

18. Lowenstein C.J., Dinerman J.L., Snyder S.H. Nitric oxide: a physiologic messengers. In: Ann. Intern. Med., 1994, vol. 120, p. 227–237.
19. Marletta M.A., Yoon P.S., Iyengar R. et al. Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: nitric oxide is an intermediate. In: Biochemistry, 1988, № 27, p. 8706–8711.
20. Perrotta C., De Palma C., Clementi E. Nitric oxide and sphingolipids: mechanisms of interaction and role in cellular pathophysiology. In: Biol. Chem., 2008, p. 1391–1397.
21. Stratu Ecaterina. Analiza comparativă a acțiunii musculotrope a derivaților izotioureici. Teză de doctor în științe medicale, USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2001. 154 p.
22. Stuehr D.J., Pou S., Rosen G.M. Oxygen reduction by nitric oxide synthase. In: J. Biol. Chem., 2001, vol. 276, № 18, p. 14533–14536.

Ianoș Corețchi, conferențiar universitar,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373 69 097 202,
e-mail: ianos.coretchi@usmf.md

CZU: 615.33(498)

STUDIUL PRIVIND FARMACOTERAPIA CU ANTIBIOTICE ÎN FARMACIA DE COMUNITATE DIN ROMÂNIA

**Simona NEGREȘ, Cornel CHIRIȚĂ,
Cristina Elena ZBĂRCEA, Emil ȘTEFĂNESCU,**
Disciplina Farmacologie și Farmacie clinică,
Facultatea Farmacie, Universitatea de Medicină și
Farmacie Carol Davila, București, România

Rezumat

Antibioticele și chimioterapicele antimicrobiene reprezintă unele dintre cele mai cunoscute și mai utilizate medicamente. Notorietatea lor și insuficienta înțelegere a mecanismelor de acțiune determină tot mai mulți pacienți să le folosească pentru tratarea tusei, răcelii comune sau chiar durerii [6]. În multe cazuri, chiar prescrierea de antibiotice este neadecvată [3]. Astfel, antibioticele sunt adesea prescrise fără a exista confirmarea unei infecții de origine bacteriană sau fără să existe motivul unui tratament profilactic. Cunoașterea agentului infecțios în vederea stabilirii substanței active potrivite, a dozei corecte, a căii de administrare și a duratei tratamentului este absolut necesară pentru a putea institui o antibioterapie științifică și rațională [1, 4]. Utilizarea inadecvată a antibioticelor poate duce la reacții adverse, toxicitate de organ, suprainfecție cu microorganisme rezistente, precum *Clostridium difficile* sau *Pseudomonas aeruginosa* [5].

Cuvinte-cheie: antibiotice, chimioterapice, farmacoterapie, microorganisme

Summary

The study about pharmacotherapy with antibiotics in Romanian community pharmacy

Antibiotics and antimicrobial chemotherapeutic drugs are among the best known and most used drugs. This notoriety and the insufficient knowledge of their mechanism of action lead more and more patients to use them in the treatment of the common cold cough or even pain [6]. In many cases, the prescription itself of antibiotics is inadequate [3] as it often occurs without the confirmation of a bacterial infection or without a real need of a prophylactic treatment. Knowing the infectious agent in order to determine the appropriate active substance, the correct dosage, the administration path and the length of treatment is essential for establishing a scientific and rational antibiotherapy [1, 4]. Inadequate use of antibiotics may lead to side effects, organ toxicity, over infection with highly resistant microorganisms such as *Clostridium difficile* or *Pseudomonas aeruginosa* [5].

Keywords: antibiotics, chemotherapy, pharmacotherapy, microorganisms

Резюме

Исследование антибиотикотерапии в коммунарных аптеках в Румынии

Антибиотики и противомикробные препараты являются одними из самых популярных и наиболее часто используемых препаратов. Их новаторство и неадекватное понимание механизмов действия заставляют все больше пациентов использовать их для лечения кашля, простуды или даже боли [6]. Во многих случаях даже выписывание антибиотиков неадекватное [3]. Таким образом, антибиотики часто назначают без подтверждения инфекции бактериального происхождения или без причины профилактического лечения. Определение инфекционного агента для установления правильного активного вещества, правильная доза, путь введения и продолжительность лечения абсолютно необходимы для установления научной и рациональной антибактериальной терапии [1, 4]. Неправильное использование антибиотиков может привести к неблагоприятным реакциям, органной токсичности, суперинфекции с устойчивыми микроорганизмами, такими как *Clostridium difficile* или *Pseudomonas aeruginosa* [5].

Ключевые слова: антибиотики, химиотерапия, фармакотерапия, микроорганизмы

Introducere

Obiectivele antibioterapiei trebuie să fie eficacitatea și siguranța tratamentului pacientului afectat de o anumită infecție. De asemenea, este important a se avea în vedere și faptul că eficacitatea antibioticului administrat se extinde dincolo de pacientul individual și de patogenul-țintă și că antibioticul influențează microecologia bacteriană generală a bolnavului [2].

Un fenomen grav și tot mai frecvent întâlnit este automedicația cu antibiotice, care poate conduce la apariția unor reacții adverse grave, interacțiuni nedorite cu alte medicamente sau alimente, punând astfel în pericol sănătatea pacienților [7].

În acest studiu, ne-am propus să analizăm terapia cu antibiotice (AB) și chimioterapice (CT) antimicrobiene pe un eșantion de 450 de pacienți intervievați în farmaciile de comunitate pe baza unor chestionare standardizate. Evaluând răspunsurile, s-a constatat o frecvență mare de utilizare a acestor medicamente. Pe baza rezultatelor obținute, considerăm că atât medicii, cât și farmaciștii din farmacia de comunitate ar trebui să acorde o mai mare atenție pacienților care solicită antibiotice și chimioterapice antimicrobiene.

Ipoteza de lucru

Studiul a pornit de la premisa că antibioticele și chimioterapicele antimicrobiene sunt folosite din ce în ce mai des. Scopul urmărit a fost de a analiza frecvența tratamentelor cu antibiotice și chimioterapice, natura acestora, simptomele ce determină inițierea antibioterapiei, precum și discernământul cu care sunt folosite aceste medicamente.

Protocolul experimental

Au fost analizate 450 de chestionare, completate în 20 de farmacii cu circuit deschis, care deserveșc toate sectoarele municipiului București. În urma analizei au fost cuantificați următorii parametri:

- ❖ Caracteristicile pacientului (vârstă, sex);
- ❖ Nivelul educației (studii superioare, medii, primare);
- ❖ Modalitatea de recomandare a tratamentului cu antimicrobiene;
- ❖ Simptomul care a determinat inițierea antibioterapiei;
- ❖ Antibioticele și chimioterapicele eliberate;
- ❖ Apariția unor reacții adverse și natura lor;
- ❖ Frecvența tratamentelor cu antibiotice pe o perioadă de 12 luni;
- ❖ Folosirea altor medicamente pe perioada antibioterapiei;
- ❖ Informațiile oferite de către farmacist la eliberarea antibioticelor;
- ❖ Modul de eliberare a antibioticelor și chimioterapicele antimicrobiene considerat ideal de către pacienți.

Chestionarul folosit pentru analiză este prezentat în continuare.

CHESTIONAR ANTIBIOTERAPIE		
1. Informații pacient		
VÂRSTA	SEX	STUDII
2. Ați urmat vreun tratament cu antibiotice în ultimele 12 luni? În eventualitatea unui răspuns afirmativ, precizați de câte ori ați folosit antibiotice în ultimele 12 luni.		
NU <input type="checkbox"/>	DA <input type="checkbox"/>	Precizare <input type="checkbox"/>
3. Tratamentul urmat a fost:		
• În baza unei prescripții medicale	<input type="checkbox"/>	
• În baza unei recomandări verbale din partea medicului	<input type="checkbox"/>	
• La recomandarea farmacistului	<input type="checkbox"/>	
• Din proprie inițiativă	<input type="checkbox"/>	
• La recomandarea unor rude, vecini, prieteni, etc	<input type="checkbox"/>	
4. Simptomul care a determinat inițierea antibioterapiei a fost:		
Febră <input type="checkbox"/>	Durerea <input type="checkbox"/>	Tusea <input type="checkbox"/>
		Alt simptom <input type="checkbox"/>
5. Ați urmat tratamentul cu antibiotic până când:		
• Au dispărut simptomele	<input type="checkbox"/>	
• A trecut perioada indicată de medic	<input type="checkbox"/>	
• Am urmat tratamentul cu intermitență	<input type="checkbox"/>	
6. Precizați denumirea antibioticului utilizat la ultima cură de tratament:		
.....		
7. În urma antibioterapiei ați înregistrat vreo reacție adversă? În eventualitate de răspuns afirmativ, specificați care este aceasta.		
NU <input type="checkbox"/>	DA <input type="checkbox"/>	Precizare
8. Pe durata tratamentului cu antibiotice ați mai folosit și alte medicamente? În eventualitate de răspuns afirmativ, specificați care este aceasta.		
NU <input type="checkbox"/>	DA <input type="checkbox"/>	Precizare
9. La eliberarea antibioticului, farmacistul v-a oferit informații cu privire la:		
• Modul de administrare	<input type="checkbox"/>	
• Eventuale reacții adverse	<input type="checkbox"/>	
• Interacțiuni cu alte medicamente sau alimente	<input type="checkbox"/>	
• Nici o informație	<input type="checkbox"/>	
10. În urma terapiei cu antibiotice apreciați că accesul pacienților la acestea ar trebui să fie:		
• Liber	<input type="checkbox"/>	
• Condiționat de prescripția medicală	<input type="checkbox"/>	
• Doar în unitățile spitalicești	<input type="checkbox"/>	

Rezultate și discuții

Analizând cele 450 de chestionare, s-a observat că pacienții care urmează cel mai frecvent tratament cu antibiotice au vârsta cuprinsă în intervalul 26-45 de ani. Pacienții din această categorie reprezintă peste 50% din totalul celor intervievați. Cei cu vârsta cuprinsă în intervalele 18-25 de ani și 46-65 de ani reprezintă aproximativ câte 20% din total, iar cel mai mic procent, de sub 8%, este reprezentat de cei cu vârsta peste 65 de ani (figura 1).

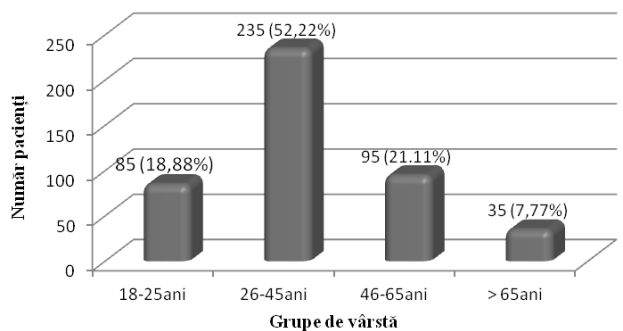


Figura 1. Repartizarea pacienților pe categorii de vârstă

Cea mai mare parte dintre pacienții intervievați au fost de sex feminin – aproape două treimi din total (figura 2).

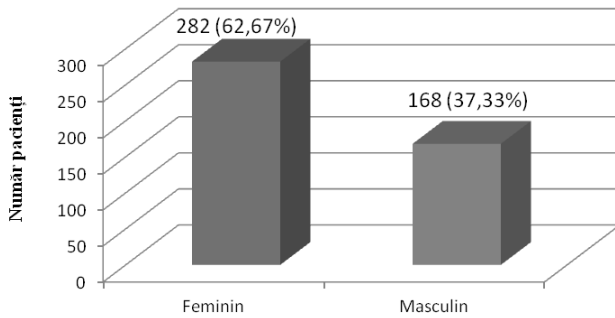


Figura 2. Repartizarea pacienților pe sexe

Sub aspectul nivelului de educație, s-a constatat că majoritatea respondenților aveau studii superioare (figura 3).

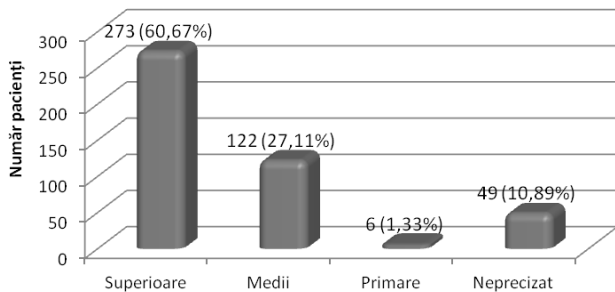


Figura 3. Repartizarea pacienților în funcție de nivelul de educație

Pe baza chestionarelor s-a analizat frecvența tratamentelor cu antibiotice pe o perioadă de 12 luni. Cei mai mulți dintre pacienții intervievați au urmat doar un sigur tratament cu antibiotice în ultimele 12 luni. Totuși, aproximativ 30% din ei au folosit antibiotice de 2-3 ori sau chiar mai des într-o perioadă de 12 luni (figura 4).

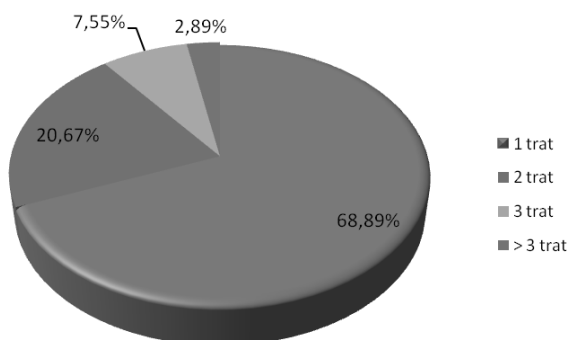


Figura 4. Frecvența tratamentelor cu antibiotice în cursul unui an

Antibioticele și chimioterapicele antibacteriene sunt medicamente care se eliberează pe bază de prescripție medicală ce se reține în farmacie. Cu toate acestea, am constatat că un număr destul de mare de pacienți încep un tratament cu antibiotice din proprie inițiativă sau la îndemnul unor persoane neavizate (figura 5).

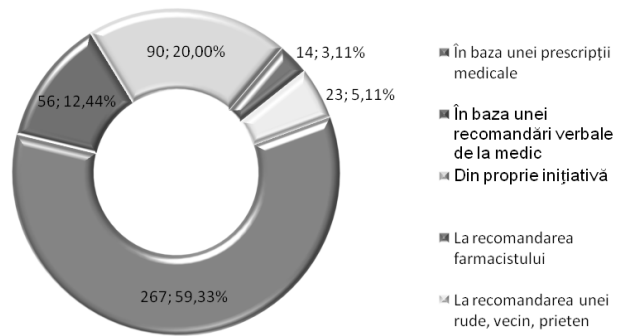


Figura 5. Modul de inițiere a tratamentului cu antibiotice

Printre cauzele de insucces ale terapiei cu antibiotice se numără atât utilizarea antibioticelor pentru tratarea bolilor neinfecțioase, a febrei persistente sau a altor simptome, cât și anamneza incompletă sau un examen clinic superficial. În figura 6 sunt prezentate cele mai frecvente manifestări ce determină declanșarea unui tratament cu antibiotice.

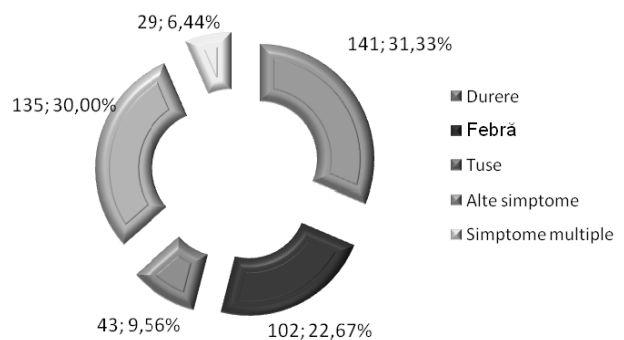


Figura 6. Simptome care determină inițierea antibioticoterapiei

În ceea ce privește durata antibioterapiei, cei mai mulți dintre pacienții intervievați au urmat tratamentul cu antibiotice pe toată perioada recomandată de către medic. Un procent de aproape 37% dintre cei intervievați au folosit antibiotice doar până când au dispărut simptomele (figura 7). Majoritatea acestora sunt din categoria celor care au început un tratament cu antibiotice din proprie inițiativă.

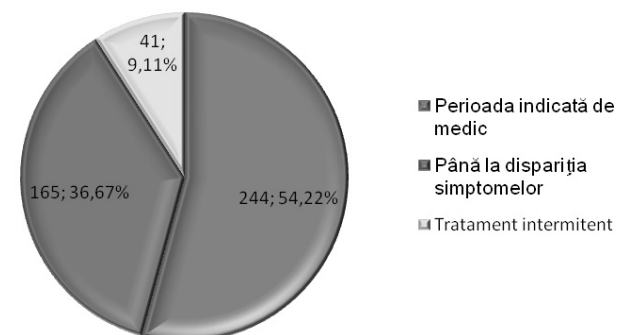


Figura 7. Durata tratamentului cu antibiotice

În urma analizei chestionarelor, am vrut să aflăm care sunt cele mai folosite clase de antibiotice și chimioterapice antimicrobiene, precum și cele mai utilizate substanțe active. Dintre pacienții intervievați, doar 9% au folosit asocieri de AB/CT, restul urmând tratament doar cu un singur AB sau CT (figurile 8, 9).

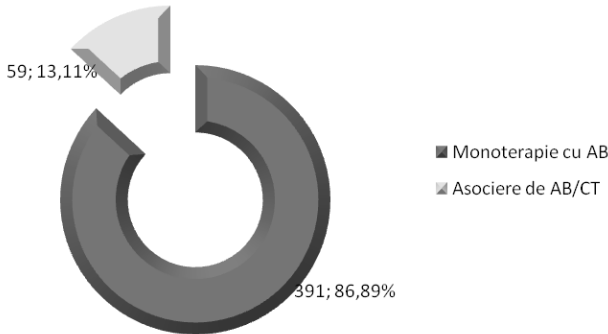


Figura 8. Prevalența monoterapiei comparativ cu politerapia

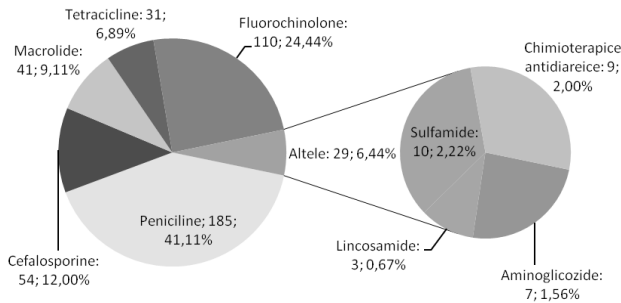


Figura 9. Principalele clase de antibiotice și chimioterapice utilizate în terapie

Se observă că cele mai folosite antibiotice sunt cele din clasa antibioticelor betalactamice (53,11%), fiind urmate de fluorochinolone (24,44%) și antibiotice macrolide (9,11%), în timp ce sulfonamidele (2,22%), tetracilinele (6,89%), aminoglicozidele (1,56%) sunt mai puțin utilizate. Dintre peniciline, substanța activă folosită cel mai des este amoxicilina (77,3%), cea mai întrebuițată cefalosporină este cefuroxima (74,07%); dintre fluorochinolone cel mai des este utilizată ciprofloxacina (52%), iar claritromicina reprezintă 62% din macrolidele folosite (figurile 10–13).

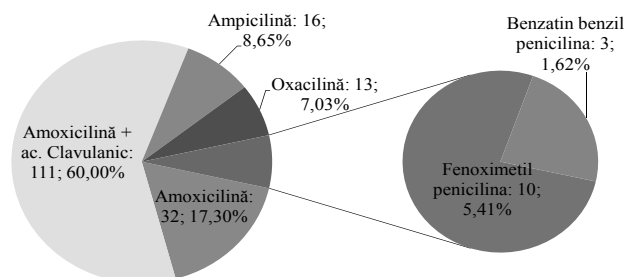


Figura 10. Pondere diversilor reprezentanți ai penicilinelor

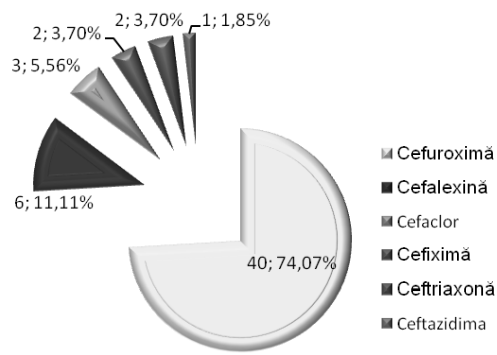


Figura 11. Pondere diversilor reprezentanți ai cefalosporinelor

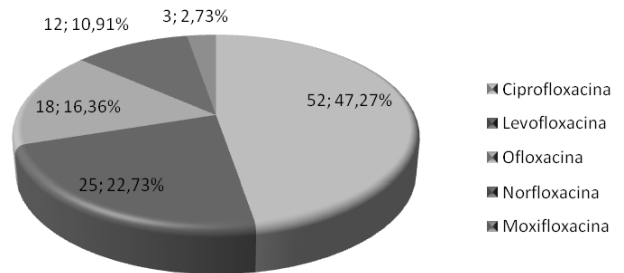


Figura 12. Pondere diversilor reprezentanți ai fluorochinolonelor

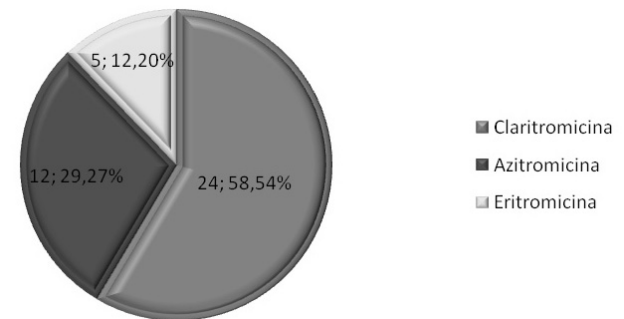


Figura 13. Pondere diversilor reprezentanți ai macrolidelor

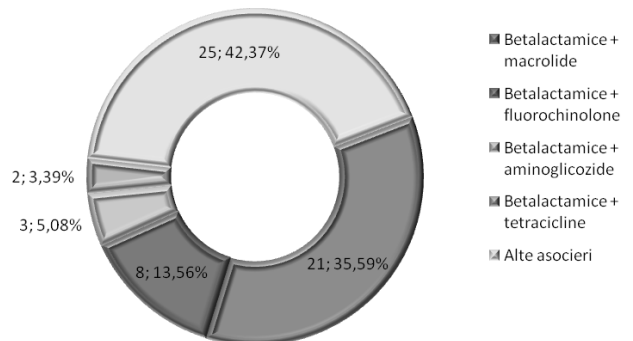


Figura 14. Pondere asocierilor de antibiotice și chimioterapice

În ceea ce privește reacțiile adverse (RA), cei mai mulți dintre pacienți au declarat că nu au resimțit astfel de manifestări, iar în majoritatea cazurilor în care acestea au apărut, ele au fost de natură bacteriologică (figurile 15, 16).

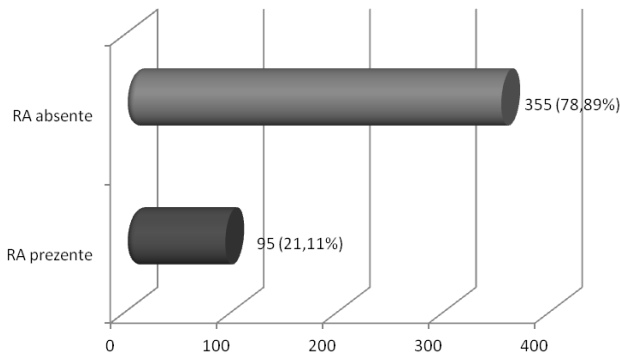


Figura 15. Frecvența reacțiilor adverse

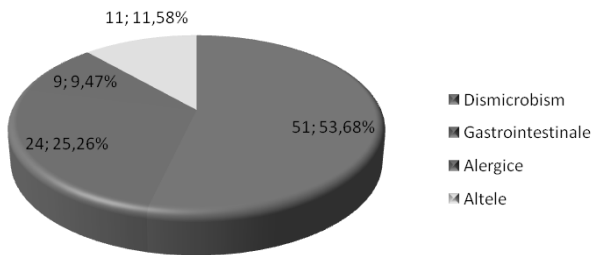


Figura 16. Natura reacțiilor adverse raportate

Dintre pacienții intervievați, 292 au confirmat că pe durata tratamentului cu antibiotice au mai folosit și alte medicamente (figurile 17, 18).

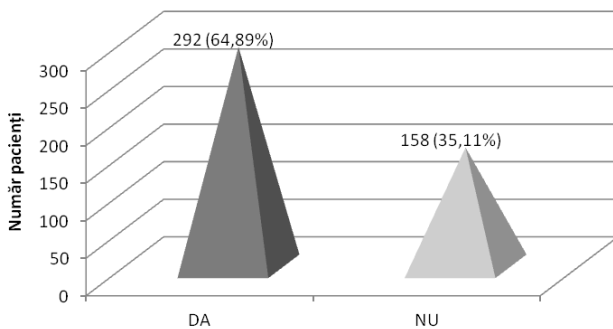


Figura 17. Rata utilizării altor medicamente pe parcursul antibioterapiei

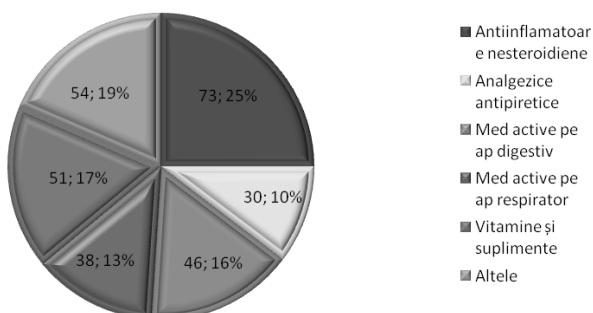


Figura 18. Natura celorlalte medicamente folosite pe parcursul antibioterapiei

La eliberarea antibioticelor, cei mai mulți dintre pacienți au primit numai informații despre modul de administrare (58,89%). Doar 24,89% au primit informații și despre eventualele reacții adverse și 13,56% au fost informați și cu privire la interacțiunile care pot să apară cu alte medicamente sau alimente. Totuși, un număr de 2,67% dintre pacienți nu au primit nicio informație la eliberarea antibioticelor (figura 19).

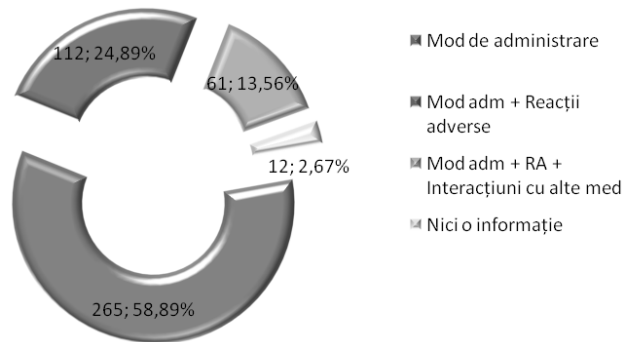


Figura 19. Natura informațiilor oferite de farmacist pacientului la eliberarea medicamentului

Deși un număr semnificativ din pacienții intervievați au declarat că au inițiat terapia cu antibiotice din proprie inițiativă, 79% consideră că accesul la antibiotice ar trebui să fie condiționat de prescripția medicală (figura 20).

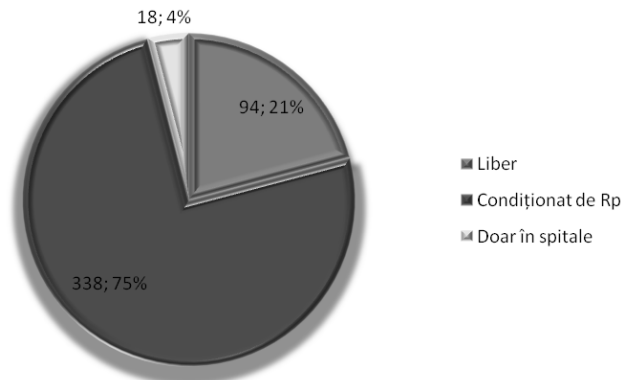


Figura 20. Opinia pacienților cu privire la modelul optim de accesibilitate a antibioticelor

Concluzii

1. Terapia cu antibiotice și chimioterapice antimicrobiene ar trebui inițiată cu mai mult discernământ și mai multă reținere din partea medicilor.
2. Prescrierea trebuie însoțită de o explicație clară a tuturor aspectelor antibioterapiei, pentru maximizarea aderenței pacienților la tratament.
3. Farmaciștii trebuie să evite eliberarea de antibiotice fără prescripție medicală și să descurajeze automedicația cu astfel de substanțe.
4. În calitate de profesionist al domeniului sanitar, farmacistul trebuie să își consolideze rolul

educativ promovând principiile farmacoterapiei științifice și raționale și eliminând din mentalul colectiv falsa convingere că antibioticele sunt bune pentru orice afecțiune.

Bibliografie

1. Cristea A.N., Chiriță C., Turculeț I.L. ș.a. *Farmacie clinică*. Volumul I: *Farmacia clinică în farmacia de comunitate*. Editura medicală, 2006, p. 64-66.
2. Grover M.L., Nordrum J.T., Mookadam M., et al. *Addressing antibiotic use for acute respiratory tract infections in an academic family medicine practice*. In: *Am. J. Med. Qual.*, 2013, PubMed PMID: 23401621.
3. Marc C., Vrignaud B., Levieux K., et al. *Inappropriate prescription of antibiotics in pediatric practice: Analysis of the prescriptions in primary care*. In: *J. Child Health Care*, 2016, PubMed PMID: 27091956.
4. Nightingale C.H., Murakawa T., Ambrose P.G. *Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice*. NY: Marcel Dekker Inc., 2001.
5. Suda K.J., Hicks L.A., Roberts R.M., et al. *A national evaluation of antibiotic expenditures by healthcare setting in the United States, 2009*. In: *J. Antimicrob. Chemother.*, 2013, nr. 68(3), p. 715-718.
6. Sun Q., Dyar O.J., Zhao L., et al. *Overuse of antibiotics for the common cold – attitudes and behaviors among doctors in rural areas of Shandong Province, China*. In: *BMC Pharmacol. Toxicol.*, 2015, PubMed PMID: 25884702.
7. Topor G., Grosu I.A., Chiciuc C.M. et al. *Awareness about antibiotic resistance in a self-medication user group from Eastern Romania – a pilot study*. In: *Peer J.*, 2017, PubMed PMID: 28924507.

Emil Ștefănescu, conferențiar universitar,
UMF Carol Davila, București,
tel.: +40722811227,
e-mail: emil_e_stefanescu@yahoo.com

CZU: 615.252.349.7: 612.015.11+617.735-
002:616.379-008.64-092.9

EFFECTS OF NIACIN-OXYETHYLIDENDIPHOSPHONATO-GERMANATE AND ALPHA-LIPOIC ACID UPON DIABETES-INDUCED OXIDATIVE STRESS IN RETINA

*Natalya V. KRESYUN, Vladlena V. GODOVAN,
Hanna O. SON, Tamara L. GODLEVSKA,*
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Summary

Effects of two weeks treatment with niacin-oxyethylidendiphosphonato-germanate (MIGU-4, 2,5; 25,0 mg/kg, i.p.) and alpha-lipoic acid (LA, 5,0 and 50,0 mg/kg, i.p.) as well as their combined usage (MIGU-4 – 2,5, and LA – 5,0 mg/kg)

upon antioxidative enzymes and level of malon dialdehyde (MDA) in retina tissue of rats with streptozotocin (STZ)-induced diabetes was determined. It was established that in six weeks after STZ administration superoxididismutase (SOD) activity decreased by 33,4% (P<0,05), catalase (CAT) – by 28,2% (P<0,05), glutathione peroxidase (GPx) – by 39,8%, glutathione reductase (GR) – by 48,3%, and MDA level raised by 2,65 times when compared with intact rats (P<0,05). MIGU-4 treatment (25,0 mg/kg, i.p.) increased SOD activity by 38,1% (P<0,05), GPx and GR – by 62,9% (P<0,05) and by 35,2% (P<0,05), when compared with diabetes rats. MDA level was reduced by 30,2% (P<0,05) correspondently. The SOD activity under condition of combined MIGU-4 (2,5 mg/kg) and LA (5,0 mg/kg) administration exceeded its level in rats with diabetes by 41,3% (P<0,05), while activity of GPx and GR also was higher by 52,4% and by 47,8% (P<0,05) correspondently. MDA level reduction was higher than in groups which were given MIGU-4 or LA alone (P<0,05). Thus, niacin-oxyethylidendiphosphonato-germanate caused prevention on diabetes-induced deterioration of antioxidant enzymes activity and level of MDA in retina tissue. Combined usage of MIGU-4 and LA was resulted in heightened preventive effects upon manifestations of oxidative stress.

Keywords: *experimental diabetes mellitus, streptozotocin, diabetes retinopathy, niacin-oxyethylidendiphosphonato-germanate, lipoic acid, oxidative stress*

Rezumat

Efectele acidului nicacin-oxetilendifosfonat germanat și acidului alfa-lipoic asupra stresului oxidativ indus de diabet în țesutul retinei

Au fost investigate efectele administrării de două săptămâni a hidroxietilidendifosfonat germanatului (MIGU-4, 2,5; 25,0 mg/kg, i.p.) și a acidului alfa-lipoic (LC, 5,0 și 50,0 mg/kg, i.p.) și efectul utilizării lor combinate (MIGU-4 – 2,5 și LC – 5,0 mg/kg) asupra activității enzimelor antioxidante și nivelului de malondialdehidă (MDA) în țesutul retinei șobolanilor cu diabet indus de streptozotocină (STZ). S-a constatat că după 6 săptămâni de la momentul aplicării STZ, activitatea superoxididismutazei (SOD) a scăzut cu 33,4% (P < 0,05), a catalazei (CAT) – cu 28,2% (P < 0,05), a glutatationperoxidazei – cu 39,8%, a glutatationreductazei (GR) – cu 48,3%, cu o creștere a conținutului de MDA de 2,65 ori, comparativ cu șobolanii intacti (P < 0,05). Odată cu introducerea MIGU-4 (25,0 mg/kg, i.p.), activitatea SOD a fost mai mare cu 38,1% (P < 0,05), a HP și GR – cu 62,9% (P < 0,05) și, respectiv, 35,2% (P < 0,05), în comparație cu animalele cu diabet zaharat. Nivelul MDA a scăzut cu 30,2% (P < 0,05). Eficacitatea MIGU-4 (25,0 mg/kg) a fost comparabilă cu cea a LK utilizată în doză de 50,0 mg/kg. În cazul folosirii combinate a MIGU-4 (2,5 mg/kg) și a LC (5,0 mg/kg), activitatea SOD a depășit-o pe cea a șobolanilor cu diabet zaharat cu 41,3% (P < 0,05), GP și GR fiind mai mari cu 52,4% și, respectiv, cu 47,8% (P < 0,05). Scăderea nivelului MDA a fost mai mare decât în cazul grupurilor care utilizează MIGU-4 sau LC (P < 0,05). Astfel, administrarea hidroxietildidendifosfonat germanatului previne dereglările activității enzimelor antioxidante și nivelului MDA induse de diabet în țesutul retinian. Administrarea asociată a MIGU-4