fiică exemplară, care niciodată nu a uitat de rădăcinile sale și despre părinții săi, cărora le-a purtat cinste până-n ultima suflare. Provenind dintr-o familie numeroasă cu 7 copii, Ludmila Vasilievna fiind cea de a-2-a fiică, după decesul prematur al mamei sale – Zinaida în 1989, a preluat funcțiile ei și a devenit un turn de rezistență în jurul căruia se adunau în permanență numeroși membrii ai familiei Colibaba. Pentru toți, Dumneaei a avut un loc în inima sa, le-a oferit sfaturi și le-a ajutat la nevoie. Însă adevăratul sens al vieții ei au devenit cei 2 băieți gemeni: Vasilii și Alexei, cărora le-a dat naștere, împreună cu soțul ei Vadim în 1974. Orice mamă își iubește copiii, dar Liudmila Vasilievna și acest lucru îl făcea deosebit de profund, așa cum putea doar ea. Feciorii au răsplătit-o frumos prin cei 2 nepoți: Daria și Vadim, cei care au devenit răsfățații casei și cărora Liudmila Vasilievna le-a dedicat ultimii ani din viață. Chiar și după plecarea Dumneaei în neființă, copiii continuă să-i facă cadouri, astfel a apărut și cea de-a 3 nepoțică, care-i poartă numele deplin – Ludmila Vasile Razborschi.



Este foarte greu să vorbești despre Dna Razborschi la timpul trecut și este greu de imaginat că nu mai este cu noi, dar cu siguranță chipul optimist și senin al Domniei sale va rămâne mereu în inimile noastre. Dumnezeu s-o ierte și să o odihnească în pace!

Asea Odobescu,
farmacistă, director general „RihPanGalFarma” SRL

Ghid pentru autori

Tipurile de manuscrise

Revista Farmaceutică a Moldovei publică manuscrise recenzate din orice domeniu al farmaciei. Volumul lucrărilor nu trebuie să depășească 10 pagini. Numărul figurilor nu trebuie să fie mai mare de 9 și numărul referințelor nu mai mare de 50.

Manuscrisele vor fi recenzate de referenți anonimi. Autorii pot să sugereze numele recenzentului, dar alegerea va rămâne prerogativa redacției. Articolele vor fi admise numai în cazul dacă nu au fost publicate înainte în alte surse și alte limbi.

Prezentarea manuscrisului

Manuscrisele vor fi depuse pe numele redactorului șef Vladimir Safta, dr. hab., prof., catedra Farmacia Socială "Vasile Procopișin", Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, pe adresa:

Str. Testemițanu 22

MD-2025, Chișinău, Republica Moldova

Telefon: (+37322)727822, 205492

e-mail: vnsafta@gmail.com

Manuscrisele vor fi însoțite de o scrisoare de la numele autorului, responsabil pentru corespondență. Scrisoarea va conține afirmația, că toți autorii sunt de acord cu conținutul și că materialele date nu s-au publicat anterior.

Lucrările vor fi prezentate în 3 exemplare tipărite cu toate elementele corespunzătoare și pe dischetă sau CD pe care se va indica numele autorului, denumirea articolului și fișierul.

Structura manuscrisului

Lucrările vor fi tipărite pe formatul A4, Times New Roman 12 în Word 97 sau Word XP la 2 intervale și cu marginile 2,5 cm pe toate laturile. Manuscrisul trebuie să conțină, dar nu necesar să fie limitat la următoarele compartimente:

Referat în limba română și engleză, având volumul nu mai mult de 100 de cuvinte, finisat cu 3–6 cuvinte cheie.

Introducere

Material și metode

Rezultate obținute și discuții

Concluzii

Referințe

Foia de titlu va conține denumirea deplină a articolului, prenumele și numele autorilor, titlul/gradul științific, instituția de unde vine lucrarea și prenumele, numele, adresa, numărul de telefon, adresa electronică a autorului cu care se va corespunda.

Referințele vor fi tipărite pe foi aparte la 2 intervale și vor fi numerotate în ordinea referinței în text. Stilul și punctuația referințelor vor corespunde stilului de la Vancouver exemplificat mai jos:

Articol de revistă

1. Prenumele și numele autorului. Denumirea articolului. Denumirea revistei. Anul publicației; Numărul volumului (numărul ediției): numerele de pagini ale articolului.

1. Glijin V, Duca S, Graur F, Garaz V Quality of life following laparoscopic and open antireflux surgery. Medical Courier 2003; 1: 14–4

Carte

2. Prenumele și numele autorului. Denumirea cărții. Ediția (dacă nu este prima). Locul publicației: Denumirea editurii; Anul publicației.

2. Wills S. Drugs of Abuse? The Pharmaceutical Press; 1999

Contribuție la o carte

3. Prenumele și numele autorului. Denumirea capitoului. În: Prenumele și numele editorului, editor. Denumirea cărții. Ediția (dacă nu este prima) locul publicației: Denumirea editurii; Anul publicației.

3. Blaxter P. Social health and class inequalities. In: Carter C. Peel J, editors. Equalities and Inequalities in Health. 2nd edition. London: Academic Press; 1976.

Tabelele trebuie să fie enumerate cu cifre romane. Legenda va fi dată la baza tabelului.

Ilustrațiile (fotografiile, desenele, diagramele) numerotate consecutiv cu cifre romane în ordine referinței în text, trebuie să fie tipărite separat pe foi aparte, cu mențiunea pe verso a numărului de ordine, denumirea articolului, numele primului autor, marginea superioară va fi indicată cu săgeată.

Guide for authors

Type of Manuscripts

The Pharmaceutical Journal of Moldova publishes the review articles in any field related to pharmacy. Manuscripts should not exceed 10 pages. The total number of figures should exceed 9 and the number of references should not exceed 50.

Manuscripts will be reviewed by an anonymous independent referee. Authors may suggest name of expert reviewer, but selection remains the prerogative of the Editors. Manuscripts will be processed on the understanding that they have not been previously published in any language anywhere.

Manuscript submission

The manuscripts should be sent to Editor-in-Chief Vladimir Safta, Pharm. D, PhD, department of Social Pharmacy "Vasile Procopisin", State Medical and Pharmaceutical University „Nicolae Testemițanu”, address:

Str. Testemițanu 22
MD-2025, Chișinău, Republica Moldova
Telefon: (+37322)727822, 205492
e-mail: vnsafta@gmail.com

Manuscripts must be accompanied by a covering letter from the corresponding author. The letter should contain a statement that the manuscript has been seen and approved by all authors and the material is previously unpublished.

Manuscripts should be submitted in triplicate (an original and two copies) together with one copy on floppy-disc or CD labelled with the following information: name of corresponding author, title of paper, name of disc file.

Organisation of manuscript

The manuscript should be typed using A4 paper, 12pt Times New Roman font size, in Word 97 or Word XP, double line spacing, with 2,5 margins all around.

The manuscript should comprise, but not necessarily to be limited to, the following sections:

Abstract (not more than 100 words) finished with 3-6 keywords

Introduction

Material and methods

Results and Discussions

Conclusions

References

Title Page should include the full title of the article, the full name and surname of each author (including qualifications), the affiliation of each author, for office purposes the title page should include the name and full mailing address, telephone number, fax number and email address of the corresponding author.

References should be typed double-spaced on a separate page and numbered consecutively in the order in which they are cited in the text. The style and punctuation of the references should conform to the Vancouver style outlined below:

Journal article

1. Author's surname, name and initials. Title of article. Title of the journal. Year of publication; Volume Number (Issue number): page number of article.

1. Glijin V, Duca S, Graur F, Garaz V Quality of life following laparoscopic and open antireflux surgery. Medical Courier 2003; 1: 14-4

Book

2. Author's surname, name and initials. Title of book. Edition (if not first). Place of publication: Publisher's name; Year of publication

2. Wills S. Drugs of Abuse? The Pharmaceutical Press; 1999

Contribution to a book

3. Author's surname, first name of initial. Title of chapter. In: Editor's surname, first name or initials. Title of the book. Edition (if not first). Place of publication. Publisher's name; Year of publication.

3. Blaxter P. Social health and class inequalities. In: Carter C. Peel J, editors. Equalities and Inequalities in Health. 2nd edition. London: Academic Press; 1976.

Tables should be numbered using Roman numerals. Any explanatory text should be typed below the table.

Illustrations (photographs, drawings, diagrams, charts) should be numbered consecutively using Roman numerals in order in which they are cited in the text, should be typed on separate sheets of paper. Identify illustrations on the back with article's name, author's name and number of the illustration. Mark the top part of the figure with the word "top".

Рекомендации для авторов

Виды рукописей

Фармацевтический Журнал Молдовы публикует рецензированные рукописи из любой отрасли фармации. Объем работ не должен превышать 10 страниц. Максимальное количество рисунков – 9 и количество ссылок – не более 50.

Рукописи рецензируются анонимно. Авторы могут предложить рецензента, но выбор остается за редакцией. Рукописи принимаются при условии, что они не были раньше опубликованы в других источниках и на других языках.

Подача рукописей

Рукописи подаются на имя главного редактора д.ф.н., профессора Сафта Владимира Назаровича, Кафедра Социальной Фармации им. Василия Прокопишина Государственного Медицинского и Фармацевтического Университета им. Н. Тестемицану по адресу:

Ул. Тестемицану 22

MD-2025, Кишинев, Республика Молдова

телефон: (+37322)727822, 205492

e-mail: vnsafta@gmail.com

Рукопись сопровождают письмом от имени автора, ответственного за переписку. Письмо должно содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием и приведенные материалы ранее не публиковались.

Рукописи подают в трех печатных экземплярах со всеми необходимыми элементами, а также на дискете или CD, на которой указывается имя автора, название статьи и файла.

Структура рукописей

Рукописи печатают на бумаге формата А 4, шрифтом Times New Roman 12 через 2 интервала в Word 97 sau Word XP и поля 2,5 см. Рукопись должна содержать следующие разделы:

Реферат на языке оригинала и английском языках, объемом не больше 100 слов. В конце реферата приводят 3–6 ключевых слов

Введение

Материалы и методы

Результаты и обсуждение

Выводы

Список литературы

Титульный лист включает имя и фамилию всех авторов, их степени и звания, название учреждения, из которого выходит статья, а также имя, отчество и фамилию, адрес, номер телефона и электронный адрес автора, с которым будет вестись переписка.

Список литературы приводят на отдельном листе, через 2 интервала, в порядке появления в тексте ссылок, в соответствии с пунктуацией и общими требованиями Ванкуверского стиля приведенного ниже:

Статья в журнале

1. Фамилия и имя автора. Название статьи. Название журнала. Год публикации; Номер (выпуск): страницы статьи

1. Glijin V, Duca S, Graur F, Garaz V Quality of life following laparoscopic and open antireflux surgery. Medical Courier 2003; 1: 14–4

Книга

2. Фамилия и имя автора. Название книги. Издание (если не первое). Место издания: Издательство; Год издания.

2. Wills S. Drugs of Abuse? The Pharmaceutical Press; 1999

Раздел в книге

3. Фамилия и имя автора. Название раздела. В: Фамилия и имя издателя. Название книги. Издание (если не первое), место издания: Издательство; год издания.

3. Blaxter P. Social health and class inequalities. In: Carter C. Peel J, editors. Equalities and Inequalities in Health. 2nd edition. London: Academic Press; 1976.

Таблицы нумеруют римскими цифрами. Пояснения будут приведены ниже.

Рисунки (фотографии, диаграммы) нумеруют последовательно римскими цифрами, в порядке появления в тексте, печатают на отдельных местах, с указанием на оборотной стороне порядкового номера, названия статьи, фамилии первого автора, верхний край указывают стрелкой.