

ASOCIAȚIA ECONOMIE, MANAGEMENT
ȘI PSIHOLOGIE ÎN MEDICINĂ

THE ECONOMY, MANAGEMENT AND
PSYCHOLOGY ASSOCIATION IN MEDICINE

АССОЦИАЦИЯ ЭКОНОМИКА, МЕНЕДЖМЕНТ И
ПСИХОЛОГИЯ В МЕДИЦИНЕ

SĂNĂTATE PUBLICĂ, ECONOMIE ȘI MANAGEMENT ÎN MEDICINĂ

PUBLIC HEALTH, ECONOMY AND
MANAGEMENT IN MEDICINE

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ЭКОНОМИКА
И МЕНЕДЖМЕНТ В МЕДИЦИНЕ

revistă științifico-practică
fondată în anul 2003

scientific-practical review
founded in 2003

научно-практический журнал
основан в 2003 году

1(88)/2021

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-07-2003.
Certificat de înregistrare nr. 145.

Revista este inclusă în **Tipul B** cu atribuția statutului de publicație științifică de profil prin HOTĂRÂREA comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și a Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare nr. 169 din 21 decembrie 2017 pentru publicarea rezultatelor științifico-practice din tezele de doctorat în domeniile medicină, farmacie, economie și psihologie.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiști din domeniile respective.

Întemeietor al ediției periodice și redactor-șef onorific
Founder of the periodical edition and Honorary Editor-in-Chief

Constantin EȚCO

Redactor-șef Chief Editor

Natalia ZARBAILOV

Colegiul de redacție Editorial Board

Elena Raevschi – redactor-șef adjunct

Boris Gilca, Larisa Spinei, Aliona Serbulenco

Valeriu Pantea – secretar

Consiliul editorial

Ion Ababii
Emil Anton (România)
Nicolae Bacinschi
Ion Bahnarel
Grigore Belostecinic
Taras Boiciuc (Ucraina)
Emil Ceban
Vasyl Cheban (Ucraina)
Ghenadie Curocichin
Igor Denisov (Federația Rusă)
Vasile Dumitraș
Ludmila Ețco
Grigore Friptuleac

Mihai Gavriiliuc
Victor Ghicavii
Gheorghe Ghidirim
Ludmila Goma
Eva Gudumac
Constantin Iavorschi
Sava Kostin (Germania)
Sergiu Matcovschi
Mihai Moroșanu
Ion Mereuța
Kurtulus Ongel (Turcia)
Nicolae Opopol
Gheorghe Paladi

Editorial council

Natalia Polunina (Federația Rusă)
Mihai Popovici
Viorel Prisacari
Ivan Puiu
Ninel Revenco
Constantin Spînu
Oleg Șekera (Ucraina)
Mihai Todiraș (Germania)
Teodor Tulcinschi (Israel)
Georghe Țăbârnă
Brigitha Vlaicu (România)
Iuri Voronenko (Ucraina)

Autorii poartă toată responsabilitatea pentru conținutul articolelor publicate.

Editura *Epigraf S.R.L.*
2012, str. București 60, of. 11, or. Chișinău
tel./fax 022 22.85.87,
e-mail: epigraf2018@gmail.com

Redactor literar – *Svetlana Korolevski*
Machetare computerizată – *Anatol Timotin*
Coperta – *Iulian Grossu*

Conținutul revistei poate fi consultat la pagina: www.revistaspeemm.md

Datele de contact ale redacției:

Telefon: 069 481 481

E-mail: redactor.speemm@gmail.com

CUPRINS

TEMATICA ACTUALĂ

NICOLAE BACINSCHI, LUCIA ȚURCAN,
LILIA PODGURSCHI, INA GUȚU, TATIANA COVALSCHI,
MARIA MIHALACHI-ANGHEL, MARIN CHIANU,
ANASTASIA CARACAȘ, EUGENIA VASILACHE
Utilizarea glucocorticoizilor în infecția cu SARS CoV 2:
pro și contra.....4

ACTUALITĂȚI INTERNAȚIONALE

AHMET MURAT IŞIL, BURAK ERDEN, KURTULUŞ ÖNGEL
Efecte nocive ale câmpului electromagnetic asupra diferitor
țesuturi: o revizuire.....21

SIRIN KUCUK, IZZET GOKER KUCUK, BULENT MIZRAK,
KURTULUŞ ÖNGEL
Carcinom embrionar pur al testiculului la un pacient adult
de sex masculin: raport de caz.....26

ASPECTE LEGALE ALE ACTIVITĂȚII MEDICALE

IGOR ȘEREMET
Aspecte problematice în implementarea mecanismelor
legale privind gestionarea deșeurilor rezultate din activitatea
medicală.....31

PUBLICAȚII ÎN SERIE: ÎN AJUTORUL MEDICULUI

VICTOR GHICAVÎI, TATIANA CHIRIAC
Tratamentul medicamentos eficient și de calitate – consecință
a selectării și utilizării raționale a medicamentelor.....41

VICTORIA BUCOV, OLGA BURDUNIUC, GRETA BALAN,
MARIA GRUMEZA, OLGA CRACIUN, MARIA BIVOL
Rezistența la antimicrobiene. Caracteristica rezistenței
la preparate antimicrobiene a bacteriilor gram-negative.....50

SINTEZA LITERATURII

SANDA BURUIANĂ
Managementul riscului complicațiilor tromboembolice în
oncologie.....57

TATIANA MALACINSCHI-CODREANU
Evaluarea cost-eficienței laparoscopiei
în abdomenul acut.....63

CERCETARE ÎN UROLOGIE

ARTUR COLȚA, VITALII GHICAVÎI
Entomoterapia în prostatita cronică abacteriană.....71

ALEXEI PLEȘACOV, IVAN VLADANOV, ARTUR COLȚA,
VITALII GHICAVÎI
Vapoenuclearea transuretrală Thulium: YAG laser
a prostatei.....79

IGIENA OMULUI

GHEORGHII ȚURCANU, ELEONORA DUPOUY,
ION BAHNAREL
Consumul de pește în rândul populației
Republicii Moldova.....83

CONTENT

CURRENT TOPICS

NICOLAE BACINSCHI, LUCIA TURCAN,
LILIA PODGURSCHI, INA GUTU, TATIANA COVALSCHI,
MARIA MIHALACHI-ANGHEL, MARIN CHIANU,
ANASTASIA CARACAS, EUGENIA VASILACHE
Use of glucocorticoids in SARS CoV 2 infection:
pros and cons.....4

INTERNATIONAL NEWS

AHMET MURAT IŞIL, BURAK ERDEN, KURTULUŞ ÖNGEL
Harmful effects of electromagnetic field on different
tissues: a review.....21

SIRIN KUCUK, IZZET GOKER KUCUK, BULENT MIZRAK,
KURTULUŞ ÖNGEL
Pure embryonal carcinoma of the testis in an adult male
patient: case report.....26

LEGAL ASPECTS OF MEDICAL ACTIVITY

IGOR SEREMET
Problematic aspects in the implementation of the legal mech-
anisms regarding the management of the waste resulted from
the medical activity.....31

SERIES PUBLICATIONS: TO HELP THE CLINICIAN

VICTOR GHICAVII, TATIANA CHIRIAC
Efficient and qualitative medicinal treatment – consequence
of rational selection and use of medicines.....41

VICTORIA BUCOV, OLGA BURDUNIUC, GRETA BALAN,
MARIA GRUMEZA, OLGA CRACIUN, MARIA BIVOL
Antimicrobial resistance. Characteristic of resistance
to antimicrobial preparations of Gram-negative bacteria.....50

LITERATURE REVIEW

SANDA BURUIANA
Management of the risk of thromboembolic complications in
oncology.....57

TATIANA MALACINSCHI-CODREANU
Evaluating the cost-effectiveness of laparoscopy
in the acute abdomen.....63

RESEARCH IN UROLOGY

ARTUR COLTA, VITALII GHICAVII
Entomotherapy in chronic nonbacterial prostatitis.....71

ALEXEI PLESACOV, IVAN VLADANOV, ARTUR COLTA,
VITALII GHICAVII
Transurethral Thulium: YAG laser vapoenucleation
of the prostate.....79

HUMAN HYGIENE

GHEORGHII TURCANU, ELEONORA DUPOUY,
ION BAHNAREL
Fish consumption among the population
of the Republic of Moldova.....83

UTILIZAREA GLUCOCORTICOIZILOR
ÎN INFECȚIA CU SARS COV-2: PRO ȘI CONTRA

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1\(88\).01](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1(88).01)

Rezumat

Tratamentul infecției cu SARS CoV-2 constituie o problemă majoră a medicinei contemporane, cauzată de absența medicamentelor antivirale specifice. Tentativele de utilizare a multor grupe de preparate au cunoscut unele succese și insuccese. Abordarea patofiziologică a raționalității folosirii medicamentelor constituie baza eficacității și siguranței tratamentului. Glucocorticoizii constituie o grupă de preparate capabilă să rezolve problemele de sănătate în situațiile grave și critice. Medicii practicieni, în ciuda absenței datelor bazate pe dovezi, continuă utilizarea corticosteroidelor în situațiile critice în baza proprietăților farmacologice și experienței acumulate. În infecția cu SARS CoV-2, inițial, la începutul pandemiei, nu era recomandată utilizarea glucocorticoizilor, iar ulterior, în baza studiilor clinice efectuate, Organizația Mondială a Sănătății a emis un șir de dispoziții referitoare la raționalitatea folosirii lor printr-o abordare individualizată. Aceasta din urmă presupune determinarea momentului inițierii, selectării preparatului, dozelor și duratei de tratament. Momentul-cheie în acest context îl constituie timpul declanșării furtunii citokinice (săptămâna a doua de la debutul simptomelor), asupra căreia este îndreptată administrarea glucocorticoizilor.

Cuvinte-cheie: infecția SARS CoV-2, COVID-19, glucocorticoizii, furtuna citokinică, eficacitatea, siguranța

Summary

Use of glucocorticoids in SARS CoV-2 infection: pros and cons.

Treatment of SARS CoV-2 infection is a major problem in contemporary medicine caused by the absence of specific antiviral drugs. Attempts to use many groups of drugs have had some successes and failures. The pathophysiological approach to the rationality of drug use is the basis of the effectiveness and safety of treatment. Glucocorticoids are a group of drugs capable of solving health problems in serious and critical situations. Physicians, despite the absence of evidence-based data, continue to use corticosteroids in critical situations based on pharmacological properties and experience. In SARS CoV-2 infection initially, at the beginning of the pandemic, the use of glucocorticoids was not recommended, and later, based on clinical studies, the World Health Organization issued a series of recommendations regarding the rationality of their use through an individualized approach. The latter involves determining the timing of initiation, selection of the drug, doses and duration of treatment. The key moment in this context is the time of the onset of the cytokine storm (the second week after the onset of symptoms) on which the administration of glucocorticoids is directed

Keywords: SARS CoV-2 infection, COVID-19, glucocorticoids, cytokine storm, efficacy, safety.

Резюме

Использование глюкокортикоидов при инфекции SARS CoV-2: за и против

Лечение инфекции SARS CoV-2 – серьезная проблема современной медицины, обусловленная отсутствием специфических противовирусных препаратов. Попытки использовать многие группы препаратов имели как успехи, так и неудачи. Патфизиологический подход к рациональности использования лекарств – основа эффективности и безопасности лечения. Глюкокортикоиды – это группа препаратов, способные решать проблемы здоровья в тяжелых и критических ситуациях. Практикующие врачи, несмотря на отсутствие данных, основанных на доказательствах, продолжают использовать кортикостероиды в критических ситуациях, основываясь на фармакологические свойства и опыте. При инфекции SARS CoV-2 изначально, в начале пандемии, использование глюкокортикоидов не рекомендовалось, а позже, на основании клинических исследований, Всемирная Организация Здравоохранения выпустила ряд положений, касающихся рациональности их использования основываясь на индивидуализированном подходе. Последнее требует определение времени начала, выбор препарата, доз и продолжительности лечения. Ключевым моментом в этом контексте является время развития цитокинового шторма (вторая неделя после появления симптомов), на которое направлено введение глюкокортикоидов.

Ключевые слова: инфекция SARS CoV-2, COVID-19, глюкокортикоиды, цитокиновый шторм, эффективность, безопасность

Introducere

Infecția cauzată de noul coronavirus SARS-CoV-2 sau COVID-19 variază de la o formă asimptomatică sau ușoară la o pneumonie severă cu sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA), care necesită o ventilație mecanică prelungită sau chiar oxigenarea extracorporală. Aproximativ 16–35% dintre pacienți dezvoltă pneumonie severă, 2–17% au nevoie de ventilație mecanică invazivă (VMI), dintre care până la 15% au nevoie de terapie cu oxigen, iar rata mortalității este de 1,4-15%. În fiziopatologia formelor severe COVID-19, răspunsul imun al gazdei joacă un rol-cheie și a devenit evident că pneumonia COVID-19 este asociată atât cu inflamația excesivă, cât și cu imunoparalizie, cu declanșarea frecventă a inflamației vasculare masive, a coagulării diseminate, a șocului și a SDRA [5, 18, 30].

Infectarea celulei-gazdă este urmată de inițierea unui răspuns imun înăscut cu producția de citokine și chemokine inflamatoare, de rând cu infiltrarea de neutrofile și monocite a căilor respiratorii și a plămânilor. Răspunsul inflamator este asociat cu o creștere a permeabilității capilare și distrugerea celulelor alveolare, ce afectează funcția respiratorie. Inflamația sistemică este determinată de concentrațiile plasmatice crescute de citokine inflamatoare (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IP10 și TNF-alfa) la pacienții cu COVID-19, în timp ce nivelul interferonilor de tip I și III rămâne scăzut. Creșterea numărului de neutrofile în sânge corelează cu prognosticul slab în COVID-19, iar infiltrarea puternică cu neutrofile a capilarelor pulmonare a fost raportată în țesuturile pulmonare post-mortem. Sistemul complementului este activat în timpul SDRA și activarea C3 agravează boala în SDRA asociat cu SARS-CoV. Astfel, sistemul complementului poate determina o parte a răspunsului inflamator și a trombozei în COVID-19. Studiile observaționale sugerează că nivelurile crescute de proteină C-reactivă (PCR) și lactat dehidrogenază sunt predictorii ai severității COVID-19. Corelații similare au fost stabilite pentru raportul crescut de neutrofile/limfocite, numărul scăzut de trombocite și numărul crescut de monocite CD14⁺ CD16⁺ și celule Th17 [7].

Scopul – selectarea, analiza și sistematizarea particularităților de utilizare a glucocorticoizilor în tratamentul pacienților cu infecția SARS CoV-2, cu argumentarea pozițiilor pro sau contra.

Materiale și metode

S-a efectuat analiza publicațiilor în Pubmed în perioada ianuarie-decembrie 2020 referitor la aspectele teoretice și practice de utilizare a glucocorticoizilor în tratamentul pacienților cu COVID-19, prin utilizarea termenilor „Coronavirus 19”, „COVID-19”, „SARS-CoV-2”, „corticosteroid”, „glucocorticoid”, „prednisolone”, „dexamethasone”, „metilprednisolone”, „glucocorticoid and SARS CoV-2”, „efficacy of glucocorticoids in COVID-19”, „mechanism of glucocorticoids in COVID-19”. Din numărul total de articole găsite (61), au fost selectate și analizate 34 de articole de sinteză și meta-analiză ce reflectă mecanismele de acțiune, efectul antiinflamator și imunodepresiv, eficacitatea și siguranța, tipul de glucocorticoid, momentul inițierii tratamentului și durata utilizării glucocorticoizilor, reacțiile adverse și corelația lor cu durata tratamentului.

Efectele antiinflamatoare ale glucocorticoizilor. Glucocorticoizii (GC) reglează inflamația prin mecanisme pleiotrope, iar efectele lor asupra răspunsurilor imune depind de tipul celulei, maladie, doză și momentul administrării, precede sau urmează

expunerii la agentul inflamator. Administrarea de doze mici de GC înainte de un stimul nociv poate promova răspunsul inflamator, în timp ce corticosteroidii în doze mari utilizați după stimulul inflamator acționează într-un mod antiinflamator. Glucocorticoizii, în contextul unui răspuns inflamator acut, reduc inflamația prin mai multe mecanisme. Glucocorticoizii în macrofage inhibă expresia citokinelor pro-inflamatoare (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, TNF-alfa), factorului de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage (GM-CSF), nitric oxid sintază inductibilă (iNOS) și inhibă ciclooxigenaza, atenuând astfel eliberarea prostaglandinelor. În celulele endoteliale GC inhibă expresia moleculelor de adeziune precum E-selectina, molecula 1 de adeziune intercelulară (ICAM1) și molecula 1 de adeziune a celulelor vasculare (VCAM1). În celulele imune, inhibă expresia integrinelor, precum antigenul 1 asociat funcției limfocitare (LFA1) și antigenul tardiv 4, atenuând astfel recrutarea leucocitelor. Glucocorticoizii polarizează macrofagele către fenotipul antiinflamator, care secretă mai mult IL-10 și factor inductor al creșterii și transformării celulare- β (TGF β) și promovează eferocitoza și eliminarea reziduurilor celulare datorită expresiei crescute a moleculelor de captare, favorizând astfel rezolvarea inflamației. Reacția la antigeni este reglată de GC prin influențarea prezentării antigenului, cât și prin modularea activității celulelor T. Glucocorticoizii inhibă maturarea, promovează apoptoza și atenuază prezentarea antigenului în celulele dendritice, reglează timopoieza prin inducerea apoptozei limfocitelor și atenuază semnalizarea receptorilor celulelor T. Astfel, GC în concentrații terapeutice exercită efecte antiinflamatoare puternice atât asupra sistemului imun înăscut, cât și adaptiv. Datorită acestor efecte antiinflamatoare, GC reprezintă un pilon al terapiilor imunosupresive. Glucocorticoizii sintetici (dexametazona, metilprednisolon, prednisolon) prezintă o potență mai mare în comparație cu cortizolul, datorită timpului de înjumătățire mai lung în plasmă, absorbției mai bune și reducerii legării cu globulinele specifice [7].

Glucocorticoizii, prin suprimarea răspunsului imun adaptiv, joacă un rol important în modularea mai multor funcții biologice în celulele imune și în diferite organe și țesuturi. Cercetările recente sugerează că GC ar putea avea atât efecte stimulatoare, cât și inhibitoare asupra răspunsului imun, în funcție de concentrația lor în sânge și de durata administrării. Din punct de vedere clinic, utilizarea GC ar putea fi benefică în prevenirea deteriorării structurilor pulmonare în SARS-CoV-2 prin inhibarea producției de citokine. În stadiul primar al inflamației, GC scad exudația celulară inflamatoare, fagocitoza și dilatarea capilară, iar în stadiul inflamator sever

pot inhiba fibroblastele și proliferarea lor excesivă cu diminuarea proceselor de fibroză [1].

Mecanismele de acțiune ale glucocorticoizilor.

Cortizolul, glucocorticoid endogen produs de cortexul suprarenal și eliberat prin buna funcționare a axului hipotalamic-hipofizar-suprarenal, este esențial pentru menținerea funcțiilor vitale. În condiții fiziologice se produc aproximativ 20 mg de cortizol în 24 de ore. Situațiile de stres fizic sau psihologic, infecții, traume sau intervenții chirurgicale pot duce la o creștere fiziologică a secreției de cortizol de până la 150-200 mg. În unele circumstanțe, asociate cu inflamații marcate (sepsis etc.), capacitatea glandei suprarenale de a produce cortizol poate fi insuficientă pentru a menține funcțiile vitale cu dezvoltarea insuficienței suprarenale relative. Funcțiile critice ale GC pentru supraviețuire implică prezența receptorilor glucocorticoizi în reglarea proceselor de transcripție a genelor. Receptorul glucocorticoid poate funcționa cel puțin la trei niveluri: I – recrutarea mecanismului general de transcriere; II – modularea acțiunii factorului de transcripție prin interacțiuni directe proteină-proteină; III – modularea structurii cromatinei pentru a permite asamblarea altor proteine reglatoare ale genelor și a proceselor generale de transcriere pe ADN. Interacțiunile dintre receptorii corticosteroidi și genele-țintă, în special cele legate de sistemul imun, par să fie printre mecanismele responsabile de efectele antiinflamatoare observate la dozele farmacologice ale GC. În plus față de efectele genomice, glucocorticoizii au acțiuni non-genomice cu relevanță terapeutică semnificativă. Se consideră că aceste efecte sunt mediate de trei mecanisme diferite: interacțiuni fizico-chimice cu membranele celulare, influențarea receptorului glucocorticoid membranar și/sau celui citosolic. Acțiunile non-genomice ale GC pot juca un rol în gestionarea bolilor inflamatoare [2].

Glucocorticoizii au capacitatea de a suprima inflamația prin reducerea activării mai multor mediatori produși de organism în timpul infecției și inflamației. Glucocorticoizii își pot realiza efectele multiple prin mecanism genomic și non-genomic (*figura 1*). Mecanismul genomic se reduce la penetrarea rapidă în celulă datorită lipofilității cu legarea de un receptor citoplasmatic pentru corticosteroidi (RC), cu formarea unui complex care se translocă în nucleu, unde se leagă de elementul de răspuns glucocorticoid (GRE). Acest complex mărește transcrierea unui număr de gene antiinflamatoare, inclusiv cele care codifică subunitatea inhibitorie I κ B, care inhibă activarea factorului nuclear NF- κ B, gene care codifică citokinele IL-4, IL-10, IL-13 și TGF β . Complexul corticosteroid-CR inhibă legarea factorilor de transcripție proteina activatoare 1 (AP-1) și factorul

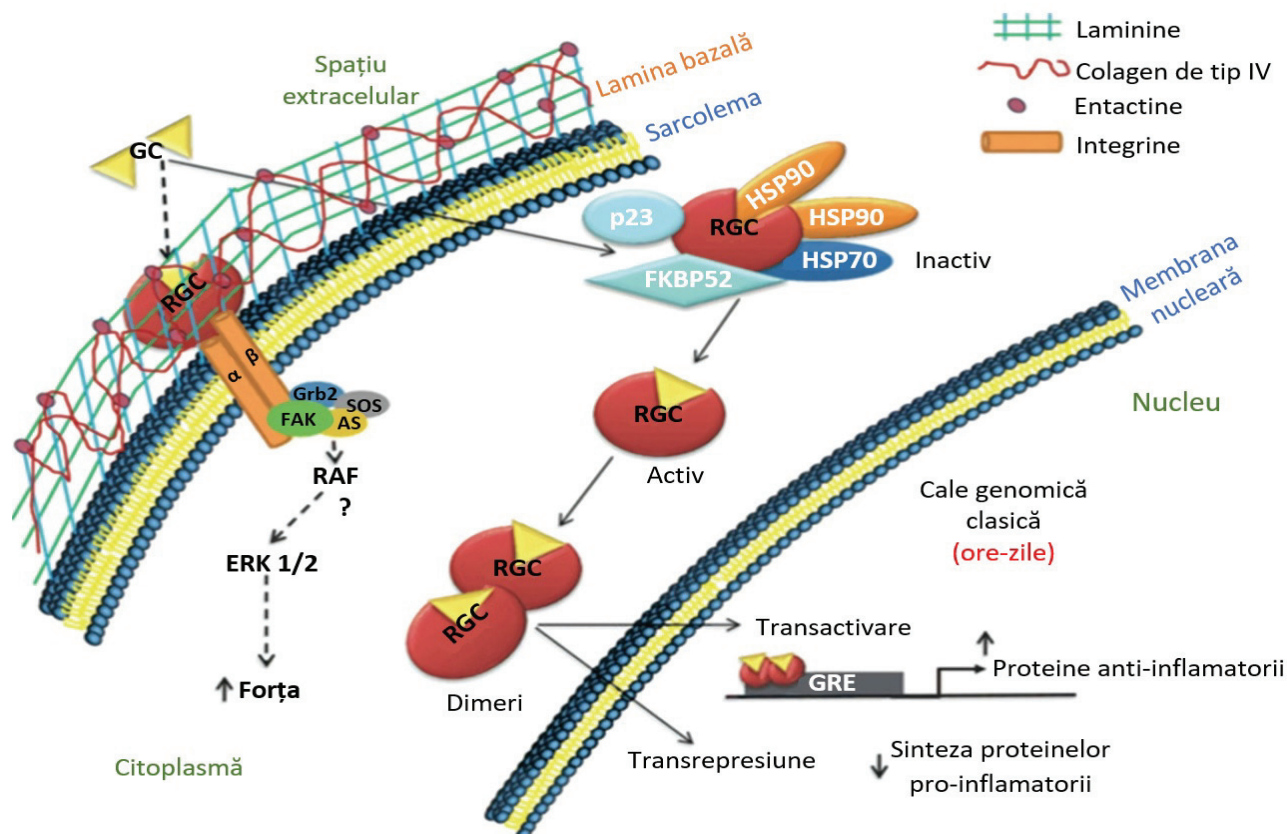
nuclear kappa B (NF- κ B) la elementele lor de răspuns, reducând astfel producția de citokine pro-inflamatoare IL-1 β și TNF α în macrofagele activate. Glucocorticoizii cresc, de asemenea, sinteza lipocortinei-1, care inhibă fosfolipaza A2 cu diminuarea cascadei acidului arahidonic, precursorul eicosanoidelor și factorul de activare a trombocitelor. [2, 3, 32].

Mecanismul genomic de acțiune este mediat de formarea complexului cu receptorul citoplasmatic al GC care generează majoritatea efectelor antiinflamatoare și imunosupresive. Complexul format se translocă în nucleu, unde inhibă transcrierea genelor implicate în activarea leucocitelor și în reglarea funcției celulelor epiteliale, stromale și endoteliale. Acest lucru generează o reducere a citokinelor pro-inflamatoare, a chemokinelor și a moleculelor de adeziune celulară și a altor enzime care sunt implicate în răspunsul inflamator. În mod specific, efectele sunt: o reducere a recrutării celulelor albe din sânge (inclusiv monocite-macrofage, cu excepția neutrofilelor) în zonele afectate, inhibând în continuare eliberarea semnalelor chemotactice și expresia citokinelor care reglementează funcția macrofagelor, celulelor endoteliale, activitatea limfocitelor (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α și factor de stimulare a coloniilor de monocite granulocitare) și proliferarea fibroblastelor, precum și inhibă eliberarea histaminei din bazofile [1, 26].

Mecanismul non-genomic este mai rapid și este mediat de interacțiunile cu receptorul citoplasmatic sau membranar al GC. În câteva secunde sau minute se activează o cascadă de efecte: a) inhibarea fosfolipazei A2, mediată de o sinteză crescută a lipocortinei-1, cu blocarea cascadei acidului arahidonic și micșorarea producției de prostaglandine, leucotriene și a factorului de activare a trombocitelor; b) influențarea asupra proliferării limfocitelor B și T; c) inhibarea funcției monocitelor; d) reducerea nivelului complementului (la concentrațiile mari de GC). Activitatea antiinflamatoare și imunodepresivă a GC influențează concentrația, distribuția și funcția leucocitelor periferice, afectează activitatea limfocitelor B și T; crește numărul și activitatea neutrofilelor, iar în macrofage inhibă cascada acidului arahidonic și formarea prostaglandinelor, leucotrienelor și a factorului de activare a trombocitelor [1, 26].

În baza celor relatate, se poate concluziona [16]:

Acțiune genomică: acțiune care modulează expresia genelor, implică procese transcripționale în care un factor transcripțional activat se translocă în nucleu și leagă promotorii genei pentru a le modula expresia. Astfel de procese necesită un anumit timp și sunt întârziate (minute, ore, zile).



Legenda: GC: glucocorticoid; GCR: receptor glucocorticoid; mRNA: ARN mesager; TF: factor de transcripție.
 Figura 1. Mecanismul de acțiune al glucocorticoizilor sintetici [1]

Acțiune non-genomică: acțiuni care nu modulează expresia genelor, nu implică procese transcripționale sau sinteză proteică, dar promovează efecte rapide asupra membranei celulare pentru a activa anumite căi de transducție a semnalului. Acțiunea se dezvoltă rapid (secunde, minute).

Eficacitatea și siguranța glucocorticoizilor în infecția SARS CoV-2.

Utilizarea glucocorticoizilor (GC) la pacienții cu infecția SARS CoV-2 a fost controversată la începutul pandemiei, inclusiv de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), în principal pe baza studiilor efectuate la pacienții cu sindrom respirator acut sever (SARS) și sindrom respirator din Orientul Mijlociu (MERS), care au sugerat că GC sistemici nu aveau nici un efect asupra mortalității, dar ar putea crește replicarea virală și prelungi persistența infecției virale. O analiză sistematică recentă a raportat că utilizarea GC poate fi dăunătoare pacienților cu COVID-19 [Kronbichler A., 2020]. Studiile mici ulterioare și clinice randomizate au raportat îmbunătățirea rezultatelor clinice la pacienții cu COVID-19 tratați cu GC [4, 9, 13, 14, 21, 22, 34].

Glucocorticoizii au fost folosiți ca opțiuni primare pentru imunomodulare în timpul infecției cu SARS-CoV (2003), iar administrarea în timp util a

asigurat ameliorarea febrei, infiltrării pulmonare și oxigenarea. Momentul administrării și doza GC sunt foarte critice, deoarece utilizarea prea devreme previne activarea sistemului imun al organismului, crește încărcătura virală și, în cele din urmă, promovează efecte adverse, iar folosirea în principal la pacienții cu boală critică cu furtună citokinică poate fi efektivă. În același timp, utilizarea pe termen scurt (3-5 zile) și cu doze mici de metilprednisolon (1-2 mg/kg/zi) poate prezenta rezultate mai bune la pacienții cu afecțiuni critice cu COVID-19 [4, 9, 19, 34].

Un șir de studii au arătat că utilizarea GC la pacienții cu SARS, MERS și gripă nu a fost asociată cu beneficiu de supraviețuire și cu posibile leziuni. Pacienții cu SARS cărora li s-au administrat GC au raportat evenimente adverse, precum necroză avasculară, psihoză, diabet și clearance viral întârziat. Pacienții cu gripă manifestă un risc mai mare de mortalitate și infecții secundare la utilizarea GC [21, 23].

Eficacitatea și siguranța GC în COVID-19 este contradictorie și discutabilă, fiind determinată de numărul mic al studiilor clinice randomizate și de faptul că nu au atins dimensiunea necesară a eșantionului. În plus, un șir de factori, precum inițierea terapiei cu oxigen sau a ventilației mecanice,

tipul de corticosteroid, doza și durata administrării și medicamentele antivirale sau antiinflamatoare concomitente au variat semnificativ între studii. Mai mult, au fost incluse studii efectuate atât în secțiile de terapie intensivă, cât și în secțiile obișnuite, ceea ce a crescut heterogenitatea generală [17].

Organizația Mondială a Sănătății, în baza unui număr mare de studii observaționale și studii randomizate controlate referitoare la utilizarea GC la pacienții cu COVID-19, a recomandat, începând cu 2 septembrie 2020, folosirea GC pentru tratamentul pacienților cu COVID-19 sever și critic. Ghidul privind gestionarea sepsisului recomandă administrarea GC la pacienții cu COVID-19 sever aflați la ventilație mecanică cu SDRA și la pacienții cu COVID-19 și șoc refractar [van Paassen J., 2020]. Meta-analiza, efectuată de grupul de lucru al OMS, a concluzionat că inițierea GC sistemici a fost asociată cu o mortalitate mai mică la 28 de zile pentru toate cauzele la pacienții cu boală critică COVID-19. În consecință, OMS a emis două recomandări cu privire la tratamentul cu GC al pacienților cu COVID-19: 1) terapia cu GC sistemici trebuie inițiată la pacienții cu starea severă și critică, pentru care terapia este definită ca 6 mg/zi dexametazonă intern sau intravenos sau 50 mg de hidrocortizon intravenos la fiecare 8 ore, timp de 7 până la 10 zile; 2) utilizarea glucocorticoizilor în COVID-19 non-sever nu este recomandată [7].

Utilizarea GC în tratamentul SDRA este controversată. Datele observaționale din SARS și MERS sugerează că imunomodularea cu regimuri de metilprednisolon cu doze mari ar putea fi efectivă în modularea răspunsurilor inflamatoare și a leziunilor pulmonare. Pe de altă parte, alte studii au arătat că utilizarea GC este asociată cu un risc crescut de infecție bacteriană, mortalitate crescută, întârzierea eliminării virale și chiar rezistență antivirală în pneumonia asociată cu gripa sau SDRA. Cercetările clinice limitate în prezent nu susțin utilizarea GC în tratamentul SDRA la pacienții cu COVID-19. OMS nu a recomandat utilizarea GC în tratamentul pneumoniei virale sau al SDRA, deoarece nu există nicio dovadă convingătoare pentru beneficiile terapeutice ale corticosteroizilor în tratamentul COVID-19 [11, 13, 20].

Tratamentul cu GC este controversat în SDRA sever, dar mulți medici folosesc acest tratament la pacienții cu acest sindrom viral sever. Utilizarea acestuia nu este recomandată pacienților cu COVID-19, pe baza datelor de la pacienții cu gripa H1N1, SARS și MERS. Utilizarea curentă a GC în timpul infecției cu COVID-19 este limitată la pacienții cu complicații letale legate de furtuna citokinică, precum SDRA, leziuni cardiace acute, insuficiență renală și la pacienți cu niveluri serice mai ridicate de D-dimeri. Ghidurile internaționale recomandă utilizarea unor

doze moderate de GC pentru o perioadă scurtă de timp, numai în cazul în care parametrii hemodinamici nu s-au ameliorat prin infuzia de lichide și utilizarea medicamentelor vasoconstrictoare. Metilprednisolonul în doze de 40 mg/zi timp de 4-5 zile, asociat la tratamentul cu tocilizumab, poate fi util în timpul furtunii citokinice și poate determina evitarea efectului rebound după întreruperea antagonistului IL-6 [27].

Glucocorticoizii, prin capacitatea de a stopa sau de a întârzia progresia pneumoniei, s-au dovedit a fi eficienți pentru tratamentul SDRA. Proprietățile imunodepresive și antiinflamatoare marcate sunt responsabile de reducerea inflamației sistemice și extravazării lichidului exudativ în țesuturile pulmonare, promovarea inactivării inflamosome-ului și prevenirea deteriorării alveolare difuze. Prin aceste mecanisme, GC pot ameliora hipoxemia și pot proteja în mod eficient pulmonii, prevenind progresia insuficienței respiratorii. GC pot reduce temperatura corpului și pot ajuta la ameliorarea simptomelor de intoxicație cauzată de hipertermie [23].

Nu există date suficiente cu privire la eficacitatea terapiei adjuvante cu GC la pacienții infectați cu SARS-CoV2 cu infecții severe ale tractului respirator inferior. Pe baza dovezilor disponibile, utilizarea corectă a GC cu doze mici poate oferi avantaje de supraviețuire pentru pacienții cu afecțiuni critice cu SARS-CoV2. Cu toate acestea, acest tratament la pacienții cu SDRA refractar, sepsis sau șoc septic trebuie efectuat cu prudență în conformitate cu situația clinică [23].

Glucocorticoizii ar putea reduce febra și îmbunătăți oxigenarea prin suprimarea inflamației sistemice și pulmonare, dar pot întârzi eliminarea virusului și crește încărcătura virală. Dovezile actuale sugerează că utilizarea de rutină a GC la pacienții cu COVID-19 cu pneumonie virală sau SDRA nu este recomandată, cu excepția cazului în care pacientul are șoc septic refractar sau bronhopneumopatie obstructivă cronică în exacerbare [6].

Situația clinică determină alegerea celui mai adecvat GC și a modului de administrare, ținând cont de raportul risc/beneficiu și susceptibilitatea individuală a pacienților. A devenit clar că o înțelegere a modului în care GC își exercită efectele într-o celulă și maniera specifică a țesuturilor este crucială pentru dezvoltarea de noi strategii terapeutice pentru a maximiza efectele benefice și a minimiza efectele adverse. GC pot avea beneficii terapeutice majore, dar administrarea lor, în special de durată și la doze mari, este asociată cu efecte adverse severe, ce limitează terapia cu corticosteroizi. Aceste efecte adverse includ tulburări metabolice (diabetul, dislipidemia, hiperglicemia etc.) și disfuncții cauzate de efectele

farmacologice (atrofia pielii, reducerea proliferării keratinocitelor și fibroblastelor, perturbarea vindecării plăgilor, osteoporoză, fracturi, hipertensiune arterială, insuficiența suprarenală cu sindromul Cushing iatrogen, rezistența la GC etc.) și sunt legate de efectele pleiotrope ale GC, care acționează asupra aproape tuturor tipurilor de celule din organism. Diferențierea efectelor dorite și nedorite ale GC s-au bazat pe presupunerea că aceste efecte au fost mediate prin transactivare și transrepresie prin receptorii glucocorticoizi. Efectele adverse s-au considerat a fi induse de transactivare, deoarece genele induse de acest mecanism sunt implicate în sinteza glucozei și în metabolism. Efectele antiinflamatoare au fost atribuite în mare parte transrepresiei mediate de factorii de transcripție (AP-1 (proteina activatoare-1), factorul nuclear kappa B (NFκB)) [10, 18].

În cadrul meta-analizei s-a arătat că efectul GC asupra supraviețuirii pacientului depinde de severitatea bolii. S-a concluzionat că administrarea de GC sistemici, comparativ cu îngrijirea obișnuită sau cu placebo, a fost asociată cu o mortalitate mai mică la 28 de zile la pacienții internați în terapie intensivă, în timp ce utilizarea corticosteroizilor are efecte dăunătoare asupra supraviețuirii pacienților care nu necesită oxigen. Pacienții cu COVID-19 care ar putea beneficia de terapia cu GC sunt în minoritate, deoarece majoritatea pacienților cu COVID-19 sunt cu o boală ușoară sau moderată și nu necesită internare în spital. S-a constatat, că pacienții cu respirație spontană tratați cu GC au avut mai puține cerințe de intubație și ventilație mecanică, dar o rată a mortalității mai mare decât pacienții care nu au primit corticosteroizi. Aceste constatări importante, deși aparent incongruente, subliniază ipoteza că utilizarea GC ar putea îmbunătăți funcția respiratorie (la pacienții care iau deja oxigen), în timp ce probabil crește riscul de deces (la pacienții care nu necesită încă oxigen). Unii autori au constatat o rată redusă a mortalității numai la pacienții vârstnici (>60 de ani) tratați cu GC, iar alții au relatat că terapia cu corticosteroizi în doze mici sau puls-terapie pare să aibă un rol benefic în managementul pacienților gravi sau cu afecțiuni critice, inclusiv la cei cu afecțiuni pulmonare [17].

Utilizarea metilprednisolonului 1-2 mg/kg/zi intravenos timp de 5-7 zile a fost evaluată la pacienți cu pneumonie COVID-19 severă confirmată care a progresat spre insuficiență respiratorie acută. Aceasta a fost asociată cu o diminuare a numărului de zile pentru normalizarea febrei și a terapiei suplimentare cu oxigen, îmbunătățirea mai rapidă a SpO₂. Tratatamentul cu metilprednisolon a scăzut riscul de deces în rândul pacienților cu SDRA. Pentru gestionarea furtunii citokinice au fost recomandate doze mai

mari de metilprednisolon – 60-125 mg la fiecare 6 ore, timp de până la 3 zile, urmată de reducerea dozei atunci când nivelurile proteinei C reactive încep să scadă [21].

Studiul RECOVERY a arătat că dexametazona în doza de 6 mg o dată pe zi timp de până la zece zile, comparativ cu standardul de îngrijire, a redus cu o treime decese la pacienții aflați la ventilație mecanică invazivă (29,0% vs 40,7%), cu o cincime la pacienții cărora li s-a administrat oxigen fără ventilație mecanică invazivă (21,5% față de 25,0%), dar practic nu a influențat mortalitatea la pacienții care nu primeau suport respirator (17,0% față de 13,2%) [2, 3, 5, 7, 14, 15, 18, 30, 32].

Analiza critică a studiului RECOVERY a relevat mai multe limitări. În primul rând, nu au fost disponibile date cu privire la nivelul suportului de oxigen, care ar fi putut dezvălui beneficii diferențiale sau daune ale tratamentului cu dexametazonă. Necesitatea unor niveluri mai ridicate de oxigen ar fi putut fi un bun indicator al faptului că infecția severă SARS-CoV-2 cu sindrom respirator acut a cauzat un anumit grad de leziuni pulmonare și că acești pacienți ar putea beneficia de terapie cu dexametazonă. În al doilea rând, majoritatea pacienților nu au primit remdesivir. Datele recente au relatat că monoterapia cu remdesivir nu reduce mortalitatea, dar administrarea agentului antiviral ar putea influența efectele benefice ale dexametazonei la pacienții cu oxigen suplimentar sau cu ventilație mecanică. Asocierea remdesivirului și dexametazonei ar putea determina un beneficiu aditiv prin faptul că preparatul antiviral îmbunătățește clearance-ul viral, iar glucocorticoidul îl scade, ceea ce poate influența efectele dăunătoare ale răspunsului inflamator la COVID-19. În al treilea rând, au fost absente datele despre clearance-ul viral, care este probabil un factor important în determinarea prejudiciului versus beneficiul dexametazonei. Răspunsul normal la infecția virală este determinat de reglarea transcripțională a interferonilor și recrutarea celulelor-gazdă inflamatoare. Dacă corticosteroizii ar fi administrați în faza de replicare intensă a virusului, s-ar putea suprima răspunsurile antivirale ale gazdei cu declanșarea de leziuni pulmonare mai severe. În caz că GC sunt administrați atunci când controlul viral a fost realizat, aceștia pot avea un efect benefic prin reducerea inflamației și a severității leziunilor pulmonare acute. Conform studiului RECOVERY, administrarea dexametazonei cu o durată de până la 10 zile a rezultat cu o scădere a mortalității la pacienții ce au necesitat suport respirator non-invaziv sau ventilație mecanică invazivă, la fel au beneficiat pacienții la care s-a administrat dexametazona după 7 zile de la începutul simptomelor COVID-19. Unele dovezi sugerează că infecția cu SARS-CoV-2, spre deosebire de gripă,

ar putea fi eliminată în mare parte la majoritatea pacienților în decurs de 7 zile. În acest context ar fi binevenite datele despre efectele GC la pacienții spitalizați cu COVID-19 în studii privind clearance-ul viral și răspunsurile imune endogene, atât înainte, cât și după administrarea dexametazonei, ceea ce ar putea oferi informații despre potențialele efecte benefice și nedorite. Studii mai detaliate despre dexametazonă la pacienții spitalizați care primesc suport respirator, de rând cu datele microbiologice și ale funcției respiratorii, ar putea ajuta la determinarea faptului dacă beneficiul dexametazonei este dependent de nivelul suportului de oxigen și al parametrilor respiratorii. Un dezavantaj important al studiului a fost că nu s-au descris datele despre apariția hiperglicemiei în momente diferite de timp și după utilizarea dexametazonei, având în vedere riscurile potențiale ale acestei complicații la pacienții cu diabet zaharat. Ar prezenta interes și interacțiunile GC cu noi terapii benefice pentru COVID-19, inclusiv anticorpi monoclonali, anticoagulante, antiinflamatoare specifice și agenți antivirali [2, 12].

Studiile recente au demonstrat un mare interes privind rolul GC în atenuarea leziunilor pulmonare și sistemice la pacienții cu COVID-19 datorită proprietăților lor puternice antiinflamatoare și antifibrotice, în special pentru dexametazonă, un corticosteroid inclus în lista medicamentelor esențiale ale OMS și care este disponibil în întreaga lume la un cost redus. Acest medicament acționează ca un imunosupresor cu spectru larg și are o activitate mai mare în condiții inflamatoare și autoimune. Studiul RECOVERY randomizat (2104 pacienți tratați cu dexametazonă și 4321, cu tratament-standard), realizat de Universitatea din Oxford, a declarat dexametazona ca primul tratament din lume dovedit eficient în reducerea riscului de deces la pacienții cu forme grave COVID-19. Dexametazona a determinat o mortalitate redusă (la 28 de zile) la pacienții cu COVID-19 care au primit VMI sau terapie cu oxigen fără VMI, dar nu și la pacienții fără suport respirator. Acest model de răspuns la dexametazonă confirmă faptul că un răspuns imun hiperactiv contribuie mai mult la morbiditate și mortalitate decât efectul direct al virusului în formele mai severe ale bolii. Într-adevăr, persoanele infectate cu SARS-CoV2 nu prezintă simptome decât după câteva zile de la infecție, când daunele colaterale cauzate de răspunsul imun contribuie adesea la boală [18, 25].

Van Paassen J. și coaut. (2020), în reviuul sistematic și meta-analiza privind eficacitatea și siguranța GC la pacienții cu COVID-19, au susținut efectul pozitiv al terapiei cu corticosteroizi asupra mortalității în COVID-19, așa cum a fost raportat pentru prima dată în studiul RECOVERY. La pacienții cu COVID-19,

necesitatea de ventilație mecanică a fost mai mică la pacienții tratați cu corticosteroizi. Datele referitoare la ipoteza că ar putea exista un semnal de clearance viral întârziat, o creștere a consumului de antibiotice și a infecțiilor în grupul cu GC au fost prea rare pentru a face concluzii ferme. Cu toate acestea, acest lucru nu pare să ducă la o spitalizare prelungită sau la creșterea mortalității. Pacienții cu COVID-19 sever se confruntă cu o dublă problemă. Pe de o parte, există inflamație excesivă, care duce la tromboză pulmonară și leziuni pulmonare acute sau SDRA, iar pe de altă parte, este necesară eliminarea infecției virale în sine. Confirmarea faptului că există predominant un efect benefic al GC asupra mortalității este congruentă cu raționamentul fiziopatologic și cunoștințele anterioare [30].

Un studiu a investigat aranjamentul structural al proteinei nucleocapsidice N, explicând primii pași ai interacțiunii sale cu acidul nucleic în etapele inițiale ale asamblării structurii virusului. Proteina N a SARS CoV-2 are aproape 90% identitate de secvență de aminoacizi cu SARS-CoV, iar anticorpii proteinei N a SARS-CoV pot reacționa încrucișat cu COVID-19, dar nu pot oferi imunitate încrucișată. În mod similar cu SARS-CoV, proteina N a SARS CoV-2 poate juca un rol important în suprimarea interferenței ARN pentru a depăși apărarea gazdei. Pe modelele experimentale, proteina N a SARS-CoV a avut patogenitate și ar putea induce reacții inflamatoare pulmonare evidente și leziuni pulmonare acute, care au fost legate de creșterea și dezechilibrul citokinelor pro-inflamatoare și antiinflamatoare. GC ar putea atenua în mod eficient reacția inflamatoare pulmonară indusă de proteina N a SARS-CoV, susținând rolul benefic al steroizilor asupra reacțiilor inflamatoare cauzate de proteina N a actualului SARS CoV-2 [8].

Comisia Națională de Sănătate a Chinei, în a cincea versiune de studiu a schemei de diagnostic și tratament pentru pneumonită în COVID-19, a furnizat o strategie de tratament pentru cazurile severe și tratamentul sistemic cu GC (metilprednisolon <1-2 mg/kg, timp de 3-5 zile) și a recomandat-o pentru a fi o terapie adjuvantă. S-a arătat că terapia sistemică cu GC în primele 3-5 zile la pacienții severi ar putea spori saturația oxigenului (SaO₂) și raportul presiunea arterială a oxigenului și fracția inspiratorie de oxigen (PaO₂/FiO₂), dar corticosteroizii nu au exercitat nicio intervenție asupra supraviețuirii pacienților atât cu SDRA, cât și cu șoc sau cu leziuni poliorganice. S-a concluzionat că GC în faza SDRA ar inhiba în mod eficient furtuna inflamatoare și ar câștiga timp prețios pentru controlul infecției și prevenirea leziunilor și șocurilor poliorganice secundare, ceea ce implică faptul că GC au efecte biologice sinergice atunci când sunt combinați cu alte tratamente. Cu toate

acestea, se crede că creșterea diferitor citokine pro-inflamatoare indusă de COVID-19 poate fi suprimată de GC cu doze mici în cure scurte într-un stadiu incipient al bolii, dar poate să nu fie eficientă într-o etapă ulterioară a bolii, cum ar fi SDRA și leziunile poliorganice. Dacă putem reduce procentul de progres la furtuna citokinică, chiar dacă nesemnificativ statistic, prin utilizarea timpurie a GC, mai mulți pacienți vor fi salvați [8, 20].

Terapia cu GC este utilizată pe scară largă în rândul pacienților cu afecțiuni critice în alte infecții cu coronavirus (SARS, MERS). Corticosteroizii au fost administrați pacienților infectați cu SARS-CoV-2 în secțiile de terapie intensivă. Glucocorticoizii prezintă efecte farmacologice la orice doză relevantă terapeutic prin mecanisme genomice clasice. Unele efecte imunosupresive se bazează pe transactivare, iar GC induc transcrierea genei și sinteza proteinelor inhibitorilor NF-κB și a lipocortinei-1. Prin inhibarea semnalizării NF-κB, GC induc inhibarea sintezei proteinelor IL-1, IL-6, factorului de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage și ciclooxigenazei-2 inductibilă. Glucocorticoizii reduc proliferarea, activarea, diferențierea și supraviețuirea celulelor T și a macrofagelor, precum și inhibă transcrierea și acțiunea diferitor citokine. Glucocorticoizii inhibă citokinele pro-inflamatoare IL-1β, IL-2, IL-6, TNF-α și IL-17 pe bază de Th1 și macrofage [28].

Beneficiul utilizării GC în tratamentul pacienților cu COVID-19 sever este controversat. O meta-analiză, bazată în principal pe dovezile SARS și MERS, a afirmat că GC ar crește mortalitatea și ar întârzia eliminarea virusurilor în infecțiile cu coronavirus. Astfel, GC nu trebuie administrați pentru tratamentul leziunilor sau șocului pulmonar indus de SARS-CoV-2. Studiile publicate recent indică, de asemenea, că utilizarea corticosteroizilor nu este benefică pentru pacienții cu COVID-19 (cu excepția cazurilor severe), iar GC în doze mari sunt asociați cu mortalitatea. Majoritatea pacienților cu COVID-19 discutați în aceste studii nu sunt cazuri severe. Inspectarea studiilor incluse și analizate prin meta-analiză, a demonstrat, că un singur studiu a descris numărul pacienților cu tratament cu GC și non-corticosteroizi în grupul sever și în grupul non-sever. Studiul a demonstrat beneficiul utilizării corticosteroizilor în infecția severă cu SARS-CoV. Un alt comentariu, care a fost elaborat de medicii din prima linie din China, a arătat că GC ar putea avea unele beneficii pentru pacienții cu boală critică cu COVID-19. Terapia sistemică cu corticosteroizi ar putea promova saturația oxigenului și PaO₂/FiO₂, dar nu ar putea să amelioreze mortalitatea la pacienții critici cu COVID-19 [28].

Dovezile actuale arată că SARS-CoV-2 induce o creștere a unei game mici de citokine, iar utili-

zarea GC ar putea fi benefică pentru a contracara o gamă largă de citokine. SARS-CoV-2 provoacă limfocitopenie relativ gravă și o disfuncție a limfocitelor. Glucocorticoizii, prin stimularea excesivă a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale ar putea exacerba limfocitopenia. Din aceste considerente, utilizarea GC în COVID-19 este o sabie cu două tăișuri, iar doza, durata și momentul terapiei vor fi cruciale [28].

Una dintre problemele ce necesită rezolvare o constituie utilizarea GC în combinație cu medicamentele antimalarice, inhibitoare serinei proteazei, preparatele antivirale și antiinflamatoare specifice (inhibitorii IL-1β, IL-6 etc.) pentru a estima efectul sinergic sau antagonist. În cadrul unui studiu clinic s-a comparat utilizarea hidroxiclorochinei în monoterapie, cu asocierea hidroxiclorochină (600 mg/zi timp de 10 zile) + dexametazonă (20 mg/zi timp de 5 zile și 10 mg/zi pentru următoarele 5 zile) în tratamentul pacienților cu SDRA cauzat de SARS-CoV-2 (faza III), care a demonstrat o reducere a ratei mortalității în grupul tratat combinat (46% versus 61,8%) [1].

Tratamentul sistemic cu GC în asociere cu agenți antivirali, inclusiv inhibitori ai neuraminidazei (oseltamivir, peramivir, zanamivir etc.), ganciclovir, aciclovir și ribavirină, care au fost recomandați anterior în practica clinică pentru tratamentul virusului gripal, nu este recomandat pentru SARS-CoV-2. Terapia cu corticosteroizi pentru tratamentul leziunilor sau șocului pulmonar indus de SARS-CoV-2 nu a fost recomandată [23].

Glucocorticoizii sistemici nu trebuie utilizați la copiii cu SARS-CoV-2, deoarece nu există inflamații pulmonare semnificative la copii. Cu toate acestea, terapia cu GC poate fi utilă atunci când copiii necesită ventilație și dezvoltă SDRA, deși efectele benefice ale acestui tratament nu sunt consistente și exacte [23].

Rapoartele preliminare indică faptul că GC inhalatori pot fi benefici la pacienții cu COVID-19. Ciclesonida, un GC inhalator, s-ar putea dovedi o terapie eficientă, deoarece are citotoxicitate scăzută și poate suprima puternic creșterea SARS-CoV-2 *in vitro* [10, 24].

Un studiu *in vitro* a arătat că ciclesonida poate suprima replicarea SARS-CoV-2 în celule cultivate la concentrații mici cu o citotoxicitate scăzută. Această observație sugerează că efectul ciclesonidei a fost specific coronavirusului și, prin urmare, poate fi un medicament candidat pentru tratamentul infecției cu SARS-CoV2. În comparație cu ciclesonida, replicarea virală nu a fost suprimată de dexametazonă și fluticazonă. Concentrații mari de ciclesonidă pot fi administrate sugarilor, datorită siguranței sale. Inhalarea ciclesonidei poate reduce replicarea virală și poate controla inflamația în plămâni, deoarece nu

penetreează în mod semnificativ în fluxul sanguin și rămâne în țesutul pulmonar. Astfel, ciclesonida, luând în considerare echilibrul dintre beneficiul și riscul său, este recomandată pentru tratamentul pacienților cu pneumonie SARS-CoV2 [23].

Un studiu *in vitro* a investigat efectul GC inhalatori asupra replicării SARS-CoV. Acest studiu a sugerat că ciclesonida interacționează cu proteina non-structurală NSP15 a coronavirusului în timpul biogenezei și suprimă replicarea virală a SARS-CoV-2. Ciclesonida este de așteptat să reducă replicarea virală și să controleze inflamația în plămâni, cu efecte imunosupresive minore în comparație cu GC sistemici, deoarece exercită în principal un efect local la nivelul țesutului pulmonar. Ulterior, o serie de rapoarte de caz au semnalat efecte benefice la utilizarea acestui medicament [2].

Analiza comparativă a pacienților ce au administrat GC versus non-corticosteroizi a demonstrat că incidența supraviețuirii a fost de 74% și 62%, respectiv, iar riscul de deces sau transferare în terapia intensivă a fost de 0,2. La pacienții care necesită oxigen cu flux scăzut, cu FiO₂ <0,4, incidența supraviețuirii a fost de 88% și de 86%, respectiv, iar riscul de deces sau transferare în terapia intensivă a fost de 0,7. Printre pacienții care necesită flux mare de oxigen, FiO₂ >0,4, incidența supraviețuirii a fost respectiv de 50% și 9,5%. În studiul clinic randomizat RECOVERY s-a stipulat că beneficiul utilizării GC a variat substanțial în funcție de nivelul de suport respirator și poate fi proporțională cu gradul de severitate a bolii. Dovezile disponibile sugerează că pacienții care au nevoie de VMI au un beneficiu semnificativ din tratamentul cu GC, iar grupul pacienților care nu au nevoie de VMI constituie un grup mare, eterogen, variat și puțin explorat, cu diferite grade de severitate a bolii și a necesităților de susținere a oxigenului. Analiza pacienților cu COVID-19, în funcție de necesitatea de VMI sau de suport de oxigen cu flux mare, par să indice că utilizarea GC nu a fost asociată cu o scădere a mortalității sau a transferării în terapie intensivă la pacienții cu necesități reduse de oxigen. Pe de altă parte, s-a înregistrat o ameliorare semnificativă în rândul pacienților mai gravi care au nevoie de VMI sau de suport de oxigen cu flux mare [29].

Yang Li și coaut. [33] au determinat o asociere marcată dintre nivelul lactat dehidrogenazei (LDH) și severitatea bolii. S-a constatat că pacienții cu niveluri de LDH >2 ori decât norma la internare, comparativ cu cei cu LDH <2 ori, au fost mai predispuși să dezvolte starea critică. La analiza timpului exact al creșterii LDH, progresia radiografică și deteriorarea stării clinice s-a constatat că LDH a crescut mai devreme decât progresia spre boală severă și critică în medie cu 2,2 zile și 3,9 zile, respectiv. În mod similar, s-a observat

o progresie radiografică marcată cu o medie de 0,7 zile și 3,5 zile mai devreme înainte de progresia stării clinice la severă și critică, respectiv. S-a concluzionat, că nivelul LDH ar putea fi un marker predictiv valoros pentru a descrie gradul de severitate al bolii. Pacienții cu niveluri extrem de majorate ale LDH, de 2 ori mai mari, probabil se aflau în stadiul târziu al răspunsului inflamator excesiv și, prin urmare, au ratat fereastra terapeutică a glucocorticoizilor. Astfel, s-a estimat că GC vor fi benefici atunci când sunt administrați în stadiul incipient al răspunsului inflamator excesiv care a fost caracterizat printr-o progresie radiografică marcată și LDH <2 ori.

Datorită gamei largi de acțiuni asupra sistemului imun, metabolismului, mușchilor scheletici, pielii, SNC, oaselor, ochilor etc., GC exercită, pe lângă efectele benefice, și unele efecte nocive, îndeosebi la utilizarea în doze mari și la termen lung. Astfel de efecte sunt determinate, de regulă, de acțiunile genomice [16].

Reacțiile adverse ale GC reprezintă o altă preocupare. Reacțiile adverse ale GC nu pot fi complet prevenite, din care considerente ar trebui să analizăm raportul beneficiu-risc. Beneficiile pot fi superioare, dacă determinăm pacienții cu criterii adecvate pentru terapia cu GC, iar riscul reacțiilor adverse poate fi redus prin scăderea dozei și a duratei utilizării. Doza inițială de metilprednisolon a constituit 40-80 mg/zi (0,75-1,5 mg/kg/zi) în cazul utilizării precoce, care a fost redusă după 3 zile de tratament, cu o durată a tratamentului până la 7 zile. Reacțiile adverse la GC în grupul cu debut precoce nu au fost mai multe decât în grupul de control, ceea ce susține strategia utilizării timpurii a GC cu doze mici până la moderate la pacienții cu risc crescut [33].

O altă preocupare la utilizarea GC reprezintă întârzierea eliminării virusului la pacienții cu COVID-19. La pacienții cu SARS-CoV, tratați cu hidrocortizon, s-a demonstrat o majorare a timpului de eliminare a virusului. Clearance-ul viral potențial întârziat nu ar trebui să atenueze beneficiile GC asupra prevenirii progresiei bolii. Relația dintre timpul de eliminare a virusului, încărcătura virală și prognosticul nu este clară la pacienții cu COVID-19 [33].

Dozele mari de GC pot prezenta dezavantaje dacă sunt administrate în momentul în care există replicare virală necontrolată, dar cu un nivel scăzut de inflamație. Deși există pericole potențiale asociate cu doze mari de corticosteroizi la tratarea pacienților cu pneumonie SARS-CoV-2, inclusiv infecții secundare și persistarea prelungită a virusului, la pacienții gravi, dacă starea de inflamație excesivă nu este controlată, citokinele ar putea provoca leziuni pulmonare grave, cu progresarea rapidă a pneumoniei cu rezultate imprevizibile și chiar ireversibile pe termen lung. În

concordanță cu rezultatele ultimelor studii (RECOVERY etc.), OMS a aprobat utilizarea argumentată și individualizată a GC (metilprednisolon, dexametazona) în tratamentul pacienților cu SARS-CoV-2, deoarece acest tratament medicamentos a dovedit că salvează vieți [1].

Momentul inițierii, dozele și durata tratamentului cu glucocorticoizi. O problemă importantă reprezintă GC utilizați, timpul inițierii terapiei și dozele de preparate. Van Paassen J. și coaut. (2020) au analizat 44 de studii, în care s-au utilizat strategii de GC foarte diverse. Astfel, metilprednisolonul a fost cel mai frecvent prescris (n=28), după care urmează prednisonul (n=5), dexametazona (n=5) și hidrocortizonul (n=4), iar în unele studii s-au permis regimuri multiple de corticosteroizi (n=9). Indicația de a începe GC a fost descrisă în 12 studii, dintre care în 3 corticosteroizii au fost inițiați la diagnostic/internare în spital, în 5 – admiterea în terapie intensivă sau deteriorarea funcțiilor pulmonare, precum și randomizate sau nerandomizate conform protocolului de studiu. În 29 de studii, s-a raportat doza de GC, inclusiv în 16 s-a utilizat o doză echivalentă de >1 mg/kg prednisolon și în 11, o doză echivalentă mai mică decât 1 mg/kg prednisolon. În două studii, a fost prezent un grup cu doze mici și mari. În studiile observaționale durata terapiei a variat între 5 și 10 zile, în studiile observaționale frecvent în funcție de starea clinică a pacienților [30].

Diagnosticul precoce și tratamentul în timp util sunt esențiale pentru infecția cu SARS-CoV2. Este necesar să se protejeze organele importante la pacienții infectați cu pneumonie și trebuie luate în considerare măsuri eficiente, cum ar fi tratamentul cu GC, pentru a preveni dezvoltarea SDRa la pacienții cu forme severe. În afară de momentul inițierii tratamentului, este important să se selecteze durata tratamentului, formulările și dozele adecvate de corticosteroizi. Principiile de bază ale selecției formulărilor de GC constau în următoarele două aspecte: un timp de înjumătățire scurt și o capacitate puternică de penetrare. Metilprednisolonul are un timp de înjumătățire de 12-36 de ore, care s-a dovedit a fi asociat cu o intensitate mai bună a imunosupresiei. Pentru managementul clinic al pacienților cu afecțiuni critice cu SARS-CoV2, se consideră adecvată terapia cu corticosteroizi (metilprednisolon, <1 mg/kg, nu mai mult de 7 zile), cu doze mici și de scurtă durată, precum și monitorizarea pe termen lung (6 luni-3 ani) a reacțiilor adverse, care pot fi întârziate la acești pacienți [23].

Inițiativa comună a Societății Europene de Medicină pentru Terapie Intensivă și a Societății de Medicină pentru Îngrijirea Critică, recomandă GC doar pe termen scurt (≤7 zile) și doze mici (≤0,5-1

mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent) la pacienți selectați SARS CoV-2 cu hipoxemie datorată bolilor subiacente sau care utilizează în mod sistematic corticosteroizi pentru afecțiuni cronice și în caz de șoc septic cu insuficiență de corticosteroizi în stare critică. Concomitent, nu este recomandată administrarea de doze mari sau de puls-terapie [6].

Ghidurile internaționale sugerează cu fermitate utilizarea GC (6 mg de dexametazonă pe cale orală sau intravenoasă zilnic sau 50 mg hidrocortizon intravenos la fiecare 8 ore) timp de 7 până la 10 zile la pacienții cu COVID-19 critic, în timp ce se recomandă condiționat să nu se utilizeze terapia cu corticosteroizi la pacienții cu COVID-19 non-sever care nu primesc suport respirator [2, 3, 5, 7, 14, 15, 18, 30, 32].

Tortajada C. și coaut. [29] au raportat că în cadrul studiului clinic randomizat GC s-au administrat (metilprednisolon 250 mg i/v o dată și 40 mg 2 ori/zi timp de 4 zile sau dexametazonă 20 mg i/v o dată timp de 5 zile, urmată de 10 mg o dată pe zi încă 5 zile) în zilele 9-16 (mediu 12 zile). Concomitent, pentru utilizarea GC ar trebui să existe o creștere a doi dintre următorii biomarkeri ai inflamației: proteină C reactivă >100 mg/L, D-dimerii >1000 ng/ml, feritina >1000 ng/ml, lactat dehidrogenază >300 mU/ml sau limfopenie <800 celule/mm. S-a efectuat un control al frecvenței respiratorii și al saturației cu oxigen. Dacă SatO₂ /SpO₂ a fost ≤92% sau raportul dintre presiunea parțială a oxigenului arterial și fracțiunea de oxigen inspirat (PaO₂/FiO₂) <300, pentru a menține SatO₂ / SpO₂ peste 95% se va administra oxigenul prin sonde nazale, măști, canule nazale, ventilația non-invazivă (VNI) sau transferarea în secția terapie intensivă pentru ventilație mecanică invazivă (VMI).

Cunoștințele noi despre patogeneza infecției cu SARS-Cov-2 vin să susțină beneficiul terapiei de imunoreglare la pacienții cu dezvoltarea fazei inflamatoare cu leziuni pulmonare extinse și poli-sistemice, care are loc, de obicei, în a doua săptămână după apariția simptomelor. Utilizarea GC se consideră cel mai bine a fi efectuată ca puls-terapie de scurtă durată (125-250 mg/zi metilprednisolon timp de 3 zile) în a doua săptămână după apariția simptomelor, când are loc de obicei reacția hiperinflamatoare. Primul studiu, efectuat pe un lot de 201 pacienți în Wuhan, a arătat o mortalitate redusă în rândul pacienților cărora li s-a administrat metilprednisolon. Studiul observațional pe 213 pacienți din Detroit a demonstrat că administrarea precoce (la a 8-a zi) a 40 mg/zi metilprednisolon timp de 3 zile a determinat o rată mai mică a necesității transferului în terapia intensivă, a utilizării ventilației mecanice și a decesului (34,9% în grupul cu GC față de 54,4% în

lotul de comparație). Studiul comparativ din Madrid cu administrarea din a 10-a zi a metilprednisolonului în doza de 1 mg/kg/zi sau sub formă de puls-terapie până la 500 mg/zi a arătat o reducere semnificativă a mortalității în lotul cu GC: 13,9% față de 23,9% în grupul de tratament-standard cu diferențe semnificative în subgrupul cu boală moderată-severă. Studiul comparativ randomizat RECOVERY a raportat că tratamentul cu dexametazonă (6 mg/zi până la 10 zile) a determinat o micșorare a decesului, în decurs de 28 de zile, de 21,6% față de 24,6% în grupul cu tratament-standard. Reducerea mortalității a fost semnificativă doar la pacienții care au primit suport respirator. Studiul brazilian dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, la pacienți cu suspiciune clinică sau radiologică de pneumonie COVID-19, cu SpO₂ ≤94% sau cu necesitate de VNI sau VMI, nu a raportat nici un beneficiu din utilizarea metilprednisolonului în doza de 0,5 mg/kg/12h sau placebo timp de cinci zile. E necesar de remarcat, că numărul mediu de zile dintre debutul bolii și randomizare a fost de 13 zile în ambele grupuri, iar circa 50% dintre bolnavi au primit GC în a 3-a săptămână de la debutul bolii, ceea ce parțial explică rezultatele neconvingătoare în decesul pacienților. În subgrupul de pacienți cu vârsta peste 60 de ani, care au avut și niveluri mai ridicate de proteină C reactivă, s-a constatat o mortalitate mai mică în rândul pacienților tratați cu metilprednisolon [22].

Ruiz-Irastorza G. și coaut. [22] au raportat în cadrul studiului că pacienții cu COVID-19, cu un profil inflamator major și compromiși respirator, cel mai probabil pot să beneficieze de terapia cu GC, care pare a fi mai eficientă numai la pacienții tratați în a doua săptămână după apariția simptomelor. S-a observat o diferență clară între utilizarea unei cure scurte de metilprednisolon cu doze reduse și cure mai prelungite de GC, prima prevenind, iar a doua fiind asociată cu un risc crescut de ambele rezultate nefavorabile. Autorii susțin utilizarea GC în puls-terapie în cadrul pneumoniei severe COVID-19. Aceste constatări sunt în concordanță cu rezultatele observate la pacienții cu lupus eritematos sistemic și alte boli autoimune în care mecanismul non-genomic al metilprednisolonului, la o utilizare pe o perioadă scurtă de timp, amplifică activitatea antiinflamatoare a GC fără efecte secundare relevante. Pe de altă parte, dozele în intervalul 40-90 mg/zi pe o perioadă de o săptămână sau mai mult sunt mai puțin eficiente și pot crește riscul de infecții datorită mecanismului genomic, care este responsabil pentru majoritatea efectelor secundare grave ale GC.

În cadrul studiului observațional, utilizarea de doze mici-moderate de GC sistemici (metilprednisolon 40-80 mg/zi sau echivalent) timp de 2-5 zile în a

10-16-a zi de la debutul maladiei a fost asociată cu un risc mai mic de deces în spital la 60 de zile la pacienții cu COVID-19 care au dezvoltat SDRA. Eficiența corticosteroizilor a fost susținută de reducerea proteinei C-reactive, marker al inflamației sistemice suprimate. Doza maximă de GC (echivalentă cu metilprednisolon de 1-2 mg/kg) a fost aproape de doză în studiul RECOVERY și recomandată de Societatea de Medicină de Urgență și Societatea Europeană de Medicină de Terapie Intensivă pentru pacienții cu SDRA. Rezultatele studiului au fost în concordanță cu alte trialuri referitor la pacienții cu SDRA în COVID-19, ce au demonstrat accelerarea rezoluției SDRA sub tratament cu doză mică de metilprednisolon (1-2 mg/kg), considerat și ca alternativă la dexametazonă [31].

Abordarea problemei efectelor terapeutice ale GC la pacienții cu COVID-19 și identificarea ferestrei terapeutice a acestora au demonstrat că pacienții aflați în faza incipientă a inflamației excesive ar putea beneficia de terapia cu GC pe termen scurt, cu doze mici până la moderate. Momentul utilizării acestora este esențial. Pe baza mecanismelor moleculare și a datelor fiziologice, inflamația joacă un rol semnificativ în progresia bolii spre SDRA (figura 2). Efectul antiinflamator al GC e puțin probabil că va funcționa în faza târzie a răspunsului inflamator excesiv și va anihila inflamația cauzată de cantitățile uriașe de citokine pro-inflamatoare. Posibil că acest lucru să fi fost motivul pentru care multe studii au ajuns la concluzii negative cu privire la utilizarea GC în secțiile de terapie intensivă sau la pacienții în stare critică. Acești pacienți aveau probabil un stadiu avansat al bolii, prea târziu pentru a fi salvați de GC. Concomitent, pentru pacienții cu forme ușoare, fără dovezi ale progresiei bolii, utilizarea GC considerăm a fi neadecvată. În majoritatea acestor cazuri sistemul imun al pacienților a fost activat într-un mod adecvat care nu ar produce niciodată citokine excesive și s-ar recupera din infecție fără intervenție ulterioară [33].

Yang Li și coaut. [33] au elaborat schema care reprezintă corelația dintre infecția cu SARS CoV-2 și fereastra terapeutică a GC (figura 3). Astfel, starea pacientului (nivelul apei din figura 3) prezentat în linia albastru-marin este rezultatul unei combinații dintre mai mulți factori, precum fundalul gazdei (maro), virulența SARS-CoV-2 (bej) și răspunsul gazdei (albastru deschis). Fereastra de intervenție (roz) este intervalul de la momentul în care pacientul are nevoie de intervenție medicală până când pacientul nu poate fi salvat prin măsuri disponibile. Teoretic, diferite tratamente au ferestre terapeutice diferite. Pentru GC fereastra terapeutică ar trebui să fie faza incipientă a inflamației excesive la pacienții cu

Fereastra terapeutică a corticosteroizilor



Figura 2. Schema patogeniei SDRA indusă de virus [33]. Echilibrarea eliminării virusului și a răspunsului imun al gazdei este esențială. Faza incipientă a inflamației excesive se presupune a fi fereastra terapeutică a corticosteroizilor

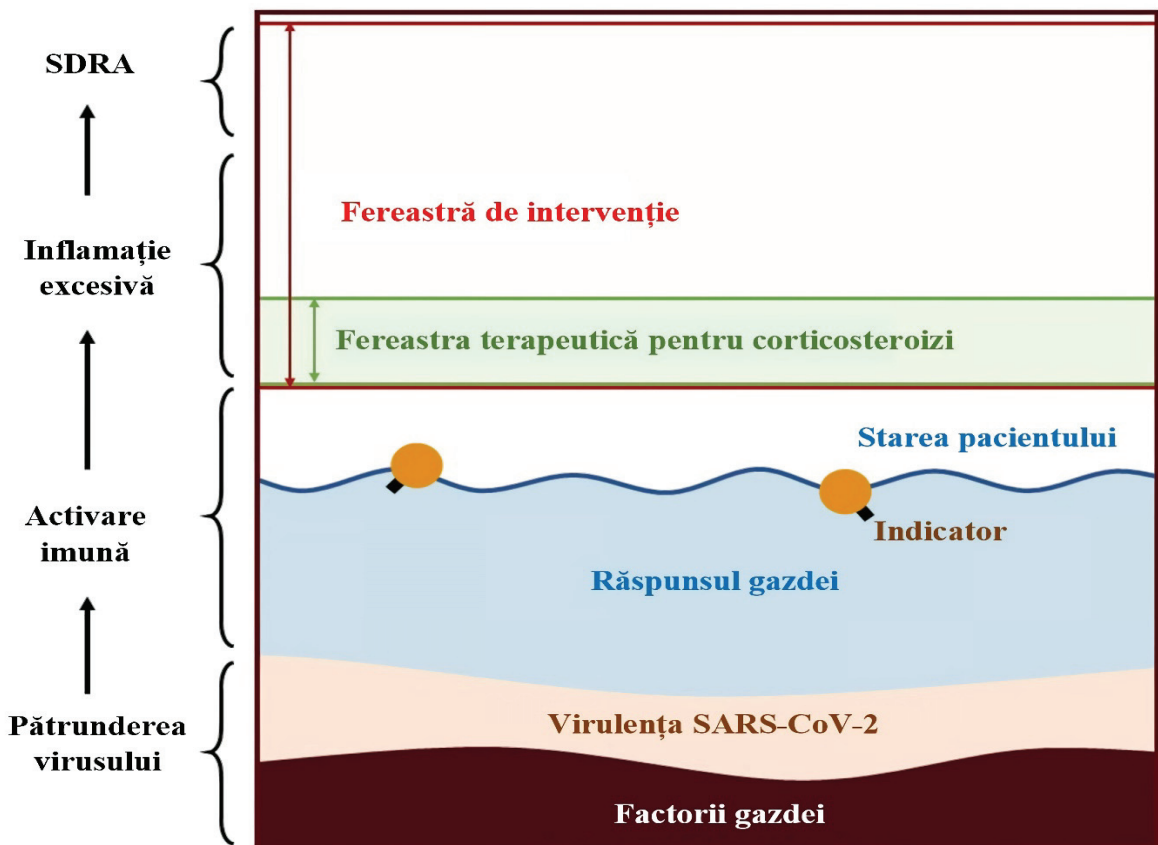


Figura 3. Schema teoretică care descrie infecția cu SARS-CoV-2 și fereastra terapeutică pentru glucocorticoizi [33]

COVID-19. Inițierea terapiei cu GC ar trebui să se bazeze pe relația dintre starea pacientului (linia albastră) și fereastra terapeutică (verde). În formele ușoare starea pacientului ar fi stabil mai jos decât fereastra terapeutică pentru GC și poate să nu necesite intervenții medicale. Pentru pacienții cu factori de risc (vârsta înaintată, maladii cardiovasculare, DZ etc.) aria în maro ar fi mai mare, iar nivelul liniei albastre ar crește corespunzător, rezultând un spațiu mai îngust față de fereastra de intervenție și o posibilitate mai mare de a depăși fereastra terapeutică pentru GC [33].

Pentru a determina fereastra terapeutică a GC, s-a estimat referirea la unii indici, precum vârsta, factorii de risc, timpul apariției simptomelor sau ziua internării, dinamica stării clinice, parametrii imagistici și de laborator. S-a constatat că pacienții din grupul de debut precoce au fost mult mai tineri, cu o fereastră terapeutică mai largă, în timp ce pacienții mai în vârstă sunt mai vulnerabili la hipoxie sau alte leziuni, iar nivelul LDH este mai probabil să crească mai mult de 2 ori. Fereastra terapeutică a GC a fost caracterizată de un progres radiografic marcat cu niveluri majorate de LDH mai mici de 2 ori. Progresia radiografică marcată este de obicei un semn al deteriorării bolii în funcție de experiența clinică, dar este probabil întârziată atunci când se ia în considerare începutul teoretic al inflamației excesive, deoarece imagistica reflectă o parte a consecințelor inflamației excesive. Datele de imagistică și LDH combinate sunt doar una dintre modalitățile de identificare a ferestrei terapeutice a GC, iar combinarea cu numărul de limfocite, numărul de celule CD4 și nivelul D-dimerilor ar putea direcționa mai precis inițierea terapiei cu GC [33].

Confruntat cu scenariul complex al pacienților gravi cu COVID-19, în diferite țări au fost dezvoltate o varietate de protocoale care utilizează tratamente complementare (agenți antivirali, antiinflamatori, antireumatici specifici, inhibitori ai serin proteazei, heparină cu greutate moleculară mică etc.), unele dintre ele utilizând GC pentru tratamentul pacienților spitalizați cu faza IIb-III COVID-19 (figura 4). Punctul crucial aici este că GC ar putea fi de ajutor în prevenirea leziunilor alveolare/pulmonare induse de furtuna de citokine și chemokine [26].

Glucocorticoizii la pacienții cu COVID și diabet.

Utilizarea GC în tratamentul COVID-19 la pacienții cu diabet zaharat (DZ) necesită unele constatări și elaborare de conduită în monitorizarea raportului dintre efectele benefice și riscul reacțiilor adverse metabolice.

Efectele metabolice ale glucocorticoizilor.

Administrarea glucocorticoizilor determină o modificare semnificativă a metabolismului glucidelor

relevată prin: hiperglicemie, glicozurie și rezistență la insulină; creșterea gluconeogenezei hepatice prin inducția enzimelor glucoza-6-fosfataza, fructoza-1, 6-bisfosfataza și fosfoenolpiruvatul carboxikinaza; creșterea depunerii de glicogen în ficat (constatată la 3-24 de ore); creșterea producției de glucoză și scăderea utilizării periferice a glucozei. Această acțiune, care în situații fiziologice (perioadele de post etc.) și patologice este fundamentală pentru menținerea euglicemiei și asigurării cu glucoză (substanțe energetice) a organelor de importanță vitală, poate fi exacerbată la administrarea GC exogeni, ducând la hiperglicemie (vezi figura 5). Utilizarea cronică a GC crește nivelul insulinei în repaus alimentar, ca un răspuns metabolic al celulelor beta pancreatice la hiperglicemie, cu diminuarea sensibilității la insulină la periferie. În plus, glucocorticoizii modifică și secreția de insulină prin reducerea efectului incretinelor [2].

Studiile experimentale au arătat că glucocorticoizii au o funcție pro-adipogenă. Efectul lipogenic al acestor medicamente pare a fi mediat de expresia genetică a căilor care duc la maximizarea efectelor insulinei. În condiții experimentale, după expunerea la corticosteroizi, nivelurile majorate ale acestor medicamente în țesutul adipos au fost asociate cu depunerea crescută a grăsimii abdominale, toleranța redusă la glucoză și hipertrigliceridemia. Mai mult, a existat o reducere a nivelurilor de adiponectină și o creștere a nivelurilor serice ale factorului de necroză alfa (TNF- α), care sunt legate de sensibilitatea și rezistența la insulină, respectiv. Glucocorticoizii au, de asemenea, o acțiune lipolitică, deosebit de pronunțată la periferie. Această funcție este mediată de inducerea factorilor de transcripție care reglează funcția lipazelor, crescând acțiunea acestor enzime. Cu toate acestea, efectele acute și pe termen lung ale corticosteroizilor asupra lipolizei nu sunt încă pe deplin clare [2].

Glucocorticoizii joacă un rol în controlul metabolismului hepatic mediat de reglarea genomică a receptorilor glucocorticoizi. Aceste gene codifică enzimele responsabile de lipogeneză și sinteza trigliceridelor cu dezvoltarea steatozei hepatice, chiar înainte de stabilirea rezistenței la insulină în sindromul metabolic. În condiții experimentale s-a demonstrat că dexametazona determină o creștere a lipoproteinelor cu densitate foarte mică (VLDL) și a lipoproteinelor cu densitate mare (HDL), efect datorat creșterii producției de apolipoproteină B (ApoB), asociată cu sinteza crescută a trigliceridelor și, respectiv, a apolipoproteinei A-I (ApoA1) [2].

Metabolismul proteinelor este afectat semnificativ de GC prin stimularea catabolismului, ce

rezultă în inhibarea creșterii, osteoporoză, atrofia mușchilor, pielii și țesutului limfoid. Din catabolismul proteinelor rezultă aminoacizi cu o absorbție mai mare a acestora în ficat, unde vor fi predominant dezaminați și transformați în glucoză sau, mai rar, transformați în proteine noi [2].

Glucocorticoizii au un efect direct și indirect asupra metabolismului calciului și remodelării osoase: inhibă formarea matricei osoase, reducerea recrutării osteoplastului, apoptoza accelerată a osteocitelor, creșterea expresiei activatorului receptorului ligandului factorului nuclear- κ B cu creșterea numărului de osteoclaste care resorb oasele cu risc de căderi și fracturi. Alte efecte indirecte presupun reducerea reabsorbției calciului în rinichi, modificări ale hormonilor sexuali și modificări ale secreției hormonului paratiroidian, factori care sunt fundamentali pentru o homeostazie osoasă adecvată. Retenția de apă și sodiu și reducerea potasiului în ser sunt complicații ale utilizării GC, în special a celor cu acțiune mineralocorticoidă și când se administrează doze mari. Totuși, efectul asupra reglării hidrice rămâne, indiferent de efectul mineralocorticoid. Glucocorticoizii acționează indirect în tubul proximal, crescând răspunsul celular al transportorilor de sodiu stimulat de angiotensina II, iar în tubul distal, efectul este mai direct și pare a fi cauzat de legarea încrucișată de receptorii mineralocorticoizi. Efectul hipertensiv al GC este datorat retenției de sodiu și apă cu creșterea volumului sângelui circulant și de majorarea sensibilității la substanțele vasoconstrictoare prin reglarea expresiei receptorilor la mai mulți vasoconstrictori cu creșterea rezistenței vasculare [2].

Utilizarea cronică sau dozele mari de GC pot determina apariția diabetului (la persoanele cu rezistență la insulină, cu obezitate, sindrom metabolic, istoric familial de DZ, diabet gestațional anterior) sau progresia și decompensarea DZ existent cu creșterea complicațiilor micro- și macrovasculare. Efectele metabolice și hemodinamice ale GC la pacienții cu COVID-19 cu DZ sau stări de hiperglicemie necesită o monitorizare minuțioasă a glicemiei și poate necesita o intervenție timpurie pentru a preveni hiperglicemia simptomatică prelungită. Nu există un consens asupra obiectivelor glicemice ideale pentru pacienții care utilizează GC. La pacienții fără diagnostic anterior de diabet, dar care prezintă un risc crescut de hiperglicemie (antecedente familiale de diabet, diabet gestațional anterior, pre-diabet, sindromul ovarului polichistic, obezitate), se sugerează o evaluare zilnică a controlului glicemic pentru cei care utilizează doze mai mari decât echivalentul a 40 mg/zi prednison (4-6 mg/zi dexametazonă) pentru perioade mai mari de 7-14 zile. În cazul nivelului glucozei peste 180 mg/dL, e binevenită o rutină

individualizată de observare mai frecventă. Pentru pacienții cu DZ se recomandă consolidarea rutinei de testare înainte de mese în timpul tratamentului cu GC. Ajustarea tratamentului antidiabetic va fi necesară atunci când nivelul glucozei capilare preprandială și postprandială este ≥ 140 și, respectiv, 200 mg/dL, cu respectarea liniilor directe pentru tratamentul DZ [2].

Nu există o strategie de tratament ideală pentru toți pacienții, iar alegerea regimului va depinde de GC utilizat, de potența acestuia și de durata acțiunii sale. Astfel, pentru prednison, punctul de vârf plasmatic apare la 4-6 ore după administrare, cu menținerea acțiunilor farmacologice pe tot parcursul zilei, la administrarea doar în doze matinale ar fi binevenită monitorizarea oscilațiilor glicemice pe tot parcursul zilei, cu tendința de a normaliza nivelul glicemiei pe timp de noapte. Pentru GC cu acțiune îndelungată (dexametazonă) sau pentru regimurile cu doze multiple, modificările glicemice pot dura mai mult, afectând și glicemia în repaus. Asociația Americană pentru Diabet recomandă utilizarea insulinelor pentru corectarea oscilațiilor glicemice la pacienții sub tratament cu GC. Pentru pacienții ce administrează doze unice de corticosteroizi cu acțiune scurtă, utilizarea analogilor insulinei cu acțiune intermediară sau lungă se consideră o abordare-standard. Administrarea GC cu acțiune îndelungată, regim cu multidoze sau continuu poate necesita insulină cu acțiune îndelungată pentru a controla glicemia în repaus alimentar. Pentru doze mai mari de GC, este adesea necesară o utilizare a insulinei bazale în bolus. O recomandare este inițierea sau ajustarea insulinei NPH 0,1 unități/kg pentru fiecare 10 mg de prednison până la maximum 0,4 unități/kg. Alte opțiuni de tratament, în special pentru diabetici, includ utilizarea sulfonilureicelor (datorită efectelor asupra glicemiei prandiale) și tiazolidindionelor (îmbunătățirea sensibilității la insulină prin agonism PPAR). Este necesar de reținut, că sulfonilureicele prezintă un risc de hipoglicemie, iar tiazolidindionele pot determina retenția de lichide. Dovezile pentru agoniștii GLP-1, inhibitorii dipeptidil peptidazei-4 (DPP-4) sau inhibitorii ai co-transportorului de sodiu-glucoză 2 în tratamentul cu GC sunt încă limitate [2].

Concluzii

1. Efectul antiinflamator și imunodepresiv al glucocorticoizilor se realizează prin intermediul mecanismelor genomice și non-genomice, exprimate în funcție de doza administrată.
2. Eficacitatea glucocorticoizilor la pacienții cu COVID-19 este în funcție de faza maladiei (IIB-III) caracterizată prin inflamație excesivă și furtuna citokinică.
3. Agravarea simptomelor, parametrii inflamației (proteina C-reactivă, d-dimerii, feritina etc.),

limfopenia, trombocitopenia, majorarea neutrofilelor și eozinofilelor și datele imagistice sunt criteriile ce vor contribui la argumentarea inițierii terapiei cu glucocorticoizi.

4. Progresia radiologică marcată și niveluri de lactatdehidrogenază majorate până la 2 ori indică faza incipientă a inflamației excesive și constituie fereastra terapeutică pentru tratament la timp cu GC, iar astfel de pacienți cu COVID-19 pot beneficia de terapia cu GC pe termen scurt, cu doze mici până la moderate.
5. Selectarea glucocorticoizilor se va baza pe proprietățile farmacocinetice (un timp de înjumătățire în sânge mai scurt), potența de acțiune (20 mg hidrocortizon echivalent cu 5 mg prednisolon, 4 mg metilprednisolon, 0,5-0,75 mg dexametazonă) și ponderea efectului non-genomic (4 – prednisolon, 13,3 – metilprednisolon, 20 – dexametazonă).
6. Timpul optim de inițiere a terapiei cu glucocorticoizi se consideră săptămâna a 2-a (a 8-14-a zi) de la debutul simptomelor cu o probabilitate mare a furtunii citokinice.
7. Cele mai studiate preparate sunt metilprednisolonul și dexametazona, în regimuri de 0,5-2 mg/kg/zi (40-80 mg/zi) și 6-20 mg/zi, respectiv, timp de 7-10 zile.
8. Doze de semi-puls terapie (125-500 mg/zi metilprednisolon până la 3 zile) pot fi utilizate în situații critice pentru suport vital în cazul când resuscitarea cu lichide și preparate vasoconstrictoare nu este eficientă.
9. Pe parcursul utilizării glucocorticoizilor e necesară monitorizarea tensiunii arteriale, a nivelului glucozei, al limfocitelor și examinarea minuțioasă a pacientului în vederea efectelor adverse acute (hemoragii gastro-intestinale, acutizarea sau dezvoltarea infecțiilor bacteriene și fungice etc.).
10. Utilizarea glucocorticoizilor necesită o abordare argumentată și individualizată, reieșind din particularitățile individuale ale pacientului și de evoluție a infecției cu SARS CoV-2.

Bibliografie

1. Ahmed M.H., Hassan A. Dexamethasone for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19): a Review. In: *SN Compr. Clin. Med.* 2020 Oct 31;1-10. doi: 10.1007/s42399-020-00610-8. Epub ahead of print. PMID: 33163859; PMCID: PMC7599121.
2. Alessi J., de Oliveira G.B., Schaan B.D. et al. Dexamethasone in the era of COVID-19: friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes. In: *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020 Sep 7;12: 80. doi: 10.1186/s13098-020-00583-7.
3. Burrage D.R., Koushesh S., Sofat N. Immunomodulatory Drugs in the Management of SARS-CoV-2. In: *Front. Immunol.* 2020 Aug 13;11: 1844. doi: 10.3389/fimmu.2020.01844. PMID: 32903555; PMCID: PMC7438578.
4. Choudhary S., Sharma K., Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. In: *Microb. Pathog.* 2020 Dec 2;150: 104673. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104673.
5. European Medicines Agency. Dexamethasone in hospitalised patients with COVID-19. EMA/509632/2020. 17 September 2020. Procedure number: EMEA/H/A-5(3)/1500.
6. Halacli B., Topeli A. Treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. In: *J. Crit. Intensive Care.* 2020; 11(Suppl. 1): 36–40. doi.org/10.37678/dcybd.2020.2434.
7. Ismini A.V., Holger H. The Role of Glucocorticoids in the Management of COVID-19 Playlist. In: *Hormone and Metabolic Research* 2020. DOI: 10.1055/a-1300-2550.
8. Kronbichler A., Effenberger M., Eisenhut M. et al. Seven recommendations to rescue the patients and reduce the mortality from COVID-19 infection: An immunological point of view. In: *Autoimmun Rev.* 2020 Jul; 19(7): 102570. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102570.
9. Lam S., Lombardi A., Ouanounou A. COVID-19: A review of the proposed pharmacological treatments. In: *Eur. J. Pharmacol.* 2020 Nov 5; 886:173451. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173451.
10. Lariccia V., Magi S., Serfilippi T. et al. Challenges and Opportunities from Targeting Inflammatory Responses to SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. In: *J. Clin. Med.* 2020 Dec 12; 9(12): 4021. doi: 10.3390/jcm9124021.
11. Li L., Li R., Wu Z. et al. Therapeutic strategies for critically ill patients with COVID-19. In: *Ann. Intensive Care.* 2020 Apr; 10, 45. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00661-z>.
12. Matthay M.A., Thompson B.T. Dexamethasone in hospitalised patients with COVID-19: addressing uncertainties. In: *Lancet. Respir. Med.* 2020 Dec; 8(12): 1170-1172. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30503-8.
13. Mehta Y., Dixit S.B., Zirpe K.G. et al. Cytokine Storm in Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Expert Management Considerations. In: *Indian Journal of Critical Care Medicine* (2020): 10.5005/jp-journals-10071-23415.
14. Mussini C., Falcone M., Nozza S. et al. Therapeutic strategies for severe COVID-19: a position paper from the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases (SIMIT), In: *Clinical Microbiology and Infection*, 2020, 22 dec., doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.011.
15. Neupane K., Ahmed Z., Pervez H. et al. Potential Treatment Options for COVID-19: A Comprehensive Review of Global Pharmacological Development Efforts. In: *Cureus.* 2020 Jun 26; 12(6): e8845. doi: 10.7759/cureus.8845.
16. Panettieri R.A., Schaafsma D., Amrani Y. et al. Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View. In: *Trends Pharmacol. Sci.* 2019 Jan; 40(1): 38-49. doi: 10.1016/j.tips.2018.11.002.
17. Pasin L., Navalesi P., Zangrillo A. et al. Corticosteroids for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Different Disease Severity: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. In: *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2021; 35: 578-584. doi.org/10.1053/j.jvca.2020.11.057.

18. Quatrini L., Ugolini S. New insights into the cell-and tissue-specificity of glucocorticoid actions. In: *Cell. Mol. Immunol.* (2020). doi.org/10.1038/s41423-020-00526-2.
19. Quirch M., Lee J., Rehman S. Hazards of the Cytokine Storm and Cytokine-Targeted Therapy in Patients With COVID-19: Review. In: *J. Med. Internet Res.* 2020 Aug 13; 22(8): e20193. doi: 10.2196/20193.
20. Razmi M., Hashemi F., Gheytauchi E. et al. Immunomodulatory-based therapy as a potential promising treatment strategy against severe COVID-19 patients: A systematic review. In: *International Immunopharmacology.* 2020 November; 88: 106942. doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106942.
21. Rizk J.G., Kalantar-Zadeh K., Mehra M.R. et al. Pharmacological-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. In: *Drugs.* 2020 Sep; 80(13): 1267-1292. doi: 10.1007/s40265-020-01367-z.
22. Ruiz-Irastorza G., Pijoan J-I., Bereciartua E. et al. Second week methyl-prednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data. In: *PLoS ONE.* 2020; 15(9): e0239401. doi.org/10.1371/journal.pone.0239401.
23. Sahebnasagh A., Avan R., Saghafi F. et al. Pharmacological treatments of COVID-19. In: *Pharmacol Rep.* 2020 Aug 20:1–33. doi: 10.1007/s43440-020-00152-9.
24. Shyr Z.A., Gorshkov K., Chen C.Z., Zheng W. Drug Discovery Strategies for SARS-CoV-2. In: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2020 October, 375 (1) 127-138; doi.org/10.1124/jpet.120.000123.
25. Silva T.F., Tomiotto-Pellissier F., Sanfelice R.A. et al. A 21st Century Evil: Immunopathology and New Therapies of COVID-19. In: *Front Immunol.* 2020 Oct 27; 11:562264. doi: 10.3389/fimmu.2020.562264.
26. Solinas C., Perra L., Aiello M. et al. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19. In: *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Aug; 54:8-23. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.012.
27. Soy M., Keser G., Atagündüz P. et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. In: *Clin. Rheumatol.* 2020 Jul; 39(7): 2085-2094. doi: 10.1007/s10067-020-05190-5.
28. Tang Y., Liu J., Zhang D. et al. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. In: *Front. Immunol.* 2020; 11:1708. doi: 10.3389/fimmu.2020.01708.
29. Tortajada C., Colomer E., Andreu-Ballester J.C. et al. Corticosteroids for COVID-19 patients requiring oxygen support? Yes, but not for everyone: Effect of corticosteroids on mortality and intensive care unit admission in patients with COVID-19 according to patients' oxygen requirements. In: *J. Med. Virol.* 2020 27 October;1–7. doi.org/10.1002/jmv.26635.
30. van Paassen J., Vos J.S., Hoekstra E.M. et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. In: *Crit. Care.* 2020 Dec 14; 24(1):696. doi: 10.1186/s13054-020-03400-9.
31. Wu C., Hou D., Du C. et al. Corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a cohort study with propensity score analysis. In: *Crit. Care.* 2020 Nov 10; 24(1):643. doi: 10.1186/s13054-020-03340-4.
32. Zhand S., Saghaeian J.M., Mohammadi S. et al. COVID-19: The Immune Responses and Clinical Therapy Candidates. In: *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Aug 3;21(15):5559. doi: 10.3390/ijms21155559.
33. Yang Li, Xian Zhou, Tao Li et al. Corticosteroid prevents COVID-19 progression within its therapeutic window: a multicentre, proof-of-concept, observational study. In: *Emerging Microbes & Infections,* 2020; 9:1, 1869-1877, DOI: 10.1080/22221751.2020.1807885.
34. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. In: *Journal of Infection.* 2020; 80 (6): 607-613. doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037.

Nicolae Bacinschi, profesor universitar,
 IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
 tel.: 079104662,
 e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

HARMFUL EFFECTS OF ELECTROMAGNETIC FIELD ON DIFFERENT TISSUES: A REVIEW

Ahmet Murat IŞIL¹, Burak ERDEN², Kurtuluş ÖNGEL³

¹ Clinic of Family Medicine, Bozyaka Education and Research Hospital, Izmir, Turkey, ² Department of Family Medicine, Izmir Katip Celebi University, Izmir, Turkey,

³ Department of Family Medicine, Izmir Katip Celebi University, Izmir, Turkey

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1\(88\).02](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1(88).02)

Abstract

Studies about the potential effects of the electromagnetic field on the human body are increasing day by day. In this study; new investigations on this field were tried to be explained by the help of literature. It is shown in many studies that electromagnetic waves as well as the electromagnetic field that is given out by some of the equipment we use, create negative effects on biological systems of humans. Moreover; it had concluded that there are roles of molecular pathways such as oxidative stress on electromagnetic field induced diseases. These effects are the short term effects and long term effects. Preventitive measures should be high priority and risks should be minimized.

Key words: Cell degeneration, electromagnetic wave, cell phone, harmful effect.

Rezumat

Efectele nocive ale câmpului electromagnetic asupra diferitor țesuturi: o revizuire

Studiile privind efectele potențiale ale câmpului electromagnetic asupra corpului uman cresc în fiecare zi. Această lucrare încearcă să explice noile cercetări din domeniu pornind de la literatura relevantă. În multe studii se arată că undele electromagnetice, precum și câmpul electromagnetic oferit de unele dintre echipamentele pe care le folosim, creează efecte negative asupra sistemelor biologice ale oamenilor. În plus, s-a stabilit că există o influență a căilor moleculare, cum ar fi stresul oxidativ asupra bolilor induse de câmpul electromagnetic. Sunt efecte pe termen scurt și efecte pe termen lung. Măsurile preventive ar trebui să fie prioritare, iar riscurile ar trebui reduse la minimum.

Cuvinte-cheie: Degenerare celulară, undă electromagnetică, telefon mobil, efect nociv.

Резюме

Вредное воздействие электромагнитного поля на разные ткани: обзор

Исследования о потенциальном воздействии электромагнитного поля на человеческий организм увеличиваются день ото дня. В этом исследовании; новые исследования в этой области пытались объяснить с помощью литературы. Во многих исследованиях показано, что электромагнитные волны, а также электромагнитное поле, излучаемое некоторым оборудованием, которое мы используем, оказывают негативное воздействие на биологические системы человека. Более того; был сделан вывод о роли молекулярных путей, таких как окислительный стресс, в заболеваниях, вызванных электромагнитным полем. Эти эффекты представ-

ляют собой краткосрочные и долгосрочные эффекты. Превентивные меры должны быть приоритетными, а риски должны быть сведены к минимуму.

Ключевые слова: клеточная дегенерация, электромагнитная волна, сотовый телефон, вредное воздействие.

Introduction

Especially in the last decade; electromagnetic field (EMF) and the potential harmful effects on the human body are heavily researched in the medical field and engineering all around the world. All the electronic equipment used in our daily lifes create EMF. Electromagnetic sources can be classified into two; Natural electromagnetic sources (sun, some distant stars, atmospheric discharges like thunder, or human body) and unnatural or human-made sources (cables that carry electrical currents, television (TV) and computers, electrical home gadgets, radio and TV base stations, cell phones, mobile phone base stations, and phone equipment) [1, 2].

Nowadays, the variety of the communication equipments as well as the equipment that uses different frequencies are increasingly emerging. Frequency, is number of vibrations of electromagnetic waves in a particular time, at certain points. One cycle of an electromagnetic wave in one second is 1 Hertz (Hz), and one megahertz (MHz) is equal to one million cycles in 1 second. Analog phones work at frequencies between 800 and 900 MHz whereas digital phones work at 1850 to 1990 MHz [3].

In this study; a review of biological effects of electromagnetic field on tissues in human and experimental animals are investigated by the help of literature.

Harmful effects of EMF sources

There are many EMF sources that has harmful effects on human body. Cell phones have a unique place in EMF studies. Furthermore; computer monitors generate EMF between the frequencies of 0 and 1015 Hz. Recent findings indicate that chatode ray tube (CRT) monitors have high risk, while liquid crystal display (LCD) monitors has less EMF generation. Measurements indicate that with distance from the monitor EMF loses its strength [4]. Moreover; one of the important sources for the EMF generation is microwave ovens. They are commonly used at homes, since they are very practical.

Decreasing of the area of vision, loosing of concentration, heavy stress and feeling of tiredness, voices in the ears and warming of ears, reversable hearing problems, headache, electrical burn [5] and such can be seen as the short term effects. The long term effects are; irreversible hearing problems, increasing risk of miscarriage, decrease in the number of sperms, damaging of the embryonic development and the brain tissue, weakening of the memory, heart related problems, lymphoma and damaging of the genetic structure [6, 7].

EMF and ear:

Related with EMF originated from cell phones; head and the neck are the most important areas [8]. One of the major hearing problems that is caused by cell phones is the acoustic neurinoma [9]. The results support that long-term exposure to a GSM-like 2100 MHz electromagnetic fields causes an increase in neuronal degeneration and apoptosis in the auditory system [10].

EMF and eye:

To investigate the adverse effects of mobile-phone on the antioxidant balance in corneal and lens tissues and to observe any protective effects of vitamin C in this setting. The results of this study suggest that mobile telephone radiation leads to oxidative stress in corneal and lens tissues and that antioxidants such as vitamin C can help to prevent these effects [9].

EMF and testise:

The preliminary results of the studies conducted so far about EMF and testise, have shown symptoms of oligospermy in men [11]. In a recent study by Masood Sepehrimanesh and his colleagues, their results indicate that exposure to radiofrequency-electromagnetic field produces increases in testicular proteins in adults that are related to carcinogenic risk and reproductive damage [12]. And another study about sperm cell said that Rats exposed to 6 hours of daily cellular phone emissions for 18 weeks exhibited a significantly higher incidence of sperm cell death than control group rats [13].

EMF and urinary system:

The studies involving the effects of cell phones on kidneys showed that renal tubules are mostly effected (cortical renal tubular epithelium is effected more then the medular tubules [14, 15]. The study was to investigate oxidative stress and apoptosis in kidney tissues of male Wistar rats that pre- and

postnatally exposed to wireless electromagnetic field (EMF) with an internet frequency of 2.45 GHz for a long time may cause chronic kidney damages; staying away from EMF source in especially pregnancy and early childhood period may reduce negative effects of exposure on kidney [16]. And another study say that, they conclude that continuous exposure to the effect of 900-MHz EMF for 1 h a day on postnatal days 22-59, inclusive, causes an increase in oxidative stress and various pathological changes in male rat kidney and bladder tissues [17].

EMF and cancer:

The literature related with tumors show that electromagnetic fields do not directly advance cancer growth. Besides; they increase the flow of materials into the cell that cause cancer. Therefore it worsens the stage of the cancer [18]. Studies conducted in Swetzerland and in Mexico showed that there is a relation between living close to base stations and the occurrence of cancer in children specifically leucemia [19, 20].

EMF and skin:

Human skin emerge as a protective barrier toward the harmful effects of the mobile phones. However, there are studies report that there might be changes even on the skin due to the effects of the mobile phones [21].

EMF and brain:

Human brain is a structure that functions with electricity, therefore an electromagnetic field can directly effect the function of the brain. Mechanism may be related with the increase of chemical materials known as the free radicals, in the brain, in the presence of electromagnetic field over normal levels. In a recent study; total purkinje cell numbers calculated using stereological analysis werefound significantly lower. Additionally, some pathological changes such as pyknotic neurons with dark cytoplasm were observed in EMFG sections under light microscopy [22]. Another study showed that EMF inhibit the formation and differentiation of neural stem cells during embryonic development and also affect reproductive and neurological health of adults that have undergone prenatal exposure [23].

EMF and complicated birth:

In some studies, it is shown that pregnant women who have stayed in magnetic fields for long periods experienced more complicated births. It is also stated that high magnetic fields increase the

chances of miscarriage compared to regular pregnancies [24]. Even though the data is not conclusive, it is recommended for pregnancy women to restrict the use of cell phones during pregnancy [25]. In a study, transmission electron microscopy showed pathological changes in cell morphology in the thymic and splenic tissues of newborn rats exposed to EMF. Exposure to 900 MHz EMF during the prenatal period can cause pathological and biochemical changes that may compromise the development of the male rat thymus and spleen [26].

EMF and neurological diseases:

DNA damage can cause diseases that effect the nervous system or induce the progress of these diseases. One of the distinctive features of neuron cells that separates them from the other cells is the fact that they can not divide. DNA damage in cells that perform cell division can cause the occurrence of cancerous cells. However, since the neuron cells can not divide, the damage in the neuron cell DNA mostly effects the function of the cells or causes deaths of the cells. On the other hand, glia cells that are the support tissue of nervous systems can divide. Therefore, DNA damage in these areas can cause cancer [27]. A study about the potential effects of electromagnetic field on spinal cord showed that biochemical alterations and pathological changes may occur in the spinal cords of male rats following exposure to 900MHz EMF for 1h a day on PD 21-46 [28].

EMF and hematopoietic system

A study about the potential effects of electromagnetic field on hematopoietic system showed that; significantly increase in the carbonyl content of the plasma was demonstrated in the presence of EMF and lead ions. Additionally, there was a positive correlation between the carbonyl content of plasma and the oxidative modifications to Hb [29]. Moreover; another study showed exhibited several morphological changes, including increased distribution of blood vessels along with the appearance of red blood cells and hemorrhagic reticuloepithelial cells [30].

EMF and hormones and enzymes:

It has been observed that electromagnetic waves propagating from monitors tends to reduce melatonin levels and increase adrenocorticotrophic hormone (ACTH) levels in the human body [31]. RF exposure is reported to induce lipid peroxidation,

accompanied by decreased activity of superoxide dismutase (SOD), myeloperoxidase (MPO) and glutathione peroxidase (GSH-Px), in various organs, such as guinea pig liver and rat kidney [32].

Table 1

Effects of EMF on different tissues in animal and humans

Tissue	Effect	Reference
Ear	Acoustic neurinoma Neuronal degeneration and apoptosis in the auditory system	Salahaldin, Bener, 2006 Balci et al., 2007 Deepinder, 2007 Oktem et al., 2005 Kang et al., 1997
Eye	Corneal and lens tissues damages	Ozguner et al., 2005 Pyrpasopoulou et al., 2004
Testise	Oligospermi and sperm cell death Carcinogenic risk and reproductive damage	Sanchez et al., 2006 Ozguner et al., 2004
Kidney	Tubuler epithelium damage Chronic kidney damages Pathological changes at kidney and bladder tissues	Hardell et al., 2007 Kan et al., 2007 Brain, 2009 Arnetz, Berg, 1996 Çeliker et al., 2017
Skin	Harmful changes	Yan et al., 2007
Blood and hematopoietic system	Leucemia Oxidative modifications to Hb Several morphological changes at thymus tissue	Sepehrimanesh et al., 2017 Kaplan et al., 2016 Kuybulu et al., 2016
Neurological system	Cancer Pathological changes in the spinal cords Neurological damages	Türedi et al., 2017 Ansarihadipour et al., 2016 İkinci et al., 2016 Kaplan et al., 2016 Özgur et al., 2010
Hormones and enzymes	Melatonin ↓ ACTH ↑ SOD, MPO and GSH-Px ↓	
Intracellular	DNA damage, oxidative stress	

Role of antioxidants:

As a result of the normal functions of the cells small amounts of these compounds are produced and they are broken up by the antioxidant defence system of the cell. If these compounds can not be broken up they damage the structures of many compounds that are structurally crucial like deoxyribonucleic acid (DNA) in a cell. In addition, free radicals also cause changes that radically effect the functions of a cell such as releasing calcium ions from the cell to the cell liquid. Electromagnetic field reduces the speed of destroying free radical compounds [27]. The studies involving the effects of the link between radiofrequencies emitted from wireless technologies and oxidative stress indicated that mobile phones and similar equipments can be thought as a factor, which cause oxidative stress. Even some of them claimed that oxidative stress originated from radiofrequencies can be resulted with DNA damage [33].

Table 2

Effects of antioxidants on electromagnetic field-induced oxidative stress in animal models

Antioxidants	Frequency of EMF, animal and tissue	Effect	Reference
Vitamin E and C (50 mg/kg IM and 20 mg/kg IP)	900 MHz, rat and endometrial tissue	Protective	Oral et al., 2006
Melatonin (100 g/kg)	900 MHz, rat and kidney	Protective	Oktem et al., 2005
Cape (10 μMml ⁻¹ kg ⁻¹ day ⁻¹)	900 MHz, rat and kidney	Protective	Ozguner et al., 2005

Besides these antioxidants; L-carnithine and selenium seemed to have protective effects on the 2.45 GHz induced decrease of vitamins A, C and E. L-carnithine seemed to be more protective than the selenium administration [34].

Conclusion

It can be seen from literature that; EMF has potential harmful effects on tissues in human and experimental animals. Moreover, it had concluded that there are roles of molecular pathways such as oxidative stress on electromagnetic field-induced diseases. Besides; some antioxidants exhibits a protective effect on EMF induced impairment.

References

- Bortkiewicz A. A study on the biological effects of exposure mobile-phone frequency EMF. In: *Med. Pr.* 2001; 52: 101-6.
- Hossmann K.A., Hermann D.M. Effects of electromagnetic radiation of mobile phones on the central nervous system. In: *Bioelectromagnetics.* 2003;24: 49-62.
- Irmak M.K., Fadillioğlu E., Guleç M. Effects of electromagnetic radiation from a cellular telephone on the oxidant and antioxidant levels in rabbits. In: *Cell. Biochem. Funct.* 2002; 20: 279-83.
- Cameron I.W., Hardman W.E., Winters W.D. Environmental Magnetic Fields: Influences on Early Embryogenesis. In: *J. Cell. Biochem.,* 1993; 51:417-25.
- Öngel K., Mergen H., Gürbüz T. *Approach to Electric Burn: Investigation of the literature.* *Dirim Tıp. Dergisi.* 2007; 82(4): 369-401.
- De Seze R., Peray P.F., Miro L. GSM radiocellular telephones do not disturb to secretion of antepituitary hormones in humans. In: *Bioelectromagnetics.* 1998;19: 271-8.
- Cox D.R. Communication of risk: Health hazards from mobilephones. In: *J. Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society).* 2003;166:241-5.
- Hyland G.J. Physics and biology of mobile telephony. In: *Lancet.* 2000; 356(9244): 1833-6.
- Balcı M., Devrim E., Durak I. Effects of mobile phones on oxidant/antioxidant balance in cornea and lens of rats. In: *Curr. Eye Res.* 2007; 32(1): 21-5.
- Çeliker M., Özgür A., Tümkaya L. Effects of exposure to 2100 MHz GSM-like radiofrequency electromagnetic field on auditory system of rats. In: *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 2017; 83(6): 691-6.
- Deepinder F., Makker K., Agarwal A. Cell phones and male infertility: dissecting the relationship. In: *Reprod. Biomed Online.* 2007; 15(3): 266-70.
- Sepehrmanesh M., Kazemipour N., Saeb M. Proteomic analysis of continuous 900-MHz radiofrequency electromagnetic field exposure in testicular tissue: a rat model of human cell phone exposure. In: *Environ Sci. Pollut. Res.* 2017; 24: 13666.
- Yan J.G., Agresti M., Bruce T. Effects of cellular phone emissions on sperm motility in rats. In: *Fertility and Sterility.* 2007; 88(4): 957-64 .
- Pyrpasopoulou A., Kotoula V., Cheva A. et al. Bone morphogenetic protein expression in newborn rat kidneys after prenatal exposure to radiofrequency radiation. 2004; 25(3): 216-27.
- Öktem F., Ozguner F., Mollaoglu H. et al. Oxidative damage in the kidney induced by 900-MHz-emitted mobile phone: protection by melatonin. In: *Arch. Med. Res.* 2005; 36(4): 350-5.
- Kuybulu A, Öktem F, Çirirş İ. et al. Effects of long-term pre- and post-natal exposure to 2.45 GHz wireless devices on developing male rat kidney. In: *Renal. Failure* 2016; 38(4): 571-80.
- Türedi S., Kerimoğlu G., Mercantepe T. Biochemical and pathological changes in the male rat kidney and bladder following exposure to continuous 900-MHz electromagnetic field on postnatal days 22-59. In: *J. Radiat. Biol.* 2017 Sep; 93(9): 990-9.
- Petrowicz O. Long-term study from Scandinavia. Telephoning with cellular phone correlated with cancer risk? *MMW Fortschr Med.* 2007;149(7): 16.
- Hardell L., Carlberg M., Söderqvist F. et al. Long-term use of cellular phones and brain tumours: increased risk associated with use for > or =10 years. In: *Occup. Environ Med.* 2007; 64(9): 626-32.
- Kan P., Simonsen S.E., Lyon J.L. et al. Cellular phone use and brain tumor: a meta-analysis. In: *J. Neurooncol.* 2007; 86(1):76-8.
- Sanchez S., Milochau A., Ruffie G. et al. Human skin cell stress response to GSM-9 mobile phone signals. In vitro study on isolated primary cells and reconstructed epidermis. In: *FEBS Journal* 2006; 273(24): 5491-507.
- Odacı E., Hancı H. Maternal exposure to a continuous 900-MHz electromagnetic field provokes neuronal loss and pathological changes in cerebellum of 32-day-old female rat offspring. In: *Journal of Chemical Neuroanatomy* 2016; 75(B): 105-10.
- Kaplan S., Deniz O.G., Önger M.E. Electromagnetic field and brain development. In: *Journal of Chemical Neuroanatomy* 2016; 75(B): 52-61.
- Australian Radiation Protection and Nuclear Safety Agency (ARPNSA) 1999. Report. Accessed on: <http://www.arpansa.gov.au>
- Jensh RP. Behavioral teratologic studies using microwave radiation: is there an increased risk from exposure to cellular phones and microwave ovens? In: *Reprod. Toxicol.* 1997; 11(4): 601-11.
- Hancı H, Türedi S, Topal Z. Can prenatal exposure to a 900 MHz electromagnetic field affect the morphology of the spleen and thymus, and alter biomarkers of oxidative damage in 21-day-old male rats? In: *Biotechnic and Histochemistry.* 2015; 90(7): 535-43.

27. Brain. Accessed on: <http://www.brain.com>
28. İkinci A., Mercantepe T., Unal D. Morphological and antioxidant impairments in the spinal cord of male offspring rats following exposure to a continuous 900MHz electromagnetic field during early and mid-adolescence. In: *J. Chem. Neuroanat.* 2016;75(Pt B):99-104.
29. Ansarihadipour H., Bayatiani M. Influence of Electromagnetic Fields on Lead Toxicity: A Study of Conformational Changes in Human Blood Proteins. Iran Red Crescent In: *Med. J.* 2016 Jul;18(7):e28050.
30. Misa-Agustiño M.J., Leiro-Vidal J.M. EMF radiation at 2450 MHz triggers changes in the morphology and expression of heat shock proteins and glucocorticoid receptors in rat thymus. In: *Life Sciences.* 2015;127:1-11.
31. Arnetz B.B., Berg M.J. Melatonin and adrenocorticotrophic hormone levels in video display unit workers during work and leisure. In: *Occup. Environ. Med.* 1996; 38:1108-10.
32. Ozgur E., Güler G., Seyhan N. Mobile phone radiation-induced free radical damage in the liver is inhibited by the antioxidants n-acetyl cysteine and epigallocatechin-gallate. In: *International Journal of Radiation Biology* 2010; 86(11): 935-45.
33. Dasdag S., Akdag M.Z. The link between radiofrequencies emitted from wireless technologies and oxidative stress. In: *J. Chem. Neuroanat.* 2016 Sep;75(Pt B):85-93.
34. Naziroglu M., Gumral N. Modulator effects of L-carnitine and selenium on wireless devices (2.45 GHz)-induced oxidative stress and electroencephalography records in brain of rat. In: *J. Radiat. Biol.* 2009;85(8): 680-9.

Kurtuluş Öngel, Prof. Dr.,
Department of Family Medicine,
Izmir Katip Celebi University, Izmir, Turkey
e-mail: kurtulusongel@gmail.com

Sirin KUCUK¹, Izzet Goker KUCUK²,
Bulent MIZRAK¹, Kurtulus ÖNGEL³

¹ Department of Pathology, Faculty of Medicine,
Usak University, Usak, Turkey

² Spec. Dr, Kemalöz Family Health Center, Uşak, Turkey

³ Department of Family Medicine,
İKÇÜ Atatürk Educ. Res. Hospital, İzmir, Turkey

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1\(88\).03](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1(88).03)

PURE EMBRYONAL CARCINOMA OF THE TESTIS IN AN ADULT MALE PATIENT: CASE REPORT

Abstract

As a case presentation, the present paper aims to present a patient with pure embryonal carcinoma, which is rarely seen, together with the relevant literature. The case is a 36-year-old male patient, who applied to the clinic with complaints of pain and swelling in the left testis. In the scrotal doppler ultrasonography, hypoechoic solid lesion contoured to the lobule almost filling the left testis and having the size of 25x60 mm were observed. Histopathological and immunohistochemical analysis of the this case was diagnosed with pure embryonal carcinoma. All the patients with complaint of pain-free mass in testis should be investigated. Although the pure embryonal carcinoma is rarely seen, it is one of the tumors that can be clinically and histopathologically confused with other testis tumors and should be considered for the patients applying to the clinic with complaints of pain-free mass in testis.

Keywords: Testis, embryonal carcinoma, orchiectomy, adult

Rezumat

Carcinom embrionar pur al testiculului la un pacient adult de sex masculin: raport de caz

Lucrarea prezintă cazul, mai rar întâlnit, de carcinom embrionar pur la un pacient de sex masculin, însoțit de literatura relevantă. Pacientul, în vârstă de 36 de ani, a aplicat la clinică cu acuze de durere și umflături la nivelul testiculului stâng. În ultrasonografia scrotală doppler, s-au observat leziuni solide hipocogene conturate până la lobul, aproape umplând testiculul stâng și având dimensiunea de 25x60 mm. Analiza histopatologică și imunohistochimică a acestui caz a fost diagnosticată cu carcinom embrionar pur. Toți pacienții cu acuze de masă nedureroasă în testicule ar trebui investigați. Deși carcinomul embrionar pur se întâlnește rar, el rămâne una dintre tumorile care pot fi confundate clinic și histopatologic cu alte tumori ale testiculului și ar trebui luat în considerare în cazul pacienților care se adresează cu acuze de masă fără durere în testicule.

Cuvinte-cheie: testicul, carcinom embrionar, orchiectomie, adult

Резюме

Эмбриональный рак яичка у взрослого пациента мужского пола: отчет о клиническом случае

В качестве презентации клинического случая, настоящая статья имеет целью представить пациента с чистой эмбриональной карциномой, которая редко встречается, вместе с соответствующей литературой. Пациент, 36 лет, обратился в клинику с жалобами

на боль и припухлость в левом яичке. При ультразвуковом доплеровском исследовании мошонки наблюдались твердые гипоэхогенные очаги, очерченные долькой, почти заполняющие левое яичко и имеющие размер 25x60 мм. Гистопатологический и иммуногистохимический анализ этого случая выявил чистую эмбриональную карциному. Все пациенты с жалобами на безболезненное образование яичек должны быть обследованы. Хотя чистая эмбриональная карцинома встречается редко, это одна из опухолей, которую клинически и гистопатологически можно спутать с другими опухолями яичка, и ее следует учитывать пациентам, обращающимся в клинику с жалобами на безболезненное образование в яичках.

Ключевые слова: яичко, эмбриональная карцинома, орхиэктомия, взрослый

Introduction

Embryonal carcinoma is a non-seminomatous germ cell tumor and seen in only 1-5% [1-8]. In general, following the seminoma, it constitutes the second-most frequently (80%) seen tumor component of mixed germ cell tumors [2]. Embryonal carcinomas tend to be seen in youth and young-middle-age period and the average age is 31-32 years [2, 4]. Metastasis is detected at the moment of diagnosis in approx. 66% of embryonal carcinoma cases and cases with embryonal carcinoma component [4]. These tumors follow an aggressive course because of the early hematogenous invasion of embryonal carcinoma [3]. For this reason, early diagnosis and treatment of embryonal carcinoma cases are very important [3]. As in many testicular tumors, embryonal carcinoma is also detected by the patient or coincidentally in examination in form of pain-free or (less frequently) painful palpable mass [5-10]. When pain or mass is detected in testis, the first imaging method to be used is USG. In USG, the embryonal carcinoma cases are characteristically seen in form of well-circumscribed, hypo-echoic, and heterogeneous lesions [5].

Case:

The case was a 36-year-old male, who applied to the clinic with complaints of pain and swelling in the left testis and chilling-shivering. In the physical examination of the patient, hardness, swelling, and

sensitivity were detected in the left testis. In scrotal ultrasonography (USG), an increase in point echogenicity in the right testis parenchyma, miliary-type echogenicity, increase in liquids in left testis, miliary hyper-echogenicities, areas that are suspicious for local irregular hypo-echoic bilobular mass, and increase of vascularity of left testis were detected. In the scrotal doppler USG, an increase in the left peritesticular liquids, micro-lithiasis in both testis, and hypoechoic solid lesion contoured to the lobule almost filling the left testis and having the size of 25x60 mm were observed. In laboratory examinations, high levels of leukocytosis, CRP, LDH, and GGT were detected. In unenhanced abdominal computed tomography (CT) examination, stones were observed in spleen, left kidney, and right kidney. Then, in the macroscopic examination of left high radical orchiectomy material, the left orchiectomy material incorporating a spermatic cord with weight of 86g and dimensions of 3.7x2 cm and epididymis with dimensions of 3.7x1.5x1.5 cm was measured to have dimensions of 6.6x5.7x4 cm. In cross-sections, a hemorrhagic, necrotic, off-white/skin-colored, and solid tumoral area having dimensions of 6x5.7x3.7 cm, macroscopically involving most of testis and tunica albuginea, approaching to the epididymis, and showing no spermatic cord involvement was observed (figure 1). We applied hematoxylin–eosin (H&E) staining to one of the 3 imprint samples that we made with the touch and scraping method, and we did Giemsa staining to the others. In the examination of the imprint example; a tumor group showing pleomorphism, having non-clearly definable cellular borders, having apparent nucleoli and coarse chromatin structure on a necroinflammatory background (figure 2). In histopathological examination, infiltrative and solid tumoral islets incorporating inflammatory cells at the bottom, as well as large necrotic and hemorrhagic areas, and creating a tubular, papillary, and syncytial pattern were observed. Tumor cells were large and pleomorphic cells with a vesicular nucleus and apparent nucleolus and having typical and atypical mitotic figures, and non-clearly definable cytoplasmic borders (figure 3-4). Moreover, there were extensive lymphovascular invasion – tumor embolies and spermatic cord and tunica albuginea involvement. In the immunohistochemical examination, CD30, PLAP, and OCT4 were positive and AFP, CD117, and LCA were negative (figure 5-10). Ki 67 value was found to be 80-85%. Given the morphological and immunohistochemical findings, the case was diagnosed with „Pure Embryonal Carcinoma”. Our patient received surgical treatment with left high orchiectomy and chemotherapy. The informed consent form was obtained from patient.



Figure 1. A macroscopic specimen from soft and solid embryonal carcinoma sample with hemorrhagic and necrotic foci and mildly irregular borders

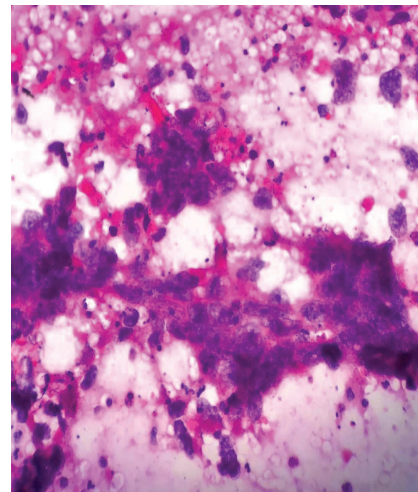


Figure 2. A tumor group showing pleomorphism, having non-clearly definable cellular borders, having apparent nucleoli and coarse chromatin structure on a necroinflammatory background (H&E x 100, imprint, cytology)

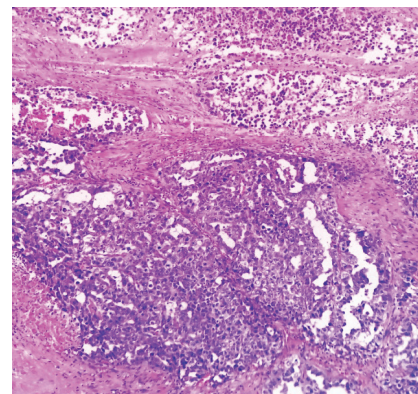


Figure 3. An infiltrative tumoral structure with necrotic foci, creating solid, pseudo-glandular, and tubular patterns, and locally divided by fibrous bands (H&E x 20)

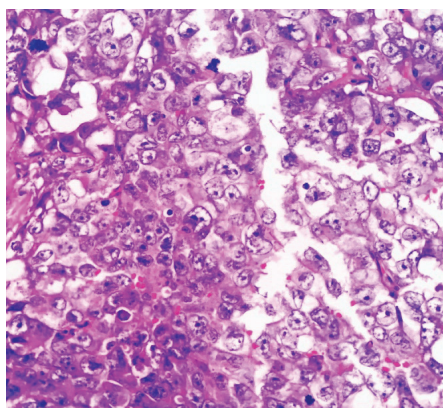


Figure 4. A sample of embryonal carcinoma consisting of pleomorphic cells, having solid and pseudo-glandular pattern, non-clearly definable cellular borders, amphophilic cytoplasm, apparent nucleoli, and coarse chromatin structure (H&E x 40)

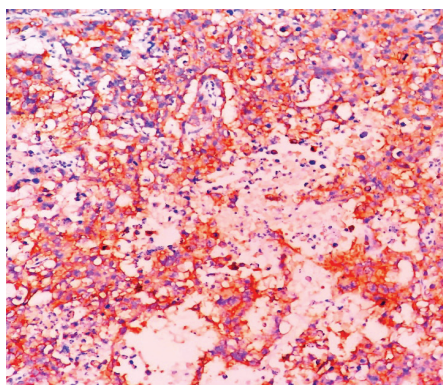


Figure 5. CD 30 positivity in immunohistochemical staining (x 40)

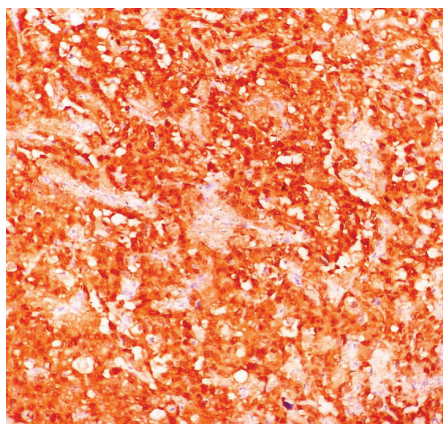


Figure 6. OCT4 positivity in immunohistochemical staining (x 40)

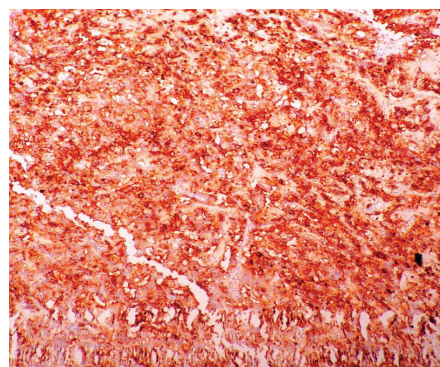


Figure 7. PLAP positivity in immunohistochemical staining (x 40)

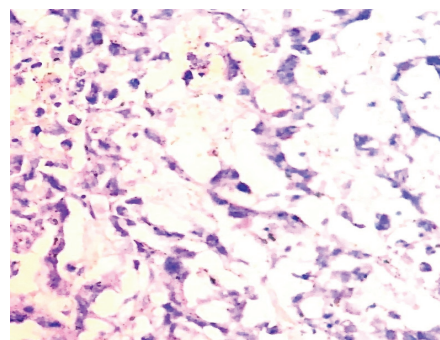


Figure 8. CD 117 negativity in immunohistochemical staining (x 40)

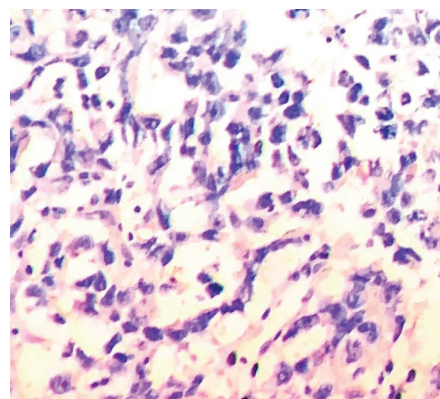


Figure 9. AFP negativity in immunohistochemical staining (x 40)

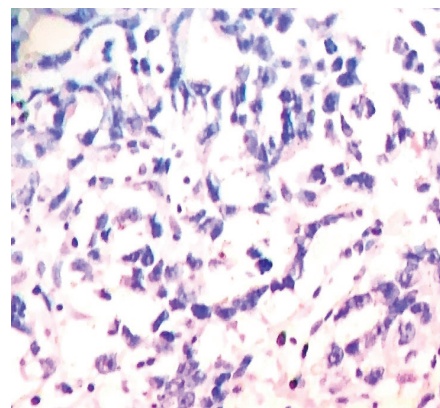


Figure 10. LCA negativity in immunohistochemical staining (x 40)

Discussion

Embryonal carcinoma is a non-seminomatous germ cell tumor and pure embryonal carcinoma is seen in only 1-5% [1-8]. Even though it is most frequently seen between the ages of 25 and 35 years, the average age is 31-32 years. It is rarely seen in infants and those older than 50 years [1-5]. The cases generally apply to the clinic with complaints of pain-free testicular mass and (10%) hormonal symptoms [1-3, 10]. In approx. two-thirds of cases, lymph node and distant metastasis are detected at the moment of diagnosis [2]. The main reason for embryonal carcinoma's aggressiveness is the tendency of early hematogenous invasion [3]. The median survival time was 5 months and 1, 2 and 5 year survival rates of 41%, 34% and 34%, respectively [7]. The case was a 36-year-old male, who applied to the clinic with complaints of pain and swelling in the left testis and chilling-shivering. In the physical examination of the patient, hardness, swelling, and sensitivity were found in the left testis.

Widespread use of testicular USG today, the detection of small and non-palpable tumors significantly increased when compared to the past [3]. The first imaging method to use when pain or a mass is detected in testis is scrotal USG. In embryonal carcinoma cases, generally well-circumscribed, hypo-echoic, and heterogeneous lesions are characteristically observed in USG [5]. In the present case, an increase in point echogenicity in the right testicular parenchyma, miliary-type echogenicity, increase in liquids in left testis, miliary hyper-echogenicity, areas suspicious for local irregular hypo-echoic bilobular mass, and increase of vascularity of left testis were detected in scrotal USG. An increase in peritesticular liquid on the left, micro-lithiasis in both testis, and hypoechoic solid lesion contoured to the lobule almost filling the left testicle and having the size of 25x60 mm were observed in the scrotal Doppler USG imaging.

In the macroscopic examination, the tumor was found to have unclear borders, soft consistency, grey color, and a cross-sectional surface incorporating hemorrhage and necrosis on the large areas [2]. Spermatic cord and epididymis invasion are frequently seen. In testis of present case, a hemorrhagic, necrotic, off-white/skin-colored, and solid tumoral area with dimensions of 6 x 5.7 x 3.7 cm, macroscopically invading majority of the testicular area and tunica albuginea, approaching to the epididymis, and showing no spermatic cord involvement was found. In histopathological examination, tumor is observed in various patterns and it generally involves multiple patterns at once. Solid, syncytial, tubular, and tubulo-papillary patterns are the most

frequently observed ones. Tumor cells are the cells with polygonal, undifferentiated, and epithelial appearance, having apparent anaplasia, many atypical mitosis, vesicular nucleus, thick nuclear membrane, dense-thin granular, and cytoplasm with non-definable borders. Moreover, apoptotic particles, extensive necrosis areas, and single-cell necrosis draw attention. Besides that, histological patterns are not related with the prognosis [2, 3]. In the present case, the tumor had solid, tubular papillary, and syncytial pattern. Tumor cells were large and pleomorphic and had apparent nucleolus and non-clearly definable cytoplasmic borders. In the background, many typical and atypical mitotic figures, widespread hemorrhage, intra-tumoral necrosis, and local inflammatory cells were found. Moreover, extensive lymphovascular invasion – tumor embolies and spermatic cord and tunica albuginea involvement were also detected.

The differential diagnosis of EC includes large cell lymphoma and germ cell neoplasms such as seminoma and yolk sac. Since the treatment protocols are significantly different, the neoplasia should be distinguished. For this reason, high number of samples should be taken from specimens in order to make the "pure embryonal carcinoma" diagnosis and exclude the mixed germ cell neoplasia [2, 3]. While embryonal carcinoma is frequently positively stained with cytokeratin, they are negative with epithelial membrane antigen (EMA) and it is useful in distinguishing a metastatic embryonal carcinoma from a somatic carcinoma. On the contrary with seminoma that is tumors specified in the differential diagnosis, both of placental-like alkaline phosphatase (PLAP) and OCT3/480 are positive in embryonal carcinoma. D2-40 is stained in seminoma but not in EC. CD30 is negative in seminoma or yolk sac tumor but it is a sensitive marker for EC. However, it is interesting that the loss of CD30 expression is widely seen in metastatic EC cases that have received chemotherapy. Carcinoembryonic antigen (CEA), hCG, and CD117 (c-Kit) are generally negative in EC. In differential diagnosis, especially in distinguishing EC with solid pattern from seminoma, CK cocktail, CD30, D2-40, and CD117 immunohistochemical panel are used as support for differential diagnosis. Besides that, detection of immunohistochemical staining with AFT in focal areas and increase in serum AFP level can be used as evidence for yolk sac differentiation [2]. Seminoma, yolk sac tumor, and lymphoma were involved in the differential diagnosis of the present case and CD30, PLAP, OCT4, AFP, CD117, Ki67, and LCA were immunohistochemically performed. The case was found to be positive for CD30, PLAP, and

OCT4 and negative for AFP, CD117, and LCA. Ki 67 index was found to be 80-85%.

As in other non-seminomatous tumors, the treatment of embryonal carcinoma is based primarily on the chemotherapy [6] but typical treatment for a suspicious testicle mass is orchiectomy. Considering that embryonal carcinoma is resistant to radiation, treatment protocol consists of orchiectomy and chemotherapy [5, 9]. Our patient received surgical treatment with left high radical orchiectomy and chemotherapy.

In conclusion, all the patients applying with complaint of pain-free mass in testis should be examined first using ultrasound and then, depending on the findings, using histopathological analysis. Although pure embryonal carcinoma is rarely seen, it is one of the tumors that can be clinically and morphologically confused with other testicular tumors and should be considered for the patients applying to pain-free testicular mass.

References

1. Petrescu A., Berdan G., Muresan A. et al. Pure embryonal carcinoma of the testis in young male patient – case reports. In: *European Urology Supplements* 2019; 18(2): e2370.
2. Bahrami A., Jae Y., Ro J.Y. et al. An Overview of Testicular Germ Cell Tumors. In: *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007;131:1267-1280.
3. Jagtap S.V., Bisht T.V., Jagtap S.S. et al. Pure embryonal carcinoma of testis presenting with extensive metastasis. In: *International Journal of Medical Science and Public Health.* 2015;4 (1): 145-147.
4. Khan L., Verma S., Sin Gh. P.K. et al. Testicular embryonal carcinoma presenting as chest Wall subcutaneous mass. In: *Journal of Cytology.* 2009; 26 (1): 39-40.
5. Martin A. and Anderson S. Combined Embryonal Cell Carcinoma and Granulomatous Orchitis of the Testis. In: *Journal of Diagnostic Medical Sonography.* 2019, Vol. 35(5) 413–417.
6. Ohkubo O., Ogihara T., Miura T. et al. Primary Embryonal Carcinoma of the Retroperitoneum. In: *Internal Medicine.* 1993; 32(4): 295-297.
7. Rescigno P., Lorenzo G.D., Raimondo L. et al. Primary Embryonal Lung Carcinoma and Testicular Seminoma in the Same Patient Ten Years Later: Case-Report and Literature Review. In: *Open Journal of Urology.* 2012; 2: 83-86.
8. Barmon D., Katakai A.C., Sharma J.D. et al. Embryonal carcinoma in androgen insensitivity syndrome. In: *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology.* 2011; 32(2): 105-108.
9. Cassell A., Jalloh M., Ndoye M. et al. Review of Testicular Tumor: Diagnostic Approach and Management Outcome in Africa. In: *Research and Reports in Urology.* 2020: 12 35–42.
10. Syu S.H., Chang C.L., Shih H.J. Testicular mixed germ cell tumor presenting with seizure as the initial symptom: a case report and literature review. In: *Braz. J. Urol.* 2019; 45: 629-33.

Sirin KUCUK

M.D., Assistant Professor
Department of Pathology, Faculty of Medicine
Usak University, Bir Eylul Campus, 64000,
Usak, Turkey
tel: +90.505.6831285
e-mail:ata2012irin53@yahoo.com
ORCID ID: 0000-0002-8552-2101

ASPECTE
PROBLEMATICE ÎN
IMPLEMENTAREA MECANISMELOR
LEGALE PRIVIND GESTIONAREA DEȘEURILOR
REZULTATE DIN ACTIVITATEA MEDICALĂ

Igor ȘEREMET,

Departamentul Drept Internațional și European
al Facultății de Drept, USM din Republica Moldova

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1\(88\).04](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1(88).04)

Rezumat

Serviciile Medicale din Moldova rămân în urma standardelor europene minime, fapt ce expune lucrătorii domeniului de resort și pacienții internați în spitale la riscul transmiterii infecțiilor nosocomiale în cadrul instituțiilor medicale. În această privință, condițiile de igienă ce țin de practicile de gestionare și distrugere a deșeurilor rezultate din activitatea medicală nu sunt suficient de bune: riscul privind sănătatea și mediul înconjurător persistă. Autoritățile din domeniul ocrotirii sănătății din Moldova, conștiente de problema în cauză, au întreprins recent unele măsuri reale pentru a standardiza procedurile de gestionare a deșeurilor activității medicale, prin publicarea în 2018 a unui Regulament sanitar privind gestionarea deșeurilor rezultate din activitatea medicală. Cu toate acestea, practicile standardizate de gestionare a deșeurilor activității medicale, care urmează a fi aplicate la moment în diverse instituții medicale din țară, rămân doar la nivel de acte normative, fără identificarea mecanismelor reale de implementare. Problema nu este „ce trebuie făcut”, ci „cum să facem”.

Cuvinte-cheie: deșeu rezultat din activitate medicală, sistem de gestionare a deșeurilor, tratarea deșeurilor medicale

Summary

Problematic aspects in the implementation of the legal mechanisms regarding the management of the waste resulted from the medical activity

Medical services in Moldova remain behind the minimum European standards, which exposes workers in the field and hospitalized patients to the risk of transmitting nosocomial infections in medical institutions. In this respect, the hygiene conditions related to the management and destruction of waste from medical activity are not good enough: the health and environmental risks persist. The Moldovan health authorities, aware of this issue, have recently taken some real steps to standardize medical waste management procedures by publishing a 2018 Sanitary Regulation on Waste Management in order to strengthen waste legislation. However, the standardized practices of medical waste management, which are to be applied at the moment in various medical institutions in the country, remain only at the level of normative acts, without identifying the real mechanisms to implement them. The problem is not «what to do», but «how to do it».

Keywords: medical waste, waste management system, medical waste treatment.

Резюме

Проблемные аспекты реализации правовых механизмов обращения с отходами медицинской деятельности

Медицинские услуги в Молдове отстают от европейских стандартов, что подвергает работников на местах и госпитализированных пациентов риску передачи внутрибольничных инфекций в медицинских учреждениях. В этом отношении гигиенические условия, связанные с управлением и уничтожением отходов медицинской деятельности, недостаточно хороши: риски для здоровья и окружающей среды сохраняются. Органы здравоохранения Молдовы, осведомленные об этой проблеме, с целью консолидации законодательства в сфере управления отходами, недавно предприняли некоторые реальные шаги по стандартизации процедур обращения с медицинскими отходами, опубликовав в 2018 году, Санитарный регламент по управлению медицинскими отходами. Однако стандартизированные практики обращения с медицинскими отходами, которые в настоящее время должны применяться в различных медицинских учреждениях страны, остаются только на уровне нормативных актов, без определения реальных механизмов их реализации. Проблема не в том, «что делать», а в том, «как это сделать».

Ключевые слова: медицинские отходы, система управления отходами, обработка медицинских отходов

Baza legislativă specială privind reglementarea gestionării deșeurilor de producție și menajere, în scopul reducerii acestora și reintroducerii lor maxime în circuitul economic, precum și în scopul prevenirii poluării mediului a fost fixată prin Legea nr.1347-XIII din 09.10.1997 [1], dar primele abordări normative cu privire la deșeurile provenite din activitatea medicală au fost observate în *Strategia de gestionare a deșeurilor în Republica Moldova pentru anii 2013-2027*, aprobată conform Hotărârii Guvernului nr. 248 din 10.04.2013 [2].

Astfel, conform evaluării și analizei existente privind managementul deșeurilor în Republica Moldova, în special, al deșeurilor medicale, potrivit Strategiei, s-a constatat:

1. *Instituțiile medicale produc diverse deșeuri constituite din resturi alimentare, deșeuri de medicamente (pastile, pulberi, reagenți), antigen-teste de laborator, dezinfectanți, detergenți, deșeuri biologice (medii de cultură, materiale biochimice, imunologice, substraturi*

biologice, sânge, seruri, țesuturi organice), dispozitive medicale și materiale radioactive, deșeuri menajere. Toate aceste deșeuri sunt definite ca fluxul de deșeuri medicale ce provin din centre de asistență medicală.

2. Circa 75-90% din deșeurile medicale sunt similare cu deșeurile menajere, fiind fabricate din hârtie, din plastic etc. care nu au fost în contact cu pacienții. Totuși, circa 10-25% din deșeurile medicale sunt deșeuri periculoase care necesită tratament special. Deșeurile medicale prezintă un risc sporit atât pentru sănătatea umană, cât și pentru mediu. În lipsa unor cuptoare speciale, aceste deșeuri se acumulează împreună cu deșeurile menajere sau se depozitează în instituții medicale.

3. Conform publicației „Sănătate fără nici un prejudiciu” (www.noharm.org), realizată de compania europeană „Health Care Without Harm”, generarea anuală de deșeuri medicale este de 15,7 mii de tone, dintre care 2,75 mii sunt deșeuri infecțioase și 314 tone constituie deșeurile periculoase. Aceste calcule nu includ deșeurile medicale generate în alte instituții medicale, precum farmaciile, cabinetele medicale, care necesită a fi luate în considerare în Planul de management al deșeurilor medicale.

Organizația Mondială a Sănătății a stabilit o pagină web axată pe gestionarea deșeurilor medicale (www.healthcare.org), care ar putea servi un punct de plecare foarte bun pentru elaborarea Planului de management al deșeurilor medicale. Pe lângă informațiile de bază, această pagină conține date privind costul și tehnologiile disponibile în acest domeniu.

4. O altă problemă cu care se confruntă instituțiile spitalicești este lipsa unei rețele centralizate de colectare a seringilor uzate. Această problemă trebuie soluționată prin crearea capacităților de procesare și reutilizare a acestor deșeuri.

Tratarea deșeurilor infecțioase și periculoase este foarte costisitoare, iar pentru a reduce investițiile și cheltuielile operaționale este important de a limita cantitatea de deșeuri periculoase infecțioase. În acest context, colectarea selectivă a acestor fluxuri de deșeuri constituie pași importanți care trebuie realizați.

Începând cu 23.12.2017, Legea nr. 1347/1997 privind deșeurile de producție și menajere a fost abrogată prin Legea nouă, nr. 209, privind deșeurile, din 29.07.2016, care, la rândul său, pe lângă noutățile preluate din instrumentele comunitare, aduce reglementări speciale privind deșeurile provenite din activitatea medicală [3].

Respectiv, art. 55 alin.(1) din Legea nr. 209/2016 pune fundamentul mecanismului specific de gestionare a deșeurilor rezultate din activitatea medicală, care se consideră deșeurile rezultate din activitățile de asistență medicală pentru om și animale și/sau din cercetările conexe, clasificate în deșeuri periculoase

și nepericuloase, în conformitate cu poziția 18 din Lista deșeurilor.

Lista deșeurilor, clasificate și identificate după tipuri și categorii, la care face trimitere norma legală prenotată, se regăsește în Capitolul III din Hotărârea Guvernului nr. 99 din 30.01.2018 [4], și, respectiv, în Anexa la Regulamentul sanitar privind gestionarea deșeurilor rezultate din activitatea medicală, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 696 din 11.07.2018 [5], potrivit căreia, Poziția 18 cuprinde – Deșeuri provenite din activități de asistență medicală sau veterinară și/sau din cercetări conexe (cu excepția deșeurilor de la prepararea hranei în bucătării sau restaurante, care nu provin direct din activitățile de asistență medicală).

Important este faptul că art. 7 alin.(4) din Legea nr. 209/2016 statuează obligația Producătorilor și deținătorilor de deșeuri, persoane juridice, indiferent de genul de activitate, tipul de proprietate și forma juridică de organizare, de sursa de finanțare, inclusiv autoritățile publice de apărare, ordine publică și siguranță națională, să încadreze fiecare tip de deșeu generat din propria activitate în codurile din Lista deșeurilor conform actelor normative aprobate de Guvern (H.G. nr. 99/2018, H.G. nr. 696/2018 etc.).

Încadrarea impusă urmează a fi realizată reieșind din clasificarea deșeurilor după proprietățile lor în: periculoase și nepericuloase, regula principală care reiese din legislație fiind – „Deșeul care nu are proprietăți periculoase se clasifică la tipul nepericulos”.

Respectiv, Legea nr. 209/2018 stabilește procedura de evaluare a proprietăților periculoase ale deșeurilor potrivit căreia sunt stabilite un spectru de reguli:

1. Lista deșeurilor (prevăzută de H.G. nr. 99/2018 și H.G. nr. 696/2018) este obligatorie pentru a determina dacă un deșeu trebuie considerat deșeu periculos;

2. O substanță sau un obiect se consideră ca fiind deșeu numai în cazul când deținătorul îl aruncă sau are intenția ori obligația să îl arunce;

3. În cazul unui tip de deșeu care se încadrează, potrivit Listei deșeurilor, sub două coduri diferite, în funcție de posibila prezență a unor caracteristici periculoase (codurile marcate cu asterisc), încadrarea ca deșeu nepericulos se realizează de către producătorii și deținătorii de astfel de deșeuri numai în baza unei analize a originii, testelor, buletinelor de analiză și a altor documente relevante;

4. Doar laboratoarele de referință, stabilite de către Ministerul Agriculturii, Dezvoltării Regionale și Mediului, analizează cazurile de incertitudine referitoare la caracterizarea și încadrarea deșeurilor;

5. Producătorii și deținătorii de deșeuri persoane juridice sunt obligați să efectueze și să dețină o

caracterizare a deșeurilor periculoase generate din propria activitate și a deșeurilor care pot fi considerate periculoase din cauza originii sau compoziției în scopul determinării posibilităților de amestecare, a metodelor de tratare și de eliminare a acestora;

6. În baza unei analize a originii, testelor, buletinelor de analiză și a altor documente relevante puse la dispoziție de producătorii și deținătorii de deșeuri, Agenția de Mediu consideră că un deșeu este periculos, chiar dacă acesta nu figurează în Lista deșeurilor, atunci când acesta prezintă una sau mai multe din proprietățile specificate în Anexa nr. 3 din Legea nr. 209/2016.

7. În cazul în care Ministerul Agriculturii, Dezvoltării Regionale și Mediului constată, în baza analizelor de laborator sau a studiilor de fezabilitate, că un deșeu care se clasifică în lista deșeurilor ca fiind periculos nu prezintă niciuna dintre proprietățile specificate în Anexa nr. 3 din Legea nr. 209/2016, acesta se consideră ca fiind nepericulos;

8. Se interzice reclasificarea deșeurilor periculoase ca deșeuri nepericuloase prin diluarea sau amestecarea acestora în scopul de a diminua concentrațiile inițiale de substanțe periculoase la un nivel mai mic decât nivelul prevăzut pentru ca un deșeu să fie definit ca fiind periculos.

Totodată, suplimentar la regulile specifice procedurii de evaluare a proprietăților periculoase a deșeurilor, H.G. nr. 99/2018 privind aprobarea listei deșeurilor stabilește în sarcina producătorilor sau deținătorilor de deșeuri respectarea următoarelor reguli:

1. Orice deșeu din Lista deșeurilor marcat ca periculos – codurile marcate cu asterisc, este considerat deșeu periculos;

2. Deșeuri periculoase se consideră deșeurile care prezintă una sau mai multe dintre proprietățile periculoase specificate în Anexa nr. 3 din Legea nr. 209/2016.

Adică, pentru evaluarea proprietăților periculoase ale deșeurilor se aplică criteriile stabilite în Anexa nr. 3 la Legea nr. 209/2016, inclusiv cele care se referă la:

a) prezența substanțelor periculoase din cauza cărora deșeurile respective prezintă una sau mai multe proprietăți periculoase;

b) valorile-limită aferente fiecărei substanțe. În cazul în care o substanță este prezentă în deșeuri sub valoarea-limită a acesteia, substanța nu se include în calcularea niciunui prag;

c) concentrațiile de substanțe din deșeul respectiv și alte criterii;

3. evaluarea proprietăților periculoase ale unui deșeu și clasificarea acestuia ca periculos poate fi efectuată, după caz, cu utilizarea prevederilor legisla-

ției naționale referitoare la clasificarea, etichetarea și ambalarea substanțelor și amestecurilor menționate în Legea nr. 209/2016;

4. În cazul în care proprietatea periculoasă a unui deșeu a fost evaluată pe baza unui test, efectuat cu folosirea metodelor de testare aplicabile, și prin utilizarea concentrațiilor de substanțe periculoase conform indicațiilor din Anexa nr. 3 la Legea nr. 209/2016, rezultatele testului primează.

Anexa nr. 3 la Legea nr. 209/2016 prevede condițiile diriguitoare la evaluarea proprietăților periculoase ale unui deșeu și clasificarea acestuia ca periculos conform tipurilor și categoriilor prevăzute în H.G. nr. 99/2018, și, respectiv, în H.G. nr. 696/2018.

Pentru încadrarea unui deșeu în mod individual, în special cel rezultat din activitatea medicală, producătorii sau deținătorii acestora au obligația codificării acestora cu 6 cifre, în conformitate cu Lista deșeurilor aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 99 din 30 ianuarie 2018, și, respectiv, cea care este anexată la H.G. nr. 696/2018, respectând următoarea procedură:

a) se identifică activitatea generatoare de deșeuri din Capitolul 18, adică: *Deșeuri provenite din activități de asistență medicală sau veterinară și/sau din cercetări conexe (cu excepția deșeurilor de la prepararea hranei în bucătării sau restaurante, care nu provin direct din activitățile de asistență medicală);*

b) se identifică subcapitolul în care se încadrează deșeul, care privește primele 4 cifre;

c) se identifică, în cadrul subcapitolului, deșeul în mod individual, conform codului corespunzător, format din 6 cifre, excluzându-se codurile terminate cu 99;

d) dacă deșeul nu este identificat la Capitolul 18, se examinează Capitolele 13, 14 și 15, pentru identificarea deșeului;

e) dacă deșeul nu este identificat nici în Capitolele 13, 14 și 15, se examinează Capitolul 16;

f) dacă deșeul nu este identificat nici în Capitolul 16, atunci se examinează pentru identificare codurile cu terminația 99 – alte deșeuri, corespunzătoare activității din care provine deșeul.

Totodată, în legislația națională sunt prevăzute reglementări contradictorii care creează dificultăți în identificarea subiecților/entităților care întrunesc calitățile/condițiile producătorilor de deșeuri rezultate din activitatea medicală, după cum urmează:

1. Potrivit Legii nr. 209/2016 privind deșeurile: – producător de deșeuri este orice persoană ale cărei activități generează deșeuri (producător inițial de deșeuri) sau orice persoană care efectuează operațiuni de pretratare, amestecare sau de alt tip, care duc la modificarea naturii sau a compoziției acestor deșeuri;

– *deținător de deșuri* este producătorul deșeurilor sau persoana fizică ori juridică care se află în posesia acestora.

2. Potrivit H.G. nr. 696/2018, la categoria *Producătorilor de deșuri* se atribuie persoanele fizice/juridice, indiferent de tipul de proprietate și forma juridică de organizare care generează deșuri rezultate din activitatea medicală, adică – *Instituțiile medico-sanitare și activități/cercetări conexe acestora*.

Potrivit Legii nr. 411 din 28.03.1995 privind ocrotirea sănătății, instituțiile medico-sanitare pot fi publice cât și private, care prestează servicii medicale, a căror listă și nomenclator sunt aprobate de către Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției sociale [6].

3. H.G. nr. 637 din 27.05.2003 privind controlul transportării transfrontaliere a deșeurilor și eliminării acestora, *Producător de deșuri* este orice persoană, care contribuie prin activitatea sa la formarea deșeurilor și/sau care efectuează operațiuni de prelucrare, tratare, amestecare sau alte operațiuni care generează schimbarea naturii sau compoziției acestor deșuri (în cazul când această persoană nu este cunoscută, producător de deșuri se consideră persoana în posesia căreia sunt aceste deșuri) [7].

4. H.G. nr. 248 din 10.04.2013 privind aprobarea Strategiei de gestionare a deșeurilor în Republica Moldova pentru anii 2013-2027 promovează, printre alte obiective principale, pe cel de promovare și implementare a principiului „*Responsabilitatea extinsă a producătorului*”, inclusiv a celor periculoase (deșuri medicale etc.).

În sensul Legii nr. 209/2016 privind deșeurile (art. 12), „*Responsabilitatea extinsă a producătorului*” reprezintă totalitatea de obligații impuse producătorilor, fie individual, fie colectiv, pentru recuperarea și valorificarea sau reciclarea produselor scoase din uz, care privesc: persoanele fizice sau juridice (producătorul produsului) care, la nivel profesional, proiectează, produc, prelucrează, tratează, vând și/sau importă produsele menționate în prezenta lege.

Din păcate, obiectivul indicat mai sus conform H.G. nr. 248/2013 nu s-a regăsit în lista produselor, gestionarea deșeurilor generate de acestea fiind pusă pe seama nu doar a persoanelor fizice/juridice care le utilizează în activitatea lor, dar, în special, pe seama celor care le vând și/sau le importă.

Activitățile pentru aplicarea responsabilității extinse a producătorului vizează măsurile de acceptare a produselor returnate și a deșeurilor care rămân după utilizarea respectivelor produse, precum și gestionarea ulterioară a deșeurilor și asigurarea financiară pentru aceste activități.

Respectiv, potrivit art. 12 alin. (14) din Legea nr. 209/2016 privind deșeurile, în scopul promovării

responsabilității extinse a producătorului, prioritar vor fi supuse acestor reglementări doar următoarele produse:

- a) baterii și acumulatori;
- b) echipamente electrice și electronice;
- c) vehicule;
- d) uleiuri;
- e) ambalaje.

5. Hotărârea Ministerului Sănătății nr. 05-00 din 14.12.2001 cu privire la aprobarea și implementarea Regulamentului privind gestionarea deșeurilor medicale [8], care, în mod surprinzător, nu a fost abrogată prin legea H.G. nr. 696 din 11.07.2018 privind aprobarea Regulamentului sanitar privind gestionarea deșeurilor rezultate din activitatea medicală.

Respectiv, în sensul pct. 21 al Regulamentului din 14.12.2001, „*producătorul de deșuri din activitățile medicale*” este orice persoană fizică sau juridică a cărei activitate produce deșuri care se încadrează în categoriile enumerate la pct. 5-7, care fac o delimitare în producători mari, medii și mici (indicând expres lista unităților medicale publice/private), printre care, spre exemplu, se regăsesc: unitățile farmaceutice, centrele de optică medicală, depozite farmaceutice, unitățile de medicină privată etc.

Astfel, identificarea conform prevederilor legale descrise mai sus a producătorului de deșuri rezultate din activitatea medicală, și, respectiv, aplicarea corespunzătoare a regulilor privind încadrarea deșeurilor după tipurile și categoriile uniformizate la nivel internațional, generează opozabilitatea unui șir de obligații în adresa instituțiilor medico-sanitare și conducătorilor săi, a căror neonorare sau executare necorespunzătoare formează temei pentru răspundere civilă (disciplinară în raporturile de muncă), administrativă, și, respectiv, în unele cazuri, chiar și penală (Capitolul IX din Legea nr. 209/2016 și Capitolul XIII din H.G. nr. 696/2018).

În condițiile art.55 alin.(7) lit.a) din Legea nr. 209/2016, „*Producătorii deșeurilor rezultate din activitatea medicală sunt obligați să colecteze separat deșeurile la sursă, asigurând trierea acestora pe categorii de deșuri, în scopul facilitării tratării și eliminării specifice fiecărei categorii de deșuri*”.

Mecanismul de colectare separată și împachetare a deșeurilor rezultate din activitatea medicală este prevăzut exhaustiv în Capitolul III din H.G. nr. 696/2018, care implică opozabilitatea obligațională a conducătorului instituției medico-sanitare cât și a persoanelor desemnate responsabile potrivit fișei de posturi.

Căci, pentru a atinge scopul facilitării tratării și eliminării deșeurilor deja colectate separat și împachetate corespunzător, prin Capitolul IV din H.G. nr. 696/2018 se oferă responsabililor de gestionare

posibilitatea stocării temporare, cu respectarea condițiilor restrictive, ca ulterior, în condițiile Capitolului V, asigurarea transportării deșeurilor rezultate din activitatea medicală periculoase pe drumurile publice până la locul de tratare sau eliminare sau transferul acestora pentru eliminare finală peste frontieră (în condițiile art. 44 și 64 din Legea nr. 209/2018).

b) să asigure tratarea și/sau eliminarea deșeurilor, inclusiv a celor periculoase, produse la întreprinderile sau instalațiile autorizate conform art. 25, precum și eliminarea rapidă și completă a factorilor cu potențial nociv pentru mediu și sănătatea populației;

c) să asigure ținerea evidenței deșeurilor și transmiterea informației despre deșeurile generate și gestionarea acestora în conformitate cu art. 32 și 33 din prezenta lege și cu actele normative aprobate de Guvern.

Identificăm un șir de aspecte problematice

la nivelul existenței mecanismelor normative privind asigurarea executării obligațiilor în cauză și anume:

1. În sensul art. 25 din Legea nr. 209/2016, perfectarea autorizației de mediu privind gestionarea deșeurilor prin tratarea acestora este posibilă în măsura în care solicitantul (instituția medico-sanitară/agentul economic) dovedește că instalația de tratare este în conformitate cu Programul național de gestionare a deșeurilor și cu programele regionale de gestionare a deșeurilor.

Ultimul Program național de valorificare a deșeurilor de producție și menajere, aprobat prin H.G. nr. 606 din 28.06.2000, a fost abrogat prin H.G. nr. 796 din 25.01.2012 (în vigoare din 31.10.2012).

De atunci până la momentul de față, în pofida atribuțiilor prevăzute de art. 8 lit. b) din Legea nr. 209/2016, Guvernul Republicii Moldova nu a aprobat vreun Plan național de gestionare a deșeurilor, inclusiv cel care privește deșeurile rezultate din activitatea medicală, circumstanță care pune în impas procesul autorizării activității de gestionare a deșeurilor prin tratare.

În pofida condițiilor descrise mai sus, în această perioadă au fost autorizați un șir de agenți economici anume cu activitatea de gestionare a deșeurilor rezultate din activitatea medicală prin tratarea acestora – <http://www.mediu.gov.md/ro/node/111>.

Or, în condițiile Legii nr. 209/2016, și, respectiv, H.G. nr. 696/2018 (Capitolul VI), tratarea deșeurilor rezultate din activitatea medicală subînțelege folosirea unor metode și procese diferite, în funcție de proprietățile periculoase ale deșeurilor, tipul sau categoria acestuia conform Listei deșeurilor – Poziția 18, care cumulativ nu trebuie să pună în pericol sănătatea publică și mediul și trebuie să respecte următoarele cerințe:

1) nu prezintă pericol pentru apă, aer, sol, faună sau vegetație;

2) nu prezintă impact negativ asupra sănătății populației din zonele rezidențiale învecinate;

3) nu produce poluare fonică și miros neplăcut;

4) nu afectează peisajele sau zonele protejate.

2. În sensul Capitolului VII din H.G. nr. 696/2018, printre modalitățile de eliminare finală a deșeurilor rezultate din activitatea medicală, care se identifică conform codului atribuit în baza Listei deșeurilor, se regăsesc următoarele:

– stocarea la depozitele de deșeuri municipale autorizate a deșeurilor nepericuloase;

– incinerarea, numai pentru tipurile de deșeuri medicale pentru care este interzisă tratarea prin decontaminare termică la temperaturi scăzute, deșeurile anatomopatologice, chimice, de medicamente citotoxice și citostatice etc;

– înhumarea deșeurilor periculoase în locuri speciale destinate pentru reziduurile sedimentare provenite din curățarea cazanelor, filtrelor, canalelor și a coșurilor de fum ale instalațiilor de incinerare, fiind foarte periculoase;

– stocarea în depozitul de deșeuri periculoase autorizate a deșeurilor periculoase, iar a celor tăietoare-înțepătoare și după tratarea obligatorie;

– înhumarea în cimitir a deșeurilor anatomopatologice, iar în lipsa acestora, pot fi compostate în gropi speciale. Compostarea în gropi speciale va fi aplicată până la crearea instalațiilor de cremare;

– compostarea deșeurilor biodegradabile.

Respectiv, unele dintre modalitățile enumerate mai sus, la moment, nu sunt operabile reieșind din următoarele considerente:

a). Activitățile de stocare la depozitele de deșeuri nepericuloase, inerte și, în special, periculoase se efectuează în conformitate cu prevederile Legii nr. 209/2016 (art. 16) și ale Regulamentului privind depozitarea deșeurilor, care încă nici nu este elaborat/aprobat.

În măsura în care sunt stabilite doar bazele legale în privința unui proces, însă mecanismul nu este aprobat, acesta, deocamdată, nu poate fi implementat într-un format lucrativ, mai ales în ceea ce privește condițiile depozitării deșeurilor periculoase rezultate din activitatea medicală.

b). Condițiile pentru incinerarea și co-incinerarea deșeurilor trebuie să corespundă cerințelor prevăzute de legislația de mediu, de Legea nr. 209/2016 și de Regulamentul privind incinerarea deșeurilor, care, la fel, nu este elaborat/aprobat.

Or, în sensul art. 17 din Legea nr. 209/2016, Agenția de Mediu a Republicii Moldova poate autoriza unitățile solicitante cu activitatea de incinerare

a deșeurilor în conformitate cu condițiile prevăzute de prezenta lege (art. 25 alin.(14) și Anexa nr. 2), și, respectiv, mecanismul stabilit de Regulamentul privind incinerarea deșeurilor, aprobat de Guvern.

3. Conform Capitolului VIII din H.G. nr. 696/2018, Producătorul de deșeuri rezultate din activitatea medicală este obligat să țină o evidență cronologică a cantității, separat pentru fiecare tip de deșeuri, a informației privind gestionarea acestora, inclusiv a metodelor de tratare, și a altor informații, conform prevederilor Legii nr. 209/2016 și actelor normative aprobate în temeiul acesteia.

Mecanismul imperativ este prevăzut de Instrucțiunea cu privire la ținerea evidenței și transmiterea datelor și informațiilor despre deșeuri și gestionarea acestora aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 501 din 29.05.2018 [9].

Evidența și transmiterea datelor și informațiilor despre deșeurile periculoase rezultate din activitatea medicală și, mai ales, gestionarea acestora este însă iluzorie, din următoarele motive:

– Generarea, colectarea, transportarea, stocarea și tratarea deșeurilor periculoase se realizează în baza autorizației de mediu pentru gestionarea deșeurilor, cu respectarea condițiilor stabilite în autorizație și asigurarea evidenței și controlului deșeurilor periculoase, asigurând trasabilitatea, începând cu producerea acestora și până la destinația finală, care din cauza lipsei bazei normative privind depozitarea deșeurilor periculoase, și, respectiv, incinerarea acestora, nu pot fi dovedite, cel puțin aceste două procese de valorificare (art. 20 din Legea nr. 209/2016).

Înregistrarea datelor care reprezintă controlul ciclului producere-transportare, tratare și/sau eliminare finală de către producător este limitată doar la etapa ciclului producere-transportare, cea de a doua fiind lipsită până când de suport normativ pentru implementare/aplicare.

Totodată, art. 55 alin.(8) din Legea nr. 209/2016 impune obligații directe conducătorilor instituțiilor de asistență medicală pentru om și animale și instituțiilor de cercetări în acest domeniu, indiferent de tipul de proprietate, și anume:

a). să aprobe planuri proprii de gestionare a deșeurilor rezultate din activitatea medicală și să asigure implementarea acestora în conformitate cu regulamentul intern și actele normative aprobate de Guvern.

Potrivit pct. 10 și pct. 11 din H.G. nr. 696/2018, Planul propriu de gestionare a deșeurilor rezultate din activitatea medicală, pe lângă faptul că trebuie să conțină un spectru minim de informații, mai trebuie să fie coordonat cu subdiviziunile teritoriale ale Agenției Naționale de Sănătate Publică și ale autorităților administrative pentru protecția mediului,

pentru ca ulterior să fie analizate anual și actualizate la necesitate (în cazul implementării tehnologiilor noi, evaluarea rezultatelor de monitorizare, evaluarea riscurilor în caz de calamități), dar nu mai rar de o dată la 5 ani.

În măsura în care este aprobat Planul instituțional propriu, conducătorul instituției medico-sanitare asigură finalitățile puse în sarcina lui prin pct. 9 din H.G. nr. 696/2018, și, respectiv, asigură cel puțin aprobarea unui instrument juridic intern care fundamentează implementarea sistemului intern de gestionare a deșeurilor rezultate din activitatea entității publice/private pe care o conduce.

Implementarea planurilor proprii de gestionare a deșeurilor rezultate din activitatea medicală este unul dintre procesele de monitorizare de către instituții a sistemului gestionării deșeurilor rezultate din activitatea medicală, care mai include și următoarele:

- utilizarea echipamentului pentru tratarea deșeurilor rezultate din activitatea medicală;
- cantitățile de deșeuri infecțioase produse și tratate în instituție;
- activitățile de instruire a personalului;
- activitățile de evidență a deșeurilor rezultate din activitatea medicală și raportarea autorităților competente.

b). să nominalizeze o persoană responsabilă pentru activitățile de gestionare a deșeurilor rezultate din activitatea medicală.

În instituțiile medico-sanitare gestionarea deșeurilor rezultate din activitatea medicală face parte din obligațiile profesionale înscrise în fișa de post a fiecărui angajat.

Respectiv, pentru a fi înscrise aceste obligații în fișa de post, trebuie instruiți managerii instituțiilor care produc deșeuri rezultate din activitatea medicală și personalul implicat în gestionarea acestora.

Educarea și formarea în domeniul gestionării deșeurilor rezultate din activitatea medicală pot fi integrate în programele de instruire a instituțiilor de învățământ general și superior al personalului medical la toate etapele de formare continuă.

În scopul gestionării eficiente și sigure a deșeurilor rezultate din activitatea medicală pot fi aplicate toate formele de instruire, inclusiv la distanță.

c). să asigure formarea profesională continuă a angajaților în domeniul gestionării deșeurilor rezultate din activitatea medicală.

Instituția medico-sanitară este obligată să asigure educarea și formarea profesională continuă pentru angajații implicați în gestionarea deșeurilor rezultate din activitatea medicală, în următoarele situații:

- 1) la angajare;
 - 2) la preluarea unei noi sarcini de serviciu sau la trecerea la un alt post;
 - 3) la introducerea de echipamente noi;
 - 4) la constatarea neregulilor în aplicarea procedurilor operaționale standard;
 - 5) periodic, dar nu mai rar de o dată la 12 luni, indiferent dacă au survenit sau nu schimbări în sistemul de gestionare a deșeurilor.
- d). să prevadă anual cheltuielile necesare pentru punerea în aplicare a prevederilor Legii nr. 209/2016.

La capitolul dat vom aborda realitățile existente la moment în coraport cu obligațiunea conducătorului instituției medico-sanitare nu numai de a prevedea cheltuielile necesare, dar și de a asigura îndestularea lor.

Reieșind din principiul „*poluatorul plătește*”, fiecare unitate medico-sanitară trebuie să-și găsească resurse financiare pentru derularea unui management corect al deșeurilor pe care le generează. Implementarea și funcționarea continuă a sistemului corect de gestionare reprezintă o cheltuială importantă în bugetul unității medico-sanitare.

Costurile legate de gestionarea deșeurilor medicale se împart în costuri interne și costuri pentru contractare sau așa-numitele costuri externe.

Estimativ, costurile interne cuprind:

- separarea la sursă;
- ambalarea deșeurilor (în special a celor periculoase, infecțioase etc.);
- amenajarea spațiilor de stocare temporară;
- transportul intern (utilaje, mecanisme etc.);
- tratament de neutralizare.

În cazul când instituția medico-sanitară dispune de incinerator, la costurile interne se mai adaugă:

- costurile legate de investiția inițială de capital;
- costurile de operare a incineratorului;
- amortizarea incineratorului și a echipamentelor;
- costurile utilităților (combustibil, electricitate, apă etc.).

Toate aceste costuri interne reprezintă de fapt salariile celor care realizează aceste operații, cât și costurile legate de aprovizionarea cu materialele necesare bunei desfășurări a gestionării deșeurilor.

La rândul său, costurile pentru contracte (cheltuieli externe) cuprind:

- transportul deșeurilor periculoase/nepericuloase la locul de eliminare finală;
- eliminare finală pentru deșeurile periculoase/nepericuloase în incinerator/stație de neutralizare/depozit de deșeuri;

Costurile externe constau în plata serviciilor oferite de către agenții economici privați autorizați

cu activitățile de gestionare a deșeurilor în condițiile Legii nr. 209/2016.

Cheltuielile pentru proiectarea, funcționarea și menținerea unui sistem de management corect al deșeurilor rezultate din activitatea medicală reprezintă o componentă importantă în bugetul total al instituției medico-sanitare și ar trebui acoperite dintr-un fond special creat în acest scop.

Însă, pentru a putea vorbi de un sistem pragmatic de gestionare a deșeurilor rezultate din activitatea medicală, urmează să analizăm în principal metodele de finanțare ale instituțiilor de asistență medicală pentru om și animale și ale instituțiilor de cercetări în acest domeniu, care, în mare măsură, răspund realităților existente privind onorarea din partea conducătorilor a obligațiilor impuse de legislație.

Bugetul instituției medico-sanitare, în general, poate fi alimentat din mai multe surse finanțate:

- Bugetul de stat;
- Bugetul asigurărilor de sănătate;
- Venituri proprii;
- Venituri extrabugetare.

Respectiv, bugetarea cheltuielilor poate fi planificată doar în măsura în care, la nivel intern, este aprobat Planul propriu de gestionare a deșeurilor rezultate din activitatea medicală conform condițiilor prevăzute de Legea nr. 209/2016 și H.G. nr. 696/2018.

Mai mult decât atât, pct. 14 din H.G. nr. 696/2018 prevede că Conducătorii instituțiilor medico-sanitare urmează să identifice și să atragă investiții pentru asigurarea adecvată a gestionării deșeurilor rezultate din activitatea medicală, evitând să indice expres sursele de finanțare ca cele din bugetul de stat, bugetul pentru asigurare de sănătate etc.

Cel puțin, reieșind din mecanismul prevăzut de art. 7 din Legea ocrotirii sănătății nr. 411 din 28.03.1995 privind finanțarea ocrotirii sănătății [6], și, respectiv, cel prevăzut de Hotărârea Guvernului nr. 1020 din 29.12.2011 cu privire la tarifele pentru serviciile medico-sanitare [10], sursele respective sunt suficiente sub minimumul necesar pentru asigurarea activității curente a instituțiilor medico-sanitare, fără a mai fi abordată finanțarea proiectării, funcționării sau menținerii unui sistem intern de management al deșeurilor rezultate din activitatea medicală.

Concluzii și recomandări

1. În pofida problemelor existente în implementarea eficientă a mecanismului de gestionare a deșeurilor rezultate din activitatea medicală, până la rezolvarea acestora, conducătorii instituțiilor de asistență medicală pentru om și animale și ai instituțiilor de cercetări în acest domeniu, indiferent de

tipul de proprietate, urmează să aprobe Planurile instituționale impuse prin Legea nr. 209/2016, și, respectiv, prin H.G. nr. 696/2018, pentru a evita sancționarea de către organele de control competente.

Respectiv, conform Anexei nr. 2 la Ordinul nr. 1346 din 26.11.2018 cu privire la aprobarea listei de verificare nr. 1.2/ANSP aplicate în cadrul controlului de stat asupra activității de întreprinzător privind gestionarea deșeurilor rezultate din activitatea medicală [11], Agenția Națională pentru Sănătate Publică va fixa nivelul respectării de către producătorii de deșeuri a următoarelor acte normative:

- Regulamentul sanitar privind condițiile de igienă pentru prestatorii de servicii medicale aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 663 din 23.07.2010, în special, respectarea condițiilor prevăzute de pct. 24-27;

- Regulamentul sanitar privind gestionarea deșeurilor rezultate din activitatea medicală aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 696 din 11.07.2018, în special, dacă a fost aprobat Planul propriu de gestionare a deșeurilor rezultate din activitatea medicală și dacă au fost coordonate și avizate la organele competente, și, respectiv, implementarea selectivă a anumitor procese specifice gestionării deșeurilor etc.

2. Lipsa la nivel național a unui Program de gestionare a deșeurilor, și, respectiv, de prevenire a generării deșeurilor produce un impact negativ asupra următoarelor aspecte:

- analiza situației actuale a gestionării deșeurilor rezultate din activitatea medicală pe teritoriul întregii țări,

- luarea măsurilor necesare pentru îmbunătățirea condițiilor de mediu în cazul pregătirii pentru reutilizare, al reciclării, valorificării și eliminării deșeurilor rezultate din activitatea medicală,

- evaluarea modului în care programul va ajuta la punerea în aplicare a obiectivelor și dispozițiilor Legii nr. 209/2016 privind deșeurile, și, respectiv, H.G. nr. 696/2018 cu privire la aprobarea Regulamentului sanitar privind gestionarea deșeurilor rezultate din activitatea medicală,

- aprobarea de către administrațiile publice locale a programelor locale de gestionare a deșeurilor și a programelor de prevenire a generării deșeurilor rezultate din activitatea medicală,

- elaborarea, aprobarea și implementarea unui sistem integrat național și regional de gestionare a deșeurilor rezultate din activitatea medicală,

- imposibilitatea legală pentru Agenția Mediului din Republica Moldova de a elibera autorizații de mediu pentru gestionarea deșeurilor rezultate din

activitatea medicală prin tratarea acestora (chiar dacă solicitantul este instituția medicală publică);

circumstanțe care impun organelor centrale de specialitate urgentarea procesului de elaborare și promovare spre aprobare a unui astfel de act normativ important.

Conform art. 25 alin.(4) lit. c) și alin.(5) pct. 3) lit. a) din Legea nr. 209/2016 privind deșeurile, „În scopul obținerii autorizației de mediu pentru gestionarea deșeurilor urmează a fi prezentat și conținutul-cadru al memoriului tehnic, în al cărui rezumat se precizează dovada că instalația de tratare este în conformitate cu Programul național de gestionare a deșeurilor și cu programele regionale de gestionare a deșeurilor”.

3. Elaborarea și aprobarea Regulamentelor privind depozitarea deșeurilor și, respectiv, cel privind incinerarea deșeurilor, de către Guvernul Republicii Moldova, cel puțin va crea o claritate normativă privind:

- condițiile/cerințele privind autorizarea activității de gestionare a deșeurilor prin depozitarea lor, și, respectiv, responsabilitățile opozabile titularului autorizației la etapa postînchidere/conservare a depozitului de deșeuri;

- criteriile de clasificare a depozitelor pentru deșeuri periculoase, nepericuloase și inerte, mecanismul de monitorizare a activității acestora atât din partea celor care le gestionează, cât și din partea organelor competente de control;

- care tipuri de deșeuri sunt excluse pentru depozitare, și, respectiv, responsabilitățile celor care monitorizează acest mecanism;

- cerințele și mecanismul de amplasare pe teritoriul Republicii Moldova a instalațiilor de incinerare și de co-incinerare a deșeurilor și efectuarea operațiilor de incinerare și de co-incinerare a deșeurilor, mai ales a celor rezultate din activitatea medicală;

- condițiile pentru incinerarea și co-incinerarea deșeurilor, inclusiv a celor rezultate din activitatea medicală;

- procedura de autorizare a activității operatorilor specializați în incinerarea și co-incinerarea deșeurilor și, respectiv, obligațiile care urmează a fi onorate.

Obiectivul în cauză se impune pentru clarificarea proceselor specifice gestionării deșeurilor de către entitățile responsabile, dat fiind faptul că art. 16 și art. 17, coroborate cu art. 24 și art. 25 din Legea nr. 209/2016 privind deșeurile, fac trimiteri exprese la mecanismul normativ aprobat de Guvern sub formă de Regulamente cu privire la depozitarea deșeurilor și incinerarea acestora, care, la rândul său, pot fi elaborate prin preluarea unor prevederi din următoarele acte comunitare:

- *Directiva nr. 1999/31/CE a Consiliului din 26 aprilie 1999 privind depozitele de deșeuri, astfel cum a fost modificată prin Regulamentul (CE) nr. 1882/2003;*

- *Directiva nr. 76/2000/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 04 decembrie 2000 privind incinerarea deșeurilor.*

Or, prin Legea nr. 112 din 02.07.2014, Parlamentul Republicii Moldova a ratificat Acordul de Asociere între Republica Moldova, pe de o parte, și Uniunea Europeană și Comunitatea Europeană a Energiei Atomice și statele membre ale acestora, pe de altă parte, potrivit căruia, țara noastră, pe lângă multiplele angajamente prevăzute în Preambulul actului internațional, și-a asumat angajamentul de a-și apropia progresiv legislația în sectoarele relevante de cea a UE și de a o pune în aplicare în mod eficace.

Ca finalitate, apariția în sistemul de drept al Republicii Moldova a instrumentelor normative menționate mai sus vor crea premise constructive (legale și financiare) pentru conducătorii instituțiilor de asistență medicală pentru om și animale și ai instituțiilor de cercetări în acest domeniu, indiferent de tipul de proprietate, pentru implementarea Planurilor proprii de gestionare a deșeurilor rezultate din activitatea medicală, asigurând finalitatea tuturor proceselor specifice unui sistem eficient de gestionare a deșeurilor rezultate din activitatea medicală.

4. Reieșind din posibilitățile modeste existente la moment cu privire la identificarea surselor de formare și acoperire bugetară a cheltuielilor destinate implementării de către instituțiile medico-sanitare publice a Planurilor proprii de gestionare a deșeurilor rezultate din activitatea medicală, întru identificarea altora noi, este binevenită completarea entităților care cad sub incidența „răspunderii extinse a producătorului”.

Or, în sensul art. 12 alin.(1) și alin.(14), pentru a consolida reutilizarea și prevenirea, reciclarea și alte tipuri de valorificare a deșeurilor, sunt supuse regimului de responsabilitate extinsă a producătorului persoanele fizice sau juridice (producătorul produsului) care, la nivel profesional, proiectează, produc, prelucrează, tratează, vând și/sau importă următoarele produse:

- a) baterii și acumulatori;
- b) echipamente electrice și electronice;
- c) vehicule;
- d) uleiuri;
- e) ambalaje.

Respectiv, nomenclatorul dat urmează a fi completat și cu produsele farmaceutice/parafarmaceutice/dispozitive medicale etc., a căror producători vor fi obligați să gestioneze ulterior deșeurile generate de utilizatori și/sau asigurarea financiară pentru aceste activități.

5. Considerăm că, pentru lansarea operațională a unui sistem integrat de management al deșeurilor rezultate din activitatea medicală, nu este suficientă îndeplinirea recomandărilor prevăzute mai sus, dar e necesară și elaborarea altor instrumente care vor configura etape concrete pentru atingerea finalității de implementare, pornind de la nivel național până la cel instituțional, și anume:

- *Plan național de acțiuni privind gestionarea deșeurilor rezultate din activitatea medicală care privește o Strategie de profil, unde se vor include și planurile regionale.*

În cadrul unui studiu efectuat în ianuarie 2004, Oficiul Regional pentru Europa al Organizației Mondiale a Sănătății, în cadrul Programului de Securitate a Injecțiilor, a împuternicit A.O. *Emergence* să acorde asistență Ministerului Sănătății în elaborarea unui Plan integrat de gestionare a deșeurilor activității medicale pentru Republica Moldova.

Pe lângă multiplele recomandări, care ca finalitate nu și-au căpătat formă legală/normativă distinctă, se regăsește cea cu privire la elaborarea a trei planuri regionale pentru distrugerea deșeurilor rezultate din activitatea medicală de pe teritoriul întregii țări, și anume:

a. În *Regiunea Nord* – o cameră de ardere a deșeurilor, cu o capacitate de aproximativ 4 tone pe zi, instalată în mun. Bălți, care va incinera deșeurile rezultate din activitatea medicală a instituțiilor specializate pe teritoriul raioanelor/municipiilor din Nordul țării.

b. În *Regiunea Centru* – o cameră de ardere a deșeurilor, cu o capacitate de aproximativ 5 tone pe zi, instalată în mun. Chișinău (Spitalul Republican), care va incinera deșeurile rezultate din activitatea medicală a instituțiilor specializate pe teritoriul raioanelor/municipiilor din zona centrală a țării.

c. În *Regiunea Sud* – o cameră de ardere a deșeurilor, cu o capacitate de aproximativ 2 tone pe zi, instalată în mun. Cahul, care va incinera deșeurile rezultate din activitatea medicală a instituțiilor specializate pe teritoriul raioanelor/municipiilor din zona de Sud a țării;

- *Perfecționarea cadrului legal privind formarea parteneriatelor publice-private, în vederea cointeresării potențialilor investitori experimentați în domeniul gestionării deșeurilor rezultate din activitatea medicală pentru implementarea planurilor menționate mai sus, în baza unui studiu de fezabilitate recomandat a fi efectuat potrivit Studiului la elaborarea „Planului integrat de gestionare a deșeurilor activității medicale pentru Republica Moldova”, realizat încă în ianuarie 2004 de către Organizația Mondială a Sănătății.*

Bibliografie

1. Legea privind deșeurile de producție și menajere: nr. 1347 din 09.10.1997. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. 1998, nr. 16-17 din 05.03.1998, art. 101 (abrogată la 23.12.2017, prin intrarea în vigoare a Legii nr. 209/2016). https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=97262&lang=ro.
2. Hotărârea Guvernului cu privire la aprobarea Strategiei de gestionare a deșeurilor în Republica Moldova pentru anii 2013-2027: nr. 248 din 10.04.2013. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. 2013, nr. 82 din 12.04.2013, art. 306. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=114412&lang=ro.
3. Legea privind deșeurile: nr. 209 din 29.07.2016. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. 2016, nr. 459-471 din 23.12.2016 (în vigoare din 23.12.2017), art. 916. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=118272&lang=ro.
4. Hotărârea Guvernului pentru aprobarea Listei deșeurilor: nr. 99 din 30.01.2018. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. nr. 33-39 din 02.02.2018, art.115. <http://lex.justice.md/index.php?action=view&view=doc&lang=1&id=374071>.
5. Hotărârea Guvernului pentru aprobarea Regulamentului sanitar privind gestionarea deșeurilor rezultate din activitatea medicală: nr. 696 din 11.07.2018. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. 2018, nr. 295-308 din 10.08.2018, art. 835 (în vigoare din 10.02.2019). https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=108829&lang=ro.
6. Legea ocrotirii sănătății: nr. 411 din 28.03.1995. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. 1995, nr. 34 din 22.06.1995, art. 373 (în vigoare din 22.06.1995). <http://lex.justice.md/index.php?action=view&view=doc&lang=1&id=312823>.
7. Hotărârea Guvernului privind controlul transportării transfrontaliere a deșeurilor și eliminării acestora: nr. 637 din 27.05.2003. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. 2003, nr.99-103 din 06.06.2003, art. 676 (în vigoare din 06.06.2004). https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=112863&lang=ro.
8. Hotărârea Ministerului Sănătății cu privire la aprobarea și implementarea Regulamentului privind gestionarea deșeurilor medicale: nr. 05-00 din 14.12.2001. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. 2002, nr.13-15 din 24.01.2002, art. 29 (în vigoare din 24.01.2002). https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=79366&lang=ro.
9. Hotărârea Guvernului pentru aprobarea Instrucțiunii cu privire la ținerea evidenței și transmiterea datelor și informațiilor despre deșeuri și gestionarea acestora: nr. 501 din 29.05.2018. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. 2018, nr. 176-180 din 01.06.2018, art. 552 (în vigoare din 01.09.2018). <http://lex.justice.md/index.php?action=view&view=doc&lang=1&id=375719>.
10. Hotărârea Guvernului cu privire la tarifele pentru serviciile medico-sanitare: nr. 1020 din 29.12.2011. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. 2012, nr. 7-12 din 13.01.2012, art. 25 (în vigoare din 13.01.2012). <http://lex.justice.md/index.php?action=view&view=doc&lang=1&id=341845>.
11. Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale cu privire la aprobarea listei de verificare nr. 1.2/ANSP aplicate în cadrul controlului de stat asupra activității de întreprinzător privind gestionarea deșeurilor rezultate din activitatea medicală: nr. 1346 din 26.11.2018. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. 2018, nr. 513-525 din 28.12.2018, art. 1846 (în vigoare din 28.12.2018). https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=113728&lang=ro.

Igor Șeremet,

Doctor în drept, lector universitar,
 Facultatea de Drept a USM,
 tel.: +37368333302,
 email: seremet.igor1981@gmail.com

TRATAMENTUL
MEDICAMENTOS EFICIENT
ȘI DE CALITATE - CONSECINȚĂ
A SELECTĂRII ȘI UTILIZĂRII
RAȚIONALE A MEDICAMENTELOR

Victor GHICAVÎI, Tatiana CHIRIAC
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1\(88\).05](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1(88).05)

Rezumat

Medicul contemporan dispune de un număr enorm de medicamente pentru profilaxia și tratamentul celor mai diverse afecțiuni. Tratamentul medicamentos de calitate se datorează determinării momentelor-cheie în evoluția bolii la pacientul concret (individual), urmată de o prescriere corectă a medicamentului, selectare sau substituție eficientă și utilizare rațională a medicamentelor, respectare a cerințelor și recomandărilor protocoalelor și standardelor clinice, cooptare a pacientului în respectarea schemelor tratamentului declanșat, totodată excluderea dublărilor neargumentate (polipragmaziei, politerapiei) și prevenirea posibilelor fenomene adverse nefavorabile (incompatibilităților), cu depistarea la timp și prevenirea utilizării medicamentelor falsificate și, în final, revocarea tuturor provocărilor și consecințelor iraționale ale acestora în diminuarea responsabilității medicilor curanți. Aparenta economie a mijloacelor la substituția necorespunzătoare (nechibzuită) a preparatelor originale cu cele generice poate avea consecințe imprevizibile pentru pacient, prin majorarea frecvenței efectelor adverse și reducerea calității vieții pacienților, precum și prin atragerea după sine a creșterii considerabile a cheltuielilor.

Cuvinte-cheie: medicament, tratament, original, generic, selectare, utilizare rațională, protocol clinic.

Summary

Efficient and qualitative medicinal treatment - consequence of rational selection and use of medicines

The contemporary doctor has an enormous number of drugs for the prophylaxis and treatment of various ailments. Qualitative drug treatment is due to the determination of key moments in the evolution of the disease in the specific patient (individual), followed by a correct prescription of the drug, effective selection or substitution and rational use of drugs compliance with the requirements and recommendations of protocols and clinical standards. adherence to treatment regimens, at the same time the exclusion of undue arguments (polypragmatism, polytherapy) and prevention of possible adverse adverse events (incompatibilities), timely detection with prevention of use of counterfeit drugs and finally revocation of all irrational challenges and consequences Treating The apparent economy of means of improper substitution of original preparations with generics can lead to an increase in the frequency of adverse effects and a reduction in the quality of life of patients, as well as lead to a considerable increase in costs. The reckless transition from the original to the generic preparation can have unpredictable consequences for the patient.

Keywords: drug, treatment, original, generic, selection, rational use, clinical protocol.

Резюме

Эффективное и качественное медикаментозное лечение - следствие рационального выбора и использования лекарств

Современный врач располагает огромным количеством лекарств для профилактики и лечения различных заболеваний. Качественное медикаментозное лечение обусловлено определением ключевых моментов – в развитии заболевания у конкретного (индивидуального) больного с последующим правильным назначением препарата, эффективным выбором или заменой и рациональным использованием (применением) лекарств, с соблюдением требований и рекомендаций клинических протоколов и стандартов, с тесной кооптацией больного в соблюдении начатых схем лечения, а также с одновременным исключением необоснованного дублирования (полипрагмазии, политерапии) и предотвращением возможных неблагоприятных побочных эффектов несовместимостей, своевременным выявлением и предупреждением использованием фальсифицированных лекарств и исключением всех провокаций и их иррациональных последствий способствующих уменьшению ответственности лечащих врачей. Кажущаяся экономия средств при несоответствующей или необдуманной замене оригинального препарата на дженерик может иметь непредсказуемые последствия для больного и привести к повышению частоты побочных эффектов и снижению качества жизни больных, а также повлечь за собой значительное увеличение затрат.

Ключевые слова: лекарство, лечение, оригинал, дженерик, выбор, рациональное применение, клинический протокол.

Introducere

Practica medicală mondială distribuie și utilizează medicamente cu mai mult de 40.000 de denumiri. Industria farmaceutică mondială actualmente produce zeci de mii de preparate medicamentoase prezentate în diferite forme farmaceutice de înaltă tehnologie. Medicul contemporan dispune de un arsenal enorm de medicamente pentru profilaxia și tratamentul celor mai diverse afecțiuni. Mai mult de 5.000 de medicamente sub multiple denumiri sunt înregistrate și autorizate pentru utilizare în practica medicală și în Republica Moldova [1, 2].

În rezultat, s-a creat un volum științific, farmacologic și medicamentos imens, dar, cu regret, nu toate aceste medicamente sunt de o eficiență sporită, nu

toate își găsesc utilizare largă și deja s-a demonstrat că administrarea rațională a acestei bogății nu este chiar atât de simplă, deoarece:

- medicilor le revine să selecteze, din această mare bogăție, acele medicamente, care în cea mai mare măsură corespund etiologiei, patogenezei și tabloului clinic al bolii, adică pe cele mai potrivite pentru tratarea pacientului concret;
- grupele farmacologice de medicamente actualmente se prezintă prin mai multe preparate, apropiate după proprietățile farmacodinamice, dar foarte diferite după cele farmacocinetice, toleranță și alți parametri;
- actualmente medicamentele (sintetice sau de altă origine), sunt mult mai efective, posedă mai multe proprietăți farmacologice, mecanisme de acțiune, precum și reacții adverse, sunt utile în mai multe scopuri farmacoterapeutice (de exemplu, antagoniștii Ca^{++} , beta-adrenoblocantele – ca hipotensive, antiaritmice, antianginoase; glucocorticoizii – antiinflamatoare, antișoc, imunosupresive, antialergice etc.);
- un șir de probleme stringente prezintă în fața medicului și interacțiunile medicamentoase, posibile la administrarea concomitentă a mai multor medicamente, precum și influența lor asupra diferitor parametri biochimici și de laborator;
- pacienții pot reacționa în mod diferit la unul și același preparat.

Cele menționate, în mare măsură, complică activitatea medicului în administrarea eficientă și inofensivă a medicamentului [3, 4].

Scopul lucrării constă în consolidarea cunoștințelor în domeniul medicamentului pentru asigurarea unui tratament medicamentos eficient și de calitate, prin selectarea și utilizarea individuală a medicamentelor, excluderea sau prevenirea polipragmaziei, politerapiei, incompatibilității medicamentoase, cât și a utilizării medicamentelor falsificate.

Discuții

În condițiile resurselor limitate ale sistemului de sănătate din țară, a unei industrii naționale farmaceutice slab dezvoltate și cu un import de medicamente vital-importante, esențiale și de bază (VEN) mai mare de 95-96%, utilizarea rațională a medicamentelor este o problemă de importanță statală [4, 5, 6].

Prin utilizarea rațională a medicamentelor, în primul rând se subînțelege selectarea și utilizarea lor corectă, eficacitatea și inofensivitatea clinică fiind bine argumentate [7, 8].

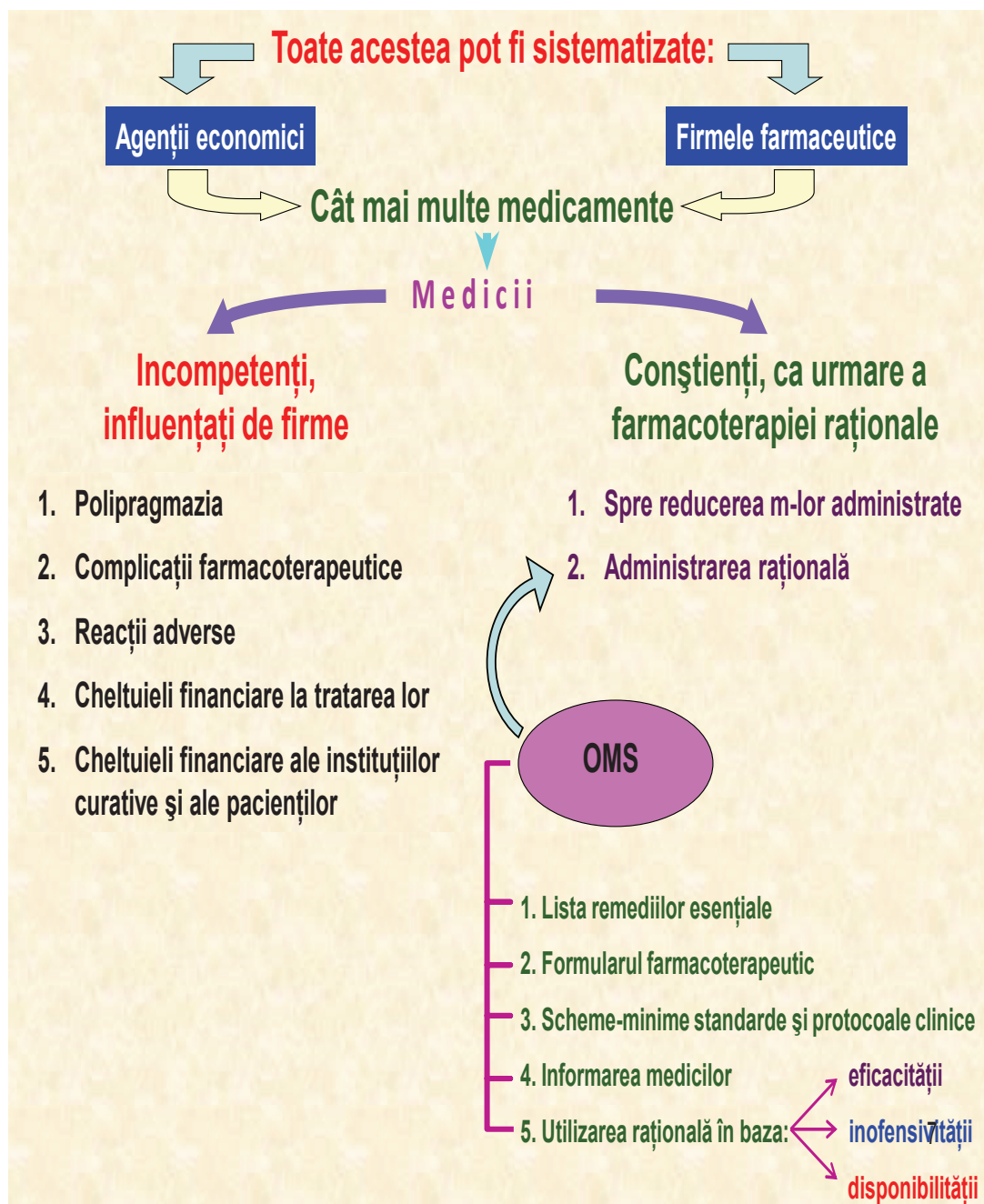
Realizarea acestor acțiuni este condiționată de capacitatea medicului de a:

- determina momentele-cheie în evoluția bolii la pacientul concret (individual);
- selecta corect medicamentul (medicamentul-P);
- determina doza și regimul de administrare a medicamentului (tratamentul-P);
- prevedea posibilele fenomene adverse nefavorabile, inclusiv cele în urma interacțiunilor medicamentului cu altele, administrate concomitent (incompatibilitatea);
- preîntâmpina prescrierea și dublarea neargumentată a medicamentelor (polipragmazia, politerapia) [1, 5].

La acest moment de asigurare a unui tratament medicamentos eficient și de calitate o importanță semnificativă prezintă implementarea standardelor medico-economice pentru toate profilurile medicinei practice (terapeutic, chirurgical, pediatric, de urgență spitalicească și ambulatoriu (prespitalicească) care includ schemele farmacoterapiei raționale a celor mai răspândite afecțiuni și stări patologice din țară [9].

Conform definiției, protocoalele-standard de tratament sunt îndrumare (îndreptare), elaborate în mod sistematic, ce ajută medicii-practicieni și pacienții de a lua decizia corectă privind modalitatea de tratare a stărilor clinice concrete. La baza elaborărilor sunt puse rezultatele medicinei contemporane și recomandările OMS și servesc ca prototip al protocoalelor clinice de tratament. Protocolul-standard de tratament este un aspect important pentru ameliorarea farmacoterapiei. Elaborarea și utilizarea corectă a protocoalelor-standard de tratament reprezintă un avantaj considerabil pentru programul de sănătate, și anume [2, 4, 10, 20]:

- independent de nivelul profesional, medicul obține posibilitatea de a folosi cea mai modernă farmacoterapie;
- oportunitatea creșterii perceptibile a nivelului farmacoterapiei raționale, a evitării asocierilor de medicamente neargumentate și deseori periculoase, a utilizării celor mai efective, mai inofensive și economic mai raționale medicamente;
- creează posibilitatea de a determina costul tratamentului fiecărei maladii și de a prevedea obiectiv acele cheltuieli, pe care statul intenționează să le efectueze pentru tratamentul celor mai frecvent întâlnite afecțiuni la populație, precum și de a verifica eficacitatea consumării lor;
- schemele optime de tratament pot deveni unul dintre factorii principali ai activității efective a medicinei prin asigurare;



Sursa: Victor Ghicavii „Medicamentul: beneficiu sau prejudiciu”, 2009, 458 p.

- într-o măsură considerabilă contribuie la organizarea aprovizionării bine determinate și chibzuite cu medicamente etc.

Deși se cere obligatoriu implementarea și respectarea recomandărilor sau a protocoalelor clinice, e de la sine înțeles că acestea nu pot fi obligatorii în realizare cuvânt cu cuvânt. Se știe că nerespectarea lor constituie o gravă încălcare. Dar, nu e de uitat, că organismul uman nu este doar un mecanism, o structură tehnică, ci este mult mai complex (dificil, complicat). Din aceste considerente, protocoalele-standard clinice pentru fiecare situație trebuie trecute prin suta discuțiilor interdisciplinare. Suplimentar, acestea trebuie să țină cont de toate recomandările

farmacologilor clinicieni, pentru ca selecția preparatelor recomandate să fie argumentată, obiectivă și să contribuie la evitarea neregulilor. Mai mult ca atât – recomandările trebuie să fie adecvate instituțiilor de diferite niveluri [9, 11, 12].

Indicațiile medicului sunt determinate de nivelul cunoștințelor, al experienței clinice și deprinderilor practice ale acestuia, de stăpânirea și folosirea (mănuirea) informației autentice despre medicamente. Calitatea indicațiilor depinde de timpul pe care medicul îl poate acorda examinării pacientului și convorbirii cu el. Importanță semnificativă au comunicabilitatea medicului și a pacientului, precum și relațiile reciproce dintre ei. Decizională e

și capacitatea medicului de a-l coopta/implica pe pacient în procesul de tratare, în respectarea schemei tratamentului-P (personal). Respectarea regimului tratamentului medicamentos de către pacient depinde de gradul lui de informare obiectivă privind caracterul afecțiunii și medicamentele prescrise, încrederea lui în medic și eficacitatea medicamentului prescris, comoditatea administrării preparatului (calea de administrare, forma medicamentoasă, cantitatea (numărul) prizelor pe zi ș.a.). Categoric se cere ca medicul să nu recurgă la indicații incorecte, în urma încercărilor de presiune asupra sa din partea pacientului, care așteaptă un anumit tratament în funcție de concepția sa despre viață și nivelul său de cultură, de tradițiile și dorințele sale parvenite în urma consultării literaturii suplimentare, influenței opiniei publice și reclamei etc.

Acțiunile medicului în mărirea complianței pacientului față de tratament, față de medicamentele prescrise sunt:

- să numească clar medicamentul;
- să explice scopul administrării medicamentului;
- să estimeze timpul aproximativ de apariție a efectului așteptat;
- să prezinte explicații în caz de omitere a unei administrări de medicament;
- să informeze despre durata tratamentului și care sunt necesitățile acestuia;
- să explice ce reacții adverse pot fi posibile pe parcursul tratamentului;
- să prevină dacă substanța medicamentoasă influențează activitatea fizică sau mentală (psihică);
- să indice posibilitatea interacțiunilor substanțelor medicamentoase cu alcoolul, alimentele, fumatul;
- să prezinte pacienților senili și celor cu dereglări mentale instrucțiunea despre toată schema farmacoterapeutică în scris, cu indicarea timpului administrării medicamentului;
- să instruiască pacienții în plan de autocontrol al tratamentului, cu folosirea mijloacelor individuale (picfluometru, glucometru, aparat pentru verificarea tensiunii arteriale și a frecvenței contractiilor cardiace), cu adresarea în timp util către medic sau autocorecția tratamentului;
- evidența acțiunilor în agende individuale.

Pentru prescrierea rațională a medicamentelor medicul trebuie să:

- cunoască la perfecție principiile (strategia și tactica) generale ale farmacoterapiei contemporane;
- posede informația autentică și oportună despre medicamente;

- determine în fiecare caz scopurile medicale concrete;
- cunoască toți parametrii chimici, farmacodinamici, farmacocinetici, toxicologici ș.a. ai medicamentului administrat pacientului, contraindicațiile, toate particularitățile (pozitive și negative) ale medicamentului de noua generație propus, să fie ferm convins de necesitatea substituirii preparatului generației precedente cu acesta etc.
- fie familiarizat și să țină cont de problemele farmacoekonomiei, atât de importante din punct de vedere practic și economic (accesibilitatea medicamentului pentru pacientul concret);
- cunoască denumirile comune internaționale ale medicamentului, prezentate, de regulă, în materialele informative și pe etichete, menite de a acorda medicului posibilitatea de a se dumeri în mulțimea de denumiri comerciale (sinonime);
- țină cont de posibilele interacțiuni la administrarea concomitentă a medicamentelor.

Utilizarea corectă a medicamentului de către bolnavi în mare măsură este determinată și de recomandările farmacistului, a cărui eficacitate, la rândul său, depinde de nivelul instruirii lui profesionale, asortimentul preparatelor în farmacie, prezența informației autentice despre medicamente și timpul pentru discuție cu pacientul, precum și de rezultatul controlului livrării medicamentelor – toate acestea în concordanță și întru susținerea prescrierilor și indicațiilor medicului [1, 2]. Important este ca prin acțiunile sale să nu manifeste interese profesionale specifice, să nu recurgă la comercializarea pe seama pacienților sau să tolereze campanii cu mottouri (sloganuri) nefavorabile tratamentelor. Astfel, o campanie de informare cu genericul „Aceeși substanță activă! De ce achitați mai mult?” – a fost lansată în perioada 2018-2019 de Ministerul Sănătății, în comun cu Compania Națională de Asigurări în Medicină (CNAM) și Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM). Textul acestui motto a fost coordonat între cele trei instituții partenere:

„Cetățeanul trebuie să știe că în farmacie poate solicita toată gama de medicamente, iar ulterior poate să-și aleagă preparatul după prețul care îi convine. Acest lucru ar asigura un preț mai mic la aceeași calitate a medicamentului solicitat. Pacientul trebuie să știe că substanța activă este cea care tratează boala și nu denumirea comercială a medicamentului. Cu regret, constatăm faptul că pacienții noștri nu sunt destul de informați, iar medicii și farmaciștii încalcă dreptul pacientului la alegere, dar și ordinul cu privire la prescrierea medicamentului”, a declarat, în cadrul unei conferințe de presă, viceministrul Sănătății.

„Mulți nu cunosc că piața farmaceutică din Moldova oferă medicamente originale și generice. În cazul celor originale, se propune o substanță activă nouă, care necesită studii clinice, preclinice și bineînțeles costuri mai mari pentru ele. Preparatele generice sunt echivalente cu cele originale, deoarece conțin aceeași substanță activă, au același efect, dacă sunt utilizate în aceeași doză și concentrație” – zice directorul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din perioada respectivă.

„Drept rezultat al campaniei, așteptăm ca cheltuielile cetățenilor pentru medicamente să fie mai mici, iar toate rețetele pentru preparatele farmaceutice să fie prescrise în baza denumirii comune internaționale, adică a substanței active. La rândul său, cetățeanul să poată face o alegere conștientă”, a spus atunci și directorul CNAM.

Nemulțumirea a fost generată de faptul că în spot oamenii sunt îndemnați să ceară la farmacii medicamente mai ieftine, întrucât nu contează denumirea preparatului, ci substanța lui activă care exercită acțiunea de bază asupra organismului; s-a obiectat că preparatele originale și cele generice totuși se deosebesc și nu doar prin preț, care este unul mult mai mare în comparație cu unul generic, ci și prin faptul că ar avea eficacitate terapeutică diferită.

S-a început o tălmăcire a oamenilor, că există diferite denumiri comerciale ale medicamentelor, de la diferiți producători și cu diferite prețuri, dar toate conțin aceeași denumire comună internațională a substanțelor active. Medicul prescrie medicamentele în rețetă cu DCI (după substanța activă), dar în farmacie, conform dispozițiilor și intențiilor parvenite, farmaciștii propun și modifică (schimbă) medicamentele prescrise de către medicul de familie după interesul lor: ce au în stoc, cu prețuri mai convenabile, cu diferiți termeni de valabilitate, de la firmele preferate, totul la alegerea de sine stătătoare (samavolnică) a pacientului, neluând în considerare particularitățile medicamentului și bioechivalența farmacocinetică, terapeutică, tehnologică etc. a preparatelor originale și a celor generice, deși acestea sunt cu aceeași substanță activă; și, în special, starea individuală a pacientului, posibil și cu comorbidități. În așa mod, prin implicarea incorectă în procesul de selectare a medicamentelor și modificarea tratamentului prescris, se contribuie la provocarea consecințelor iraționale și diminuarea semnificativă a responsabilității medicilor curanți.

Așadar, pentru o eficacitate dorită a tratamentului medicamentos personalizat și eficient, medicul respectă cerințele protocoalelor clinice, pacientul urmează cele prescrise de medic, respectă schema tratamentului și exclude samavolnicia prin alegerea

simplă a medicamentului la farmacie [2, 5]. Cu regret, simpla și haotica alegere în farmacie de către pacient a medicamentului (pentru adult sau mai ales pentru copii), cu modificarea de sine stătătoare a tratamentului din anumite considerente propuse de farmacist, precum interesul majorat al realizărilor după preț, termen de valabilitate a medicamentului prezent în stoc și lipsa celor necesare, cât și neconsiderarea celor indicate mai sus cu referință la importanța tehnologiilor de producere a medicamentului și a componenței formelor medicamentoase, adică bioechivalențele respective ale medicamentelor:

- diminuează considerabil activitatea medicului,
 - contribuie la nerespectarea principiilor farmacoterapeutice rationale,
 - duce la abuzul utilizării medicamentelor neindicate și neprescrise de medic, dar alese samavolnic de pacient,
 - crește incidența reacțiilor adverse și a complicațiilor tratamentului medicamentos,
 - nu ține de medicina personalizată, bioechivalența farmacocinetică și cea farmacoterapeutică a preparatelor originale și generice cu aceeași substanță activă, de eficiența medicamentelor, ci de promovarea accesibilității acestora reieșind din posibilitatea financiară.
- Scopul campaniei de informare:
- neconsiderarea tehnologiei de producere a substanței active;
 - neconsiderarea componentelor substanțelor auxiliare;
 - neconsiderarea posibilelor interacțiuni ale medicamentelor selectate de sine stătător cu alte medicamente, cu alimente, băuturi și plante medicinale administrate concomitent;
 - prezența unor substanțe auxiliare contraindicate pacientului;
 - starea funcțională a sistemelor și organelor (tractul gastrointestinal, ficat, rinichi);
 - forma medicamentoasă pentru pacient;
 - schema și dozarea preparatului selectat de pacient – tratamentul P;
 - asigurarea și utilizarea rațională a medicamentelor gratuite și compensate.

Majorarea asortimentului de medicamente are loc în mare măsură datorită apariției pe piața farmaceutică a preparatelor analogice după componență, dozare, scheme de administrare și alți parametri și se deosebesc numai prin denumirile comerciale și preț. Astfel, preparatul paracetamol este prezent pe piața farmaceutică a țării sub 28 de sinonime; ranitidina – 12 sinonime, din 12 țări; captopril – 8 sinonime, din 11 țări; acidul acetilsalicilic – 200 de denumiri; metamizol sodic – 60 de denumiri

etc. 80% din medicamentele pe piața farmaceutică sunt preparate generice, adică copii ieftine, mai puțin costisitoare, ale medicamentului inițial elaborat de savanți, firme și companii [1, 2, 13].

E cunoscut că diverse medicamente ce conțin aceeași substanță activă pot acționa în mod diferit. Parametrii farmacocinetici (viteză de absorbție, acumularea, distribuția și eliminarea) ai oricărui preparat se deosebesc la diferiți oameni. Unui pacient nu-i ajută nu doar genericele, dar nici preparatele originale. Mai mult ca atât, medicamentele constau nu numai din substanța activă, dar și din auxiliare (conservanți, excipienți, constituenți, stabilizatori și al.). Cantitatea lor, în diverse medicamente, poate devia în mărime de 5% și ele pot influența acțiunea ingredientului de bază. Un rol deosebit în determinarea acțiunii medicamentului îl au și particularitățile individuale, fiziologice și patologice ale organismului. Bineînțeles că în aceste situații medicilor și farmaciștilor le este dificil să se orienteze în selectarea corectă a preparatelor medicamentoase, în acest haos terminologic al medicamentelor, real fiind conștienți că pe piața farmaceutică aproximativ 80-85% din acestea sunt generice – medicamente reproduse, preparate cu aceeași componentă cantitativă și calitativă a substanței active și cu aceeași formă medicamentoasă ca și preparatul original. Poate fi considerat medicament generic doar atunci când este confirmată echivalența farmacocinetică și terapeutică a preparatului reprodus (generic) cu cel original. Medicamentul reprodus (generic) este bioechivalent celui original, dacă în condiții absolut identice (doză, modul și divizibilitatea administrării) el prezintă (asigură) o biodisponibilitate identică (similară) cu a preparatului original (adică un nivel și viteză identică de absorbție a substanței medicamentoase).

În ce constă diferența reală dintre medicamentul generic și cel original: se pot deosebi prin componența substanțelor auxiliare (coloranți, conservanți, substituenți, ingredientii activi), precum și prin tehnologia de fabricare, originea substanței active. Toate acestea pot influența eficacitatea medicamentului și, desigur, garanția tratamentului.

Medicul, în activitatea sa, trebuie să manifeste un spirit de autoindependență și doar astfel, prin cunoașterea caracteristicilor medicamentelor originale și generice, a deosebirilor reale dintre ele, prin capacitatea sa de realizare a selectării corecte și posibilitatea de substituție a lor, poate să ajungă maximum de eficient în tratamentul fiecărui pacient [5, 14].

Economia aparentă a mijloacelor la substituția preparatelor originale cu cele generice poate duce la majorarea frecvenței efectelor adverse și la reduce-

rea calității vieții pacienților, precum și să atragă după sine creșterea considerabilă a cheltuielilor. Trecerea nehibzuită de la preparatul original la cel generic, fără a lua în considerare particularitățile lor referitoare la componență (substanța activă și cele auxiliare), tehnologia de fabricare și gradul de bioechivalență (farmacocinetică, tehnologică și farmacoterapeutică), poate avea consecințe imprevizibile pentru pacient în lipsa tratamentului medicamentos eficient și a farmacoterapiei raționale.

Medicii știu că sunt responsabili de tratamentul declanșat prin:

a) prescrierea corectă a medicamentului.

Prescrierea medicamentului este unul dintre cele mai importante acte medicale și trebuie să i se acorde atenția necesară. Medicamentul este azi principalul mijloc terapeutic de care dispune medicina și utilizarea sa corectă asigură rezultatele terapeutice dorite. Utilizarea corectă a medicamentelor nu are numai implicații terapeutice, ci și economice uriașe. Ordinul Ministerului Sănătății „Cu privire la prescriere și livrarea medicamentelor” constată statutul legal al medicamentului:

- medicamente eliberate în baza unei prescripții medicale;
- medicamente eliberate fără prescripție medicală (OTC-uri) [13].

Acest document asigură în sistemul de sănătate din țară respectarea cerințelor și principiilor de bază ale prescrierii, livrării și utilizării raționale a medicamentelor. Medicamentele eliberate fără prescripție medicală, denumite curent OTC-uri (de la expresia engleză *over the counter*), reprezintă circa 15-20% din stocul utilizat. Din nefericire, deseori asistăm la numeroase încălcări ale legislației în acest domeniu și la eliberarea în farmacii, la simpla cerere a bolnavului, de medicamente pentru care este necesară, în mod obligatoriu, o prescripție medicală.

Prescripția medicamentului nu trebuie considerată drept un act izolat, ci o parte a unui plan terapeutic adecvat patologiei pe care o prezintă bolnavul. Prescrierea corectă a unui medicament trebuie să treacă prin următoarele etape:

- evaluarea pacientului și stabilirea clară a diagnosticului sau diagnosticelor;
- stabilirea obiectivelor terapeutice;
- selectarea celor mai adecvate medicamente pentru terapia bolii/bolilor pacientului;
- indicarea, în prescripție, în detaliu, a medicamentului (sau asocierilor medicamentoase) cu denumirea, doza, ritmul și calea de administrare, durata tratamentului, eventual și alte indicații speciale;
- oferirea de informații pacientului sau aparținătorilor referitor la medicație, beneficiu,

efecte secundare posibile, riscuri, dietă etc. Aceste informații și indicații vor fi oferite în limba pe care o înțelege pacientul și la nivelul intelectual și de instruire al bolnavului sau al aparținătorului. Medicul va verifica obligatoriu dacă recomandările și explicațiile sale au fost înțelese de către bolnav. Omiterea acestor aspecte din activitatea practică constituie cauza numeroaselor eșecuri ale farmacoterapiei. Fără a explica pacientului necesitatea și beneficiile terapiei, complianța terapeutică va fi redusă și pacientul nu va pune în practică prescripția medicală sau o va aplica defectuos.

- monitorizarea terapiei, evaluarea rezultatelor terapiei și a eventualelor necesități de stopare, schimbare sau de repetare a tratamentului [4, 5, 15].

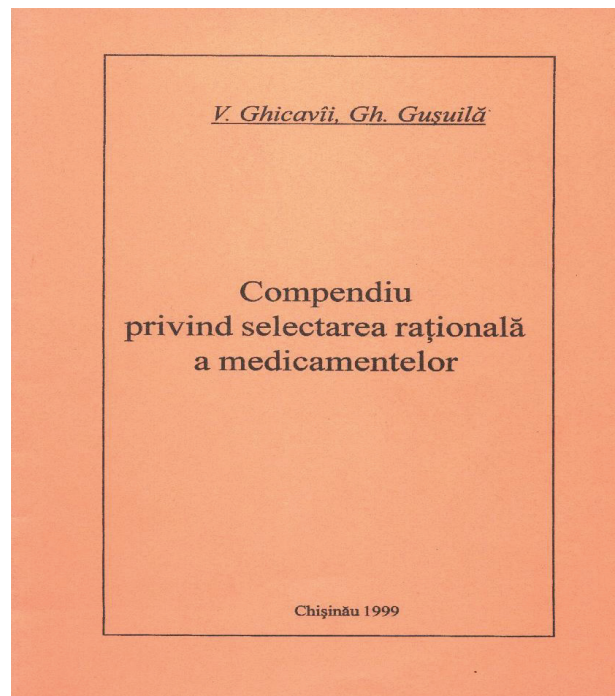
b) evitarea polipragmaziei – o problemă serioasă, dar adesea neglijată. Există deseori presiuni sau sugestii motivate de obiective economice pentru ca medicul se prescrie cât mai multe medicamente. Această cale este periculoasă pentru bolnav și crește costul și așa mare al farmacoterapiei. Se va avea în vedere că incidența efectelor adverse crește direct proporțional cu pătratul numărului de medicamente asociate pentru prescripție. La aceasta se adaugă posibilitatea ca bolnavul să utilizeze concomitent și medicamente procurate fără prescripție. Cu farmacomania și polipragmazia trebuie luptat, tratamentul nu trebuie să ajungă mai periculos decât boala însăși [2].

c) cunoașterea și realizarea Conceptului de Medicament-P. Conceptul de medicament-P reprezintă medicamentele alese de un medic dintr-o anumită ramură a medicinei, pentru a le prescrie în mod obișnuit pacienților săi. Este evident, că medicamentele care sunt incluse în acest concept diferă de la țară la țară și de la o specialitate medicală la alta. Pentru medicamentele incluse în cadrul acestui concept, medicul cunoaște toate particularitățile legate de formele medicamentoase, doze, cost-eficiență etc.

În scopul „selectării celui mai util și acceptabil medicament pentru pacientul concret” a fost editat un foarte instructiv „Compendiu privind selectarea rațională a medicamentelor”, cu următorul cuprins [2, 6, 8], în baza celor trei momente importante:

1. Particularitățile farmacologice ale medicamentelor
2. Particularitățile individuale ale pacientului
3. Particularitățile maladii respective.

E știut că cei mai mulți medici nu utilizează în mod corect mai mult de 60 de medicamente [16, 17, 18, 19]. Nu trebuie uitat că este practic imposibil



Cuprins

Introducere	1
Compartimentul I	
Medicamente personale (medicamente P). Listele medicamentelor P.....	5
Compartimentul II	
Selectarea medicamentelor pentru a le include în lista medicamentelor P.....	8
Compartimentul III	
Aprecierea gradului de acceptabilitate a medica- mentelor –P pentru pacientul concret.....	11
Compartimentul IV	
Informarea, instructajul și atenționarea pacientului	22
Literatura suplimentară	27

pentru întocmirea listei medicamentelor perso- nale (medicamente P) în baza parametrilor:

Eficacitate (farmacodinamica / farmacocinetica)
Inofensivitate (efectele adverse / toxicitatea)
Acceptabilitate (contraindicații / interacțiunea cu alte preparate / comoditatea în utilizare)
Cost

de a cunoaște toate interacțiunile medicamentoase posibile și că atunci când se prescriu simultan 5 medicamente, probabilitatea unei interacțiuni este de 60 de ori mai mare decât atunci când se asociază două medicamente. Pentru aceasta, se recomandă existența medicamentului-P pentru fiecare medic. Medicamentul-P este medicamentul pe care un medic alege în mod obișnuit să-l prescrie în patologia uzuală cu care se confruntă și care îi este familiar și poate fi scris corect imediat. În timp, medicul acumulează și o anumită experiență terapeutică cu aceste medicamente. Recomandarea făcută medicilor de a utiliza medicamentul-P a redus numărul de erori în prescrierea medicamentelor și a ameliorat eficiența farmacoterapiei. Existența medicamentelor-P nu implică renunțarea la introducerea în practică de noi medicamente odată cu progresul în realizarea de substanțe active farmacodinamice noi, dar previne schimbarea frecventă a medicației (după ceea ce se numește „moda în farmacoterapie”) și permite reducerea greșelilor de prescriere.

d) informarea și considerarea în continuu a realizărilor noi în prescrierea și utilizarea rațională a medicamentelor compensate, și anume:

- cunoașterea mecanismului nou de includere a medicamentelor în lista celor compensate (integral sau partial);
- majorarea ratei de compensare la un șir de preparate din lista respectivă;
- extinderea listei medicamentelor compensate prin includerea medicamentelor pentru tratamentul unor maladii frecvente sau rar întâlnite în practica medicului de familie (staționarul de zi, medicamente orfane);
- acordarea dreptului de prescriere a medicamentelor compensate medicilor, inclusiv celor pediatri;
- acordarea dreptului de a prescrie medicamente în cantități necesare pentru o perioadă de maximum 3 luni;
- acordarea dreptului de a prescrie medicamente compensate pacienților neasigurați și în patologiiile prevăzute în Programele Naționale: antidiabetice (injectabile, orale), psihotrope, anticonvulsivante, antiparkinsoniene etc.

e) cunoașterea existenței medicamentelor falsificate (contrafăcute) și a pericolului utilizării acestora.

Medicament falsificat – este considerat preparatul care, premeditat (intenționat) și în scopuri frauduloase, este furnizat cu o marcare falsă referitoare la autenticitatea (identitatea) și/sau sursa de proveniență (fabricare) a lui.

Cauzele apariției medicamentelor falsificate:

- obținerea profitului;
- neconformitatea bazei legislative ce reglementează preparatele medicamentoase;

- aplicarea neefectivă a legislației în vigoare;
- absența organului național de reglementare a preparatelor medicamentoase sau insuficiența împuternicirii lui; a resurselor financiare și a specialiștilor;
- neconformitatea pedepsei aplicate pentru nerespectarea legislației în domeniul circulației preparatelor medicamentoase;
- prezența unui număr mare de intermediari pe piața farmaceutică;
- prețuri neadecvat de mari pentru medicamente;
- colaborarea neefectivă dintre organul național de reglementare a medicamentelor, poliție, serviciul vamal și organele judecătorești;
- posibilitatea de perfecționare a producerii ilegale a medicamentelor (accesibilitatea utilajului tehnologic modern, inclusiv a celui poligrafic).

Variante de falsificare a medicamentelor (medicamente contrafăcute):

- preparatul nu conține substanțele active, indicate în etichete – în 50% din cazuri;
- preparatul conține substanța activă indicată în etichetă, însă în alte cantități (mai mari sau mai mici), cu efectele respective ulterioare – în 11%;
- preparatul conține alte ingrediente active și nu cele indicate pe etichetă;
- preparatul conține substanța activă, care nu este indicată în etichetă și care nu trebuie să fie în preparat (preparat cu ingrediente incorecți) – 10%;
- preparatul, conține substanța activă conform componenței și în cantitățile indicate, dar falsificarea ține de producătorul medicamentului (tehnologia fabricării);
- preparatul cu ambalaj falsificat (aceeași serie ca preparatul original);
- imitarea medicamentului – ceai, bere, suc etc.

Medicamente cel mai frecvent falsificate în practica medicală sunt:

preparatele sezoniere, substanțele antiinflamatoare, analgezicele, benzodiazepinele nedeclarate în extracte vegetale, inhibitorii nofensivi ai apetitului (pofta de mâncare) pentru micșorarea masei corporale, anabolizantele în cluburile sportive, antidepresantele, antibioticele, preparatele hormonale – corticosteroizii nedeclarați și neindicați în eticheta unguentelor, cremelor, spray-urilor și comprimatelor, substanțele antineoplazice, medicamentele utilizate în tratamentul tractului gastrointestinal, substanțele metabolice.

Depistarea medicamentelor falsificate e posibilă prin:

- defectarea integrității ambalajului;
- necoresponderea codului de bare a țării producătoare;

- greșeli ortografice în instrucțiuni;
- deosebiri în caractere (litere);
- lipsa datelor fabricii producătoare;
- lipsa numărului de înregistrare;
- gravarea neclară;
- lipsa termenului de valabilitate;
- consultarea certificatului medicamentului;
- executarea expertizei independente.

Concluzii

Tratamentul medicamentos eficient și de calitate poate fi obținut (asigurat) prin determinarea momentelor-cheie în evoluția bolii și considerarea stării individuale a pacientului concret, cunoașterea profundă a particularităților medicamentelor originale și generice cu posibilitățile bioechivalenței de substituție a lor, selectarea și utilizarea rațională a medicamentelor, respectarea cerințelor și recomandărilor protoalelor și standardelor clinice cu implicarea (largă) productivă a pacientului în respectarea schemelor tratamentului declanșat. Importante sunt, de asemenea, excluderea și prevenirea dublărilor neargumentate (polipragmazia, politerapia) și a posibilelor incompatibilități medicamentoase, a utilizării medicamentelor falsificate și revocarea tuturor încercărilor periculoase (ostile) de diminuare a responsabilității medicilor.

Bibliografie

1. *Medicamentele – baza farmacoterapiei raționale: îndrumar pentru medici*. Coord. principal m.c. AȘM, prof. univ. Ghicavii Victor. Chișinău: Tipografia Centrală, 2013, 1399 p.
2. Ghicavii Victor. *Medicamentul: beneficiu sau prejudiciu*. Chișinău: Tipografia Centrală, 2009, 445 p.
3. Lista medicamentelor esențiale. Ordin al Ministerului Sănătății *Cu privire la aprobarea regulamentului și listei medicamentelor esențiale nr.144 din 28 februarie 2011*. <https://amdm.gov.md/old/index.php?go=page&p=25>
4. Fulga I. *Farmacologie* Ediția a II-a revizuită și adăugată, București: Editura Medicală, 2017, 828 p.
5. Cristea Aurelia Nicoleta. *Tratat de Farmacologie*. București, 2005, 1332 p.
6. Katzung Bertram G. *Basic & Clinical Pharmacology*. Tenth Edition, Lange Medical Books, McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, USA, 2007. Vol I, 612 p.; Vol II, 670 p.
7. Stroiescu Valentin. *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, ed. a VI-a, București: Editura Medicală, 2000, 945 p.
8. Ghicavii V., Bacinschi N., Gușuică Gh., *Farmacologie*. Ed. a III-a (revizuită și completată). Chișinău, 2019, 1000 p.
9. Петров В.И. *Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике мастер-класс*. Москва: ГЭОТАР- Медиа, 2015, 880 с.
10. Ghicavii V., Țurcan L., Podgurschi L. Medicina personalizată - medicina viitorului. În: *Akados. Revistă de știință, inovare, cultură și artă*, nr 3(30), 2013, p. 67-71.
11. *Клиническая фармакология*. Под редакцией академика РАМН профессора В.Г. Кукеса. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2004, 994 с.
12. *Клиническая фармакология*. Национальное руководство. Под ред. Белоусова Ю.Б., Кукеса В.Г. и др. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014, 976 с.
13. Nomenclatorul de Stat al medicamentelor, reactualizat la data de 10.03.2019, www.amed.md.
14. Ghicavii V., Gușuică Gh. *Compendiu privind selectarea rațională a medicamentelor*. Chișinău, 1999, 28 p.
15. Lista OTC, www.amed.md.
16. Ghicavii V., Stratu E. Selectarea rațională a medicamentului și a strategiei farmacoterapeutice – un imperativ al timpului. În: *Arta Medica*, nr. 1(66), 2018, p. 9 -12.
17. Stratu E., Corețchi I. *Farmacologia clinică națională (evenimente, realizări și imagini)*. Chișinău: Tip. Print-Caro, 2019, 337 p.
18. Brunton L., Lazo J., Parker K. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Goodman & Gilman's, 11th Edition, International McGraw-Hill. New York, 2006, 2021 p.
19. Гикавий В. И., Цуркан Л. М. *Роль клинического фармаколога в обеспечении рационального использования лекарств*. Сбор. Тез. докл. XXI Российского Национального конгресса „Человек и лекарство”, Москва, 2014, с. 222.

Victor Ghicavii, prof. univ.,
 IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
 tel: 079406323,
 e-mail: pharmclin@yahoo.com

REZISTENȚA
LA ANTIMICROBIENE.
CARACTERISTICA REZISTENȚEI
LA PREPARATE ANTIMICROBIENE
A BACTERIILOR GRAM-NEGATIVE

Victoria BUCOV¹, Olga BURDUNIUC¹, Greta BALAN²,
Maria GRUMEZA², Olga CRACIUN¹, Maria BIVOL¹

¹ Agenția Națională pentru Sănătate Publică,
Chișinău, Republica Moldova

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1\(88\).06](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1(88).06)

Rezumat

Scopul articolului este reviuul literaturii privind rezistența bacteriilor Gram-negative la preparate antimicrobiene. Au fost analizate 131 de surse, inclusiv documentele OMS și publicații științifice. Rezistența bacteriană rămâne o amenințare semnificativă și o cauză principală de deces la nivel mondial. Bacteriile rezistente proliferază prin selecție naturală atunci când cele sensibile la medicamente sunt îndepărtate de antibiotice. Aceste organisme se pot răspândi în toate unitățile de îngrijire a sănătății, precum și în comunitate, fapt ce necesită o atenție sporită la măsurile de control al infecțiilor și administrarea medicamentelor care conțin β -lactam în efortul de a controla selecția de agenți patogeni și mai nocivi. Au fost raportate mai multe strategii pentru combaterea și controlul bacteriilor Gram-negative rezistente, cum ar fi dezvoltarea agenților auxiliari antimicrobieni, modificarea structurală a antibioticelor existente, cercetarea și studiul structurilor chimice cu noi mecanisme de acțiune. Pe lângă terapia nouă, un sistem eficient de control al infecțiilor, alături de utilizarea prudentă a preparatelor antimicrobiene, este extrem de important.

Cuvinte-cheie: preparate antimicrobiene, bacterii gram-negative, rezistență

Summary

Antimicrobial resistance. Characteristic of resistance to antimicrobial preparations of Gram-negative bacteria

The scope is the literature review on the resistance of Gram-negative bacteria to antimicrobial preparations is presented. 131 different materials were analyzed, including WHO documents and scientific publications. Bacterial resistance remains a significant threat and a leading cause of death worldwide. Resistant bacteria proliferate by natural selection when drug-sensitive ones are removed by antibiotics. These organisms can be spread to all health care facilities as well in community, which requires increased attention to infection control measures and the administration of β -lactam-containing medicines in an effort to control the selection of other even more harmful pathogens. Several strategies for combating and controlling Gram-negative resistant bacteria have been reported, such as the development of antimicrobial auxiliaries, structural modification of existing antibiotics, research and study of chemical structures with new mechanisms of action. In addition to new therapy, an effective infection control system, along with the prudent use of antimicrobials, is extremely important.

Keywords: antimicrobial preparations, gram-negative bacteria, resistance

Резюме

Устойчивость к противомикробным препаратам. Характеристика устойчивости к антимикробным препаратам грамотрицательных бактерий

Целью статьи является обзор литературы по устойчивости грамотрицательных бактерий к антимикробным препаратам. Был проанализирован 131 источник, включая научные публикации и материалы ВОЗ. Бактериальная резистентность остается серьезной угрозой и основной причиной смертности во всем мире. Устойчивые бактерии накапливаются путем естественного отбора, когда чувствительные к лекарствам бактерии удаляются антибиотиками. Эти организмы могут распространяться во всех медицинских учреждениях и в окружающей среде, что требует повышенного внимания к мерам контроля, к применению β -лактамосодержащих лекарств, чтобы контролировать появление еще более устойчивых патогенов. Опубликовано несколько стратегий борьбы с грамотрицательными устойчивыми бактериями, таких как разработка противомикробных вспомогательных средств, структурная модификация существующих антибиотиков, исследование и изучение химических препаратов с новыми механизмами действия. Наряду с новой терапией, чрезвычайно важна эффективная система надзора и контроля инфекций и разумное использование противомикробных препаратов.

Ключевые слова: противомикробные препараты, грамотрицательные бактерии, резистентность

Rezistența la preparatele antimicrobiene reprezintă o enormă criză globală în sănătatea publică și una dintre cele mai grave amenințări cu care se confruntă oamenii astăzi. Medicina modernă a determinat evoluția suplimentară a rezistenței antimicrobiene prin consumul excesiv de antibiotice [1-3].

În 2017, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a publicat o listă de agenți patogeni prioritari rezistenți la preparate antimicrobiene, care prezintă o mare amenințare pentru om și care necesită urgent antibiotice noi, lista fiind clasificată în funcție de urgența necesității de antimicrobiene noi, ca prioritate critică, înaltă și medie. O parte prealabilă a acestei liste include agenții patogeni Gram-negativi. Datorită structurii lor distinctive, bacteriile Gram-negative sunt mai rezistente decât cele Gram-pozitive și provoacă morbiditate și mor-

talitate semnificative la nivel mondial. Plus la aceasta, apar și alte întrebări. De curând a fost determinată incidența rezistenței antimicrobiene recent dobândite a bacteriilor aerobice Gam-negative potențial patogene [1, 4].

În ultimii ani, creșterea numărului de boli infecțioase a devenit o problemă globală. Numărul mare de antibiotice epuizate, cazurile rapide și complexe de rezistență antimicrobiană, apariția și reapariția bolilor infecțioase au condiționat necesitatea urgentă a dezvoltării de noi preparate antimicrobiene, de preferință cu posibilități sporite de acțiune [5, 6].

Rezistența la antibiotice majorează costurile de sănătate, severitatea infecțiilor și ratele de deces. S-a estimat că, până în 2050, din cauza rezistenței antimicrobiene, vor avea loc zece milioane de decese premature, cu un cost cumulativ de 100 de trilioane de dolari. Terapia antimicrobiană trebuie să se bazeze pe rezultatele supravegherii rezistenței la medicamente [3, 7].

Obiectivul articolului dat este reviu literaturii privind rezistența la preparate antimicrobiene a bacteriilor Gram-negative. Materialele prezentate pot servi drept fundal pentru definirea direcțiilor de cercetare în acest domeniu și pentru elaborarea măsurilor de reducere a nivelului de antibioretistență.

Material și metode

Au fost analizate 131 de surse pe problemele rezistenței bacteriilor Gram-negative la preparate antimicrobiene din cadrul platformelor științifice Embase, PubMed, Hinari și fondurile bibliotecilor naționale. Materialele analizate includ documentele OMS și ale altor organizații internaționale, publicații științifice din anii 1996-2020.

Rezultate și discuții

Informații generale. Rezistența bacteriilor Gram-negative la preparate antimicrobiene este considerată un fenomen alarmant, care trebuie abordat urgent pentru a dezvolta soluții terapeutice eficiente [8]. Plus la aceasta, se observă transformarea unor bacterii nepatogene în cele patogene. Astfel, genul *Myroides* cuprinde mai multe specii de bacterii Gram-negative, considerate nepatogene. Dar rapoartele recente evidențiază potențialul patogen al *Myroides sp.* pentru oameni. Aceste bacterii par a fi rezistente la o gamă largă de antimicrobiene, inclusiv β-lactamele și aminoglicozidele [9].

În ultimii ani, β-lactamele cu spectru extins (BLSE) de tip CTX-M au apărut la nivel mondial și au înlocuit BLSE-uri clasice determinate de genele TEM și SHV în multe țări. Gena CTX-M-15 este în prezent cel mai frecvent întâlnită, cu o distribuție pandemică,

iar răspândirea sa rapidă este facilitată de încorporarea genelor de rezistență în elementele genetice mobile [10, 11].

La analiza distribuției și rezultatelor testelor de sensibilitate a 272 de tulpini de bacterii Gram-negative izolate de la copii cu bronhopneumonie, au fost mai frecvent izolate *Klebsiella pneumoniae* și *Escherichia coli*. Rata de producție a β-lactamazei cu spectru extins constituia 52,9%. În comparație cu tulpinile care nu produc enzime ce le conferă rezistență, tulpinile producătoare de BLSE-uri au avut o rată semnificativ mai mare de rezistență la multe antibiotice, cu excepția amikacinei și a meropenemului ($P < 0.05$). Rezistența *Escherichia coli* a devenit o problemă îngrijorătoare pentru medicina umană și cea veterinară, la nivel mondial [7, 12].

Antibioticele β-Lactame au fost utilizate pe scară largă ca agenți terapeutici în ultimii 70 de ani, ceea ce a provocat apariția unei abundențe de β-lactamaze inactivatoare care sunt cele mai semnificative în bacteriile Gram-negative. Genele acestor enzime sunt codificate pe elementele mobile care se transmit ușor între specii. Familiile majore de β-lactamaze includ β-lactamele cu spectru extins, cefalosporinazele AmpC și carbapenemazele [13].

Într-un studiu au fost determinate concentrațiile minime inhibitoare de antibiotice utilizate pe scară largă, folosind izolate clinice de *Escherichia coli*. Multidrogrezistența, definită ca rezistență la trei sau mai multe clase de antimicrobiene; a fost observată în următoarea ordine: *A. baumannii* (96%), *P. aeruginosa* (65%), *E. coli* (52%) și *K. pneumoniae* (7%) [14].

La examinarea a 257 de izolate clinice din răni (speciile *Staphylococcus aureus*, $n=87$, *Escherichia coli*, $n=76$), cu utilizarea a cincisprezece antimicrobiene *E. coli*, izolatul clinic Gram-negativ a fost prezent în 25%, cu 31,25% rezistență la ceftriaxona și cefuroximă. La speciile *Klebsiella*, respectiv, 71,4% și 64,3%. S-a constatat că la aminoglicozide sensibilitatea este mai înaltă. Aproape toate izolatele au fost sensibile la quinonole, precum ofloxacină și enoxacină [15].

La studierea prevalenței diferitor agenți cauzali și a rezistenței la antimicrobiene a uropatogenilor a fost evidențiat că 90,2% au fost bacili Gram-negativi, și anume *Escherichia coli* (37,6%), *Klebsiella pneumoniae* (16,7%), *Proteus mirabilis* (4,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (5,8%), *Enterobacter cloacae* (2,6%), *Enterococcus faecalis* (2,9%) și *Staphylococcus aureus* (3,3%). În general, s-a observat rezistența la cel puțin 2 medicamente în 91,3%. Rezistența a fost frecvent observată la ampicilină (89,9%), oxacilină (75,6%), piperacilină (85,4%), clindamicină (56,1%), amoxicilină/acidul clavulanic (74,5%) și trimetoprimul/sulfametoxazolul (50,4%) [16].

Intr-un studiu de cohortă efectuat pe parcursul a 21 de ani s-a stabilit că 86% din 14.015 pacienți au fost tratați cu antimicrobiene. Din 20.593 de izolate majoritatea au fost prelevate din tractul digestiv (41,9%) și spută (21,1%), cel mai frecvent *Escherichia coli* (N=6409) și *Pseudomonas* (N=5269). Rata incidenței rezistenței dobândite pentru cefalosporine la 1000 de pacienți pe zi a fost de 2,03%, pentru polimixin B/colistină – 0,51%, pentru tobramicină – 2,59% și pentru ciprofloxacina – 2,2% [4].

Din 65 de izolate recuperate de la persoane spitalizate, 19% au fost rezistente la carbapenem și 16% au purtat o genă la NDM-1, confirmând distribuția pe scară largă a producătorilor de NDM. Asocierea genelor de rezistență la carbapenem NDM, împreună cu β -lactamază cu spectru extins CTX-M-15 și 16S rRNA metilaze, a fost frecventă, explicând modelul de multidrogrezistență observat. Toate izolatele au rămas sensibile la colistin [17].

Așadar, multidrogrezistența bacteriilor Gram-negative este o problemă majoră la nivel global. Cu toate acestea, se știe puțin despre probabilitatea combinată de rezistență la diferite antibiotice.

Metode de cercetare și mecanismele rezistenței la antibiotice. Detectarea rapidă și fenotipizarea microbilor patogeni este esențială în instituirea unei terapii eficiente și pentru stoparea răspândirii rezistenței la antimicrobiene. Tehnologiile de secvențiere joacă un rol crucial în supravegherea bolilor infecțioase, grație capacităților de a caracteriza mecanismele genetice care stau la baza virulenței și rezistenței microorganismelor [18, 19].

O altă metodă nouă este bazată pe extragerea lipidelor din membranele microbiene folosind un tampon apos de acetat de sodiu, care poate fi utilizat pentru a identifica agenții patogeni Gram-pozitivi și negativi și a diferenția tulpinile sensibile și cele rezistente la antibiotice [20].

Este elaborată metoda rapidă de testare a sensibilității la antibiotice prin electroanaliză, cu o durată de 15 minute, care este monitorizată în direct prin video-microscopie. Metoda propusă a fost aplicată cu succes pentru *Bacillus subtilis* Gram-pozitiv și *Escherichia coli* Gram-negative [21].

O metodă propusă recent este bazată pe utilizarea coeficientului de refracție; nu necesită etape complicate de pregătire, etichetare sau procesare și durează 2-4 ore. Folosirea acestei metode face posibilă detectarea densității celulare extrem de mici (densitate optică $\geq 5 \times 10^{-7}$) care corespunde la aproximativ 20 de celule bacteriene sau unei singure celule fungice în volumul investigat, ceea ce este cu aproape 4 ordine de magnitudine mai sensibil decât metoda-standard [22].

Mecanismele rezistenței O cauză principală a rezistenței la medicamente este utilizarea excesivă a antibioticelor care poate duce la alterarea permeabilității microbiene, inducerea enzimelor care distrug antibioticele.

Pentru a supraviețui, speciile Gram-negative posedă mai multe instrumente de rezistență la antibiotice: produc enzime degradante și modificatoare, își reduc permeabilitatea sau expulzează moleculele medicamentoase. Bacteriile rezistente proliferază prin selecție naturală atunci când cele sensibile la medicamente sunt îndepărtate de antibiotice [2, 23].

Klebsiella pneumoniae este un agent patogen oportunist cunoscut pentru frecvența ridicată și diversitatea genelor de rezistență la antimicrobiene. *K. pneumoniae* este specia la care au fost descoperite pentru prima dată mai multe gene noi de rezistență (de exemplu, genele cu rezistență la carbapenem KPC, OXA-48 și NDM-1). Prin urmare, se propune ipoteza că acesta joacă un rol-cheie în diseminarea genelor de rezistență antimicrobiană de la microbi de mediu la agenți patogeni importanți din punct de vedere clinic [24].

A fost dezvoltat un sistem microfluidic gradient care permite urmărirea pe termen lung a morfologiei unicelulare sub o gamă largă de concentrații de inhibitori. S-au calculat ratele de creștere bacteriană în baza variațiilor masei celulare și a numărului de celule. Utilizând tulpinile de *E. coli* și *Comamonas denitrificans* pentru inhibarea amoxicilinei ca sisteme model, s-a constatat că jumătate din concentrația maximă inhibitoare (IC50) determinată prin ambele metode este într-un bun acord. Este important de subliniat că ratele de creștere împreună cu dinamica morfologică a celulelor separate a dus la descoperirea unei noi forme de rezistență la amoxicilina – „persistență oportunistă” [25].

E. coli are o capacitate excelentă de a acumula gene de rezistență, în mare parte prin transfer orizontal de gene. Mecanismele corespund achiziționării de gene care codifică β -lactamazele cu spectru extins (conferind rezistență la cefalosporine cu spectru larg), carbapenemaze (rezistență la carbapenemele), metilaze ARN 16S (conferind rezistență la aminoglicozide), gene de rezistență la chinolone mediate de plasmide (PMQR, care conferă rezistență la [fluoro] chinolone) și gene MCR (conferă rezistență la polimixine). Investigațiile genomice indică faptul că producătorii de β -lactamază cu spectru extins întâlnite la animale sunt distincte de cele care afectează oamenii [12].

De asemenea, au fost efectuate analize prin testul WGS on Illumina MiSeq și testul de microdiluție în bulion pe 90 de izolate din fluxul sanguin din cele mai comune 4 bacterii gram-negative la pacienții

neutropenici. Datele testului WGS, incluzând atât prezența/absența genelor, cât și detectarea mutațiilor într-o serie de gene relevante pentru rezistența antimicrobiană, au fost folosite pentru a prezice rezistența la 4 β -lactame utilizate frecvent în tratamentul empiric al febrei neutropenice. Din 133 de cazuri probabile de rezistență la β -lactame, doar 87 (65%) au fost detectate prin metoda PCR. Sensibilitatea, specificitatea și valorile predictive pozitive și negative pentru WGS în precizarea rezistenței la antimicrobiene au fost 0,87%, 0,98%, 0,97% și, respectiv, 0,91 % [26].

A fost identificat SatA (acetiltransferaza A pentru streptomycină, anterior denumită YyaR), enzimă prezentă la *Bacillus subtilis* ca mecanism folosit de acest microorganism pentru neutralizarea streptomycină. Datele prezentate evidențiază relevanța fiziologică a acetilării lizinei pentru supraviețuirea *B. subtilis* în sol [27].

Preparate antimicrobiene cu acțiune nouă. De la descoperirea lor, antibioticele β -lactam au constituit o componentă majoră a instrumentarului împotriva agenților patogeni severi. În ultimii 30 de ani, au fost elaborați inhibitori de β -lactamază, care restabilesc eficacitatea antibioticelor β -lactamice [28].

Permanent sunt elaborate preparate noi, cum ar fi două seturi diferite de conjugați indol-tiazolidinonă. Petamcina-A are o activitate antimicrobiană sporită împotriva tuturor tulpinilor de bacterii, drojdii și mucegaiuri testate. De asemenea, preparatul a prezentat o activitate antifagă sporită [29].

Dezvoltarea unor terapii antimicrobiene eficiente a fost împiedicată de apariția tulpinilor bacteriene cu rezistență multi-drog și capacități de formare a biofilmului. A fost realizată o sinteză a nanoparticulei de argint (AgNP) acoperită cu un biopolimer pe bază de polisacharide semisintetice (polisacharida de carboximetil tamarind). Aceste nanoparticule au o dimensiune medie de ~20-40 nm și sunt stabile în timp. Nanoparticulele de argint inhibă creșterea și formarea biofilmului atât la tulpinile bacteriene Gram-pozitive (*B. subtilis*), cât și la cele Gram-negative (*E. coli* și *Salmonella typhimurium*); chiar și la concentrații mult mai mici decât concentrațiile minime de inhibitori ai antibioticelor, prezintă puncte reduse sau lipsă de citotoxicitate împotriva celulelor-gazdă [30].

Au fost descoperite și studiate mai multe conjugate naturale siderofore antibiotice (sideromicine). Studii microbiologice și biochimice au fost utilizate pentru a genera analoguri de sideromicină semisintetică și total sintetică. Rezultatele demonstrează că sideroforii și analogurile pot fi folosite pentru furnizarea de medicamente

mediate de transportul fierului și dezvoltarea de noi agenți pentru a bloca asimilarea fierului [31].

A fost demonstrată rezistența diferită a bacteriilor Gram-negative față de un șir de uleiuri vegetale. A fost descris modul în care secvențierea ADN-ului și tehnicile bioinformatică revoluționează descoperirea produsului natural care duce la obținerea de noi antibiotice de origine naturală. Noi compuși chimici de la chimiști din întreaga lume și antibiotice „uite” repositionate pentru studii clinice după modificarea produsului natural original sunt elaborate în ultimii ani [5, 15, 32, 33].

Patru hidrogeluri noi bazate pe chitosan au fost sintetizate printr-o reacție încrucișată a chitosanului cu concentrații diferite de bis 4-(2,5-dioxo-2H-pirol-1(5H)-il) benzamidă. Structurile lor au fost confirmate prin raze X, spectrele FTIR, microscopie electronică de scanare și difracție de raze X. Astfel, a fost studiată activitatea antimicrobiană a hidrogelurilor asupra cinci specii de bacterii. Hidrogelurile au prezentat activități antimicrobiene înalte și au fost mai active asupra bacteriilor Gram-pozitive decât bacteriile Gram-negative [34].

Ceftolozane-tazobactam este o nouă combinație de inhibitori beta-lactam + beta-lactamază-inhibitori, rezistenți la beta-lactamază cu spectru extins, care prezintă o activitate excelentă anti-*Pseudomonas*. De asemenea, preparatul este eficient împotriva tulpinilor atunci când rezistența la beta-lactam este legată de pierderea porinei sau de activitatea pompei de eflux. În spectrul de acțiune a ceftazidime-avibactam sunt incluse și speciile producătoare de carbapenamază din genul *Enterobacteriaceae* [23].

Problema elaborării preparatelor antibacteriene noi este una universală. În sectorul veterinar, de asemenea, se impune necesitatea dezvoltării a noi antimicrobiene și implementarea strategiilor privind reducerea utilizării antibioticelor și lichidarea provocărilor rezistenței la antimicrobiene. Analiza expresiei genetice în unele studii furnizează noi instrumente care permit descoperirea peptidelor antimicrobiene derivate de gazdă [35].

La fel, a fost testată activitatea antimicrobiană a extractelor din trunchiul arborelui de eucalipt. Acțiunea unuia dintre cei mai activi compuși, 3,4', 5,7-tetrahidroxiflavanonă, a fost cercetată pe *P. aeruginosa* și s-a dovedit a avea efect bacteriostatic la o concentrație de 200 g/ml. Acest preparat a redus aderența celulelor microbiene, fără efecte citotoxice asupra celulelor Vero [36].

Prin metoda Scanner Electron Microscopy (SEM) și Microscopie de Forță Atomică (AFM), s-a observat că nanoparticulele de chitosan încărcate cu cefazolină (CSNPs) au o dimensiune mai mică de 100 nm și sunt identice atât ca formă, cât și ca dimensi-

une. Încapsularea cefazolinei în nanoparticulele de chitosan nu a mărit dimensiunea lor. Rezultatele au arătat că ambele metode au potențial zeta pozitiv, contribuind astfel la stabilirea unei formule unice. Eficiența încapsulării cefazolinei s-a dovedit a fi direct proporțională cu creșterea concentrației de antibiotice (28-62%) [8].

Oleuri esențiale sunt un amestec complex de compuși organici volatili, odoriferi. Numeroase articole evidențiază acțiunea antimicrobiană cu spectru larg a unei varietăți de uleiuri esențiale. Ele destabilizează în primul rând arhitectura celulară a agenților patogeni, ducând la descompunerea integrității membranei, perturbând multe procese celulare, inclusiv producția de energie și transportul transmembranar al membranei [37].

Peptidele antimicrobiene (PAM), molecule peptidice scurte, ajută organismele unicelulare să concureze cu succes pentru nutrienți și fac parte din sistemul imunitar al ființelor multicelulare. Toate PAM-urile au caracteristici comune, cum ar fi o dimensiune mică, cu secvențe cationice și hidrofobe într-o structură liniară sau ciclică. PAM-urile pot inhiba sau omori bacteriile la concentrații micromolare, adesea prin mecanisme nespecifice; prin urmare, apariția rezistenței la aceste antimicrobiene este rară. Mai mult decât atât, PAM-urile au acțiune bactericidă asupra tulpinilor rezistente la antibiotice, inclusiv asupra bacteriilor. În viitorul apropiat, PAM, grație proprietăților lor, ar trebui să reprezinte o alternativă la antibiotice [6, 38].

Peptidele antimicrobiene au fost evaluate ca potențiali agenți terapeutici. Dar optimizarea acestora pentru utilizarea terapeutică va trebui să se concentreze pe factori precum susceptibilitatea lor la degradarea proteolitică și reducerea toxicității pentru celulele mamifere. De asemenea, trebuie stabilite linii directe stricte referitoare la utilizarea acestora pentru a preveni dezvoltarea rezistenței la astfel de peptide [39].

Acinetobacter baumannii, un agent patogen oportun Gram-negativ, este o cauză principală a infecțiilor intraspitalicești și comunitare. Această specie poate dobândi rapid diverse mecanisme de rezistență și poate suferi modificări genetice care conferă rezistență și persistență la toate antibioticele utilizate în prezent. Multiple studii au demonstrat că L-lizina exogenă sensibilizează *Acinetobacter baumannii*, precum și alte bacterii Gram-negative (*Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae*) și o specie Gram-pozitivă (*Mycobacterium smegmatis*) la aminoglicozide. Important este că îmbinarea de L-lizină cu aminoglicozide a prezentat efect bactericid asupra tulpinilor de *Acinetobacter baumannii* multirezistente la antibiotice și persistente. Combinația dintre

L-lizină și preparatele antimicrobiene evidențiază o strategie promițătoare împotriva infecțiilor bacteriene [40].

Cercetările au evidențiat necesitatea unor tratamente eficiente împotriva bacteriilor Gram-negative rezistente, prin dezactivarea mecanismului de rezistență, cum ar fi acțiunea asupra inhibitorului β-lactamazei. O altă tendință promițătoare a fost dezvoltarea agenților cu activitate antibacteriană asupra noilor ținte, precum bacteriofagii [41].

Structurile chimice ale noilor derivați au fost verificate folosind diferite tehnici spectroscopice. 1,2,3-triazoli au fost evaluați pentru activitatea antibacteriană *in vitro* împotriva *Staphylococcus aureus* și *Pseudomonas aeruginosa*, iar rezultatele obținute au fost comparate cu activitatea antibioticului de referință – ampicilina. De asemenea, activitatea antifungică *in vitro* a noilor 1,2,3-triazoli a fost investigată împotriva *Candida albicans* și *Aspergillus niger* folosind nystatin ca medicament de referință. Unii compuși testați au prezentat o activitate antifungică promițătoare [42].

Afecțiunile intestinului sau intervenția chirurgicală au ca rezultat modificări locale în țesuturi, cu eliberarea unor factori care declanșează virulența bacteriană. Compușii care ar putea atenua producția de collagenază, facilitând în același timp proliferarea bacteriilor comensale, ar oferi avantaje majore fără riscul apariției rezistenței. A fost demonstrat că polifosfatul administrat oral, hexametfosfatul (PPI), suprimă collagenaza. În cele din urmă, s-a observat o acțiune inhibitoare asupra biofilmelor de agenți patogeni testați NP-PPI sau NP-Pi + NP-PPI. Aceste studii sugerează că eliberarea diferitor forme de fosfat conferă organismului protecție împotriva agenților patogeni Gram-pozitivi și Gram-negativi, orientând astfel asupra unui tratament eficient, fără a afecta flora normală pe durata tratamentului [43].

Concluzii

Rezistența bacteriană rămâne o amenințare globală și o cauză principală de deces la nivel mondial, în pofida încercărilor masive de a controla infecțiile. Bacteriile rezistente proliferază prin selecție naturală atunci când cele sensibile la antimicrobiene sunt îndepărtate de antibiotice. În final, aceasta subliniază rolul important al clinicienilor în limitarea dezvoltării și răspândirii rezistenței antimicrobiene. Astfel, este necesar un efort concertat și sistematic pentru a identifica rapid problemele și a elabora soluții adecvate [2, 16].

Microorganismele rezistente la antimicrobiene se pot răspândi în instituțiile spitalicești și în afara lor, ceea ce necesită o atenție sporită la aplicarea măsurilor de control al infecțiilor și medicament-

elor care conțin β -lactame, în efortul de a controla selecția de agenți patogeni rezistenți [13].

Numeroase studii au identificat mai multe strategii pentru combaterea și controlul bacteriilor Gram-negative rezistente, cum ar fi dezvoltarea agenților antimicrobieni noi și eficace, modificarea structurală a antibioticelor existente, cercetarea și studiul structurilor chimice cu noi mecanisme de acțiune [41].

Pe lângă terapia nouă, este extrem de important un sistem eficient de control al infecțiilor, împreună cu utilizarea prudentă a antimicrobienei [23].

În implementarea oricărei tehnologii inedite în scopuri de reglementare, trebuie luate în calcul aspecte importante, precum armonizarea, validarea și asigurarea calității. Regulile de monitorizare a circulației microorganismelor rezistente la antimicrobiene în sectorul uman, veterinar, alimentar și mediu trebuie să fie aliniată la principiile abordării „O singură sănătate” [18]. Studiile care descriu epidemiologia microorganismelor rezistente la antimicrobiene sunt vitale pentru dezvoltarea preparatelor antimicrobiene eficiente.

Bibliografie

- Hua M., Guo J., Li M. et al. A Dual-Replicon Shuttle Vector System for Heterologous Gene Expression in a Broad Range of Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. In: *Curr. Microbiol.* 2018 Oct; 75(10): 1391-1400.
- Subramaniam G., Girish M. Antibiotic Resistance - A Cause for Reemergence of Infections. In: *Indian J. Pediatr.* 2020 Feb 5.
- Marylise Duperthuy. Antimicrobial Peptides: Virulence and Resistance Modulation in Gram-Negative Bacteria. In: *Microorganisms.* 2020 Feb; 8(2): 280.
- Buitinck S., Jansen R., Rijkbergen S. The ecological effects of selective decontamination of the digestive tract (SDD) on antimicrobial resistance: a 21-year longitudinal single-centre study. In: *Crit. Care.* 2019 Jun 7; 23(1): 208.
- Butler M.S., Blaskovich M.A., Owen J.G. et al. Old dogs and new tricks in antimicrobial discovery. In: *Curr. Opin. Microbiol.* 2016 Oct; 33: 25-34.
- Gasu E.N., Ahor H.S., Borquaye L.S. Peptide Extract from *Olivancillaria hiatula* Exhibits Broad-Spectrum Antibacterial Activity. In: *Biomed Res. Int.* 2018 Dec 23; 2018: 6010572.
- Wei H.Y., Tan B.Y., Yang L.J. et al. Antibiotic resistance of gram-negative *Bacillus* isolated from children with bronchopneumonia. In: *Zhongguo dang dai er ke za zhi.* 2011 Jan; 13(1): 20-2.
- Jamil B., Habib H., Abbasi S. et al. Cefazolin loaded chitosan nanoparticles to cure multi drug resistant Gram-negative pathogens. In: *Carbohydr. Polym.* 2016 Jan 20; 136: 682-91.
- Gunzer F., Rudolph W.W., Bunk B. et al. Whole-genome sequencing of a large collection of *Myroides odoratimimus* and *Myroides odoratus* isolates and antimicrobial susceptibility studies. In: *Emerg. Microbes Infect.* 2018 Apr 4; 7(1): 61.
- Koiava T., Gonçalves D., Palmeira J. et al. Detection of CTX-M gene antibiotics resistance in *Clebsiella pneumoniae* isolates of hospitals in Adjara (Georgia). In: *Georgian Med. News.* 2016 Sep; (258): 50-54.
- Lee J.H., Takahashi M., Jeon J.H. et al. Dual activity of PNGM-1 pinpoints the evolutionary origin of subclass B3 metallo- β -lactamases: a molecular and evolutionary study. In: *Emerg. Microbes Infect.* 2019; 8(1): 1688-1700.
- Poirel L., Madec J.Y., Lupo A. et al. Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli*. In: *Microbiol. Spectr.* 2018 Jul; 6(4).
- Bush K., Bradford P.A. Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. In: *Microbiol. Rev.* 2020 Feb 26; 33(2). pii: e00047-19.
- Kim Y.H. Conditional probability analysis of multidrug resistance in Gram-negative bacilli isolated from tertiary medical institutions in South Korea during 1999-2009. In: *J. Microbiol.* 2016 Jan; 54(1): 50-56.
- Arsalan A., Naqvi S.B., Sabah A. et al. Resistance pattern of clinical isolates involved in surgical site infections. In: *Pak. J. Pharm. Sci.* 2014 Jan; 27(1): 97-102.
- Al Wutayd O., Al Nafeesah A., Adam I. The antibiotic susceptibility patterns of uropathogens isolated in Qassim, Saudi Arabia. In: *J. Infect. Dev. Ctries.* 2018 Nov 30; 12(11): 946-952.
- Masseron A., Poirel L., Jamil Ali B. et al. Molecular characterization of multidrug-resistance in Gram-negative bacteria from the Peshawar teaching hospital, Pakistan. In: *New Microbes New Infect.* 2019 Oct 11; 32: 100605.
- Angers-Loustau A., Petrillo M., Bengtsson-Palme J. et al. The challenges of designing a benchmark strategy for bioinformatics pipelines in the identification of antimicrobial resistance determinants using next generation sequencing technologies. In: *Comm J-459.* doi: 10.12688/f1000research.14509.2. eCollection 2018.
- Wang J.C., Chi S.W., Yang T.H. et al. Label-Free Monitoring of Microorganisms and Their Responses to Antibiotics Based on Self-Powered. Microbead Sensors. In: *ACS Sens.* 2018, 3, 10, 2182-2190. doi.org/10.1021/acssensors.8b00790
- Liang T., Leung L.M., Opene B. et al. Rapid Microbial Identification and Antibiotic Resistance Detection by Mass Spectrometric Analysis of Membrane Lipids. In: *Anal. Chem.* 2019 Jan 15; 91(2): 1286-1294.
- Rao R. P., Sharma S., Mehrotra T. et al. Rapid Electrochemical Monitoring of Bacterial Respiration for Gram-Positive and Gram-Negative Microbes: Potential Application in Antimicrobial Susceptibility Testing. In: *Anal. Chem.* 2020 Mar 17; 92(6): 4266-4274.
- Cansizoglu M.F., Tamer Y.T., Farid M. et al. Rapid ultrasensitive detection platform for antimicrobial susceptibility testing. In: *PLoS Biol.* 2019 May 30; 17(5): e3000291.
- Sinkó J. Clinical aspects of severe infections caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. The Empire strikes back? In: *Orv. Hetil.* 2017 Oct; 158(39): 1528-1534.
- Wyres K.L., Holt K.E. *Clebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. In: *Curr. Opin. Microbiol.* 2018 Oct; 45: 131-139.

25. Li B., Qiu Y., Glidle A. et al. Single cell growth rate and morphological dynamics revealing an „opportunistic“ persistence. In: *Analyst*. 2014 Jul 7; 139(13): 3305-13.
26. Shelburne S.A., Kim J., Munita J.M. et al. Whole-Genome Sequencing Accurately Identifies Resistance to Extended-Spectrum β -Lactams for Major Gram-Negative Bacterial Pathogens. In: *Clin. Infect. Dis.* 2017 Sep 1; 65(5): 738-745.
27. Burckhardt R.M., Escalante-Semerena J.C. In *Bacillus subtilis*, the SatA (Formerly YyaR) Acetyltransferase Detoxifies Streptothricin via Lysine Acetylation. In: *Appl. Environ. Microbiol.* 2017 Oct 17; 83(21). pii: e01590-17.
28. Watkins R.R., Papp-Wallace K.M., Drawz S.M. et al. Novel β -lactamase inhibitors: a therapeutic hope against the scourge of multidrug resistance. In: *Front. Microbiol.* 2013 Dec 24; 4: 392.
29. Ginovyan M., Keryan A., Bazukyan I. et al. The large scale antibacterial, antifungal and anti-phage efficiency of Petamcin-A: new multicomponent preparation for skin diseases treatment. In: *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2015 May 18; 14: 28.
30. Sanyasi S., Majhi R.K., Kumar S. et al. Polysaccharide-capped silver Nanoparticles inhibit biofilm formation and eliminate multi-drug-resistant bacteria by disrupting bacterial cytoskeleton with reduced cytotoxicity towards mammalian cells. In: *Sci. Rep.* 2016 Apr 29; 6: 24929.
31. Lin Y.M., Ghosh M., Miller P.A. et al. Synthetic sideromycins (skepticism and optimism): selective generation of either broad or narrow spectrum Gram-negative antibiotics. In: *Biometals*. 2019 Jun; 32(3): 425-451.
32. Ahmed R.N., Daniel F., Gbala I.D., Sanni A. Potentials of Actinomycetes from Reserved Environments as Antibacterial Agents Against Drug-Resistant Clinical Bacterial Strains. In: *Ethiop. J. Health Sci.* 2020 Mar; 30 (2): 251-258.
33. Bakht J., Iftikhar Z., Shafi M. et al. Report - Screening of medicinally important *Berberis lyceum* for their antimicrobial activity by disc diffusion assay. In: *Pak. J. Pharm. Sci.* 2017 Sep; 30 (5): 1783-1789.
34. Mohamed N.A., Fahmy M.M. Synthesis and antimicrobial activity of some novel cross-linked chitosan hydrogels. In: *J. Mol. Sci.* 2012; 13(9): 11194-209.
35. Kim W.H., Lillehoj H.S., Gay C.G. Using genomics to identify novel antimicrobials. In: *Sci. Tech.* 2016 Apr; 35(1): 95-103.
36. Nobakht M., Trueman S.J., Wallace H.M. et al. Antibacterial Properties of Flavonoids from Kino of the Eucalypt Tree, *Corymbia torelliana*. In: *Plants Basel*. 2017 Sep 14; 6(3). pii: E39.
37. Saika Tariq, Saira Wani, Waseem Rasool et al. Comprehensive Review of the Antibacterial, Antifungal and Antiviral Potential of Essential Oils and Their Chemical Constituents Against Drug-Resistant Microbial Pathogens. In: *PMID*: 31195112. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103580.
38. Ageitos J.M., Sánchez-Pérez A., Calo-Mata P. et al. Antimicrobial peptides (AMPs): Ancient compounds that represent novel weapons in the fight against bacteria. In: *Biochem Pharmacol.* 2017 Jun 1; 133: 117-138.
39. Baltzer S.A., Brown M.H. Antimicrobial peptides: promising alternatives to conventional antibiotics. In: *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 2011; 20(4): 228-35.
40. Deng W., Fu T., Zhang Z. et al. L-lysine potentiates aminoglycosides against *Acinetobacter baumannii* via regulation of proton motive force and antibiotics uptake. In: *Emerg. Microbes Infect.* 2020 Mar 20; 9(1): 639-650.
41. Breijyeh Z., Jubeh B., Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve In: *It. Molecules*. 2020 Mar 16; 25(6). pii: E1340.
42. El Malah T., Nour H.F., Satti A.E. et al. Design, Synthesis, and Antimicrobial Activities of 1,2,3-Triazole Glycoside Clickamers. In: *Molecules*. 2020 Feb 12; 25(4). pii: E790.
43. Nichols D., Pimentel M.B., Borges F.T.P. et al. Sustained Release of Phosphates From Hydrogel Nanoparticles Suppresses Bacterial Collagenase and Biofilm Formation *in vitro*. In: *Front Bioeng Biotechnol.* 2019 Jun 26; 7: 153.

Victoria Bucov, dr. hab. șt. med., prof. cerc.,
 Șef laborator științific
 Supravegherea rezistenței antimicrobiene,
 Agenția Națională pentru Sănătatea Publică
 tel.: 022574587; 079261188;
 e-mail: v.e.bucova@gmail.com

MANAGEMENTUL RISCULUI COMPLICAȚIILOR TROMBOEMBOLICE ÎN ONCOLOGIE

Sanda BURUIANĂ

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1\(88\).07](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1(88).07)

Rezumat

Maladia oncologică prezintă un risc sporit pentru dezvoltarea evenimentelor trombotice, fiind asociat cu rate înalte de recurență și mortalitate. Din aceste motive, prevenirea trombozei asociate cancerului reprezintă o problemă majoră în conduita pacientului oncologic. Cunoașterea factorilor de risc tromboembolici în oncologie este absolut necesară pentru evaluarea raportului risc-beneficiu individual al profilaxiei. Scopul acestei lucrări este elucidarea factorilor de risc al complicațiilor tromboembolice în oncologie. În acest sens, au fost studiate publicațiile științifice medicale din baza de date GoogleSearch, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Hinari, au fost căutate după cuvintele-cheie: „tromboză asociată cancerului”, „cancer”, „factor de risc”. Informațiile au fost sistematizate, evidențiind factorii de risc al complicațiilor tromboembolice la pacienții oncologici.

Cuvinte-cheie: cancer, tromboembolii asociate cancerului, factori de risc, algoritm

Summary

Risk factors of thromboembolic complications in oncology

Oncological disease is a hypercoagulable state with an associated increased risk of venous thromboembolism and is associated with high rates of recurrence and mortality. For those reasons, the prevention of cancer-associated thrombosis is of paramount importance. Knowledge of thromboembolic risk factors in oncology is absolutely necessary for the evaluation of the individual risk-benefit ratio of prophylaxis. The aim of this paper is to elucidate the risk factors of thromboembolic complications in cancer patients. In order to achieve the set aim, the medical scientific publications from the GoogleSearch database, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Hinari, were searched for the keywords: „cancer-associated thrombosis”, „cancer”, „risk factor”. The information was systematized, highlighting the risk factors for thromboembolic complications in patients with cancer.

Keywords: cancer, cancer-associated thrombosis, risk factors, algoritm

Резюме

Факторы риска тромбоза эмболических осложнений в онкологии

Тромботические осложнения у пациентов с злокачественными заболеваниями являются частыми явлениями и связаны с высокими показателями рецидивов

и смертности. Следовательно, профилактика и оптимальное лечение ВТЭ являются важными компонентами в ведении онкологических больных. Для оценки индивидуального соотношения риска и пользы профилактики тромбообразования необходимо определить возможные факторы риска. Целью данной статьи является определение факторов риска тромбоза эмболических осложнений у онкологических больных. Для достижения поставленной цели был проведен поиск медицинских научных работ из базы данных GoogleSearch, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Hinari, по ключевым словам: «тромбоз», «тромбоз ассоциированный с раком», «фактор риска». Полученная информация была систематизирована, были выделены факторы риска тромбоза эмболических осложнений у онкологических больных.

Ключевые слова: рак, тромбоз ассоциированный с раком, факторы риска, алгоритм

Introducere

Numărul pacienților oncologici este în continuă creștere și, respectiv, asocierea complicațiilor trombotice la fel este în creștere [1]. Tumoarea malignă prezintă un factor de risc independent pentru tromboembolia venoasă (TEV) care agravează evoluția clinică a procesului tumoral prin creșterea morbidității și mortalității. TEV este a doua cauză de deces la pacienții oncologici [1], iar la o persoană aparent sănătoasă ar putea fi considerat unul dintre primele simptome ale unui proces malign în curs de dezvoltare [2, 3] și este o complicație constatată în 20-30% din cazuri la pacienții oncologici nou diagnosticați [4, 5, 6, 7]. Evenimentele tromboembolice au fost constatate la peste 20% dintre pacienții cărora li s-a stabilit diagnostic oncologic [8, 9, 10]. Cercetările post-mortem ale pacienților oncologici au demonstrat că în 50% din cazuri, tromboembolismul (TE) a fost cauza nemijlocită de deces [7, 11]. Pacienții oncologici au un risc de 4-7 ori mai mare de tromboembolism comparativ cu populația generală [12, 13]. Incidența evenimentelor tromboembolice în diferite tipuri de maladii oncologice este în funcție de gradul de răspândire, rata de creștere, iar la pacienții cu proces activ este frecvent asociat cu rate mari de recurență și mortalitate. Acțiunea factorilor de risc trombofili este dificil de monitorizat și dirijat, inclusiv pe fundalul terapiei anticoagulante [13].

Tipurile de tumori maligne asociate cu o incidență majoră a evenimentelor tromboembolice reflectă frecvența lor în populația generală. La femei, cele mai frecvente tumori sunt mamare, pulmonare, ginecologice, precum și gastrointestinale, iar la bărbați sunt tumorile de prostată, pulmonare. Cancerul tractului gastrointestinal și al encefalului sunt tipurile de tumori maligne cărora frecvent li se asociază complicațiile tromboembolice.

Studiile au arătat că rata trombozei la pacienții cu cancer solid variază de la 0,1% la 60% în funcție de tipul tumorii, gradul de diseminare al procesului tumoral și strategia de tratament [8, 15]. Hemopatiile maligne precum: mielomul multiplu, limfomul malign, leucemiile prezintă, de asemenea, rate semnificative de TEV [16]. Conform datelor din literatura de specialitate, la pacienții cu leucemie mieloidă acută TEV constituie aproximativ 12,1% cazuri, iar la pacienții cu limfoame maligne frecvența evenimentelor trombotice variază între 1,5%-59,5% [16, 17]. Incidența trombozelor la pacienții adulți cu limfom non-Hodgkin constituie în mediu 6,5% și este mai mare decât la cei cu limfom Hodgkin, incidența cărora constituie 4,7% [18, 19]. În procesele limfoproliferative mai frecvent au fost constatate tromboze în sistemul venos, iar în procesele cronice mieloproliferative o frecvență mai înaltă a fost înregistrată la tromboembolia sistemului arterial [20]. Relevanța problemei complicațiilor trombotice la pacienții oncologici contribuie la implementarea noilor metode de diagnostic eficient al stărilor de trombofilie și aplicarea profilaxiei adecvate [21].

Scopul studiului efectuat este evaluarea factorilor de risc al complicațiilor tromboembolice în oncologie pentru facilitarea elaborării profilaxiei individuale.

Materiale și metode

În acest scop, au fost selectate publicațiile științifice medicale din baza de date GoogleSearch, Hinari, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape. Pentru navigarea prin aceste baze de date au fost stabilite următoarele criterii:

1. Acces la articole cu text integral, rapoarte, cărți și capitole de carte în limba română, engleză, rusă.
2. Includerea cuvintelor-cheie „cancer”, „tromboembolii asociate cancerului”, „factor de risc”.
3. Articole publicate în perioada anilor 2010-2020.

Bibliografia fiecărei publicații a fost revizuită pentru a identifica sursele relevante, apelând la strategiile de căutare primare indicate. Inițial au fost selectate aproximativ 350 de articole, dar ulterior au fost identificate 50 de surse relevante ce au inclus

aceste criterii de căutare, 72% constituind articolele științifice din domeniu publicate în ultimii 5 ani.

Rezultate și discuții

Alterări ale sistemului hemostatic și activarea coagulării drept răspuns la eliberarea efectorilor proinflamatori și a oncogenelor din celulele tumorale creează condiții protrombotice favorabile. Această stare protrombotică reprezintă, de asemenea, un precursor al progresiei procesului tumoral, deoarece activarea sistemului de coagulare are efecte pleotrope incluzând angiogeneza. Tromboembolia prezintă o maladie multifactorială complexă [22].

Factorii de risc protrombotici ar putea fi divizați în:

1. factori de risc majori;
2. factori de risc contributory (care cresc riscul evenimentelor tromboembolice de o manieră mai puțin semnificativă);
3. factori de risc modificabili (care pot fi controlați prin tratament și regim alimentar: obezitatea, dislipidemiile, tabagismul);
4. factori de risc nemodificabili (vârsta, genderul, patologiiile genetice);
5. factori de risc specifici tumorii maligne.

Riscul tromboemboliei venoase crește în funcție de totalitatea factorilor de risc individuali [23].

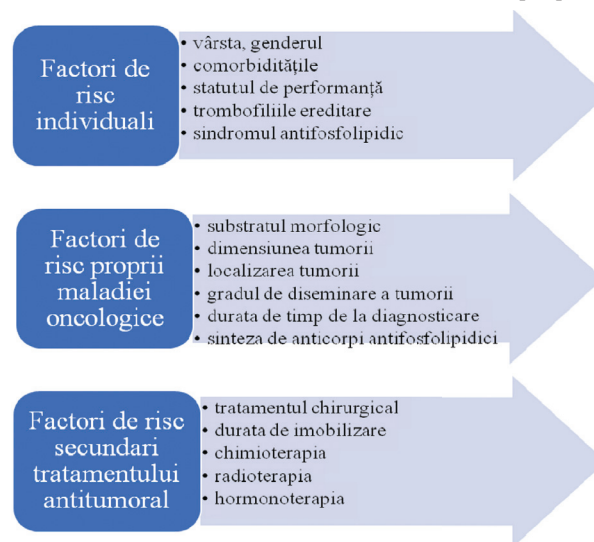


Figura 1. Factorii de risc protrombotici

Deosebim trei categorii de factori de risc potențiali în dezvoltarea complicațiilor trombotice la pacienții oncologici:

1. factorii de risc individuali ai pacientului;
2. factorii de risc ce țin de însăși patologia oncologică;
3. factorii de risc secundari tratamentului chimioterapeutic și radioterapeutic [24].

Factorii de risc individuali ai pacientului

Odată cu înaintarea în vârstă, indiferent de tipul tumorii maligne, crește tendința de dezvoltare

tare a complicațiilor trombotice [25]. Studiile internaționale retrospective din Asia și Italia au constatat un risc major de dezvoltare a TEV la pacienții cu limfom ne Hodgkinian (LNH) cu vârsta mai mare de 60 de ani [17, 18, 19]. Majoritatea pacienților incluși în studiu au prezentat limfoame maligne agresive. Rezultatele obținute de către Mahajan și colaboratorii, din cadrul studiului bazat pe populația din California, SUA, care a analizat datele a 16755 de pacienți cu LNH agresive și LNH indolente, a identificat vârsta de 45 de ani și peste ca factor de risc pentru TEV [21]. Funcționabilitatea sistemului hemostatic se modifică, la fel, odată cu vârsta.

Sexul feminin ca factor de risc potențial a fost apreciat în cadrul studiului efectuat de Santi și colaboratorii [26]. Analiza comună a 12 studii clinice din Italia a identificat sexul feminin ca factor de risc pentru gradul 3 de TEV sever [17]. Cu toate acestea, datele sunt departe de a fi concludente. Studiile retrospective demonstrează că femeile prezintă un risc mai mare de TEV, în timp ce bărbații sunt mai susceptibili să dezvolte tromboembolism arterial. Genderul pacientului nu prezice tromboembolismul în oncologie [27].

Comorbiditățile frecvent constatate la vârstnici, precum insuficiența cardiacă congestivă, boala pulmonară obstructivă cronică, diabetul zaharat, boala varicoasă induc riscul de tromboză venoasă și arterială [28]. Cele mai frecvente patologii concomitente asociate cu un risc crescut de dezvoltare a complicațiilor trombotice la pacienții cu maladii oncologice sunt:

- insuficiență renală;
- bolile respiratorii;
- bolile cardiovasculare;
- obezitatea;
- infecțiile acute.

Mahajan și colaboratorii au constatat că pacienții cu una sau două comorbidități au avut de două ori, iar pacienții cu trei sau mai multe comorbidități au avut de patru ori mai mare riscul să dezvolte complicații trombotice [29].

Obezitatea este binecunoscută ca fiind un factor de risc protrombotic în populația generală și este o variabilă în multiple scoruri de evaluare Khorana, CAT [12, 30]. Datele despre asocierea dintre indicele de masă corporală (IMC) și riscul de TEV la pacienții cu limfom malign au fost evaluate în cadrul studiilor Sanfilippo – LNH din celula mare B, Caragio – LNH agresive și Gangaraju – LNH indolente [15, 30]. În același timp, multiple alte studii, precum ale lui Rupa-Matysek, Mohren, Zhou, Caruso, Lin ș.a., efectuate în intervalul anilor 2000-2019, nu au evidențiat corelarea strictă a valorilor IMC cu riscul de dezvoltare a complicațiilor trombotice [8, 12,

30]. Antic și colab. au demonstrat că un IMC >30 kg/m² poate fi considerat factor de risc valoros, atât în analiza univariată, cât și în cea multivariată, în cazul a 1820 de pacienți cu procese maligne (OR 10,7; IC 95%, 3,3-34,6) [8].

Infecția este unul dintre cei mai puternici factori de risc asociați pentru TEV [2]. Reducerea statutului de performanță (ECOG 2, 3 și 4) constituie nu doar un factor de risc pentru TEV, ci și un indicator inclus în aprecierea prognosticului nefavorabil care influențează supraviețuirea pacientului oncologic [30]. Acest fapt a fost constatat cu certitudine în cadrul studiului efectuat de Hohaus, care a demonstrat asocierea tromboemboliilor în sistemul venos al membrelor inferioare cu starea de performanță ECOG joasă [31].

Factorii de risc ce țin de însăși patologia oncologică

Localizarea și dimensiunile componentului tumoral augmentează riscul evenimentelor trombotice prin compresia externă a vaselor sanguine mari. De exemplu, în adenopatiile de dimensiuni mari din regiunea axilară, ilioinghinală, mediastin pot comprima sistemul venos profund, condiționând stază și turbulență locală, producând tromboze la acest nivel [9]. Antic și colab. au constatat că localizarea mediastinală și extranodală prezintă factori de risc majori pentru dezvoltarea evenimentelor trombotice [8, 30]. Dezvoltarea tumorii maligne în mediastin a fost asociată cu un risc de 8 ori mai mare de complicații trombotice, în timp ce localizarea extranodală, în particular în sistemul nervos central, testicul, tractul gastrointestinal a majorat riscul pentru TEV de 2,3 ori [8, 30]. Un factor de risc valoros pentru inducerea fenomenului de stază și turbulență în sistemul venos este considerată dimensiunea mai mare de 10 cm a formațiunii tumorale [31].

Gradul de răspândire al maladiei oncologice, de asemenea, este un factor important de risc pentru TEV: cu cât boala este mai generalizată, cu atât prezintă un risc mai mare de TEV comparativ cu stadiile localizate.

Complicațiile trombotice la pacienții cu cancer se dezvoltă preponderent în primele 12 luni de la stabilirea diagnosticului [32]. Riscul major al complicațiilor trombotice a fost evaluat în perioada inițială de la stabilirea diagnosticului de cancer, maximum fiind constatat în primele 3-6 luni [33]. Incidența evenimentelor trombotice la un pacient cu tumoare malignă este mai mare în primele 90 de zile de la stabilirea diagnosticului [34, 35]. Aceste evenimente ar putea fi explicate prin faptul că inițial se constată o activitate crescută a tumorii maligne, iar apoi se asociază chimioterapia, care amplifică șansele dezvoltării evenimentelor tromboembolice

[33, 34, 35]. Diagnosticul de TEV în primul an al cancerului constituie un predictor major de deces.

Pentru prevenirea TEV și reducerea recurenței, sunt necesare eforturi, în special în primul an după diagnosticul TEV [7]. TEV la pacienții cu cancer activ este frecvent și este asociat cu rate mari de recurență și mortalitate. Pe lângă factorii de risc clasici, riscul trombotic este determinat, de asemenea, și de tratamentul specific al cancerului și multiplii biomarkeri oncologici (valorile trombocitelor, leucocitelor, viteza de sedimentare a hematiilor, lactatdehidrogenaza ș.a.) [22].

Factorii de risc secundari tratamentului chimioterapeutic și radioterapeutic

Factorii de risc asociați tratamentului specific antitumoral sunt:

1. tratamentul chirurgical;
2. durata imobilizării la pat;
3. chimioterapia;
4. inhibitorii angiogenezei;
5. cateterele venoase centrale [5, 26, 36].

Managementul TEV la pacienții oncologici include nu doar identificarea bolnavilor care vor beneficia de tratament farmacologic profilactic, dar și aplicarea unui tratament eficient pentru a reduce la maximum riscul recăderii și al mortalității cauzate de TEV [37, 38]. Pentru aprecierea riscurilor trombozei este necesar să răspundem la întrebările: de ce? când? ce?

De ce? – explicarea cauzelor tromboemboliilor, aprecierea riscului recăderii, selectarea tratamentului antitrombotic individualizat.

Când? – tromboembolie idiopatică la adulții tineri, localizarea atipică a trombozei.

Ce? – antitrombina, proteina C, proteina S, marcherii trombofililor ereditare, ai anticorpilor anticardiolipinici, neoplasme.

Managementul riscului complicațiilor trombotice reprezintă un proces complex de elaborare și implementare a multiplelor strategii, pentru a micșora posibilitatea asocierii complicațiilor secundare nefavorabile [32].

Etapele principale ale managementului riscului de dezvoltare a trombozelor sunt:

1. evidențierea factorului de risc și aprecierea posibilității acțiunii lui, precum și a volumului complicațiilor induse de el;
2. selectarea metodelor și instrumentelor de influență și control al acțiunii factorului de risc;
3. elaborarea strategiilor pentru reducerea posibilității acțiunii factorului de risc și reducerea la minimum a complicațiilor secundare;
4. implementarea strategiilor anterior elaborate.
5. evaluarea rezultatelor obținute și ajustarea permanentă a strategiilor elaborate în funcție de evoluția maladiei.

Selectarea metodelor, instrumentelor de influență și control al acțiunii factorului de risc este considerată etapa-cheie în managementul riscului complicațiilor trombotice, inclusiv la un pacient oncologic [39, 40].

Astfel, putem concluziona că pentru asigurarea unui management satisfăcător al profilaxiei complicațiilor trombotice la un pacient oncologic este necesar să fie respectată consecutivitatea următorilor pași.

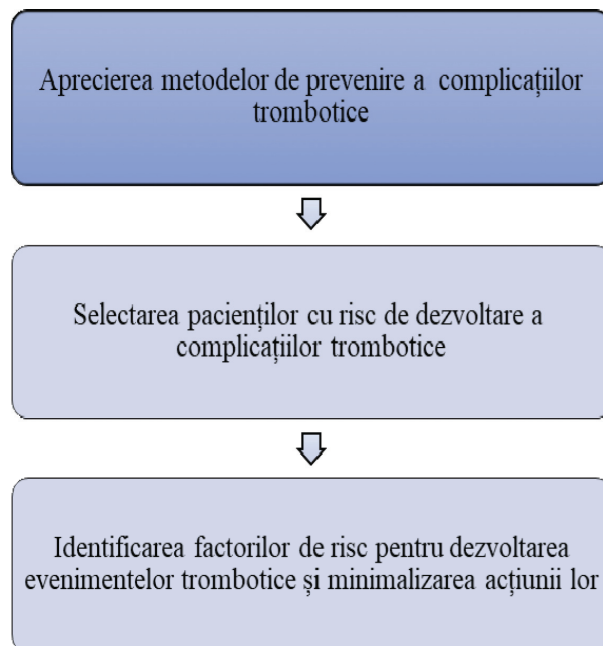


Figura 2. Etapele managementului profilaxiei complicațiilor tromboembolice la pacienții oncologici

Lipsa datelor clinice depline limitează de obicei aprecierea justă a tuturor factorilor de risc [13]. Prevenirea și tratamentul cancerului asociat cu tromboze pot fi realizate printr-o varietate de strategii de stratificare a riscurilor [10].

În funcție de totalitatea factorilor de risc, se propune stratificarea pacienților în trei categorii:

- I. Risc crescut
- II. Risc intermediar sau moderat
- III. Risc scăzut.

Pentru a facilita activitatea cotidiană a medicului clinician sunt propuse o multitudine de ghiduri, scoruri, instrumente ce cuantifică probabilitatea pre-test a trombozei venoase profunde [41, 42, 43, 44]. Combinarea probabilității de testare prealabilă cu rezultatele testării obiective simplifică foarte mult antrenamentul clinic al pacienților cu suspiciune de tromboembolie.

Identificarea factorilor de risc TEV în oncologie contează la evaluarea raportului individual de risc-beneficiu al profilaxiei și contribuie la efectuarea diferitor studii prospective privind profilaxia primară a trombozei la pacienții cu tumori maligne [45, 46,

47, 48]. În ciuda creșterii constante a interesului pentru studiul sistemului de hemostază, în condiții fiziologice și patologice, datorită frecvenței înalte a complicațiilor trombohemoragice, rămân incomplet studiate particularitățile hemostazei în diverse neoplasme [21, 49, 50].

Reieșind din cele expuse anterior, în activitatea clinică a medicului oncolog este recomandabilă aprecierea conduitei terapeutice optime în funcție de tipul tumorii maligne și evaluarea factorilor de risc protrombotici individuali la pacienții oncologici, prin multitudinea investigațiilor clinice, paraclinice și de laborator. Acest fapt impune o evaluare complexă, prin teste de laborator care necesită atât investiții în aparate de performanță, instruirea personalului, cât și elaborarea protocoalelor standardizate.

Concluzii:

1. Tromboembolia în oncologie prezintă o maladie complexă și multifactorială.
2. Riscul evenimentelor trombotice în oncologie crește în funcție de totalitatea factorilor de risc individuali.
3. Evidențierea factorilor de risc protrombotici individuali la un pacient cu maladie oncologică contează la evaluarea raportului individual de risc-beneficiu al profilaxiei și la asigurarea calității vieții lui.
4. Managementul riscului complicațiilor trombotice reprezintă un proces complex de elaborare și implementare a multiplelor strategii etapizate.
5. Selectarea și implementarea metodelor și instrumentelor individuale de control al acțiunii factorilor de risc protrombogeni vor reduce la minimum evenimentele tromboembolice.

Bibliografie

1. Ikeda S., Koga S., Yamagata Y. et al. Comparison of the effects of endoxaban an oral direct factor Xa inhibitor on venous thromboembolism between patients with and without cancer. In: *Journal Cardiology*. 2018, nr. 72, pp. 120-127.
2. Falanga A., Russo L., Milesi V. et al. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. In: *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2017, nr. 118, pp. 79-83.
3. Jara-Palomares L., Otero R., Jimenez D. et al. Validation of a prognostic score for hidden cancer in unprovoked venous thromboembolism. In: *PLoS One*. 2018, nr. 13, vol. 3, e0194673.
4. Falanga A., Schieppati F., Russo D. Cancer tissue procoagulable state of patients with cancer. In: *Semin. Thromb. Hemost.* 2015, nr. 41, vol. 7, pp. 756-764.
5. Falanga A., Schieppati F., Russo D. Pathophysiology 1. Mechanisms of thrombosis in cancer patients. In: *Cancer Treat. Res.* 2019, nr. 179, pp. 11-36.
6. Liebman H., O'Connell C. Incidental venous thromboembolic events in cancer patients: what we know in 2016. In: *Thrombosis Research*. 2016, nr. 140, vol. 1, pp. 12-17.
7. Kravtsov P., Kotorkin S., Melnicov M. Clinical experience with the use of rivaroxaban in the treatment of cancer patients with venous thrombosis. In: *Khirurgiia*. 2018, nr. 1, pp. 57-63.
8. Antic D., Milic N., Srdjan N. et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. In: *American Journal of Hematology*. 2016, nr. 91, vol. 10, pp. 1014-1019.
9. Siliște N., Sămlescu-Fiedler I., Gurghean A. Boala tromboembolică venoasă la pacienții cu cancer. În: *Revista Societății de Medicină Internă*. 2016, pp. 1-11.
10. Hiraide M., Shiga T., Minowas Y. et al. Identification of risk factors for venous thromboembolism in Thai hospitalized lymphoma patients. In: *Journal of Cardiology*. 2020, nr. 75, vol. 1, pp. 110-114.
11. Font C, Farrús B., Vidal L. et al. Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: a prospective observational study of 340 consecutive patients. In: *Ann. Oncol.* 2011; 22:2101.
12. Hisada Y., Geddings J., Boulaftali Y. et al. OC-4-Tissue factor positive microvesicles activate platelets in vitro and in vivo and enhance thrombosis in mice. In: *Thrombosis Research*. 2016, nr. 140, vol. 1, pp. 169-170.
13. Peippo M., Kurki S., Lassibo R. Real-world features associated with cancer-related venous thromboembolic events. În: *BMJ*. 2020, nr. 3, pp. 1-10.
14. Timp J., Braekkan S., Cannegieter S. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. In: *Blood*. 2013, nr. 122, vol. 10, pp. 1712-1723.
15. Colombo R., Gallipoli P., Castelli R. Thrombosis and hemostatic abnormalities in hematological malignancies. In: *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014, nr. 14, pp. 441-450.
16. Caruso V., Castelnuovo A., Meschegieser S. et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: A metaanalysis of 29 independent cohorts including 18018 patients and 1149 events. In: *Blood*. 2010, nr. 115, pp. 5322-5328.
17. Falanga A., Marchetti M., Russo L. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. In: *Curr. Opin. Oncol.* 2011, nr. 24, pp. 702-710.
18. Фёдоров А., Дмитриев В., Липай Н. Венозные тромбозы у детей, подростков и молодых взрослых больных лимфомами: частота развития, характеристика, факторы риска и влияние на прогноз. В: *Онкогематология*. 2018, № 2, том 13, с. 9-21.
19. Липай Н., Фёдоров А., Дмитриев В. Тромботические осложнения у детей с неходженскими лимфомами. В: *Онкогематология*. 2013, № 2, с. 41-46.
20. Visweshwar N., Jaglal M., Sokol L. et al. Hematological Malignancies and Arterial Thromboembolism. In: *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 2019, 35(4), pp. 611-624.
21. Воробьев А., Макацария А. Тромбофилия, тромбозы и антиромботическая терапия у онкологических больных. В: *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2014, том 2, № 8, с. 139-148.
22. Eichinger S. Cancer associated thrombosis: risk factors and outcomes. In: *Thrombosis Research*. 2016, nr. 140, vol. 1, pp. 12-17.
23. Kunawuttinankorn W., Tanyasalnsook K., Rojnuckarin P. Incidence and risk factors for venous thromboembolism Thai hospitalized lymphoma patients. In: *Pharm. Sci. Asia*. 2018, nr. 45, vol. 2, pp. 114-122.

24. Roopkumar J., Khorana A. Risk of Thrombosis in Cancer: Clinical Factors and Role of Primary Prophylaxis. In: *Cancer Treat Res.* 2019;179:55-68. doi: 10.1007/978-3-030-20315-3_4.
25. Scotté F., Leroy P., Chastenot M. et al. Tratatamentul și prevenirea trombozei asociate cancerului la pacienții fragili: management adaptat. 2019; *Rac.* 11 (1): 48. DOI: 10.3390 / cancere11010048.
26. Josephs S., Ichim T., Prince S. et al. Unleashing endogenous TNF-alpha as a cancer immunotherapeutic. In: *Journal of Translational Medicine.* 2018; 16: 242.
27. Young A., Chapman O., Connor C. et al. Thrombosis and cancer. In: *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2012; 9:437-449.
28. Riondino S., Ferroni P., Zanzotto F. Predicting VTE in cancer patients: candidate biomarkers and risk assessment models. In: *Cancers (Basel).* 2019; 11(1): 95.
29. Mahajan A., Wun T., Chew H. et al. Lymphoma and venous thromboembolism: influence on mortality. In: *Thromboembolism.* 2014, nr. 133, pp. 23-28.
30. Hohaus S., Bartolomei F., Cuccaro A. et al. Venous thromboembolism in Lymphoma: risk stratification and antithrombotic prophylaxis. In: *Cancer.* 2020; 12(5): 1291.
31. Hohaus S., Tisi M., Bartolomei F. et al. Risk factors for venous thromboembolism in patients with lymphoma requiring hospitalization. In: *Blood Cancer Journal.* 2018; 8(6): 54.
32. Franchini M. Thrombotic risk in hematological malignancies. In: *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2014; 53(8): 1139-1147.
33. Easaw J., McCall S., Azim A. Clot Assist: A program to treat cancer-associated thrombosis in an outpatient pharmacy setting. In: *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2019, nr. 25, vol. 4, pp. 818-823.
34. Abufara A., Ma'koseh M., Mavisour A. et al. High incidence of venous thromboembolic events in patients with diffuse large B cell lymphoma. In: *Annals of Oncology.* 2019, nr. 30, vol. 5, doi:10.1093/annonc/mdz265.
35. Cohen A., Katholing A., Rietbrock S. et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population based cohort study. In: *Thromb. Haemost.* 2016, nr. 117, pp. 57-65.
36. Razak A., Jones G., Bhandari M. et al. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanisms, risk factors, and treatment. In: *Cancers.* 2018; 10(10): piiE380.
37. Key N., Khorana A., Kuderer N. et al. Venous Thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical Practice Guideline Update. In: *Journal of Clinical Oncology.* 2019; <http://ascopubs.org/journal/ico>.
38. Patel H., Khorana A. Anticoagulation in cancer patients: a summary of Pitfalls to avoid. In: *Curr. Oncol. Rep.* 2019; 21(2): 18.
39. Sanfilippo K. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma. In: *Thrombosis Research.* 2016, nr. 143, pp. 86-90.
40. Farge D., Frere C., Connors J.M. et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. In: *Lancet Oncol.* 2019; 20:e566.
41. Gulrayz A., Gulrayz N., Kathrin H. et al. Validation of the Khorana Score to Assess Venous Thromboembolism and Its Association with Mortality in Cancer Patients: A Retrospective Community-based Observational Experience. In: *Cureus.* 2020; 12(4): e7883.
42. Ahmed G., Hall K.T., Weissmann L.B. Validation of the Khorana Score to assess venous thromboembolism and its association with mortality. In: *Blood.* 2019; 134: 2119.
43. Kuderer N.M., Culakova E., Lyman G.H. et al. A validated risk score for venous thromboembolism is predictive of cancer progression and mortality. In: *Oncologist.* 2016; 21: 861-867.
44. Dutia M., White R.H., Wun T. Risk assessment models for cancer-associated venous thromboembolism. In: *Cancer.* 2012; 118: 3468.
45. Lund J., Ostgard L. et al. Incidence, determinants and the transient impact of cancer treatments on venous thromboembolism risk among lymphoma patients in Denmark. In: *Thrombosis Research.* 2015, nr. 136, vol. 5, pp. 917-23.
46. Gangaraju R., Chen Y., Hageman L. et al. Risk of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma surviving blood or marrow transplantation. In: *AGS. Journals Cancer.* 2019, nr. 125, vol. 24, pp. 4498-4508.
47. Мадера А. Риски и шансы: неопределённость, прогнозирование и оценка. Краснодар. 2013, с. 448.
48. Hohaus S., Bartolomei F., Cuccaro A. et al. Venous thromboembolism in Lymphoma: Risk stratification and antithrombotic prophylaxis. In: *Cancer.* 2020, nr. 121, vol. 5, pp. 1291:<https://doi.org/10.3390/cancers/2051291>.
49. Connors J.M. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. In: *N Engl. J. Med.* 2014; 370:2515.
50. Muñoz Martín A.J., Ortega I., Font C. et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. In: *Br. J. Cancer.* 2018; 118: 1056.

Buruiană Sanda,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

tel.: 069384040,

e-mail: sandaburuiana69@gmail.com

EVALUAREA COST-EFICIENȚEI LAPAROSCOPIEI ÎN ABDOMENUL ACUT

Tatiana MALACINSCHI-CODREANU

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1\(88\).08](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1(88).08)

Rezumat

Analiza cost-eficiență (ACE) este un instrument de selectare a unei soluții alternative pentru atingerea aceluiași obiectiv cuantificat în unitățile fizice de măsură. ACE oferă cadrul analitic pentru identificarea celei mai eficiente tactici pentru utilizarea resurselor limitate. Am cercetat datele din literatura de specialitate și din literatura economică, cu scopul de a determina gradul de implementare al analizei cost-eficiență în sistemul de sănătate publică atât la nivel internațional cât și național, precum și aplicarea practică în medicina clinică. Originea ACE este din cadrul serviciului militar, unde a fost aplicată în premieră pentru identificarea celei mai raționale căi de utilizare a resurselor financiare pentru realizarea obiectivelor propuse, fiind ulterior aplicată în diverse domenii sociale, inclusiv și în sistemul de sănătate, stipulând date care țin de tehnica, principiile aplicării ACE. Necesitatea evaluării cost-eficienței intervențiilor chirurgicale este determinată de creșterea progresivă a costului serviciilor medicale prestate, de apariția metodelor alternative de tratament a unei patologii, limitarea finanțării tehnologiilor înalt specializate. Evaluarea economică a cost-eficienței tratamentului în abdomenul acut reprezintă un obiectiv important al medicinei clinice, constituind un instrument de argumentare și de promovare a metodelor laparoscopice în diagnosticul și tratamentul abdomenului acut, comparativ cu metodele clasice tradiționale practicate.

Cuvinte-cheie: analiza cost-eficiență, abdomen acut, laparoscopie

Summary

Evaluating the cost-effectiveness of laparoscopy in the acute abdomen

Cost-effectiveness analysis (CEA) is a tool for selecting an alternative solution to achieve the same quantified objective in physical units of measurement. CEA provides the analytical framework for identifying the most effective tactics for using limited resources. The analysis of the data from the specialized literature, allowed to determine the degree of implementation of the cost-effectiveness analysis in the public health system both at international and national level, and its practical application in clinical medicine. The origin of the CEA comes from the military service, where it was first requested to identify the most rational way to use financial resources to achieve the proposed objectives, being subsequently applied in various social fields, including the health system, stipulating data on technology, principles of application of the CEA. The need to evaluate the profitability of surgical interventions is

determined by the progressive increase of the costs of the medical services offered, by the appearance of alternative methods of treatment of a pathology, the limitation of the financing of highly specialized technologies. Economic evaluation of the effectiveness of treatment in the acute abdomen is an important goal of clinical medicine. CEA evaluation is a tool for argumentation and promotion laparoscopic methods in the diagnosis and treatment of acute abdomen, compared to traditional classical methods.

Key words: cost-effectiveness analysis, acute abdomen, laparoscopy

Резюме

Оценка экономической эффективности лапароскопии при остром животе

Анализ экономической эффективности – это инструмент для выбора альтернативного решения для достижения цели в физических единицах измерения, предоставляя аналитическую базу для определения наиболее эффективной тактики использования ограниченных ресурсов. Мы изучили литературные данные, чтобы определить степень внедрения анализа экономической эффективности в системе общественного здравоохранения как на международном, так и на национальном уровне, а также практическое применение в клинической медицине. Анализ экономической эффективности происходит от военной службы, где она впервые была применена для определения наиболее рационального способа использования финансовых ресурсов для достижения поставленных целей, а затем применялась в различных социальных областях, включая систему здравоохранения, с указанием данных, связанных с методикой, принципом применения. Необходимость оценки экономической эффективности хирургических вмешательств определяется прогрессивным увеличением стоимости предоставляемых медицинских услуг, появлением альтернативных методов лечения патологии, ограниченностью финансирования узкоспециализированных технологий. Экономическая оценка эффективности лечения острого живота представляет собой важную задачу клинической медицины. Оценка анализа экономической эффективности – это инструмент для сравнения лапароскопии и традиционные лапаротомии.

Ключевые слова: анализ экономической эффективности, острый живот, лапароскопия

Introducere

Abdomenul acut rămâne o urgență chirurgicală frecventă în activitatea medicilor, atât de profil chirurgical cât și terapeutic, reprezentând un spectru de patologii non traumatice sau traumatice, care necesită evaluarea imediată și diagnosticare rapidă în scopul argumentării tacticilor de tratament chirurgical sau medical [1, 2, 3]. Esențială este diagnosticarea promptă a abdomenului acut chirurgical, asigurând evitarea întârzierii nejustificate a diagnosticului care influențează prognosticul pacientului [3, 4, 5, 6]. Pe parcursul anului 2016, în Republica Moldova (RM) au fost înregistrate 15760 de cazuri de patologie chirurgicală acută, fiind remarcată tendința stabilă de micșorare a incidenței abdomenului acut în comparație cu anii precedenți. Astfel, în anul 2005 au fost înregistrate 20.553 de cazuri de abdomen acut, cu 23% mai mult decât în 2016, iar în 2015 – 17023 de cazuri, cu 7,5%, mai mult comparativ cu 2016 [7]. Opinia cercetătorilor este că această incidență a abdomenului acut în Republica Moldova se datorează migrației cetățenilor peste hotarele țării, diminuând numărul populației [7]. În pofida faptului că în anul 2016 s-a observat tendința continuă de reducere a cazurilor înregistrate de patologie chirurgicală acută abdominală la adulți (apendicită acută, hernie abdominală strangulată, ocluzie intestinală, ulcer gastroduodenal perforat, ulcer gastroduodenal hemoragic, colecistită acută și pancreatită acută) [7], pacienții cu patologie chirurgicală acută abdominală devin mai gravi, cu un număr exagerat de patologii concomitente severe, iar tratamentul medical și chirurgical al acestora este mai complicat din cauza îmbătrânirii contingentului bolnavilor spitalizați. Numărul acestora crește datorită ameliorării generale a calității asistenței medicale, mărirea longevității vieții și proceselor de migrație a populației tinere peste hotarele țării [7].

Conform datelor literaturii de specialitate, dintre toate maladiile care formează abdomenul acut, apendicita constituie 60%, colecistita acută – 14%, pancreatita acută – 2%, ulcerul perforat gastric sau duodenal – 10%, ocluzia intestinală – 4%, tromboza mezenterială – 0,3%. Herniile au morbiditate de 10 la 10000 populație, dar dintre ele doar 7% sunt strangulate. Hemoragiile digestive superioare alcătuiesc 3% [9, 10, 11].

Important este de identificat în cadrul abdomenului acut trei entități diferite în aspect etiologic, clinic și curativ, care trebuie diferențiate la momentul adresării pacientului în Departamentul de Medicină Urgentă cu acuze de durere abdominală.

Abdomenul acut chirurgical reprezintă un spectru de patologii abdominale care necesită un tratament chirurgical de urgență pentru salvarea

pacientului [9]. În aspect istoric, abordarea clasică a urgențelor chirurgicale abdominale a incriminat 5 sindroame care pot determina un abdomen acut: sindromul de iritație peritoneală, sindromul ocluziv, sindromul de torsiune de organ, sindromul hemoragic, sindromul supra acut chirurgical [11]. La aceste 5 sindroame au fost alăturate abdomenul acut de origine traumatică și abdomenul acut de origine vasculară.

Abdomenul acut medical cuprinde afecțiunile abdominale care beneficiază de tratament nechirurgical (medical) [12].

Abdomenul acut fals este condiționat de patologii extra abdominale care se manifestă prin durere abdominală și pot simula un abdomen acut [12, 13]. Diagnosticul de abdomen acut rămâne preponderent clinic, iar investigațiile paraclinice sunt necesare și indiscutabile în evaluarea clinică a pacientului. Una dintre investigațiile paraclinice de bază este laparoscopia – o explorare invazivă introdusă în practica curentă a chirurgiei urgente, care a asigurat reducerea laparotomiilor neargumentate [14, 15, 16, 17, 18]. Renz B.M. și Feliciano D.V., examinând morbiditatea postlaparotomie nonterapeutică, arată că 41,3% din pacienți au dezvoltat complicații, iar laparoscopia diagnostică în abdomenul acut prezintă un risc al complicațiilor de 3,6% [19]. Prima laparoscopie diagnostică se datorează chirurgului german Georg Kelling care, în 1901, a efectuat prima peritoneoscopie la un câine și a denumit-o „celioscopie” [11]. În 1910, internistul suedez H.C. Jacobaeus a publicat rezultatele primei laparoscopii diagnostice la om. Valoarea diagnostică a laparoscopiei urgente a fost evidențiată începând cu anii 1950 și 1960, când a fost practică mai frecvent cu scopul identificării, concretizării diagnosticului. Laparoscopia modernă, introdusă în practica curentă la începutul anilor 1980, a revoluționat chirurgia. În literatura de specialitate se menționează evoluția spectaculoasă a laparoscopiei de la metoda paraclinică invazivă diagnostică spre o tehnică curativă și chirurgicală minim invazivă. Unul dintre fondatorii laparoscopiei, J. Perissat, a menționat: „istoria cunoaște doar două revoluții, Revoluția Franceză din 1789 și Revoluția Laparoscopică din 1987”, aluzie la prima colecistectomie laparoscopică realizată de Ph. Mouret [5]. Dezvoltarea fără precedent a laparoscopiei într-o tehnică chirurgicală nouă a condiționat practic ca în prima jumătate a anilor 1990 aproape toate intervențiile clasice să fie abordate laparoscopic [13]. Concomitent, echipamentul și instrumentarul s-au dezvoltat și perfecționat continuu și tot mai mulți chirurghi s-au perfecționat în această metodă chirurgicală minim invazivă de tratament. Această tehnică modernă presupune efectuarea intervențiilor chirur-

gicale sub controlul unei minicamere video sofisticate. Instrumentele chirurgicale necesare efectuării acestor operații au un diametru foarte redus și sunt special create pentru acest tip de abordare. În acest fel, pacientul este scutit de incizii largi ale peretelui abdominal [20].

Cauzele dezvoltării fulminante a chirurgiei minim invazive au fost:

- avantajele laparoscopiei (ameliorarea evoluției postoperatorii, durere mai redusă ca intensitate și durată, mobilizare precoce, alimentație precoce, reducerea perioadei de spitalizare și recuperare, beneficiul estetic),

- tehnică mai puțin traumatizantă,
- complicații postoperatorii reduse,
- solicitarea din partea pacienților,
- perfecționarea chirurgilor în noua tehnică,
- progresele tehnologiei medicale,
- cost-eficiența laparoscopiei la nivel instituțional

cu impact economic impunător.

Tratamentului laparoscopic și-a dovedit eficiența, fiind mai ușor de suportat, cu o perioadă de recuperare mai scurtă și o calitate a vieții superioară față de intervențiile clasice; în final, cu costuri totale mai mici. Evident, costul unei intervenții laparoscopice, datorită echipamentului pe care îl impune și instrumentarului specific este mai mare comparativ cu intervenția similară clasică, prin abordare deschisă. Scurtarea perioadei de spitalizare reduce costurile medicale directe, iar reducerea perioadei de recuperare reduce costurile indirecte. Conform datelor literaturii de specialitate, per total, în majoritatea intervențiilor chirurgicale, laparoscopia reduce costurile comparativ cu intervențiile clasice cu 20-30% [11, 21, 22]. În țările dezvoltate, 25-40% din costurile directe asigură remunerarea personalului medical [8, 23].

Scopul cercetării realizate este evaluarea cost-eficienței și promovarea laparoscopiei în diagnosticul și tratamentul abdomenului acut chirurgical.

Material și metode

Reviul literaturii a fost realizat accesând baza de date Scopus (în conformitate cu cadrul metodologic sugerat de Arksey și O'Malley, anul 2005) și motorul de căutare Google-Scholar. Au fost analizate 38 de surse bibliografice: 31 de articole, 4 monografii, 3 ghiduri. Sursele bibliografice au atribuție atât la tematica medicală cât și la cea economică. Intercalarea acestor domenii este inevitabilă în cazul analizei costeficienței în abdomenul acut. Am cercetat datele din literatura de specialitate, pentru a determina gradul de implementare a laparoscopiei în abdomenul acut prin prisma cost-eficienței în sistemul de sănătate publică, atât la nivel internațional cât și național.

Rezultate

Evaluând istoricul dezvoltării ACE în sănătate publică la nivel internațional, am constatat că originea ACE este din cadrul serviciului militar, unde a fost aplicată pentru prima dată cu scopul identificării celei mai raționale căi de utilizare a resurselor financiare pentru realizarea obiectivelor propuse [24], fiind ulterior aplicată în diverse domenii sociale, inclusiv în sistemul de sănătate. În literatura medicală de specialitate precum și în cea economică [24, 25, 26, 27] sunt stipulate numeroase date care țin de tehnica aplicării ACE, principiile ACE, care au fost implementate în diverse domenii ale sistemului de sănătate, inclusiv în sistemul de asigurare medicală [14, 24, 28].

Una dintre primele relatări referitor la implementarea ACE în sistemul de sănătate a fost descrisă în 1958 de Fein R. în lucrarea sa „The economics of mental illness”, publicată la New York [14].

Implementarea ACE în sistemul de sănătate a fost influențată în SUA, în anii 1960-1970, de progresele tehnologice în economie [29], formulându-se eronat semnificația valorii sănătății și fiind catalogată contextual, în care cetățeanul își valorifică gradul de satisfacție a propriei sănătăți. În 1980, economiștii au ajuns la un consens în vederea formulării principiilor de bază care asigură calea corectă de determinare a valorii sănătății și vieții prin conceptul: „decizia socială trebuie să reflecte cât mai mult posibil interesele, prioritățile, intențiile și atitudinea de a risca a celor care vor beneficia de aceste decizii” [29, 30]. Agenția de Protecție a Mediului din SUA a implementat noile principii ACE propuse la mijlocul anilor 1980.

Necesitatea aplicării ACE în sistemul de sănătate se datorează nu numai aspectului economic al gestionării corecte a bugetului disponibil, dar și celui social, care ținea de calitatea sănătății populației SUA. În pofida faptului că SUA cheltuia cel mai mult din lume în domeniul îngrijirii medicale, cetățenii americani trăiau mai puțin decât cei din alte țări economic înalt dezvoltate. În dinamică s-a constatat că speranța de viață a scăzut, din 1980, când bugetul sistemului de sănătate constituia 8,9% din cel național, comparativ cu anul 2013, an în care bugetul destinat sistemului de sănătate a reprezentat 17,4% din cel național. Această situație a impulsionat perfecționarea și dezvoltarea sistemelor de evaluare a cost-eficienței în sănătate. Au fost inițiate și implementate numeroase proceduri de ACE în diverse domenii, atât ale sănătății publice cât și la nivel de servicii în sănătate, care s-au soldat cu elaborarea unui ghid, cu recomandări specifice de realizare a ACE în fiecare situație particulară, cu scopul de a obține cel mai bun beneficiu determinat

în obiectivele propuse de cei interesați și realizate cu cele mai raționale cheltuieli financiare.

În ultimii 40 de ani de dezvoltare tehnologică au avansat impresionant și sistemele de ACE, fiind implementate pe larg și în alte țări înalt dezvoltate, și promovate pentru implementare în țările în curs de dezvoltare [29, 31].

Formarea tandemului dintre Sistemul Sănătății Publice și Chirurgia minim invazivă a avut o cale lungă, dar inevitabilă în timp, fiind sistematizată în tabelul 1 [1, 16, 23, 25, 25, 32].

Tabelul 1

Sistematizarea corelației dintre Sistemul de Sănătate Publică și Evoluția istorică a Chirurgiei Minim Invazive

Perioadă de timp	Evenimente istorice evolutive în implementarea ACE în sistemul de sănătate
Secolul XVII	
1662, Londra	John Graunt descrie unele principii fundamentale de supraveghere a sănătății publice, inclusiv ratele de deces, numărul de decese, modelele de boală, mortalitatea specifică bolii
1680, Londra	Gottfried Wilhelm von Leibniz instituie un comitet de sănătate și aplică analiza numerică în statisticile de mortalitate pentru planificare
Secolul XX	
1901	Chirurgul german Georg Kelling, prima peritoneoscopie la un câine pe care a numit-o „celioscopie”
1910	Internistul suedez H.C. Jacobaeus a publicat rezultatele primei laparoscopii diagnostice la om
1950 și 1960	A fost evidențiată valoarea diagnostică a laparoscopiei urgente
1958	Una dintre primele relatări referitoare la implementarea ACE în sistemul de sănătate, Fein R. în lucrarea sa „The economics of mental illness”, publicată la New York
1960-1970	Implementarea ACE în sistemul de sănătate a fost influențată în SUA de condițiile dezvoltării progresive a economiei
1974	Ministrul Sănătății Marc Lalonde New (Canada), în raportul său „Perspectives on the Health of Canadians”, abordează problema factorilor de risc majori în sănătate: modul de viață și condițiile sociale
1978	La Conferința de la Alma-Ata (1978), au fost abordate Nouăți în Sănătate Publică, factorii esențiali preventivi, curativi și de reabilitare a sănătății și bunăstarea societății [17]
1987	Revoluția Laparoscopică, prima colecistectomie laparoscopică realizată de Ph. Mouret
1980-1985	Aproape toate intervențiile clasice au fost abordate laparoscopic [11, 30]
1993	<i>World Bank. 1993. World Development Report: Investing in Health. New York: Oxford University Press</i> , care a condus la implementarea ACE în SUA în cadrul serviciului economic al Sistemului de Sănătate [31]

1996	<i>U.S. Public Health Service guidelines</i> [19] recomandă includerea costurilor indirecte suportate de către pacient și aparținătorii acestuia în calcularea cheltuielilor incluse în evaluarea cost-eficienței
Secolul XXI	
2003	OMS abordează ACE în sistemul de sănătate și aprobă la Geneva Ghidul de Evaluare a Cost-Eficienței în cadrul Sănătății (<i>WHO Guide to Cost - Effectiveness Analysis. Geneva: WHO 10.1093/med/9780199218707.003.0046</i>) [4, 15, 16]
2003	Pimele relatări despre cost-eficiența intervențiilor laparoscopice în comparație cu cele tradiționale
2013	ACE intervențiilor laparoscopice, cu propunerea Ministerului Sănătății al României a „Programului național de promovare a chirurgiei laparoscopice”, ulterior implementat practic în toată țara [12].

Conform datelor din literatura de specialitate, de rând cu dezvoltarea tehnologică și economică vertiginosă a sistemelor de sănătate în țările economic dezvoltate, începând cu sfârșitul secolului al XX-lea și primele decenii ale secolului al XXI-lea, se constată o creștere a incidenței patologiei abdominale de urgență în practica chirurgicală. Acest fenomen se datorează nu numai modului de viață nesănătos, alimentației neraționale, dar și practicii chirurgicale programate [7]. În Republica Moldova, în 2016 s-a constatat o tendință stabilă de micșorare a incidenței patologiilor chirurgicale acute în comparație cu anii precedenți, fapt care se datorează proceselor de migrație a populației peste hotarele țării [7].

În literatura internațională se menționează că durerea abdominală constituie motivul a 7%-10% din adresările în Departamentul de Urgență [7, 33], dintre acestea o treime au reprezentat durerea nespecifică, iar 30% au fost identificate drept colici renale [34]. Ocluzia intestinală atestă o creștere a frecvenței, care este condiționată de incidența mare a ratei ocluziei intestinale aderențiale, influențată, la rândul ei, de creșterea continuă a activității chirurgicale programate [7, 9]. Hernia strangulată a devenit mai frecventă, paralel cu scăderea continuă a hernioplastiilor programate, care sunt principala metodă de prevenire a strangulării herniare. Colecistita acută și pancreatita acută sunt și ele în creștere continuă, în legătură cu numărul mare de persoane cu litiază biliară, cu stresurile inerente crizei socio-economice și alimentației incorecte [7]. Factorii specifici pentru fiecare patologie, în asociere cu criza economică, sunt cauza principală care explică creșterea incidenței patologiei chirurgicale abdominale de urgență. Doar apendicita acută are o incidență în scădere continuă, reflectând un declin al frecvenței acestei patologii, fapt care se explică prin migrația înaltă a populației tinere. Spitalizarea tardivă, la 24 de ore de

la debutul bolii, înregistrează o incidență crescută, fără tendințe de scădere în Republica Moldova și se datorează adresabilității întârziate a populației după asistență medicală, dificultăților organizatorice și erorilor de diagnostic ale medicilor de familie, medicilor serviciului de asistență medicală prespitalicesc, chirurgilor care asigură asistența chirurgicală urgentă [10]. Adresabilitatea tardivă influențează creșterea mortalității postoperatorii [7]. Mortalitatea pacienților spitalizați cu ulcer gastro-duodenal hemoragic, pancreatită acută este condiționată nu numai de adresabilitatea tardivă, de gravitatea procesului patologic și distructiv, dar și, nu în ultimul rând, de intervenția chirurgicală traumatizantă. Erorile de diagnostic reprezintă factorul principal implicat în diagnosticul tardiv al abdomenului acut, reprezentând 19,16% din numărul total al cazurilor de afecțiuni chirurgicale acute ale organelor abdominale și peritonită secundară/primară. Cauzele principale ale greșelilor de diagnostic în Republica Moldova sunt reprezentate de: formele atipice de patologie acută chirurgicală și evoluție clinică atipică (determinată de vârsta înaintată care constituie 21,18%), factorii iatrogeni – 14,4%, localizarea în zone „non-demonstrative” ale peritoneului – 21,96%, patologia asociată – 14,41% și intoxicația septică – 5,08%; formele atipice de peritonită (peritonita fulminantă sau septică descrisă de Miculicz în 1889, forma astenică de peritonită descrisă de Broc, 1967) [7]. Un rol important în acordarea corectă a asistenței chirurgicale de urgență în abdomenul acut l-a avut etapizarea asistenței chirurgicale în raport cu gradul de dotare tehnologică a spitalelor și competența profesională a medicilor de profil chirurgical al IMSP. Gradul de informativitate, asigurat prin acuratețea efectuării laparoscopiei în abdomenul acut asigură o sensibilitate de 100% în stabilirea corectă a diagnosticului [10].

Într-un studiu din SUA, costul direct pentru apendicectomia laparoscopică comparativ cu cea clasică, este de 7711 \$, față de 7146 \$. Costul final integral ajunge la 11577 \$ pentru apendicectomia laparoscopică comparativ cu 13965 \$ în apendicectomia clasică, datorită reducerii perioadei de recuperare [22].

Un studiu italian comparativ, pe baza DRG, între colecistectomia clasică și colecistectomia laparoscopică, arată o economie de 20%, cu creșterea profitului/caz de la 175 € la 600 € [23].

Un alt studiu din SUA, prin creșterea incidenței operațiilor laparoscopice s-au obținut beneficii importante, trecând la apendicectomia laparoscopică, spitalizarea a scăzut de la 5,5 zile la 2,8 zile, iar la 140 apendicectomii/an, zilele de spitalizare s-au redus cu 392 zile/pacient/an, iar economia per caz a fost

1750 \$, total economii/spital/an 245000 \$. În același studiu, experiența echipei operatorii și performanța liniei video-imagistice au făcut ca durata medie a colecistectomiei laparoscopice să scadă în decurs de 3 ani cu 21 de minute, astfel, costul unui minut în sala de operație fiind de 17 \$, a asigurat o economie de 136850 \$/an pentru o medie de 350 de colecistectomii laparoscopice/an [23]. Oportunitățile tratamentului laparoscopic minim invaziv în abdomenul acut sunt bine cunoscute, totuși, unii specialiștii susțin că unul dintre cele mai mari neajunsuri ale tratamentului minim invaziv este faptul că, aparent, este mai costisitor [31, 36], deși per total este mai eficient și benefic atât pentru pacient cât și pentru prestator.

Chirurgii români s-au aliniat rapid la noile tendințe, asigurând extinderea chirurgiei laparoscopice, astfel încât, în 2006, acest tip de intervenții era practicat în peste 60 de secții de chirurgie din România [23].

În contextul analizei cost-eficienței și cost-beneficiului intervențiilor laparoscopice, în 2013, a fost propus Ministerului Sănătății al României „Programul național de promovare a chirurgiei laparoscopice”, care a fost ulterior implementat, asigurând atât un beneficiu economic pentru instituțiile medicale cât și unul medico-social, asigurând servicii medicale de calitate prestate populației [15, 23, 35].

În Republica Moldova există un sistem chirurgical funcțional multistratificat, care include serviciul consultativ ambulatoriu, secțiile chirurgicale din spitalele raionale, municipale, și departamentele specializate din clinici universitare și republicane, serviciul AviaSan, ceea ce permite menținerea nivelului acceptabil în chirurgia de urgență. Se constată progrese în ceea ce privește rezultatele tratamentului patologiilor chirurgicale acute abdominale, asociate cu optimizarea conduitei diagnostice și curative, implementarea realizărilor tehnologice contemporane, creșterea profesională a chirurgilor și îmbunătățirea generală a sistemului sănătății [7]. Totuși, în mai multe spitale raionale echipamentul laparoscopic-chirurgical lipsește, iar cel existent nu se utilizează, sau se folosește insuficient [7].

La etapa actuală, în Republica Moldova nu s-au efectuat cercetări care țin de analiza cost-eficienței laparoscopiei în abdomenul acut, determinând impactul economic la nivel instituțional, național, nu sunt date care ar confirma aplicarea ACE și ar determina impactul acesteia în evaluarea costurilor și cheltuielilor, în scopul promovării și implementării pe larg în serviciile chirurgicale a metodelor de diagnostic și tratament laparoscopice în abdomenul acut chirurgical.

Evaluarea economică a eficienței tratamentului în abdomenul acut reprezintă un obiectiv impor-

tant al medicinei clinice [4, 17, 36]. Necesitatea evaluării cost-eficienței intervențiilor chirurgicale este determinată de creșterea progresivă a costului serviciilor medicale prestate, precum și de apariția metodelor alternative de tratament a unei patologii, reducerea capacității de achitare a serviciilor medicale de către pacienți. În aceste condiții, este argumentată motivarea, dotarea și utilizarea pe larg a echipamentelor laparoscopice cost-eficiente în diagnosticul și tratamentul abdomenului acut, care ar crește gradul de satisfacție al pacientului și ar contribui la utilizarea eficientă a resurselor financiare limitate ale prestatorului. În contextul chirurgiei de urgență, abdomenul acut rămâne actual atât în aspect diagnostic cât și de tratament minim invaziv sau tradițional.

Discuții

ACE este un instrument de comparare a intervențiilor chirurgicale minim invazive și chirurgicale clasice, atunci când contează doar o singură dimensiune, cea a rezultatelor. Fără evaluarea beneficiilor, ACE poate măsura doar eficacitatea (eficiența tehnică), mai degrabă decât eficiența resurselor. Analiza cost-eficacitate (ACE) este un instrument care poate ajuta la argumentarea și asigurarea utilizării eficiente a resurselor financiare, tehnologice și argumentează investițiile în sectoare în care beneficiile sunt dificil de exprimat financiar. Analiza cost-eficacitate (ACE) este un instrument de selecție a unei soluții alternative pentru atingerea aceluiași obiectiv (cuantificat în unități de măsură fizice) [15, 31, 36].

În sistemul de sănătate publică, beneficiile sunt dificil de exprimat financiar (să li se confere o valoare), astfel, analiza cost-eficacitate (ACE) ajută la asigurarea utilizării eficiente a resurselor de investiții. Raportul cost-eficacitate permite compararea intervențiilor chirurgicale minim-invazive și a celor tradiționale în abdomenul acut și clasificarea lor în funcție de costurile necesare pentru realizarea obiectivelor stabilite [15, 22, 37]. Analiza cost-eficacitate (ACE) oferă cadrul analitic pentru identificarea celei mai efective tactici de utilizare a resurselor limitate [31, 38].

În procesul de evaluare a proiectelor de investiție finanțate din diverse fonduri, instrumental, cel mai utilizat pentru a fundamenta decizia de finanțare este *analiza cost- beneficiu (ACB)* [24]. Acest instrument are rolul de a identifica, măsura și compara costurile și beneficiile exprimate în termeni financiari. Deseori, în sistemul de sănătate este foarte dificil să exprimi în termeni financiari toate beneficiile economice și sociale. În cazul în care decizia de finanțare a fost luată (prin efectul legii, sau prin

obligativitatea conformării cu diferite reglementări), analiza cost-eficacitate (ACE) ar putea fi mai cea mai eficientă și ușor de utilizat. ACE este frecvent utilizată în evaluarea economică a programelor din domeniul sănătății [9, 11, 25], deoarece permite compararea între proiectele cu aceleași obiective sau compararea între opțiuni ale aceluiași proiect, în vederea atingerii obiectivului său [31, 38].

Conform datelor analizate de Copăescu [23], în elaborarea *Programului național de promovare a chirurgiei laparoscopice în 2013*, a fost abordată importanța ACE a intervențiilor minim-invazive în abdomenul acut, comparativ cu cele tradiționale în SUA, Italia, unde au fost confirmate nu numai beneficiile pentru pacient, dar și beneficiile economice la nivel instituțional, cu reflecție asupra salariilor personalului medical și economiilor asigurate instituțiilor vizate, precum și cele pentru stat, asigurând o diminuare a pierderii temporare a capacității de muncă și a cheltuielilor pentru perioada de recuperare postoperatorie. În România, în baza aplicării în medicina clinică a ACE s-a asigurat implementarea acestui *Program național de promovare a chirurgiei laparoscopice*. Sunt necesare, în continuare, studii ale analizei cost-eficienței metodelor laparoscopice în diagnosticul și tratamentul abdomenului acut chirurgical în țările în curs de dezvoltare, luând în considerare aspectele demografice și clinice, nivelul de finanțare a sistemelor de sănătate și oportunitățile oferite de noile tehnologii.

În Republica Moldova, nu există politici și reglementări de aplicare a ACE în sistemul de sănătate, care ar permite o abordare mai corectă, nu numai clinică, dar și economică a intervențiilor laparoscopice minim-invazive în abdomenul acut, comparativ cu cele tradiționale, asigurând o redresare a cheltuielilor în raport cu beneficiile pentru pacient și sistemul de sănătate în același timp.

Concluzii

1. Analiza cost-eficacității laparoscopiei în diagnosticul și tratamentul abdomenului acut chirurgical ne argumentează elaborarea și implementarea unui Program național de promovare a chirurgiei laparoscopice în RM.

2. Implementarea unui Program național de promovare a chirurgiei laparoscopice ar contribui la creșterea motivației profesionale a cadrelor de chirurgi la nivel de spitale raionale.

3. Implementarea metodelor laparoscopice de diagnostic și minim-invazive de tratament al abdomenului acut chirurgical va contribui la creșterea calității serviciilor prestate, micșorarea morbidității și mortalității populației prin patologii chirurgicale acute ale organelor cavității abdominale.

Lista abrevierilor

ACE – analiza cost-eficacitate

ACB – analiza cost-beneficiu

DRG – aplicație software,

*Diagnosis-related group.***Bibliografie**

- Agresta F., De Simone P., Bedin N. The laparoscopic approach in abdominal emergencies: a single-center 10-year experience. In: *JLSLS*. 2004, Vols. 8, pp. 25-30.
- Banta D., Ardine de Wit G.: Public Health. Services and Cost-Effectiveness Analysis. In: *Annu. Rev. Public Health*. 2008; , Vols. 29, pp. 283–297.
- Argentino G., Bueloni Dias F., Leite N. et al. The role of laparoscopy in the propaedeutics of gynecological diagnosis. In: *Acta Cir. Bras*. 2019, Vol. 34(1), doi:http://dx.doi.org/10.1590/s0102-865.
- Chung R.S., Diaz J.J., Chari V. Efficacy of routine laparoscopy for the acute abdomen. In: *Surg. Endosc*. 1998, Vols. 12, pp. 219-222.
- Dragomirescu Corneliu. *Chirurgia laparoscopică – actualități și perspective*. București: Editura tehnică, 1996, 258 p.
- Golash V., Willson P.D. Early laparoscopy as a routine procedure in the management of acute abdominal pain. In: *Surg. Endosc*. 2005. 19, pp. 882-885.
- E. Guțu. Patologia chirurgicală abdominală acută în Republica Moldova pe parcursul anului 2016. În: *Arta medica*. 2017, Vol. 3(64), pp. 3-8.
- Argentino G., Bueloni Dias F., Leite N., et al. The role of laparoscopy in the propaedeutics of gynecological diagnosis. In: *Acta Cir. Bras*. 2019. Vol. 34(1), doi:http://dx.doi.org/10.1590/s0102-865.
- Maloman E., Ghidirim Gh., Cazacov V. Patologie chirurgicală abdominală de urgență în Republica Moldova. În: *Jurnalul de Chirurgie*. Iași, 2007, Vol. 3(1), pp. 36-40.
- E. Maloman. Informație despre asistența chirurgicală a populației din Republica Moldova în anul 2004. În: *Arta Medica*. 2005, Vol. 2(11), pp. 3-6.
- Mehta S., Juneja I., Udani D. Role of diagnostic laparoscopy in management of acute abdomen. In: *The Internet Journal of Surgery*. 2008, Vol. 20(1), http://ispub.com/IJS/20/1/10952.
- J., Branick F. Abdominal emergencies: diagnostic and therapeutic laparoscopy. In: *Surg. Infect*. 2002. Vols. 3 (3), pp. 269 – 282.
- Carr B. M., Lyon J.A., Romeiser J., Talamini M., Shroyer A. L. W. Laparoscopic versus open surgery: a systematic review evaluating Cochrane systematic reviews. In: *Surg. Endosc*. 2019 June, Vol. 33(6), 1693-1709. doi: 10.1007/s00464-018-6532-2.
- R. Fein. *The economics of mental illness*. New York: Basic Books. pp.137-138., 1958.
- Cocolini Federico, Trana Cristian, Sartelli Massimo et al. Laparoscopic management of intra-abdominal infections: Systematic review of the literature. In: *World J. Gastrointestinal Surg*. 2015, Vols. 7(8), pp. 108-112.
- Etter K., Davis B., Roy S. et al. Economic Impact of Laparoscopic Conversion to Open in Left Colon Resections. In: *JLSLS*. 2017, Vol. 21 (3), pii: e2017.00036. doi: 10.4293/JLSLS.2017.00036.
- Hori T., Machimoto T., Kadokawa Y. et al. Laparoscopic appendectomy for acute appendicitis: How to discourage surgeons using inadequate therapy. In: *World J. Gastroenterol*. 2017, Vol. 23(32), pp. 5849-5859.
- Țîbîrnă C., Groza S., Ilcenco V. et al. *Abdomen acut: diagnostic și tratament*. Chișinău, 2006, p. 256.
- Renz B. M., Feliciano D. V. Unnecessary laparotomies for trauma: a prospective study of morbidity 1995. In: *J Trauma*. Vol. 38, pp. 350-356.
- Jamal MH, Karam A., Alsharqawi N. et al. Laparoscopy first approach in acute care surgery. In: *Med. Princ. Pract.* doi: 10.1159/000500107., 2019.
- Sheikh Abu Baker, Aisha Akhtar, Adeel Nasrullah et al. Role of Laparoscopy in the Management of Acute Surgical Abdomen Secondary to Phytobezoars. In: *Cureus*. 2017; Vol. 9(6), e1363.
- Tomoya Takami, Tomoyuki Yamaguchi, Hiroyuki Yoshitake et al. A clinical comparison of laparoscopic versus open appendectomy for the treatment of complicated appendicitis: historical cohort. In: *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. https://doi.org/10.1007/s00068-019-01086-5, 2019.
- Copăescu Cătălin, Nicolau Alexandru-Eugen. *Programul național de promovare a chirurgiei laparoscopice*. București. http://www.arce.ro/programul-național-de-promovare-a-chirurgiei-laparoscopice, 2013.
- Shepard Donald S., Thompson Mark S. First Principles of Cost-Effectiveness Analysis in Health. In: *Public Health Reports*. 1979, Vol. 94(6), pp. 535-543.
- E., Юдин В. *Диагностическая и лечебная видеолaparоскопия при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости, клиническая значимость и экономическая эффективность*. Москва: Диссертация, специальность хирургия. 14.00.27, 166 с, 2004.
- Weinstein M.C., Stason W.B. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. In: *N. Engl. J. Med*. 1977, Vols. 296 (13), pp. 716–721. [PubMed].
- Goldenberg-Vaida Victoria. *Analiza cost-eficacitate*. București. Manual, 44p., 2012.
- http://www.evaluare-structurale.ro/index.php/en/cost-benefit-analysis/forum, 1.
- Russell Louise B., Sinha Anushua. Strengthening Cost-Effectiveness Analysis for Public Health Policy. In: *Am. J. Prev. Med.*, 2016, Vol. 50 (5S1), pp. 6-12.
- Rich M.W., Nease R.F. Cost-effectiveness Analysis in Clinical Practice. In: *Arch. Intern. Med*. 1999, Vol. 159 (15), pp. 1690-1700.
- Ghid metodologic pentru evaluarea intermediară și expost a politicilor publice* 2014. https://cancelaria.gov.md/ro/content/ghid-metodologic-pentru-evaluarea-intermediara-si-ex-post-politicilor-publice-0.
- Tolstrup M. B., Watt S. K., Gogenur I. Morbidity and mortality rates after emergency abdominal surgery: an analysis of 4346 patients scheduled for emergency laparotomy or laparoscopy. In: *Langenbecks Arch. Surg*. 2017, Vol. 402 (4), pp. 615-623. doi: 10.1007/s00423.
- Platon Victor. *Analiza cost-beneficiu și alte metode de evaluare a proiectelor finanțate din FEDR și FC*. București. http://old.fonduri-ue.ro/res/filepicker_users/cd25a597fd-62/Documente_Suport/Studii/0_Studii_Instrumente_Structurale/Pag.3_ACB/8_ACB_Alte_et_eval.pdf, 2012.

34. Sauerland S., Agresta F, Bergamaschi R. et al. Laparoscopy for abdominal emergencies: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery. In: *Surg. Endosc.* 2006, Vol. 20, pp. 14-29, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5513738/>.
35. Cervellin G., Mora R., Ticinesi A. et al. Epidemiology and outcomes of acute abdominal pain in a large urban Emergency Department: retrospective analysis of 5340 cases. In: *Ann. Transl. Med.* 2016, Vol. 4 (19), pp. 362-370.
36. Cocorullo G, Falco N, Tutino R. et al. Open versus laparoscopic approach in the treatment of abdominal emergencies in elderly population. In: *G. Chir.* 2016, Vol. 37(3), pp. 108-112.
37. De Reuver P.R., Van Dijk A.H., Wennmacker S.Z. et al. A randomized controlled trial to compare a restrictive strategy to usual care for the effectiveness of cholecystectomy in patients with symptomatic gallstones (Secure trial protocol). In: *BMC Surg.* 2016, Vols. 16(1), pp. 46, doi.:10.1186/s12893-016-0160-3, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27411788>.
38. Gold M.R., Siegel J.E., Russell L.B. et al. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University, 1996.

Tatiana Malacinschi-Codreanu,

Asistent universitar,

Catedra de urgențe medicale,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

tel.: 069926008,

e-mail: tatiana.codreanu@usmf.md

ENTOMOTERAPIA ÎN PROSTATITA CRONICĂ ABACTERIANĂ

Artur COLȚA¹, Vitalii GHICAVÎI¹

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1\(88\).09](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1(88).09)

Rezumat

În acest studiu este prezentată importanța entomoterapiei în prostatita cronică abacteriană. Administrarea în terapie complexă a pacienților cu diferite forme de PC abacteriană (inflamatoare și neinflamatoare) a preparatului adenoprosin, care manifestă acțiune antioxidantă și antiinflamatoare, în asocieră cu metodele moderne de fizioterapie, crește semnificativ eficiența tratamentului efectuat, ameliorează calitatea vieții pacienților și optimizează termenele de tratament. Potrivit rezultatelor studiului efectuat, dintre toți pacienții investigați cu prostatită cronică abacteriană, cu sau fără simptome de dereglări de micțiune, la 27 (82%) dintre pacienți nu s-au depistat alte afecțiuni (consecințe), responsabile de apariția dereglărilor micționale.

Cuvinte-cheie: Prostatita cronică abacteriana, adenoprosin, scleroza prostatei, NO, oxid nitric

Summary

Entomotherapy in chronic nonbacterial prostatitis

This study presents the importance of entomotherapy in chronic non bacterial prostatitis. Administration of combine therapy with adenoprosine at the patients with various forms of non bacterial CP (inflammatory and non-inflammatory), demonstrate antioxidant and anti-inflammatory action, in combination with modern complementary methods, significantly increases the effectiveness of treatment, improves patients' quality of life and optimizes duration of treatment – treatment can be reduced from 3 months to 30 days. According to the results of the study, of all patients investigated with chronic non bacterial prostatitis, with or without symptoms of urinary disorders, only 27 (82%) of patients did not detect another condition, responsible for the above-mentioned disorders.

Keywords: Chronic nonbacterial prostatitis, adenoprosin, prostate sclerosis, NO, nitric oxide

Резюме

Энтомотерапия при хроническом абактериальном простатите

В данном исследовании продемонстрирована важность энтомотерапии при хроническом абактериальном простатите. Применение в комплексной терапии аденопрозина, обладающего антиоксидантным и противовоспалительным действием, в сочетании с современными физиотерапевтическими методами у пациентов с различными формами абактериального хронического простатита (воспалительного и невос-

палительного) значительно повышает эффективность лечения, улучшает качество жизни пациентов и оптимизирует сроки лечения с возможностью сокращения курса лечения с 3 месяцев до 30 дней. Согласно результатам исследования, из всех обследованных пациентов с хроническим абактериальным простатитом, с или без симптомов нарушения мочеиспускания, у 27 (82%) пациентов не были обнаружены другие патологии (последствия), ответственные за вышеупомянутые нарушения мочеиспускания.

Ключевые слова: Хронический абактериальный простатит, аденопросин, склероз простаты, NO

Introducere

Prostatita cronică (PC) reprezintă procesul inflamator localizat la nivel de țesut prostatic a cărei etiologie rămâne neclară, iar metodele de diagnostic și tratament nu sunt suficient apreciate. Afecțiunea dată continuă să fie considerată una dintre cele mai frecvente patologii urologice la bărbații cu vârsta sub 50 de ani și se plasează pe locul al treilea la bărbații trecuți de această vârstă, după hiperplazia benignă (HBP) și cancerul de prostată. Prevalența prostatitei cronice, conform diferitor date din literatura de specialitate [2, 8, 9, 16, 20], variază între 25-35% și 60-80% din cazuri. Frecvența morbidității ce ține de PC crește odată cu vârsta: după 40 de ani, 35% dintre bărbați suferă de prostatită cronică; după 40 de ani – 45%, după 50 de ani – 55% etc. Afecțarea pacienților de vârsta tânără și medie, declinul funcției reproductive, evoluția persistentă a patologiei, în pofida tratamentului administrat, precum și recidivele frecvente ale PC, dau motive să se considere această patologie nu numai ca o problemă serioasă medicală, dar și socială [2, 8, 16, 19].

În prezent, cea mai răspândită clasificare a prostatei acceptată în majoritatea țărilor este cea propusă de Institutul Național de Sănătate din SUA (USA NIH) [5, 6, 9], care include următoarele tipuri de prostatită: prostatită bacteriană acută; prostatită bacteriană cronică; variante inflamatoare și neinflamatoare de prostatită cronică abacteriană/sindromul cronic dureros pelvin și procesul inflamator asimptomatic în prostate (prostatită confirmată histologic fără manifestări clinice) [5, 9].

În conformitate cu această clasificare se evidențiază două forme de prostatită cronică abacte-

riană/sindromul cronic dureros pelvin (PCNB/SCDP): inflamatoare PCNB/SCDP IIIA și neinflamatoare PCNB/SCDP IIIB [5, 6, 8, 9].

Prostatita abacteriană cronică se referă la bolile care se dezvoltă pe fundalul dereglării proceselor proteolitice din sânge și prostată [20, 22, 24]. Activitatea proteolizei capătă un rol-cheie în inflamație. Acțiunea coordonată a proteazelor și a inhibitorilor acestora este una dintre formele de menținere a homeostazei în organism, o succesiune de reacții complexe cu mai multe componente, fiind catalogate ca un răspuns universal nespecific la inflamație [20, 23].

Scopul cercetării constă în determinarea posibilităților de tratament conservator al prostatitei cronice abacteriene pentru prevenirea sau stoparea dezvoltării acesteia cu consecințe ulterioare grave (scleroză, calculi, chist etc.), precum și pentru diminuarea sau minimizarea apariției complicațiilor intra- și postoperatorii în cazul necesității tratamentului chirurgical endourologic.

Material și metode

În studiul prospectiv au fost incluși 43 de pacienți cu prostatită cronică abacteriană/sindromul cronic dureros pelvin cu sau fără dereglări de micțiune, consultați și tratați în secția de urologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „T. Moșneaga” – baza clinică a Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Vârsta pacienților a fost de la 27 până la 70 de ani (în medie 48,6 ani), cu durata afecțiunii de la 5 până la 14 ani. Criteriile de includere în cercetare au fost: bărbați cu vârsta >27 de ani, prezența obstrucției infravezicale, provocată de prostatită cronică cu modificări sclerotice ale prostatei, prostatită post-inflamatoare, confirmate clinic și paraclinic [9, 15]. Din studiu au fost excluși pacienții cu formațiuni de volum caracteristice hiperplaziei benigne de prostată sau cu suspjecție de cancer prostatic.

Diagnosticul a fost stabilit în baza datelor obținute în urma examenului clinic, anamnezei afecțiunii, examenului digital transrectal al prostatei, probei cu 4 pahare Meares-Stamey. Pentru evaluarea în puncte a simptomelor de prostatită cronică și determinarea impactului acestora asupra calității vieții pacienților, s-au utilizat scalele Institutului Național de Sănătate din SUA (NIH-CPSI) și ale sistemului internațional de evaluare sumară a afecțiunilor de prostată (I-PSS). Concomitent, a fost efectuată și investigația citologică a urinei și frotiului din uretră cu ajutorul reacției polimerazice în lanț, ultrasonografia transrectală a prostatei, analiza sângelui pentru antigenul specific prostatic. Con-

form indicațiilor, s-a efectuat examenul urodynamic (uroflowmetria), citoscopia și microscopia secreției prostatei. Pentru constatarea prezenței prostatitei cronice abacteriene/sindromului cronic dureros pelvin, la toți pacienții preconizați pentru tratamentul conservativ s-a determinat producția de NO de către leucocitele fagocitare din sânge, secreția prostatică și ejaculat (sperma ejaculată) ca un marker biochimic al leziunii inflamatoare a prostatei (prostatitei cronice abacteriene (PCNB/SCDP) [4, 15, 16, 17, 21, 23], conform procedurii descris de B.A. Метельская [17], în modificarea lui V. Gudumac și coaut. [4].

Tuturor pacienților li s-a administrat un tratament medicamentos „standard”, care a inclus utilizarea terapiei cu enzime și vitamine, imunomodulatoare, precum și preparate menite să amelioreze microcirculația. În lotul de bază de 33 de pacienți cu prostatită cronică abacteriană cu sau fără dereglări micționale, pe lângă tratamentul-standard, suplimentar s-a administrat preparatul Adenoprosin 250 mg – un preparat entomologic antiinflamator, antioxidant și antifibrotic (antiproliferativ), sub formă de supozitoare rectale, câte un supozitor pe noapte, pe parcursul a 30 de zile [3]. Lotul de control în acest studiu a constituit 10 pacienți netratați cu adenoprosin. Uroflowmetria a fost, de asemenea, efectuată la toți pacienții, la care s-a apreciat viteza urinară maximă (Qmax), rata medie a vitezei urinei (Qmed) și timpul urinării.

Rezultatele tratamentului pacienților au fost monitorizate la termene cuprinse între o lună și șase luni. Au fost supuși evaluării parametrilor principali micționali, axați pe depistarea simptomatologiei căilor urinare inferioare, precum și indicii calității vieții. Toți parametrii studiați au fost înregistrați în chestionarul pacienților incluși în studiu înainte de începerea tratamentului, evaluării în dinamică după efectuarea terapiei și comparați cu starea pacienților la 1-6 luni după finalizarea curei de tratament cu adenoprosin și cu datele pacienților din lotul de control. Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată computerizat cu ajutorul pachetului de program statistic SPSS-10 IBM Statistics pentru Windows, versiunea 20 Microsoft Excel 2010, prin metodele de analiză descriptivă, variațională, corelațională. Parametrii cantitativi au fost reprezentați prin valoarea medie și valoarea erorii-standard, iar la estimarea diferențelor statistice între mediile a două grupe s-a utilizat criteriul t-Student.

Rezultatele cercetării

La analiza rezultatelor evaluării gradului de producție a NO de către leucocitele fagocitare din sânge, secreția prostatică și ejaculat la pacienții cu PCNB/SCDP, s-a constatat creșterea la 25 de pacienți

(lotul de bază – 1) a producției de NO cu 115% ($p < 0,05$) în sânge, creșterea activității NO-sintazei macrofagale cu 81,2% ($p < 0,05$) în secreția prostatică și cu 75,0% ($p < 0,05$) în ejaculat, comparativ cu indicatorii analogici din lotul de control (tabelul 1).

Tabelul 1

Producția de NO de iNOS în sânge, secreția prostatică și spermoplasma pacienților cu SCDP

Loturile de studiu, n – pacienți	Conținutul de NO		
	sânge ($\mu\text{M/L}$)	secreție prostatică ($\mu\text{M/gr.prot}$)	Ejaculat ($\mu\text{M/gr.prot}$)
de bază – 1 (n=25 pacienți)	57,02 \pm 0,52 **	7,63 \pm 1,31 **	7,49 \pm 0,72 **
de bază – 2 (n=8 pacienți)	16,1 \pm 0,43*	3,8 \pm 0,74	3,7 \pm 0,52
De control (n=10 bărbați sănătoși)	26,40 \pm 0,25	4,21 \pm 0,54	4,28 \pm 1,2

Notă: * – veridicitatea valorilor față de lotul de control ($p < 0,05$); ** – veridicitatea deosebirilor indicatorilor studiatii la pacienții din lotul de bază (n=25) și cel cu n=8 pacienți ($p < 0,05$).

La 8 (24,2%) pacienți cu PCNB/SCDP a avut loc o scădere a producerii oxidului de azot de către iNOS în sânge cu 39,0% ($p < 0,05$), iar în secreția prostatică și în ejaculat, activitatea iNOS nu s-a deosebit de indicatorii de control la pacienții sănătoși (tabelul 1). Astfel, creșterea de 3,5 ori ($p < 0,05$) a producției de NO de către NOS macrofagală în sânge, în secreție și ejaculat la 25 de pacienți din lotul de bază față de cei 8 pacienți, lotul de bază – 2, caracterizează dezvoltarea procesului inflamator în prostată la majoritatea pacienților cu PCNB/SCDP IIIA, iar la acești 8 pacienți – varianta neinflamatoare de prostatită cronică abacteriană – PCNB/SCDP IIIB.

Rezultatele studiului nostru au arătat că sporirea producției de NO de către leucocitele din sânge, secreția prostatică și ejaculat este un marker biochimic al afecțiunii inflamatoare a prostatei în PCNB/SCDP IIIA. S-a confirmat că NO este cea mai importantă dintre formele moleculare active de oxigen, pentru că formarea peroxinitritului cu toxicitate înaltă în reacția conjugată perturbază derularea normală a procesului de activitate vitală a organismului. Formarea peroxinitritului reprezintă o verigă de legătură între NO și sistemul de generare a formelor active de oxigen. Creșterea conținutului de NO conduce, probabil, la acumularea de superoxid și creșterea formării de peroxinitrit în sânge, secreția prostatică și ejaculat în PCNB/SCDP IIIA. Excesul de NO în PCNB/SCDP IIIA, probabil, crește permeabilitatea vasculară și aduce o anumită contribuție la dereglarea gradientului barierei hematoprostative și a celei hematotesticulare [23, 24, 25]. Aceasta are legătură cu faptul că dezvoltarea inflamației este

determinată de generarea de NO, care se sintetizează cu participarea iNOS. În acest sens, NO se dovedește a fi un regulator „adevărat” al inflamației [25, 26].

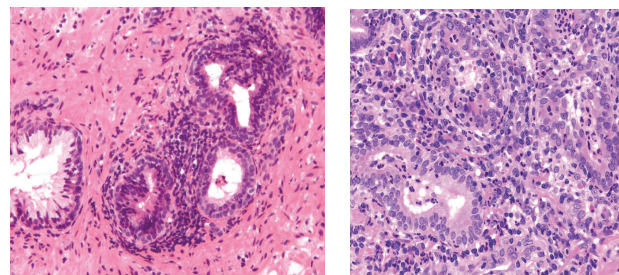
La evaluarea stării clinice a pacienților, intensitatea sindromului dureros la pacienții cu SCDP/PCNB III A (variante inflamatorie de PCNB n=25) la scala NIH-CPSI, a constituit 10,24 \pm 1,18 puncte, dereglările actului micțional – 8,84 \pm 1,25 puncte; iar indexul calității vieții – 11,22 \pm 0,71 puncte. Pentru pacienții cu SCDP III B (variante neinflamatorie de PCNB n=8) acești indicatori au avut valori de: 10,83 \pm 1,2; 9,5 \pm 1,2 și 10,8 \pm 0,89, respectiv.

La scala internațională IPSS, indexul simptomelor urinare pentru SCDP IIIA (25 de pacienți) a constituit 13,36 \pm 3,61, iar pentru IIIB (8 pacienți) – 14,7 \pm 3,0 puncte.

Studierea histologică a țesutului înlăturat după efectuarea rezecției urgente Laser Ho: YAg a relevat semne de inflamație cronică, care s-au exprimat prin (figura 1):

a) infiltrație limfocitară și histocitară difuză, preponderent cu caracter perivascular, cu diferit grad de transformare în celule din seria fibroblastică și fibroză focală.

b) formarea unor aglomerări limfoide de tipul foliculilor, concentrate preponderent în preajma cavităților chistice distruse, cu difuzia secreției în stromă.



a) Infiltrație limfocitară b) Formarea aglomerării limfoide

Figura 1. Țesut prostatic în PC abacteriană

Potrivit rezultatelor cercetării histologice a prostatei, s-a constatat că pacienții au prezentat un tablou de hiperplazie glandular-fibroasă a prostatei și inflamație cronică în prostată cu un grad diferit de exprimare – de la nesemnificativ până la un grad de manifestare maxim.

Acuza principală a pacienților cu prostatită cronică a fost durerea în regiunea perineului, cu iradierea în testicule, mai intens în timpul ejaculării; dereglarea micțiunii, inclusiv nevoia de urinare repetată pe parcursul a două ore; senzația de golire incompletă a vezicii urinare, imperiozitatea în micțiune, slăbirea jetului urinar, prelingerea urinării. Practic toți pacienții au prezentat mai multe acuze concomitente. Prevalența sindroamelor clinice prin-

cipale la pacienții din ambele loturi este prezentată în tabelul 2. Manifestările clinice sunt prezentate în figura 2.

Tabelul 2

Distribuția pacienților în loturi, prevalența sindroamelor clinice principale ale afecțiunii până la inițierea tratamentului (M + m)

Diagnosticul	Lotul, numărul de pacienți	Sindroame clinice, % (numărul de pacienți)		
		Dureros	Disuric	Disfuncție erectilă
Prostatită cronică abacteriană	de bază (33)	93,9±8,4 (31)	75,7±7,5 (25)	78,8±10,7 (26)
	de control (10)	100,0±11,4 (10)	100,0±11,4 (10)	70,0±14,3 (7)

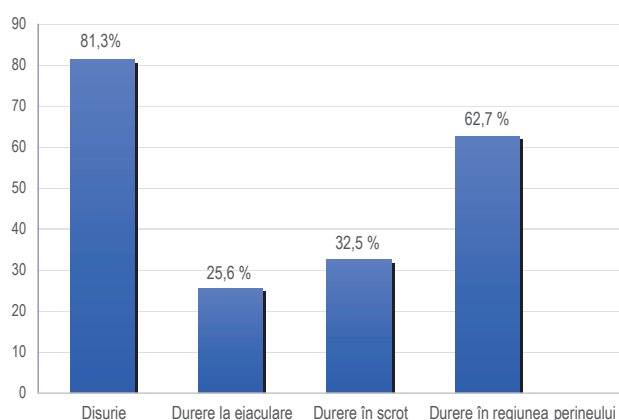


Figura 2. Manifestările clinice la pacienții incluși în studiu (n=43) (%)

Precum rezultă din figura 2, simptomele principale au constat din durere cu diferită localizare și dereglări de micțiune. Durerea, de regulă cu caracter trenant, se localiza în perineu, regiunea inghinală și cea suprapubiană, iradia în testicule, în rect, osul sacral (figura 2). Spectrul fenomenelor disurice este prezentat în figura 3.

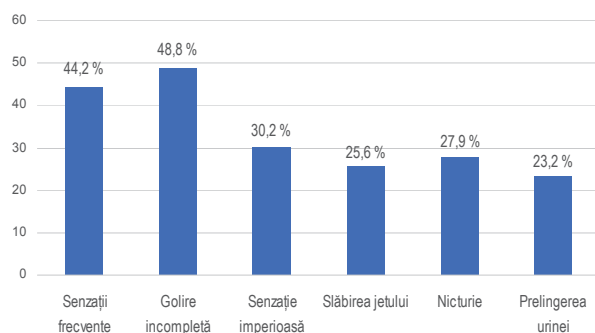


Figura 3. Tipurile de dereglări de micțiune în cohortă (n=43) (%)

În majoritatea cazurilor pacienții au prezentat mai multe acuze (mai mult de o acuză). Precum rezultă evident din figura 3, au prevalat polachiuria și senzația de golire incompletă a vezicii urinare,

aproape fiecare a treia persoană care a prezentat anumite dereglări de micțiune, a avut și micțiune imperioasă.

Sindromul disuric s-a manifestat prin simptome patologice obstructivă sau iritativă (jet urinar slab, creșterea timpului de micțiune, senzații de micțiuni imperioase și frecvente, senzația de golire incompletă a vezicii urinare, nicturie). Manifestările sindromului disuric și-au găsit reflectare atât în scalele de evaluare a frecvenței și gradului de manifestare a sindroamelor clinice principale de PC, cât și în parametrii obiectivi (datele uroflowmetriei).

Disfuncția erectilă s-a caracterizat prin slăbirea, iar într-un șir de cazuri – și lipsa completă de erecție de sine stătătoare, orgasm slab, scăderea frecvenței de erecții matinale, scăderea libidoului, ejaculare precoce. Potrivit datelor investigațiilor efectuate conform indicațiilor, disfuncția erectilă la toți pacienții a fost o complicație a PC și era legată de procese inflamatoare și de stază în prostată, sindromul dureros, starea psihoemoțională a pacienților.

La 1-3 luni de la începutul terapiei, la toți pacienții s-a înregistrat o dinamică pozitivă pronunțată a parametrilor cercetați: diminuarea sau dispariția simptomelor căilor urinare inferioare, ameliorarea actului de micțiune. Practic, la toți pacienții durerea în regiunea organelor genitale s-a micșorat sau a dispărut. Analiza modificărilor indicatorilor clinici de laborator a arătat că în lotul de bază s-a înregistrat o ameliorare veridică a funcției secretoare a prostatei (creșterea numărului de granule de lecitină) (tabelul 3).

La pacienții din lotul de bază s-a înregistrat o creștere bruscă a numărului de leucocite în secreția prostatică spre finalul tratamentului, fapt care constituie un semn incontestabil de ameliorare a drenării alveolelor prostatice. La 1 și 3 luni după finalizarea tratamentului, în lotul de bază numărul de leucocite în secreția prostatică era cu mult mai mic comparativ cu starea inițială și lotul de control.

Aceasta face dovada unui efect antiinflamator mai pronunțat al tratamentului propus. Modificările descrise au corelat sigur cu diminuarea volumului prostatei în procesul de tratament (TRUS-P). Acest fapt confirmă, de asemenea, efectul pronunțat drenator, antiedematos al adenoprosinului. De menționat că o scădere veridică a nivelului de PSA nu s-a atestat nici în lotul de bază, nici în cel de control (nivelul mediu al indicatorului pe tot parcursul perioadelor de supraveghere a depășit 3 ng/ml). Probabil, în cazul de față, nivelul de PSA a fost condiționat nu numai de modificările inflamatoare din prostată, dar posibil și de prezența țesutului adenomatos.

Gradul de reducere a simptomatologiei patologice, determinată prin indicii frecvenței și expresivității sindroamelor, a fost mai pronunțat și mai îndelungat în lotul de bază (tabelele 4 și 5).

Tabelul 3

Dinamica indicatorilor clinici de laborator în perioada de supraveghere la pacienții cu PC abacteriană

Indicatorii	Perioada de tratament; lotul de pacienți							
	Înainte de tratament		Finalizarea tratamentului		La 1 lună după finalizarea tratamentului		La 3 luni după finalizarea tratamentului	
	de bază	de control	de bază	de control	de bază	de control	de bază	de control
TRUS-P (cm3)	28,9± 0,5	28,6± 0,6	27,7± 0,4	27,6± 0,4	27,6± 0,4 *	27,9± 0,3	27,8± 0,6 *	27,9± 0,4*
Leucocite în secretul prostatei în câmpul vizual	1,5± 0,2	1,6± 0,2	2,4± 0,2 *	2,2± 0,2 *	1,1± 0,1 * +	1,3± 0,1 *	0,9± 0,2 * +	1,2± 0,2 *
Granule de lecitină în câmpul vizual	1,7± 0,4	1,9± 0,1	2,4± 0,3 *	2,3± 0,1 *	2,4± 0,3 *	2,2± 0,1 *	2,3± 0,1 *	2,2± 0,2 *
V.medie, (ml/s)	7,1± 0,3	7,4± 0,5	10,6± 0,3***	9,8± 0,5 *	10,4± 0,3 ***	10,9± 0,4 **	10,4± 0,4 ***	9,7± 0,4 *
V.max., (ml/s)	13,2± 0,4	13,7± 0,3	18,6± 0,5****	17,1± 0,4****	18,4± 0,4****	17,2± 0,4****	17,6± 0,5 ***	17,0± 0,4****
PSA (ng/mL)	3,7± 1,9	3,0± 0,7	2,5± 1,4	3,0± 0,8	2,2± 0,4	3,0± 0,6	3,2± 0,6	3,6± 0,4

Notă: Veridicitatea valorilor comparativ cu starea inițială: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; între loturile de persoane investigate la etapa respectivă de supraveghere: + – $p < 0,05$, ++ – $p < 0,01$, +++ – $p < 0,001$.

Pentru interpretarea comodă a modificărilor în compoziția microscopică a secreției prostatice, numărul de granule de lecitină s-a notat după scara de 4 puncte:

0 – un număr extrem de mic (unice în c/v);

1 – un număr mic (nesemnificativ) (zeci în c/v);

2 – un număr semnificativ (până la 100 în c/v);

3 – un număr mare (tot c/v).

Numărul de leucocite în secreția prostatică, de asemenea, a fost evaluat la scara de 4 puncte: 0 (până la 10 în c/v), 1 (10-30 în c/v), 2 (30-50 în c/v); 3 (peste 50 în c/v).

Tabelul 4

Indicele frecvenței sindroamelor patologice în perioada de supraveghere la pacienții cu PC abacteriană

Sindroame	Perioada de tratament; lotul de pacienți							
	Înainte de tratament		Finalizarea tratamentului		La 1 lună după finalizarea tratamentului		La 3 luni după finalizarea tratamentului	
	de bază	de control	de bază	de control	de bază	de control	de bază	de control
Dureros	3,1± 0,2	3,0± 0,2	0,8± 0,2***++	1,6± 0,2 **	1,2± 0,2***++	1,6± 0,3 ***	1,2± 0,2 ***+	1,7± 0,3***
Disuric	3,1± 0,2	2,9± 0,2	1,7± 0,2***+	2,0± 0,1 ***	1,6± 0,1 ***	2,0± 0,3 ***	1,6± 0,1 ***	2,0± 0,1**
Disfuncție erectilă	2,9± 0,2	2,9± 0,1	0,7± 0,2***++	1,4± 0,2 ***	1,1± 0,2 ***+	1,6± 0,2 ***	0,8± 0,2 ***++	1,6± 0,2 ***

Notă: Veridicitatea valorilor comparativ cu starea inițială: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; între loturile examinate (cercetate) la etapele respective ale studiului. + – $p < 0,05$, ++ – $p < 0,01$, +++ – $p < 0,001$.

Tabelul 5

Indicele manifestărilor sindroamelor patologice în perioada de supraveghere la pacienții cu PC abacteriană

Sindroame	Perioada de tratament; lotul de pacienți							
	Înainte de tratament		Finalizarea tratamentului		La 1 lună după finalizarea tratamentului		La 3 luni după finalizarea tratamentului	
	de bază	de control	de bază	de control	de bază	de control	de bază	de control
Dureros	6,4± 0,2	6,1± 0,4	2,3± 0,4 ****	3,7± 0,5 ***	2,4± 0,6 ****	3,9± 0,4 ***	2,6± 0,5 ****	3,7± 0,4 ***
Disuric	6,2± 0,4	5,7± 0,4	2,8± 0,3 ****	3,7± 0,5 ***	2,8± 0,8 ***	3,6± 0,4 ***	2,8± 0,4 ****	3,4± 0,1 **
Disfuncție erectilă	4,4± 0,6	4,4± 0,4	2,1± 0,2 ****	3,0± 0,5 ***	2,2± 0,4 ****	3,0± 0,4 ***	2,6± 0,4 ****	3,1± 0,5 ***

Notă: Veridicitatea valorilor comparativ cu starea inițială: $-p < 0,05$, $** - p < 0,01$, $*** - p < 0,001$; între loturile examinate (cercetate) la etapele respective ale studiului. $+ - p < 0,05$, $++ - p < 0,01$, $+++ - p < 0,001$.

În acest lot de pacienți, gradul de manifestare a sindromului dureros după finalizarea curei de tratament a fost de 1,5-2 ori mai mic decât în cel de control. Acest raport s-a menținut pe tot parcursul perioadei de supraveghere ulterioară. Rezultate analogice s-au înregistrat la evaluarea sindromului

disuric și a disfuncției copulative comparativ cu lotul de control (tabelele 4 și 5).

Dinamica modificărilor simptomelor pacienților (IPSS și QoL) și a parametrilor obiectivi (Q_{max}, volumul de urină reziduală și al prostatei) este prezentată în tabelul 6.

Tabelul 6

Dinamica unor indicatori clinici la pacienții cu PC, care au primit tratament cu adenoprosin (n=33)

Indicatorul (valoarea medie)	Înainte de tratament	După tratament	
		3 luni	6 luni
Numărul de micțiuni nocturne	5,27±2,2	2,06±1,8	1,39±0,34
Volumul de urină reziduală, ml	58,5±37,4	38,2±20,4	21,5±10,8
Viteza volumică maximă a jetului urinar (Q _{max}), ml/s	16,4±1,83	20,51±1,04	23,9±2,1
Punctaj IPSS	18,13±1,11	5,2±1,6	7,1±2,52
Indexul de evaluare a calității vieții (QoL)	3,41±0,71	2,9±0,62	2,72±0,67
Volumul micțional (ml)	180,5±32,3	215±28,4	235±26,4

Punctajul mediu IPSS la toți pacienții incluși în studiu (n=43) până la tratament a constituit 17-18 puncte, după tratamentul corespunzător (3 luni), la pacienții din lotul de bază a fost de 5,2±1,6, iar la cel de control (n=10) – 12,21±0,9.

Dinamica pozitivă a simptomelor căilor urinare inferioare (SCUI) la pacienții cu PC, care au primit tratament complex, s-a manifestat la maximum către a șasea lună de supraveghere. Toți pacienții au remarcat scăderea numărului de micțiuni nocturne conform indicatorilor medii, practic, de 2,5 ori. Deosebirile dintre valorile comparate au o veridicitate statistică înaltă ($p < 0,001$).

Volumul de urină reziduală s-a redus conform valorilor medii cu 37 ml (la $p < 0,01$). Viteza maximă a

jetului urinar (Q_{max}) către luna a șasea de supraveghere a pacienților a constituit 23,9±2,1 ml/s. Deosebirile față de valoarea inițială medie sunt veridice statistic ($p < 0,05$).

Suma de simptome ale afecțiunii (IPSS) la pacienții din lotul de bază s-a redus după șase luni de supraveghere cu 11,0 puncte ($p=0,05$) comparativ cu rezultatele investigației anterioare începerii terapiei. În structura SCUI s-a înregistrat reducerea simptomelor obstructive, precum și o dinamică de diminuare a manifestărilor iritative ale afecțiunii. Pacienții au raportat dispariția senzațiilor imperative de micțiune, scăderea numărului de micțiuni, inclusiv în timpul nopții, în condițiile unei stabilități relative a indicatorilor de diureză diurnă.

Totuși, în pofida rezultatelor favorabile ale tratamentului pacienților din acest lot, e de menționat faptul că la 6 (18%) pacienți cu PC, care au primit tratament cu adenoprosin, după 1-1,5 ani s-au manifestat semne de obstrucție infravezicală (Q_{max} , volumul de urină reziduală, micțiuni nocturne). Datele menționate anterior indică, la toți pacienții, prezența altei patologii, responsabile pentru apariția dereglărilor de micțiune (modificări sclerotice ale prostatei sau calculi prostatici), și impun o tactică de tratament nouă.

La evaluarea rezultatelor tratamentului pacienților cu PC am constatat că, după finalizarea terapiei complexe (peste 2-2,5 luni), volumul prostatei la toți pacienții a avut tendințe de diminuare, în medie, potrivit datelor USG, cu $2,37 \pm 1,1 \text{ cm}^3$ (tabelul 3). Acest fapt se explică, credem, prin jugularea procesului inflamator și reducerea fenomenelor de congestie în prostată sub influența tratamentului, confirmată și prin cercetările histologice [1, 14, 16]. Activitatea antiinflamatoare a produsului adenoprosin se manifestă în prostatita cronică abacteriană model prin restabilirea stării morfologice a epiteliului secretor, reducerea edemului interstițial, a congestiei vasculare și a numărului de asinusuri cu descumare de prostată.

În lotul de comparație (de control) de PC, pe parcursul primei luni după tratament, la 10 pacienți (100%) s-a înregistrat reducerea sindromului dureros. La 6 luni după tratament senzațiile de durere s-au menținut la 2 pacienți (20%). Simptomele căilor urinare inferioare au avut următoarea dinamică: până la tratament, numărul mediu de micțiuni a constituit $7,8 \pm 1,1$ în 24 de ore, cu disconfort și dureri în uretră la finalul actului de micțiune. După 6 luni, la examenul de control s-a constatat reducerea numărului de micțiuni în 24 de ore până la $5,4 \pm 1,4$ și a simptomelor cu caracter iritativ. Deosebiriile dintre valorile medii comparate sunt semnificative, dar nu sunt veridice statistic, probabilitatea de eroare fiind de cel mult 40% ($p > 0,05$).

Viteza volumică maximă a jetului urinar la pacienții din acest lot a crescut către luna a 6-a după tratament până la $22,1 \pm 1,1 \text{ ml/s}$, comparativ cu valoarea medie inițială ($M=17,9 \pm 1,6 \text{ ml/s}$). Disconfortul la micțiune către perioada de timp evaluată s-a menținut la 2 pacienți.

La examenul digital rectal de control nu s-au depistat durere și infiltrație focală în țesuturile paraprostatice și prostată nici la o supraveghere, ceea ce a coincis cu datele USG. Pe fundalul ameliorării stării la pacienții din ambele loturi s-a înregistrat o ameliorare sau normalizare semnificativă a unei serii de indicatori clinici.

Tratamentul cu utilizarea preparatului entomologic a fost propus spre evaluare pacienților înșiși, la scala de 5 puncte. În lotul de pacienți studiat nu s-au obținut aprecieri negative ale administrării adenoprosinului. Practic, toți pacienții au remarcat eficiența înaltă, comoditatea utilizării preparatului, inclusiv în condiții de ambulatoriu.

Analiza rezultatelor obținute ale tratamentului efectuat a demonstrat că în lotul de pacienți de bază cu PCNB/SCDP III s-a înregistrat o ameliorare semnificativă a indicatorilor secreției prostatice, a datelor urofluometriei, nivelului de PSA, precum și a statutului subiectiv (IPSS) comparativ cu lotul de control. De menționat că în lotul pacienților de bază, la scala de simptome IPSS, s-a diminuat preponderent simptomatologia iritativă. Administrarea în terapia complexă a pacienților cu diferite forme de PC abacteriană (inflamatoare și neinflamatoare), a preparatului adenoprosin, care manifestă acțiune antioxidantă și antiinflamatoare, în asociere cu metodele de fizioterapie moderne, crește semnificativ eficiența tratamentului efectuat, ameliorează calitatea vieții pacienților și optimizează termenele de tratament, astfel încât cura de tratament poate fi redusă de la trei luni la 30 de zile.

În felul acesta, potrivit rezultatelor studiului efectuat, dintre toți pacienții cu prostatită cronică abacteriană investigați, cu sau fără simptome de dereglări de micțiune, la 27 (82%) dintre pacienți nu s-a depistat o altă afecțiune responsabilă pentru apariția dereglărilor sus-menționate. În cazul celorlalți 6 (18%) pacienți, după un examen minuțios și precizarea diagnosticului, s-a stabilit o altă patologie (scleroză de prostată sau calculi prostatici), care a și cauzat apariția dereglărilor de micțiune.

Concluzii

Diagnosticul de PCNB/SCDP IIIA – la pacienții luați în studiu – a fost confirmat de creșterea producției de NO de către iNOS în leucocitele din sânge, secreția prostatică și ejaculat – un marker biochimic al afecțiunii inflamatoare a prostatei.

Preparatul adenoprosin contribuie la ameliorarea rapidă și semnificativă a simptomatologiei generale, preponderent a celei iritative (la 81% dintre pacienți) și a indicatorilor urodinamici în primele 3-4 săptămâni. Este eficient în prostatite cronice abacteriene cu sau fără simptome de dereglări de micțiune atât în monoterapie, cât și în tratamentul complex.

Preparatul entomologic adenoprosin, în asociere cu metodele moderne de fizioterapie, crește semnificativ eficiența tratamentului efectuat, ameliorează calitatea vieții pacienților și optimizează termenele de tratament.

Bibliografie

1. Bennet B.D., Cuberson D.E., Petty C.S. et al. Histopathology of prostatitis. In: *J. Urol.* 1990, vol. 143, p. 265A.
2. Dickson G. Prostatitis Diagnosis and treatment. In: *Aust. Fam. Physician.* 2013, Apr 42(4): 216-9.
3. Dumbraveanu I., Ciuhrii C., Tanase A. Anti-inflammatory activity of Adenoprosin in nonbacterial prostatitis. In: *The Moldovan Medical Journal*, December 2017, vol. 60, nr. 4.
4. Gudumac V. ș.a. *Metode de cercetare a metabolismului hepatic.* Elaborare metodică. Sub red. Gudumac V. USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2012.
5. Hochreiter W., Ludwig M., Weidner W. et al. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index. In: *Urology*, 2001;40: 16-17.
6. Krieger J.N., Nyberg L.Jr, Nickel J.C. NIH consensus definition and classification of prostatitis. In: *JAMA* 1999; 282(3): 236-237.
7. Nickel J.C., Alexander R.B., Schaeffer A.J. et al. Leucocytes and bacteria in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls In: *J. Urol.* 2007; 178: 818-822.
8. Schaeffer A.J. Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. In: *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(16): 1690-8.
9. Schaeffer A.J., Landis J.R., Knauss J.S. et al. Demographic and clinical characteristics of men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study. In: *J Urol* 168: 593-598, 2002.
10. Аляев Ю.Г., Шпоть Е.В., Султанова Е.А. Хронический простатит: оптимизация подходов к лечению. В: *Рус. мед. журн.* 2011, 19(32), 2057-2062.
11. Дубровин С.М., Муромцев А.В., Новикова Л.И. α2-макроглобулин: современное состояние вопроса В: *Клин. лаб. диагностика.* 2000, № 6. с. 3-7.
12. Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И. *Простатит. Диагностика и лечение: руководство.* Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 256 с.
13. Коган М.И., Белоусов И.И. и др. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тазовой боли/хроническом простатите. В: *Урология.* 2011; 3: 22-28.
14. Лоран О.Б., Велиев Е.И., Живов А.В. *Хронический простатит – одна болезнь? Урология.* Москва: Бионика Медиа. 2009. с. 70-74.
15. Лоран О.В., Сегал А.С. *Хронический простатит. X Российский съезд урологов: Материалы.* Москва, 2002; с. 209-222.
16. Мазо Е.Б., Школьников Е.М. Синдром хронической тазовой боли (обзор литературы). В: *Consilium medicum.* 2008, № 10. № 4. с. 49-51.
17. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. В: *Клиническая лабораторная диагностика.* № 6, 2005, с. 15-18.
18. Сомова Л.М., Плеханова Н.Г. Оксид азота как медиатор воспаления. В: *Вестник ДВО РАН.* 2006, № 2, с. 77-80.
19. Ткачук В.Н. Диагностика и лечение воспалительных заболеваний предстательной железы. В: *Пленум Всероссийского общества урологов: Тезисы.* Пермь, 1994.
20. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.И. *Хронический простатит.* Ленинград: Медицина, 1989, 184 с.
21. Черногубова Е.А. Маркёры воспаления при различных формах хронического абактериального простатита. В: *Вестник урологии Urology Herald.* 2018; 6(2): 44-53.
22. Черногубова Е.А. Маркеры воспаления в крови и секрете простаты пациентов с синдромом хронической тазовой боли. В: *Известия учебных заведений.* Северо-Кавказский регион, серия Естественные науки, 2011, с. 123-126.
23. Шангичев А.В. Состояния ферментной антиоксидантной системы крови, секрета простаты и эякулята при стандартном лечении хронического абактериального простатита. В: *Вестник РУДН,* серия Медицина, 2009, №3.
24. Шангичев А.В. Оксид азота — Биохимический маркер воспаления хронического абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХАП/СХТБ IIIA) В: *Вестник РУДН,* серия Медицина, 2010, № 4.
25. Шангичев А.В., Коган М.И., Черногубова Е.А. и др. Биохимические маркеры воспаления при хроническом абактериальном простатите/синдроме хронической тазовой боли (ХАП/СХТБ III A). В: *Кубанский научный медицинский вестник.* № 6 (105), 2008.
26. Яровая Г.А. Калликреин-Кининовая система: новые факты и концепции (обзор). В: *Вопросы медицинской химии,* 2001, том 47 №1, с. 20-42.

Artur Colța, doctorand,
Catedra de Urologie și nefrologie chirurgicală,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
tel.: 069322646,
e-mail: arturcolta@gmail.com

VAPOENUCLEAREA TRANSURETRALĂ THULIUM: YAG LASER A PROSTATEI

Alexei PLEȘACOV¹,
Ivan VLADANOV¹, Artur COLȚA¹, Vitalii GHICAVI¹
¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1\(88\).10](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1(88).10)

Rezumat

Chirurgia laser a prostatei reprezintă actualmente o alternativă pentru alte metode de tratament chirurgical, cum ar fi rezecția transuretrală mono sau bipolară și chirurgia clasică deschisă. Implementarea vapoenucleerii transuretrale Thulium: YAG laser a prostatei deschide oportunități noi în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată. Astfel, utilizarea ThuVEP cu morcelarea ulterioară a nodulilor adenomatoși vapoenucleați poate schimba absolut abordarea tratamentului chirurgical al hiperplaziei benigne de prostată. În cadrul Clinicii de urologie USMF „Nicolae Testemițanu” tratamentul chirurgical miniminvasiv prin vapoenucleere transuretrală Thulium: YAG laser a prostatei au fost supuși 23 de pacienți cu diagnostic de hiperplazie benignă de prostată. Procedeu chirurgical a fost bine tolerat de către pacienți. Pacienții, vârsta medie a cărora a constituit $62,4 \pm 3$ ani au fost evaluați post-operatoriu la 3, 6 și 12 luni. A fost determinată o ameliorare progresivă a scorului IPSS, QoL. IPSS s-a redus cu 15 puncte, iar QoL cu 2 puncte. Nu a fost raportată o scădere semnificativă a punctajului scorului IIFE-5. Creșterea maximă a Qmax și Qmean la 12 luni a constituit 150% și 139,4%, corespunzător. Creșterea volumului micțional a constituit în mediu 59 ml sau 47,9%. Reducerea medie a volumului de prostată a constituit -41 ± 5 cm³ (-4,1%), iar volumul urinei reziduale a scăzut în mediu cu 66 ± 18 ml (-77%). Luând în considerare eficiența excelentă și traumatismul minim al ThuVEP, ar fi posibil să recomandăm această metodă în calitate de tratament chirurgical de elecție al hiperplaziei benigne de prostată.

Cuvinte-cheie: prostată, laser

Summary

Transurethral Thulium: YAG laser vapoenucleation of the prostate

Laser prostate surgery is currently considered as being an alternative to other surgical approaches like mono or bipolar transurethral resection and classical open surgery. The implementation of transurethral Thulium: YAG laser vapoenucleation of the prostate opens up new avenues in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Therefore, the use of ThuVEP and the subsequent fragmentation of vapoenucleated adenomatous nodules may completely change the surgical approach in the treatment of benign prostatic hyperplasia. The study included 23 patients with benign prostatic hyperplasia, who underwent minim invasive surgical treatment via transurethral Thulium: YAG laser vapoenucleation within the Urology Clinic of „Nicolae Testemițanu” SUMPh. The patients tolerated the surgical procedure well. Patients, with mean age of 62.4 ± 3 years, were assessed at 3, 6, and 12 months after the surgery. A constant improvement of the IPSS and QoL scores

was determined. A 15-point IPSS and 2-point QoL decrease was registered. No significant decrease in IIFE-5 score was reported. The highest Qmax and Qmean increase was registered at 12 months: 150% and 139.4% respectively. The mean urine output increased to 59ml or 47.9%. The mean prostate volume decreased to 41 ± 5 cm³ (-4.1%), whereas the volume of residual urine showed a decrease of about 66 ± 18 ml (-77%). Given the excellent efficacy of minimally invasive ThuVEP, it might be recommended as a surgical method of choice in the treatment of benign prostatic hyperplasia.

Keywords: prostate, laser

Резюме

Трансуретральная тулиевая вapoэнуклеация простаты

Лазерная хирургия простаты в настоящее время является альтернативой другим методам хирургического лечения, таким как моно- или биполярной трансуретральной резекции и классической открытой операции. Внедрение Thulium: YAG-лазера для трансуретральной вapoэнуклеации простаты открывает новые возможности в лечении доброкачественной гиперплазии простаты. Таким образом, применение ThuVEP с последующей фрагментацией вapoэнуклеированных аденоматозных узлов может полностью изменить подход к хирургическому лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В клинике урологии ГУМФ «Николае Тестемицану» с помощью трансуретральной вapoэнуклеации простаты с помощью Thulium: YAG лазера было проведено малоинвазивное хирургическое лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы у 23 пациентов. Пациенты хорошо перенесли хирургическое вмешательство. Пациенты, средний возраст которых составил $62,4 \pm 3$ года, были обследованы после операции через 3, 6 и 12 месяцев. Было определено прогрессирующее улучшение показателя качества жизни по шкале IPSS и QoL. IPSS снизился на 15 пунктов, а QoL на 2 пункта. Не было замечено значительного снижения оценки IIFE-5. Максимальное увеличение Qmax и Qmean через 12 месяцев составило 150% и 139,4% соответственно. Увеличение объема мочеиспускания составило в среднем 59 мл или 47,9%. Среднее уменьшение объема простаты составило -41 ± 5 см³ (-4,1%), а объем остаточной мочи уменьшился в среднем на 66 ± 18 мл (-77%). Учитывая превосходную эффективность и минимальную травматичность ThuVEP, можно было бы рекомендовать его в качестве метода выбора хирургического лечения доброкачественной гиперплазии простаты.

Ключевые слова: простата, лазер

Introducere

Chirurgia laser a prostatei constituie actualmente o alternativă pentru alte metode de tratament chirurgical: rezecție transuretrală mono sau bipolară și chirurgie deschisă clasică [1]. Datorită progresului tehnico-științific, sistemele laser au progresat semnificativ și au fost considerabil diversificate prin apariția mai multor sisteme: Holmium: YAG laser, Greenlight laser, diod laser și Thulium: YAG laser [2]. Datorită particularităților tehnologice, laserele posedă patru tipuri de acțiune asupra țesuturilor moi (tăiere, vaporizare, coagulare și enucleere). Afectarea țesuturilor în cazul chirurgiei laser este semnificativ redusă comparativ cu electrochirurgia și depinde de tipul laserului utilizat.

Thulium: YAG laser este cel mai recent laser introdus în practica chirurgicală urologică, fiind utilizat pentru prima dată în 2005 [3]. Thulium: YAG este un laser cu undă continuă creat în baza unui cristal solid. Actualmente Thulium: YAG laser este pe larg utilizat în chirurgia endourologică pentru o varietate largă de țesuturi moi ale tractului urinar superior și inferior. Laserul Thulium: YAG posedă lungimea de undă de 2013 nm care este foarte bine absorbită de apă. Unda laser pătrunde în țesuturi la o adâncime de doar 0,2 mm, ce permite o tăiere precisă cu vaporizarea foarte superficială a țesutului rezecat. La efectuarea hemostazei necroza tisulară se produce la adâncime de până la 3 mm [4]. Această particularitate face chirurgia Thulium: YAG laser diferită de un șir de tehnologii laser, ca ablația laser a prostatei, coagularea interstițială cu laser sau GreenLaser vaporizarea, în cadrul cărora are loc necrotizarea profundă a țesutului prostatic cu eliminarea sau reabsorbția treptată ce poate dura până la câteva săptămâni [5].

În ultimul timp au apărut mai multe cercetări privind varietatea metodelor chirurgicale cu utilizarea Thulium: YAG laser. Inițial, acesta a fost utilizat doar cu scopul de rezecție a hiperplaziei benigne de prostată. Odată cu creșterea valorii de energie maximă a acestui laser, a devenit posibilă utilizarea lui cu scop de enucleere, și cel mai recent pentru vapoenucleerea hiperplaziei benigne de prostată.

Implementarea vapoenucleerii transuretrale Thulium: YAG laser a prostatei (ThuVEP) deschide oportunități noi în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată. Astfel utilizarea ThuVEP cu morcelarea ulterioară a nodulilor adenomatoși vapoenucleați poate schimba absolut abordarea tratamentului chirurgical a hiperplaziei benigne de prostată.

Luând în considerare faptul că alegerea metodei de tratament chirurgical este bazată în primul rând pe volumul total al prostatei, ThuVEP, neavând limită de volum, ar putea exclude în totalitate necesitatea

utilizării chirurgiei clasice deschise. Proprietățile excelente de coagulare a Thulium: YAG laser asigură o siguranță superioară metodelor chirurgicale clasice, iar utilizarea soluției izotonice NaCl 0,9% pentru irigare exclude cea mai severă complicație endourologică – Sindromul TUR.

În pofida răspândirii treptate a sistemelor laser, actualmente rezecția transuretrală de prostată și adenomectomia deschisă (în cazul prostatelor masive) încă sunt considerate metode de bază în tratamentul chirurgical al hiperplaziei benigne de prostată [6].

Scopul cercetării constă în evaluarea eficacității vapoenucleerii transuretrale Thulium: YAG laser a prostatei pentru stabilirea rezultatelor postoperatorii funcționale și durabilității metodei.

Material și metode

În cadrul Clinicii de urologie USMF „Nicolae Testemițanu” tratamentul chirurgical prin vapoenucleere transuretrală Thulium: YAG laser a prostatei au fost supuși 23 de pacienți, pe motiv de hiperplazie benignă de prostată.

Toți pacienții au prezentat acuze pe simptome semnificative ale tractului urinar inferior cauzate de hiperplazie benignă de prostată. În perioada preoperatorie pacienții au efectuat investigații de ordin general și investigațiile specifice afecțiunilor tractului urinar inferior (Chestionar IPSS și QoL, TRUS-P cu aprecierea urinei reziduale, Uroflowmetrie și PSA). Din studiu au fost excluși pacienții cu alte patologii cu simptomele LUTS (stricturi uretrale, scleroza de col a vezicii urinare, infecțiile tractului urinar inferior), inclusiv cei cu PSA >4 ng/ml, fiind examinați ulterior. Criteriile de includere în acest studiu au fost: Scorul IPSS >20; Debitul urinar maxim (Qmax) <12 ml/s; urina reziduală > 50ml; PSA >4 ng/ml; hiperplazie benignă de prostată, histologic confirmată. În cadrul studiului au existat restricții privind comorbiditățile ale pacienților, fiind incluși toți pacienții cu risc anestezic ASA 3. Nu a existat nici o limită de vârstă.

ThuVEP a fost efectuat în sistem laser combinat RevoLix Duo (LISA Laser, Germania) ce poate genera energia Thulium: YAG laser de 120 watt și Holmium: YAG laser de 20 watt. Intraoperatoriu au fost utilizate un rezectoscop 26Fr cu flux continuu, teaca interioară rotativă (Karl Storz, Tuttlingen, Germania) și o fibră cilindrică de 550 nm (RigiFib). Pentru evacuarea țesutului enucleat a fost utilizat morcelatorul Karl Storz DRILLCUT-X II URO. În calitate de soluție de irigare a fost utilizată soluția salină izotonică (Sol. NaCl 0,9%).

Tehnica de enucleere a fost similară cu metoda descrisă anterior de Gilling (1996). Fibră laser a fost adusă în contact direct cu țesutul prostatic. Toate ThuVEP a fost efectuat sub control video. Inițial, prin

intermediul inciziilor bilaterale ale colului vezicii urinare la ora 5 și 7 a fost delimitat lobul prostatic mediu. Ulterior lobul median a fost detașat de capsula chirurgicală în mod retrograd prin aplicarea energiei laser pe traiectul planului de enucleere. Euclearea lobilor laterali drept și stâng s-a realizat prin incizii semicirculare ale țesutului apical, anterior de sfincter urinar extern. Separarea lobilor a fost posibilă prin incizia țesutului prostatic la ora 12. Lobii laterali au fost din nou disecați de capsula prostatică în direcție retrogradă. Punctele de sângerare au fost coagulate cu fasciculul laser, aplicat direct la sursa de hemoragie. Lobii enucleați au fost evacuați din vezica urinară prin intermediul morcelării și aspirării. Materialul obținut în toate cazurile a fost supus examinării histologice.

La sfârșitul intervenției chirurgicale, a fost creată o cavitate prostatică corespunzătoare volumului enucleat, iar capsula chirurgicală era lipsită de țesut restant (figura 1).

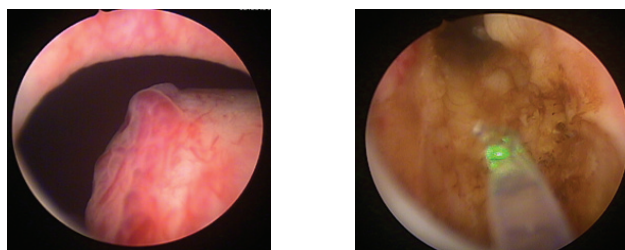


Figura 1. ThuVEP – imagini intraoperatorii (A - Preoperator; B - Loja prostatică la finele intervenției chirurgicale)

A fost plasat un cateter Foley biluminal 20 Fr, cu 20-30 ml de lichid în balon. Vezica a fost irigată timp de câteva ore postoperatoriu cu soluție salină izotonică. ThuVEP a fost întotdeauna efectuat sub anestezie rahidiană. Toți pacienții au urmat tratamentul anticoagulant și antibacterian, conform uroculturii, în perioada postoperatorie.

Rezultatele cercetării

Procedeul chirurgical a fost bine tolerat de către pacienți. Vârsta medie a pacienților a fost $62,4 \pm 3$ ani, volumul mediu al prostatei – $62,3 \pm 7 \text{ cm}^3$, iar volumul urinei reziduale preoperatorii – $79,1 \pm 5 \text{ ml}$. Durata intervențiilor a constituit în mediu $54,1 \pm 4$ minute. Durata menținerii sondelor Foley a fost 2 ± 1 zile. Pacienții au fost externați la 24 de ore după extragerea sondei Foley.

Pacienții au fost evaluați postoperatoriu la 3, 6 și 12 luni. A fost determinată o ameliorare progresivă a scorului IPSS, QoL. În mediu, IPSS s-a redus cu 15 puncte, iar QoL cu 2 puncte.

În același timp, nu a fost raportată o scădere a punctajului scorului IIFE-5, care s-a restabilit spontan la 6 luni postoperatoriu (tabelul 1).

Tabelul 1

Rezultatele postoperatorii (23 de pacienți)

	Scorul IPSS	Scorul QoL	Scorul IIFE-5
Preoperatoriu	21 ± 2	5 ± 1	12 ± 1
Postoperatoriu, 3 luni	8 ± 2	4 ± 1	8 ± 1
Postoperatoriu, 6 luni	6 ± 1	4 ± 1	12 ± 2
Postoperatoriu, 12 luni	6 ± 2	3 ± 1	12 ± 2

Studiile urodinamice (Q_{\max} și Q_{mean}) efectuate la 3, 6, 12 luni au arătat creșterea substanțială a acestora, în special în primele 6 luni. Astfel, creșterea maximă a Q_{\max} și Q_{mean} la 12 luni a constituit 150% și 139,4%, corespunzător. La fel, a crescut semnificativ volumul micțional de urină. Creșterea la 12 luni a constituit în mediu 59 ml sau 47,9% (tabelul 2).

Tabelul 2

Evoluția indicilor urodinamici (23 de pacienți)

	Q_{mean} , ml/s	Q_{max} , ml/s	Volumul micțional, ml
Preoperatoriu	$7,1 \pm 1,3$	$8, \pm 1$	123 ± 3
Postoperatoriu, 3 luni	$14,1 \pm 2$	16 ± 2	170 ± 5
Postoperatoriu, 6 luni	$15,2 \pm 1,4$	17 ± 3	176 ± 4
Postoperatoriu, 12 luni	$17 \pm 2,1$	20 ± 1	182 ± 5

A fost determinată micșorarea semnificativă a volumului prostatei și a cantității urinei reziduale la 12 luni. Astfel, reducerea medie a volumului de prostată a constituit – $41 \pm 5 \text{ cm}^3$ (-64,1%), iar volumul urinei reziduale a scăzut în mediu cu $66 \pm 18 \text{ ml}$ (-77%) (tabelul 3).

Tabelul 3

Rezultatele evaluării TRUS-P (23 de pacienți)

	Preoperatoriu	Postoperatoriu, 12 luni
Volumul prostatei, cm^3	65 ± 7	24 ± 2 (- 64,1%)
Volumul urinei reziduale, ml	84 ± 21	18 ± 3 (- 77,7%)

Postoperatoriu nici un pacient nu a necesitat hemotransfuzii. În perioada supravegherii, la 6 luni, la un pacient s-a dezvoltat strictura uretrei, care a fost tratată prin intermediul uretrotomiei interne optice cu lamă rece.

Discuții

Thulium laser reprezintă una dintre cele mai inovative surse de energie utilizate în chirurgia contemporană. Datorită proprietăților sale fizice și aplicării directe la țesuturi, se obține o capacitate de incizie precisă, rapidă, cu o hemostază eficientă. Astfel, la acțiunea directă a fasciculului laser asupra țesutului prostatic se atestă afectarea acestuia la o adâncime de doar 0,2 mm [7]. Afectarea superficială asigură viabilitatea structurilor subiacente cu păstrarea bună a componentelor morfo-funcționale

ale țesutului. Odată implementată, tehnica ThuVEP se dovedește a fi una foarte utilă în tratamentul HBP de toate dimensiunile. Astfel, de tratament endourolologic pot beneficia și pacienții cu HBP voluminoasă (≥ 80 ml), fapt imposibil în trecut. Aceste date sunt menționate într-un șir de publicații recent apărute. Datele prezentate de către Chang au demonstrat ratele totale de complicații de 20,7% vs 30% (ThuVEP vs TURP), ceea ce dovedește siguranța acestei metode [8]. Concomitent cu siguranța operatorie, este asigurată și eficiența procedeeului chirurgical. Au fost înregistrate ameliorarea indicilor urodinamici, a scorurilor IPSS cu 15 puncte și QoL cu 2 puncte. Creșterea maximă a Qmax și Qmean la 12 luni a constituit 150% și 139,4%. Rezultatele sunt susținute și de datele literaturii de specialitate [2, 9].

Concluzii

Intervențiile efectuate au fost bine suportate de către toți pacienții. Evaluarea pacienților în perioada postoperatorie a dovedit o ameliorare progresivă semnificativă a stării generale a pacienților conform scorurilor IPSS, QoL și restabilirea punctajului IIEF- 5 la scurt timp postoperatoriu. La fel, a fost stabilită o evoluție pozitivă a indicilor urodinamici Q_{mean} , Q_{max} și a volumului micțional. Controlul ultrasonografic a demonstrat reducerea esențială a volumului total al prostatei și urinei reziduale. În același timp, perioada postoperatorie de cateterizare a fost foarte scurtă, ceea ce a permis revenirea rapidă a pacienților la viața cotidiană. Luând în considerare lipsa țesutului adenomatous restant și rezultatele obținute, fapt ce denotă o eficiență excelentă a ThuVEP, ar fi posibilă plasarea vapoenucleerea transuretrală Thulium: YAG laser superior altor metode endourolologice de tratament chirurgical. În același timp, posibilitățile tehnice ale morcelării de a evacua orice volum tisular enucleate, ar putea permite înlocuirea metodelor chirurgicale clasice de tratament al hiperplaziei benigne de prostate cu ThuVEP.

Bibliografie

1. Pham H., Sharma P. Emerging, newly-approved treatments for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hypertrophy. In: *Can. J. Urol.* 2018; 25(2): 9228–9237.
2. Gravas S., Bachmann A., Reich O. et al. Critical review of lasers in benign prostatic hyperplasia (BPH). In: *BJU Int.* 2011; 107(7):1030–1043. doi:10.1111/j.1464-410-X.2010.09954.x
3. Xia S.J., Zhang Y.N., Lu J. et al. In: *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2005; 85(45): 3225–3228.
4. Castellani D., Pirola G.M., Pacchetti A. et al. State of the Art of Thulium Laser Enucleation and Vapoenucleation of the Prostate. In: *A Systematic Review. Urology.* 2020; 136:19–34. doi:10.1016/j.urology.2019.10.022.
5. Nair S.M., Pimentel M.A., Gilling P.J. A Review of Laser Treatment for Symptomatic BPH (Benign Prostatic Hyperplasia). In: *Curr. Urol. Rep.* 2016; 17(6): 45. doi:10.1007/s11934-016-0603-5.
6. Foster H.E., Dahm, Kohler T.S. et al. Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline Amendment 2019. In: *J. Urol.* 2019; 202(3): 592–598. doi:10.1097/JU.0000000000000319.
7. Jones P., Rai B.P., Somani B.K. A review of thulium laser vapo-enucleation of the prostate: A novel laser-based strategy for benign prostate enlargement. In: *Arab. J. Urol.* 2015; 13(3): 209–211.
8. Chang C.H., Lin T.P., Chang Y.H. Vapoenucleation of the prostate using a high-power thulium laser: a one-year follow-up study. In: *BMC Urol.* 2015; 15:40. Published 2015 May 9.
9. Chung A.S.J., Woo H.H. Update on minimally invasive surgery and benign prostatic hyperplasia. In: *Asian J. Urol.* 2018; 5(1): 22–27.

Alexei Pleșacov, doctorand,
Catedra Urologie și nefrologie chirurgicală,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
tel.: 068601833,
e-mail: alex_pleshacov@mail.ru

CONSUMUL DE PEȘTE ÎN RÂNDUL POPULAȚIEI REPUBLICII MOLDOVA

Gheorghii ȚURCANU¹,Eleonora DUPOUY², Ion BAHNAREL¹¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu²Organizația pentru Agricultură și Alimentație
a Națiunilor Unite (FAO)[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1\(88\).11](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.1(88).11)

Rezumat

Actualmente se cunoaște foarte puțin despre consumul diferitor specii de pești la nivel național. Elucidarea acestui subiect ar fi utilă pentru evaluarea riscului expunerii populației la metil mercur, bifenili policlorurați, dioxine sau aprecierea beneficiilor nutriționale ca aportul de proteine, aminoacizi, grăsimi, vitamine, săruri minerale, fosfor, iod. Acesta este un studiu descriptiv, cu aplicarea metodei indirecte de colectare a datelor. Identificarea speciilor de pești și cuantificarea consumului la nivel național s-a efectuat cu softul FishStatJ v4.00.9. Datele per specie (serii anuale) pentru perioada 2005-2017, tone pe an, s-au transformat în grame pe zi per capita. S-a exclus componenta necomestibilă prin aplicarea factorilor de conversie. În perioada analizată s-au consumat 26 de specii de pește. Aplicarea factorilor de conversie a micșorat consumul în mediu cu 34.7% față de cantitatea brută. În perioada 2005-2017 s-a înregistrat o tendință de creștere a consumului de pește de la 17.8 g/zi (2005) la 23.6 g/zi (2017). În mediu per capita s-au consumat 19.68 g/zi, inclusiv – 97.3% din consumul mediu constituie: hering/sardine – 6.46 g/zi (32.8%), crap – 4.14 g/zi (21.0%), specii nespecificate – 3.09 g/zi (15.7%), macrou – 1.61 g/zi (8.17%), merluciu – 1.10 g/zi (5.6%), putasu – 0.953 g/zi (4.84%), somon – 0.824 g/zi (4.19%), batog – 0.745 g/zi (3.78%), polac – 0.22 g/zi (1.14%), ton – 0.09 g/zi (0.47%). Consumul de pește pentru perioada 2005-2017 are o tendință de creștere continuă. Populația Republicii Moldova consumă 26 de specii diferite de pește, cele mai solicitate fiind heringul/sardinele și crapul, cu o pondere de 32.8% și 21.0%, respectiv. Totuși, 15.7% rămân incerte din cauza neidentificării speciilor.

Cuvinte-cheie: specii de pește, consum

Summary

Fish consumption among the population of the Republic of Moldova

Very little is currently known about the consumption of different fish species at the national level. Elucidation of this subject would be useful for assessing the risk of exposure of the population to methyl mercury, polychlorinated biphenyls, dioxins and assessing nutritional benefits such as protein, amino acids, fats, vitamins, minerals, phosphorus, iodine intake. This is a descriptive study, with the application of the indirect method of data collection. The identification of fish species and the quantification of consumption at national level was performed using FishStatJ v4.00.9 software. Data per species (annual series) for the period 2005-2017, tons per year, were converted into grams per day per capita. The inedible component was excluded by applying conversion factors. During the analyzed period, 26 species of fish were consumed. The application of conversion factors decreased the average consumption by 34.7% in relation to gross amount. In the period 2005-2017 there was a trend of increasing fish

consumption from 17.8 g/day (2005) to 23.6 g/day (2017). On average per capita was consumed 19.68 g/day, 97.3% out of the average consumption are: herring/sardines – 6.46 g/day (32.8%), carp – 4.14 g/day (21.0%), unspecified species – 3.09 g/day (15.7%), mackerel – 1.61 g/day (8.17%), hake – 1.10 g/day (5.6%), putasu – 0.953 g/day (4.84%), salmon – 0.824 g/day (4.19%), cod – 0.745 g/day (3.78%), polack – 0.22 g/day (1.14%), tuna – 0.09 g/day (0.47%). Fish consumption for the period 2005-2017 has a continuous growth trend. The population of the Republic of Moldova consumes 26 different fish species, the most consumed are herring/sardines and carp with a share of 32.8% and 21.0% respectively. However, 15.7% remains uncertain due to non-identification of species.

Keywords: fish species, consumption

Резюме

Потребление рыбы среди населения Республики Молдова

В настоящее время очень мало известно о потреблении различных видов рыб на национальном уровне. Выяснение этой темы было бы полезно для оценки риска воздействия на население метилртути, полихлорированных дифенилов, диоксинов или оценки потребления белков, аминокислоты, жиров, минералы, фосфор, йод. Это описательное исследование с применением косвенного метода сбора данных. Идентификация видов рыб и количественная оценка потребления на национальном уровне проводились с помощью программы FishStatJ v4.00.9. Данные по видам (годовой ряд) за период 2005-2017 гг., тонны в год, были пересчитаны в граммы в день на душу населения. Несъедобный компонент был исключен путем применения коэффициентов пересчета. За анализируемый период были использованы для питания 26 видов рыб. Применение коэффициентов пересчета уменьшило среднее потребление на 34.7% по сравнению с валовой суммой. В период 2005-2017 гг. Наблюдалась тенденция к увеличению потребления рыбы с 17.8 г/день (2005 г.) до 23.6 г/день (2017 г.). В среднем на душу населения было потреблено 19.68 г/день, в том числе – 97.3% от среднего потребления составляют: сельдь/сардины – 6.46 г/день (32.8%), карп – 4.14 г/день (21.0%), неуточненные виды – 3.09 г/день (15.7%), скумбрия – 1.61 г/день (8.17%), хек – 1.10 г/день (5.6%), putasu – 0.953 г/день (4.84%), лосось – 0.824 г/день (4.19%), треска – 0.745 г/день (3.78%), польский – 0.22 г/день (1.14%), тунец – 0.09 г/день (0.47%). Потребление рыбы за период 2005-2017 гг. имеет постоянную тенденцию роста. Население Республики Молдова потребляет 26 различных видов рыб, наиболее потребляемыми из которых являются сельдь/сардины и карп с долей 32,8% и 21,0% соответственно. Тем не менее, 15,7% остаются неопределенными из-за неидентификации видов.

Ключевые слова: виды рыб, потребление

Introducere

Există mai multe aspecte importante ale cunoașterii consumului de produse marine – pește, crustacee și moluște (PCM). Datele cu privire la consumul de PCM pentru populația generală pot fi utilizate pentru aprecierea nivelului de expunere la o serie de contaminanți chimici precum metil mercur, bifenili policlorurați, dioxine [8]. Pe de altă parte, acestea pot fi utilizate pentru aprecierea aportului de substanțe nutritive: proteine, aminoacizi, acizi grași polinesaturați esențiali (omega-3), elemente minerale (fosfor, iod), vitamine din grupul B, vitamine liposolubile A și D [4]. Peștele este bogat în acizi grași polinesaturați cu catenă lungă – ca acidul eicosa-pentaenoic și acidul docosahexaenoic (acizi grași omega-3) [3, 8, 4]. Recent, s-a recunoscut importanța nutritivă a peștelui datorită conținutului sporit de omega-3 ce influențează benefic dezvoltarea creierului la organisme în creștere și buna funcționare a organismelor adulte. Importanța și rolul benefic al acizilor grași omega-3 în dezvoltare neurocognitivă a copiilor urmare a consumului de pește este bine demonstrată [6, 4].

După Zubcov et al. (2013) speciile de PCM disponibile pe piețele din țară provin din două surse: importuri și producere autohtonă prin activități de pescuit sau crescătorii naționale de acvacultură. Peștele, crustaceele și moluștele importate în țară sunt supuse, anterior comercializării, unor măsuri de prelucrare primară, cum ar fi eviscerarea sau înlăturarea totală a masei necomestibile. Astfel, PCM importate sunt distribuite pe piață în următoarele forme: refrigerat sau congelat, fileuri de pește, semipreparate de pește, făină, pudră, pelete de pește, forme prezervate (uscat, sărat sau afumat) [16].

În raportul OMS (2016) s-a evaluat frecvența consumului de pește (sărat/afumat/marinat, conservat). S-a calculat că din 847 de respondenți 97.0% consumă pește sărat/afumat/marinat cel mult o dată sau mai puțin de o dată pe săptămână, 2,6% consumă pește de două – patru ori pe săptămână și doar 0,3% (trei subiecți) au raportat că consumă pește sărat/afumat/marinat o dată sau mai multe ori pe zi. 99,3% sau 832 de respondenți au raportat că consumă conserve din pește mai puțin sau cel mult o dată pe săptămână, trei au consumat pește în conserve de două – trei ori pe săptămână și trei respondenți au declarat că consumă conserve din pește cel puțin o dată pe zi [12].

Datele identificate din anuarele Biroului Național de Statistică (BNS) „Aspecte privind nivelul de trai al populației” pentru anii 2005-2017 analizează consumul de pește pentru mai multe categorii de populație, cum ar fi: (i) după mediu și regiuni (urban, rural, Nord, Centru, Sud, Chișinău); (ii) după numărul de copii în gospodărie (cu un copil, doi copii, trei și mai mulți copii sau fără copii); (iii) după mărimea

gospodăriei (o persoană, două persoane, trei persoane, patru persoane, cinci și mai multe persoane pe familie); (iv) după statutul socioeconomic (fermieri, angajați din sectorul agrar, angajați din sectorul non-agrar, întreprinzători, pensionari, alții); (v) pe quintile (quintila I, II, III, IV, V). Aceste analize nu includ și date cu privire la speciile consumate [1].

Scopul studiului a constat în aprecierea, estimarea și caracteristica consumului de pește, crustacee și moluște în rândul populației generale a Republicii Moldova pentru perioada 2005-2017.

Materiale și metode

Această cercetare este un studiu de tip descriptiv axat pe analiza consumului de PCM la nivel național pe perioada 2005-2017 (13 ani), cât și identificarea speciilor de pește importate, crescute la nivel național. Metoda indirectă de colectare a datelor s-a bazat pe FishStat J (v. 2017) [7].

Algoritmul de extragere a datelor: (i) *Workspace (s):* *FAO Global Fishery and Aquaculture Commodities Statistics and FAO Global Fishery and Aquaculture Production Statistics; Country: Republic of Moldova; Commodity(s): Data extracted based on Harmonized Commodity Description and Coding Systems (HS-2017-codes) & International standard statistical classification of aquatic animals and plants (ISSCAAPgroup); Trade flow (s): Imports, exports, reexports, aquaculture and capture production; Period: 2005-2017 (13 years).*

S-au obținut 401 înregistrări (poziții), din care s-au exclus 59 de poziții pentru care nu au fost raportate date, și 14 poziții care au inclus una dintre referințele următoare cu specificarea caracteristicii necomestibile a speciei respective de pește: „not edible – *necomestibil*”, „animal feeding – *destinate pentru hrana animalelor*”, „unfit for human consumption – *neadevat consumului uman*”. Identificarea speciilor de pește s-a efectuat cu ajutorul Sistemului Internațional Armonizat de Descriere și Codificare a Mărfurilor – 2017 (HS). Codurile pentru PCM identificate în sistemul HS pentru Republica Moldova au fost: (i) 0302 – pește, proaspăt sau refrigerat, fileuri de pește și altă carne de pește; (ii) 0303 – pește congelat, cu excepția fileurilor de pește și a altor forme de prezentare; (iii) 0304 – fileuri de pește și alte forme de prezentare (inclusiv tocată sau altfel), proaspete, refrigerate sau congelate; (iv) 0305 – pește, uscat, sărat sau în saramură; pește afumat, fiert sau netratat termic înainte sau în timpul procesului de afumare. Făina și peletele de pește, potrivite pentru consumul uman; (v) 0306 – crustacee, cu sau fără carapace, viu, proaspăt, refrigerat, congelat, uscat, sărat sau în saramură; (vi) 0307 – moluște, indiferent dacă sunt în cochilie sau fără, vii, proaspete, refrigerate, congelate, uscate, sărate sau în saramură, moluște afumate; (vii) 1504 – grăsimi și uleiuri sau fracțiunile lor, din

pești sau mamifere marine, inclusiv rafinate, dar nemodificate chimic; (viii) 1604 – pește tratat termic sau conservat; caviar și înlocuitori de caviar icre de pește; (ix) 1605 – crustacee, moluște și alte nevertebrate acvatice, tratate termic sau conservate.

După clasificarea pe grupe și subgrupe, volumele (în tone) obținute prin sumarea datelor referitoare la cantitățile totale de PCM produse în țară și a celor importate cu ajustarea la modificările de stoc, și scăderea exporturilor, am calculat cantitatea de pește disponibilă pentru consum – „*consum brut*”. Deoarece se înregistrează pierderi la etapa de manipulare și depozitare post-recoltare, prelucrare, ambalare, distribuire și consum, pentru estimarea cantităților nete de pește consumate de către populație am aplicat factori de conversie (FC) (tabelul 1). Pentru grupele 0304, 0305, 1504, 1604, 1605 s-a aplicat factorul de conversie „1”, deoarece carcasele sunt prezentate sub formă eviscerată, preparată, dezosată, decapitată etc. După aplicarea coeficienților pentru fiecare specie din coloana 2, tabelul 1, acestea au fost atribuite categoriei din coloana 1 (tabelul 1).

Tabelul 1

Factorii de conversie aplicați pentru estimarea consumului de PCM

Grupa	Specia (coeficientul)
Anghilă	Anghilă (0.67)
Batog	Batog (0.47); Batog de pacific (0.41)
Sebastă	Sebastă (0.45)
Crap	Crap (0.54); Babușcă (0.54); Somn (0.6); Plătică (0.54)
Crustacee	Rac (0.15); Crustacee marine (0.25); Lobster (0.3); Creveți (0.36)
Eglefin	Eglefin (0.48)
Grenadier	Grenadier (0.53)
Clupeide	Hering (0.6); Sardine (0.65)
Biban de mare	Biban de mare (0.52)
Macrou	Macrou
Polac	Polac (0.47); Polac de Alasca (0.41)
Merluciu	Merluciu (0.53)
Cefalopode	Sepiidă (0.63); Caracatiță (0.8); Pectinidae (0.15); Calmar (0.67)
Moluște bivalve	Moluște bivalve (0.25); Scoici (0.25); Midii (0.24); Stridii (0.14)
Mihalț	Mihalț (0.62)
Păstrăv	Păstrăv auriu arctic, păstrăv auriu, păstrăv (0.6)
Pești plați	Plați (0.67); Turbot (0.49); Halibut (0.62); Cambulă (0.45)
Putasu	Putasu (0.49)
Rechin/p. spadă	Pește spadă, batoide, rajidae (0.58); Câine de mare (0.5);
Somon	Somon (0.62)
Pești nespecificați	Pești nespecificați (0.5)
Sturion	Sturion (0.7)
Știucă/șalău	Știucă (0.7); Șalău (0.65)
Sparide	Sparide (0.54)
Ton	Ton* (0.58); Ton de atlantic (0.62); Ton cu aripi galbene (0.5)

Datele identificate din anualele Biroului Național de Statistică (BNS) „Aspecte privind nivelul de trai al populației” pentru anii 2005-2017 au fost analizate și comparate cu datele proprii [1].

Calcularea consumului de PCM în grame per capita pe zi s-a obținut prin împărțirea cantității totale (tone), după aplicarea factorului de conversie diferit de „1”, după caz (1 tonă echivalent cu 1000000 grame) la numărul mediu al populației pentru perioada 2005-2017 (3344084.4) și 365 (numărul de zile pe an), metodologia de calcul expusă în FAO (2008) [9, p. 39-43].

Consumul de PCM a fost apreciat per capita, fiind luat în calcul numărul total al populației stabile pentru anii 2005-2017; este o abordare brută, ce are o tendință de subapreciere a ratei de consum per capita, însă metodologic abordarea fiind acceptată și recomandată de OMS (2008) [15]. Datele referitoare la consumul PCM în rândul populației nu cuprind alimentația pe grupe de vârstă, sex (feminin, masculin), origine etnică, zone geografice (Nord, Centru, Sud). S-a apreciat cantitatea de PCM destinată efectiv consumului uman (prin aplicarea factorilor de conversie), indiferent de forma de preparare și sursa de aprovizionare (magazine alimentare, piață etc.).

Rezultate

Pentru perioada 2005-2017 analiza tendinței consumului de PCM per capita, în baza datelor extrase din FishStatJ (figura 1), a indicat o creștere de la 26,7 g/zi în 2005 la 38,0 g/zi în 2017. La fel, în creștere sunt și datele raportate de BNS, 32,1 g/zi în 2006 la 46,3 g/zi în 2017. Ca urmare a aplicării factorilor de conversie, consumul net estimat s-a diminuat la 17,8 g/zi în anul 2005 și la 23,6 g/zi în 2017 (figura 1). Astfel, am identificat o diferență de consum net de cel puțin 30% în anul 2008 și de 38% în anul 2017, la compararea datelor consumului raportat de baza internațională de date FishStat J și cele estimate ca urmare a aplicării factorilor de conversie (FC), media fiind de 34.7% (figura 2).

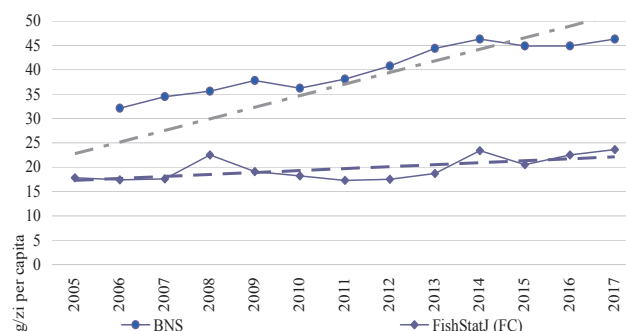


Figura 1. Tendința consumului de pește, crustacee și moluște în Republica Moldova, an. 2005-2017 [1, 7]

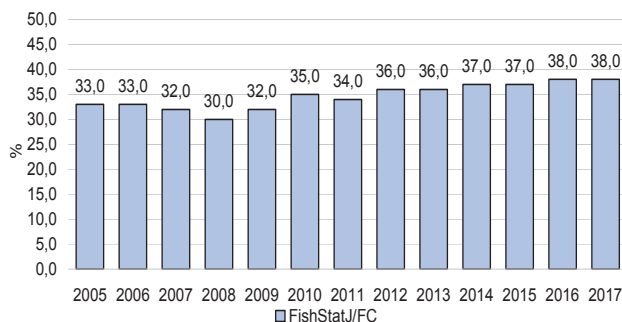


Figura 2. Diferența (%) consumului de PCM inițial estimat în baza FishStatJ către consumul după aplicarea factorilor de conversie

Analizând datele din figura 3, am estimat că cele mai consumate specii de pește în Republica Moldova sunt următoarele: clupeidele, cum ar fi hering, sardine 6,463 g/zi per capita (32,8%), crapul – 4,143 g/zi per capita (21,05%), specii nespecificate 3,091 g/zi per capita (15,7%), macroul – 1,609 g/zi per capita (8,17%), merluciu – 1,103 g/zi per capita (5,6%), putasu – 0,953g/zi per capita (4,84%), somonul – 0,824 g/zi per capita (4,19%), batogul – 0,745 g/zi per capita (3,78%), polacul cu 0,224 g/zi per capita (1,14%), tonul – 0,09 g/zi per capita (0,47%). Toate aceste specii enumerate acoperă în proporție de 97,3% consumul de PCM în mediu per capita. Speciile cel mai puțin consumate au fost: mihalțul – 0,009 g/zi per capita (0,05%), sturionul – 0,008g/zi per capita (0,04%), bibanul de mare – 0,005g/zi per capita (0,03%), eglefinul – 0,004 g/zi per capita (0,02%), știuca/șalău – 0,003 g/zi per capita (0,02%). Consumul mediu per capita pentru anii 2005-2017 incluși în studiu a fost de 19,68 g/zi per capita, estimat după aplicarea factorilor de conversie.

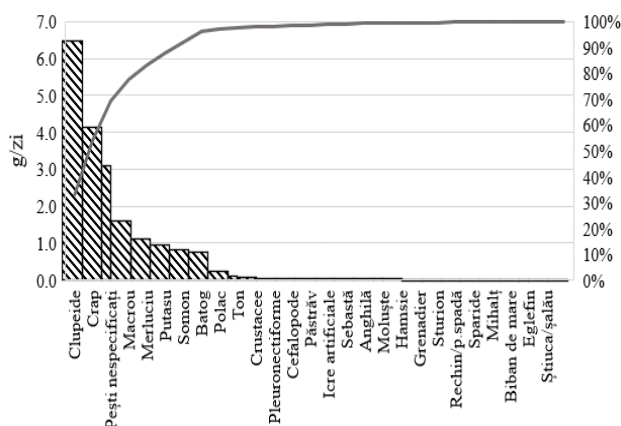


Figura 3. Ponderea fiecărei specii individual în consumul total de PCM

Discuții

În Republica Moldova actualmente există doar puține studii care s-au axat pe consumul de PCM [2, 3, 13, 16]. UNEP (2017) specifica, că industria de PCM din RM nu este dezvoltată ca în țările maritime și cel

mai mare consum de pește provine din importuri. În același raport, în baza faptului că ponderea consumului de pește din import este foarte mare, se considera relevantă și necesară estimarea consumului de PCM pentru a înțelege impactul (risc și beneficiu) asupra sănătății populației, în special a grupurilor de risc, cum sunt femeile însărcinate, de vârstă fertilă și copiii [4, 14, p. 50-51].

După M.A. Munteanu (2017), speciile frecvent consumate de femei sunt știuca (35%), păstrăvul (28%), somonul – puțin peste 10%, tonul (aproximativ 10%) și macroul – aproximativ 8%. Bărbații însă preferă crapul – puțin peste 35%, somonul – aproximativ 28%. Studiul a fost realizat pe un eșantion de 400 de subiecți (50% femei și 50% bărbați), cu marja de eroare de 5% și o probabilitate de 99%, care reprezintă 1% din numărul populației caracteristic orașului Cahul și circa 0,1% din numărul total al țării. Pentru a evidenția frecvența consumului de pește, același autor a întrebat participanții la sondaj „Cât de des mâncați pește?”, identificând că 24% consumă pește o dată pe săptămână, 21%, de două-trei ori pe lună. Câte 17% au declarat că consumă foarte rar pește (o dată pe lună) și mai puțin decât o dată pe lună, ponderea non consumatorilor de pește fiind de 8%. S-a remarcat și faptul că nimeni dintre respondenți nu a raportat că ar consuma pește zilnic [13].

Cernelev O. (2019), bazându-se pe un eșantion de 423 de subiecți, a estimat că ponderea subiecților care consumă pește o dată pe săptămână este de 35,9%, 25,5% consumă pește ocazional (nu se specifică intervalul de timp) și 23,2% de două-trei ori pe săptămână, ponderea celor care consumă pește zilnic fiind de 5,2% [2]. Situația cu privire la 10,2% dintre respondenți rămâne incertă, deoarece nu a fost posibil de clarificat dacă aceștia nu consumă deloc pește sau această pondere se atribuie ratei de non răspuns.

Zubcov E et. al. (2013) afirma că din sursele locale cele mai solicitate specii sunt crapul comun, pescărușul, carasul (caracuda), somnul. Principalele puncte pentru comercializarea peștelui, crustaceelor și moluștelor sunt piețele agricole, magazinele specializate și supermarketurile. Piețele sunt responsabile pentru aproximativ 65% din vânzările de pește [16].

Distribuția consumului de pește în statele Uniunii Europene, după EFSA (2012), variază de la 8,8 g/zi – valoarea minimă a mediilor consumului pe țări până la un consum maxim de 194,3 g/zi, mediana fiind de 25,9 g/zi [5, pag. 209]. EFSA (2014) și EUMOFA (2015) specificau că unele specii de pește ca batogul, merlanul, clupeidele, somonul, păstrăvul și tonul sunt cel mai frecvent consumate în statele Uniunii Europene (25%-75%), însă ponderea acestora în consumul total totuși diferă la nivel de stat. Hamsiile și macroul sunt consumate pe larg în toate statele

UE, însă ponderea din consumul total nu a depășit 8%. Crapul a fost consumat în peste cinci țări, cu o pondere între 17% și 29% [6, 4].

Prin urmare, studiile prezentate nu reflectă o imagine clară a consumului de pește în Republica Moldova, care sub acest aspect are un caracter fragmentar. Utilizarea bazei internaționale de date *FishStat J*, care conține date mult mai vaste privind disponibilitatea de PCM pentru consum (per specie, total importuri, exporturi, produse interne), ar fi utilă în aspect de complementare a datelor naționale, în scopul monitorizării permanente a disponibilității și a estimării consumului de PCM. Prin aplicarea FC și excluderea părților necomestibile, cantitățile de PCM disponibile pentru consum ar putea fi ajustate mai exact, aspect important dacă se dorește estimarea aportului de substanțe nutritive sau evaluarea riscului de la substanțele chimice contaminante prin consumul de PCM.

Ținem să menționăm, că ar fi foarte necesar de a iniția un studiu complex de analiză a consumului produselor alimentare de către populația RM. Aceste studii ar permite colectarea datelor cu referire la tiparul consumului de pește, cantitățile consumate și alți parametri utili atribuiți consumului de PCM (de comun cu alte produse alimentare): frecvența consumului, ponderea consumatorilor în raport cu neconsumatorii de PCM, numărul sau ponderea consumatorilor fideli, variațiile sezoniere. Suplimentar, disponibilitatea acestor parametri pe grupe de vârstă, etnie, de comun cu greutatea corporală, ar fi incontestabil utile pentru aprecierea riscurilor asociate consumului de PCM prin expunerea la metilmercur, bifenili policlorurați, dioxine [8], sau pentru aprecierea beneficiilor fiziologice obținute prin aportul de substanțe nutritive: proteine, aminoacizi, acizi grași polinesaturați esențiali (omega-3), elemente minerale (fosfor, iod), vitamine din grupul B, vitamine liposolubile A și D [5, 14].

Concluzii

Consumul de pește pentru perioada 2005-2017 indica o tendință de creștere continuă. Populația Republicii Moldova consumă 26 de specii diferite de pește, cele mai consumate fiind heringul/sardinele și crapul, cu o pondere de 32,8% și 21,0%, respectiv. Totuși, 15,7% rămân incerte din cauza neidentificării speciilor.

Declarația de conflict de interese:
Nimic de declarat

Bibliografie

1. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. *Aspecte privind nivelul de trai al populației*. Chișinău: ©BNS, 2019.
2. Cernelev O. *Impactul nivelului activității fizice și alimentației asupra dezvoltării obezității la adulți*. Chișinău, 2019. 183 p.
3. Cropotova J., Popel S. Mercury-contaminated fish and essential fatty acids: problems and solutions. In: *Chemistry Journal of Moldova*. 2012, vol.7, nr.1, pp. 162-163. ISSN 1857-1727.
4. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on health benefits of seafood (fish and shellfish) consumption in relation to health risks associated with exposure to methylmercury. In: *EFSA Journal*. 2014, vol. 12, nr.7: 3761. 80 p.
5. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food. In: *EFSA Journal*. 2012, vol. 10, nr.12: 2985. 241p. ISSN:1831-4732.
6. European Market Observatory for Fisheries and Aquaculture Products. *The EU fish market – 2015 Edition*, Brussels: ©European Union. 2015. 72 p. ISBN: 978-92-79-45585-8.
7. Food Agriculture Organization (FAO). Fishery and Aquaculture Statistical Time Series - Fishstat J [software]. Disponibil la: <http://www.fao.org/fishery/statistics/software/fishstatj/en>
8. Food and Agriculture Organization (FAO), World Health Organization (WHO). *Report of the Joint FAO/WHO Expert Consultation on the Risks and Benefits of Fish Consumption*. Rome: ©FAO/WHO, 2011. 63p. ISBN 978-92-5-106999-8.
9. Food and Agriculture Organization (FAO). *Food balance sheets: a handbook*. Rome: ©FAO, 2008. 96 p.
10. Food and Agriculture Organization (FAO). *Global food losses and food waste – Extent, causes and prevention*. Rome: FAO, 2011. 37 p.
11. Food and Agriculture Organization. *Yield and nutritional value of the commercially more important fish species- fao fisheries technical paper 309*. Rome: FAO, 1989. 187 p.
12. Francesco P.C. et al. *Dietary salt intake survey in the Republic of Moldova, 2016*. Copenhagen: ©WHO, 2018. 108 p.
13. Munteanu M.P., Stanciu S. Research on the Assessment of the Consumer Profile of Fishery Products in Cahul, the Republic of Moldova. In: *30th International-Business-Information-Management-Association Conference*, Madrid, 08-09 noiembrie 2017. Madrid 2007. [citat 20.05.2019].
14. United Nations Environment Programme (UNEP). *Minamata Initial Assessment Report in Republic of Moldova*. 2017, 81 p.
15. World Health Organization (WHO). United Nations Environment Programme/UNEP). *Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure*. Switzerland, Geneva: ©UNEP&WHO, 2008. 176 p. [accesat 03.03.2017]. Disponibil: <https://www.who.int/foodsafety/publications/risk-mercury-exposure/en/>
16. Zubcov E. et. al. *Review of fishery and aquaculture development potentials in the Republic of Moldova*. Rome: ©FAO, 2013. 108 p.

Gheorghii Țurcanu, doctorand,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
tel.: 068247274,
e-mail: cnspx.tox@gmail.com

