

ISSN-1729-8687
Tipul B

SĂNĂTATE PUBLICĂ,
ECONOMIE
ȘI MANAGEMENT
ÎN MEDICINĂ



1(92)
2022

SĂNĂTATE PUBLICĂ

ASOCIAȚIA ECONOMIE, MANAGEMENT ȘI PSIHOLOGIE ÎN MEDICINĂ

CHIȘINĂU • 2022



ISSN: 1729-9697

ASOCIAȚIA ECONOMIE, MANAGEMENT
ȘI PSIHLOGIE ÎN MEDICINĂ

Tipul B
ISSN:1729-9697

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(92)/2022

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 de Conducere al Agenției Naționale de Asigurare a Calității în Educație și Cercetare nr. 18 din 01 martie 2022 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

Ghenadie Damașcan – secretar

Nicolae Bacinschi, Emil Ceban, Boris Gilca,

Aliona Serbulenco, Larisa Spinei

Consiliul editorial

Ion Ababii
Emil Anton (România)
Ion Bahnarel
Grigore Belostecinic
Taras Boiciuc (Ucraina)
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
Hakan Gulmez (Turcia)
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)
Gheorghe Țibîrnă
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 – *Elena Junghietu*
Machetare computerizată – *Galina Țurcan*
Coperta – *Iulian Grossu*

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

Datele de contact ale redacției:

Telefon: 069 481 481

E-mail: redactor.spemm@gmail.com

CUPRINS

Cuvânt din partea Colegiului de redacție	5
ARTICOLE ORIGINALE	
ACTUALITĂȚI ÎN OFTALMOLOGIE	
CRISTINA ȘCERBATIUC, EUGENIU BENDELIC, ION MOLDOVANU, ION JERU	
Utilizarea colirului oftalmic Timolol 0,5% în tratamentul atacurilor migrenoase.....	6
REFRAȚIA OCULARĂ	
VICTORIA VEREJAN, EUGENIU BENDELIC, JANA BERNIC Dereglări ale acuității vizuale și refracției în cazul copiilor după traumatism cranio-cerebral	12
METODE MODERNE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN GLAUCOM	
AGLAIA LOBCENCO, IRINA CHETRARI, EUGENIU BENDELIC „Glautex” în chirurgia fistulizantă a glaucomului refractar.....	19
DOINA BOBESCU, VALERIU CUȘNIR, LILIA DUMBRĂVEANU Etiopatogenia glaucomului inflamator. Elemente de tratament	24
DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL PATOLOGILOR CORNEENE	
ADRIAN COCIUG, OLGA MACAGONOVA, LILIA DUMBRĂVEANU, VALERIU CUȘNIR, VIOREL NACU Sisteme tehnologice inovatoare în prelevarea și procesarea corneei.....	32
CORNELIA GUȚU-BAHOV, IRAIDA CAMERZAN, RADU AVĂDĂNII, VICTOR GARBUZ, VEACESLAV STERPU Interviul eficient cu familia pentru donarea de organe și țesuturi	38
UVEITE ȘI PROCESE OCULARE INFLAMATORII	
LILIA DUMBRĂVEANU, VALERIU CUȘNIR, DOINA BOBESCU Terapia uveitelor neinfecțioase: actualități și perspective	42
PATOLOGIILE RETINEI ȘI NERVULUI OPTIC	
SERGIU ANDRONIC, ȘTEFANIA SAVA Evaluarea diagnosticului și eficacitatea terapiei administrate în raport cu timpul de adresare a pacienților cu obstrucția de ram sau arteră centrală a retinei	51
NICOLAE BOBESCU, VALERIU CUȘNIR, LILIA DUMBRĂVEANU, CORNELIA CEBAN Factori de predicție a evoluției degenerescenței maculare legate de vârstă în tratamentul cu inhibitorii factorului endotelial de creștere vasculară	55
ÎN AJUTORUL MEDICULUI	
VICTOR GHICAVII, TATIANA CHIRIAC, ECATERINA STRATU Când medicamentele obișnuite devin periculoase sau sunt ineficiente?	61
JUBILEE	
Nicolae Bacinschi: modestie, sărăcuțică și cumsecădenie moștenită	75
Ghid pentru autori	
Faceți o primă impresie grozavă: 6 sfaturi pentru a scrie un rezumat bun.....	77
Tehnoredactarea manuscrisului.....	79
Să completăm împreună declarația de confidențialitate	80

CONTENT

Letter from the editorial board	5
ORIGINAL ARTICLES	
OPHTHALMOLOGY NEWS	
CRISTINA ȘCERBATIUC, EUGENIU BENDELIC, ION MOLDOVANU, ION JERU	
Use of 0.5% Timolol ophthalmic solution in the treatment of migrainous attacks.....	6
EYE REFRACTION	
VICTORIA VEREJAN, EUGENIU BENDELIC, JANA BERNIC Visual acuity and eye refraction disturbances following brain injury in school-aged children.....	12
MODERN METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT IN GLAUCOMA	
AGLAIA LOBCENCO, IRINA CHETRARI, EUGENIU BENDELIC “Glautex” in refracter glaucoma fistulizing surgery	19
DOINA BOBESCU, VALERIU CUSNIR, LILIA DUMBRĂVEANU Etiopathogenesis of inflammatory glaucoma. Treatment aspects	24
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CORNEAL DISEASES	
ADRIAN COCIUG, OLGA MACAGONOVA, LILIA DUMBRĂVEANU, VALERIU CUSNIR, VIOREL NACU Innovative technological systems in cornea collection and processing.....	32
CORNELIA GUTU-BAHOV, IRAIDA CAMERZAN, RADU AVADANII, VICTOR GARBUZ, VEACESLAV STERPU An effective interview with a family for organ and tissue donation	38
UVEITIS AND EYE INFLAMMATION	
LILIA DUMBRĂVEANU, VALERIU CUSNIR, DOINA BOBESCU Treatment of noninfectious uveitis: news and perspectives	42
RETINAL AND OPTIC NERVE DISEASES	
SERGIU ANDRONIC, ȘTEFANIA SAVA Evaluation of the diagnosis and efficacy of the therapy administered in relation to the time of the addressing of patients with ramus obstruction or central retinal artery	51
NICOLAE BOBESCU, VALERIU CUSNIR, LILIA DUMBRĂVEANU, CORNELIA CEBAN Predictive factors of age-related macular degeneration evolution in response to anti-vascular endothelial growth factor therapy	55
HELP THE DOCTOR	
VICTOR GHICAVII, TATIANA CHIRIAC, ECATERINA STRATU When do common medicines become dangerous or inefficient?	61
ANNIVERSARIES	
Nicolae Bacinschi: inherited modesty, diligence and decency	75
AUTHOR'S GUIDE	
Make a great first impression: 6 tips for Writing a Good Summary	77
Manuscript editing	79
Privacy Statement	80



Agencia Națională de Asigurare
a Calității în Educație și Cercetare

CERTIFICAT

de recunoaștere a revistei
în calitate de publicație științifică de profil

Seria RȘP Nr. 050

Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină

ISSN 1729-8687

E-ISSN 2587-3873

Fondator: Asociația Obștească „Economie, Management și Psihologie în Medicină”

Tipul B

Profil: Științe medicale

În baza Deciziei Consiliului de Conducere al Agenției Naționale de Asigurare a Calității
în Educație și Cercetare nr. 18 din 01 martie 2022, pentru o perioadă de 4 ani.

Președinte



Andrei CHICIUC

Eliberat la 12 aprilie 2022



Chișinău

Stimați autori și abonați fideli ai revistei,

Anul 2022 pentru revistă este unul remarcabil: prin Decizia Consiliului de Conducere al Agenției Naționale de Asigurare a Calității în Educație și Cercetare nr. 18 din 01 martie 2022, pentru perioada de 4 ani, revista „Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină” a obținut Certificatul de recunoaștere a revistei în calitate de publicație periodică de profil Tipul B. Exprimăm cuvinte de recunoștință pentru expertizarea dosarului și activității revistei pe parcursul anilor 2018-2021 echipei de experți în frunte cu Andrei Chiciuc, Președinte al ANACEC. La ceremonia de înmânare a Certificatelor revista a fost menționată ca unica ediție prezentată din partea unei asociații obștești.

Acest certificat reprezintă o apreciere a muncii asidue și sânguincioase a membrilor Colegiului de redacție al revistei, a tuturor recenziilor care prin expertiza lor au contribuit la îmbunătățirea publicațiilor, dar, nu în ultimul rând, este o apreciere a efortului și dedicației cercetării și științei a tuturor autorilor publicațiilor în perioada anilor 2018-2022. Revista a fost fondată și condusă de Profesorul universitar, dr.hab.șt.med. Constantin Ețco, începând cu anul 2003 și până la plecarea dumnealui în neființă în anul 2017, dar datorită Dumneavoastră și tuturor celor care și azi susțin editarea revistei aceasta există în continuare.

În diferite perioade au colaborat în calitate de membri ai Colegiului de redacție profesorii universitari, dr. hab. șt. med.: Nicolae Bacinschi, Emil Ceban, Elena Raevschi, Larisa Spinei; dr. hab. șt. med. Ghenadie Damașcan; dr. șt. med. Boris Gilca, Valeriu Pantea, Aliona Serbulenco și Elena Palanciuc. Numerele revistei tematice și cu ocazia evenimentelor științifice au fost susținute de profesorii universitari, dr. hab. șt. med.: Ghenadie Curocichin, Nicolae Bacinschi, Veaceslav

Goncear, Nicolae Bodrug, Valeriu Cușnir, conferențiarul dr. șt. med. Anatolie Negară și dr. șt. med. Zinaida Alexa.

Recunoștință aparte merită echipa de suport tehnic de la Editura Epigraf SRL, sub conducerea dlui Oleg Bujor, care pe parcursul acestor ani a colaborat pentru asigurarea calității de produs a ediției periodice. Aducem cuvinte de mulțumire dnei Larisa Erșov pentru redactarea revistelor până în anul 2020 inclusiv, dnei Svetlana Korolevski pentru nr.1/2021 și dnei Elena Junghietu pentru preluarea ștafetei de redactor literar începând cu anul 2021, dlui Anatol Timotin și dnei Galina Țurcan pentru machetare computerizată, dnei Dorina Timotin pentru corectură și redactare tehnică. Mulțumim tuturor angajaților Tipografiei Centrale din mun. Chișinău, care au avut grijă ca revista să aibă un aspect estetic și să vadă lumina tiparului la timp.

Roata vremii se rotește, nimic nu rămâne neschimbat și ultimii ani se caracterizează prin cerințe de nivel superior față de edițiile periodice naționale. Pentru a face față acestora, Colegiul de redacție vine cu o nouă rubrică PENTRU AUTORI în ajutorul autorilor publicațiilor, care sperăm să devină una permanentă și să fie aplicată, apreciată, și chiar îndrăgită de autori.

Din partea cititorilor revistei suntem în așteptarea propunerilor și domeniilor de interes managerial, economic și clinic pentru a extinde spectrul articolelor publicate. Despre orice alte idei precum și despre oportunități de îmbunătățire a revistei ne puteți scrie la adresa e-mail: redactor.spemm@gmail.com.

Vă mulțumim și sperăm să avem o colaborare îndelungată și fructuoasă.

**Cu respect, Natalia Zarbailov,
redactor-șef**

UTILIZAREA
COLIRULUI OFTALMIC
TIMOLOL 0,5% ÎN TRATAMENTUL
ATACURILOR MIGRENOASE

CZU: 616.857-085.216.84

Cristina ȘCERBATIUC¹, Eugeniu BENDELIC¹,
Ion MOLDOVANU², Ion JERU¹¹Catedra de oftalmologie USMF „N. Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova²Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
„Diomid Gherman”[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1\(92\).01](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1(92).01)**Rezumat**

Migrena este deseori asociată cu fotofobie, fonofobie, vertij, uneori vomă, fatigabilitate. De obicei, în tratamentul atacurilor migrenoase sunt recomandate anitiinflamatoarele nesteriodiene, preparate de ergot, triptanii. Determinarea particularităților oftalmologice la pacienții cu migrenă și studierea eficienței sol. Timolol 0,5% în atacul migrenos. În revista literaturii sunt prezentate datele unor autori care au folosit picăturile oftalmice sol. Timolol 0,5% la pacienții cu migrenă. Colirul oftalmic Timolol 0,5% este un remediu eficace, bine tolerat, sigur și simplu în tratamentul antimigrenos de criză și preventiv.

Cuvinte-cheie: migrenă, sistem nervos autonom, beta-blocant, Timolol

Summary**Use of Timolol 0.5% ophthalmic solution in the treatment of migraine attack**

Migraine is often associated with photophobia, phonophobia, dizziness, sometimes vomiting, and fatigue. Usually, in the treatment of migraine attacks, non-steroidal anti-inflammatory drugs, ergot preparations, triptans are recommended. Determination of ophthalmic features in patients with migraine and study of the efficacy of Timolol 0.5% in migraine attack. The literature review presents the data of some authors who used ophthalmic drops sol. Timolol 0.5% in migraine patients. Cases of complete resolution of ophthalmoplegia and visual field deficiency have been reported in patients with hemiplegic migraine. This method of treatment may have a beneficial effect in preventing migraine attacks. Timolol eye drops 0.5% is an effective, well-tolerated, safe and simple remedy in crisis and preventive anti-migraine treatment.

Keywords: migraine headaches; autonomic nervous system; timolol; beta-blockers

Резюме**Применение 0,5% Тимолола офтальмологического раствора для профилактики приступа мигрени.**

Мигрень часто сочетается со светобоязнью, фонофобией, головокружением, иногда рвотой, повышенной утомляемостью. Поскольку мигренозная головная боль часто связана с ретроорбитальной болью, была оценена эффективность местного применения Тимолола 0,5% при лечении и профилактике мигрени. В обзоре литературы представлены данные некоторых авторов, использовавших глазные капли Тимолол 0,5% у больных мигренью. Сообщалось о случаях полного разрешения офтальмоплегии и дефицита полей зрения у пациентов с гемиплегической мигренью. Этот метод лечения мо-

жет быть эффективным в предотвращении приступов мигрени. Глазные капли Тимолол 0,5% - эффективное, хорошо переносимое, безопасное и простое средство при мигрени.

Ключевые слова: мигрень, вегетативная нервная система, бета-адреноблокатор, тимолол

Introducere

În prezent, patofiziologia migrenei este în proces de studiu și teoriile existente nu satisfac răspunsul la numeroase întrebări. Multiplele ipoteze care explică mecanismul patogenetic implică varietatea remediilor medicamentoase utilizate în tratamentul migrenei.

Migrena se caracterizează prin atacuri recurente de cefalee severă, pulsatilă, de obicei unilaterală, agravată de mișcare, cu durata de 4 - 72 de ore, acompaniată de disfuncție autonomă (greață, vomă), foto- și/sau fonofobie, precedată sau însoțită la unii pacienți de fenomene neurologice focale tranzitorii (aură) [1].

Este cunoscută metoda de tratament a pacienților cu migrenă cronică prin administrarea sol. Timolol 0,5% 1 pic x 2 ori/zi (în ochiul ipsilateral durerii), care trebuia să fie administrată permanent [2]. Dezavantajele acestei metode constau în administrarea permanentă a medicamentului, chiar în absența cefaleei, ceea ce nu este comod pentru pacienți. Administrarea sistematică a medicamentului crește probabilitatea de manifestare a efectelor sale adverse.

Timololul reduce producerea de umoare apoasă prin blocarea receptorilor beta-adrenergici din epiteliul corpului ciliar. Soluția oftalmică Timolol* se livrează sub formă de soluție apoasă, izotonică, sterilă, în doză de: Timolol* 0.25% and Timolol* 0.5%, ce conține 2.5 mg/ml și 5 mg/ml respectiv. Timolol* este aplicat topic, precum o soluție oftalmică. Avantajele metodei constau în comoditatea de administrare a beta-blocantului sub formă colir oftalmic în perioada de prodrom a crizei migrenoase, ce stopează accesul migrenos sau reduce intensitatea cefaleei. Metoda este foarte comodă, ieftină, cu efect rapid și accesibilă pentru pacienți. Probabilitatea reacțiilor adverse ale medicamentului este cu mult mai mică.

Scopul lucrării a constat în studierea publicațiilor din ultimii 20 de ani pentru confirmarea eficienței colirului Timolol 0,5% în accesul migrenos la pacienții cu migrenă episodică.

Materiale și metode

Au fost analizate publicațiile științifice și s-a efectuat un review a literaturii pentru a studia eficiența colirului Timolol 0,5% în accesul migrenos.

S-a efectuat un review al literaturii de specialitate în care strategia de căutare a fost baza de date MEDLINE. S-au căutat informații folosind motorul PubMed, HINARI împreună cu baza de date PsychArticles în perioada 2000 -2021.

Căutarea inițială a recuperat 64 de referințe din PubMed și 12 referințe din HINARI. Dintre care 12 lucrări au fost inițial eliminate din cauza duplicării. Alte 40 de înregistrări au fost eliminate după examinarea prin titluri și rezumate. Pentru celelalte 24 de lucrări, am revăzut cu atenție textul complet și am exclus 6 articole suplimentare din următoarele motive: (1) studiu pe animale, (2) grupul de control nu era sănătos sau (3) nu existau date exacte. În cele din urmă, au fost incluse 18 articole care au evaluat eficiența colirului Timolol în tratamentul migrenei.

Rezultate

Metoda constă în instilarea de soluție oftalmică Timolol 0,5% imediat după ce începe faza de prodrom a durerii sau aura migrenoasă. La debutul primelor semne prevestitoare ale durerii, pacientul instilează câte 1 picătură de sol. Timolol 0,5% în

ambii ochi, peste fiecare 15 minute de 3 ori. Aceste semne de prodrom pacientul le cunoaște din experiența proprie a debutului crizelor migrenoase. Dacă timp de 2 ore de la prima administrare tratamentul nu este efectiv, atunci pacientul recurge la administrarea unui alt medicament recomandat în criză migrenoasă.

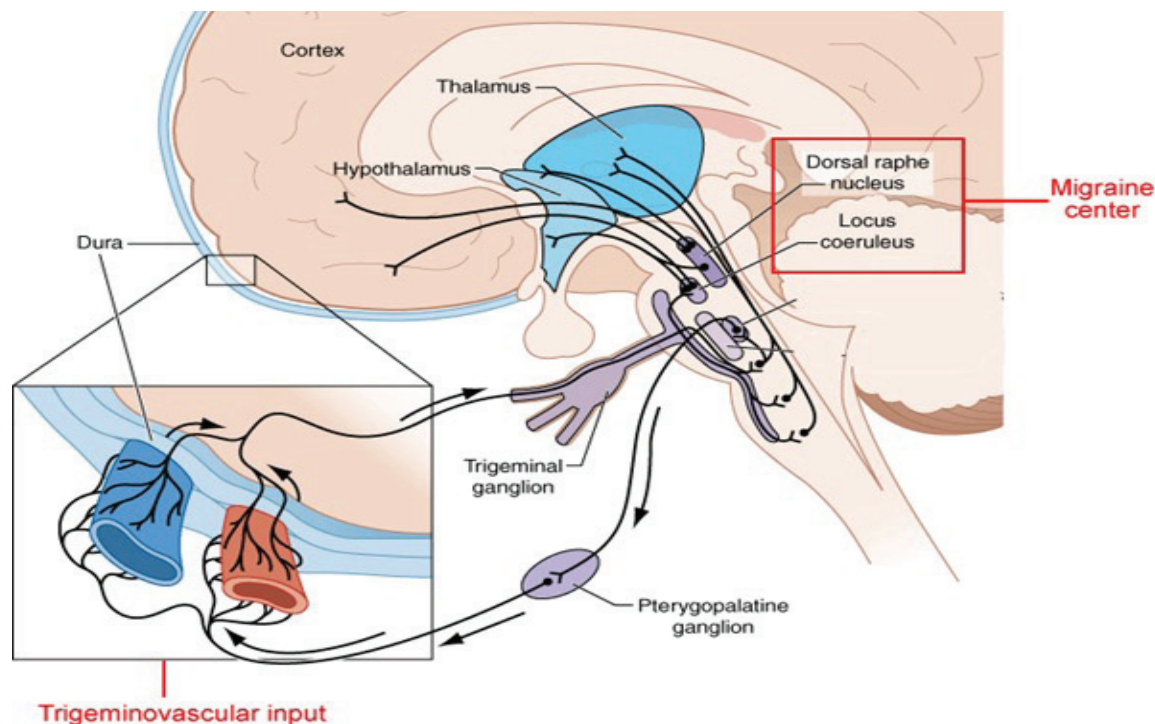
Tratamentul migrenei se rezumă la cel de atac sau acut (terapia simptomatică) și cel profilactic al atacurilor (terapia preventivă) [1, 2].

Pentru tratamentul profilactic al atacurilor migrenoase se recomandă: antidepresante, flunarizina, inhibitorii canalelor de calciu, antiepileptice, blocanți β -adrenergici etc. [3].

În pofida unei game largi de medicamente utilizate în tratamentul și profilaxia migrenei, uneori nu reușește asigurarea reducerii esențiale a durerii.

Analizând aspectele patogenetice ale migrenei, există două teorii privind structurile care declanșează atacul migrenos: trunchiul cerebral sau scoarța cerebrală [2].

Conform primei ipoteze, sub influența factorilor declanșatori exogeni (zgomot, lumină intensă, traume cranio-cerebrale) sau endogeni (stres, hipoglicemie), care induc suprasolicitarea sistemului nervos central al pacientului cu migrenă, se produce o solicitare exagerată a mecanismelor trunchiului cerebral, care în mod normal modulează nocicepția cerebrală [4,5]. Astfel, producând activarea nucleului locus coeruleus cu eliberare excesivă de noradrenalină și activarea nucleului dorsal al rafeului cu eliberarea excesivă de serotonină (Schema 1).



Schema 1. Mecanismele patofiziologice ale migrenei.

Neuromediatorii eliberați la nivel cortical determină o scurtă fază de hiperemie în microcirculația corticală la nivelul lobului occipital, urmată de scăderea fluxului sangvin local, direcționat spre lobul frontal [5].

Scăderea fluxului sangvin local cu aproximativ 20% determină o ischemie neuronală focală, cu manifestări clinice diverse ce provoacă aura migrenoasă [6, 7].

Sub influența descărcărilor în trunchiul cerebral, se produce o scădere a activității neuronale la nivelul lobului occipital, o depresie electrică, ce se mai numește „spreading cortical depression” - fenomen ce stă la baza manifestărilor aurei neurologice în migrenă [7]. În extensia fenomenului neuronal cortical se depolarizează terminațiile nervoase trigeminale ce înconjoară vasele piale, determinând eliberarea locală a peptidului calcitonin-genă dependent și a substanței P.

Aceste procese produc vasodilatația și creșterea permeabilității vasculare cu extravazarea proteinelor, provoacă sinteza tromboxanilor de macrofagi, degranulează mastocitele cu eliberare de histamină, activează limfocitele rezultând o inflamație aseptică neurogenă cu component algogen [8, 9].

Transmiterea antidromică a influxului nervos produce o nouă depolarizare cu eliberare de o serie de neuropeptide, cu extensia fenomenelor inflamatorii locale [9].

În fenomenele de vasodilatație și inflamație neurogenă un rol important are serotonina de origine centrală (nucleul dorsal al rafeului) și de origine periferică, astfel potențînd fenomenul de vasodilatare centrală [10].

Receptorii 5-HT_{2B}/5-HT_{2C} din substanța cerebrală, care declanșează criza migrenoasă, provoacă eliberarea de oxid nitric ce are potențial vasodilatator și de inițiere a inflamației neurogene aseptice eliberând peptidului legat de gena calcitoninei [11].

Tot mai frecvent în tratamentul de prevenție a atacurilor migrenoase se utilizează blocantele β-adrenergice [11]. Ele acționează patogenetic stabilizând serotonina la nivel intrasynaptic în neuronii serotoninergici. Beta-blocantele sunt un grup de medicamente cu acțiunea competitivă și antagonistă asupra receptorilor β-adrenergici.

Mecanismul de acțiune al beta-blocantelor este încă insuficient studiat și cu diferențe importante între reprezentanții aceluiași grup. În general, beta-blocantele antagonizează stimularea adrenergică a receptorilor β-adrenergici în mod competitiv. Receptorii β₁ sunt situați preponderent la nivelul cordului și rinichilor, astfel mediază efectele catecolaminelor asupra miocardului. Receptorii β₂ se găsesc în musculatura netedă a vaselor sangvine și a bronhiilor, în

mușchii scheletici, receptorii β₃ sunt situați la nivel de adipocite și cord.

În orice țesut numărul receptorilor se poate micșora datorită stimulării cronice sau poate să crească la administrarea frecventă de beta-blocante [12].

Blocarea receptorilor β₁ va determina:

- scăderea frecvenței cardiace;
- scăderea contractilității miocardului;
- scăderea automatismului;
- scăderea consumului miocardic de oxigen;
- inhibarea eliberării de renină la nivelul aparatului juxtaglomerular;
- scăderea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Blocarea receptorilor β₂ poate determina creșterea rezistenței vasculare periferice și scăderea presiunii arteriale. Prin blocarea receptorilor β₂ se produce bronhoconstricția ce cauzează creșterea rezistenței în căile aeriene [5].

Efectele utilizării beta-blocantelor:

- Efectul antiischemic
- Efectul antihipertensiv
- Efectul antiaritmie
- Efectul metabolic
- Activitatea simpatomimetică intrinsecă.

Farmacocinetică

Beta-blocantele cu liposolubilitate ridicată (propranololul, metoprololul și timololul) sunt absorbite la nivelul tractului gastrointestinal rapid și complet și metabolizate preponderent la nivelul ficatului, având o biodisponibilitate redusă atunci când se administrează oral și prezintă variații mari ale concentrației plasmatice [6].

Compușii slab liposolubili (atenololul) se absorb mai anevoios la nivelul tractului gastrointestinal și sunt mai greu metabolizați la nivel hepatic, biodisponibilitatea lor fiind mare. Aceste medicamente se elimină în concentrație mare prin urină, în formă neschimbată și se recomandă a fi utilizate cu atenție la pacienții cu insuficiență renală. Timpul de înjumătățire este relativ scurt pentru majoritatea beta-blocantelor, durata efectului fiind mai lungă decât cea prognozabilă după timpul de înjumătățire; unii metaboliti își păstrează activitatea biologică [7].

Indicațiile terapeutice ale beta-blocantelor:

- Managementul sindroamelor coronariene acute
- Aritmii ventriculare sau alte aritmii
- Hipertensiune arterială
- Blocarea perioperatorie a receptorilor β-adrenergici
- Tratamentul intraoperator al ischemiei miocardice

- Glaucom
- Sincopă neurocardiogenă
- Prevenirea activității excesive a sistemului nervos simpatic
- Pregătirea preoperatorie a hipertiroizienilor
- Tratamentul migrenelor.

Contraindicații absolute:

- Bloc atrio-ventricular de grad mare
- Bradicardia severă
- Insuficiență cardiacă severă, decompensată
- Bronhospasm sever
- Depresie severă.

Contraindicații relative:

- Boala pulmonară obstructivă fără activitate bronhospastică
- Bolile vasculare periferice
- Diabetul
- Astmul și hipotensiunea sunt contraindicații relative la pacienții unde beneficiul administrării de beta-blocante depășește riscul apariției de efecte adverse [12].

Discuții

Analizând datele literaturii, la administrarea sistemică a Timololului s-a observat ameliorarea durerilor în timpul atacurilor migrenoase și scăderea frecvenței acestora [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

Chiam P. J. (2012) în publicațiile sale descrie cazul clinic al unui pacient cu migrenă asociată cu deficit de câmp vizual, care au dispărut la administrarea topică a sol. Timolol 0,5% în ambii ochi în timpul crizei migrenoase [12].

Migliazzo et al. (2014) în publicația sa prezintă 7 cazuri clinice ale pacienților cu migrenă episodică. Pacienții administrau în caz de atac migrenos sol. Timolol 0,5% în ambii ochi cu stoparea acceselor migrenoase în toate cele 7 cazuri.

Ishikawa H. et al. (2000) au descris cazul unui copil de 4 ani, care suferea de atacuri de migrenă cu component oftalmoplegic, asociată cu pareze oculomotorii recurente. La internare pacienta prezenta o ptoză recurentă pe partea stângă, asociată cu diplopie și oftalmoplegie, ce a dispărut peste câteva zile. La examinarea electroencefalografică, tomografia computerizată cerebrală dopplerografia vaselor cerebrale nu au fost depistate schimbări. La administrarea topică a sol. Timolol 0,25% în ambii ochi a dispărut oftalmoplegia, s-a redus considerabil frecvența și durata atacurilor migrenoase [14].

J. Bhagey et al. (2004) prezintă cazul clinic al pacientei cu migrenă asociată cu dureri retroorbitale și fotofobie, la care tratamentul cu preparate antimigrenoase nu a fost eficient. Oftalmologul a diagnosticat hipertensiune oculară și s-a indicat

administrarea topică a sol. Timolol 0,5% 1 pic x2 ori/zi în ambii ochi, permanent. Pacienta a fost urmărită în dinamică și timp de 18 ani nu a mai avut atacuri migrenoase [15].

Timololul blochează receptorii β -adrenergici micșorând tensiunea intraoculară prin scăderea producerii de umoare apoasă, relaxarea mușchiului dilatator al pupilei ca rezultat al inhibiției activității simpatice la nivelul ocular și este indicat în tratamentul glaucomului [16].

Cossack et al. (2018) au testat eficiența colirului Timolol 0,5 % pentru tratamentul de atac al migrenei și au demonstrat eficiența acestuia la unii pacienți.

În studiul cu grup placebo au fost incluși 10 adulți cu migrenă recurentă, pacienții fiind selectați din clinica neurologică și oftalmologică. Pacienții au fost repartizați aleatoriu și rugați să administreze colirul de Timolol 0,5% sau lacrimi artificiale (placebo) 1 picătură în fiecare ochi la debutul migrenei și apoi peste 30 de minute. Participanții au fost examinați lunar timp de 4 luni (5 vizite per pacient), după ce pacienților din grupul de studiu le-a fost administrat placebo și invers. Pacienții au înregistrat severitatea fiecărui atac migrenos folosind scala de la 0 la 3 (maximum) și au evaluat eficiența tratamentului utilizând scala de la 1 (minimum) la 4 (maximum). Cei 10 pacienți au prezentat 198 de atacuri migrenoase în perioada de studiu. Patru pacienți au raportat că timololul a fost foarte eficient în comparație cu placebo; un alt pacient a observat contrariul. Treizeci și șapte (67%) din 55 de atacuri migrenoase au fost caracterizate de pacienți de 1-2 puncte, față de 58 (75%) din cele 77 de atacuri migrenoase în timpul utilizării placebo [16].

Kurian A. et al. (2020) au efectuat un studiu randomizat, cu grupul placebo-control, în care au fost incluși 50 de pacienți cu migrenă episodică. Analiza statistică a datelor a arătat reducerea scorului durerii la în grupul tratat cu timolol, comparativ cu grupul placebo, cu o medie (SE) de 4,63 puncte (0,34) ($P < 0,001$) [17].

Soluția oftalmică Timolol se livrează sub formă de soluție apoasă, izotonică, sterilă, în doză de: Timolol 0,25% și Timolol 0,5%, care conține 2,5 mg/ml și, respectiv, 5 mg/ml substanță activă. Timolol este aplicat topic, precum un colir.

Soluția oftalmică Timolol aplicată topic la nivelul ochilor este rapid absorbită în circulația sistemică prin canalul nazolacrimon și mucoasa nazofaringiană.

Analiza plasmocinetică a demonstrat că administrarea a câte 1 picătură de soluție oftalmică Timolol 0,5% în ambii ochi atinge o concentrație plasmatică de 2 ng/ml în 10-15 minute. Această concentrație plasmatică asigură blocarea receptorilor β -1 și β -2 în circa 80% din cazuri.

În cadrul studiilor efectuate de către Brar A et al. (2021) și Katz BJ (2020) s-a propus reducerea atacului migrenos prin administrarea unui agent beta-blocant cât mai curând posibil, preferabil în timpul prodromului sau la debutul atacului migrenos. Este important ca preparatul să fie menținut la o concentrație sanguină adecvată timp de cel puțin două ore de la debutul atacului. Succesul administrării colirului oftalmic sol. Timolol în atacul migrenos este datorat absorbției rapide în circuitul sistemic, ajungând la concentrația plasmatică terapeutică în 4-10 minute [18,19].

Studiile de mai sus reprezintă un mare interes practic și științific, ele afirmă reducerea simptomelor de acces migrenos la administrarea colirului oftalmic cu beta-blocant și efectul este mai mare atunci când

picăturile sunt instilate cât mai curând posibil după debutul simptomelor.

Analiza comparativă a celor 8 publicații incluse în studiu este prezentată în tab. 1. Toate aceste studii includ descrierea eficienței tratamentului cu administrarea colirului Timolol 0,5% la acces migrenos. Din tabel se observă clar tendința de includere a unui număr mai mare de cazuri pentru observație. Dacă studiile 1-3 au descris doar 1 caz, începând cu studiul 4 numărul de cazuri a sporit de la 7 (4), până la 19-20 (5, 8) și chiar 50 de observații în 6 și 7. O altă tendință este durata de observație raportată de la 8 la 36 de luni.

Concluzii

Tabelul 1

Caracteristica comparativă a studiilor

Nr.	Autor, anul publicației	Tipul migrenei	Designul studiului	Durata studiului	Eficiența tratamentului
1.	Ishikawa H. et al. (2000)	episodică	1 caz clinic	-	+
2.	Bhagey J. et al.(2004)		1 caz	-	+
3.	Chiam P.J. (2012)	episodică	1 caz clinic	-	+
4.	Migliazzo. et al. (2014)	episodică	7 cazuri clinice		+
5.	Cossack. et al. (2018)	episodică	20 pacienți Studiu randomizat cu grup placebo control	8 luni	+
6.	Kurian A. et al.(2020)	episodică cronică	50 pacienți Studiu randomizat cu grup placebo control	22 luni	+
7.	Katz BJ (2020)	episodică cronică	50 pacienți Studiu randomizat cu grup placebo control, crossover	36 luni	+
8.	Brar A. et al. (2021)	episodică cronică	19 pacienți Studiu randomizat cu grup placebo control, crossover	10 luni	+

1. Instilarea colirului Timolol 0,5% la debutul primelor semne ale cefaleei pare a fi eficientă în tratamentul crizei migrenoase.
2. Avantajul metodei constă în comoditatea de administrare a beta-blocantului sub formă de colir oftalmic în perioada de prodrom a crizei migrenoase, ce stopează accesul migrenos sau reduce intensitatea cefaleei.
3. Metoda este foarte comodă, ieftină, cu efect rapid și accesibilă pentru pacienți. Probabilitatea reacțiilor adverse ale medicamentului este mică.
4. Analiza comparativă confirmă actualitatea sintezei literaturii întreprinse și continuarea cercetărilor în domeniu, în special în anii 2018-2021.

Bibliografie

1. Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. Am Fam Physician. 2019 Jan 1;99(1):17-24.
2. Suzuki G, Kunikane E, Shinno K, Kozai S, Kurata M, Kawamura A. Ocular and Systemic Pharmacokinetics of Brimonidine and Timolol After Topical Administration in Rabbits: Comparison Between Fixed-Combination and Single Drugs. Ophthalmol Ther. 2020 Mar;9(1):115-125.
3. Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. Am Fam Physician. 2019 Jan 1;99(1):17-24.
4. Huang J, Wilkins A. The Functional Network of the Visual Cortex Is Altered in Migraine. Vision (Basel). 2021 Nov 18;5(4):57.
5. Hosp JA, Reiser M, von Kagenneck C, Rijntjes M, Weiller C. Approximation to pain-signaling network in humans by means of migraine. Hum Brain Mapp. 2021 Feb 15;42(3):766-779.

6. ElSherif M, Reda MI, Saadallah H, Mourad M. Eye movements and imaging in vestibular migraine. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2020 Jan-Feb;71(1):3-8. English, Spanish.
7. Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, Potrebic S, Billingham L, Gloss D, Hershey AD, Licking N, Sowell M, Victorio MC, Gersz EM, Leininger E, Zanitsch H, Yonker M, Mack K. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2019 Sep 10;93(11):487-499.
8. Lew C, Punnapuzha S. Migraine Medications. 2021 May 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31985952.
9. Ashina M, Terwindt GM, Al-Karaghali MA, de Boer I, Lee MJ, Hay DL, Schulte LH, Hadjikhani N, Sinclair AJ, Ashina H, Schwedt TJ, Goadsby PJ. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1496-1504.
10. Nosedá R. et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. In: *Nature Neuroscience*, 2010, vol. 13, p. 239-245.
11. Peters GL. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *Am J Manag Care*. 2019 Jan.
12. Chiam PJ. Topical beta-blocker treatment for migraine. In: *Int Ophthalmol*. 2012, vol. 32, nr.1, p. 85-88.
13. Migliazzo CV, Hagan JC 3rd. Beta blocker eye drops for treatment of acute migraine. *Mo Med*. 2014;111(4):283-288
14. Ishikawa H. et al. A pediatric case of ophthalmoplegic migraine with recurrent oculomotor nerve palsy. In: *Jpn. J. Ophthalmol.*, 2000, vol. 44, nr. 5, p. 576.
15. Bhagey J., James B. Topical timolol prevented migraine attacks. In: *Eye (Lond)*. 2004, vol. 18, nr. 7, p. 751.
16. Cossack M, Nabrinsky E, Turner H, Abraham A, Gratton S. Timolol eyedrops in the treatment of acute migraine attacks: a randomized crossover study. *JAMA Neurol*. 2018;75(8):1024-1025.
17. Kurian A, Reghunadhan I, Thilak P, Soman I, Nair U. Short-term Efficacy and Safety of Topical β -Blockers (Timolol Maleate Ophthalmic Solution, 0.5%) in Acute Migraine: A Randomized Crossover Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Nov 1;138(11):1160-1166.
18. Brar A. S., Brar M. K. Additional Considerations Regarding Timolol Eyedrops for Acute Treatment of Migraine // *JAMA ophthalmology*. – 2021. – T. 139. – №. 8. – C. 920-920.
19. Katz BJ. Put a Drop of Timolol Into Each Eye and Call Me in the Morning. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Nov 1;138(11):1166-1167.

Cristina Șcerbatiuc, dr. șt. med.,
asistent universitar Catedra de oftalmologie
tel: +373 67270550
e-mail: cristina.scerbatiuc@usmf.md

Aplicat pentru publicare: 22.01.2022
Acceptat spre publicare: 14.05.2022

VISUAL ACUITY
AND EYE REFRACTION
DISTURBANCES FOLLOWING
BRAIN INJURY IN SCHOOL-AGED
CHILDREN

UDC: 617.751/.753-02:616.831-001.3-053.5/.7

Victoria VEREJAN¹, Eugeniu BENDELIC¹, Jana BERNIC²
¹Department of Ophthalmology,
²Department of Pediatric Surgery, Traumatology and
Orthopedics „Nicolae Testemitanu” State University
of Medicine and Pharmacy, Chisinau,
The Republic of Moldova

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1\(92\).02](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1(92).02)

Summary

Visual disturbances may result in a long-term complication after mild traumatic brain injury (mTBI) in children. The purpose of the study was to assess the visual acuity (VA) disturbances and refractive status in children with persisting symptoms after mild traumatic brain injury. The research aimed 48 patients with persisting visual symptoms after mTBI. Visual symptoms and refractive status were assessed. Thus, in the mTBI group, the visual acuity for the right eye was of 0.09–0.5 in 83.7% (40 patients), in 16.3% (8 patients) – right eye 0.6–0.8, compared to the control group, were 62% of patients had the visual acuity ranged almost in 1.0, just 14% (7 patients) was ranged 0.09-0.5 and in 24% (12 patients) – la 0.6–0.8. The visual acuity for the left eye in the research group was of 0.09–0.5 in 89.8% (43 patients), in 10.2% (5 patients) – for the left eye was 0.6–0.8, compared to the control group, were 66% of patients had the visual acuity ranged almost in 1.0, just 24% (12 patients) was ranged 0.09-0.5 and in 14% (5 patients) – 0.6–0.8. VA is affected primarily after head trauma although it improves in a time period ranging between 3 and 6 months after the trauma. Autorefractive data usually will reveal slight hyperopia with a possible astigmatic component ranging between 1D to 3D, and in 4.1%–8.2% cases slight myopia also ranged between 1D and 3D.

Keywords: visual acuity, brain injury, children

Rezumat**Dereglări ale acuității vizuale și refracției în cazul copiilor după traumatism cranio-cerebral**

Afecțiunile vizuale la copii pot surveni în urma unui traumatism cranio-cerebral (TCC). Scopul studiului a fost de a determina incidența dereglărilor vizuale apărute în urma unui TCC în cadrul populației pediatrice. Studiul a inclus 48 de pacienți cu afecțiuni vizuale persistente post TCC. A fost examinată acuitatea vizuală (AV) și refracția. Astfel, în cadrul lotului de pacienți post TCC, AV pentru ochiul drept a fost de 0.09-0.5 la 83.7% (40 de pacienți), la 16.3% (8 pacienți) – ochiul drept 0,6-0,8, comparativ cu lotul de control, unde 62% dintre pacienți aveau AV de aproximativ 1.0, doar 14% (7 pacienți) au prezentat 0.09-0.5 și la 24% (12 pacienți) – la 0.6–0.8, conform tabelii Snellen.

AV pentru ochiul stâng în lotul cercetat a fost de 0.09–0.5 la 89.8% (43 de pacienți), la 10.2% (5 pacienți) – 0.6–0.8, în comparație cu lotul de control, 66% de pacienți au prezentat AV de aproape 1.0, doar 24% (12 pacienți) au prezentat 0.09-0.5 și 14% (5 pacienți) – 0,6–0.8.

AV este afectată în primul rând după un TCC, deși se ameliorează simțitor în decurs de 3-6 luni după traumatism.

Datele autorefractometriei arată o ușoară hipermetropie cu o posibilă componentă astigmatică cuprinsă între 1D și 3D, iar

în 4.1%–8.2% din cazuri o ușoară miopie care, de asemenea, variază între 1D și 3D.

Cuvinte-cheie: acuitate vizuală, traumatism cranio-cerebral la copii

Резюме**Нарушение остроты зрения и рефракции при черепно-мозговой травме у детей**

Зрительные осложнения при черепно-мозговой травме у детей могут появиться как в остром, так и в более позднем периоде. Целью исследования было оценить нарушения остроты зрения (ОЗ) и рефракционного статуса у детей с сохраняющейся симптоматикой после черепно-мозговой травмы.

В исследование были включены 48 пациентов с сохраняющимися зрительными симптомами после перенесенной ЧМТ. Оценивались зрительные симптомы и рефракционный статус. Таким образом, в группе пациентов с ЧМТ острота зрения для правого глаза составила 0.09–0.5 ед. у 40 больных (83.7%), у 8 больных (16.3%) – 0.6-0.8 ед., по сравнению с контрольной группой, где у большинства больных (62%) острота зрения составила почти 1.0 ед., только у 14% (7 больных) – ОЗ была в пределах 0,09-0,5 ед., и у 24% (12 больных) – 0,6-0,8 ед. Острота зрения левого глаза в основной группе составила 0.09–0.5 ед. у 89.8% (43 пациентов), у 10.2% (5 пациентов) – 0.6–0.8 ед., а в контрольной группе, у 66% острота зрения составила 1.0 ед., у 24% (12 пациентов) – 0.09-0.5 ед. и у 14% (5 пациентов) – 0,6–0.8 ед. Острота зрения снижается сразу после черепно-мозговой травмы, и улучшается через 3-6 месяцев после травмы.

Данные авторефракции обычно выявляют легкую гиперметропию с астигматическим компонентом в пределах 1D-3D, а в 4.1%–8.2% случаев легкая миопия также находится в диапазоне от 1D до 3D.

Ключевые слова: острота зрения у детей, черепно-мозговая травма

Introduction

Traumatic brain injury is one of the most common causes of neurological morbidity and is more often encountered in childhood and adolescence than at any other time of life [1-3]. Concussions in young people are usually diagnosed in about 90% of all traumatic brain injuries [4]. One in five children will experience a concussion by the age of 10 years [5]. As more frequent are referred falls (51%) and

sports-related activities (25%) [5, 6]. Over the last several decades' sport-related concussions have been recognized as a major health concern in young athletes, being a public health problem [7,8]. Speaking of the reported rate of concussion, contact football has the highest incidence, although all sports-related activities entail some risk [9].

Concussion is defined as a form of mild-traumatic brain injury that occurs because of a direct impact to the head or impact to the body that causes transmission of forces to the head and brain [10].

The pediatric brain has different mechanical and compositional properties (e.g., increased water content, decreased myelin, increased transition of acceleration-deceleration forces due to decreased neck strength). This increases the possibility for brain tissue displacement and shear injury [11,12]. These properties can amplify the complicated neurometabolic cascade that comes after a concussion injury, resulting in increased vulnerability of the immature brain to secondary insults (e.g., second-impact syndrome) and more prolonged recovery [13–15]. As for the future, the prefrontal cortex, the region responsible for executive function, is particularly vulnerable to injury in adolescence [15,16].

A patient with mTBI presents with a constellation of general dysfunctions [17]. This is not surprising as referred to the global nature of the 2-phase brain insult that is typical in mTBI [18]. This initially involves the cranial area and underlying brain tissue in the region of the direct external force (i.e., the coup). This primary phase is then followed by the secondary phase of the brain injury occurring from days to months afterward, with it being of a biochemically based nature [19]. Together, the comprehensive and global effects of the primary and secondary injury phases will produce abnormalities in the sensory, motor, perceptual, cognitive, attentional, behavioral, pharmacologic, somatic, and linguistic domains in many patients with TBI [17].

Eye tracking correlated with concussion symptoms and detected convergence and accommodative abnormalities associated with concussion in the pediatric population. It demonstrates utility as a rapid, objective, noninvasive aid in the diagnosis of concussion [21].

In the beginning, we mentioned that the middle brain is the most sensible area for mTBI in children. The ciliary ganglion contains two types of postganglionic neurons: one innervates smooth muscle of the iris and is responsible for pupillary constriction, and the other innervates ciliary muscle and controls the curvature of the lens [20]. The affirmation would be whether the stretching and

twisting of this area would induce a prevalence of hyperopia in children after mTBI. The latter can be explained by an abnormally functioning parasympathetic system. Thus, the ability to increase accommodation to compensate for any residual, uncorrected hyperopia is compromised, and hence the latent hyperopia becomes manifest, perhaps with intermittent blur reflecting the ability to compensate only partially [17]. On the other hand, increased myopia can be explained by an abnormally functioning sympathetic system, common in mTBI, so that the pharmacologic control system of the crystalline lens cannot reduce "relax" accommodation fully and sufficiently with distant gaze, and thus increased myopia and blur become manifest. Sympathetic preganglionic neurons originate in the lateral horns of the 12 thoracic and the first 2 or 3 lumbar segments of the spinal cord [20]. And here comes the paradigm, since the spinal cord comes less more involved during mTBI why than should we confront with myopia in this case.

Traumatic myopia is a clinical entity that may be seen following ocular blunt trauma and is characterized with a usual range of -1.00 to -6.00 diopters (D) in the injured eye, or sometimes in both eyes. It is sudden onset and mostly transient, recovering within a few weeks after the trauma, although some cases may stand for a longer period. Possible causes that may lead to this condition are as follows: spasm of the ciliary body, increased crystalline lens effective power secondary to its forward shift, ciliochoroidal effusion causing forward displacement of the crystalline lens-iris diaphragm, axial thickening of the natural lens, and other sources of choroidal [23]. As we go back to anatomy innervation peculiarities of the ciliary body, we can find out that the ciliary body is also known to receive sympathetic innervation via long ciliary nerves [20]. And this would explain why we can confront with myopia after head injury.

Among patients with lesions of the dorsal midbrain, accommodative paresis may change with accommodative spasm. This suggests a linkage of the mechanisms involved in excess and deficient accommodation while brain stem damage is present. Accommodative spasm tends to occur in young individuals because they have such strong accommodative reserve [22].

The aim of the study is to determine the entity and incidence of visual acuity loss and eye refraction disturbance after mTBI in children.

Materials and methods

Forty-eight patients had been referred to the Department of Emergency Unit of the State Mother

and Child Health Care Institute from Chisinau, Moldova due to persisting visual symptoms after mild traumatic brain injury. The patients were examined for visual dysfunction primary in the first 72 hours after the trauma occurred.

Results

As mTBI appears unpredictable most of the patients have been hospitalized in the first 6 h- 87.8% (43 patients), that is 98%. Of the patients, 81.7% (40 children) have been hospitalized for more than 7 days, making possible a more complex examination. Visual acuity was measured in 48 traumatic brain injury patients. All studies used a Snellen chart/card or comparable metric to assess visual acuity. The measures noted a clear decreased visual acuity in the initial acute phase for both eyes after trauma (fig. 3-4).

The cycloplegic refraction is being evaluated individually after head trauma as mentioned by different authors. Hughes et al. (2017) mentioned that two drops of 1% w/v sulfate administered into the patient's right eye provided immediate relief of the patient's visual symptoms in a 34-year-old female who developed sudden onset of blurred distance vision after a rear impact car crash, having previously been emmetropic [39]. On the other hand, another group of authors used in their clinical trial cycloplegic refraction evaluated with one drop of tropicamide 1% which was instilled every five minutes for three times, and auto refraction was repeated 30 minutes after the last drop [23]. Also, cycloplegic refraction performed by using cyclopentolate of 1% in a trial of 117 children with bilateral nasolacrimal duct obstruction has been reported in the review literature [40]. Due to the fact that, specific cycloplegic refraction used in neurological compromised patients has not been found in the review literature, or authors didn't mention a clear propensity for it, as for example in a trial of children with cortical impairment, in which all children underwent a complete neuro-ophthalmologic examination including VA, cycloplegic refraction, and sensorimotor testing [41]. Thus, we decided to use the method of tropicamide 1% already used in our research.

Results As we refer to the age of the patients, we may outline that teenagers' boys have been the most affected, age ranged between 15-18 years-45%, also 11-14 years 25% and school children age ranged 7-10 years 29.2% (table 1-2). We may outline that most of the mTBI occur in teenagers followed by school children, while the children with the age ranged from 11-14 years has been less referred as being affected ($\chi^2= 3.412a$, $gl=2$, $p<0.01$).

Referring to the type of trauma we may outline that mTBI occurred mostly, being divided as localized

trauma lesion in 39.6%, localized lymphatic lesions in 18.7%, cranium deformities in 14.6%, clear concussion in 16.7% and associated epidural hemorrhages in 10.4%. The patients hospitalized with concussion have been later re-evaluated and determined to have mTBI as diagnose. The natures of trauma have been classified as following: falling from heights 54.2%, vehicle accidents in 31.2%, falling objects in 8.3% and sport related in 6.3%. For the patients involved in vehicle accidents, the ophthalmologic examination has been undergone later as the general status of the child was compromised.

Speaking deficiency has been determined in 37.5% (18 patients), while 62.5% (30 patients) – presented a clear, but delayed speech. A peripheral nervous system examination revealed an average disturbance of 41.7% (20 patients), while for the 58.3% (29 patients) no problems have been determined. Pathologic reflexes have been present in 39.6% (19 patients).

Cranial nerve examination, oculomotor (III), trochlear (IV), and abducens (VI), that are involved in eye motion and stability in 1/3 (15 patients) revealed: late photoreaction and anisocoria. Mostly the changes have been determined in the group of patients that have been involved in intracerebral hematoma evacuation Ocular motility has been decreased in most of the axes, with a lack of motion in case of patients presenting hematoma of the periorbital tissue.

Examination of general motility revealed a peripheral paresis in 6.3% (in 3 patients), in 56.2% (27 patients) had a complete peripheral motion, while in 18 patients (37.5%) it was not possible to evaluate.

Examination of the vestibular function has been undergone in 25 patients since in the rest of the patients it was not possible to perform due to the unclear general state. Thus, positive results have been determined in 79.2% (19 patients), in 8.3% (2 patients) – unstable results, in 12.5% (3 patients) – unstable results from left to right.

Thus, in the mTBI patients the VA for the right eye was of 0.09-0.5 in 83.3% (40 patients), in 16.7% (8 patients) – AV OD 0.6-0.8, comparing to the control group, were 60.4% (29 patients) had the VA ranged 0.9-1.0, just 25% (12 patients) VA was ranged 0.09-0.5 and in 14.6% (7 patients) – VA was established between 0.6-0.8 ($\chi^2= 46.929a$, $gl=2$, $p<0.001$) (fig. 3).

For the left eye we had the following results. Thus, in the mTBI patients the VA for the left eye was of 0.09-0.5 in 89.6% (43 patients), in 10.4% (5 patients) – VA for the left eye was 0.6-0.8, comparing to the control group, were 62.5% (30 patients) had the VA ranged almost in 1.0, just 27.1% (13 patients) VA was ranged 0.09-0.5 and in 10.4% (5 patients) - VA was established between 0.6-0.8 ($\chi^2= 51.281a$, $gl=2$, $p<0.001$).

While examining patients in 3-6 months after the mTBI occurred we had the following numbers: VA for the right eye was of 0.09-0.5 in 4.2% (2 patients), in 6.2% (3 patients) – AV OD 0.6-0.8, and 0.9-1.0 in 89.6% (43 patients) comparing to the control group, where 50% 24 patients had the VA ranged 0.9-1.0, just 25% (12 patients) VA was ranged 0.09-0.5 and in 25% (12 patients) - la 0.6-0.8 ($\chi^2= 46,929a$, $gl=2$, $p<0,001$) (fig. 4).

For the left eye we had the following results. VA was of 0.09-0.5 in 4.2% (2 patient), in 8.3% (4 patients) – AV OD 0.6-0.8, and 0.9-1.0 in 87.5% (42 patients) comparing to the control group, were 58.3% (28 patients) had the VA ranged 0.9-1.0, just 33.3% (16 patient) VA was ranged 0.09-0.5 and in 8.3% (4 patients) - la 0.6-0.8 ($\chi^2= 51,281a$, $gl=2$, $p<0,001$).

So, we may notice that mTBI patients present a clear visual deficiency occurrence as compared to the control group of patients.

Thus, after the measurements we may conclude that most mTBI patients present hyperopic values for both eyes (Table 1).

Table 1

Refraction status

Eye	Refraction (sph diopters)	Research		Control		χ^2	gl	p
		Pa-tients	%	Pa-tients	%			
Right	0.00 till +3.00	45	93.75	34	70.8	9.523 ^a	2	<0.001
	0.00 till -3.00	3	6.25	14	29.2			
Left	0.00 till +3.00	46	95.8	32	66.7	15.682 ^a	2	<0.001
	0.00 till -3.00	2	4.2	16	33.3			

For the astigmatic compound we may outline that we received hyperopic values mostly (Table 2).

Table 2

Refraction status

Eye	Refraction (cyl diopters)	Research group		Control		χ^2	gl	p_1
		Nr. abs	%	Nr. abs	%			
Right	0.00 till +3.00	33	68.75	27	56.25	0.924 ^a	1	<0.001
	0.00 till -3.00	15	31.25	21	43.75			
Left	0.00 till +3.00	40	83.33	27	56.25	11.578 ^a	2	<0.001
	0.00 till -3.00	8	16.67	21	43.75			

Patients have been re-evaluated after a period of time scheduled between 3-6 months after the

trauma. The examination concerned refraction status for both groups.

The repeated measurements for refraction status revealed a more average spread for values (Table 3).

Table 3

Refraction status in 3-6 months after mTBI

Eye	Refraction (sph diopters)	Research		Control		χ^2	gl	p_1
		Pa-tients	%	Pa-tients	%			
Right	0.00 till +3.00	36	75	22	45.8	9.523 ^a	2	<0.01
	0.00 till -3.00	12	25	26	54.2			
Left	0.00 till +3.00	34	70.8	32	66.7	15.682 ^a	2	<0.001
	0.00 till -3.00	14	29.2	16	33.3			

For the astigmatic compound we may outline that we received hyperopic values mostly (Table 4).

Table 4

Refraction status in 3-6 months after mTBI

Eye	Refraction (cyl diopters)	Research		Control		χ^2	gl	p_1
		Pa-tients	%	Pa-tients	%			
Right	0.00 till +3.00	31	64.6	34	70.8	9.523 ^a	2	<0.05
	0.00 till -3.00	17	35.4	14	29.2			
Left	0.00 till +3.00	36	75	35	73	15.682 ^a	2	<0.05
	0.00 till -3.00	12	25	13	27			

Discussions

The examination in children may be affected along with the general status of the patient also the age inducing a non-cooperation patient, unable to clearly name the pictures or letters on the chart. The inability of children to self-assess and report symptoms after a brain injury can lead to the misdiagnosis of visual disturbance and a poor prognosis, and early diagnosis and proper treatments are keys to a better prognosis. Thus, early ophthalmologic examinations should be compulsory for children with head and face injuries.

As far as investigating the visual acuity loss in children our primary goal was to establish whether changes that appear may be considered permanent and important to be treated by vision therapy or glasses prescription. For that, we tried on focusing on the patient's primary vision concerns (inability/difficulty to read, draw, combine puzzle figures) and objective refractive data in order to reveal induced myopias /hyperopia by TBI. As it all comes from anatomical trails, we tried on explaining whether a cause of the resulted myopia may be referred to

the possible damaged pathways after a trauma. The afferent pathways that are coming from each optic nerve will eventually emerge into the visual cortex back to the occipital lobe. On the other hand, we have the efferent fibers that come from the frontal eye fields and synapse near the Edinger-Westphal nuclei. Anatomically the last ones are located in the immediate neighborhood for the oculomotor nuclei, and that is why even a mild trauma in this region could cause a lesion of the Edinger-Westphal nuclei [24]. The type of trauma can be also important in determining the kind of consequences we may face. For instance, whiplash-type trauma has been reported on causing decreased accommodation, muscle paresis, and even maculopathy, along with jaw-neck function affection [25,26]. But some others declare unique cases of accommodation spasm also present in this kind of trauma [24], thus making possible a different ophthalmologic outcome after mTBI. Data that reveal accommodative dysfunction have been also reported by several other authors and this may involve accommodative insufficiency, accommodative infacility, or accommodative spasms that can cause a pseudo-myopia [27]. With a mild spasm, the patient may be making themselves pseudo-myopic with blurred vision [28]. The role of the ophthalmologist in this case is very important because it should be the first one that starts a visual rehabilitation procedure. And this may involve prescribing glasses for reading or practicing rehabilitation visual exercises. Management of accommodative disorders may include reading glasses with increased plus at near, or vision rehabilitation exercises [29,30]. As we refer to children, authors outline that in case of non-presbyopia patients, vision exercises are usually recommended as the first line treatment and may include accommodative lenses apply as well as accommodative push-up techniques. There is some evidence that 87-100% of patients with accommodative dysfunctions may show good results after with vision therapy [30].

Treatment may include tinted lenses and overlays, corrective and prismatic lenses, vision therapy and rehabilitation [32]. Special attention should be given to latent or uncorrected hyperopic patients, who may become symptomatic following a TBI, some of researchers declare [31]. Ophthalmologists should always remain suspicious of nonorganic visual loss in case there is inconsistency between symptoms and findings [36].

A Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study has revealed that 0.05, 0.025, and 0.01% atropine could prevent the progression

of myopia [33]; although, there has not been any guideline for atropine concentration for accommodative spasm. Some of authors [34] prescribed 1% atropine once a day and spectacle of +1.0 in both eyes to control the accommodation of patient with near reflex spasm. While administered 1% atropine [35] twice a day for 1 week with punctual occlusion has been reported to relax the accommodation of a patient with the spasm of near reflex.

The ability to increase accommodation to compensate for any residual, uncorrected hyperopia is compromised (e.g., slowed, delayed, ill-sustained), and hence the latent hyperopia becomes manifest, perhaps with intermittent blur reflecting the ability to compensate only partially [17]. There are small data that refer to visual acuity alteration in children and we would definitely agree with some of the researches that claim that the clinical findings in some of the patients can be marginal and would not necessarily prompt spectacle treatment in healthy subjects [37]. Despite this, the spectacles may appear to provide a subjective relief. This appears to confirm with previous clinical observations that patients with acquired brain injury may be hypersensitive to even low degrees of refractive error and binocular functional anomalies [38].

Conclusions

Visual acuity disturbance can be commonly experienced in children after mTBI being ranged below 0.5 as referred to the Snellen chart in up to 83.3%-89.6% cases in the first 24-72 hours. But it can be considered as being a transient situation since it becomes improved with no particular therapy in about 4-6 months after head trauma in 89.6%-87.5% in up to 0.8-1.0 as referred to the Snellen chart.

Exacerbated hyperopia is mostly encountered in children after head injury in the acute phase ranging from 93.75%-95.8% for the spherical compound as low as +3.00D and 68.75%-83.3% for the astigmatic compound. This issue can be explained by an accommodative disfunction since most of the patients complained of difficulties reading and near work blurred perception. As going through time in 4-6 months after mTBI we may outline that hyperopia persists in almost 70.8% -75% for the spherical compound as low as +3.00D and 64.6%-75% for the astigmatic compound.

Induced myopia can be less determined in children after head injury in the acute phase ranging from 4.2%-6.25% for the spherical compound as low as -3.00D and 16.67%-31.25% for the astigmatic compound. As going through re-evaluation in 4-6 months after mTBI we may outline that myopia

persists in almost 25%-29.2% for the spherical compound as low as -3.00D and 25%-35.4% for the astigmatic compound. The entity of post mTBI myopia is still discussed between a hypothesis a ciliochoroidal effusion, change of the iris-lens diaphragm or accommodative spasm.

Refraction state after mTBI in children should be re-evaluated since it has a passing character. Glass prescription should be done carefully being related to the objective disturbance a child may have at near work or visual perception in the far.

References

- McKinlay A., Grace R.C., Horwood L.J., et al. Prevalence of traumatic brain injury among children, adolescents and young adults: Prospective evidence from a birth cohort. *Brain Inj* 2008;22(2):175–81.
- Langlois J.A., Rutland-Brown W., Thomas K.E. The incidence of traumatic brain injury among children in the United States: Differences by race. *J Head Trauma Rehabil* 2005;20(3):229–38.
- Thornhill S., Teasdale G.M., Murray G.D., et al. Disability in young people and adults one year after head injury: prospective cohort study. *BMJ* 2000;320(7250):1631
- Centers for Disease Control and Prevention. Heads up to healthcare providers. Atlanta: CDC, 2015. Available at www.cdc.gov/headsup/providers [Accessed 16 June 2016].
- Corrigan J.D., Selassie A.W., Orman J.A.L. The epidemiology of traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2010;25(2):72–80.
- Barlow K.M., Crawford S., Stevenson A., et al. Epidemiology of postconcussion syndrome in pediatric mild traumatic brain injury. *Pediatrics* 2010;126(2):e374–81. 7. Centers for Disease Control and Prevention. Nonfatal traumatic brain injuries related to sports and recreation activities among persons aged ≤19 years – United States, 2001–2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2011;60(39):1337–42.
- Halstead ME, Walter KD, Moffatt K; COUNCIL ON SPORTS MEDICINE AND FITNESS. Sport-Related Concussion in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2018 Dec;142(6):e20183074. doi: 10.1542/peds.2018-3074. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30420472.
- Leddy J.J. et al. Early subthreshold aerobic exercise for sport-related concussion: a randomized clinical trial // *JAMA pediatrics*. – 2019. – T. 173. – №. 4. – C. 319-325.
- Marar M., McIlvain N.M., Fields S.K. et al. Epidemiology of concussions among United States high school athletes in 20 sports. *Am J Sports Med* 2012;40(4):747–55.
- McCrorry P., Meeuwisse W., Aubry M. et al. Consensus statement on concussion in sport: The 4th International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2012. *Br J Sports Med* 2013;47(5):250–58.
- Cernak I., Chang T., Ahmed F.A. et al. Pathophysiological response to experimental diffuse brain trauma differs as a function of developmental age. *Dev Neurosci* 2010;32(5–6):442–53.
- Creed J.A., DiLeonardi A.M., Fox D.P., Tessler A.R., Raghupathi R. Concussive brain trauma in the mouse results in acute cognitive deficits and sustained impairment of axonal function. *J Neurotrauma* 2011;28(4):547–63.
- Giza C.C., Hovda D.A. The neurometabolic cascade of concussion. *J Athl Train* 2001;36(3):228–35. 14. Field M, Collins MW, Lovell MR, Maroon J. Does age play a role in recovery from sports-related concussion? A comparison of high school and collegiate athletes *J Pediatr* 2003;142(5):546.
- Grady M.F. Concussion in the adolescent athlete. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2010;40(7):154–69.
- Lovell M.R., Collins M.W., Iverson G.L. et al. Recovery from mild concussion in high school athletes. *J Neurosurg* 2003;98(2):296–301.
- Kenneth J. Ciuffreda, O.D., Ph.D., Diana P. Ludlam, B.S., COVTA, Naveen K. Yadav, B.S. Optom, M.S., Ph.D., Preethi Thiagarajan, B.S. Optom, M.S., Ph.D. Traumatic Brain Injury Visual Consequences, Diagnosis, and Treatment. *Advances in ophthalmology and optometry* 1(2016) 303-333.
- MacFarlane M.P., Glenn T.C. Neurochemical cascade of concussion. *Brain Inj* 2015;29: 139–53.
- Giza C.C., Hovda D.A. The pathophysiology of traumatic brain injury//*Traumatic brain injury in sports*. – Taylor & Francis, 2020. – C. 45-70.
- Peter W. Nathan, Graham Ratcliff, Charles R. Noback, Peter B.C. Matthews, Arthur D. Loewy, Thomas L. Lentz. Human nervous system. *Encyclopedia Britannica*.
- Zahid A.B. et al. Eye tracking as a biomarker for concussion in children//*Clinical journal of sport medicine*. – 2020. – T. 30. – №. 5. – C. 433-443.
- Chan R.V., Paul M.D., Trobe Jonathan D. M.D. Spasm of Accommodation Associated with Closed Head Trauma. *Journal of Neuro-Ophthalmology: March 2002 - Volume 22 - Issue 1*, p. 15-17.
- Mohammad Reza Sedaghat, Hamed Momeni-Moghaddam, Shehza A. Naroo, Mohammad Etezag-Razavi and Majid Moshirfar Induced Myopia Secondary to Blunt Trauma. *Case Reports in Ophthalmological Medicine*. Volume 2019.
- Fintan E. Hughes, et al. Persistent pseudomyopia following a whiplash injury in a previously emmetropic woman. *American Journal of Ophthalmology Case Reports* Volume 8, December 2017, pages 28-30.
- Eklund A. et al. Jaw-neck motor function in the acute stage after whiplash trauma // *Journal of oral rehabilitation*. – 2020. – T. 47. – №. 7. – C. 834-842.
- Mavrakanas N., Dreifuss S., Safran A.B. OCT III imaging of whiplash maculopathy *Eye*, 22 (6) (2008), pp. 860-861.
- Fortenbaugh F.C. et al. Blast mild traumatic brain injury is associated with increased myopia and chronic convergence insufficiency//*Vision research*. – 2021. – T. 186. – C. 1-12.
- Jenkins P.F. Management and Treatment Modalities in Traumatic Brain Injury//*Journal of Binocular Vision and Ocular Motility*. – 2020. – T. 70. – №. 4. – C. 140-146.
- Scheiman M., Mitchell G.L., Cotter S. et al. A randomized clinical trial of treatments for convergence insufficiency in children. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(1):14-24.
- Hunt A.W., Mah K., Reed N., Engel L., Keightley M. Oculomotor-based vision assessment in mild traumatic brain injury: a systematic review. *J Head Trauma Rehabil* 2016;31(4):252-61.

31. Fox S.M., Koons P., Dang S.H. Vision rehabilitation after traumatic brain injury//Physical Medicine and Rehabilitation Clinics. – 2019. – T. 30. – №. 1. – C. 171-188.
32. Lacroix Z., Leat S.J., Christian L.W. Role of primary care optometrists in the assessment and management of patients with traumatic brain injuries in Canada - Canadian Journal of Optometry 2018.
33. Jason C. Yam, et al. Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study. Ophthalmology Volume 126, Issue 1, January 2019, Pages 113-124.
34. Laria C., Merino-Suárez M.L., Piñero D.P., Gómez-Hurtado A., Pérez-Cambrodí R.J. Botulinum Toxin as an Alternative to Treat the Spasm of the Near Reflex. Semin Ophthalmol. 2015;30(5-6):393–6.
35. Shanker V., Nigam V. Unusual Presentation of Spasm of Near Reflex Mimicking Large-Angle Acute Acquired Comitant Esotropia. Neuroophthalmology. 2015 Jul;39(4):187–90.
36. Combined Interventions for Nonorganic Visual Loss in a Case with Pseudo-Myopia: A Perspective from Vietnam. Case Rep Ophthalmol 2020; 11:229–233.
37. Johansson J., Nygren C., Boussard De et al. The effect of spectacle treatment in patients with mild traumatic brain injury: a pilot study Clinical and Experimental optometry 2017 - Wiley Online Library.
38. Scheiman M., Wick B. Clinical Management of Binocular Vision: Heterophoric, Accommodative and Eye Movement Disorders. 4th ed. ed. Pennsylvania, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
39. Hughes FE, Treacy MP, Duignan ES, Mullaney PB. Persistent pseudomyopia following a whiplash injury in a previously emmetropic woman. Am J Ophthalmol Case Rep. 2017 Sep 22;8:28-30. doi: 10.1016/j.ajoc.2017.09.006. PMID: 29260112; PMCID: PMC5731667.
40. Siddiqui S.N., Hannan A., Mansoor H. et at. Anisometropia and refractive status in children with bilateral congenital nasolacrimal duct obstruction Journal of Physicians and Surgeons Pakistan 2018 Mar;28(3):210-213.
41. Handa S., Saffari S.E., Borchert M. Factors associated with lack of vision improvement in children with cortical visual impairment Journal of Neuro Ophthalmol 2018; 38: 429-43.

Victoria Verejan, doctorandă, anul IV,
Catedra de oftalmologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373 60121333,
e-mail: verejan_victoria@yahoo.com

Aplicat pentru publicare: 22.01.2022

Acceptat spre publicare: 12.04.2022

„GLAUTEX”
ÎN CHIRURGIA FISTULIZANTĂ
A GLAUCOMULUI
REFRACTAR

CZU: 617.7-007.681-089

Aglaia LOBCENCO¹, Irina CHETRARI¹,Eugeniu BENDELIC²¹IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”²Catedra de oftalmologie, IP Universitatea de Stat
de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

din Republica Moldova

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1\(92\).03](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1(92).03)**Rezumat**

Una din problemele chirurgiei fistulizante în glaucom este apariția procesului de cicatrizare în zona intervenției și, într-o serie de cazuri, modificările presionale se limitează treptat, presiunea intraoculară fiind iarăși în ascensiune. Pentru prevenirea acestui dezavantaj se propun noi metode operatorii care să evite deficiențele evolutive menționate. Elaborarea și dezvoltarea în practica clinică a unor noi modalități și remanieri de orientare patogenică pentru tehnicile de microchirurgie a glaucomului care să garanteze diminuarea sigură și durabilă a PIO, precum și stabilizarea funcțiilor vizuale ale bolnavilor cu glaucom. Unii autori propun includerea sub voletul scleral și conjunctival a diferitor auto- sau alodrenaje.

[¹] Noi, însă, propunem utilizarea drenajului bioabsorbant „Glautex”, model DDA și SDA, în chirurgia glaucomului refractar. Studiul a inclus 24 de pacienți cu glaucom, vârsta pacienților fiind între 42-63 de ani, care anterior au suportat o intervenție fistulizantă. Preoperator toți pacienții au fost supuși examinării complexe. La toți pacienții intervenția chirurgicală a fost efectuată pe zona neafectată anterior. Termenul de observație a fost de un an, timp în care pacienții au fost examinați succesiv la fiecare 1-3-6-12 luni. Implantarea drenajului „Glautex”, model DDA și SDA, a permis reducerea PIO și menținerea efectului hipotensiv în perioada postoperatorie precoce în toate cazurile, iar la distanța de un an postoperator, PIO fiind de $20,5 \pm 2,5$ mmHg, la 17 ochi (70,8%) fără utilizarea terapiei medicamentoase, în 4 (16,6%) cazuri doar cu monoterapie, la 2 ochi (8,3%) au fost necesare medicamente combinate, într-un caz PIO a fost subcompensată (4,1%). Bula de filtrație a fost moderat difuză în 95,9% cazuri, iar în 4,1% cazuri bula a fost plată. Trabeculectomia cu implant de drenaj bioabsorbant „Glautex” este o nouă variantă care are drept scop prevenirea procesului de cicatrizare sclero-scleral și sclero-conjunctival.

Cuvinte-cheie: glaucom, chirurgie, „Glautex”

Summary**„Glautex” in refracter glaucoma fistulizing surgery**

One of the problems of fistulizing surgery in glaucoma is the appearance of the healing process in the area of the intervention and in a number of cases the pressure changes are gradually limited. The Intraocular Pressure is rising again. To prevent this disadvantage, new surgical methods are proposed to avoid these evolutionary deficiencies. Elaboration and development in clinical practice of new ways and remodeling of pathogenic orientation for glaucoma microsurgery techniques to ensure safe and sustainable reduction of IOP as well as stabilization of the visual functions of patients with glaucoma. The authors propose the inclusion under the scleral and conjunctival flap of different auto or alodrainage.^[1] However, we propose the

use of bioabsorbent drainage „Glautex” model DDA and SDA in refractory glaucoma surgery. The study included 24 glaucoma patients, the age of the patients being between 42-63 years, who previously underwent fistulizing intervention. Preoperatively, all patients underwent complex examination. In all patients, surgery was performed on the previously unaffected area. The observation period was 1 year, during which time the patients were examined in a complex schedule every 1-3-6-12 months. The implantation of the „Glautex” drainage model DDA and SDA allowed the reduction of IOP and the maintenance of hypotensive effect in the early postoperative period in all cases and at a distance of 1 year postoperatively, IOP being 20.5 ± 2.5 mmHg, at 17 eyes (70, 8%) without the use of drug therapy, in 4 (16.6%) cases on a monotherapy background, in 2 eyes (8.3%) they needed combined drugs, in one case IOP was undercompensated (4.1%). Moderately diffuse filtration bubble in 95.9% of cases, and in 4.1% of cases the bubble is flat. Trabeculectomy with bioabsorbent drainage implant „GLAUTEX” a new variant that aims to prevent the sclero-scleral and sclero-conjunctival healing process.

Keywords: glaucoma, surgery, „Glautex”

Резюме**«Глаутекс» в фистулизирующей хирургии рефрактерной глаукомы**

Одной из проблем фистулизирующей хирургии при глаукоме является появление процесса рубцевания в области вмешательства и в ряде случаев постепенно внутриглазное давление (ВГД), вновь повышается. Чтобы предотвратить этот недостаток, предлагаются новые методы хирургического вмешательства, позволяющие избежать эти эволюционные недостатки. Разработка и внедрение в клиническую практику новых методов и предложений с патогенетическим направлением в микрохирургии глаукомы, обеспечивающих безопасное и стойкое снижение ВГД и стабилизацию зрительных функций у больных глаукомой. Авторы предлагают введение под склеральноконъюнктивальный лоскут различных авто или аллодренажей. Мы предлагаем использование биоабсорбирующего дренажа «Глаутекс» модели ДДА и СДА. В исследовании были включены больные глаукомой (24), в возрасте от 42 до 63 лет, которым ранее выполнялись фистулизирующие вмешательства. До операции всем больным проводилось комплексное обследование. У всех пациентов оперативное вмешательство выполнялось на неповрежденной области. Срок наблюдения составил 1 год, в течение которого больные обследовались по комплексной схеме каждые

1-3-6-12 мес. Имплантация дренажных моделей ДДА и СДА «Глаутекс» позволила снизить ВГД и сохранить гипотензивный эффект в раннем послеоперационном периоде во всех случаях, а через год после операции ВГД $20,5 \pm 2,5$ ммНг на 17 глазах. (70,8%) без применения медикаментозной терапии, в 4 (16,6%) случаях на фоне монотерапии, на 2 глазах (8,3%) потребовались комбинированные препараты, а в одном случае ВГД было субкомпенсировано (4,1%). Фильтрационная подушка в 95,9% случаев была умеренно выражена диффузная, а в 4,1% случаев - плоская. Трабекулэктомия с биоабсорбирующим дренажным имплантатом «Глаутекс» это новый вариант, направленный на предотвращение процессов склеро-склерального и склеро-конъюнктивального рубцевания.

Ключевые слова: глаукома, хирургия, «Глаутекс»

Introducere

Glaucomul este o afecțiune cronică degenerativă care afectează nervul optic, caracterizată prin lezarea fibrelor nervoase și prin îngustarea câmpului vizual, aceasta fiind suprafața percepută când privirea este fixată drept înainte. Fără tratament lezarea fibrelor nervoase poate duce la orbire. Glaucomul reprezintă o problemă socială majoră: este a doua cauză de orbire la nivel mondial și afectează aproximativ 60 de milioane de oameni, 8 milioane dintre aceștia pierzându-și vederea. În plus, aproximativ 50% dintre bolnavii de glaucom nu conștientizează boala.

Glaucomul se caracterizează prin creșterea tensiunii intraoculare și scăderea acuității vizuale, pierderea câmpului vizual asociat glaucomului este permanentă și ireversibilă. Tratamentul chirurgical al glaucomului primar este recunoscut drept cel mai eficient în compensarea presiunii intraoculare (PIO)

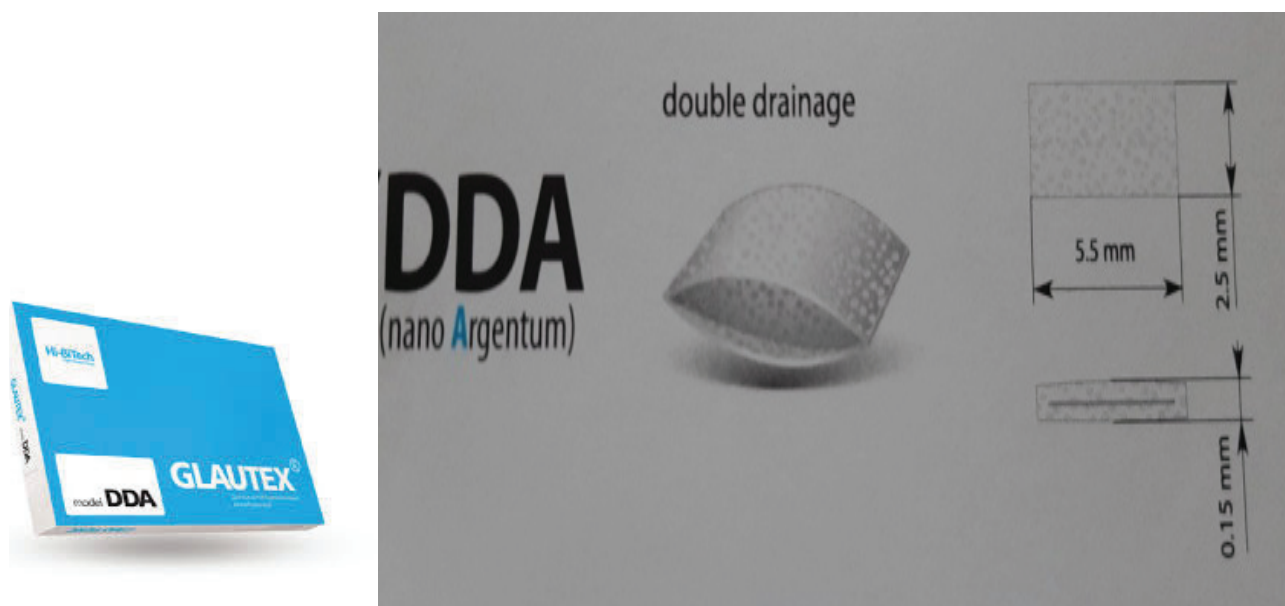
și în prevenirea dezvoltării accelerate a neuropatiei glaucomatoase [4].

Pentru soluționarea chirurgicală a glaucomului cu unghi deschis (GPUD), se aplică o serie de tehnici operatorii cu justificare patogenică. Dar se cere de remarcat faptul că într-o serie de cazuri modificările presionale se limitează treptat, PIO fiind iarăși în ascensiune [9]. Cel mai frecvent insuccesul se datorează cicatrizării bulei de filtrație (30%), adeziunii cicatriciale a voletului scleral cu loja sa (20%) și blocării orificiului de filtrație cu radacina irisului (20%) [7].

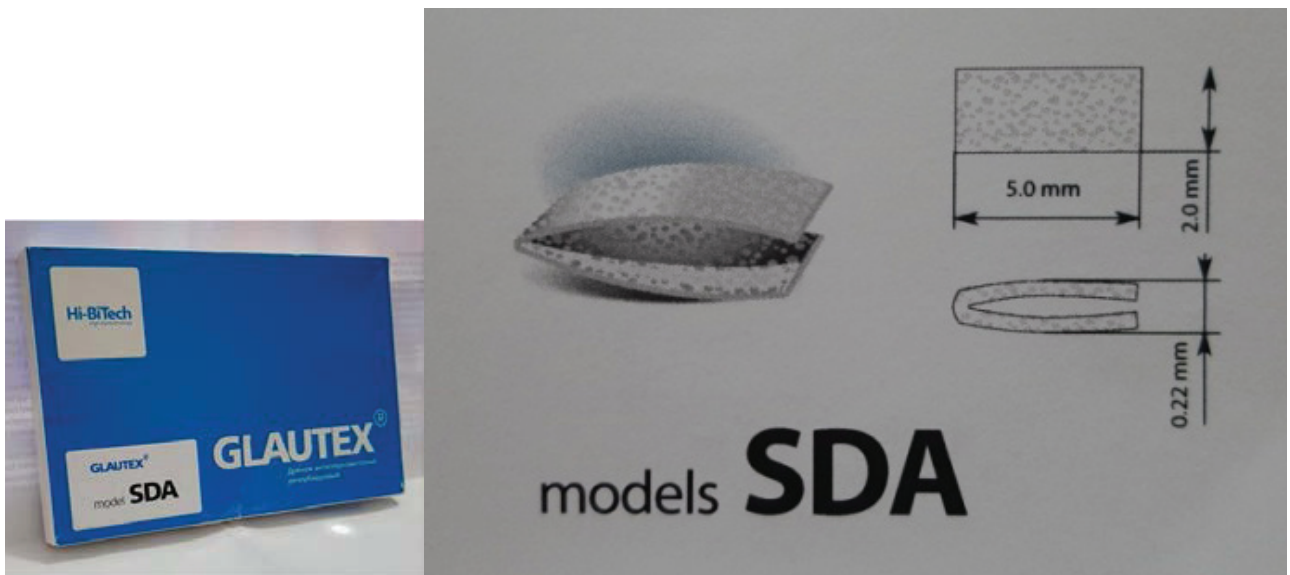
Recidivele de hipertensiune oculară după operațiile hipotensive fistulizante se produc cu o incidență de 3.2 % până la 30% cazuri, intervenția repetată fiind necesară în 1,1% - 16.7% din cazuri [5].

Pentru prevenirea acestui dezavantaj și incident, specialiștii din domeniu au propus și valorificat tehnici microchirurgicale combinate care ar preveni procesul de cicatrizare. Se propune implantarea de drenaje artificiale sau din țesut propriu, însă nu toate permit obținerea unui efect hipotensiv stabil [7]. Nu este clar care drenaj este mai potrivit: cel artificial permanent sau cel bioabsorbabil (biodegradabil). Atenția noastră a fost atrasă de drenajul bioabsorbabil „Glautex”- DDA (imaginea 1) și SDA (imaginea 2).

Scopul studiului a constat în elaborarea și valorificarea în practica clinică a modalităților și remaniierilor noi de orientare patogenică pentru tehnicile de microchirurgie a glaucomului care să garanteze diminuarea sigură și durabilă a PIO, precum și stabilizarea funcțiilor vizuale ale bolnavilor cu glaucom refractar prin intermediul operației antiglaucomatoase fistulizante cu implantarea drenajului bioabsorbabil „Glautex”-DDA și SDA.



Imaginea 1. Drenajul bioabsorbabil „Glautex” DDA.



Imaginea 2. Drenajul bioabsorbabil „Glautex” SDA.

Materiale și metode

Această variantă nouă o practicăm în ultimii ani și am aplicat-o la un număr de 24 de bolnavi (24 de ochi) cu glaucom refractar necompensat. PIO tonometrică varia între 34-39 mmHg, vârsta pacienților fiind între 42-63 de ani. Preoperator toți pacienții au fost supuși examinării complexe: vizometrie, biomicroscopie, câmp vizual, gonioscopie, oftalmoscopie cu aprecierea corelației cupă/disc, tomografia PNO.

La toți pacienții intervenția chirurgicală a fost efectuată pe zona neafectată anterior. Este discutabil faptul aprecierii zonei pentru efectuarea intervenției repetate. Unii autori propun efectuarea operației repetate în aceeași zonă, alții preferă alt sector neafectat. Noi optăm pentru efectuarea intervenției repetate în sectorul de sus neafectat.

Caracteristica drenajului „Glautex”:

- prezintă o peliculă poroasă de culoare albă;
- are formă dreptunghiulară cu grosimea de 80 mkm și diametrul de 30 mkm;
- nu are capacitatea de a se mări în volum și nu supune presiunii țesutul adiacent;
- poate fi modelat în timpul intervenției;
- este biorezortiv și are capacitate de permeabilitate pentru lichidul intraocular;
- perioada de resorbție este de 4-5 luni; timp care permite formarea căilor de evacuare a lichidului intraocular, evitând reacțiile nedorite la implantarea materialului neresorbabil artificial;
- este compatibil cu țesutul uman.

Tehnica operației:

1. Modelarea lamboului conjunctival în sectorul superior neafectat, asigurând o vizualizare bună a zonei operatorii.

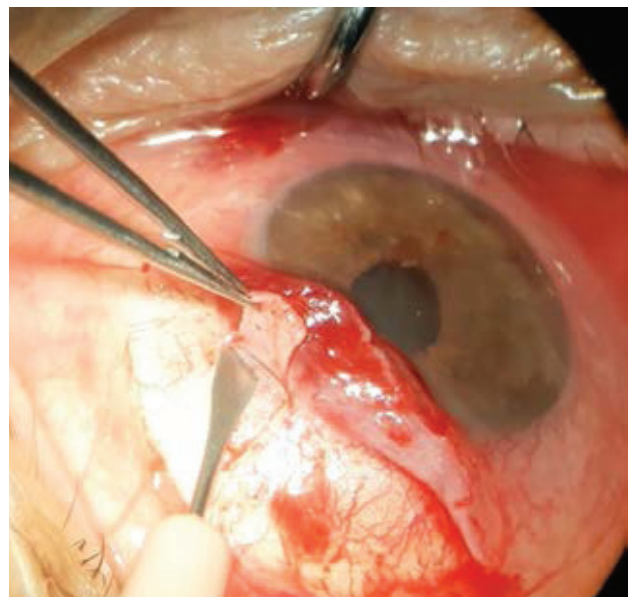
2. Hemostaza vaselor sclerale.

3. Separarea voletului scleral de formă dreptunghiulară cu laturile de 4x4x4 mm și ½ din grosimea sclerei până la lamelele superficiale ale corneei (fotografia 1).

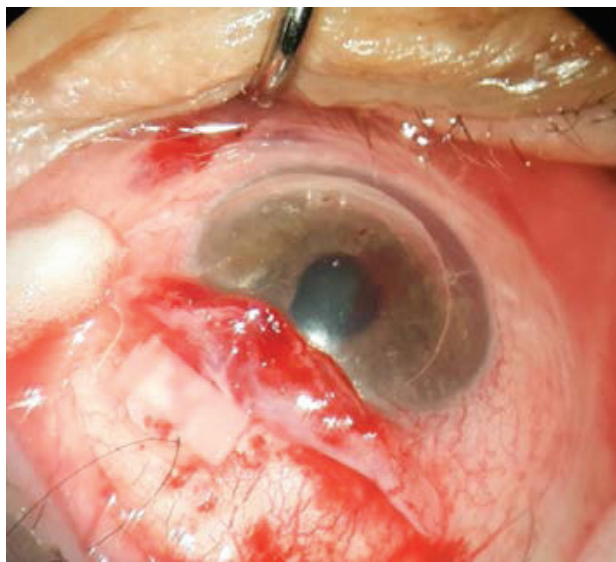
4. Trasarea prin incizii superficiale a limitelor zonei trabeculare de mărimea de 3x1 mm, „îmbrăcarea” pe voletul scleral a drenajului „Glautex” (fotografiile 2 și 3).

5. Disecția și extirparea fâșiei corneo-sclerale de 3x1 mm, care conține trabeculul, urmată de iridectomia periferică.

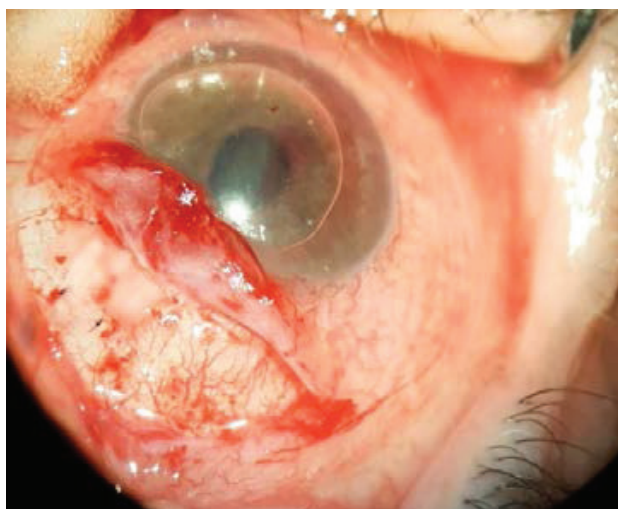
6. Aplicarea microsăturilor la voletul scleral și conjunctival (fotografia 4).



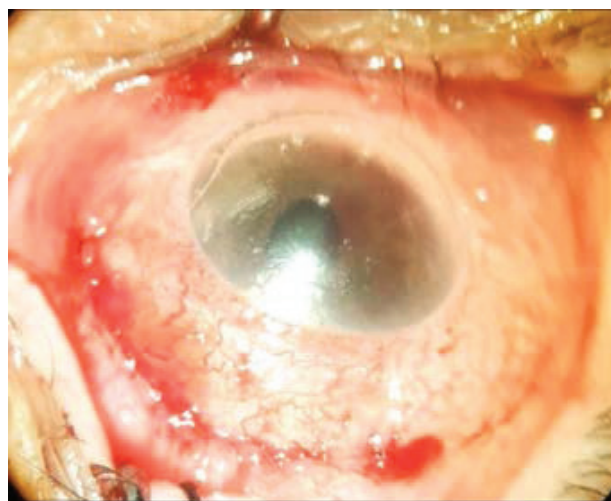
Fotografia 1. Separarea voletului scleral de forma dreptunghiulară cu laturile de 4x4x4 mm și ½ din grosimea sclerei până la lamelele superficiale ale corneei.



Fotografia 2. Trasarea prin incizii superficiale a limitelor zonei trabeculare de mărimea 3x1 mm.



Fotografia 3. „Îmbrăcarea” drenajului „Glautex” pe voletul scleral.



Fotografia 4. Aplicarea microsuturilor la voletul scleral și conjunctival.

Rezultate și discuții

Termenul de observație a fost de un an, timp în care pacienții au fost examinați complex la fiecare 1-3-6-12 luni. În majoritatea cazurilor evoluția a fost relativ simplă, areactivă, necesitând instilații repetate de antibiotice, antiinflamatoare, midriatice. În timpul intervenției chirurgicale complicații nu s-au observat.

În perioada postoperatorie la 3 pacienți (12.5%) s-a observat atalamie, la un pacient (4.1%) - hifem de 2 mm. Toate complicațiile au fost înlăturate până la a treia zi postoperator. Dinamica presiunii intraoculare în perioada postoperatorie precoce a fost în limitele 14.0 ± 2.5 mmHg, bula de filtrație fiind difuză (fotografia 5).

La o lună postoperator PIO era în limitele $17,5 \pm 2,5$ mmHg la 23 de pacienți (95,8%) fără utilizarea medicamentelor antihipertensive, iar într-un caz (4,2%) a fost necesară monoterapie. Bula de filtrație moderat difuză, drenajul fiind vizibil sub conjunctivă.

La 6 luni postoperator, nivelul PIO a fost de $19,5 \pm 1,5$ mmHg la 19 ochi (79,1%) fără medicație, la 4 ochi (16,6%) cu monoterapie și într-un caz a fost necesară terapia cu hipotensive combinate. La această distanță postoperator drenajul nu mai era vizibil (absorbit integral).



Fotografia 5. Bula de filtrație prima zi postoperator.



Fotografia 6. Bula de filtrație la un an postoperator.

La un an postoperator, PIO era în limitele $20,5 \pm 2,5$ mmHg, la 17 ochi (70,8%) fără utilizarea terapiei medicamentoase, la 4 ochi (16,6%) pe fon de monoterapie, la 2 ochi (8,3%) au fost necesare medicamente combinate, iar într-un caz PIO a fost subcompensată (4,1%) pe fon de tratament medicamentos combinat.

Bula de filtrație fiind moderat difuză la 23 din pacienți, iar într-un caz bula fiind plată. Bula de filtrație la un an postoperator este prezentată în fotografia 6.

Concluzii

Trabeculectomia cu implant de drenaj bioabsorbant „Glautex”- o nouă variantă care are drept scop prevenirea procesului de cicatrizare scleroscleral și sclero-conjunctival.

Implantarea drenajului „Glautex”, model DDA și SDA, în chirurgia glaucomului refractar are un efect hipotensiv stabil.

Operația este recomandată în majoritatea formelor de glaucom, în special, în cazul glaucomului refractar.

Autorul nu are niciun interes financiar.

Bibliografie

- Lupan D.S., Lobcenco A., Bobu I.F. Субсклеральная синустрабекулэктомия с капроновым дренажом. В книге: Реабилитация больных с патологией органа зрения. Одесса, 1986, стр. 332-333.
- Титаренко З.Д., Лобченко А.Н. Непосредственные и отдаленные результаты дозированной СТЭ. Тезисы докладов восьмого съезда офтальмологов Украины СССР. Одесса, 1990, стр. 393-394.
- Тарькавенко В.В. Первые результаты хирургического лечения глаукомы с применением биодеградирующего дренажа „Glautex”. Сборник научных статей XI Международного конгресса Глаукома: теории, тенденции, технологии. Москва, 2013, стр. 185-186.
- Хахимов А.М., Маценко В.П. Применение дренажа «Глаутекс» в хирургии глаукомы. Сборник научных трудов научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием. Восток-запад, Уфа, 2013, стр. 175-211.
- Roy S., Mermoud A. Cross-linked hyaluronic acid injection maintains long term filtration after trabeculectomy. In: *Ocular Surgery News* – 2010, vol. 21, pag. 259-263.
- Bettin P., Khaw P.T. Glaucoma surgery. 2nd edition, 2017, vol 59, pag. 15-16.
- Gandhi M., Bhartiya S. Glaucoma. In: *Drainage Devices*. 2019, pag. 51.
- Krupin T. et al. Valve implants in filtering surgery. In: *Am J Ophthalmology*, 2006, vol. 81, N2, pag. 232.
- Чупров А.Д., Санеева Ж.Х., Лановская Ю.И. Опыт применения дренажа «Глаутекс» при непроникающей глубокой склерэктомии. В: *Практическая медицина*, 2018, № 3, стр. 197 -199 УДК 617.715-089.87-089.48.
- Smith M.F. et al. Modified aqueous drainage implants in the treatment of complicated glaucomas in eye with pre-existing episcleral bands. In: *Ophthalmology* – 1998, vol. 105, N12, pag. 2237-2242.

Irina Chetrari, medic oftalmolog,
IMSP Spitalul Clinic Republican
Timofei Moșneaga,
Chișinău, Republica Moldova,
tel.: +373 69779640
e-mail: irina25chetrari@gmail.com

Aplicat pentru publicare: 28.01.2022

Acceptat spre publicare: 12.04.2022

ETIOPATOGENIA GLAUCOMULUI INFLAMATOR. ELEMENTE DE TRATAMENT

Doina BOBESCU, Valeriu CUȘNIR, Lilia DUMBRĂVEANU

Catedra de oftalmologie și optometrie,
USMF „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1\(92\).04](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1(92).04)

Rezumat

Glaucomul inflamator (uveitic) este un tip de glaucom secundar, care apare din cauza inflamației oculare, se caracterizează prin creșterea persistentă sau periodică a presiunii intraoculare (PIO) și afectarea glaucomatoasă a nervului optic. Mecanismul prin care inflamația crește PIO nu este încă pe deplin elucidat, iar căile patogenice rămân învăluite de mister. Consecințele bolii duc la scăderea drastică a acuității vizuale și invalidizarea pacienților tineri, apti de muncă. Tratamentul acestui tip de glaucom va fi personalizat pentru fiecare pacient, urmărind administrarea remediilor antiglaucomatoase standard, efectuarea intervențiilor chirurgicale dacă sunt indicații și aplicarea noilor tendințe terapeutice. Acest articol vine cu detalii despre etiopatogenia și tratamentul glaucomului uveitic pentru a susține și direcționa clinicistul în gestionarea cazului. Reprezintă un studiu epidemiologic secundar de tip sinteză a literaturii și datele prezentate vor fi de folos pentru depistarea cauzelor și înțelegerea căilor patogenetice implicate în dezvoltarea glaucomului inflamator cu aplicarea măsurilor corespunzătoare de tratament și păstrarea funcțiilor vizuale ale pacientului pentru o perioadă cât mai îndelungată.

Cuvinte-cheie: glaucom inflamator, uveită, presiune intraoculară

Summary

Etiopathogenesis of inflammatory glaucoma. Treatment aspects

Inflammatory (uveitic) glaucoma is a type of secondary glaucoma, which occurs due to eye inflammation, is characterized by a persistent or periodic increase in intraocular pressure (IOP) and glaucomatous lesions of the optic nerve. The mechanism by which inflammation increases IOP is not yet fully elucidated, and pathogenic pathways remain shrouded in mystery. The consequences of the disease lead to a drastic decrease in visual acuity and invalidation of young, able-to-work patients. The treatment of this type of glaucoma will be personalized for each patient, aiming at the administration of standard antiglaucomatous remedies, performing surgeries if indicated and applying new therapeutic trends. This article will be useful for the clinician to help a patient with inflammatory glaucoma. It aims to elucidate the etiopathogenesis and key treatment elements. Being a review of literature, it will be helpful in determining the cause, understanding all known pathogenetic pathways and making a therapeutical decision. All this steps are designed to preserve visual function at the best possible level.

Keywords: inflammatory glaucoma, uveitis, intraocular pressure

Резюме

Этиопатогенез воспалительной глаукомы. Аспекты лечения

Воспалительная (uveальная) глаукома — разновидность вторичной глаукомы, которая возникает вследствие воспаления глаз, характеризуется стойким или периодическим повышением внутриглазного давления (ВГД) и глаукоматозным поражением зрительного нерва. Механизм, с помощью которого воспаление повышает ВГД, еще полностью не выяснен, а пути патогенеза остаются загадкой. Последствия заболевания приводят к резкому снижению остроты зрения и инвалидизации молодых трудоспособных больных. Лечение этого типа глаукомы будет персонализировано для каждого пациента, направленное на назначение стандартных антиглаукомных средств, выполнение операций по показаниям и применение новых терапевтических направлений. Данная статья будет полезна клиницисту для оказания помощи пациенту с воспалительной глаукомой. Она направлена на выяснение этиопатогенеза и ключевых элементов лечения. Будучи обзором литературы, она будет полезна для определения причины, понимания всех известных патогенетических путей и принятия терапевтического решения. Все эти шаги призваны сохранить зрительную функцию на максимально возможном уровне.

Ключевые слова: воспалительная глаукома, увеит, внутриглазное давление

Introducere

Glaucomul inflamator, cunoscut și prin termenul de glaucom uveitic, este un tip de glaucom secundar, care reprezintă cea mai gravă complicație a inflamației intraoculare. Uveita, ca proces inflamator ocular, are o prevalență mondială cu limite foarte variate, fiind 38-730 cazuri la 100 000 populație. În Statele Unite ale Americii, prevalența uveitei constituie 115 cazuri la 100 000 populație. Studiile arată că fiecare al cincilea pacient care suferă de uveită va dezvolta glaucom inflamator, o cifră surprinzător de mare cu prognostic mai mult sau mai puțin nefavorabil. Inflamația oculară stă la baza creșterii persistente sau periodice a presiunii intraoculare cu apariția unor schimbări anatomice și fiziologice. Patogenia glaucomului uveitic este foarte complexă și multe detalii rămân încă neelucidate, dar cert este faptul că toate consecințele acestui tip de glaucom duc la scăderea drastică și ireversibilă a

acuității vizuale, la invalidizarea pacienților, care în marea lor majoritate sunt tineri și constituie forța de muncă a societății. Așadar, impactul glaucomului inflamator este considerabil. Abordările terapeutice sunt variate și depind de cauza inflamației oculare, cel mai frecvent fiind incriminate bolile sistemice. În acest caz devine imperativă cooperarea interdisciplinară cu colegii reumatologi, care vor administra toate remediile necesare pentru a controla inflamația sistemică, iar noi ca oftalmologi vom administra remedii antiglaucomatoase și/ sau alte terapii necesare și vom monitoriza îndeaproape evoluția bolii, cu scopul de a păstra cât mai mult timp funcțiile vizuale ale pacientului și a îi oferi șansa la o calitate bună a vieții.

Scopul cercetării a presupus studierea detaliată și expunerea într-un mod practic a etiologiei, patogeniei și a unor aspecte de tratament ale glaucomului inflamator pentru a simplifica procesul de diagnosticare și a direcționa etiopatogenetic terapia.

Materiale și metode

Am utilizat în cercetare bazele de date PubMed, NCBI și SCOPUS, folosind cuvintele cheie: glaucom inflamator, glaucom uveitic, inflamație oculară, uveită. Au fost găsite 89 articole, în detaliu am studiat 34 dintre ele, care conțineau informație relevantă atingerii scopului nostru. Sursele studiate au fost publicate în perioada 1985-2021, iar 16 dintre ele sunt din 2015-2021.

Rezultate și discuții

Pentru a diagnostica corect pacientul care suferă de glaucom secundar inflamator este nevoie să cunoaștem câteva aspecte decisive. Este foarte important de a stabili dacă glaucomul a apărut până la dezvoltarea uveitei sau după ea, deoarece de exactitatea acestei informații depinde corectitudinea diagnosticului nostru. Glaucomul inflamator apare doar la ochiul care a suportat anterior un proces uveitic, iar presiunea intraoculară este obligatoriu mărită. O altă condiție necesară pentru diagnosticarea glaucomului uveitic este leziunea glaucomatoasă a nervului optic și/ sau modificările specifice depistate la examenul câmpului vizual. Vom fi foarte precauți în cazul pacienților cu leziuni de câmp vizual necaracteristice pentru glaucom și la care papila nervului optic este într-o stare normală, deoarece în multe forme de uveită, în special cele posterioare, se dezvoltă focare inflamatorii corioretinale și leziuni la nivelul nervului optic, care au drept rezultat dezvoltarea unor defecte de câmp vizual, necaracteristice glaucomului. Un alt aspect important în plan de diagnostic diferențial între tulburările de câmp vizual constă în stabilirea exactă a unor detalii precum că cele cauzate de un

proces inflamator activ, cu terapie adecvată, pot regresa sau chiar dispărea, în timp ce modificările glaucomatoase de câmp vizual sunt ireversibile [1-5].

Glaucomul inflamator poate fi: cu unghi deschis; cu unghi închis cu bloc pupilar și unghi închis fără bloc pupilar.

Glaucomul inflamator cu unghi deschis poate fi pretrabecular și trabecular. Cel pretrabecular presupune existența unui obstacol (de ex. membrană care acoperă rețeaua trabeculară) care împiedică efluxul umorii apoase. O astfel de membrană se poate forma din țesut conjunctiv, celule endoteliale și epiteliale. Glaucomul trabecular constă în blocarea propriu-zisă a rețelei trabeculare cu proteine, eritrocite, eritrocite degradate, macrofage, pigment și pseudoexfoliații. Celulele inflamatorii, precipitatele, detritusul, cicatrizarea secundară a structurilor și neovascularizarea unghiului iridocorneal duc la obstrucția și edemul rețelei trabeculare. În cazul formării sinechiilor se poate dezvolta glaucom secundar cu unghi închis. În acest tip de glaucom inflamator are loc reducerea evacuării umorii apoase din cauza suprapunerii irisului periferic peste rețeaua trabeculară (iris bombe din cauza blocului pupilar); suprapunerea irisului peste trabeculă din cauza contracției membranei inflamatorii sau fibrovasculare (glaucom neovascular tardiv) [1-7].

Exemple de formulare a diagnosticului: "Glaucom inflamator, secundar, trabecular/ pretrabecular, cu unghi deschis"; " Glaucom inflamator, secundar, cu unghi închis."

Cele mai frecvente inflamații oculare asociate cu apariția și dezvoltarea glaucomului secundar.

Evoluția glaucomului uveitic depinde foarte mult de etiologia uveitei. Circa 20% dintre pacienții cu uveite cronice vor dezvolta glaucom inflamator. Cel mai frecvent se incriminează: keratouveita herpetică (în 54% din cazuri), uveita cauzată de virusul varicelo-zosterian (38%), sarcoidoza (34%), iridociclita asociată cu artrita reumatoidă, iridociclita heterocromă Fuch's (27%), sindromul Posner-Schlossman, artrita juvenilă idiopatică, uveita asociată cu boala Lyme, uveitele asociate cu cancerul, sifilis, boala Behcet, oftalmia simpatică, pars planita. În continuare vom oferi o descriere succintă a unora dintre ele.

Keratouveita herpetică. Această infecție virală (HSV) poate cauza apariția conjunctivitei recurente, keratitei și uveitei. Studiile efectuate asupra pacienților cu această afecțiune au demonstrat că circa 28-45% dintre cei cu keratouveită herpetică manifestă creșterea tranzitorie a presiunii intraoculare, iar 10-54% dezvoltă glaucom inflamator. PIO în keratouveita herpetică crește pe o durată de aproximativ 2 luni și are loc din cauza creșterii

vâscozității umorii apoase, blocării rețelei trabeculare cu detritus inflamator și trabeculită cu edemul rețelei trabeculare. Iridociclita activă asociată cu creșterea bruscă a PIO sunt elemente caracteristice infecției herpetice. În majoritatea cazurilor sunt implicați virusul herpes simplex și virusul varicelo-zosterian. Boala decurge, de obicei, unilateral, iar în cazuri severe se poate asocia cu hifemă, hipopion, depuneri de fibrină și formarea sinechiilor anterioare. Tratamentul va fi aplicat cu precauție și va viza 3 aspecte: infecția, inflamația și glaucomul. Se vor administra trifluorotimidină topic, corticosteroizi, cicloplegice și preparate antiglaucomatoase care reduc producerea umorii apoase. Uveita herpetică are un caracter exploziv și se caracterizează prin multiple recurențe, de aceea, de multe ori va fi necesară administrarea îndelungată a preparatelor antivirale, cu scop profilactic [1,2,8].

Sarcoïdoza este o afecțiune inflamatorie multisistemică, care se întâlnește mai frecvent la persoanele cu vârsta cuprinsă între 20 și 40 de ani, cu incidența mai mare la sexul feminin și la persoanele de culoare. La examenul biomicroscopic se vizualizează semne de panuveită, precipitate corneene grăsoase, noduli Bussaca și Koeppe, semnul bulgărilor de zăpadă, a picăturii de ceară și flebită. La 11% dintre aceste cazuri apare glaucomul. La gonioscopie se observă obstrucția rețelei trabeculare cu detritus inflamator sau noduli. Tratamentul se bazează pe administrarea topică și sistemică a corticosteroizilor, ceea ce se poate complica cu formarea cataractei și apariția glaucomului steroid. O altă complicație frecventă este edemul macular cistoid, care duce la pierderea severă a acuității vizuale [1,2,9].

Artrita reumatoidă juvenilă este o boală autoimună, care afectează copiii cu vârsta mai mică de 16 ani și are o durată de cel puțin 6 luni. Uveita este, de obicei, bilaterală, nongranulomatoasă, uveită anterioară asimptomatică, precedată, de obicei, de artrită. Copiii cu iridociclita foarte rar au factorul reumatoid pozitiv, dar anticorpii antinucleari și antigenul HLA-B27 sunt pozitivi. Unii din ei au semne de spondilită anchilozantă. Glaucomul secundar se dezvoltă la 14-27% din pacienții cu uveită de lungă durată, preponderent din cauza blocului pupilar și închiderea acută a unghiului iridocorneal. Tratamentul va include în mod obligatoriu corticosteroizi topici și midriatice, iar pentru controlul presiunii intraoculare se vor administra remedii antiglaucomatoase. Adalimumabul (agent anti-TNF-alfa) și-a demonstrat eficiența în tratamentul uveitelor refractare și nu trebuie omis din vizor. În multe cazuri va fi necesară o intervenție chirurgicală antiglaucomatoasă, de

primă intenție fiind trabeculectomia sau șuntarea. Goniectomia este o opțiune terapeutică eficientă, dar de cele mai multe ori pacienții vor avea nevoie de administrarea postoperatorie de medicamente. De asemenea, poate fi efectuată sclerectomia profundă nepenetrantă cu dispozitive de drenaj și implantul Molteno. Ca și complicații, la pacienții cu artrită reumatoidă juvenilă și iridociclita, pot apărea cataracta, keratopatia în bandă și glaucomul [1,2,10].

Iridociclita heterocromă Fuch's (ICHF). Această patologie a fost descrisă pentru prima dată în anul 1906 de către Fuch's. ICHF este o condiție idiopatică, cronică, care se manifestă fără durere, iridociclita este de grad mediu, asociată cu heterocromie din cauza atrofiei iriene. De obicei, boala debutează la vârsta de 20-40 ani, fără a avea o predilecție de sex. Mai frecvent evoluează unilateral, dar în 13% dintre cazuri poate fi bilaterală. La examenul biomicroscopic se vizualizează precipitate corneene fine, de formă stelată, cu răspândire difuză, unite prin filament fine, atrofie iriană și neuniformități la transiluminare din cauza pierderii epitelului pigmentar, ceea ce îi conferă un aspect caracteristic de "mâncat de molii". La examenul histologic se observă depigmentare stromală anterioară, hialinizarea vaselor sanguine, infiltrate celulare și corpusculi Russel. Rețeaua trabeculară este infiltrată cu celule inflamatorii, de obicei limfocite și plasmocite, ceea ce va duce la dezvoltarea neovaselor, trabeculită și colapsul canalului Schlemm. Astfel are loc obstrucția rețelei trabeculare și creșterea presiunii intraoculare. La gonioscopie unghiul iridocorneal apare deschis, iar în cazul prezenței neovaselor, acestea pot sângera la traumatizare minimală. La angiografie iriană se observă fenomenul de leakage din vasele irisului, iar uneori se depistează și modificări ischemice. Ca și complicații, pot să apară cataracta subcapsulară posterioară și glaucomul secundar. Datele estimative spun că incidența glaucomului variază de la 13 la 59%. Acest tip de glaucom nu răspunde la tratamentul cu corticosteroizi, care accelerează formarea cataractei și duc la creșterea presiunii intraoculare. Foarte rar are loc formarea sinechiilor. Atât timp cât nu s-a dezvoltat glaucomul, ICHF este o afecțiune benignă și nu necesită terapie [8, 11].

Criza glaucomatociclitică (sindromul Posner-Schlossman) a fost descrisă pentru prima dată de către Posner și Schlossman în anul 1948. Este o patologie care afectează preponderent persoanele cu vârsta cuprinsă între 20 și 60 de ani, de obicei se manifestă unilateral drept episoade recurente de ciclită ușoară și heterocromie. Etiopatogenia acestei boli nu este pe deplin elucidată, dar au fost descrise asocieri imunogenetice care implică HLA-Bw54,

infecții virale precum herpes simplex și citomegalovirus, boli gastrointestinale și diverși factori alergici (eczema, urticarie, astm bronșic, rinită, dermatită de contact, edem angioneurotic, intoleranța la aspirină și alergii alimentare). În accesele acute, presiunea intraoculară atinge valori foarte mari, de 40-70 mmHg, și de obicei se rezolvă spontan. S-a depistat o corelație între nivelul de prostaglandine în umoarea apoasă și valoarea presiunii intraoculare. La examenul biomicroscopic se vizualizează precipitate corneene fine, mici, uniforme și nepigmentate, care se localizează preponderent în regiunea inferioară a endoteliului cornean. La gonioscopie unghiul iridocorneal apare deschis, uneori se observă precipitate în rețeaua trabeculară. Tratamentul va include administrarea de corticosteroizi pentru a controla procesul inflamator și remedii antiglaucomatoase pentru controlul PIO. Se pot folosi beta-blocanți și inhibitori de anhidrază carbonică. În accese acute este eficientă utilizarea apraclonidinei; din cauza implicării prostaglandinelor este eficientă și administrarea indometacinei (inhibitor de prostaglandine) per os; tot în accesele acute poate fi administrat polifloretin (antagonist de prostaglandine) subconjunctival pentru reducerea PIO. Dacă în pofida terapiei medicamentoase maxime, glaucomul nu poate fi stabilizat, se recurge la chirurgia de filtrare a glaucomului. Prognosticul bolii este favorabil cu excepția pacienților care dezvoltă leziuni glaucomatoase, ceea ce se întâmplă în 25% cazuri [2, 3, 8].

Sifilisul. În jur de 15% dintre pacienții cu sifilis dezvoltă keratită interstițială, care în 96% din cazuri este bilaterală. Circa 20% dintre pacienții cu keratită interstițială dezvoltă glaucom secundar. Au fost raportate cazuri atât de glaucom cu unghi deschis, cât și cu unghi închis. În cazul în care unghiul iridocorneal este deschis, camera anterioară adâncă, de obicei inflamația nu este activă, iar glaucomul apare mai târziu, cu valori mărite ale PIO. Camera anterioară poate avea o pigmentație neuniformă și un grad variabil de sinechii. La gonioscopie unghiul iridocorneal apare deschis și are un aspect "murdar", cu sinechii anterioare periferice vechi, cantitatea cărora nu corelează cu obstrucția efluxului umorii apoase. Ca și mecanism patogenetic a fost descrisă endotelializarea porțiunilor deschise din unghi, cu formarea membranelor de hialină. Acest tip de glaucom răspunde foarte slab la terapia antiglaucomatoasă și necesită chirurgie de filtrare a glaucomului. În cazul în care unghiul iridocorneal este închis, camera anterioară îngustă, în ochii cu segment anterior mic, posibil din cauza keratitei interstițiale în copilăria timpurie, se poate recurge la iridectomie periferică (dacă unghiul nu este închis de sinechii anterioare periferice

permanente) sau goniosinechioliză și chirurgia de filtrare a glaucomului (dacă unghiul este închis de sinechii anterioare periferice permanente).

Uveitele anterioare asociate cu HLA-B27. Spondilita ankilozantă debutează în jurul vârstei de 20-30 ani, are etiologie și patogenie neclară și se diagnostichează destul de dificil. Drept cea mai frecventă manifestare extra-articulară i-a fost atribuită uveita anterioară acută (UAA), care se depistează la circa 20-30% din pacienții cu spondilită ankilozantă. Aproximativ 50% din toate uveitele sunt asociate cu antigenul HLA-B27. De multe ori, uveita este prima manifestare a unei boli reumatice. În majoritatea cazurilor aceste uveite răspund bine la tratament și au un prognostic favorabil. Clinic, UAA este reprezentată de irită sau iridociclită non-granulomatoasă, recurentă, cu debut acut și durată până la 3 luni, dar se poate croniciza cu multiple sechele. Pacientul se prezintă cu durere, fotofobie, hiperemie, lacrimare și vedere încețoșată. La biomicroscopie se vizualizează precipitate keratice (niciodată de tip grăsos), celularitate și efect Tyndal în camera anterioară, edem al irisului, sinechii posterioare. Accesele de UAA alternează și nu au loc simultan la ambii ochi. În caz de cronicizare a procesului inflamator apar complicații: cataractă, secluzie și ocluzie pupilară, glaucom secundar, edem macular cistoid, pliuri ale membranei limitante interne și găuri maculare. Evoluția îndelungată și necontrolată a UAA este un factor de progresie a uveitei spre polul posterior, cu manifestările oculare de rigoare [2, 3, 8, 11].

Sindromul Vogt-Koyanagi Harada (VKHS). De obicei, VKHS se manifestă prin panuveită granulomatoasă bilaterală și asociază modificări patologice la nivel de sistem nervos central și tegumente. Au fost depistate corelații cu antigenul uman leucocitar (HLA) și anume: HLA-DR4, HLA-DR53 și HLA-DQ4. Pentru boala Vogt-Koyanagi Harada au fost descrise patru stadii clinice: prodrom, uveită, stadiul cronic și stadiul recurent. La examen biomicroscopic se vizualizează precipitate keratice grăsoase, noduli Koeppe și Busacca, sinechii posterioare și membrane pupilare. În 18-38% cazuri se dezvoltă glaucomul, care în majoritatea cazurilor este cu unghi închis din cauza sinechiilor anterioare periferice extinse. VKHS este provocator pentru tratament, deoarece nu răspunde la iridotomie (din cauza edemului și rotației anterioare a corpului ciliar) [2, 12].

Sindromul Grant a fost descris pentru prima dată de către Chandler și Grant. Este o patologie acută, cu debut bilateral, care afectează persoanele cu vârstă de peste 50 de ani. De obicei, pacienții nu prezintă nici un simptom. La gonioscopie se observă pre-

cipitate inflamatorii de culoare gri-galben în rețeaua trabeculară. Aici, valoarea presiunii intraoculare nu corelează cu cantitatea precipitatelor, dar răspunde bine la terapia cu corticosteroizi. În schimb, remediile antiglaucomatoase sunt ineficiente. În majoritatea cazurilor, PIO revine la valorile normale în decurs de 1-2 săptămâni după administrarea topică a corticosteroizilor, care acționează asupra reducerii precipitatelor inflamatorii. În cazul formării extinse de sinechii anterioare periferice cu închiderea ulterioară a unghiului iridocorneal și dezvoltarea glaucomului secundar cu unghi închis, poate fi necesară chirurgia de filtrare a glaucomului [1, 8].

Sclerita este un proces inflamator dureros, care poate afecta segmentul anterior sau posterior al ochiului. De obicei, afectează persoanele cu vârsta cuprinsă între 40 și 60 de ani. Presiunea intraoculară este mărită la circa 12-46% dintre pacienții cu sclerită posterioară. Accesul acut de glaucom se poate prezenta ca și manifestare a scleritei din cauza efuziei coroidale cu decolarea ei ulterioară. Alte mecanisme de apariție a glaucomului sunt uveita, trabeculita, glaucomul primar cu unghi închis, glaucomul prin bloc pupilar și glaucomul neovascular. Ca și tratament se vor administra remedii antiinflamatoare sistemice, medicamente antiglaucomatoase și iridotomie laser în caz de bloc pupilar [4, 11, 13].

Episclerita. Aproximativ 4% dintre pacienții cu episclerită dezvoltă glaucom secundar cu unghi deschis. Acest fapt se datorează inflamației de la nivelul unghiului iridocorneal și/ sau administrării de corticosteroizi [13].

Glaucom uveitic postoperator. Acest tip de glaucom se poate dezvolta după chirurgia complicată a cataractei. De exemplu: din cauza fragmentelor restante ale cristalinului cataractat; subluxația lentilei intraoculare, care va duce la dispersie pigmentară cu creșterea PIO; sindromul uveită-glaucom-hifemă, care este frecvent la pacienții cu lentilă intraoculară (LIO) de cameră anterioară sau LIO cu fixație [1, 2, 8-14].

Pentru o mai bună înțelegere a *mecanismelor de creștere a presiunii intraoculare*, ne vine în ajutor următoarea clasificare:

A. Glaucom secundar cu unghi deschis.

1. Cel mai frecvent mecanism de creștere a presiunii intraoculare se consideră a fi obstrucția rețelei trabeculare, care poate fi cu celule inflamatorii sau alte componente sanguine, ca urmare a dereglării barierei dintre sânge și umoarea apoasă. Obstrucția poate avea loc și din contul edemului lamelelor trabeculare și a celulelor endoteliale, care blochează efluxul umorii apoase atât mecanic cât și duce la disfuncția porilor trabeculari cu deteriorarea lor ireversibilă.

2. Hipersecreția umorii apoase, care este cauzată de prostaglandinele PGE1 și PGE2 sau deteriorarea barierei hemato-apoase, cu creșterea concentrației proteice în umoarea apoasă și creșterea ulterioară a vâscozității acesteia.

3. Creșterea presiunii intraoculare din cauza administrării corticosteroizilor.

B. Glaucom primar cu unghi deschis preexistent.

C. Glaucom secundar cu unghi închis. Acumularea celulelor inflamatorii și a proteinelor în umoarea apoasă duce la formarea adeziunilor între iris și cristalin, rezultând sinechii posterioare. Acestea pot duce la bloc pupilar, iris bombe și formarea ulterioară a sinechiilor anterioare periferice. Uneori apar neovase în camera anterioară, care alături de țesutul fibrovascular contribuie la închiderea unghiului iridocorneal.

D. Predispoziție preexistentă pentru glaucom primar cu unghi închis – la ochii cu adâncime mică a camerei anterioare.

E. Glaucom cu mecanism combinat – cicatrizarea și obstrucția canalelor de eflux a umorii apoase [1, 2, 10-15].

Factori care influențează modificările presiunii intraoculare în ochii uveitici.

Atât hipertensiunea oculară (HTO) cât și hipotonia ochilor uveitici pot duce la orbire. Au fost raportate date conform cărora de la 10 la 46% dintre pacienții uveitici dezvoltă presiune intraoculară mărită, dar glaucomul secundar apare de obicei la pacienții cu uveite cronice, cei cu sindrom Posner-Schlossman, iridociclită heterocromă Fuch's sau la cei cu uveite cauzate de infecțiile cu herpes simplex virus și virusul varicelo-zosterian. În majoritatea cazurilor, ochii uveitici cu PIO mărită au un prognostic vizual rezervat.

Hipotonia se întâlnește mai rar în ochii uveitici, ea se prezintă în până la 10% din cazuri și este mai frecventă la copii, mai ales la cei cu uveită juvenilă idiopatică. La pacienții cu glaucom inflamator există o predispoziție pentru a dezvolta hipotonie postoperatorie, ceea ce are loc din cauza afectării cronice a corpului ciliar și a naturii recidivante a procesului inflamator intraocular.

Ca și hipertensiunea oculară, hipotonia ochilor uveitici este asociată cu un prognostic vizual rezervat atât la adulți cât și la copii.

Factori care reduc presiunea intraoculară.

Uveitele specifice, cum ar fi cele HLA-B27 asociate, se pot prezenta cu hipotonie acută. PIO scade în uveite din cauza efluxului uveoscleral mărit și reducerii producției umorii apoase (prostaglandinele reduc PIO prin creșterea efluxului uveoscleral).

Factori care cresc presiunea intraoculară.

La pacienții cu uveite au fost depistate nivele elevate a proteinelor în umoarea apoasă, care

obstrucționează efluxul trabecular, iar în uveitele acute concentrația proteinelor în camera antrieoară (CA) este capabilă să producă colaps în drenarea umorii apoase, mai ales la pacienții cu entitățile clinice în care PIO crește brusc. Merită subliniat faptul că în sindromul Posner-Schlossman, care se prezintă cu valori mari ale PIO, concentrația proteică în CA rămâne în limitele normei, ceea ce semnifică implicarea altor mecanisme, de exemplu – trabeculita, în creșterea presiunii intraoculare.

Precipitatele trabeculare, care sunt reprezentate de proteine, celule inflamatorii și detritus, blochează mecanic rețeaua trabeculară. De asemenea, acest fenomen poate avea loc după efectuarea capsulotomiei Nd: Yag laser, care poate cauza apariția sindromului de hipertensiune oculară. Apariția HTO cronice după capsulotomie laser descrie efectul pe termen lung al unui acces de inflamație oculară asupra efluxului umorii apoase. La gonioscopie în unghiul iridocorneal se vizualizează obstrucție cu precipitate inflamatorii în cadrul diferitor boli cum ar fi: sindromul Grant, sindromul pseudoexfoliativ și glaucomul pigmentar.

Trabeculita sau inflamația rețelei trabeculare poate cauza creșterea presiunii intraoculare. Un exemplu elocvent în acest caz este uveita herpetică. Totuși, implicarea trabeculitei în patogenia glaucomului inflamator cu evoluție cronică, cum ar fi în cazul iridociclitei heterocrome Fuch's sau a artritei juvenile idiopatice rămâne încă neclară și necesită cercetare.

La pacienții cu uveite, cea mai răspândită populație celulară în umoarea apoasă, corpul vitros, retină și uvee sunt limfocitele T. Limfocitele T helper-1 au o contribuție substanțială în patogenia uveitei, dar implicarea lor în glaucomul uveitic este încă în proces de studiu. Interleukina 2 și interferonul-gama sunt citokine asociate cu limfocitele Th-1, iar nivelul lor este crescut în ochii uveitici. Concentrația citokinelor proinflamatorii corelează cu activitatea procesului inflamator din uveite.

La pacienții cu glaucom uveitic au fost depistate cantități mai mari de interleukina 6 și 8, proteina chemotactică a monocitelor (MCP) – 1, factorul de necroză tumorală alfa (TNF-alfa) și factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF) comparativ cu pacienții fără glaucom, care aveau doar cataractă. De asemenea, la pacienții cu glaucom inflamator s-au depistat în concentrații mai mari interleukina-6, MCP-1 și VEGF comparativ cu pacienții cu glaucom primar cu unghi deschis. La pacienții uveitici cu facoemulsificarea cataractei în anamneză s-au depistat concentrații mărite de IL-6, IL-8, MCP-1 și factor de creștere derivat din trombocite (PDGF-AB/BB) comparativ cu ochii fakici. Celularitatea din camera anterioară a fost aso-

ciată cu nivele crescute de TNF-alfa, IL-8 și PDGF-AB/BB. Uveitele infecțioase asociază un nivel mai mare de PDGF-AB/BB decât cele neinfecțioase.

Enzimele specifice, cum sunt enzima de conversie a angiotensinei (ECA) și Rho-kinaza, pot fi implicate în patogenia glaucomului inflamator. La pacienții uveitici cu sarcoidoză, în sânge și în umoarea apoasă, au fost depistate cantități mărite de ECA. La pacienții cu boala Behcet a fost stabilită o expresie mai pronunțată a genei Rho-kinazei, care are un polimorfism genic mărit.

Radicalii liberi, produși de macrofage și neutrofile, sunt și ei implicați în procesul inflamator ocular. Ei determină peroxidarea lipidelor membranare și deteriorarea țesutului retinian. Impactul lor asupra dezvoltării glaucomului uveitic pare a fi dat de leziunile cumulative asupra rețelei trabeculare.

Un alt factor important pentru creșterea presiunii intraoculare sunt corticosteroizii, care se administrează pentru controlul inflamației oculare la pacienții cu uveite. Acest fenomen are loc în 18-36% cazuri, iar pacienții se numesc steroid-responderi. În populația generală, doar 5% sunt responderi la corticosteroizi, dar copiii sunt mai susceptibili pentru a dezvolta creșterea PIO. De obicei, răspunsul la terapia cu corticosteroizi apare în decurs de 2-6 săptămâni de la inițierea tratamentului, dar poate apărea în orice moment.

Merită nominalizat un fapt interesant precum că dacă presiunea intraoculară scade, gonocitele percep această stare și secretă mucopolizaharide polimerizate. Acestea duc la edemarea celulelor rețelei trabeculare, ceea ce în final obstrucționează efluxul umorii apoase. Pentru a restricționa acest efect și a reduce PIO, hialuronidaza scindează mucopolizaharidele polimerizate. Corticosteroizii inhibă această enzimă, blocând depolimerizarea mucopolizaharidelor, ceea ce rezultă în elevarea presiunii intraoculare. Miocilina este o proteină sintetizată de celulele rețelei trabeculare. În caz de administrare a dexametazonei, expresia acestei proteine crește. Mai multe studii genetice sugerează implicarea miocilinei în procesul de steroid-response, dar datele sunt la nivel de ipoteze încă [1, 2, 16-28].

Elemente de tratament ale glaucomului inflamator.

Tratamentul glaucomului inflamator reprezintă un proces anevoios, îndelungat, strict individualizat fiecărui pacient și în dependență de patologia care a determinat apariția și dezvoltarea lui. Direcțiile principale de tratament vor fi: controlul inflamației oculare, tratarea bolii sistemice cauzatoare și terapia propriu-zisă a glaucomului. Inflamația se va trata cu remedii antiinflamatoare, boala sistemică în co-

laborare cu specialiștii de profil, iar glaucomul cu remedii antiglaucomatoase. În circa 25-30% cazuri terapia antiglaucomatoasă eșuează și va fi nevoie de a efectua intervenții chirurgicale (iridotomie laser, trabeculectomie, chirurgie non-penetrantă a glaucomului, implantarea dispozitivelor de drenaj a umorii apoase, etc.). De curând, în comunitatea medicală, a devenit curioasă implementarea terapiei biologice, iar la moment se efectuează studii în această direcție. Noile tendințe terapeutice ar putea avea un efect favorabil asupra controlului procesului glaucomatos în ochii cu glaucom uveitic [1, 2, 29-34].

Concluzii

1. Glaucomul inflamator este un glaucom secundar inflamației intraoculare, caracterizat prin creșterea persistentă sau periodică a presiunii intraoculare, leziuni glaucomatoase ale nervului optic și modificări specifice la examenul câmpului vizual.

2. Glaucomul inflamator se poate dezvolta doar la un ochi care a suportat uveită în antecedente, iar presiunea intraoculară este obligatoriu mărită.

3. Cele mai frecvente uveite care duc la apariția glaucomului inflamator sunt: keratouveita herpetică, sarcoidoza, artrita reumatoidă juvenilă, iridociclita heterocromă Fuch's, sindromul Posner-Schlossman, sifilisul și uveitele HLA B27 asociate.

4. Cunoașterea etiologiei și căilor patogenetice ale glaucomului inflamator permite o abordare specifică și personalizată, cu aplicarea terapiei oportune. Aceasta constituie baza unei lupte înarmate contra consecințelor invalidizante ale bolii.

Conflict de interese: nu există.

Bibliografie

1. Bodh S.A., et al., Inflammatory glaucoma, *Oman J Ophthalmol.* 2011 Jan-Apr; 4(1): 3-9. doi: 10.4103/0974-620X.77655
2. Kalogeropoulos, D., et al. Pathogenesis of Uveitic Glaucoma, *J Curr Glaucoma Pract.* 2018 Sep-Dec; 12(3): 125-138. doi: 10.5005/jp-journals-10028-1257
3. Егоров Е.А., Пархоменко Е.Г., Петренко О.В., и др., Клиника глаукомы. Межнациональное руководство по глаукоме. Стр. 54-64. Москва, 2016.
4. Sherman E.R., Cafiero-Chin M., Overcoming diagnostic and treatment challenges in uveitic glaucoma, *Clin Exp Optom.* 2019 Mar; 102(2):109-115. doi: 10.1111/cxo.12811. Epub 2018 Jul 29.
5. Idaas K., et al. Infections and glaucoma, *Surv Ophthalmol.* 2021 Sep 4; 50039-6257(21)00181-8. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.08.009.
6. Baudouin Ch., et al. Inflammation in Glaucoma: From the back to the front of the eye, and beyond, *Prog Retin Eye Res.* 2021 Jul; 83:100916. doi: 10.1016/j.pretyeres.2020.100916. Epub 2020 Oct 17.
7. D Cela, F Brignole-Baudouin, A Labbé, C Baudouin, The trabecular meshwork in glaucoma: An inflammatory trabeculopathy? PMID: 34657760 DOI: 10.1016/j.jfo.2021.09.001, *Fr Ophtalmol.* 2021 Nov; 44(9): e497-e517.
8. Jones NP, Fuchs heterochromic uveitis: An update. *Surv Ophthalmol.* 1993; 37:253-72.
9. Bonfioili AA, Orefice F, Sarcoidosis, *Semin Ophthalmol.* 2005; 20:177-82.
10. Kimura SJ, Hogan MJ, Thygeson P., Fuchs syndrome of heterochromic cyclitis, *AMA Arch Ophthalmol.* 1955; 54:179-86.
11. Hirose S, Ohno S, Matsuda H., HLA Bw 54 and glaucomocyclitic crisis. *Arch Ophthalmol.* 1985; 103:1837-9.
12. Pillai CT, Dua HS, Azuara-Blanco A, Sarhan AR., Evaluation of corneal endothelium and keratic precipitates by specular microscopy in anterior uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84:1367-71.
13. Quarta L, Corrado A, Melillo N., Juvenile idiopathic arthritis. An update on clinical and therapeutic approaches. *Ann Ital Med Int.* 2005; 20:211-7.
14. Allingham RR, Damji K, Freedman S, Moroi S, Shafranor G, editors. Steroid induced glaucoma. *Shields textbook of glaucoma.* 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
15. Netland PA, Denton NC., Uveitic glaucoma. *Contemp Ophthalmol.* 2006; 5:1-6.
16. Kanda T, Shibata M, Taguchi M, Herbert HM, Viswanathan A, Jackson H., Prevalence and aetiology of ocular hypertension in acute and chronic uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2014; 98:932-936.
17. Sen HN, Drye LT, Goldstein DA et al., Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group. Hypotony in patients with uveitis: the multicenter uveitis steroid treatment (MUST) trial. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012; 20(2):104-112.
18. Aman R, Engelhard SB, Bajwa A, et al., Ocular hypertension and hypotony as determinates of outcomes in uveitis. *Clin Ophthalmol.* 2015 Dec 7; 9:2291-98.
19. Horsley M, Chen T., The use of prostaglandin analogs in the uveitic patient. *Semin Ophthalmol.* 2011; 26(4-5):285-9. doi:10.3109/08820538.2011.588650.
20. Horai R, Caspi RR., Cytokines in autoimmune uveitis. *J Interferon Cytokine Res.* 2011; 31:733-744.
21. Abu El-Asrar AM, Struyf S, Kangave D, et al., Cytokine and CXC chemokine expression patterns in aqueous humor of patients with presumed tuberculous uveitis. *Cytokine.* 2012; PMID: 22583692 DOI: 10.1016/j.cyto.2012.04.030
22. Ohira S, Inoue T, Iwao K, et al., Factors Influencing Aqueous Proinflammatory Cytokines and Growth Factors in Uveitic Glaucoma. *PLoS One.* 2016 15; Jan; 11(1): e0147080
23. Hirooka K, Shiraga F., Potential role for angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2007; PMID: PMC2701139 PMID: 19668475.
24. Oguz E, Alasehirli B, Pehlivan Y, et al., Association between Rho-kinase (ROCK2) gene polymorphisms and Behçet's disease. *Transl Res.* 2012; PMID: 22939913 DOI: 10.1016/j.trsl.2012.08.002.
25. Sorkhabi R. et al. Oxidative DNA damage and total antioxidant status in glaucoma patients. *Mol Vis.* 2011; PMID: PMC3021573 PMID: 21245957.
26. Razeghinejad MR, Katz LJ., Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic Res.* 2012; PMID: 21757964 DOI: 10.1159/000328630.
27. Lommatzsch, C., et al. Uveitic Secondary Glaucoma,

- 2018 May;235(5):576-585. doi: 10.1055/a-0573-9598. Epub 2018 May 8.
28. Belkhadir K, Boutimzine N, Tachfouti S. et al., Uveitic glaucoma in Behçet's disease: When everything gets complicated, *J Fr Ophtalmol*. 2020 Sep;43(7):635-641. doi: 10.1016/j.jfo.2019.12.005. Epub 2020 Jul 1.
 29. Kesay N., et al., Current management of uveitis-associated ocular hypertension and glaucoma. *Surv Ophthalmol*. Jul-Aug 2020;65(4):397-407. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.12.003.
 30. Kalogeropoulos D., et al., The Management of Uveitic Glaucoma in Children. *J Ophthalmol*. 2019 Oct 24;49(5):283-293. doi: 10.4274/tjo.galenos.2019.36589.
 31. Espinosa-Barberi G., et al., Surgical management of complicated inflammatory glaucoma. *GMS Ophthalmol Cases*. 2020 Nov 10; 10: Doc43. doi: 10.3205/oc000170. eCollection 2020.
 32. Huang Z., et al. Surgical Management in a Patient with Complex Uveitic Glaucoma: A Case Report, *Medicine* (Baltimore). 2015 Aug;94(31): e1248. doi: 10.1097/MD.0000000000001248.
 33. Dhanireddy S, et al., The Ex-PRESS Glaucoma Filtration Device Implantation in Uveitic Glaucoma, *Ocul Immunol Inflamm*. 2017 Dec;25(6):767-774. doi: 10.1080/09273948.2016.1175639. Epub 2016 May 26.
 34. Ramdas WD., et al., Efficacy of glaucoma drainage devices in uveitic glaucoma and a meta-analysis of the literature, *Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Jan;257(1):143-151. doi: 10.1007/s00417-018-4156-9. Epub 2018 Oct 11.

Doina Bobescu, doctorandă,
 medic rezident, anul IV
 tel.: +373 793 04 289
 e-mail: doina_bobescu@yahoo.com

Aplicat pentru publicare: 08.02.2022
 Acceptat spre publicare: 04.04.2022

SISTEME TEHNOLOGICE INOVAȚIONALE ÎN PRELEVAREA ȘI PROCESAREA CORNEEI

Adrian COCIUG¹, Olga MACAGONOVA²,
Lilia DUMBRĂVEANU³, Valeriu CUȘNIR³, Viorel NACU²

¹Banca de țesuturi umane, Chișinău, Republica Moldova,
²Laboratorul de Inginerie Tisulară și Cultură Celulară, USMF
„Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova,

³Catedra de oftalmologie și optometrie, USMF „Nicolae
Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1\(92\).05](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1(92).05)

Rezumat

Dispozitivele și instrumentariul folosite în prelevarea și procesarea corneei sunt și vor fi una din necesitățile folosite de Banca de ochi. Analiza aparatului și instrumentariului modern pentru prelevarea și procesarea corneei necesită un progres tehnologic și informațional ce tinde să modernizeze toate tipurile de dispozitive pentru a spori calitatea corneei, ceea ce permite o stocare ex vivo mai îndelungată, menținând în același timp viabilitatea straturilor corneei la nivel epitelial, stromal și endotelial. Bioreactoarele sunt dispozitive complexe care mențin depozitarea corneei ex vivo care sunt mai aproape de norma fiziologică. Multe studii arată că aceste dispozitive direct sau indirect influențează activitatea celulelor.

Cuvinte-cheie: celule endoteliale, mediu de cultură, presiune intraoculară, celule epiteliale, stromă, bioreactor, bancă de ochi

Summary

Innovative technological systems in cornea collection and processing

The devices and tools used in the cornea sampling and processing is and will be one of the requirements used by the Eye Bank. Analysis of modern corneal sampling and instrumentation requires technological and informational progress that tends to modernize all types of devices to induce increased corneal quality that provides longer ex vivo storage while maintaining the viability of corneal layers at the epithelial, stromal, and endothelial levels. Bioreactors are complex devices that maintain the storage of the cornea ex vivo that are closer to the physiological norm. Many studies show that the materials that are made of these devices directly or indirectly influence the activity of the cells.

Keywords: endothelial cells, culture medium, intraocular pressure, epithelial cells, stroma, bioreactor, eye bank

Резюме

Иновационные технологические системы в сборе и обработке роговицы

Устройства и инструменты, используемые для взятия проб и обработки роговицы, являются и будут одним из предметов первой необходимости, используемых Глазным банком. Анализ современных образцов роговицы и инструментов требует технологического и информационного прогресса, направленного на модернизацию всех типов устройств для повышения качества роговицы, что обеспечивает более длительное хранение ex vivo при сохранении жизнеспособности слоев роговицы на эпителиальном, стромальном и эндотелиальном уровнях. Биореакторы представляют

собой сложные устройства, поддерживающие запасы роговицы ex vivo, близкие к физиологической норме. Многие исследования показывают, что эти устройства прямо или косвенно влияют на активность клеток.

Ключевые слова: эндотелиальные клетки, питательная среда, внутриглазное давление, эпителиальные клетки, строма, биореактор, глазной банк

Introducere

Corneea reprezintă fereastra ochiului nostru, permițând luminii să ajungă la celulele senzoriale și face posibilă vizualizarea lumii înconjurătoare. La om, ea are o grosime de 0,5 mm, un diametru de 10-12 mm, o formă sferică ce formează o putere refractivă a ochiului de 43 dioptrii. Din cauza leziunilor corneene sau a tulburărilor regenerative, infecțioase, distrofice și inflamatorii, numeroase boli ale corneei duc la opacitate și orbire. Actualmente, aproximativ 5,2 milioane de persoane au vederea afectată. Corneea este printre cele mai reușite țesuturi transplantate [1]. Cu toate acestea, lipsa unui număr suficient de grefe corneene creează rânduri de așteptare, în special în țările în curs de dezvoltare [2]. Mai mult, numărul donatorilor este în scădere din cauza schimbărilor demografice și a frecvenței tot mai mari a intervențiilor chirurgicale pe cornee. Creșterea numărului de transplanturi de cornee necesită recrutarea mai multor donatori și stocarea țesuturilor corneene pentru o perioadă de timp mai mare de 30 de zile [3].

Studierea corneei care are la bază menținerea viabilității celulare cu păstrarea transparenței este una din provocări pentru cercetători. Aceștia tind mereu să implice diverse metode și dispozitive necesare pentru diverse etape de prelevare și procesare a corneei care fac ca etapele date să fie mai ușoare, de scurtă durată ce mențin maximal durata de viață a celulelor straturilor corneei [4].

Scopul

Evaluarea aparatului și instrumentariului modern pentru prelevarea și procesarea corneei.

Obiective

Crearea unor instrumentarii și dispozitive inovaționale moderne utilizate la toate etapele de prelevare și procesare a corneei.

Evaluarea aplicării dispozitivelor inovaționale la calitatea morfologică a corneei.

Determinarea unor sisteme tehnologice moderne în conservarea corneei (reviul literaturii).

Evaluarea influenței dispozitivelor și instrumentariului modern în mărirea duratei de conservare și calitatea morfologică ale corneei.

Materiale și metode

Instrumentariul brevetat a fost folosit în diverse etape de prelevare și procesare a corneei în BȚCU, în perioada 2013–2021, la 312 cornee de la 156 de donatori (69,8% bărbați, 30,2% femei), cu vârste cuprinse între 18 și 91 de ani, media de vârstă fiind 59,4 de ani.. Corneele au fost prelevate de la donatorii din Centrul de medicină legală (23,5%), spitale publice autorizate (67,6%) și donatori de organe (7,1%). Cele mai frecvente cauze ale deceselor donatorilor au fost bolile cardiovasculare, traumatismele și bolile cerebrovasculare. Timpul de păstrare a crescut de la 3,5 la 11,8 zile, de când mediul de cultură a înlocuit depozitarea hipotermică. Corneea a fost invalidată în 22,8% din cazuri, care au fost determinate de infecții serologice - HBsAg-pozitiv, HCV-pozitiv, HIV/SIDA – (15%) și de contaminarea biologică (7,8%). În total, 77,2% din țesutul corneean prelevat au fost folosite pentru transplant de cornee (74,8% pentru keratoplastie penetrantă, 2,1% pentru keratoplastie lamelară și 1,3% pentru transplanturi nespecificate) și 22,8% au fost distruse.

La etapa de prelevare, s-a inventat în cadrul Laboratorului de inginerie tisulară și culturi celulare diverse dispozitive, unul din ele fiind „Dispozitiv de secționare a corneei” (figurile 1 și 2) [5], care permit secționarea corneei într-o etapă fiind confecționat din inox. Acest dispozitiv este eficient, deoarece poate fi folosit, reutilizat și este ușor de sterilizat.

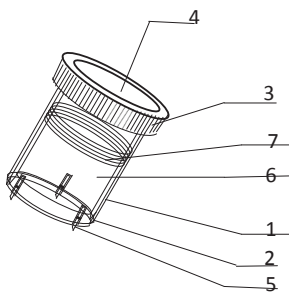


Figura 1.

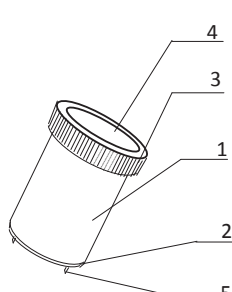


Figura 2.

Figurile 1 și 2. Dispozitiv pentru secționarea corneei, Brevet MD1048

Sursa: Cociug A., Macagonova O., Nacu V.: Patent. (MD) 1048. Device for cutting of the cornea. BOPI, nr. 6/2016, p.34.

La etapa de procesare a corneei în cadrul Băncii de țesuturi umane din Republica Moldova sunt fo-

losite o serie de dispozitive utilizate, care au ca scop modelarea corneei și înlăturarea detriturilor pentru a mări rezistența la infecțiile bacteriene și fungice. Unul din acestea este dispozitivul de fixare a corneei (figurile 3 și 4) [6].

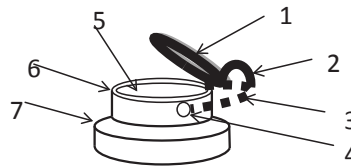


Figura 3.

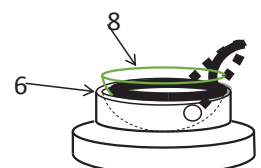


Figura 4.

Figurile 3 și 4. Dispozitiv pentru fixarea corneei, Brevet MD1504

Sursa: Cociug A., Macagonova O., Nacu V.: Patent number 1504 MD. Cornea fixation device. BOPI, nr. 2/2021, p.52.

După procesare în sala curată din cadru Băncii de țesuturi umane (BȚU), urmează etapa de evaluare morfologică a integrității stratului epitelial, opacității și transparenței corneei. Numărul celulelor endoteliale se efectuează cu ajutorul microscopului cu contrast de fază inversată la care corneea se amplasează în „Vas pentru numărarea celulelor endoteliale ale corneei” (figura 5) [7], care este umplut cu mediu de cultură Tissue „C”. Corneea se scufundă în acest vas cu concavitatea în jos și sub microscopul cu contrast de fază inversată fiind ușor cuantificată media celulelor endoteliale.

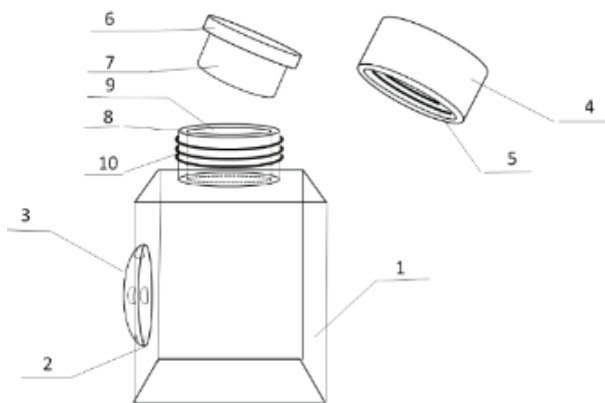


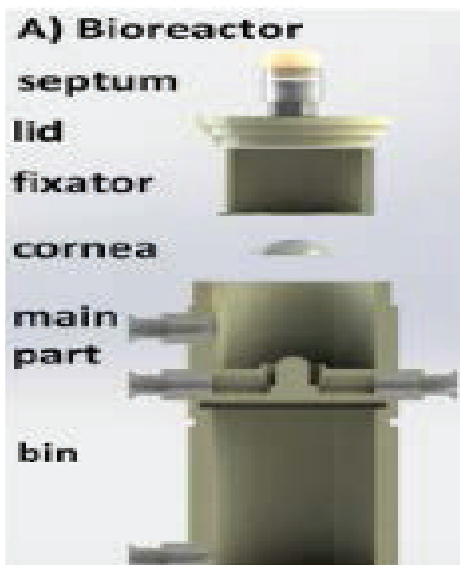
Figura 5. Dispozitiv pentru conservarea și examinarea celulelor endoteliale ale corneei, Brevet MD1311

Sursa: Cociug, A Macagonova O., Nacu V.: 1311 MD Device for corneal preservation and examination of endothelial cells of the cornea. BOPI, nr. 2/2019, p. 51.

Stocarea corneelor în diverse medii de cultură cu mărirea viabilității celulare mai mare de 30 de zile, rămâne una din problemele nerezolvate până în prezent.

Actualmente, se cunosc dispozitive care îndeplinesc funcția similară a globului ocular ce mențin

suprafața superioară a corneei în mediu bogat cu CO₂ ce induce proliferarea celulelor epiteliale și păstrarea viabilității celulelor endoteliale. Aceste dispozitive sunt bioreactoarele, ce prezintă un sistem complex automatizat care schimbă permanent mediile de nutriție ale celulelor corneei. Unul din bioreactoare este proiectat în SolidWorks (Dassault Systemes Soli Works Corp, Waltham, SUA). Coroanele bioreactorului sunt frezate din oțel inoxidabil, iar corpul din polisulfonă, prin 3D printare. Materialul pentru tipărirea 3D este un polimer biocompatibil acrilat-ba sed (Universitatea Tehnică München, Germania) (schema 1). S-a stabilit că schimbarea mediului de cultură, autoclavarea și pregătirea suprafeței materialelor sunt factori importanți care influențează viabilitatea celulară. Poli (eteretercetonă) și titan-6Al-4V s-au dovedit a fi cele mai potrivite materiale pentru utilizarea într-un sistem de bioreactoare pentru cornee.



Schema 1. Cultura dinamică a corneei native.

A) O cornee a fost fixată într-un bioreactor utilizând un fixator personalizat. Sistemul bioreactor combinat din două circuite separate. Circuitul 1 cu pompa P1 a furnizat mediu către partea endotelială a corneei; în circuitul 2, pompa P2 a livrat mediu în partea epitelială a corneei pentru a imita lichidul lacrimal. Senzorul PI a măsurat presiunea intraoculară.

Acest bioreactor este implicat doar în studii științifice, drept material biologic fiind ochii de porcine care au caractere similare după mărime și structura straturilor corneei cu cele umane.

Ochii au fost transferați direct în mediu DMEM (Invitrogen, Darmstadt, Germania) cu 10% ser fetal de vițel (Lonza, Cologne, Germania) și 1% Penicilină / Streptomycină (PAA, Coe lbe, Germania).

Corneea amplasată cu fața concavă pe suprafața coroanei (foto 1.) se fixează ermetic în care suprafața

convexă permite a forma o presiune ridicată similară cu cea în camera anterioară a globului ocular, iar suprafața convexă formează cameră care conține CO₂ și picături similare cu conținutul lacrimii (brevet pentru picăturile de ochi (US8648057 B2) ce conține concentrație sporită de calciu avînd efect pozitiv asupra creșterii epiteliale. În corpul bioreactorului sunt diverse medii de cultură cel mai potrivit fiind mediu biocrom 1 (MerckBiochrom GmbH, Berlin, Germania). Această combinație de mediu oferă condiții optime de mediu pentru epiteliu și endoteliu.



Foto 1. Masa de fixare a corneei în bioreactor.

Un alt bioreactor care studiază corneea este elaborat în Franța, Quantel Medical Laboratory (figura 8.), și permite studierea celor trei straturi, presiunii din interiorul camerei anterioare a globului ocular și determinarea compoziției biochimice la umflarea straturilor după scufundarea corneei în diverse medii.

S-a determinat că controlul formei, transparenței și grosimii corneei necesită o pompă endotelială, integritate epitelială, în special cu joncțiuni etanșe, continue între cele mai superficiale celule și presiunea intraoculară normală (PIO). Această presiune de umflare (SP) (60 mm Hg la oameni și porcine) este contrabalansată de PIO (15 ± 5 mm Hg), care împinge constant suprafața corneei posterioare înainte și de refluxul constant de apă prin pompa endotelială. Această pompă controlează presiunea de imbițiție (IP), iar echilibrul poate fi rezumat prin ecuația $IP = IOP - SP$ [8]. După decesul donatorului și cu atât mai mult după excizia corneei, pierderea IOP și pierderea gradată concomitentă a funcției de pompă endotelială explică umflarea rapidă a corneei. Mai mult, conservarea celulelor epiteliale ale corneei și a celulelor stem epiteliale limbale necesită un mediu de cultură specific, expunere intermitentă la aer [9], și eventual stres după secționarea corneei cu instrumentele chirurgicale [10].

Bioreactorul aplică principiile camerelor de perfuzie descrise anterior și ale camerelor artificiale anterioare, [11-17], (foto 2). A fost conceput pentru a menține un mediu închis steril care să permită depozitarea pe termen lung. Corneea este strâns fixată la baza bioreactorului, folosind janta sclerală pentru a separa camerele epiteliale și endoteliale; fiecare cameră este conectată la un sistem distinct de control al mediului de cultură. O pompă peristaltică este controlată de un senzor de presiune și un analizator reînnoiește continuu mediul de cultură (MC) la o rată de 5 μ L / minut, creând în același timp o presiune cu 20 mm Hg mai mare decât presiunea atmosferică în camera endotelială. MC pentru cornee conține 2% ser fetal de vițel (CorneaMax; Eurobio, Les Ulis, Franța). Camera epitelială este conectată la o pompă peristaltică controlată de un microanalizator, alternând expunerea epitelului la aer și imersiunea într-un MC (denumit în continuare „ridicare de aer”). Acest bioreactor (BR) are două ferestre transparente, de fiecare parte a corneei, ce permite controlul optic în timpul experimentelor. BR a fost conceput pentru a fi compatibil cu sistemele de imagistică oftalmologică actuale, cum ar fi lampa cu fantă, sistemele de tomografie cu coerență optică (OCT) și microscopia speculară. Sistemul complet, cu excepția panourilor sale de control, a fost plasat într-un incubator uscat cu 5% CO₂ la 31°C.

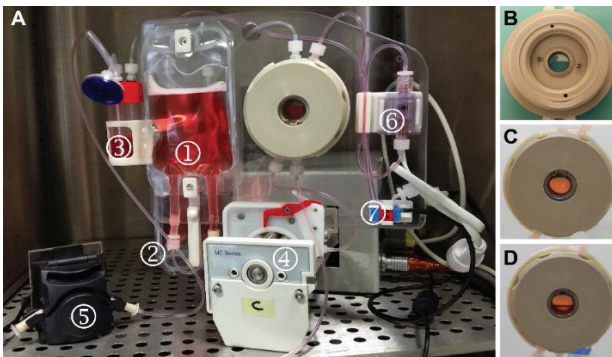


Foto 2. Structura generală al bioreactorului în incubator cu CO₂.

Rezultate și discuții

Dispozitivele și instrumentariul folosit în prelevările și procesarea corneei este și va fi una din necesități folosite de Banca de ochi. Progresul tehnologic și informațional tinde a moderniza toate tipurile de dispozitive ce induce la sporirea calității corneei ce oferă o stocare ex vivo mai îndelungată cu păstrarea viabilității straturilor corneei la nivel epitelial, stromal și endotelial mai aproape de norma fiziologică. Multe studii arată că aceste dispozitive direct sau indirect influențează activitatea celulelor. Cele mai aproape de parametrii globului ocular ale

omului sunt corneele de porcină cu vârsta de 6 luni, ce au aceleași mărimi și structuri celulare. O deosebire este doar structura arhitectonică a stromei care este mai bogată în fibre reticulare la om ce configurează forma globului ocular [19]. La porcine, ele sunt mai mici datorită reticulării neenzimatice legate de vârstă, ce afectează fibrilele de collagen stromal [20]. Doar la menținerea în medii de cultură cu hidratarea straturilor ele revin la forma normală. În plus, umflarea corneei începe imediat după secționarea sclerei (+70 μ m în prezentul studiu), sugerând că micșorarea fibrelor elastice de collagen tensionate natural joacă un rol în creșterea grosimii.

Corneele porcine sunt stocate timp de 7 zile în BR cu 20 mm Hg în camera endotelială. Aici se face reînnoirea continuă a mediului de cultură și ridicarea aerului epitelial păstrând parametrii apropiați de cei ale corneei postmortem pentru fiecare dintre cele trei straturi: epitelial, stromal și endotelial.

Corneele de porcină disponibile de la abatoare au în medie 6 luni și sunt mult mai puțin rigide decât corneele umane [18] după excizia corneo-sclerală. Corneea porcină își pierde forma, spre deosebire de corneea umană.

Edemul stromal masiv observat în BR numai cu cornee fără iris creează o cale de intrare anormală pentru apă atunci când IOP este restabilit. În special, acest fenomen nu a fost observat în OC (corneea optică), deoarece lipsește un gradient de presiune. Dimpotrivă, când se păstrează anatomia unghiului iridocorneal, presiunea restabilită în BR compensează parțial SP și astfel limitează semnificativ umflarea stromală. Tumefierea corneei este, de asemenea, limitată de integritatea barierei epiteliale datorate joncțiunilor strânse în celulele epiteliale cele mai superficiale. Corneele stocate rămân astfel subțiri fără adăugarea de macromolecule, utilizate în mod obișnuit de băncile de ochi în OC convenționale, pentru a crește osmolaritatea medie. Acest rezultat poate avea aplicații pentru Băncile de ochi, deoarece mediile de dezintegrare hiperosmolare folosite în timpul stocării corneei pot fi toxice pentru endoteliu [21, 22]. În plus, reducerea pliurilor endoteliale legate de edemul corneean este probabil să reducă pierderile epitelului cornean (EC), având în vedere relația dintre pliurile endoteliale și apoptoza EC [23, 24]. În plus, reînnoirea continuă a MC în BR ar putea îmbunătăți, de asemenea, supraviețuirea EC.

În plus, sistemul de ridicare a aerului din camera epitelială ar putea induce o tensiune de forfecare asupra limbusului care ar putea fi implicată în reglarea celulelor stem epiteliale. Diferențierea celulelor epiteliale este într-adevăr influențată de prezența celulelor endoteliale [25]. Au fost raportate cazuri

de deficiență a celulelor stem limbale secundare unei disfuncții endoteliale severe, ceea ce susține și ipoteza interacțiunilor endoteliiu-epiteliu [26].

În plus, prezentul studiu arată că BR este o platformă experimentală inovatoare. Permite stocarea corneei în condiții sterile, dar și vizualizarea directă a țesuturilor prin ferestre transparente, fără a întrerupe experimentul. Măsurătorile optice endoteliale și evaluarea transparenței pot fi astfel realizate in situ. Presiunea în interiorul camerei endoteliale poate fi ajustată dacă este necesar, iar mediul care scaldă endoteliul și epiteliul poate fi diferit și poate avea debitori reglabili separat, ca în prezentul studiu. În plus, probele mediului pot fi colectate cu ușurință în diferite puncte ale circuitului pentru analize specifice.

Prin restabilirea unui mediu fiziologic apropiat corneei (IOP, flux, ridicare epitelială a aerului, MC specifică pentru fiecare parte), această versiune BR păstrează corneele porcine timp de 1 săptămână în condiții care nu au fost atinse anterior, cu o supraviețuire EC excelentă, grosime redusă, formă întreținerea și integritatea epiteliului și limbusului. Deși este încă în curs de dezvoltare, acest model ar putea fi folosit pentru experimentele preclinice. Cercetările sunt în curs pentru a prelungi durata de depozitare și pentru a crea un test patognomic de vindecare a leziunilor corneene.

Concluzii

Dispozitivele folosite la etapele de prelevare cât și la cele de procesare prezintă unul din elementele de bază care facilitează și garantează calitatea morfologică a corneei.

Folosirea vasului pentru conservarea corneei și calcularea celulelor endoteliale ale corneei permite păstrarea sterilității corneei pînă la etapa de transplantare.

Bioreactoarele sunt dispozitive moderne ce mențin corneea în mediu apropiat de cel fiziologic, necesar pentru keratoplastie transfixiantă și lamelară.

Modernizarea bioreactoarelor este una din căile principale de a conserva viabilitatea celulelor endoteliale timp mai îndelungat.

Actualmente nu există nici o metodă sau dispozitiv care ar păstra corneele mai mult de 30 zile cu un număr mai mare de 2000 celule endoteliale viabile la mm².

Mediile de cultură utilizate în băncile de ochi au fost dezvoltate acum mai bine de 30 de ani și ar trebui revizuite pentru a beneficia de progresul în biologia celulară și fiziologie.

Bibliografie

1. Resnikoff D., Pascolini D., Etyaale I., Kocur R., Pararajasegaram G.P., Pokharel S.P., Mariotti B. Global data on visual impairment in the year 2002. *World Health Organization*. 2004, 82, 844.
2. Armitage W. Interventions Implemented to Reduce the Risk of Transmission of Bacteria by Transfusion in the English National Blood Service. *J. Transfus. Med. Hemoth.* 2011, 38, 143.
3. Roeck T., Hofmann J., Thaler S., Bramkamp M., Bartz-Schmidt K. U., Yoeuek E., Rock D., Organ transplantation scandal influencing corneal donation rate. *Arch. Clin. Exp.* 2016, 254, 135.
4. Cociug, A., Macagonova, O., Cusnir, V. Jr., Cusnir, V., and Nacu, V. Evaluation of the endothelial cell regenerative properties of the cornea in the culture media. results and prospects. 4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering Proceedings of ICNBME-2019, September 18–21, 2019, 601-605.
5. Cociug, A., Olga, Macagonova, O., Nacu, V.: Patent. (MD) 1048. Device for cutting of the cornea. BOPI, nr. 6/2016, p.34.
6. Cociug, A., Olga, Macagonova, O., Nacu, V.: Patent number 1504 MD. Cornea fixation device. BOPI, nr. 2/2021, p.52.
7. Cociug, A., Olga, M., Nacu, V.: 1311 MD Device for corneal preservation and examination of endothelial cells of the cornea. BOPI, nr. 2/2019, p. 51.
8. Bryant, M.R., McDonnell, P.J. A triphasic analysis of corneal swelling and hydration control. *J Biomech Eng.* 1998; 120: 370–381.
9. Massie, I., Levis, H.J., Daniels, J.T. Response of human limbal epithelial cells to wounding on 3D RAFT tissue equivalents: effect of airlifting and human limbal fibroblasts. *Exp Eye Res.* 2014; 127: 196–205.
10. Kang, Y.G., Shin, J.W., Park, S.H., et al. Effects of flow-induced shear stress on limbal epithelial stem cell growth and enrichment. *PLoS One.* 2014; 9: e93023.
11. Piehl, M., Gilotti, A., Donovan, A., DeGeorge, G., Cerven, D. Novel cultured porcine corneal irritancy assay with reversibility endpoint. *Toxicol In Vitro.* 2010; 24: 231–239.
12. Dikstein, S., Maurice, D.M. The metabolic basis to the fluid pump in the cornea. *J Physiol.* 1972; 221: 29–41.
13. Hull, D., Green, K., Boyd, M., Wynn, H. Corneal endothelium bicarbonate transport and the effect of carbonic anhydrase inhibitors on endothelial permeability and fluxes and corneal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977; 16: 883–892.
14. Brunette, I., Nelson, L.R., Bourne, W.M. A system for long-term corneal perfusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989; 30: 1813–1822.
15. Tanelian, D.L., Bisla, K. A new in vitro corneal preparation to study epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992; 33: 3024–3028.
16. Thiel, M.A., Morlet, N., Schulz, D., et al. A simple corneal perfusion chamber for drug penetration and toxicity studies. *Br J Ophthalmol.* 2001; 85: 450–453.
17. Zhao, B., Cooper, L.J., Brahma, A., et al. Development of a three-dimensional organ culture model for corneal wound healing and corneal transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47: 2840–2846.

18. Elsheikh, A., Alhasso, D., Rama, P. Biomechanical properties of human and porcine corneas. *Exp Eye Res.* 2008; 86: 783–790.
19. Hatami-Marbini, H., Etebu, E., Rahimi, A. Swelling pressure and hydration behavior of porcine corneal stroma. *Curr Eye Res.* 2013; 38: 1124–1132.
20. Elsheikh, A., Wang, D., Brown, M., et al. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Curr Eye Res.* 2007; 32: 11–19.
21. Borderie, V.M., Baudrimont, M., Lopez, M., Carvajal, S., Laroche, L. Evaluation of the deswelling period in dextran-containing medium after corneal organ culture. *Cornea.* 1997; 16: 215–223.
22. Thuret, G., Manissolle, C., Campos-Guyotat, L., Guyotat, D., Gain, P. Animal compound-free medium and poloxamer for human corneal organ culture and deswelling. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46: 816–822.
23. Albon, J., Tullo, A.B., Aktar, S., Boulton, M.E. Apoptosis in the endothelium of human corneas for transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41: 2887–2893.
24. Gain, P., Thuret, G., Chiquet, C., et al. Value of two mortality assessment techniques for organ cultured corneal endothelium: trypan blue versus TUNEL technique. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86: 306–310.
25. Pai, V.C., Glasgow, B.J. MUC16 as a sensitive and specific marker for epithelial downgrowth. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128: 1407–1412.
26. Uchino, Y., Goto, E., Takano, Y., et al. Long-standing bullous keratopathy is associated with peripheral conjunctivalization and limbal deficiency. *Ophthalmology.* 2006; 113: 1098–1101.

Adrian Cociug, dr. șt. med., as. univ.,
medic Banca de țesuturi umane,
tel.:+373 79741902
e-mail: adriancociug77@gmail.com

Aplicat pentru publicare: 05.02.2022
Acceptat spre publicare: 18.04.2022

INTERVIUL EFICIENT CU FAMILIA PENTRU DONAREA DE ORGANE ȘI ȚESUTURI

CZU:614.253.89+616-089.843

Cornelia GUTU-BAHOV^{1,2,4}, Iraida CAMERZAN^{1,3,4}, Radu AVĂDĂNII⁴, Victor GARBUZ^{1,4}, Veaceslav STERPU^{1,4}¹USMF „Nicolae Testemițanu”²Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 2,³Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1

„Valeriu Gheric”

⁴Secția Reanimare și Terapie Intensivă nr. 1, SCM „Sfânta Treime”[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1\(92\).06](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1(92).06)

Rezumat

Sistematizarea experienței noastre poate sprijini crearea bunelor practici pentru dezvoltarea interviului cu familia pentru donare de organe și țesuturi în Republica Moldova. Studiu retrospectiv, realizat în IMSP SCM „Sf. Treime”, în perioada martie 2014 – septembrie 2021, a inclus revizuirea discuțiilor cu 89 de familii care au experimentat un interviu pentru donare de organe, ca urmare 61 și-au exprimat acordul. Pentru analiza datelor s-a folosit cercetarea tematică de conținut. S-au identificat trei etape ale interviului: I - comunicarea morții, care arată necesitatea cunoașterii istoricului bolii și a tratamentului pacientului decedat; II – etapa de suport emoțional al familiei decedatului (emoții de doliu); III - informații despre donație cu solicitarea pentru donare de organe/țesuturi. Una dintre principalele dificultăți cu care se confruntă echipa medicală observată de noi în cadrul interviului este identificarea momentului potrivit pentru inițierea subiectului de donare. Pe parcursul anilor nic o familie care a acceptat donarea de organe și țesuturi nu și-a exprimat regretul, iar 96% au menționat un impact pozitiv prin consimțirea donării. Specialiștii trebuie să cunoască indiscutabil etapele procesului de donație și să ofere timp maxim familiilor. Experiența noastră a demonstrat încă o dată că sunt imperios necesare pregătirea în echipă, respectul față de familie, determinat de suportul emoțional și timpul acordat membrilor familiei pentru aprobarea donării, precum și utilizarea unui limbaj simplu și clar.

Cuvinte-cheie: interviu, familie, donare de țesuturi și organe

Summary

An effective interview with a family for organ and tissue donation

To systematize our gained experience that can support creating good practices for initiating the dialogue with the family regarding organ and tissue donation in the Republic of Moldova. A retrospective study, conducted within the PMSI “Sfânta Treime” MCH, between March 2014 and September 2021, that included a review of the discussions with 89 families who experienced an interview for organ and tissue donation, as a result of which 61 of them gave their consent. Thematic content analysis was used for data analysis. Three stages of the interview have been identified: 1st - acknowledgement of the death news, which shows the need to know the history of the disease and the treatment of deceased patients; 2nd - the stage of emotional support to the family of the deceased (mourning); 3rd - information about the donation with the request for organ/tissue donation. Professionals need to know the stages of the donation process and to respect the timespan given to families. Our experience indicates the need for team training, family respect, determined by the emotional support and

extended time given to the family, with the use of a clear and simple language.

Keywords: interview, family, tissue and organ donation

Резюме

Эффективное семейное интервью для донорства органов и тканей

Систематизация нашего опыта, который может помочь в создании передовой практики для развития интервью с семьей для донорства органов и тканей в Республике Молдавии. Из 89 семей, которые прошли интервью по донорству органов, в результате 61 выразили свое согласие. Для анализа НОИ данных использовался тематический контент-анализ. Выделены три этапа интервью: I - сообщение о смерти, которое показывает необходимость знания истории болезни и лечения умершего больного; II - стадия эмоциональной поддержки семьи умершего (эмоции скорби); III - информация о донорстве с запросом о донорстве органов/тканей. Одна из основных трудностей медицинской бригады, которую мы наблюдали в течение интервью, заключается в том, чтобы определить правильное время для введения темы донорства. За прошедшие годы ни одна семья, согласившаяся на донорство органов и тканей, не выразила сожалений, а 96% отметили положительное влияние принятия донорства. Специалисты должны, несомненно, знать этапы процесса донорства и уделять семьям максимум времени. Наш опыт еще раз продемонстрировал необходимость обучения в команде, уважения к семье, определяемого эмоциональной поддержкой и временем, уделяемым семье с использованием ясного и простого языка.

Ключевые слова: интервью; семья, донорство тканей и органов

Introducere

Interviul cu familia potențialului donator pentru donarea de organe și țesuturi este considerată una dintre cele mai complexe etape ale procesului de donare de organe și țesuturi [2]. Definiția de „știre proastă” (în cazul dat, informația despre decesul pacientului) este „orice informație ce afectează negativ și grav viziunea unui individ asupra viitorului său”, care se va furniza la întâlnirea și/sau reuniunea cu membrii familiei potențialilor donatori de țesuturi și organe, după ce se constată decesul și implică

diferiti pași legați de comunicarea morții, suport emoțional și informații despre donarea de organe. Interviu pentru solicitarea de donare de organe este considerat un moment de extremă importanță în procesul de donare, fără care nu există donare. Este una dintre cele mai dificile discuții cu familia pentru echipa medicală, având în vedere că, în timpul comunicării, familia și medicii sunt vulnerabili, stresați și labili emoțional din cauza pierderii unui membru al familiei pentru rude, dar, totodată, și a pacientului care s-a aflat la îngrijirea acestei echipe medicale [2, 15, 16].

Scopul cercetării a constat în identificarea informațiilor care pot sprijini crearea de algoritme cu bune practici pentru un impact pozitiv în cadrul interviului cu familia pentru donarea de organe și țesuturi.

Materiale și metode

Studiul retrospectiv, realizat în IMSP SCM „Sf. Treime”, în perioada martie 2014 – septembrie 2021, a inclus revizuirea discuțiilor cu 89 de familii care au experimentat un interviu pentru donare de organe, ca urmare 61 și-au exprimat acordul. Pentru analiza datelor s-a folosit cercetarea tematică de conținut, dar și datele sistemului informațional SIA „Transplant” al Agenției de Transplant din Republica Moldova, o abordare comparativă, tematică și statistici multivariate, concentrate pe detectarea asemănărilor și diferențelor importante între cazuri. Totodată, articolele care au format baza empirică a studiului au fost obținute de la PubMed, un instrument cu acces gratuit al bazei de date MEDLINE, dar și în baza Guide to the quality and safety of ORGANS FOR TRANSPLANTATION European Committee (Partial Agreement) on Organ Transplantation (CD-P-TO) EDQM 7th Edition. Au fost selectate articole publicate care ne-au permis să analizăm practica internațională a interviurilor de familie bazate pe dovezi [9, 10, 16].

Rezultate

Experiența mai multor țări demonstrează că elaborarea unor informații practic sistematizate pentru eficientizarea interviului cu familiile pacienților decedați pentru donarea de organe și țesuturi va avea drept scop și diminuarea vulnerabilității familiilor în timpul comunicării decesului prin acordarea suportului emoțional și informarea despre donarea de organe și țesuturi, care vor prezenta strategii clare pentru desfășurarea fiecărei etape a interviului [1]. Se consideră că cunoștințele obținute și prezentate în pași concreți armonizează etapele interviului, propunând reziliență, umanizare, toleranță, deschidere, respect, valorificarea ființei umane, suport acordat familiei și echipei medicale [2, 3, 7, 14, 15].

Recomandările de bune practici ale diferitelor școli pentru comunicarea morții impun necesitatea folosirii unui limbaj simplu și clar, evitând termenii tehnici medicali, cu oferirea posibilității familiei pentru întrebări și răspunsuri, aceasta fiind strâns cuplat cu abordarea în echipă, posedând abilități de a aborda tema morții [1]. Iată de ce în cadrul discuției cu familia e necesară implicarea medicului curant, a psihologului și coordonatorului de transplant, abilitat pentru explicarea și solicitarea donării de organe. Experiența noastră relevă faptul că echipa medicală trebuie să fie calificată, să prezinte competență și abilitatea de a comunica etapele diagnosticului de moarte cerebrală sau deces prin viziunea și statutul social al fiecărei familii, luând în considerare cultura, nivelul de educație, conflictele familiale, schimbările cognitive, emoționale și fizice. Pe parcursul tuturor discuțiilor cu familia s-a observat importanța obiectivității, onestității, clarității, timpului pentru asimilarea informației, în special despre deces și donare de organe sau țesuturi. Totodată s-a raportat impactul emoțional asupra echipei medicale după discuția cu familia. Un alt moment important denotă timpul acordat familiei, care de fapt este strategia eficientă pentru membrii acesteia să înțeleagă ce s-a spus și să asimileze informația despre moartea rudei [2, 7, 8].

S-a observat că după comunicarea decesului pacientului familia are nevoie de timp pentru acceptarea morții persoanei înrudite. Noi am observat că lipsa de înțelegere a noțiunii de moarte cerebrală combinată cu presiunea din partea echipei medicale de a accepta știrea morții sunt principalii factori care determină familiile să nu accepte donarea de organe și țesuturi [1, 13, 16].

Dovezile arată că punctul-cheie în comunicare cu familiile agresive constă nu numai în diminuarea expresiilor verbale și nonverbale expuse de acestea, care pot indica sentimente de doliu, dar și în oferirea oportunității de participare a familiilor la toate etapele diagnosticului de moarte cerebrală sau discuția cu specialiștii investigatori [1]. În timpul și după anunțarea morții pacientului medicii au nevoie de abilități de comunicare verbală și non-verbală, care se concretizează în ascultare activă, empatie și tăcere interioară, pentru a surprinde gesturi, atitudini, emoții care exprimă gradul de înțelegere și acceptare a morții. Aceasta este a doua etapă care impune susținerea familiei în degajarea emoțională, și în niciun caz coordonatorul de transplant nu trebuie să prea stresse declanșat [11, 12].

Comunicarea decesului este un moment unic, dificil, de impact și reprezintă golul, tristețea, durerea și lipsa de speranță. Medicul în momentul comunicării familiei despre decesul pacientului este expus emoțiilor de neputință, frustrare și apropierea de

propria moarte. O astfel de situație tinde să se intensifice atunci când decesul s-a produs în urma morții cerebrale, deoarece acest diagnostic este complex și implică diferite etape [2]. Experiența noastră indică necesitatea de timp pentru ca membrii familiei decedatului să se poată liniști și restabili după impactul știrilor negative (această situație provoacă schimbări cognitive, emoționale și fizice sau, cu alte cuvinte, alterarea emoțională a familiei). Sprijinul familiei, atenția și respectarea timpului necesar pentru asimilarea veștii despre decesul pacientului sunt, la această etapă, esențiale pentru succesul discuției ulterioare. Deci, echipa medicală (coordonatorul de transplant, psihologul) doar va asista familia în momentul degajării psiho-emoționale. Și aici este recomandată asistența psihologică acordată de către specialiști calificați, mai ales în primele două etape.

Așadar, experiența argumentează necesitatea implicării specialiștilor calificați, care să facă față procesului dat și să înțeleagă vulnerabilitatea familiei în acest scenariu trist, să-i ajute pe membrii acesteia să depășească stresul emoțional, promovând confortul și sprijinindu-i în deciziile ce urmează a fi luate [8, 9].

Una dintre principalele dificultăți pentru echipa medicală, observată de noi în cadrul interviului, este identificarea momentului potrivit pentru inițierea discuției despre posibilitatea donării de organe. Aceasta evidențiază în mod clar importanța cunoștințelor, siguranței și a capacității de a aborda subiectul donării de organe și țesuturi și percepția momentului ideal pentru a discuta despre donare. De asemenea, este important ca coordonatorul de transplant (responsabil de etapa abordării familiei despre donarea de organe și țesuturi) să fie atent la comunicarea verbală și nonverbală a membrilor familiei la etapa asimilării informației despre decesul pacientului. În acest scop, ascultarea activă pare să fie mai eficientă, fiind una din principalele recomandări. Astfel se va putea identifica nivelul și necesitățile de cunoștințe ale familiei despre moartea cerebrală, donarea de organe etc., realizând în același timp momentul când sunt deja capabili să primească informații noi fără grabă, presiune sau limitare de timp pentru luarea deciziilor privind donarea de organe și țesuturi. Ghidurile, protocoalele și liniile directe actuale pentru bunele practici în cadrul interviului cu familia potențialului donator subliniază importanța timpului dintre momentul de comunicare a morții și ascultarea activă ca un instrument esențial care trebuie adăugat de către profesioniștii din domeniul sănătății. Prin ascultarea activă, coordonatorul de transplant își va da seama de timpul potrivit pentru a iniția discuția despre posibilitatea donării de organe și țesuturi, care este unul dintre cele mai dificile momente și mai de temut pentru echipa medicală. Multor medici le este

caracteristică frica de a provoca mai multă durere familiilor, dar în același timp se află și ei într-un stres propriu. O astfel de abordare generează nesiguranță, frică sau chiar dificultăți de a discuta despre donarea de organe și țesuturi. Această realitate poate fi asociată cu puține cunoștințe în materie, cunoșterea insuficientă a legislației actuale sau chiar cu incapacitatea de a face față suferinței familiei. Toate acestea sunt elemente care constituie bariere, ce pot determina familiile potențialilor donatori să nu aibă încredere în procesul de donare de organe și să culmineze cu refuzul donării [1, 2-7].

Pentru sporirea reușitei interviului cu familia este necesară planificarea acțiunilor echipei medicale la fiecare etapă a discuției, stabilirea rolului fiecărui participant la întâlnire, discutarea unor strategii în cele mai mici detalii, precum identificarea unui loc izolat și confortabil pentru a discuta cu familia, timpul potrivit, în care va fi comunicată vestea decesului, alegerea coordonatorului interviului și a membrilor familiei care vor fi prezenți la discuție.

Activitatea noastră a arătat încă odată că planificarea interviurilor minimizează anxietatea echipei și stabilește încrederea familiei în echipa medicală. Ca rezultat, pe parcursul anilor nicio familie care a acceptat donarea de organe și țesuturi nu și-a exprimat regretul, iar 96% au menționat un impact pozitiv prin acceptarea donării [1-5, 16].

Discuții

Consimțământul pentru donarea de organe și țesuturi de la donatorii decedați este autentificat de legislațiile și reglementările naționale din fiecare țară. În general, există două sisteme principale de consimțământ legal pentru exprimarea acordului individual: un sistem de participare și un sistem de renunțare. Deși ambele sisteme se bazează pe autodeterminarea persoanei, ele au puncte de plecare opuse.

Conform principiului sistemului de opting-in (USA, Brazilia, Danemarca, Canada, Marea Britanie, Ucraina etc.) donarea de țesuturi sau organe poate fi inițiată fie dacă persoana decedată în timpul vieții și-a exprimat în mod explicit dorința de a dona, fie atunci când un membru desemnat al familiei acestuia își dă consimțământul. Sistemul de renunțare (Austria, Franța, Columbia, Norvegia, Italia și Singapore) pleacă de la ideea că este firesc ca oamenii să doneze organe post-mortem și, prin urmare, donarea de organe are loc atâta timp cât nu există nicio dovadă a vreunei obiecții (de tip legal acceptat) din partea persoanei decedate (unele țări acceptă și dovezi de relatare orală anterioară a defunctului, dacă rudele le prezintă). În timp ce un sistem de opting-out presupune consimțământul pentru donarea de organe, sistemul de opting-in afirmă că donarea

poate avea loc numai după consimțământul explicit. În Republica Moldova este obligatoriu acceptul familiei persoanei decedate pentru donarea de organe și țesuturi. Iată de ce de eficiența discuției cu familia va depinde creșterea numărului de transplanturi de organe și țesuturi efectuate, drept rezultat fiind mai multe vieți salvate [9, 16].

Concluzii

Așadar, experiența noastră argumentează cunoașterea și identificarea a trei etape ale interviului cu familia pentru donare de organe și țesuturi: I - comunicarea morții, care arată necesitatea cunoașterii istoricului bolii și a tratamentului pacientului decedat; II - etapa de suport emoțional oferit familiei decedatului (emoții de doliu); III - informații despre donare cu solicitarea pentru recoltarea de organe/țesuturi. La fiecare etapă se atestă nevoia persoanelor cu abilități profesionale; competența de a recunoaște și a înțelege nivelul social și informațional al familiilor pentru unirea lor; importanța utilizării instrumentelor de comunicare; suportul emoțional prin ascultare activă și empatie, în combinație cu planificarea detaliată a interviurilor cu familia. Pentru a facilita luarea deciziilor de donare, familiile au avut nevoie de timp pentru a înțelege informațiile oferite, de grijă în modul și contextul în care informațiile au fost expuse și de atenție la exploziile lor emoționale.

Iată de ce specialiștii implicați în interviul cu familia trebuie să cunoască etapele procesului de donare și să respecte timpul acordat familiilor. Practica noastră indică necesitatea pregătirii în echipă prin diferite programe de training intra- și extra-spitalicesc, iar cheia succesului unui interviu eficient în vederea donării de organe și țesuturi este, indiscutabil, respectul pentru familie, determinat de suportul emoțional, atenția și timpul prolongat acordat familiei cu utilizarea unui limbaj simplu și clar.

Bibliografie

1. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning Transplantation of Organs and Tissues of Human Origin [available at <http://conventions.coe.int/treaty/en/Treaties/Html/186.htm>, accessed 18 March 2018].
2. Back A.L., Arnold R.M., Baile W.F. et al. Efficacy of communication skills training for giving bad news and discussing transitions to palliative care. *Arch Intern Med* 2007;167(5):453-60.
3. Baile W.F., Buckman R., Lenzi R. et al. SPIKES – a six-step protocol for delivering bad news. *Oncologist* 2000;5:302-11.
4. Caballero F., Puig M., Jesus L. etc. Family interview guide for requesting organ donation for transplantation and evaluation using the Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE II) instrument. *Cells Tissues Organs* 16:163-169 Project: Organ and Tissue Donation in Emergency Department, November 2012.

5. Danbury C., Barber V., Collett D. et al. Effect of “collaborative requesting” on consent rate for organ donation: randomised controlled trial (ACRE trial). *BMJ* 2009;339:899-901.
6. Domínguez-Gil B., Coll E., Pont T. et al., en representación del Consorcio ACCORD-España. End-of-life practices in patients with devastating brain injury in Spain: implications for organ donation. *Med Intensiva* 2017 Apr;41(3):162-73. Disponibil pe: doi: 10.1016/j.medint.2016.07.011. Epub 2016 Oct 25.
7. Domínguez-Gil B., Murphy P., Procaccio F. Ten changes that could improve organ donation in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2016 Feb;42(2): 264-8 Disponibil pe:doi: 10.1007/s00134-015-3833-y. Epub 2015 May 19.
8. Guide to the quality and safety of organs for transplantation European Committee (Partial Agreement) on Organ Transplantation (CD-P-TO) EDQM 7th Edition 2018. p. 84-93.
9. Fabian Becker B., Keith J., Roberts D., Miriam de Nadal B., Michael Zink et al. Optimizing Organ Donation: Expert Opinion from Austria, Germany, Spain and the U.K. e-ISSN 2329-0358 © Ann Transplant, 2020; 25: e921727 Disponibil pe: doi: 10.12659/AOT.921727.
10. Jansen N.E., McDonald M., Haase-Kromwijk B. et al. When are bereaved family members approached for consent to donation? Commentary from ten European member states. *Organs, Tissues & Cells* 2014;(17):101-13.
11. Moraes E.L., M.s.dos Santos, L.B. de Barros e Silvia etc.. Family Interview to Enable Donation of Organs for Transplantation: Evidence-based Practice. *Transplantation Proceedings*, Volume 50, Issue, April 2018, p. 705-710.
12. Neide da Silva Khnisl, Sabrina Regina Martinsl ORCID, Aline Lima Pestana Magalhãesl etc. Family interview for organ and tissue donation: good practice assumptions. *Revista Brasileira de Enfermagem REBen*, 2020, p. 1-9.
13. Oliver M., Woywodt A., Ahmed A., Saif I. Organ donation, transplantation and religion. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:437-44.
14. Sque M., Long T., Pagne S. Organ donation: key factors influencing families' decision-making. *Transplant Proceedings*, Mart 37(2), 2005.
15. Valero R. ed. *Transplant Coordination Manual*, 3rd edition. Barcelona: Aguiló grafic, 2014. ISBN 978-87-616-8840-1.
16. WHO Guiding Principles On Human Cell, Tissue and Organ Transplantation [available at www.who.int/transplantation/en/, accessed 18 March 2018].

Cornelia Guțu-Bahov, dr. șt. med., conf. univ.,
Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 2,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
Șefa Secției de Reanimare și Terapie Intensivă nr. 1,
IMSP SCM Sfânta Treime,
tel.: +373 69182306,
e-mail: cornelia.bahov@gmail.com

Aplicat pentru publicare: 02.02.2022
Acceptat spre publicare: 28.04.2022

Lilia DUMBRĂVEANU, Valeriu CUȘNIR,
Doina BOBESCU
USMF „Nicolae Testemițanu”,
Catedra de oftalmologie și optometrie,
Chișinău, Republica Moldova

TERAPIA UVEITELOR NEINFECȚIOASE: ACTUALITĂȚI ȘI PERSPECTIVE

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1\(92\).07](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1(92).07)

Rezumat

Uveita este o boală oculară caracterizată prin inflamația tunicii vasculare. Pacienții prezintă frecvent insuficiență vizuală, care poate rezulta direct din deteriorarea structurilor tractului uveal sau poate apărea din cauza efectelor secundare asupra țesuturilor învecinate. Diagnosticul etiopatogenic și tratamentul precoce al uveitelor previn leziunile ireversibile care amenință vederea cauzate de procesul inflamator intraocular și complicațiile acestuia, incluzând cataracta, glaucomul și edemul macular cistoid uveitic. Medicația în uveita neinfecțioasă are ca scop suprimarea sistemului imun și a inflamației intraoculare, reducerea recurențelor și reabilitarea funcțiilor vizuale. Terapia standard include corticosteroizi, agenți imunomodulatori convenționali și agenți biologici. Pe termen lung, corticosteroizi provoacă reacții adverse sistemice și oculare grave, precum hipertensiunea arterială, diabetul, cataracta și glaucomul. Citostaticele și imunosupresivele pot fi luate în considerare la pacienții cu boli sistemice, de exemplu sarcoidoza, artrita reumatoidă și artrita idiopatică juvenilă. Acest articol de sinteză a literaturii conține informații utile despre evoluția tratamentului uveitelor neinfecțioase și noutăți din domeniu, ceea ce va fi de un real folos pentru medicul clinician în practica zilnică. În ultima perioadă, terapia intravitreană devine de predilecție pentru majoritatea bolilor oculare, inclusiv a uveitei neinfecțioase, datorită eficacității sale și a profilului de siguranță mai bun. Progresele în cercetarea moleculară au permis dezvoltarea de noi terapii în uveite - agenți biologici, care interferează cu molecule specifice ce provoacă inflamații și leziuni tisulare. Inhibitorii Janus kinazei (JAK) și agenții biologici biosimilari pot prezenta o opțiune alternativă de tratament pentru pacienții cu inflamație oculară autoimună.

Cuvinte-cheie: uveită, inflamație oculară, terapie intravitreană

Summary

Treatment of noninfectious uveitis: news and perspectives

Uveitis is an eye disease characterized by inflammation of the vascular tunic. Patients often have visual impairment, which may result directly from damage to the structures of the uveal tract or may be due to side effects on nearby tissues. The etiopathogenic diagnosis and early treatment of uveitis prevent irreversible vision-threatening lesions caused by the intraocular inflammatory process and its complications, including cataracts, glaucoma and uveitic cystoid macular edema. Medication in non-infectious uveitis aims to suppress the immune system and intraocular inflammation, reduce recurrences and rehabilitate visual functions. Standard therapy includes corticosteroids, conventional immunomodulatory agents, and biological agents. In the long run, corticosteroids

cause serious systemic and ocular side effects such as high blood pressure, diabetes, cataracts and glaucoma. Cytostatics and immunosuppressants may be considered in patients with systemic diseases such as sarcoidosis, rheumatoid arthritis, and juvenile idiopathic arthritis. This review article comes with useful information about the evolution of the treatment of non-infectious uveitis and the news in the field, which will be of real use for the clinician in daily practice. Lately, intravitreal therapy has become a favorite for most eye diseases, including non-infectious uveitis due to its effectiveness and better safety profile. Advances in molecular research have led to the development of new therapies in uveitis-biological agents that interfere with specific molecules that cause inflammation and tissue damage. Janus kinase inhibitors (JAKs) and biosimilar biological agents may present an alternative treatment option for patients with autoimmune ocular inflammation.

Keywords: uveitis, ocular inflammation, intravitreal therapy

Резюме

Лечение неинфекционного увеита: новости и перспективы

Увеит — глазное заболевание, характеризующееся воспалением сосудистой оболочки. Пациенты часто имеют нарушения зрения, которые могут быть результатом непосредственного повреждения структур сосудистой оболочки глаза или могут быть следствием побочных эффектов на близлежащие ткани. Этиопатогенетическая диагностика и раннее лечение увеита позволяют предотвратить необратимые угрожающие зрению поражения, вызванные внутриглазным воспалительным процессом и его осложнениями, включая катаракту, глаукому и увеитный кистозный макулярный отек. Медикаментозное лечение неинфекционного увеита направлено на подавление иммунной системы и внутриглазного воспаления, уменьшение рецидивов и восстановление зрительных функций. Стандартная терапия включает кортикостероиды, обычные иммуномодулирующие средства и биологические препараты. В долгосрочной перспективе кортикостероиды вызывают серьезные системные и глазные побочные эффекты, такие как высокое кровяное давление, диабет, катаракта и глаукома. Цитостатики и иммунодепрессанты могут рассматриваться у пациентов с системными заболеваниями, такими как саркоидоз, ревматоидный артрит и ювенильный идиопатический артрит. Эта обзорная статья содержит полезную информацию об эволюции методов лечения неинфекционных увеитов и новости в этой области, которые будут реально полезны клиницистам в повседневной практике. В последнее время интравитреальная терапия стала фаворитом при большинстве глазных заболеваний, включая неинфекционный увеит, благодаря

ее эффективности и лучшему профилю безопасности. Достижения в молекулярных исследованиях привели к разработке новых методов лечения увеита — биологических агентов, которые взаимодействуют со специфическими молекулами, вызывающими воспаление и повреждение тканей. Ингибиторы янус-киназы (JAK) и биоаналоги могут представлять собой альтернативный вариант лечения пациентов с аутоиммунным воспалением глаз.

Ключевые слова: увеит, воспаление глаз, интравитреальная терапия

Introducere

Uveita include un grup de boli heterogene caracterizate prin inflamarea tractului uveal al globului ocular. Incidența uveitei în țările dezvoltate este de aproximativ 17 până la 52 de cazuri la 100.000 pe an, iar prevalența estimată variază de la 38 la 714 de cazuri la 100.000 într-o populație [1, 2]. Uveita este responsabilă pentru aproximativ 5% până la 20% din orbirea legală atât în Statele Unite, cât și în Europa și până la 25% din orbirea din țările în curs de dezvoltare, în special în rândul populației de vârstă activă [1]. Uveita se clasifică după etiologia inflamației ca infecțioasă sau neinfecțioasă. Fiind o boală mediată imun, uveita neinfecțioasă poate fi asociată cu boli sistemice, care includ artrita idiopatică juvenilă, spondilita anchilozantă, boala Behçet, sarcoidoza, nefrita tubulointerstițială, boala inflamatorie intestinală, psoriazisul, sclerodermia sistemică, artrita reactivă. Pacienții cu uveite neinfecțioase prezintă un risc crescut de a dezvolta glaucom, cataractă, dezlipire de retină, edem macular uveitic, precum și orbire. Pierderea vederii asociată cu uveita are un impact negativ asupra calității vieții acestor pacienți. Declanșatorul etiologic pentru majoritatea entităților uveitice este necunoscut. Se știe că multe boli uveitice sunt puternic asociate cu anumite haplotipuri HLA. Ipoteza unei patogeneze autoimune este confirmată de modele experimentale ale uveitei. Autoantigenele retiniene pot declanșa o uveită autoimună experimentală, similară cu uveita la om. Conceptul de bază actual asupra patogenezei uveitei este reprezentat de rolul celulelor Th CD4 + [3, 4]. Inflamația intraoculară reprezintă o provocare terapeutică semnificativă, având în vedere heterogenitatea spectrului uveitei și potențialele riscuri ale complicațiilor oculare [1-3]. Deși pacienții cu uveită neinfecțioasă anterioară răspund pozitiv la corticosteroizi topici, acest tratament nu este eficient pentru pacienții cu uveite intermediare, posterioare sau panuveite, iar utilizarea pe termen lung a corticosteroizilor poate fi asociată cu reacții adverse grave [4]. Progresele în cunoașterea patogenezei uveitei au adus noi ținte moleculare pentru

modularea răspunsului imun ocular. Citokinele au fost recunoscute ca markeri biologici pentru unele boli inflamatorii intraoculare. La începutul anilor 90, ingineria bio-moleculară a venit cu noi medicamente imunosupresoare numite preparate biologice, reprezentând o revoluție în tratamentul mai multor domenii medicale. Acele molecule au proprietatea specifică de a lega citokinele proinflamatorii, conducând la un control rapid și eficient al inflamației [5].

Scopul studiului a constat în analiza particularităților terapeutice și identificarea progreselor în terapia uveitelor neinfecțioase.

Materiale și metode

Au fost analizate sursele bibliografice din bazele de date PubMed și Google Scholar, utilizând cuvintele-cheie: uveită neinfecțioasă, terapie, corticosteroizi, agenți biologici, fiind selectate aproximativ 450 de articole. Bibliografia finală conține 50 de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Rezultate și discuții

Strategiile terapeutice pentru inflamația oculară în cazul uveitelor neinfecțioase sunt bazate pe o serie de factori. În primul rând, severitatea uveitei și a inflamației asociate, inclusiv localizarea anatomică a procesului inflamator, afectarea unui sau a ambilor ochi, frecvența recidivelor. Tratamentul convențional include antiinflamatoare sau imunosupresoare și medicamente antireumatice convenționale (cDMARD) [2-9]. Deși eficient în majoritatea entităților uveitice, este foarte nespecific și poate duce frecvent la efecte secundare sistemice. Cu toate acestea, unii pacienți nu răspund la astfel de terapii. Corticosteroizii reprezintă terapia convențională de primă linie a uveitelor neinfecțioase, fiind administrați topic, periocular (subconjunctival, subtenonian, retrobulbar, parabolbar), intraocular (intracameral sau intravitrean) și sistemic (oral, intramuscular, intravenos). Prednisonul oral este un corticosteroid sistemic frecvent utilizat. Doza tipică de întreținere este ≤ 7,5 mg/zi pentru a minimiza toxicitatea sistemică [8,10]; cu toate acestea, uneori sunt necesare doze mai mari de la 60 până la 80 mg/zi (utilizate în faza acută și, de obicei, corespund dozei de 1 până la 1,5 mg/kg). Odată ce răspunsul antiinflamator este atins, doza se reduce treptat. Doza mare de metilprednisolonă (Solu-Medrol) administrată intravenos pentru a elibera 1000 mg/zi, de obicei pe parcursul a 3 zile, când un răspuns rapid este esențial [7-10]. În mod ideal, tratamentul ar trebui să fie direcționat către mecanismul bolii și localizat la țesut pentru a

maximiza profilul de eficacitate/cost/durată/efect secundar. Complexitatea tratamentului va depinde, de asemenea, de forma clinică a uveitei neinfecțioase (adică, episod acut, fază latentă sau cronică). Terapia pe termen scurt este mai agresivă pentru pacienții cu uveită acută și poate implica corticosteroizi cu doze mai mari, în timp ce un plan terapeutic, care vizează controlul inflamației cu cele mai mici doze posibile de medicamente pentru a minimiza efectele secundare, va fi utilizat la pacienții cu episoade recurente sau uveită cronică. Medicația sistemică cu doze mari de corticosteroizi este esențială pentru obținerea controlului imediat al inflamației, deși agenți imunosupresori pot fi, de asemenea, necesari pentru atingerea remisiei complete în cazul formelor clinice severe ale bolii sau în cazul uveitelor cronice cu recidive multiple, pentru reducerea dozelor de corticosteroizi, în cazurile de reactivare a bolii în timpul reducerii dozelor corticosteroizilor, pentru a evita efectele adverse și complicațiile potențiale. Pacienții cu o doză a corticoterapiei orale zilnice > 7,5 mg administrată cronic pot dezvolta efecte adverse pe termen lung. Terapia imunosupresoare este recomandată ca abordare de substituție a corticoterapiei, atunci când inflamația nu poate fi controlată cu doza sistemică orală $\leq 7,5$ până la 10 mg/zi timp de 3 luni. Imunosupresoarele utilizate pentru tratamentul uveitelor neinfecțioase includ antimetaboliți (azatioprină, metotrexat, micofenolat mofetil), inhibitori ai celulelor T (ciclosporină, tacrolimus) și agenți de alchilare (ciclofosamidă, clorambucil). Studiile de cohortă ale terapiei imunosupresive sistemice pentru bolile oculare (SITE) au arătat eficacitatea metotrexatului, micofenolatului mofetil și azatioprinei în rezolvarea inflamației intraoculare și sisterea sau reducerea dozelor corticosteroizilor [11-19].

Terapia intravitreană. Pentru a evita efectele adverse asociate cu terapiile sistemice au fost dezvoltate tratamente localizate, de exemplu, injecția intravitreană sau implanturile intraoculare. Calea intravitreană permite livrarea medicamentului mai aproape de locul afectat în cazul uveitelor neinfecțioase posterioare, intermediare și generalizate (panuveită). În plus, terapia intravitreană ar putea fi luată în considerare în cazurile în care medicația sistemică e contraindicată [11, 12]. În timp ce uveita cronică bilaterală este adesea tratată prin abordare sistemică, în special atunci când este asociată cu o boală sistemică, uveita neinfecțioasă unilaterală este tratată mai întâi prin terapie intravitreană. Terapia intravitreană este concepută ca medicație de primă linie posibilă, deși adesea este utilizată ca agent suplimentar la imunomodulația sistemică, cum ar fi în cazul edemului macular cistoid. Cu toate acestea, terapia intravitreană are o durată limitată și poate

fi necesară repetarea injecțiilor, fiind asociată cu o presiune intraoculară crescută și progresia cataractei [20]. Deși multe diferite formule chimice sunt în curs de investigare, moleculele de corticosteroizi sunt încă singurele disponibile în prezent. Preparatele corticosteroidiene sunt fie injectate intravitrean (acetat de triamcinolon 4 mg/0,1 ml), fie implantate chirurgical ca sistem de livrare a medicamentelor pentru o eliberare susținută. Primul sistem de administrare intravitreană a medicamentelor pentru uveită a fost propus cu aproape douăzeci de ani în urmă. Este un implant de acetonidă de fluocinolonă de 0,59 mg (Retisert®) cu o eliberare susținută de medicament de aproximativ 30 de luni. Dispozitivul este implantat prin incizie pars plana și fixat cu suturi de sclera, similar implantului de ganciclovir (Vitrasert®), folosit în trecut pentru retinita cu citomegalovirus. Într-un studiu clinic controlat de fază II/III, Retisert® a demonstrat un control superior al inflamației în comparație cu imunosupresoarele convenționale [11]. În decurs de 3 ani de la implantare, aproape toți pacienții fahici au necesitat operație de cataractă și în 37% de cazuri s-a efectuat o intervenție chirurgicală pentru glaucom. Retisert a redus ratele recidivelor uveitei posterioare în studiul de 34 de săptămâni pe 278 de pacienți și o durată de urmărire de 3 ani, deși implanturile au fost asociate cu complicații. Conform rezultatelor studiului, cel puțin două treimi din toți ochii tratați cu Retisert au avut PIO crescută cu ≥ 10 mmHg față de valoarea inițială. O proporție semnificativ mai mare de ochi tratați cu Retisert a necesitat medicație pentru scăderea PIO comparativ cu ochii martor (78% vs 36%; $P < 0,01$); chirurgia glaucomului a fost, de asemenea, semnificativ mai frecventă la ochii cu Retisert comparativ cu cei fără Retisert (40% vs 2%; $P < 0,01$). În plus, aproape toți pacienții au dezvoltat cataractă în termen de 3 ani de la implantare.

Ozurdex® este un insert biodegradabil de 0,7 mg dexametazonă aprobat pentru tratamentul uveitei neinfecțioase cu afectarea segmentul posterior atât în SUA, cât și în Europa. Studiul inițial de fază II/III a susținut o durată de acțiune de până la 26 de săptămâni, experiența clinică a arătat necesitatea reinjecției în 3-4 luni [11]. Deși a fost aprobat inițial pentru tratamentul inflamației intraoculare, un sondaj în rândul specialiștilor în uveită a identificat edemul macular uveitic ca indicație preferată [12, 13]. Ozurdex® [21] pare mai puțin predispus la presiunea intraoculară ridicată și apariția cataractei decât Retisert®. Rezultatele studiului cu o durată de 6 luni au relevat diminuarea inflamației vitreene și îmbunătățirea acuității vizuale la pacienții cu uveită intermediară sau posterioară neinfecțioasă ($n = 229$). Procentul de pacienți cu IOP ≥ 25 mmHg a fost <10% în toate loturile de studiu. Pentru $\leq 23\%$ dintre

pacienții cărora li s-a administrat 700- μ g Ozurdex a fost necesară medicația pentru scăderea PIO.

Iluvien[®] este un implant non-biodegradabil, cu 0,19 mg de acetamidă de fluocinolonă, cu o eliberare susținută de medicament de aproximativ până la 36 de luni. Atât Ozurdex[®], cât și Iluvien[®] nu se utilizează în ochii afachici, deoarece poate apărea o dislocare a implanturilor în camera anterioară, care amenință endoteliul corneean. În astfel de cazuri, pot fi luate în considerare 1-4 mg suspensie de acetamidă de triamcinolonă.

Sirolimus este un agent modulator imun bine cunoscut care vizează diferențierea celulelor T. Un studiu de fază III [SAKURA] a fost efectuat pentru a evalua siguranța și eficacitatea sirolimusului intravitreal pentru tratamentul uveitei posterioare active, neinfecțioase [12]. Primele cereri de aprobare către EMA și FDA au fost retrase sau respinse în 2016 și 2017. Cu toate acestea, în 2018, studiul LUMINA de fază III (NCT03711929) a fost introdus pentru a extinde experiența anterioară, iar acest studiu multicentric este de așteptat să fie finalizat în 2022.

Inhibitorii creșterii endoteliale vasculare (VEGF) ranibizumab (Lucentis[®]) și aflibercept (Eylea[®]) au fost dezvoltați și aprobați pentru utilizare intravitreală pentru degenerescența maculară legată de vârstă forma exudativă, edem macular diabetic și edem macular secundar ocluziei venei centrale a retinei [22]. Factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF) este un factor angiogenic produs de numeroase celule. În uveita apoasă a pacienților cu uveită și edem macular uveitic VEGF a fost descoperit în concentrații mari. Administrarea intravitreală a agenților anti-VEGF bevacizumab (Avastin în doză de 1,25 mg în 0,05 ml), ranibizumab (Lucentis în doză de 0,5 mg în 0,05 ml) și aflibercept (Eylea în doză de 2 mg în 0,05 ml) au eficacitate documentată în soluționarea neovascularizării coroidale uveitice atât infecțioase, cât și neinfecțioase [23, 24]. Preparatele anti-VEGF au dezavantajul unui control insuficient al inflamației oculare, uneori o pot agrava și au o durată de acțiune mai scurtă. O serie de studii mici de cazuri au arătat rezultate promițătoare ale agenților anti-VEGF și în tratamentul edemului macular uveitic, chiar dacă deseori au fost necesare injecții repetate [25-28]. Avantajul terapiilor locale în uveita neinfecțioasă este de necontestat. Există o nevoie nesatisfăcută pentru utilizarea medicamentelor imunomodulatoare nesteroidiene pentru aplicare intravitreală, chiar dacă eficacitatea pe termen scurt ar putea rămâne o problemă pentru o perioadă [9, 13].

Agenți biologici. Dezvoltarea conceptului de terapie țintită și introducerea ulterioară a moleculelor biologice în practica clinică au revoluționat

prognosticul uveitei. Ținta unei remisii rapide și susținute a inflamației oculare fără steroizi ar trebui urmărită pentru toți pacienții la începutul evoluției bolii, pentru a avea o șansă mai bună de a îmbunătăți rezultatul vizual final. Factorul de necroză tumorală (TNF)- α joacă un rol central în patofiziologia multor boli, cum ar fi artrita reumatoidă, artrita idiopatică juvenilă, boala inflamatorie intestinală și uveita neinfecțioasă [14]. TNF- α este sintetizat în principal de macrofagele activate, limfocitele T și celulele Natural Killer. TNF- α leagă în mod specific fie receptorul TNF 1 (TNF-R1), fie receptorul TNF 2 (TNF-R2) și contribuie la creșterea expresiei moleculelor de adeziune endotelială. IL-6 este o citokină importantă în uveită, sporind fenomenele de exudație vasculară prin secreția anormală a factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF), implicat în edemul macular. Modelele murine cu deficit de IL-6 dezvoltă o boală oculară mai puțin severă [17]. În cele din urmă, rezultatele studiilor uveitelor autoimune experimentale au raportat un defect în producția de citokine de reglementare, cum ar fi IL-10 [17]. La om, niveluri crescute de TNF- α , ceea ce este direct proporțional cu activarea celulelor CD4 + Th [14, 15], IL-17, IL-1 și IL-6 au fost găsite în fluidele intraoculare ale pacienților cu corioretinopatie Birdshot, boala Vogt-Koyanagi-Harada și boala Behçet [20].

Agenți biologici utilizați în tratamentul bolilor oculare. Agenți anticitokinici - blocatori ai TNF- α (anticorpi monoclonali, infliximab, adalimumab, golimumab, receptor solubil: Etanercept); ANTI-IL-1 (canakinumab, gevokizumab, anakinra); ANTI-IL-2: Daclizumab; ANTI-IL-6: Tocilizumab; ANTI-IL-17: Secukinumab.

Terapia celulară este reprezentată de ANTI CD-20: Rutiximab; Inhibitor costimulator: Abatacept.

Alte terapii includ administrarea de Interferon; imunoglobuline.

Agenții anti-TNF- α sunt considerați cele mai eficiente arme terapeutice în tulburările oculare mediate imun. Arsenalul de agenți sistemici anti TNF- α este reprezentat atât de medicamente de primă generație, precum etanercept, infliximab, adalimumab, cât și de cele de generația a doua golimumab și certolizumab. Cele mai multe studii referitoare la tratamentul uveitelor neinfecțioase cu anticorpi monoclonali se referă la Adalimumab (un anticorp monoclonal complet umanizat care blochează interacțiunea dintre receptorul TNF- α și TNF R1 și TNF R2) și Infliximab (un anticorp monoclonal himeric anti-TNF- α) [29]. La adulți, Adalimumab este acum aprobat de FDA și de EMA pentru tratamentul pacienților care suferă de uveită neinfecțioasă non-anterioară (NINAU) în caz de cortico-dependență

sau contraindicație la corticosteroizi. Experții internaționali recomandă utilizarea Adalimumab în caz de ineficiență sau intoleranță a medicamentelor convenționale imunosupresoare în NINAU [14,15]. La copii, Adalimumab este aprobat de FDA pentru tratamentul uveitei anterioare neinfecțioase cronice de la vârsta de doi ani și a adolescenților în caz de răspuns insuficient sau intoleranță la tratamentul convențional, cum ar fi metotrexatul [30]. La pacienții cu uveită și artrită idiopatică juvenilă, agenții anti-TNF- α sunt, de asemenea, recomandați în caz de corticodependență topică și ineficiență a metotrexatului. Primul agent biologic care a atras atenția cercetătorilor a fost Infliximab, un anticorp himeric ce vizează TNF- α . Infliximab este recomandat ca terapie de primă linie în caz de uveită ce amenință vederea la pacienți cu boala Behçet (vasculită severă, ischemie maculară, edem macular cistoid, pacient monoftalmic). Alte indicații includ spondiloartrita simptomatică axială, uveita anterioară recurentă [31]. Mai multe studii au raportat beneficii ale Infliximabului în tratarea inflamației intraoculare severe și rezistente la tratamentul convențional atât la adulți, cât și la copii [29, 32]. Doza de debut variază între 3 și 5 mg/kg greutate corporală intravenos, până la 10-20 mg/kg. Un număr mare de publicații au dovedit că Infliximab este un agent imunosupresiv sigur și eficient pentru pacienții cu uveită refractară. Cu toate acestea, chiar dacă intervalul de perfuzie ar trebui să urmeze un regim specific, Infliximabul s-a dovedit sigur și eficient chiar și la doze mai mari, prin scurtarea intervalelor sau prin creșterea dozei per perfuzie în cazul unui răspuns inadecvat. În plus, a devenit o practică obișnuită administrarea concomitentă de antimetaboliți cu infliximab pentru a scădea formarea de anticorpi anti-himerici și pentru a crește, de asemenea, durata eficacității medicamentului [33].

Adalimumab este un anticorp monoclonal anti-TNF- α complet uman care blochează interacțiunea TNF- α și TNF R1 și TNF R2, fiind primul anticorp monoclonal TNF- α administrat prin injecție subcutanată. O astfel de abordare a fost recunoscută a fi revoluționară pentru o administrare mai ușor de utilizat [34]. Doza de adalimumab este de 80 mg la momentul inițial și apoi 40 mg la două săptămâni, administrată ambulator, fără a fi nevoie de internare. Calea subcutanată scade riscul unei posibile reacții alergice imediate și optimizează calitatea vieții pacientului. Similar altor agenți anti-TNF- α , adalimumab a fost utilizat anterior off-label pentru multe boli inflamatorii.

Într-un amplu studiu prospectiv pe 131 de pacienți, Díaz-Llopis și colab. a demonstrat eficacitatea Adalimumabului în controlul inflamației

uveale anterioare și posterioare după 6 luni de tratament. Toți pacienții au avut uveită refractară la cel puțin un medicament imunosupresor. Pacienții au prezentat panuveită (43,5%), artrită idiopatică juvenilă (29,7%) sau uveită idiopatică (20,6%). În timpul celor 6 luni de studiu, 38,2% dintre pacienți au prezentat o recidivă. O rezoluție completă a edemului macular a apărut la 70% dintre pacienți.

Eficacitatea Adalimumabului a fost demonstrată în artrita idiopatică juvenilă în două studii prospective: SYCAMORE, un studiu randomizat controlat [34, 35] și ADJUVITE. În primul studiu au fost incluși pacienți cu inflamație oculară persistentă care urmau tratament cu metotrexat și corticosteroizi. 60 de pacienți au fost tratați cu Adalimumab și 30 de pacienți – cu placebo. Rata eșecului tratamentului a fost semnificativ mai mică cu Adalimumab comparativ cu placebo (27% față de 60%, $p = 0,002$). Mai mult, pacienții tratați cu Adalimumab au redus semnificativ rata picăturilor de corticosteroizi. Studiul ADJUVITE a confirmat aceste rezultate la 31 de pacienți, cu un control rapid al inflamației oculare după două luni de tratament. Vallet și colab. nu au găsit nicio diferență semnificativă între Adalimumab și Infliximab în ceea ce privește siguranța și eficacitatea. La 6 luni, rata recidivelor a variat de la 7% la 38% [14]. Sharma și colab. au efectuat un studiu, comparând frecvența recidivelor uveitelor la pacienții tratați cu Adalimumab și Infliximab. Conform rezultatelor studiului 67% dintre pacienții cu Adalimumab au avut o recidivă în mediu la un interval de 2 ani, în timp ce 53% dintre pacienții cu Infliximab au avut o recidivă, în mediu la un interval de 3,4 ani [36]. Sunt posibile mai multe strategii în caz de eșec al unui agent anti-TNF- α : trecerea la un alt agent anti-TNF- α , creșterea dozei, scurtarea intervalului de injecție sau trecerea la o altă bioterapie (de ex., agent anti-IL6).

Tocilizumab, un agent anti-IL6, pare a fi cea mai bună opțiune în caz de eșec al agenților anti-TNF- α , în special în cazul edemului macular uveitic. Al-Janabi și colab. [37] au studiat eficacitatea pe termen lung a Adalimumab-ului (60 de pacienți) și a Infliximab-ului (76 de pacienți) la pacienți cu boala Behçet. Acutizarea bolii a apărut la 42,3% din ochi, la un interval de până la prima apariție de 5,4 ani. Eșecul tratamentului (recidive repetate ≥ 2 sau reacții adverse grave care necesită sistarea tratamentului) au apărut la 24,3%, durata de supraveghere fiind de 5 ani. Foarte puține studii s-au axat pe durata terapiei cu agenți anti-TNF- α . De fapt, nu există nicio declarație de consens cu privire la durata tratamentului în cazul uveitelor neinfecțioase [15], cu excepția uveitei severe la pacienții cu boala Behçet, unde experții au recomandat un minim de doi ani de remisie înainte

de a lua în considerare reducerea sau sistarea tratamentului anti-TNF- α [26]. În studiul lui Llorenç. [38], majoritatea pacienților au sistat tratamentul din cauza eficacității la 60 de luni. După abandonarea tratamentului anti-TNF- α , riscul de recidivă rămâne ridicat (Shakoor și colab.) [39].

Inhibitorii JAK. Inhibitorii Janus kinazei (JAK) sunt un grup de medicamente care inhibă activitatea și răspunsul uneia sau mai multor enzime Janus kinazei (JAK1, JAK2, JAK3 și TYK2). În mod normal, aceste enzime promovează inflamația și autoimunitatea. Prin interferarea cu căile de semnalizare a enzimelor, inhibitorii JAK pot fi utilizați pentru a ajuta la tratarea cancerului și a bolilor inflamatorii, cum ar fi artrita reumatoidă și artrita psoriazică, uveita neinfecțioasă. Într-un model de boală experimentală a ochilor uscați, inhibitorii JAK au demonstrat că scad nivelul citokinelor în conjunctivă [28]. Eficacitatea tofacitinibului, un agent anti-JAK1-JAK3, a fost raportată pentru a controla inflamația oculară refractară [40] și edemul macular [41]. Miserocchi și colab. [42] au raportat recent patru cazuri de eficacitate a inhibitorului JAK în artrita idiopatică juvenilă, dintre care trei pacienți cu panuveită și unul cu uveită anterioară, toți fiind cu edem macular. Pacienții au fost tratați anterior cu agenți anti-TNF- α , trei cu tocilizumab și trei cu abatacept. Un pacient cu tofacitinib, unul cu baricitinib (anti-JAK1-JAK2) ca monoterapie și doi cu baricitinib și metotrexat. Rezultatele studiului au prezentat o eficacitate pentru toți pacienții, atât prin diminuarea inflamației oculare, cât și a edemului macular. Într-un model experimental de uveită autoimună, s-a constatat că tratamentul local cu tofacitinib (0,03%) de trei ori pe zi ameliorează uveita, clinic și histologic, și reduce nivelurile intravitreene ale citokinelor inflamatorii și expresia lor genică atât în iris, cât și în corpul ciliar, retină/coroidă [43, 44]. Un studiu clinic de fază 2 a eficacității și siguranței filgotinibului administrat oral la pacienții cu uveită neinfecțioasă (NCT03207815) este în curs de evaluare.

Se anticipează că inhibitorii JAK vor fi utilizați din ce în ce mai mult pe măsură ce practicile de prescriere se schimbă cu datele de siguranță și eficacitate pe termen lung la pacienții cu uveită neinfecțioasă. Având în vedere mecanismul lor de acțiune, inhibitorii JAK par a fi promițători în tratamentul uveitelor neinfecțioase.

Preparate biosimilare. Expirarea recentă a brevetelor pentru agenții biologici de origine anti-TNF- α a condus la dezvoltarea unor versiuni similare ale produselor biofarmaceutice originale, denumite biosimilare. În special, CT-P13 a fost primul anticorp monoclonal biosimilar care a intrat pe piață cu denumirile comerciale Inflectra® sau

Remsima®. Ulterior, au fost înregistrați agenți biosimilari suplimentari, inclusiv Flixabi® (SB2, un alt infliximab biosimilar), Benepali® (SB4, etanercept biosimilar) și Imraldi® (SB5, adalimumab biosimilar). Studiile fizico-chimice, preclinice și clinice au dovedit eficacitate, siguranță și imunogenitate similare între agenții biologici originali și biosimilari, conducând astfel la aprobarea biosimilarelor pentru toate indicațiile produsului de referință [45, 46]. Dincolo de costurile semnificative asociate cu utilizarea remediilor biologice originale, dezvoltarea produselor biosimilare a avut un impact favorabil substanțial asupra bugetului de sănătate. Din această perspectivă, numărul pacienților care ar putea beneficia de un acces timpuriu la tratament biologic ar putea crește [47]. Cu toate acestea, introducerea agenților biosimilari și trecerea de la original la un biosimilar generează diverse probleme medicale. Trecerea de la o opțiune în care răspunsul individual este cunoscut la o opțiune în care nu este cunoscut poate expune pacienții la riscuri imprevizibile, inclusiv pierderea eficacității. Până în prezent, studiile care abordează consecințele trecerii de la preparate biologice originale la biosimilare au inclus pacienți cu artrită reumatoidă, psoriazică, spondiloartrită și boli inflamatorii intestinale [48, 49]. Dimpotrivă, datele referitoare la pacienții cu uveită neinfecțioasă sunt limitate, iar problema controlului bolilor oculare după aprobarea biosimilarelor este în prezent neexplorată. Fabiani C. et al. [50] au efectuat un studiu al pacienților cu uveită neinfecțioasă supuși trecerii de la agenți anti-TNF- α originali la biosimilari (37 de pacienți/62 ochi). S-a evaluat frecvența recidivelor oculare înainte și după tratament cu agenți biosimilari, precum și acuitatea vizuală corectată, grosimea maculară centrală, aportul sistemic zilnic de corticosteroizi și frecvența edemului macular uveitic la inițierea tratamentului cu agenți biosimilari și la următoarele evaluări. Conform rezultatelor obținute numărul de acutizări oculare în cursul celor 12 luni premergătoare trecerii la biosimilari a fost de 16, corespunzând la 3,6 acutizări/100 pacienți/12 luni; numărul de acutizări după schimbarea tratamentului a fost de 14, corespunzând la 2,0 acutizări/100 pacienți/12 luni. Nu au fost identificate diferențe semnificative statistic în ceea ce privește frecvența acutizărilor ($p = 0,84$) și în numărul de pacienți care au prezentat acutizări oculare ($p = 0,39$). Nu au fost observate modificări semnificative statistic ale acuității vizuale corectate, ($p = 0,27$), grosimii maculare centrale ($p = 0,50$), frecvenței edemului macular uveitic ($p = 0,57$) și aportului zilnic de corticosteroizi ($p = 0,42$). Trecerea la biosimilare

reprezintă o alegere fezabilă de tratament asociată cu menținerea eficacității clinice la pacienții cu uveită neinfecțioasă tratați anterior cu agenții biologici originali anti-TNF- α .

Concluzii

1. Uveita cauzează până la 25% din orbirea în țările în curs de dezvoltare, iar tratamentul rămâne o provocare semnificativă, având în vedere heterogenitatea spectrului uveitei și potențialele riscuri ale complicațiilor oculare.

2. Corticosteroizii reprezintă terapia convențională de primă linie a uveitelor neinfecțioase.

3. Progresele în cunoașterea patogenezei uveitei au adus noi ținte moleculare pentru modularea răspunsului imun ocular și au declanșat un impuls către o medicină personalizată.

4. Agenții biologici (bDMARDs) au deschis o nouă eră în oftalmologie și sunt utilizați pe scară largă, inclusiv în tratamentul uveitei.

5. Inhibitorii Janus kinazei (JAK) și agenții biologici biosimilari sunt o opțiune terapeutică promițătoare pentru tratamentul uveitei neinfecțioase.

Conflict de interese: nu există.

Bibliografie

- Thorne J.E., Suhler E., Skup M. et al. Prevalence of Non-infectious Uveitis in the United States: A Claims-Based Analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(11):1237–1245. Disponibil pe: doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.3229.
- Zierhut M., de MDS., Gupta V., Pavesio C., Nguyen Q.D., Chee S.P., Agarwal R. Konsenserfahrung von International Uveitis Study Group, Intraocular Inflammation Society und Foster Ocular Inflammation Society zur Uveitis in der Zeit der COVID-19-Infektion [Evolving Consensus of International Uveitis Study Group, Intraocular Inflammation Society, and Foster Ocular Inflammation Society with Uveitis in the Time of COVID-19 Infection]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2020 Sep;237(9):1124–1128. German. Disponibil pe: doi: 10.1055/a-1201-3277. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32797464; PMCID: PMC7516354.
- Miserocchi E., Modorati G., Berchicci L., Pontikaki I., Meroni P., Gerloni V. (2016) Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol* 100(6):782–786. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306790>.
- Abu El-Asrar A.M., Dheyab A., Khatib D., Struyf S., Van Damme J., Opendakker G. (2020) Efficacy of B cell depletion therapy with rituximab in refractory chronic recurrent uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ocul Immunol Inflamm* 27:1–8.
- Babu K., Murthy G.J., Murthy K.R. (2020) Uveitis, retinal vasculitis, and loss of accommodation as sole manifestations of demyelinating disease: a case report. *Indian J Ophthalmol* 68(9):2007–2009. Disponibil pe: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2017_19.
- McHarg M., Young L., Kesav N. et al. Practice patterns regarding regional corticosteroid treatment in noninfectious Uveitis: a survey study. *J Ophthal Inflamm Infect* 12, 3 (2022). Disponibil pe: <https://doi.org/10.1186/s12348-021-00281-z>.
- Joseph R.M., Hunter A.L., Ray D.W., Dixon W.G. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: a systematic review *Semin Arthritis Rheum*, 46 (2016), pp. 133–141.
- Solebo A.L., Rahi J.S., Dick A.D., Ramanan A.V., Ashworth J., Edelsten C., Members of the POIG Uveitis Delphi Group (2020). Areas of agreement in the management of childhood non-infectious chronic anterior uveitis in the UK. *Br J Ophthalmol* 104(1):11–16. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313789>.
- Takeuchi M., Kanda T., Kaburaki T., Tanaka R., Namba K., Kamoi K., Maruyama K., Shibuya E., Mizuki N. (2019) Real-world evidence of treatment for relapse of noninfectious uveitis in tertiary centers in Japan: a multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 98(9):e14668. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014668>.
- Writing Committee for the Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial Follow-up Study Research Group, Kempen J.H., Altaweel M.M., Holbrook J.T., Sugar E.A., Thorne J.E. et al. Association between long-lasting intravitreal fluocinolone acetonide implant vs systemic anti-inflammatory therapy and visual acuity at 7 years among patients with intermediate, posterior, or panuveitis. *JAMA*, 317 (2017), pp. 1993–2005.
- Thorne J.E., Sugar E.A., Holbrook J.T., Burke A.E., Altaweel M.M., Vitale A.T., Acharya N.R., Kempen J.H., Jabs D.A., Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial Research Group (2019). Periocular triamcinolone vs. intravitreal triamcinolone vs. intravitreal dexamethasone implant for the Treatment of Uveitic macular edema: the PeriOcular vs. INTravitreal corticosteroids for uveitic macular edema (POINT) trial. *Ophthalmology* 126(2):283–295. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.08.021>.
- Nguyen Q.D., Merrill P.T., Clark W.L., Banker A.S., Fardeau C., Franco P. et al. Intravitreal sirolimus for noninfectious uveitis: a phase III Sirolimus Study Assessing Double-masKed Uveitis TReatment (SAKURA) *Ophthalmology*, 123 (2016), pp. 2413–2423.
- Rivera-Grana E., Siak J., Rosenbaum J.T. (2018). Use of biologic response modifiers for the management of ocular inflammatory conditions. *Indian J Rheumatol* 13(4):259.
- Touhami S., Diwo E., Sève P., Trad S., Bielefeld P., Sène D., Abad S., Brézin A., Quartier P., Paut I.K. et al. Expert opinion on the use of biological therapy in non-infectious uveitis. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2019;19:477–490. Disponibil pe: doi: 10.1080/14712598.2019.1595578.
- Dick A.D., Rosenbaum J.T., Al-Dhibi H.A., Belfort R., Jr., Brézin A.P., Chee S.-P., Davis J.L., Ramanan A.V., Sonoda K.-H., Carreño E. et al. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology*. 2018;125:757–773. Disponibil pe: doi: 10.1016/j.ophtha.2017.11.017.
- Kempen J.H., Daniel E., Gangaputra S., Dreger K., Jabs D.A., Kacmaz R.O., Pujari S.S., Anzaar F., Foster C.S., Helzlsouer K.J. et al. Methods for Identifying Long-

- Term Adverse Effects of Treatment in Patients with Eye Diseases: The Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases (SITE) Cohort Study. *Ophthalmic Epidemiology*. 2008;15:47–55. Disponibil pe: doi: 10.1080/09286580701585892.
17. Lasave A.F., You C., Ma L., Abusamra K., Lamba N., Navarro M.V., Meese H., Foster C.S. (2018). Long-term outcomes of rituximab therapy in patients with noninfectious posterior uveitis refractory to conventional immunosuppressive therapy. *Retina* 38(2):395–402. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001563>.
 18. Ahmed A., Foster C.S. (2019). Cyclophosphamide or rituximab treatment of scleritis and uveitis for patients with granulomatosis with polyangiitis. *Ophthalmic Res* 61(1):44–50. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1159/000486791>.
 19. Dick A.D., et al. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology*. 2018;125:757–773. Disponibil pe: doi: 10.1016/j.ophtha.2017.11.017.
 20. Ganapathy P.S., et al. (2018). Treatment duration and side effect profile of long-term use of intravitreal preservative-free triamcinolone Acetonide in Uveitis. *Am J Ophthalmol* 194:63–71. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.07.003>.
 21. Neri P., Arapi I., Nicolai M., Pirani V., Saitta A., Luchetti M.M., Giovannini A., Mariotti C. Biologic Therapy in Inflammatory Eye Conditions (Ophthalmology): Safety Profile. *Curr. Drug Saf.* 2016;11:47–54. Disponibil pe: doi: 10.2174/1574886310666151014114925.
 22. Cionni D.A., Lewis S.A., Petersen M.R. et al. Analysis of outcomes for intravitreal bevacizumab in the treatment of choroidal neovascularization secondary to ocular histoplasmosis. *Ophthalmology* 2012; 119:327–332.
 23. Shantha J.G., Ho V.Y., Patel P. et al. Choroidal neovascularization associated with birdshot chorioretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016; 47:450–457.
 24. Schadlu R., Blinder K.J., Shah G.K. et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in ocular histoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2008; 145:875–878.
 25. Barth T., Zeman F., Helbig H. et al. Intravitreal anti-VEGF treatment for choroidal neovascularization secondary to punctate inner choroidopathy. *Int Ophthalmol* 2018; 38:923–931.
 26. Battaglia parodi M., Iacono P., Zucchiatti I. et al. Choroidal neovascularization associated with multiple evanescent white dot syndrome treated with intravitreal ranibizumab. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26:608–611.
 27. Mansour A.M., et al. Three-year visual and anatomic results of administering intravitreal bevacizumab in inflammatory ocular neovascularization. *Can J Ophthalmol*. 2012 Jun;47(3):269-74. doi: 10.1016/j.cjco.2012.03.042. PMID: 22687305.
 28. Stevenson W., Sadrai Z., Hua J., Kodati S., Huang J., Chauhan S.K., Dana R. Effects of Topical Janus Kinase Inhibition on Ocular Surface Inflammation and Immunity. *Cornea*. 2014;33:177–183. Disponibil pe: doi: 10.1097/ICO.0000000000000019.
 29. Ramanan A.V., Dick A.D., Jones A.P., McKay A., Williamson P.R., Compeyrot-Lacassagne S., Hardwick B., Hickey H., Hughes D., Woo P. et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:1637–1646. Disponibil pe: doi: 10.1056/NEJMoa1614160.
 30. Angeles-Han S.T., Ringold S., Beukelman T., Lovell D., Cuello C.A., Becker M.L., Colbert R.A., Feldman B.M., Holland G.N., Ferguson P.J. et al. 2019. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:864–877. Disponibil pe: doi: 10.1002/art.40885.
 31. Hatemi G., Christensen R., Bang D., Bodaghi B., Celik A.F., Fortune F., Gaudric J., Gul A., Kötter I., Leccese P. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet’s syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77:808–818. Disponibil pe: doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225.
 32. Quartier P., Baptiste A., Despert V., Allain-Launay E., Koné-Paut I., Belot A., Kodjikian L., Monnet D., Weber M., Elie C. et al. ADJUVITE: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;77:1003–1011. Disponibil pe: doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212089.
 33. Hatemi G., Christensen R., Bang D., Bodaghi B., Celik A.F., Fortune F., Gaudric J., Gul A., Kötter I., Leccese P. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet’s syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77:808–818. Disponibil pe: doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225.
 34. Vallet H., Seve P., Biard L., Fraison J.B., Bielefeld P., Perard L., Bienvenu B., Abad S., Rigolet A., Deroux A. et al. Infliximab Versus Adalimumab in the Treatment of Refractory Inflammatory Uveitis: A Multicenter Study From the French Uveitis Network. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1522–1530. Disponibil pe: doi: 10.1002/art.39667.
 35. Ramanan A.V., Dick A.D., Jones A.P., McKay A., Williamson P.R., Compeyrot-Lacassagne S., Hardwick B., Hickey H., Hughes D., Woo P. et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:1637–1646. Disponibil pe: doi: 10.1056/NEJMoa1614160.
 36. Sharma S.M., Damato E., Hinchcliffe A.E., Andrews C.D., Myint K., Lee R., Dick A.D. Long-term efficacy and tolerability of TNF α inhibitors in the treatment of non-infectious ocular inflammation: An 8-year prospective surveillance study. *Br. J. Ophthalmol.* 2019;312767. Disponibil pe: doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312767.
 37. Al-Janabi A., El Nokrashy A., Sharief L., Nagendran V., Lightman S., Tomkins-Netzer O. Long-Term Outcomes of Treatment with Biological Agents in Eyes with Refractory, Active, Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology*. 2020;127:410–416. Disponibil pe: doi: 10.1016/j.ophtha.2019.08.031.
 38. Llorenç V., Mesquida M., De La Maza M.S., Blanco R., Calvo V., Maíz O., Blanco A., Aberásturi J.R.D.D.-J.D., Adán A. Certolizumab Pegol, a New Anti-TNF- α in the Armamentarium against Ocular Inflammation. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2014;24:1–6. Disponibil pe: doi: 10.3109/09273948.2014.967779.

39. Shakoor A., Esterberg E., Acharya N.R. Recurrence of Uveitis after Discontinuation of Infliximab. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2014;22:96–101. Disponibil pe: doi: 10.3109/09273948.2013.812222.
40. Paley M.A., Karacal H., Rao P.K., Margolis T.P., Miner J.J. Tofacitinib for refractory uveitis and scleritis. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* 2019;13:53–55. Disponibil pe: doi: 10.1016/j.ajoc.2018.12.001.
41. Bauermann P., Heiligenhaus A., Heinz C. Effect of Janus Kinase Inhibitor Treatment on Anterior Uveitis and Associated Macular Edema in an Adult Patient with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2019;27:1232–1234. Disponibil pe: doi: 10.1080/09273948.2019.1605453.
42. Miserocchi E., Giuffrè C., Cornalba M., Pontikaki I., Cimaz R. JAK inhibitors in refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin. Rheumatol.* 2020;39:847–851. Disponibil pe: doi: 10.1007/s10067-019-04875-w.
43. Huang J-F., Zhang Y., Hirakawa B. Evaluation of JAK inhibition with topical tofacitinib in an experimental autoimmune uveitis model (EAU) *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 2536.
44. Pleyer U., Algharably E.A., Feist E., Kreutz R. Small molecules as therapy for uveitis: a selected perspective of new and developing agents. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:1311–23.
45. Park W., Hrycaj P., Jeka S., Kovalenko V., Lysenko G., Miranda P. et al. (2013). A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann. Rheumatol. Dis.* 72, 1605–1612. 10.1136/annrheumdis-2012-203091
46. Yoo D. H., Hrycaj P., Miranda P., Ramitterre E., Piotrowski M., Shevchuk S. et al. (2013). A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann. Rheumatol. Dis.* 72, 1613–1620. 10.1136/annrheumdis-2012-203090
47. Aladul M.I., Fitzpatrick R.W., Chapman S.R. (2019). The effect of new biosimilars in rheumatology and gastroenterology specialities on UK healthcare budgets: results of a budget impact analysis. *Res. Social. Adm. Pharm.* 15, 310–317. 10.1016/j.sapharm.2018.05.009.
48. Jørgensen K.K., Olsen I.C., Goll G.L., Lorentzen M., Bolstad N., Haavardsholm E. A. et al. (2017). Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 389, 2304–2316. 10.1016/S0140-6736(17)30068-5.
49. Weinblatt M.E., Baranauskaitė A., Dokoupilova E., Zielinska A., Jaworski J., Racewicz A. et al. (2018). Switching from reference adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in patients with rheumatoid arthritis: fifty-two-week phase III randomized study results. *Arthritis. Rheumatol.* 70, 832–840. 10.1002/art.40444.
50. Fabiani C., Vitale A., Emmi G., Sgheri A., Lopalco G., Sota J., Guerriero S., Iannone F., Frediani B., Vannozzi L., Bianco M.T., Giovannini V., Tosi G.M. & Cantarini L. (2019). The Role of Biosimilars in Uveitis: Long-Term Real-World Outcomes of the Switch From Original to Biosimilar TNF-Alpha Inhibitors. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1468. Disponibil pe: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01468>.

Lilia Dumbrăveanu,

dr. șt. med., conf. univ.

IP USMF *Nicolae Testemițanu*,

tel.: +373 692 475 94,

e-mail: lilia.dumbraveanu@usmf.md

Aplicat pentru publicare: 28.01.2022

Acceptat spre publicare: 24.03.2022

EVALUAREA DIAGNOSTICULUI
ȘI EFICACITATEA TERAPIEI ADMINISTRATE
ÎN RAPORT CU TIMPUL DE ADRESARE A PACIENȚILOR
CU OBSTRUCȚIA DE RAM SAU ARTERĂ CENTRALĂ A RETINEI

Sergiu ANDRONIC, Ștefania SAVA
Catedra de oftalmologie și optometrie,
USMF „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1\(92\).08](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1(92).08)

Rezumat

Ocluzia arterei centrale a retinei (OACR) reprezintă blocarea bruscă a arterei centrale retiniene cu leziuni celulare rapid progresive și pierderea vederii. Studiul a inclus 56 de pacienți (56 ochi) cu vârsta medie 64 ± 2 ani, diagnosticați cu ocluzia arterei centrale a retinei, internați în Secția de Oftalmologie și Microchirurgia Ochiului a IMSP SCM „Sf. Treime”. Pacienții au fost divizați în 2 loturi: pacienți care s-au adresat în primele 24 de ore de la debutul simptomaticii (37,5%) și pacienții care s-au adresat după 24 de ore (62,5%). La examinarea acuității vizuale după tratamentul administrat în mediu 7-8 zile, la pacienții cu adresare primară în primele 24 de ore s-a înregistrat o rată a creșterii AV mai mare comparativ cu cei care s-au adresat tardiv. Perioada de timp de la producerea ocluziei arterei centrale a retinei sau unei dintre ramuri până la infarctul propriu-zis al retinei este primordială pentru diagnosticul și tratamentul OACR.

Cuvinte-cheie: OCT, OACR, AFG, ACR, ocluzie

Summary

Evaluation of the diagnosis and efficacy of the therapy administered in relation to the time of the addressing of patients with ramus obstruction or central retinal artery

Central retinal artery occlusion is a major ophthalmological emergency, the most important tenet of treatment is rapid identification of occlusion and initiation of a target therapy. The study was performed based on the examination of visual acuity in dynamics of two groups of patients with confirmed diagnosis, the first group with addressing up to 24 hours after the onset of symptoms, the second group with late addressing. The patients who addressed more quickly, the rate of increase in AV was higher compared to those with late addressing. The result of this study was that the therapy administered in first hours after occlusion is more efficient and the success rate depends on the addressing time.

Keywords: OCT, CRAO, AFG, CRA, occlusion

Резюме

Оценка диагноза и эффективности проводимой терапии в зависимости от времени оказания помощи пациентам с обструкцией центральной артерии сетчатки либо ее ветвей

Окклюзия центральной артерии сетчатки (ОЦАС) является серьезным неотложным состоянием в офтальмологии, поэтому необходима ранняя диагностика, чтобы как можно скорее начать наиболее целенаправленное лечение. Исследование проведено на основании изучения остроты зрения в динамике двух групп больных

с подтвержденным диагнозом, первая группа с обращением до 24 часов от начала симптомов, вторая группа с поздним обращением. У пациентов, которые обратились раньше, скорость увеличения остроты зрения была выше по сравнению с теми, кто обратился позднее. По итогам этого исследования было установлено, что проводимая терапия по отношению к времени значительно эффективнее в первые часы установки окклюзии центральной артерии сетчатки.

Ключевые слова: ОКТ, ОЦАС, ФАГ, окклюзия

Introducere

Ocluzia arterei centrale a retinei (OACR) reprezintă blocarea bruscă a arterei centrale retiniene, care are ca rezultat hipoperfuzie retiniană, leziuni celulare rapid progresive și pierderea vederii. Viabilitatea retinei depinde de gradul de colateralizare și de durata ischemiei.

Etiologia OACR este variabilă, cel mai des este provocată de embolii – calciu (10,5%), colesterol (73%), fibrină trombocitară (15,5%), trombi, embolie grăsoasă, embolie gazoasă, maladii ale pereților vasculari, depuneri aterosclerotice, coagulopatii, migrenă [8].

Incidența OACR este de aproximativ 1 la 100.000 de persoane, mai puțin de 2% înregistrează implicare bilaterală. Vârsta medie la prezentare este de 60 de ani. Bărbații au o incidență mai crescută decât femeile [8].

Retina este organul care are cea mai mare rată de consum de oxigen din corpul uman, utilizând 13 ml/100 g/min și, prin urmare, este foarte sensibilă la ischemie. Studiile pe animale au arătat că ischemia totală a retinei sau anoxia poate fi complet inversată dacă retina este reoxigenată în 97 de minute de la debut. Spre deosebire de modelele animale, la om nu există o perioadă clară până când apare o leziune anoxică ireversibilă a retinei. Unii autori sugerează un timp mediu de aproximativ 6 ore, dar din cauza variabilității mari dintre pacienți, tipuri de ocluzie și perfuzie reziduală, acest interval de timp nu este de încredere. OACR produce scăderea bruscă a AV, totală sau parțială (în cazul afectării unui ram), nedureroasă, la un singur ochi, midrează amaurotică, defect major de câmp vizual [6].

Artera centrală a retinei este prima ramură intraorbitală a arterei oftalmice. Intră în nervul optic

cu 1 cm posterior de glob și furnizează sânge retinei. Ocluzia arterei centrale retiniene are ca rezultat ischemie retiniană și eventual necroză. În mod acut, OACR duce la edem retinian și picnoza nucleelor celulelor ganglionare. Pe măsură ce ischemia progresează, retina devine pală cu aspectul galben-alb, lăptos, disc optic pal cu contur șters, arterele retiniene subțiri, evidențierea întreruperii circulației sangvine, macula cu aspect de cireasă roșie în stadiul acut [6]. În cadrul clinic în care ocluzia poate fi incompletă, revenirea vederii poate fi realizată după întârzieri de 8 până la 24 de ore. Aproximativ 15% din populație primește circulație colaterală maculară semnificativă din artera cilioretinală. Pacienții cu această variantă anatomică au, de obicei, manifestări mai puțin severe și prognostice mai bune pe termen lung [8].

Importanța diagnosticului precoce reiese din faptul că OACR este analog cu accidentul vascular cerebral, doar că implică retina, astfel diagnosticul este asemănător cu cel pentru accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii. Testele sanguine inițiale trebuie să includă hemoleucograma completă și coagulograma, colesterolul cu fracțiile sale, viteza de sedimentare a eritrocitelor și proteina C reactivă pentru a exclude arterita cu celule gigantice (temporale). Alte analize ar fi bine de luat în considerare în baza factorilor de risc individuali și a istoricului. Acestea pot include hemoglobina A1c, profilul lipidic, duplexul arterei carotide, electrocardiograma. Dacă este disponibilă, se ia în considerare angiografia intravenoasă cu fluoresceină și/sau electroretinografia pentru a confirma diagnosticul.

Timpul critic de la debutul ocluziei complete a ACR până la infarctul retinian intern reprezintă o fereastră de oportunitate spre tratamentul de urgență pentru a încerca să prevină pierderea vizuală catastrofală. Este în general acceptat că stratul de celule ganglionare umane va supraviețui fără infarct și cu păstrarea vederii dacă circulația ACR este restabilită de la 90 până la 240 de minute de neperfuzie completă de la ACR [8].

Tratamentele pentru OACR includ: oxigen hiperbaric; anticoagulante; vasodilatație prin injecție retrobulbară și intravenoasă, dinitrat de izosorbid sublingual, pentoxifilină orală; agenți hipotensivi oculari topici, manitol intravenos și acetazolamidă pentru a scădea presiunea țesutului arterial extramural prin scăderea PIO; paracenteză cu eliberare de umoare din camera anterioară pentru scăderea PIO și restabilirea perfuziei sau dislocarea embolului ACR, o metodă eficientă de scădere dramatică acută a PIO; masaj ocular pentru scăderea PIO sau dislocarea embolului sau trombului; terapia fibrinolitice, tromboliza intraarterială intravenoasă sau selectivă

cel mai adesea cu activator tisular de plasminogen (tPA), popular în unele centre, dar cu complicații raportate până la 37% din cazuri; recent, o serie mică necontrolată care utilizează tPA prin microcanulare arterială intra-retiniană a fost raportată cu succes limitat [1, 4, 8].

Scopul lucrării a constat în evaluarea diagnosticului și eficacitatea terapiei administrate în raport cu timpul de adresare a pacienților cu obstrucția de ram sau arteră centrală a retinei.

Materiale și metode

Studiul a inclus 56 de pacienți (56 ochi) cu vârsta medie 64 ± 2 de ani, din ei: bărbați - 27 (48,3%), femei - 29 (51,7%), cu ocluzia arterei centrale a retinei internă în Secția de Oftalmologie și Microchirurgia ochiului a IMSP SCM „Sf. Treime”. Pacienții au fost divizați în 2 loturi: pacienți care s-au adresat în primele 24 de ore de la debutul simptomatice (37,5%), pacienții care s-au adresat după 24 de ore (62,5%).

Rezultate

La examinarea acuității vizuale după tratament administrat în mediu 7-8 zile, la pacienții cu adresare primară în primele 24h s-a înregistrat o rată a creșterii AV mai mare comparativ cu cei care s-au adresat tardiv.

Cea mai semnificativă rată din primul lot cu adresare de până la 24 ore a fost înregistrată la 33,33% din pacienți cu intervalul de creștere a AV, cuprins între 0,06-0,08, iar cea mai mare rată înregistrată în lotul 2 este de 31,42%, cuprinsă în intervalul creșterii AV cu 0,02-0,04. La fel, este evidentă și cea mai mică rată la primul lot constituie 4,76% a creșterii AV în intervalul AV nemodificat de 0,02 comparativ cu lotul 2, unde cea mai mică rată de 2,85% se înregistrează în intervalul 0,08-0,1.

Tabelul 1

Modificările acuității vizuale în raport cu timpul de adresare la pacienții diagnosticați cu OACR după tratament timp de 7-8 zile

↑ AV la externare	Adresare până la 24h, 21 de ochi	Procentaj 37,5%	Adresarea după 24h, 35 de ochi	Procentaj 62,5%
Nemodificată - 0,02	1	4,76%	9	25,71%
0,02 - 0,04	2	9,52%	11	31,42%
0,04 - 0,06	6	28,57%	10	28,57%
0,06 - 0,08	7	33,33%	4	11,42%
0,08 - 0,1	5	23,80%	1	2,85%

Pentru determinarea cu precizie a diagnosticului și modificărilor retinei s-a utilizat tomografia în coerență optică (TCO) până la internare (tabelul 2) și apoi cu o reexaminare la externare (tabelul 3). TCO permite obținerea informației detaliate despre structura retinei, fiind o metodă de diagnostic mo-

dernă neinvazivă și non-contact. TCO a permis vizualizarea la nivel de 5 μm a modificărilor RNS și EPR ce nu pot fi determinate oftalmoscopic. Funcționarea tomografiei în coerență optică se bazează pe o tehnică de măsurare optică numită interferometrie prin coerență joasă. Când lumina emisă de sursa aparatului este direcționată către ochi, ea este reflectată de structurile intraoculare cu proprietăți optice diferite. OCT utilizează o sursă de lumină monocromatică cu lungime de undă de 840 nm. Se obține o imagine a ultrastructurii retiniene cu rezoluție axială (longitudinală) de 5 microni ce prezintă valoarea celui mai mic element care poate fi diferențiat în imagine. OCT oferă posibilitatea aprecierii grosimii retinei și aprecierii cantitative a edemului retinal ce corelează cu gradul de scădere a acuității vizuale [4].

Tabelul 2

Modificarea grosimii retinei la OCT până la internare la pacienții cu OACR

Grosimea retinei în μm	Adresarea până la 24h, 21 de ochi	%	Adresarea până la 24h, 35 de ochi	%
201-250	0	0	3	8,57
251-300	5	23,80	11	31,42
301-350	6	28,57	8	22,85
351-400	5	23,80	9	25,71
401-450	3	14,28	2	5,71
451-500	1	4,76	1	2,85
501-550	1	4,76	0	0

Tabelul 3

Modificarea grosimii retinei la OCT a pacienților cu OACR la externare

Grosimea retinei în μm	Adresarea până la 24h, 21 de ochi	%	Adresarea până la 24h, 35 de ochi	%
201-250	20	95,23	32	91,42
251-300	1	4,76	3	8,57

Ocluzia arterei retiniene centrale arată un model distinct pe imaginile OCT. În faza acută, imaginile OCT demonstrează reflectivitate și grosime crescută a retinei interioare și o scădere corespunzătoare a reflectivității în stratul exterior al retinei și a stratului de epiteliu pigmentar retinian/coriocapilar. Imaginile OCT de urmărire demonstrează o scădere a reflectivității și grosimii straturilor interioare ale retinei și o creștere corespunzătoare a reflectivității în retina exterioară și în stratul epitelului pigmentar/coriocapilar retinian în comparație cu imaginea OCT de bază, sugerând o atrofie generalizată a retinei neurosenzoriale ca o constatare târzie. Prin urmare,

utilizarea OCT poate ajuta la facilitarea recunoașterii prompte a ocluziei acute și cronice a arterei retiniene centrale.[2, 9].

În urma examinării investigațiilor OCT la pacienții incluși în acest studiu s-a evidențiat creșterea vădită a grosimii retinei maximum până 535 μm în faza acută, la lotul 1 înregistrându-se creșteri evidente în majoritatea cazurilor, comparativ cu lotul 2, unde la fel înregistrăm creșteri, dar ușor mai mici, ceea ce demonstrează ca edemul după 24h ușor regresează. Iar în urma examenului OCT la externare, grosimea retinei scade esențial comparativ cu primul examen, demonstrând resorbția edemului.

În pofida faptului că OCT este o metodă mult mai specifică de diagnostic în OACR, e mai puțin informativă în depistarea vasului ocluzionat sau a nivelului vasului în care s-a produs ocluzia. Una din metodele de aur de diagnostic a OACR este AFG. Fluoresceina se leagă cu albumina plasmei și are proprietatea moleculelor de a radia lumina cu lungimea de undă lungă, mai lungă decât lumina zilei, care stimulează moleculele. AFG se bazează pe proprietatea fluoresceinei de a capta lumina albastră în 95% (maximum de absorbție 480-500 nm) și a radia lumină în spectrul galben-verde [11, 5].

S-au efectuat un șir de studii despre răspândirea fluoresceinei în țesuturile ochiului și s-a demonstrat că în normă fluoresceina nu penetrează bariera oftalmică, la care se referă vasele retinei ce au în structură stratul celulelor endoteliale deplin și intact. AFG este indicată pentru determinarea vasului ocluzionat, tipului și a localizării, pentru constatarea prezenței perfuziei restante sau eficacității tratamentului. Procedura angiografiei nu este atât de inofensivă, nu se exclud reacții alergice și hipersensibilitate față de preparat. AFG este contraindicată persoanelor ce suferă de astm bronșic, tromboflebită, boli renale (insuficiența renală) și vasculită sistemică. La introducerea intravenoasă a circa 80-85% de fluoresceină, ea se leagă cu albumina plasmei, aceste legături sunt slabe și labile și depind de temperatura și pH sângelui. Datorită dimensiunilor mici ale moleculelor și masei moleculare mici, fluoresceina foarte ușor pătrunde prin difuzie în multiplele membrane biologice [5, 11].

Discuții

OACR incompletă sau completă este o urgență absolută. Diagnosticarea promptă și tratamentul precoce pentru dislocarea sau liza embolului sau trombului este esențială pentru a evita afectarea ireversibilă a retinei și orbirea. Având în vedere gradele ulterioare intermitente sau permanente de reperfuzie rezultate din spasmul arterial tranzitoriu sau

ruperea embolului sau trombului, pacienților care se prezintă cu OACR, de obicei, li se oferă tratament, chiar dacă se consideră că timpul de la debutul ocluziei este de mai multe ore, când există incertitudine cu privire la complexitatea și durata ocluziei. Sunt studii care relevă circulația reziduală prezentă pe angiografia cu fluoresceină la majoritatea pacienților cu CRAO și chiar și un nivel modest de perfuzie poate prelungi supraviețuirea retiniană internă [8].

Concluzii

Perioada de timp de la producerea ocluziei arterei centrale a retinei sau a unei dintre ramuri până la infarctul propriu-zis al retinei este primordială pentru diagnosticul și tratamentul OACR.

În OACR grosimea retinei crește odată cu formarea edemului, iar debutul ischemiei este puternic corelat cu acest biomarker structural.

OACR necesită o evaluare urgentă suplimentară după examinare și tratamentul oftalmologic, pentru a căuta o cauză a ocluziei, deoarece pacienții cu OACR prezintă un risc crescut de un infarct cerebral sau miocardic.

Autorul nu are interese financiare.

Bibliografie

- Hadanny A., Maliar A. Reversibility of retinal ischemia due to central retinal artery occlusion by hyperbaric oxygen. In: *Clinical Ophthalmology* 2017;11 115–125.
- Ochakovski G.A. et al. Retinal oedema in central retinal artery occlusion develops as a function of time. In: *Acta Ophthalmologica*. 2020. Volume 98, Issue 6 September 2020 n Pages e680-e684.
- Kim H. et al. Optical Coherence Tomography Measurement and Visual Outcome in Acute Central Retinal Artery Occlusion. In: *Korean J Ophthalmol* 2018;32(4):303- 311.
- Kadonosono K., Yamane S., Inoue M., Yamakawa T., Uchio E. Intra-retinal arterial cannulation using a microneedle for central retinal artery occlusion. In: *Sci Rep*. 2018;1:1360.
- Kwiterovich K.A., Maguire M.G., Murphy R.P. et al. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. In: *Ophthalmology*. Vol. 98. — P. 1139–1142, 1991.
- Marieta Dumitrache. *Tratat de Oftalmologie*, vol. II, pag. 970. București, 2012.
- Mehta N., Marco R.D., Goldhardt R., Modi Y. Central Retinal Artery Occlusion: Acute Management and Treatment. In: *Curr Ophthalmol Rep*. 2017 Jun;5(2):149-159.
- Tobalem S., Schutz J.S., Chronopoulos A. Central retinal artery occlusion – rethinking retinal survival time Tobalem et al. In: *BMC Ophthalmology*. 2018, 18:101. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0768-4>.
- Falkenberry S.M. et al. Optical Coherence Tomography Findings in Central Retinal Artery Occlusion Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging. In: *Retina*. 2006, Vol. 37, No. 6.
- Farris W., Waymack J.R. Central Retinal Artery Occlusion, *StatPearls*. 11 sept. 2021.
- Yannuzzi L.A., Rohrer K.T., Tindell L.J. et al. Fluorescein angiography complication survey. In: *Ophthalmology*. Vol. 93. – P. 611–617, 1986.

Ștefania Sava, medic rezident an III,
IP USMF *Nicolae Testemițanu*,
tel: 060035759,
e-mail: stefania.vranceanu@mail.ru

Aplicat pentru publicare: 09.02.2022
Acceptat spre publicare: 02.04.2022

FACTORI DE PREDICȚIE
A EVOLUȚIEI DEGENERESCENTEI MACULARE
LEGATE DE VÂRSTĂ ÎN TRATAMENTUL CU INHIBITORII
FACTORULUI ENDOTELIAL DE CREȘTERE VASCULARĂ

Nicolae BOBESCU¹, Valeriu CUȘNIR¹,
Lilia DUMBĂVEANU¹, Cornelia CEBAN²

¹Catedra de oftalmologie și optometrie,
USMF „Nicolae Testemițanu”

²Spitalul Internațional „Medpark”

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1\(92\).09](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1(92).09)

Rezumat

Degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) este o patologie dobândită a retinei care provoacă pierderea vederii centrale. În diferite stadii ale patologiei sunt folosite metode terapeutice specifice. Tratamentul formei exudative cu inhibitorii factorului endotelial de creștere vasculară (anti-VEGF), utilizat sub forma diferitor scheme terapeutice, a revoluționat evoluția acestei patologii. Efectul tratamentului poate fi influențat de un șir de factori, precum vârsta, sexul, factorii genetici, factorii de mediu și factorii clinici. Complexitatea factorilor clinici prezintă un interes deosebit, fiindcă ne pot ajuta să prognozăm din start evoluția pacientului sub tratament. Scopul acestei lucrări este studierea factorilor de predicție a evoluției degenerescentei maculare legate de vârstă pentru a înțelege variabilitatea răspunsului la terapia cu agenții terapeutici care inhibă factorul endotelial de creștere vasculară. Acest articol de sinteză a literaturii vine cu informații utile despre efectele anti-VEGF în diferite situații clinice, pentru a aduce un folos real în activitatea practică. Au fost analizate publicațiile de pe portalurile științifice PubMed și Google Scholar, fiind studiate surse relevante pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză. S-a stabilit că factorii genetici, vârsta, sexul și factorii clinici influențează felul în care evoluează degenerescenta maculară legată de vârstă sub influența tratamentului cu anti-VEGF, iar de cele mai multe ori medicul clinician poate prezice din start care va fi evoluția ulterioară a patologiei. Analiza factorilor implicați în variabilitatea răspunsului procesului patologic la tratament cu anti-VEGF permite elaborarea unui algoritm pentru stratificarea pacienților cu degenerescentă maculară legată de vârstă. **Cuvinte-cheie:** DMLV, degenerescentă maculară, evoluția DMLV, tratament DMLV, anti-VEGF

Summary

Predictive factors of age-related macular degeneration evolution in response to anti-vascular endothelial growth factor therapy

Age-related macular degeneration (AMD) is an acquired pathology of the retina that causes loss of central vision. There are specific therapeutic methods that are used at different stages of the pathology. Exudative form is treated with inhibitors of the vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) used in different therapeutic schemes. This work will be focused more on the effect of bevacizumab. The effect of treatment is determined by different factors like age, gender, genetics, environment, and clinical factors. The complexity of the clinical factors is of particular interest because they can help us to predict the evolution of the pathology from the beginning of the treatment. The aim of this work is to study the predictors of AMD in order to understand the variability of response to

anti-VEGF and to develop a mechanism for determining the patients who will not respond to anti-VEGF. This article comes with useful information about the effects of anti-VEGF in different clinical situations intending to bring a real benefit in the practical activity. In this review article were analyzed the scientific portals like PubMed and Google Scholar. Following the study of relevant sources it has been concluded that age, sex, genetics and clinical factors influence to direct the evolution of AMD under anti-VEGF treatment. The analysis of the factors involved in the variability of the pathological process response to anti-VEGF treatment allows the development of an algorithm for the stratification of patients with AMD.

Keywords: AMD, macular degeneration, AMD evolution, AMD treatment, anti-VEGF

Резюме

Прогнозирующие факторы эволюции возрастной макулярной дегенерации в ответ на терапию ингибиторами сосудистого эндотелиального фактора роста

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является приобретенным заболеванием сетчатки, которое приводит к потере центрального зрения. В зависимости от стадии патологии используются различные методы терапии. Лечение влажной формы макулодистрофии ингибиторами эндотелиального фактора роста сосудов (анти-VEGF), используемыми в виде различных терапевтических схем, произвело революцию в развитии этой патологии. Золотым стандартом в лечении ВМД является внутривитреальное введение ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста. В данной статье мы сосредоточимся на эффекте бевацизумаба в связи с тем, что он чаще всего используется в клинической деятельности в Республике Молдова. На результат лечения могут повлиять ряд факторов, таких как возраст, пол, генетические факторы, факторы окружающей среды, клинические факторы. Сложность клинических факторов представляет особый интерес, поскольку они могут прогнозировать эволюцию в результате лечения. Целью данного исследования является изучение предикторов прогрессирования ВМД, чтобы понять вариабельность ответа на лечебные вещества, ингибирующие эндотелиальный сосудистый фактор роста, и разработать механизм выявления пациентов, не реагирующих на лечение анти-VEGF, для улучшения терапевтического процесса. Эта обзорная статья содержит полезную информацию об эффектах анти-VEGF в различных клинических случаях, которая принесет реальную пользу в практической деятельности. Были проанализированы публикации на научных порталах

PubMed и Google Scholar, а также изучены соответствующие источники материалов, опубликованные по теме данной статьи. Установлено, что генетические факторы, возраст, пол и клинические факторы влияют на эволюцию макулодистрофии в лечении анти-VEGF препаратами, и чаще всего врач может с самого начала предсказать, как будет развиваться последующее течение болезни. Анализ факторов, участвующих в варибельности ответа патологического процесса на анти-VEGF терапию, позволяет разработать алгоритм стратификации пациентов с возрастной макулодистрофией.

Ключевые слова: ВМД, макулярная дегенерация, эволюция ВМД, лечение ВМД, анти-VEGF

Introducere

Degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) este o patologie oculară frecventă care afectează zona centrală a maculei și determină pierderea vederii centrale. Aproximativ 288 de milioane de oameni vor suferi de DMLV până în anul 2040, aceasta fiind una dintre cele mai frecvente cauze de orbire și vedere slabă la pacienții în vârstă. Factorii de risc ai DMLV sunt vârsta, sexul, factorii genetici, fumatul, rasa, radiația ultravioletă, hipertensiunea arterială, dezechilibrul lipidic etc. Creșterea patologică a concentrației factorului endotelial de creștere vasculară (VEGF) este implicată în apariția zonelor de neovase, hemoragii, scurgeri și în ultimă instanță orbire. Înțelegerea aprofundată a mecanismelor patogenetice ale bolii a dus la utilizarea pe scară largă a preparatelor anti-VEGF, precum bevacizumab.[1]

Sunt cunoscute două forme ale DMLV - atrofică și exudativă. Clasificarea AREDS este utilizată pentru a evalua severitatea și prognosticul patologiei, fiind diferențiate 5 stadii: absența DMLV, stadiul incipient, intermediar, avansat și terminal. Creșterea concentrației VEGF apare în stadiul avansat al formei exudative (AREDS 4), când este caracteristică dezvoltarea membranei neovasculare coroidiene, prezența proliferării retiniene angiomatoase, acumularea de lichid retinian, dezlipirea seroasă sau hemoragică de epiteliu pigmentar și prezența exudatelor dure. Tratamentul patogenetic cu anti-VEGF a revoluționat pronosticul bolii, stopând evoluția factorilor clinici enumerați anterior.

Scopul lucrării este studierea factorilor de predicție a evoluției degenerescentei maculare de vârstă pentru a înțelege variabilitatea răspunsului la terapia cu agenții terapeutici care inhibă factorul endotelial de creștere vasculară și elaborarea unui mecanism de determinare a pacienților care nu răspund la tratament cu anti-VEGF, pentru eficientizarea procesului terapeutic.

Materiale și metode

Au fost analizate publicațiile de pe portalurile științifice PubMed și Google Scholar, utilizând cuvintele-cheie „degenerescentă maculară legată de vârstă”, „tratamentul degenerescentei maculare legate de vârstă”, „evoluția degenerescentei maculare legate de vârstă”, „efectul anti-VEGF în DMLV”. Analizei au fost supuse surse biografice din perioada 2011-2021. Au fost selectate 83 de surse, dintre care doar 20 relevante pentru materialele publicate la tema acestui articol.

Rezultate

Studiile științifice demonstrează prezența factorului genetic în dezvoltarea DMLV, însă nu precizează deocamdată în ce măsură acesta afectează rezultatul tratamentului, întrucât există rezultate contradictorii. Se speculează mult că există o predispoziție genetică ce poate contribui la crearea rezistenței la terapia cu anti-VEGF. Analiza genomului uman a determinat mai multe gene care pot fi implicate în modificarea răspunsului organismului la tratament[2, 3]. Van Asten și co. au arătat că gena CCT3 este asociată cu creșterea AV cu 1,7 litere după ETDRS, în timp ce C10orf88 și UNC93B1 prezic un rezultat mai slab, pierzând în medie 30,6 litere și respectiv 26,5 litere, în ciuda terapiei cu anti-VEGF [4].

Există ipoteza că anumite gene pot fi implicate în evoluția DMLV după ce sunt detectate anumite mutații la nivelul lor sub influența factorilor de mediu nefavorabili, precum poluarea, fumatul, stresul etc. În această ordine de idei, variațiile genetice precum genele CFH, HTRA1/ARMS2, C3, CFB/C2 și APOE sunt asociate cu un risc mai mare de dezvoltare a DMLV [5]. În baza studiilor efectuate până în momentul de față, dovezile științifice sugerează că genele implicate în patogenia DMLV sau genele VEGF-A au un efect limitat, în timp ce indicatorii clinici par a fi mult mai importanți în condiționarea rezultatelor tratamentului. Rezultatele acestor studii sugerează că anumite variante genetice specifice modifică structura proteinelor pe care le expresează schimbând răspunsul celular la moleculele de anti-VEGF la pacienții cu CNV. Tratamentele elaborate ulterior ar putea fi îndreptate anume spre aceste verigi cu scopul de a individualiza tactica terapeutică [6]. Merită a fi menționat faptul că în prezent Academia Americană de Oftalmologie nu recomandă testarea genetică de rutină pentru patologii genetice complexe precum DMLV.

Dovezile științifice sugerează că pacienții care dezvoltă boala și inițiază tratamentul la o vârstă mai mică au mai apoi acuitatea vizuală maximă cu corecție (AVMC) mai mică, cu un număr mai mare de alele de risc CFH și ARMS2/HTRA1 și polimorfisme în gena VEGF-A [6]. Aceasta devine o problemă majoră în condițiile în care patologii legate de procesul de îmbătrânire, printre care și DMLV sunt supuse unui proces de întinerire, având debutul bolii mai devreme. Modul de viață actual va avea un efect tot mai accentuat în această privință. Apariția bolii la o vârstă mai mică va determina începutul precoce al tratamentului și creșterea însemnată a costurilor de tratament cu obținerea în final a unui rezultat mai slab privind acuitatea vizuală [7].

Factorii clinici precum o AV mai bună, vârsta mai înaintată la debutul bolii și dimensiuni mai mari a membranei neovasculare la prima prezentare la medic, precum și creșterea perioadei dintre debutul simptomelor și inițierea tratamentului au impact pozitiv asupra rezultatelor tratamentului. Este curios faptul că AV mai mică la prezentare în mod controversat prezice o creștere mai mare a AV după tratament, spre deosebire de cei care se prezintă din start cu AV mare. Însă, AV nu va crește suficient de mult încât să argumenteze faptul că pacienții nu trebuie să înceapă tratamentul cu anti-VEGF odata ce s-a depistat membrana neovasculară. Per ansamblu, pacienții care se prezintă cu AV bună la primul examen clinic și au indicații de începere a tratamentului, tind să își păstreze vederea sub influența anti-VEGF, ceea ce ne încurajează să continuăm screeningul populației ca să depistăm procesul patogenic în stadiile incipiente. [6, 7]

DMLV este o patologie întâlnită mai frecvent cu aproximativ 10-15% la sexul feminin. S-a demonstrat că scăderea estrogenului la începutul menopauzei este responsabil de creșterea riscului de dezvoltare a DMLV. Smith W, Mitchell P și co. au studiat terapia de înlocuire hormonală cu estrogeni la pacientele la început de menopauză și au demonstrat că acești hormoni scad riscul de dezvoltare a DMLV având efect protector. [8]

Studiile nu demonstrează însă influența genului asupra variabilității tratamentului cu anti-VEGF în DMLV, ceea ce este obiectul nostru de studiu. Astfel, genul de unul singur nu este un factor de risc bine definit pentru dezvoltarea DMLV neovascular. Mai bine spus, lipsa estrogenilor este factor de risc pentru dezvoltarea DMLV. Totodata, inechitatea dintre accesul la servicii medicale a persoanelor de gen fe-

minin poate duce la concluzii eronate în lume privind acest factor de risc în dezvoltarea degenerescenței maculare legate de vârstă [8].

Factorii clinici pe care ne propunem să îi studiem sunt: dimensiunile și localizarea membranei neovasculare, tipul membranei neovasculare, prezenta lichidului subretinian, prezenta lichidului intraretinian, caracteristicile druzelor, grosimea retiniană centrală. Acumularea lichidului de orice fel la nivelul retinei este una dintre semnele de activitate a CNV, alături de înrăutățirea AV, prezența druzelor și hemoragiilor. Până la acest moment, s-a demonstrat o corelație slabă între prezența lichidului retinian și îmbunătățirea AV. Rezultatele după doi ani de studiu al CATT au arătat că proporția pacienților care au obținut absorbția totală a lichidului retinian nu echivalează cu proporția pacienților care au obținut AV mai bună după tratament. În mod similar, rezultatele studiului VIEW timp de 96 de săptămâni au evidențiat o diferență nesemnificativă între pacienții care au obținut mai mult de 15 litere și cei la care lichidul patologic de la nivelul retinei s-a absorbit [9]. AV este un factor clinic obiectiv influențat într-un mod complex de o multitudine de indicatori de la nivel retinian, cum ar fi starea zonei elipsoidale și a epitelului pigmentar retinian, prezența proceselor atrofice retiniene, druzelor, exudatelor dure, hemoragiilor, cicatricelor etc. Respectiv, este dificil ca un singur factor precum acumularea lichidului la nivelul retinei să influențeze de sine stătător AVMC [10].

Unele studii sugerează că resorbția lichidului intraretinian și subretinian nu este un imperativ pentru obținerea rezultatelor terapeutice maxime. Uneori, este posibil ca o cantitate de lichid retinian să rămână pentru a extinde intervalul dintre IIV, fără a cauza un prejudiciu pe termen lung în îmbunătățirea AV. Este posibil ca, în unele cazuri, lichidul subretinian să reflecte topografia retinei și a structurilor adiacente, unde există deja un decalaj între vârfurile druzelor, epitelul pigmentar retinian și retina suprapusă, iar acesta nu este un indicator de activitate a membranei neovasculare coroidiene.

Un alt studiu pe 214 ochi, care au primit anti-VEGF pentru tratamentul DMLV neovascular a demonstrat că prezența combinată a lichidului intraretinian și subretinian la începutul tratamentului a dus la înrăutățirea AV (20/120) comparativ cu prezența doar a lichidului subretinian (20/72). La sfârșitul a trei doze lunare consecutive de încărcare cu anti-VEGF, ochii cu prezența mixtă a lichidului atât intra-, cât și subretinian au avut o medie a AV de 20/180, în timp

ce ochii la care lichidul s-a absorbit au avut o medie de 20/80 ($p = 0,05$). Acest rezultat este comparabil cu ochii care au doar lichid subretinian ($AV = 20/90$). În timp ce acest studiu sugerează că lichidul subretinian poate fi un predictor pentru un rezultat mai bun al AV la pacienții tratați cu anti-VEGF, nu trebuie ignorat potențialul rol al altor factori, cum ar fi procesele fibrotice, atrofile, prezența țesutului hiperreflectiv subretinian, care pot influența interpretarea eronată a rezultatelor procesului terapeutic [11].

Lipsa completă a lichidului sub- și intraretinian este echivalentă cu creșterea frecvenței IIV, ceea ce se asociază unui risc mai mare de complicații (cum ar fi endoftalmia, cataracta posttraumatică și decolare de retină) sau dezvoltarea precoce a atrofiei geografice. Studiul CATT a demonstrat creșterea cu 59% a riscului de atrofie geografică timp de 2 ani la pacienții cu injecții lunare cu anti-VEGF (în medie 22,5 injecții), în comparație cu pacienții cărora le-a fost administrat anti-VEGF doar la necesitate (în medie 13,1 injecții; $p = 0,003$), după indicatorii clinici [9]. Grunwald și co. au demonstrat că ochii cu lichid subretinian subfoveal au un risc mai mic de a dezvolta atrofie geografică decât cei fără lichid subretinian timp de 2 ani [12].

Multitudinea de întrebări care au apărut în legătură cu acest subiect ar trebui să își găsească răspuns în studiul FLUID (studiu în faza a IV-a, randomizat, controlat), care investighează eficacitatea și siguranța ranibizumabului la 349 de pacienți. Acesta este utilizat fie lunar, într-un mod intensiv de tratament, fie pro re nata (PRN), la necesitate, doar când indicatorii clinici justifică pe deplin administrarea acestuia. Scopul acestui studiu este de a dovedi că administrarea PRN nu este inferioară administrării lunare, ba mai mult, această abordare are anumite avantaje. Orice acumulare a lichidului subretinian este tolerată cu excepția acumulării acestuia subfoveal într-o cantitate mai mare de 200 μm . Aceste două abordări total diferite sunt raportate la acuitatea vizuală maximă cu corecție (BCVA) după 2 ani de tratament [11]. Rezultatele studiului arată o creștere a BCVA medie cu 3,0 litere după ETDRS în grupul care a primit tratament lunar și cu 2,6 litere în grupul PRN, ceea ce demonstrează că pacienții supuși unei tactici de tratament mai relaxate nu au obținut rezultate inferioare, însă au economisit bani și au avut un risc mai mic de complicații după fiecare injecție [13, 14].

Un alt indicator clinic implicat în evoluția DMLV a fost determinarea volumului druzelor. Abdelfattah NS și co. au condus un studiu retrospectiv care a in-

clus 89 de pacienți cu DMLV exdativ, stadiu avansat la un ochi și stadiu intermediar la ochiul contralateral. A fost măsurat volumul druzelor la prezentare și peste 2 ani. Astfel, după 24 de luni, pacienții care au dezvoltat atrofie geografică sau membrană neovasculară aveau volumul druzelor semnificativ mai mare la primul examen clinic. Pacienții cu volumul druzelor mai mare de 0,03 mm^3 au un risc de 4 ori mai mare de a trece la stadiul avansat, decât cei cu un volum mai mic al druzelor, ceea ce demonstrează eficiența acestui biomarker în aprecierea evoluției decolării druzenoide de epiteliu pigmentar în membrană neovasculară coroidiană [15].

Discuții

Ameliorarea acuității vizuale (AV) și modificările structurale asociate tratamentului cu preparate din grupul inhibitorilor factorului endotelial de creștere vasculară (anti-VEGF) a degenerescenței maculare legate de vârstă variază foarte mult de la pacient la pacient. Acuitatea vizuală este un indicator sensibil la tratament, care se poate îmbunătăți cu peste 50% sau viceversa. Există și alți factori bine cunoscuți, care pot stabili din start evoluția bolii, precum vârsta înainte de inițierea tratamentului, durata patologiei până la inițierea tratamentului, factorii genetici, prezența lichidului retinian etc. Totodată, studiile științifice au identificat și o serie de factori a căror influență este încă incertă și necesită studii ulterioare. Importanța cunoașterii lor aprofundate la începutul tratamentului poate schimba totalmente tactica de tratament, crescând în mod radical eficiența actului terapeutic [1, 16].

Cercetările științifice curente demonstrează că structura și caracteristicile membranei neovasculare coroidiene (CNV) pot prezice în mod decisiv răspunsul DMLV la tratament cu anti-VEGF, în timp ce ceilalți factori de evoluție au o influență mai mică sau necesită a fi studiați mai profund [17]. Societatea Americană a Chirurgilor Retinieni a elaborat în anul 2018 *Sondajul de Preferințe și Tendințe*, unde a stabilit biomarkerii de activitate a DMLV, printre care au fost enumerate modificările AV și prezența lichidului subretinian la tomografie în coerență optică (OCT) [20]. Testarea genetică reprezintă o altă abordare pentru a prognoza conversia DMLV din stadiul incipient sau intermediar în cel avansat sau evoluția bolii la tratament cu factori biologici. Această tehnică capătă încredere în ultimii ani, fiind utilizată în Europa și Statele Unite ale Americii (SUA) de 10% din chirurgii vitreoretinieni, cel mai des la pacienții incluși în studii

științifice [18]. Testul RetnaGene analizează impactul a 12 variații genice (polimorfism uninucleotidic) localizate pe gene care sunt asociate riscului de dezvoltare a CNV. Cele mai importante două gene sunt considerate factorul complement H (CFH) și ARMS2/HTRA. În prezent, informația despre structura genetică a pacientului nu modifică tratamentul acestuia, servind doar pentru orientarea medicului, pregătirea psihologică a pacientului sau pentru știință.

Identificarea precoce a pacienților care vor avea un răspuns nesatisfăcător în urma tratamentului este importantă pentru a diminua procentul pacienților care au eșuat în tratarea DMLV [19]. Aceste cercetări ar putea să se potrivească perfect pentru noile preparate cu acțiune prolongată, precum brolicizumab, care par să dea startul unei noi etape în tratamentul DMLV. Stabilirea factorilor implicați în variabilitatea răspunsului la tratament ar putea ajuta la elaborarea unui algoritm de stratificare a pacienților pentru obținerea efectului terapeutic maxim.

Concluzii

Determinarea factorilor implicați în variabilitatea răspunsului procesului patologic la tratament cu anti-VEGF permite elaborarea unui algoritm pentru stratificarea pacienților cu scopul de a obține un efect terapeutic mai bun.

O serie de factori implicați în evoluția DMLV au fost identificați, însă sunt necesare studii ulterioare pentru a putea măsura influența lor asupra procesului terapeutic.

Studiul sugerează că pacienții cu tratament compromis, care nu sunt îndeajuns monitorizați, vor avea rezultate net inferioare, ceea ce reiterează importanța tratamentului eficient a DMLV neovascular.

Apariția noilor metode de tratament cu brolicizumab crește valoarea acestor cercetări, deoarece preparatul are acțiune de lungă durată și necesită o investigație aprofundată a pacientului înainte de a fi administrat.

Autorul nu are niciun conflict de interese.

Bibliografie

- Lorés-Motta L., Riaz M., Grunin M. et al. Association of genetic variants with response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(8):875-884.
- Boyer D.S., Antoszyk A.N., Awh C.C., Bhisitkul R.B., Shapiro H., Acharya N.R.; MARINA Study Group. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2007;114(2):246-252.
- Kaiser P.K., Brown D.M., Zhang K. et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(6):850-857.
- van Asten F., Rovers M.M., Lechanteur Y.T. et al. Predicting non-response to ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol.* 2014;21(6):347-355.
- Yang S., Zhao J., Sun X. Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:1857-1867.
- Finger R.P., Wickremasinghe S.S., Baird P.N., Guymer R.H. Predictors of anti-VEGF treatment response in neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2014; *Ophthalmic Res.* 2017;58(1):49-55.
- Holz F.G., Amoaku W., Donate J., Guymer R.H., Kellner U., Schlingemann R.O. et al. SUSTAIN Study Group. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology.* 2011;118:663-71.
- Smith W., Mitchell P., Wang J.J. Gender, oestrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1997 May;25 Suppl 1:S13-5. Disponibil pe: doi: 10.1111/j.1442-9071.1997.tb01745.x. PMID: 9267614.
- CATT Research Group, Martin D.F., Maguire M.G., Fine S.L., Ying G.S., Jaffe G.J., Grunwald J.E. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related Macular degeneration. Two-year results. *Ophthalmology.* 2012;119:1388-98.
- Frampton J.E. Ranibizumab: A review of its use in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drugs Aging.* 2013;30:331-58.
- Arnold J.J., Markey C.M., Kurstjens N.P. et al. The role of sub-retinal fluid in determining treatment outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration - a phase IV randomised clinical trial with ranibizumab: the FLUID study. *BMC Ophthalmol.* 2016 Mar 24;16:31. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0207-3>
- Grunwald J.E., Daniel E., Huang J., Ying G.S., Maquire M.G., Toth C.A. et al. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatment trials. *Ophthalmology.* 2014;121:150-61.
- Guymer R.H., Markey C.M., McAllister I.L. et al. Tolerating Subretinal Fluid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Ranibizumab Using a Treat-and-Extend Regimen: FLUID Study 24-Month Results. *Ophthalmology.* 2019;126(5):723-734. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2018.11.025>
- Lalwani G.A., Rosenfeld P.J., Fung A.E., Dubovy S.R., Michels S., Feuer W. et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular ager-

- elated macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:43–58.
15. Abdelfattah N.S., Zhang H., Boyer D. et al. Drusen Volume as a Predictor of Disease Progression in Patients With Late Age-Related Macular Degeneration in the Fellow Eye. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2016 Apr;57(4):1839-46. <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.15-18572>
 16. Maguire M.G. Understanding variation in response to anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(8):884-885.
 17. Suzuki M., Nagai N., Izumi-Nagai K. et al. Predictive factors for non-response to intravitreal ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:1186-1191.
 18. Hahn P., Elliott D., eds. 2020 Global Trends in Retina Surve: Chicago, IL. American Society of Retina Specialists; 2020.
 19. Holz F.G., Tadayoni R., Beatty S. et al. Identifying predictors of anti-VEGF treatment response in patients with neovascular age-related macular degeneration through discriminant and principal component analysis. *Ophthalmic Res.* 2017;58(1):49-55.
 20. Stone T.W., ed. ASRS 2018 Preferences and Trends membership survey. Chicago: American Society of Retina Specialists; 2018.

Nicolae Bobescu, medic rezident an IV,
specialitatea Oftalmologie, doctorand anul I,
IP USMF *Nicolae Testemițanu*,
tel.: +373 62000151
e-mail: bobescunicolae@gmail.com

Aplicat pentru publicare: 22.01.2022
Acceptat spre publicare: 12.04.2022

CÂND MEDICAMENTELE OBIȘNUTE
DEVIN PERICULOASE SAU SUNT INEFICIENTE?

Victor GHICAVÎI, Tatiana CHIRIAC,
Ecaterina STRATU

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1\(92\).10](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1(92).10)

Rezumat

Iraționalitatea prescrierilor și utilizarea ineficace a medicamentelor provoacă daună sănătății pacientului, sporește cheltuielile pacientului și ale instituției medicale pentru a înlătura consecințele tratamentului incorect, contribuie la apariția „bolii medicamentoase”, grevează în mod inutil costul tratamentului, crește rezistența microorganismelor (la antibioticoterapia irațională) și letalitatea bolnavilor din cauza bolilor infecțioase grave, determină, de regulă, o creștere a frecvenței reacțiilor adverse și complicațiilor tratamentului medicamentos. Este important de subliniat faptul că medicamente inofensive nu există, de aceea trebuie să cunoaștem și să informăm despre cele mai importante momente, apărute în procesul de utilizare a medicamentelor, cu posibilele măsuri de prevenire a acestora prin intermediul răspunsurilor la întrebarea «Când medicamentele obișnuite devin periculoase sau nu exercită acțiune?». Cunoașterea mecanismelor de bază ale interacțiunilor substanțelor medicamentoase, evidența factorilor riscului acestora în efectuarea farmacoterapiei, precum și un sistem clar aranjat de informare despre comportamentele clinice importante ale medicamentelor în diverse situații contribuie la majorarea eficienței și inofensivității farmacoterapeutice efectuate.

Cuvinte-cheie: medicament, farmacoterapie, utilizare rațională, polipragmazie, politerapie, farmacovigilență

Summary

When do common medicines become dangerous or inefficient?

Irrational prescriptions and ineffective use of drugs cause harm to the patient's health, increase the financial costs of both the patient and the medical institution to remove the consequences of incorrect treatment, contribute to the occurrence of „drug disease”, unnecessarily burden the cost of treatment, increase the resistance of microorganisms (due to irrational antibiotic therapy) and the lethality of patients due to serious infectious diseases usually lead to an increase in the frequency of side effects and complications of drug treatment. Realizing that harmless drugs do not exist, important and logical in rational pharmacotherapy, quite desirable, but also without unpleasant consequences, would be to know and inform with the most important moments, appeared in the process of using drugs, with the possible measures to prevent (avoid) them by answering the question „When do ordinary drugs become dangerous or do not work?”. Knowledge of the basic mechanisms of drug interactions, evidence of risk factors in performing pharmacotherapy, and a clearly arranged system of information on important clinical behaviors of drugs in various situations contribute to increasing the efficacy and harmless pharmacotherapeutic effect.

Keywords: drug, pharmacotherapy, rational use, polypragmasia, polytherapy, pharmacovigilance

Резюме

Когда обычные лекарства становятся опасными или неэффективными?

Нерациональное назначение и неэффективное использование лекарственных средств наносят вред здоровью больного, увеличивают финансовые затраты как больного, так и лечебного учреждения на устранение последствий неправильного лечения, способствуют возникновению «лекарственной болезни», неоправданно обременяют стоимость лечения, повышение резистентности микроорганизмов (нерациональная антибактериальная терапия) и летальность больных вследствие тяжелых инфекционных заболеваний обычно приводят к увеличению частоты побочных эффектов и осложнений медикаментозного лечения. Важно отметить, что безвредных лекарств не существует, поэтому необходимо знать и быть информированными о самых важных моментах, возникающих в процессе применения лекарств, о возможных мерах профилактики (предотвращения) их, отвечая на вопрос «Когда обычные лекарства становятся опасными или не действуют?». Знание основных механизмов взаимодействия лекарственных средств, выявление факторов риска при проведении фармакотерапии, четко организованная система информации о важных клинических особенностях поведения лекарственных средств в различных ситуациях способствуют повышению эффективности и безвредности проводимой фармакотерапии.

Ключевые слова: лекарство, фармакотерапия, рациональное использование, полипрагмазия, политерапия, фармаконадзор

Asigurarea farmacoterapiei eficiente și inofensive prin promovarea reformelor în domeniul sănătății și medicamentului prevede revizuirea și elaborarea listei medicamentelor esențiale și vital importante, regulilor de prescriere și livrare a medicamentelor, promovarea în practica medicală a DCI (Denumiri Comune Internaționale) a preparatelor medicamentoase, standardelor de tratament și protocoalelor clinice, a sistemului de formular, a activităților de supraveghere și farmacovigilență, a conceptului selectării și utilizării raționale a medicamentelor etc. [20, 30].

Conform principiilor medicinei bazate pe dovezi, utilizarea rațională a medicamentelor presupune și argumentarea științifică a administrării acestora în diferite maladii, în funcție de caracteristicile individuale ale pacientului- farmacoterapia personalizată. Această activitate are o importanță deosebită, deoarece ea poate fi adecvată doar printr-o analiză minuțioasă a proprietăților farmacodinamice și farmacocinetice ale medicamentului, inclusiv în funcție de maladie și starea patologică a pacientului. O astfel de utilizare rațională a medicamentelor sau tratamentul medicamentos de calitate, în mare măsură, se datorează capacității medicului de a evidenția momentele-cheie în evoluția bolii la pacient personalizat, urmată de o prescriere corectă a medicamentului, selectare sau substituie eficientă a preparatului (medicamentul-P), respectarea cerințelor și recomandărilor protocoalelor și standardelor clinice cu cooperarea pacientului în respectarea schemelor tratamentului declanșat, prin stabilirea dozei și regimului de dozare a medicamentului (tratamentul-P), prevenirea posibilelor fenomene adverse nefavorabile ale incompatibilităților, inclusiv cele provocate de interacțiunea medicamentelor, precum și de a preveni dublarea neargumentată a substanțelor medicamentoase, prin excluderea polipragmaziei și politerapiei [4, 19, 23], depistarea la timp și prevenirea utilizării medicamentelor falsificate și, în general, revocarea tuturor provocărilor și consecințelor iraționale ale acestora în diminuarea responsabilității medicilor practicieni.

Practica medicală mondială distribuie și utilizează medicamente cu mai mult de 50.000 de denumiri cu activitate biologică înaltă. Actualmente, industria farmaceutică mondială 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 utilizarea în practica medicală și în Republica Moldova [14, 15, 25]. În consecință, s-a creat un volum științific, farmacologic și medicamentos enorm, dar, cu regret, nu toate aceste medicamente sunt de o eficacitate sporită, nu toate își găsesc utilizare largă. Deja s-a demonstrat că administrarea rațională a acestora nu este chiar atât de simplă, deoarece:

- ◆ medicilor le revine să selecteze, din această mare bogăție, acele medicamente, care corespund în cea mai mare măsură etiologiei, patogenezei și tabloului clinic al bolii, adică pe cele mai potrivite pentru tratarea pacientului concret;

- ◆ grupele farmacologice de medicamente se prezintă prin mai multe preparate, apropiate după

proprietățile lor farmacodinamice, dar foarte diferite după cele farmacocinetice, toleranță și alți parametri;

- ◆ actualmente medicamentele sintetice sau de altă origine sunt mult mai active, posedă mai multe proprietăți farmacologice, mecanisme de acțiune, precum și reacții adverse, sunt utile în mai multe scopuri farmacoterapeutice (de exemplu, beta-adrenoblocantele; antagoniștii Ca^{++} - hipotensive, antiaritmice, antianginoase; glucocorticoizii – antiinflamatoare, imunosupresive, antialergice, antișoc etc.);

- ◆ un șir de probleme stringente prezintă și interacțiunile medicamentoase, posibile la administrarea concomitentă a mai multor medicamente, precum și influența lor asupra diferitor parametri biochimici și de laborator;

- ◆ posibilitatea de a procura liber medicamente, lipsa prescrierii medicale, nerespectarea ordinilor cu privire la prescrierea medicamentelor, acestea fiind concomitent și motivele principale ale auto-tratamentului;

- ◆ pacienții pot reacționa în mod diferit la unul și același medicament.

Totodată, e de menționat că iraționalitatea prescrierilor și utilizarea ineficace a medicamentelor, indiferent de indicații sau contraindicații:

- ◆ provoacă daună sănătății pacientului;

- ◆ sporește cheltuielile pacientului și ale instituției medicale pentru a înlătura consecințele tratamentului incorect;

- ◆ contribuie la apariția „bolii medicamentoase”;

- ◆ grevează în mod inutil costul tratamentului;

- ◆ crește rezistența microorganismelor la antibioticoterapia irațională și letalitatea bolnavilor din cauza bolilor infecțioase grave;

- ◆ determină, de regulă, o creștere a frecvenței reacțiilor adverse și complicațiilor tratamentului medicamentos. E de specificat că și aparenta economie a mijloacelor financiare la substituirea necorespunzătoare a preparatelor originale cu cele generice poate avea consecințe imprevizibile pentru pacient, prin majorarea frecvenței efectelor adverse și reducerea calității vieții bolnavilor, precum și prin atragerea după sine a creșterii considerabile a cheltuielilor [10, 11, 12, 15, 32].

În momentul de față, este stringentă problema administrării (utilizării) raționale a medicamentelor, deoarece situația este destul de complicată. Astfel, în baza analizei a 420 de fișe de boală în secții de profil terapeutic ale spitalelor (republicane și raionale), cel mai des au fost depistate următoarele lacune: polipragmazia – 71%, politerapia – 42%, prescrierea ineficace a medicamentelor – 40%, neconsiderarea contraindicațiilor – 32%, cazuri de administrare concomitentă a medicamentelor incompatibile terapeu-

tic (farmacodinamic – antagoniste sau intensificarea efectelor adverse) – 15% [12, 15, 16, 18].

Așadar, important și logic în farmacoterapia rațională, destul de dorită, dar totodată și lipsită de urmări neplăcute, ar fi să cunoaștem **Când medicamentele obișnuite devin periculoase sau nu exercită acțiune?**

S-a constatat că unele medicamente sunt periculoase din cauza acțiunilor nedorite pe care le manifestă, iar altele devin periculoase la administrarea asociată prin:

- ✧ interacțiunea medicamentelor sau incompatibilitatea lor la nivel farmacocinetic, farmacodinamic, farmaceutic;
- ✧ interacțiunea medicamentelor cu:
- ✧ produse alimentare (cașcaval, ficat de pasăre etc.),
- ✧ băuturi (lapte, cafea, ceai, bere, alcool, sucuri (grapefruit)),
- ✧ fumul de țigară (benzopiren – inductor enzimatic puternic),
- ✧ plante medicinale, ABA – adausurile biologice active (aditivii alimentari) [1, 13, 16, 17, 18, 21, 27].

Este bine cunoscut faptul că practic nu există medicament absolut inofensiv, deoarece niciunul nu are acțiune absolut selectivă. Orice medicament este o substanță biologic activă, de regulă străină (xenobiotic) pentru organism, indiferent de proveniență (sintetică, vegetală, animală, entomologică), nimerind în „țintă”, influențează concomitent și alte structuri, organe, sisteme ale organismului, crescând riscul reacțiilor adverse. Totodată, creșterea volumului medicamentelor utilizate de către populație, de asemenea, contribuie la apariția diverselor reacții adverse și a complicațiilor tratamentului medicamentos [1, 14, 15, 28].

Este stabilit că, în medie, reacțiile adverse neprevăzute apar la ≈10-20% de pacienți spitalizați; în țările avansate – la ≈30-40%. Pacienții spitalizați din cauza reacțiilor adverse constituie de la 3-5% până la 28% din numărul total al bolnavilor spitalizați. [2, 3, 5, 26, 32].

Reacțiile adverse grave ale medicamentelor cu sfârșit letal cauzat de acestea reprezintă – 0,1%, iar cele din cauza intervențiilor chirurgicale – 0,01%.

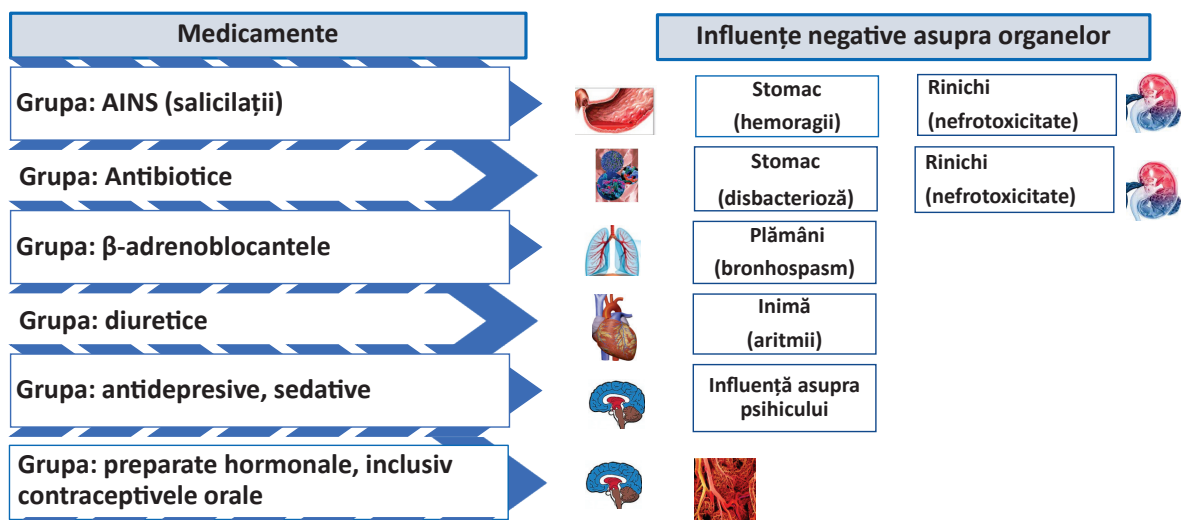
Mortalitatea cauzată de acțiunea adversă a medicamentelor (cu excepția erorilor medicale și a abuzului) ocupă locul cinci după afecțiunile cardiovasculare, cancer, afecțiunile pulmonare, traume. Din 100 de complicații farmaceutice 50% au fost cele greu de prevăzut, 30% au reprezentat erori medicale și farmaceutice, 9% s-au datorat controlului insuficient, iar 9% autotratementului [12, 14, 16, 19, 27].

În Schema ce urmează sunt prezentate cele mai răspândite reacții adverse la medicamente: disbacterioză de la antibiotice, inhibiție psihică de la sedative, hemoragii gastrice de la antiinflamatoare nedestruite.

Principalele motive de apariție a RAN (neprevăzute) sunt:

- ✓ implementarea în practica medicală a preparatelor noi,
- ✓ polipragmazia,
- ✓ utilizarea irațională a medicamentelor,
- ✓ erorile medicale și farmaceutice,
- ✓ sporirea sensibilității populației față de substanțele biologice active și chimice,
- ✓ utilizarea preparatelor falsificate, ineficace și necalitative,
- ✓ factorii genetici – enzimopatiile și modificările funcționale ale transportorilor de medicamente - glicoproteina-P [3, 5, 8, 10, 12].

Medicamente inofensive nu există



Medicamente ce produc cele mai periculoase reacții adverse

Antibiotice:

Reacții toxice, infecții micotice, alergii. Utilizarea în stadiile incipiente ale IRVA la copii de 2 ori crește riscul dezvoltării astmului bronșic



Antivirale:

risc crescut al complicațiilor hepatotoxice, nefrotice, fetotoxicitate



Glucocorticoizii:

Preparatele hormonale cresc riscul dezvoltării hipertensiunii arteriale și a diabetului zaharat



Imunomodulatoare:

Utilizarea lor permanentă poate induce hipofuncționalitatea propriei imunități, cu risc de dezvoltare a tumorilor



Vasoconstrictoarele locale (picături nazale): Utilizarea lor mai mult de 3-5 zile contribuie la dezvoltarea toleranței, cu ulterioară cefalee, insomnie și hipertensiune arterială



Antiinflamatoarele nesteroidiene:

Utilizarea lor timp îndelungat contribuie la dezvoltarea complicațiilor din partea tractului gastrointestinal, cardiovascular, nefrotoxicitate



Reacțiile adverse la medicamente pot fi cauzate de:

a) din partea medicamentului

Medicamente care posedă, în afară de acțiunea lor de bază, multe efecte nedorite (secundare), inclusiv dezvoltarea dependenței față de ele [15, 27].

Medicamente care nu au fost cercetate multilateral și ale căror eventuale efecte nocive nu au fost identificate.

Calitatea joasă a medicamentelor și nerespectarea condițiilor de păstrare a medicamentelor (în încăperi nepotrivite pentru aceasta sau împreună cu alte substanțe nocive).

Excipienți necalitativi sau în stare să provoace reacții adverse.

Numărul mare de medicamente suspecte (dubioase).

Medicamentele contrafăcute.

Medicamente cu termen de valabilitate expirat [10, 15, 32].

b) din partea pacientului

Variabilitatea reacțiilor pacienților la medicament.

Intoleranța la unele medicamente.

Cauze genetice - enzimopatiile și modificările funcționale ale transportorilor de medicamente - glicoproteina-P.

Administrarea medicamentelor cu termen de valabilitate expirat.

Autotratarea [10, 12, 14].

c) din partea medicului

Utilizarea nerațională a medicamentelor.

Complianța necorespunzătoare a bolnavului (45%).

Erori de posologie (supradozare) și în modul de administrare (42%).

Selecția incorectă și utilizarea inadecvată a medicamentelor (22%).

Întârzierea nejustificată a tratamentului (14%).

Utilizarea asociată a medicamentelor, interacțiunile medicamentoase (8%). Polipragmazia (chiar și în condițiile financiare grele - pe contul pacientului).

Lipsa de competență a personalului medico-sanitar (5%).

Abuzul (sau înclinația) spre medicamentele noi, puțin studiate în clinică, însă destul de popularizate (Herbalaif, picăturile Beres).

Limitarea medicului și farmacistului numai la instrucțiunea prezentată de către firma farmaceutică, care nu întotdeauna reflectă obiectiv informația despre reacțiile adverse.

Folosirea medicamentelor retrase din utilizare în alte țări.

Prescrierea medicamentelor din ajutoarele umanitare cu termen expirat.

Utilizarea medicamentelor inutile, promovate intens la TV, radio, mass-media.

Insistența și interesul de a prescrie pacientului medicamente produse de anumite firme (medici care obțin un comision de la vânzătorii de medicamente) [3, 10, 12, 14, 16, 25].

Factorii predispozanți care determină o frecvență crescută a apariției efectelor adverse ale medicamentelor:

- ◆ polipragmazia,
- ◆ automedicația empirică,
- ◆ imaturitatea enzimatică (la copii) sau reducerea activității enzimatică (la vârstnici),
- ◆ stări patologice preexistente sau coexisten-

te administrării medicamentelor (afecțiuni renale, digestive, hepatobiliare, cardiovasculare, defecte ale unor căi metabolice),

◆ prezența unor factori toxici: alcool, tutun, noxe chimice din mediu,

◆ malnutriție, reactivitate și sensibilitate individuală la un medicament (enzimopatii genetice sau dobândite),

◆ medicamente expirate ca termen sau păstrate în condiții necorespunzătoare [10, 12, 14, 16, 25].

Automedicația necontrolată

Posibilitatea de a procura liber medicamente, eliberarea lor fără rețete, nerespectarea ordinelor și dispozițiilor cu privire la prescrierea medicamentelor sunt motivele principale ale automedicației. Conform OMS, automedicația este administrarea cu rațiune (chibzuință) de către pacient a medicamentelor, aflate în libera achiziționare (vânzare) care are ca scop profilaxia sau tratarea dereglărilor ușoare ale sănătății până la acordarea asistenței medicale profesionale. Există tratament empiric și responsabil. Este cunoscut faptul că majoritatea oamenilor preferă să se trateze de sine stătător. Dar erorile în selectarea medicamentelor deseori duc la tergiversarea tratamentului și la agravarea stării pacientului. Din aceste considerente este greșit ca pacientul să se conducă și să fie influențat de astfel de mituri referitoare la medicamente, precum: „medicamentul nou este mai inofensiv și eficient decât cel vechi”, „cu cât mai multe medicamente administrez, cu atât mai repede te vei trata”, „cu cât medicamentul este mai scump, cu atât acesta este mai eficient”, „dacă medicamentul a fost eficient în cazul altor persoane, mă va ajuta și pe mine” etc.

Recomandările și momentul de conduită în aceste situații pot fi obținute prin examinarea atentă a rezultatelor cercetărilor clinice și comportamentul în continuu al medicamentelor, a datelor nesatisfăcătoare ale polipragmăziei, prin argumentele că genericele, fiind și mai ieftine, ajută la fel de bine ca și cele originale, scumpe și faptul că același medicament la diferiți oameni poate acționa în mod diferit [10, 12, 14, 16, 25].

Trebuie de menționat că orice medicament înregistrat este un preparat cu eficacitate demonstrată. Cele inutile sau dăunătoare sunt scoase din producție. Consumatorul are posibilitate să-și determine de sine stătător medicamentul maximal eficient. În acest fel, pe lângă faptul înregistrării oficiale a preparatului și existența informației despre acesta în Registrul de Stat al substanțelor medicamentoase, unde sunt expuse datele cercetărilor clinice, mai există și alte modalități ce contribuie la relevarea/constatarea preparatelor reale care acționează. Ca

reper poate servi „Lista – model a medicamentelor esențiale a OMS” sau „Lista Națională a medicamentelor esențiale”. În aceste liste sunt incluse numai preparatele cu eficacitate înaltă și garanție calitativă [20, 30, 32]. Alte repere de orientare pot servi multiplele tratate, compendii cu recomandări referitoare la utilizarea clinică a medicamentelor. Este esențial să nu fie administrate fără discernământ toate medicamentele pe care le propun și recomandă rudele, cunoscuții sau farmaciștii – este scump și nu prea eficient. Totodată, nu este recomandată folosirea medicamentelor în lipsa indicațiilor respective. În această ordine de idei, prescripția medicului este necesară [14, 16, 20, 30].

Important este și cunoașterea existenței și utilizării medicamentelor contrafăcute (falsificate). Deschiderea piețelor, comerțului intracomunitar, aparent o oportunitate pentru extinderea și facilitarea accesului la produse diferite, aduce cu sine efecte nedorite, precum medicamente contrafăcute, care sunt în creștere în Europa. Evoluția tehnologică face ca falsificările să devină mai sofisticate, iar riscul ca medicamentele falsificate să ajungă la pacienții din Uniunea Europeană crește cu fiecare an. Până nu demult, cele mai frecvent falsificate medicamente în țările bogate erau medicamentele scumpe, așa-zisele medicamente ce țin stilul de viață (life-style), cum ar fi hormonii, contraceptivele, steroizii și antihistaminicele, medicamentele pentru disfuncția erectilă etc. În țările în curs de dezvoltare, cel mai frecvent sunt falsificate medicamentele folosite pentru a trata afecțiuni care pun în pericol viața, precum malaria, tuberculoza și HIV/SIDA. Fenomenul medicamentelor falsificate a crescut în ultimii ani și s-a extins în foarte multe țări europene. Amenințarea pentru sănătatea publică este recunoscută și de OMS, care a constituit Grupul Operativ Internațional împotriva Medicamentelor Contrafăcute (IMPACT). IMPACT a dezvoltat principii și elemente pentru legislația națională împotriva medicamentelor contrafăcute, care au fost avizate de Adunarea Generală IMPACT de la Lisabona, la 12 decembrie 2007 [29, 31, 32].

În 2011, conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), cifra de afaceri pentru medicamente la nivel mondial a fost de 880 de miliarde de dolari, iar aproximativ 15% din acestea erau contrafăcute. Conform statisticilor, 16% din medicamentele falsificate conțin ingrediente greșite, 17% sunt dozate incorect, 60% nu conțin substanțe active [30, 31, 32].

Au fost depuse eforturi mari în actualizarea cadrului legislativ privind medicamentele falsificate. Cu toate acestea, doar în 2011 la frontierele UE au fost confiscate aproximativ 30 de milioane de medicamente falsificate. OMS estimează că unul din zece medicamente din țările cu venituri mici și medii sunt

falsificate. În prezent, medicamentele contrafăcute nu ajung la pacienți numai prin mijloace ilegale, ci și prin intermediul lanțului de aprovizionare legal ca parte a unui proces de distribuție de medicamente care implică mai mulți distribuitori. Cu toate acestea, este important de recunoscut faptul că activitatea infrațională de a introduce medicamente contrafăcute în lanțul de distribuție poate să apară la orice nivel al sistemului de distribuție, astfel încât sunt necesare măsuri de protecție la toate etapele [30, 31, 32].

Medicament falsificat este considerat preparatul care, premeditat și în scopuri frauduloase, este furnizat cu o marcare falsă referitoare la autenticitatea și/sau sursa de proveniență a lui. Directiva 2011/62/UE oferă o primă definiție a medicamentelor falsificate și face o distincție clară între următoarele:

✓ **medicament falsificat:** un produs medicamentos este considerat falsificat în cazul în care prezentarea farmaceutică include o prezentare falsă privind:

✓ **identitatea**, inclusiv ambalajul și etichetarea, denumirea sau compoziția sa, iar acest lucru se aplică la toate componentele medicamentului, inclusiv excipienți și/sau la dozarea acestor componente,

✓ **sursa**, referitoare la producătorul, țara de fabricație, țara de origine sau titularul autorizației de punere pe piață sau

✓ **istoricul**, inclusiv înregistrările și documentele referitoare la canalele de distribuție utilizate.

✓ **medicament contrafăcut** desemnează un medicament care nu este în conformitate cu legislația Uniunii Europene în ceea ce privește drepturile de proprietate intelectuală și de proprietate industrială, în special a denumirilor comerciale înregistrate și a brevetelor [30, 31, 32].

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că aproximativ 10% din medicamentele comercializate la nivel global sunt contrafăcute. De fapt, acest procent variază între mai puțin de 1% pe piețele din țările dezvoltate și până la 30% în unele țări în curs de dezvoltare. Industria farmaceutică este una dintre cele mai profitabile industrii la nivel global (a treia după cea a armamentului și alcoolului). Prin urmare, piața medicamentului a devenit atractivă pentru falsificatori [29, 31, 32].

Falsificarea medicamentelor este o problemă reală și o amenințare gravă pentru sănătatea publică. Atunci când se procură medicamente online din surse neautorizate persoanele se supun unui risc crescut de a achiziționa medicamente falsificate [31, 32]. Ultimele măsuri luate la nivelul UE reglementează, începând cu februarie 2019, aplicarea unui cod de bare și a unui dispozitiv de protecție împotriva modificărilor ilicite pe cutia medicamentelor elibe-

rate. Aceasta a reprezentat finalizarea măsurilor prevăzute în cadrul „Directivei privind medicamentele falsificate” (Directiva 62/2011/UE), adoptată în anul 2011, care vizează garantarea siguranței și a calității medicamentelor comercializate în cadrul statelor UE.

Falsificarea poate afecta o gamă largă de medicamente, în general medicamente originale scumpe, inclusiv cele utilizate pentru tratamentul unor afecțiuni grave ce pun în pericol viața pacientului (cancer, hepatita C, infecții cu HIV sau antibiotice).

Cele mai frecvent falsificate medicamente în practica medicală sunt preparatele sezoniere, substanțele antiinflamatoare, analgezicele, benzodiazepinele nedeclarate în extracte vegetale, inhibitorii inofensivi ai apetitului, pentru micșorarea masei corporale, anabolizantele (în cluburile sportive), antidepresivele, antibioticele, preparatele hormonale – corticosteroizii nedeclarați și neindicați pe eticheta unguentelor, cremelor, spray-urilor și comprimatelor, substanțele antineoplazice, medicamentele utilizate în tratamentul patologiilor tractului gastrointestinal, substanțele metabolice. Sunt bine cunoscute cazurile, când au fost depistate pe piață medicamente falsificate, conținând inhibitori de 5-fosfodiesterază sau amfetamine anorexigene [16, 25, 31, 32].

Factorii ce facilitează contrafacerea medicamentelor sunt legați de natura complexă a lanțurilor de aprovizionare, extinderea comerțului online cu medicamente, respectiv, lipsa sau „blândețea” măsurilor de sancționare. Medicamentele falsificate conțin ingrediente inferioare standardelor de calitate în vigoare sau ingrediente falsificate, ingrediente care includ alte substanțe active sau situații în care substanțele active lipsesc sau, dacă sunt prezente, acestea sunt în doze incorecte, fiind subdozate sau supradozate [10, 12, 22, 30, 31, 32]. Așadar, cauzele apariției medicamentelor falsificate sunt:

- ◆ obținerea profitului;
- ◆ neconformitatea bazei legislative ce reglementează preparatele medicamentoase;
- ◆ aplicarea ineficientă a legislației în vigoare;
- ◆ absența organului național de reglementare a preparatelor medicamentoase sau insuficiența împuternicirii lui;
- ◆ resurse financiare și umane reduse;
- ◆ neconformitatea pedepsei aplicate pentru nerespectarea legislației în domeniul circulației preparatelor medicamentoase;
- ◆ prezența unui număr mare de intermediari pe piața farmaceutică;
- ◆ prețurile exagerat de mari pentru medicamente;
- ◆ colaborarea ineficientă 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) [29, 31, 32].

Variante de falsificare a medicamentelor (medicamente contrafăcute):

- ✓ preparatul nu conține substanțele active, indicate în etichete – în 50% de cazuri;
- ✓ preparatul conține ingrediente de calitate îndoielnică sau doze necorespunzătoare;
- ✓ 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 (ingrediente greșite);
- ✓ preparatul conține substanța activă, care nu este indicată în etichetă și care nu trebuie să fie în preparat (preparat cu ingrediente incorecte) – 10%;
- ✓ preparatul, conține substanța activă conform componenței și în cantitățile indicate, dar falsificarea ține de producătorul medicamentului (tehnologia fabricării);
- ✓ indicarea necorespunzătoare pe eticheta produsului a identității și sursei de proveniență, în mod deliberat și fraudulos;
- ✓ preparatul cu împachetare falsă (ambalaj falsificat - aceeași serie ca preparatul original);
- ✓ imitarea medicamentului – ceai, bere, suc etc. [13, 15, 29, 31, 32].

De ce sunt periculoase medicamentele falsificate?

Medicamentele falsificate nu pot avea efectul terapeutic dorit sau pot dăuna sănătății. Ingerarea de medicamente falsificate poate produce efecte secundare severe sau neașteptate, precum și inter-

acțiuni periculoase cu alte medicamente pe care pacientul deja le administrează. Sau, mai rău, nu tratează afecțiunile, deoarece nu conțin ingrediente active sau ingredientele active conținute sunt în doze greșite, sau pot conține chiar ingrediente toxice, ducând la eșecul tratamentului.

Medicamentele falsificate cresc rezistența la medicamente atunci când conțin doze mai mici de ingrediente active. De asemenea, sunt fabricate, depozitate și transportate dintr-o țară în alta fără autorizație și fără un control al calității [15, 29, 31, 32].

Depistarea medicamentelor falsificate este posibilă prin introducerea și respectarea unor elemente de siguranță obligatorie pe ambalajul exterior al medicamentelor eliberate pe baza de prescripție medicală și a unui sistem de autentificare a medicamentelor.

În calitate de indici de bază pentru diferențierea medicamentelor contrafăcute de cele originale pot servi:

- ◆ deteriorarea integrității ambalajului;
- ◆ necorespunderea codului de bare a țării producătoare;
- ◆ greșeli ortografice în instrucțiune;
- ◆ deosebiri în caractere (litere);
- ◆ lipsa datelor fabricii producătoare;
- ◆ lipsa numărului de înregistrare;
- ◆ gravarea neclară;
- ◆ lipsa indicării termenului de valabilitate.

Adăugarea sistemelor de siguranță adiționale pe ambalaje confirmă că produsul nu a fost reambalat, iar ambalajul original este intact.

Medicamentele falsificate reprezintă o amenințare serioasă pentru sănătatea globală și necesită

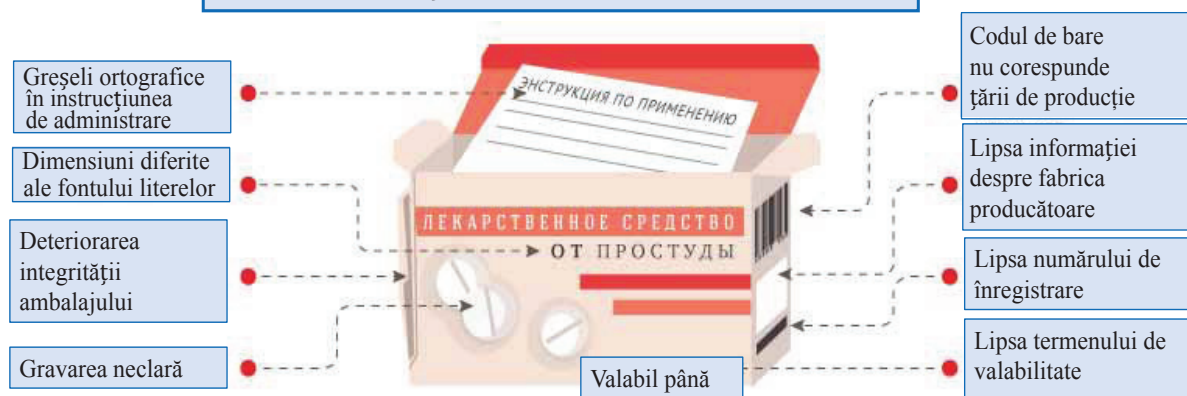
Cel mai des sunt contrafăcute:

- preparatele sezoniere
- substanțele antiinflamatoare
- analgezicele

- substanțele antineoplazice
- substanțele metabolice
- medicamentele utilizate în tratamentul tractului gastrointestinal

- antidepresivele
- antibioticele
- preparatele hormonale

Cum recunoști medicamentele contrafăcute



o strategie cuprinzătoare la nivel european și internațional. Sistemele și cadrul legislativ (Directiva UE pentru medicamente falsificate – FMD2011/62 UE) clar reglementat sunt necesare pentru a scăpa de medicamentele falsificate din cadrul lanțului de aprovizionare și de a urmări și dezvoltării criminale care pun viața oamenilor în pericol. Directiva include condițiile minime care trebuie îndeplinite de către farmaciile online, în scopul de a combate vânzarea ilegală a medicamentelor către public prin intermediul internetului. Directiva respectivă, privind medicamentele contrafăcute, de rând cu alte direcții importante, vizează și comercializarea medicamentelor în mediul online – „reglementări privind farmaciile online” [8, 13, 15, 29, 31, 32].

În tratamentul unor maladii medicul deseori recurge la asocierea mai multor medicamente, administrate bolnavului concomitent. Administrarea simultană a două sau mai multe medicamente poate determina modificări în intensitatea și tipul efectelor terapeutice sau a efectelor secundare, determinând în consecință rezultate terapeutice favorabile sau, de multe ori, nefavorabile. Prescrierea științifică argumentată și rațional combinată a remediilor medicamentoase constituie parte pozitivă în realizarea farmacoterapiei contemporane. Medicul, ținând cont de diagnostic, evoluția bolii, combină rațional remediile terapiei etiologice, patogenetice și simptomatice. Totodată, urmărește scopul de a intensifica și prelungi acțiunea terapeutică asupra diferitor verigi etiologice și patogenetice, obținerea complexului de efecte pozitive constituit din particularitățile de acțiune a diferitor medicamente. Farmacoterapia asociată permite micșorarea dozei unor preparate, înlăturarea sau corijarea substanțială a proprietăților toxice nedorite, intensificarea acțiunii terapeutice a medicamentelor, excluderea toleranței etc. Necesitatea de tratament asociat crește în prezența a două și mai multe procese patologice, fiecare impunând efectuarea farmacoterapiei. Numeroase asocieri sunt utile în sensul că ameliorează efectul terapeutic și pot reduce efectele adverse. Din aceste considerente, în tratamentul unor afecțiuni medicii solicită astăzi mai insistent elaborarea, fabricarea și administrarea medicamentelor contemporane sub forme fixe, care asigură o eficiență mai calitativă, de mai lungă durată și inofensivitate pronunțată [9, 13, 15, 29, 31, 32].

Dar, totodată, studiile în clinici au demonstrat, că pacientului în medie îi sunt administrate 6-8 medicamente, mai rar 1-2, iar uneori 10-12 și mai multe preparate. În afară de aceasta, industria chimico-farmaceutică livrează în rețeaua farmaceutică mai mult de cinci mii de denumiri de preparate medicamentoase, dintre care multe sunt combinate.

Toate acestea în mod inevitabil conduc la apariția reacțiilor, determinate de acțiunea simultană a preparatelor indicate. Cu părere de rău, în cazurile de farmacoterapie combinată nu întotdeauna se iau în considerare interacțiunile complicate ale substanțelor medicamentoase care se dezvoltă în organism la prescrierea simultană. Cunoașterea insuficientă a rezultatelor finale de utilizare a câtorva preparate deseori constituie cauza erorilor la selectarea acestora. Prescrierile de medicamente, insuficient argumentate, complică frecvent evoluția afecțiunii de bază, aduc prejudicii întregului complex de tratament sau nu oferă efectul terapeutic dorit. De aceea, interacțiunea medicamentoasă poate fi considerată drept unul din factorii principali în etiologia apariției reacțiilor adverse medicamentoase, iar incidența și gravitatea reacțiilor adverse cresc în dependență de numărul de medicamente asociate [6, 11, 13, 15, 29, 31, 32].

Așadar, în practica medicală este necesar să se țină cont de interacțiunile medicamentoase din următoarele motive:

- ☐ fiecare pacient administrează câteva preparate (4-5 sau uneori 10-12);
- ☐ multe preparate sunt combinate (2 sau mai mulți componenți);
- ☐ o parte din bolnavi, în condiții de ambulatoriu, administrează un șir de preparate (laxative, analgezice, hipnotice etc.), despre care medicul poate afla întâmplător după o anamneză riguroasă;
- ☐ un șir de pacienți pot consulta mai mulți medici fără a informa despre recomandările făcute de alții;
- ☐ pacienții de vârstă înaintată deseori necesită utilizarea câtorva preparate, însă ei sunt mai mult predispuși la reacțiile adverse [13, 15, 29, 31, 32].

Interacțiunea medicamentelor este un fenomen de creștere sau diminuare a efectului terapeutic ce apare la administrarea concomitentă sau succesivă a două sau mai multe preparate și desfășoară un efect care semnificativ se deosebește de efectul fiecăruia din ele în parte.

Prin noțiunea de interacțiune medicamentoasă se subînțelege modificarea calitativă și/sau cantitativă a efectelor unui sau a unor medicamente sub influența altui sau altor preparate.

În funcție de rezultatul manifestat, interacțiunile medicamentelor pot avea:

- ✓ efect pozitiv, când crește eficacitatea și inofensivitatea farmacoterapiei, ce stă la baza asocierilor raționale ale medicamentelor;
- ✓ efect negativ, când se reduce eficacitatea farmacoterapiei – asocierii raționale ale medicamentelor;

✓ efect potențial periculos, când se reduce inofensivitatea farmacoterapiei cu dezvoltarea unor reacții adverse periculoase pentru pacient – asocieri potențial periculoase ale medicamentelor [10, 12, 14, 25, 32].

Majoritatea reacțiilor determinate de interacțiunea medicamentoasă au acțiune terapeutică pozitivă. De exemplu, administrarea combinată a spasmoliticelelor, b-adrenoblocantelor și diureticelor în tratamentul hipertensiunii arteriale este eficientă și mai bine tolerată decât administrarea în parte a remediilor din grupele respective în doze mult mai mari, necesare pentru acest scop. Acțiunea sinergică se folosește și în alegerea combinației medicamentelor antibacteriene cu scop de majorare a efectului terapeutic. Ușurarea captării aminoglicozidelor de către microorganisme în prezența inhibitorilor sintezei peretelui celulei bacteriene este importantă pentru administrarea lor concomitentă cu antibioticele beta-lactamice și glicopeptide [10, 12, 16, 19, 32]. Însă, în paralel cu efectele pozitive, în procesul de interacțiune a medicamentelor administrate simultan este posibilă dezvoltarea fenomenelor opuse și chiar a reacțiilor neprevăzute. Frecvența dezvoltării reacțiilor nedorite este direct proporțională cu numărul remediilor medicamentoase administrate simultan. Uneori la prescrierea combinată a medicamentelor se pot dezvolta crize hipertensive, sindrom hemoragic, paralizia respirației, hipoglicemia, aritmii cardiace, efect ototoxic și altele. Mai puțin dramatică este slăbirea sau lipsa totală a efectului unuia din preparate, dar această

variantă de interacțiune, de asemenea, este nedorită, deoarece în acest caz practic se exclude valoarea terapeutică a medicamentelor și a farmacoterapiei efectuate în general.

În urma interacțiunii medicamentelor administrate simultan se modifică farmacocinetica, farmacodinamia și activitatea farmacologică a preparatelor, care, în consecință, se pot manifesta prin acțiuni mai puternice sau să nu exercite influențe [10, 12, 16, 19, 24, 25].

Interacțiunile medicamentoase mai des întâlnite se clasifică în funcție de nivelul desfășurării lor, mecanismul și valoarea clinică a interacțiunii. Nivelurile de desfășurare a interacțiunii medicamentelor pot fi: tehnologia farmaceutică (procesul de fabricare); lumenul și peretele intestinal; metabolismul hepatic; procesul de legare și deplasare de pe proteinele plasmatiche; sistemul transportor celular; receptorii; excreția renală etc. Așadar, interacțiunile sunt de două tipuri:

- ❖ interacțiuni și incompatibilități farmaceutice care se produc in vitro, mai ales în cazul asocierilor în soluție a două sau mai multe medicamente;

- ❖ interacțiuni farmacologice care se produc în organism. Unele din aceste interacțiuni măresc pericolul medicamentelor sau le lipsesc de acțiune. Astfel de interacțiuni farmacodinamice la nivelul organelor efectoare sunt prezentate în tabelul de mai jos și indică necesitatea de a evita administrarea concomitentă a substanțelor medicamentoase ce provoacă acțiune toxică asupra aceluiași organ [10, 12, 16, 26, 27].

Hepatotoxicitate	Nefrotoxicitate	Ototoxicitate	Hematotoxicitate	Ulcerogenă
Alcool	Aminoglicozide	Aminoglicozide	Derivații pirazolonei	Glucocorticoizi
Grizeofulvină	Fenilbutazonă	Furosemid	Tiamazol	Antiinflamatoare nesteroidiene
Fenitoină	Grizeofulvină	Acid etacrinic	Cloramfenicol	Rezerpină
Izoniazid	Sulfamide		Ticlopidină	
Inhibitorii MAO	Fenacetină		Fenotiazine	
Itraconazol	Furosemid		Citostatice	
Cloramfenicol	Cefalosporine			
Metotrexat				
Mercaptopurin				
Oxacilină				
Paracetamol				
Fenotiazine				
Rifampicină				
Tetraciline				
Fenacetină				
Fluconazol				
Cloralhidrat				

Substanțele medicamentoase ce posedă efecte organotoxice

Așadar, teoretic și clinic aspectele interacțiunii remediilor medicamentoase sunt foarte actuale. Din acest motiv în ultimii ani s-au întesit comunicările despre interacțiunea lor, sunt descrise mai multe cazuri de apariție a complicațiilor, uneori chiar cu sfârșit letal. În practica medicală aceste probleme sunt mai rare, deoarece majoritatea preparatelor sunt livrate sub forme industriale și ele se rezolvă înainte ca preparatul să ajungă în farmacie. Totuși, astfel de interacțiuni pot fi comise de medici la prescrierea formelor magistrale, iar de farmaciști la prepararea lor.

Interacțiunea farmacologică a medicamentelor administrate simultan poate interesa toate efectele unui medicament sau numai efectele terapeutice ori adverse [1, 10, 12, 16, 17, 27]. După mecanismul de dezvoltare, interacțiunea farmacologică a medicamentelor se împarte în două grupe:

Interacțiunea farmacocinetică, unde unele medicamente influențează procesele farmacocineticii altor medicamente. În urma acestei interacțiuni se modifică procesul de absorbție a preparatelor din tractul gastrointestinal sau legarea lor cu proteinele plasmatiche, biotransformarea sau excreția medicamentelor. În rezultat, are loc modificarea concentrației substanțelor medicamentoase în plasma sangvină și, prin urmare, în regiunea moleculelor-țintă specifice (receptori, enzime, canale ionice).

Interacțiunea farmacodinamică, atunci când un medicament influențează activitatea farmacologică a altui preparat administrat concomitent. Concentrația preparatelor în sânge poate să rămână neschimbată.

Așadar, în interacțiunea de tip farmacocinetic, un preparat modifică activitatea și metabolismul altui preparat. În interacțiunea de tip farmacodinamic a două sau mai multe preparate administrate concomitent, acestea acționează direct asupra țesuturilor organului-țintă [2, 8, 10, 11, 12, 16, 19, 27]. Complicațiile de tip farmacocinetic, după cum arată practica, apar pe neașteptate și sunt mult mai greu de prevăzut. Complicațiile, ce se dezvoltă în urma acțiunii farmacodinamice directe a preparatului asupra receptorilor, pot fi prevăzute și preîntâmpinate mult mai ușor.

Luând în considerare că omul constant întrebuințează diverse xenobiotice (conservanți, remedii cosmetice, suplimente alimentare, cafeină, hidrocarburați policiclici), ce influențează esențial asupra farmacocineticii și interacțiunii medicamentelor, actualmente e destul de clară necesitatea de a acorda o atenție înaltă și deosebit de semnificativă problemei

altor interacțiuni medicamentoase. Astfel, în continuarea descrierilor situațiilor, când medicamentul devine periculos sau nu acționează, prezintă și interacțiunile medicamentelor cu alimentele, băuturile, fitopreparatele și componentele fumului de tutun, administrarea medicamentelor în dependență de timpul luării meselor, deoarece este știut că efectul terapeutic optim al remediilor medicamentoase depinde de mai mulți factori, printre care și caracterul alimentației, prezența pasiunii față de fumat, alcool, cafea și alte băuturi.

Caracterul alimentației, hrana, componentele ei pot să manifeste influențe semnificative asupra farmacocineticii, farmacodinamiei, precum și asupra proprietăților toxice posibile ale medicamentului. Din aceste considerente, deseori se prezintă întrebarea: **ce să folosim la început – medicamentele sau alimentele?** Există anumite recomandări: pe nemâncate, după mese, în timpul mesei etc. [1, 5, 7, 9, 17, 21]. Cu regret, indicațiile medicului referitor la consecutivitatea administrării medicamentelor și alimentelor, de obicei, nu se respectă. Dar prescrierea corectă a medicamentelor, respectarea dietei corespunzătoare cu luarea în considerație a timpului de administrare a preparatului contribuie la sporirea eficacității medicamentului și evitarea acțiunii adverse (nedorite). Astfel, este obligatorie consultarea și respectarea indicațiilor din instrucțiunea medicamentului referitor la modul de administrare a lui în dependență de timpul alimentării, cu respectarea meselor și a unui orar fix de administrarea a medicamentului (întotdeauna la o anumită oră). În caz contrar, medicamentul va fi ineficient sau periculos [1, 7, 9, 13, 21, 32].

Atunci, când este mai favorabilă administrarea medicamentelor? S-a stabilit că activitatea diferitor preparate oscilează semnificativ în dependență de timpul zilei. O atenție deosebită la acest compartiment merită preparatele hormonale. Astfel, nivelul cortizonului în organism atinge maximumul între orele 6 și 9 dimineața. Din această cauză, administrarea acestor medicamente este indicată pentru orele matinale (ora 8). Persoanele astmatice mai des suportă accese de sufocare seara. De aceea preparatele bronhodilatatoare sunt recomandate pentru administrare la orele 21-22. Pacienții ce suferă de gastrită cronică și boală ulceroasă trebuie să administreze preparatele ce reduc activitatea gastrică pe parcursul zilei și obligatoriu, seara, iar omeprazolul ce inhibă secreția acidului clorhidric, trebuie administrat dimineața. În anemie, preparatele fierului trebuie administrate în a două jumătate a zilei, deoarece fierul se absoarbe și se asimilează mai bine în orele de seară [1, 13, 17].

O altă întrebare este: cu ce se beau medicamentele?

Administrarea orală a medicamentelor trebuie însoțită cu folosirea lichidelor. Apa, laptele, cafeaua, ceaiul, sucurile și compoturile sunt deseori folosite cu acest scop. Însă nu toate băuturile (lichidele) „prietenesc” sau sunt compatibile cu medicamentele și pot influența asupra farmacocineticii, activității și toxicității medicamentelor. Este de dorit să se folosească apa. Celelalte băuturi, așa-zisele „incorecte” pot exercita acțiuni de diminuare sau intensificare a efectelor medicamentelor, inclusiv de supradozare [13, 21]. Dacă în instrucțiune nu este indicată băutura concretă, atunci cel mai indicat este să se folosească apa la temperatura camerei. Sucurile citrice, în special cel de grapefruit conțin substanțe care măresc de mai multe ori acțiunea medicamentelor prin:

creșterea gradului de asimilare a medicamentelor în organism și contribuie la supradozarea medicamentelor utilizate în tratamentul afecțiunilor cardiace și hipertensiunii arteriale, antibioticelor, hormonilor și altor preparate numeroase, sporind esențial absorbția acestora din intestin;

flavonoizii sucului de grapefruit inhibă izoenzima citocrom P-450 3A4. Un pahar de suc de grapefruit micșorează clearance-ul nifedipinei de două ori, ceea ce poate contribui la o hipotensiune arterială pronunțată și tahicardie [13, 12, 15, 16, 19, 22].

Alcoolul poate iniția cu substanțele medicamentoase interacțiuni farmacocinetice și farmacodinamice. Interacțiunea medicamentelor cu alcoolul are câteva niveluri și provoacă reacții adverse grave. Administrarea antidepresantelor, antibioticelor, analgezicelor și antipireticelor, în asociere cu alcoolul, necesită o deosebită strictețe. Astfel, paracetamolul în combinație cu alcoolul este foarte toxic pentru ficat [1, 13, 16, 19]. Alcoolul, modificând farmacocinetica sau activitatea medicamentelor, este factorul care contribuie la apariția reacțiilor adverse ale acestora. În farmacoterapia cu medicamentele enumerate este necesară informarea pacientului despre inadmisibilitatea administrării băuturilor și formelor medicamentoase ce conțin alcool pe parcursul perioadei de tratament și în următoarele trei zile după terminarea lui. Așadar, medicamentele și alcoolul sunt incompatibile!

La efectuarea tratamentului medicamentos medicul trebuie să țină cont de posibilitatea utilizării de către pacient și a fitopreparatelor. Interacțiunea medicamentelor cu fitopreparatele poate fi de ordin farmacocinetic și farmacodinamic și evolua la diverse niveluri. De menționat, că majoritatea fitopreparatelor, îndeosebi „comprimătele pentru slăbire”, conțin plante medicinale purgative (sena, sabur, crușin, verigar), de aceea la administrarea lor, din cauza

intensificării peristaltismului intestinal este posibilă micșorarea absorbției multor substanțe medicamentoase și, în consecință, diminuarea eficacității farmacoterapiei.

Interacțiuni potențial periculoase pot provoca și produsele ce se află la hotarul dintre medicamente și alimente, și anume suplimentele alimentare de origine vegetală, animalieră, minerală sau combinate, destinate persoanelor sănătoase care necesită un aport exogen mai ridicat, datorită unor cerințe nutriționale specifice și menite ameliorării stării fizice și intelectuale prin creșterea rezistenței, concentrației, capacității și randamentului muncii, și, desigur, a calității vieții. Sporirea interesului față de suplimentele alimentare și consumul tot mai abuziv și necontrolat impun o atitudine tot mai riguroasă din partea autorităților de reglementare și control a elaborării, producerii, autorizării și promovării acestei categorii de produse, eficacitatea cărora deseori rămâne discutabilă, pe când pericolul asociat cu administrarea necontrolată și abuzivă a suplimentelor este cât se poate de real. Suplimentele alimentare naturale conțin în compoziție diverse substanțe chimice care pot declanșa un șir de reacții adverse grave, precum și interacțiuni medicamentoase potențial periculoase [1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 13].

Așadar, interacțiuni dintre suplimentele alimentare și medicamente există și pot avea consecințe clinice grave. Pentru evitarea pericolelor ascunse la administrarea suplimentelor alimentare, de rând cu multe alte măsuri esențiale, medicul se va informa dacă pacientul utilizează suplimente alimentare, înainte de prescrierea unui tratament medicamentos. Totodată, se va ține cont de posibilitatea apariției reacțiilor adverse, în special în cazul administrării concomitente a mai mult de 4-5 suplimente alimentare. Utilizarea necontrolată a acestor doze inadecvate, cure nelimitate etc., crește considerabil riscul apariției reacțiilor adverse și a interacțiunilor supliment - medicament potențial periculoase. Numai respectarea tuturor rigorilor față de această categorie de produse poate garanta rezultatul scontat [1, 2, 6, 8, 13].

Interacțiunea substanțelor medicamentoase cu componentele fumului de tutun

Există numeroase interacțiuni medicamentoase cu fumul de țigară. Fumatul este foarte răspândit în Moldova și constituie pentru populația masculină 63%, iar cea feminină 9%. Fumul de țigară, prin compoziția sa chimică, poate afecta modul de dispunere a unui medicament sau poate modifica răspunsul și condițiile medicale ale pacienților. Interacțiunile fum de țigară-medicament sunt de ordin farmacocinetic, farmacodinamic și farmacocinetic/farmacodinamic.

Este necesar să se țină cont de acestea la realizarea farmacoterapiei în cazul pacienților fumători:

- ❖ hidrocarburile aromatice policiclice ale fumului de tutun sunt inductori ai izoenzimelor citocromului P450 1A1 (în plămâni) și 1A2 (în ficat), intensifică metabolismul substraturilor acestei izoenzime - teofilinei, cafeinei, propranololului, estradiolului, unor preparate psihotrope cu reducerea concentrației lor în sânge și, respectiv, diminuarea acțiunii lor;

- ❖ nicotina micșorează acțiunea hipotensivă și antianginoasă a β -adrenoblocanților în rezultatul stimulării N-colinoreceptorilor stratului medular al suprarenalelor și eliminării adrenalinei;

- ❖ benzopirina este un inductor enzimatic.

Altfel de interacțiuni cu alte medicamente pot reduce eficacitatea acestora și aduce rezultatul terapiei în zona impredictibilului. Prin urmare, fumătorii care urmează un tratament medicamentos pot necesita doze mai mari decât nefumătorii. Și invers, la încetarea fumatului, fumătorii pot necesita o reducere a dozei unui medicament care interacționează cu fumatul. În acest sens, este necesară ajustarea dozelor la fumători și la cei care renunță la fumat [8, 13, 14, 19, 23, 24].

La ce pacienți apar mai frecvent reacții ale interacțiunilor medicamentoase?

Riscul apariției interacțiunilor medicamentoase periculoase depinde de mai mulți factori:

- vârsta pacientului – la bătrâni și nou-născuți – se datorează particularităților farmacocinetice ale medicamentelor la aceste grupe de vârstă (imperfecțiunea proceselor de absorbție, metabolizare, distribuție și eliminare a substanțelor medicamentoase la nou-născuți și modificările de vârstă ale funcțiilor TGI, ficatului, rinichilor la senili). La cei vârstnici, de regulă, sunt mai multe boli intercurrente și, respectiv, lor li se prescrie un număr mai mare de medicamente (polipragmazia);

- afecțiuni recurente (concomitente) – un șir de afecțiuni (insuficiența cardiacă cronică, afecțiuni ale ficatului, rinichilor, TGI) și alte boli cronice (epilepsia, diabetul zaharat, tuberculoza etc.);

- polipragmazia neargumentată (administrarea concomitentă a mai multor preparate);

- utilizarea substanțelor medicamentoase cu marja terapeutică mică (diapazonul terapeutic mic);

- polimorfismul genetic al metabolismului medicamentelor [2, 4, 5, 6, 8, 12, 19, 26].

În mod frecvent, interacțiunile medicamentoase nedorite sunt caracteristice pentru următoarele grupe de medicamente: anticoagulante orale, glicozide cardiace, xantine (aminofilină/teofilină), citostatice, antidepresante, neuroleptice etc.

Complicațiile sunt cauzate de utilizarea medicamentelor care nu exercită acțiune benefică sau aceasta lipsește în totalitate (utilizate irațional și nu tratează). De ce medicamentul procurat în farmacie nu acționează? Cauzele, în urma cărora medicamentul „nu lucrează”, sunt multiple, cele mai frecvente și tipice fiind următoarele:

- ✓ administrarea medicamentului neconform cu indicațiile;

- ✓ nerespectarea schemelor de administrare a medicamentelor;

- ✓ utilizarea medicamentelor cu termen de valabilitate expirat;

- ✓ ignorarea posibilităților de interacțiune a alimentelor și băuturilor asupra medicamentului;

- ✓ toleranță la medicamentul administrat.

Cele mai importante sfaturi în astfel de situații sunt următoarele:

- ◆ nu contactați pe opinia persoanelor incompetente în domeniul medicamentului – cumpărați medicamentul numai conform prescripției medicului;

- ◆ procurați medicamentele doar în farmaciile mari și nu în farmaciile din spațiul virtual (online) etc.;

- ◆ excludeți omiterea administrării medicamentului;

- ◆ nu procurați și nu utilizați medicamente cu termenul de valabilitate expirat;

- ◆ consultați un medic în privința administrării medicamentului în dependență de modalitățile alimentației și produsele ingerate;

- ◆ modificați tratamentul stabilit, fie acesta chiar și permanent (de ex., în afecțiunile cardiovasculare necesită a fi modificat treptat) [10, 13, 14, 16, 19, 24, 25, 27, 29, 31, 32].

Prevenirea reacțiilor adverse la medicament trebuie să se bazeze pe respectarea următoarelor recomandări:

- ✓ un medicament niciodată nu va fi prescris în absența indicațiilor clare pentru utilizarea lui;

- ✓ utilizarea medicamentelor la gravide este recomandată numai în cazuri de urgență extremă;

- ✓ o analiză amănunțită a istoricului alergic este necesară pentru a preveni dezvoltarea reacțiilor alergice și idiosincrazice;

- ✓ medicii, înainte de a prescrie un anumit medicament, ar trebui să clarifice ce fel de medicamente a administrat pacientul, inclusiv medicamentele pentru automedicație, fitopreparatele și suplimentele nutritive. Este necesar să cunoaștem acest lucru, deoarece interacțiunea lor este posibilă, ceea ce duce la consecințe nedorite;

- ✓ medicii trebuie să țină cont de vârsta pacientului, prezența bolilor hepatice și renale, deoarece aceste condiții pot modifica metabolismul și excreția

medicamentelor din organism, ceea ce, la rândul său, duce la necesitatea de a selecta o doză individuală de medicament. De asemenea, trebuie luați în considerare factorii genetici care pot fi responsabili pentru variabilitatea metabolismului medicamentelor;

✓ este necesar, dacă este posibil, să se evite prescrierea concomitentă a mai multor medicamente și să se consulte clar pacienții, în special cei vârstnici, cu privire la modul de administrare a medicamentelor, și să-i orienteze către respectarea strictă a instrucțiunilor de utilizare a acestora;

✓ la prescrierea medicamentelor noi pacienții trebuie informați despre posibilele reacții adverse;

✓ pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilitatea apariției reacțiilor adverse grave. Aceste informații sunt disponibile în instrucțiunile de utilizare a medicamentelor. Din aceste considerente, actualmente medicii propun medicamente contemporane sub formă de combinații fixe, capabile timp de 24 de ore, de exemplu, să mențină nivelul normal al tensiunii arteriale, să regleze nivelul de colesterol, să reducă evoluția complicațiilor cardiovasculare. Din punct de vedere psihologic este mult mai ușor să administrez un comprimat decât două sau trei [4, 12, 16, 19, 29].

Acestea și multe altele vor permite medicului să sesizeze în mod corespunzător problema efectelor adverse ale medicamentelor și să asigure utilizarea unei/unui SM mai inofensiv/inofensiv.

Așadar, invazia medicamentoasă, această „junglă” de denumiri, care creează astăzi dificultăți serioase pentru medic, polipragmazia, cât și automedicația răspândită sunt principalele cauze ale intoxicației, alergizării și îmbolnăvirii treptate a populației, apariției diverselor boli genetice (ereditare) și congenitale și, desigur, a complicațiilor farmacoterapeutice, inclusiv a așa-numitei boli medicamentoase (iatrogene prin medicament).

Tratamentul și profilaxia tuturor acestor fenomene nedorite menționate mai sus se realizează prin cultura și responsabilitatea pacienților, respectarea tuturor cerințelor în conlucrarea cu medicamentul, precum și selectarea și utilizarea rațională a medicamentelor [9, 28, 31, 32].

Concluzii

În condițiile resurselor limitate ale sistemului de sănătate din țară, a unei industrii naționale farmaceutice slab dezvoltate și a unui import de medicamente vital importante, esențiale și de bază (VEN) mai mare de 95-96%, selectarea și utilizarea rațională a medicamentelor cu eficacitatea și inofensivitatea clinică bine argumentate este o problemă de importanță statală. Medicii sunt responsabili de tratamentul declanșat prin: prescrierea corectă a me-

dicamentului; evitarea polipragmaziei; cunoașterea și realizarea conceptului de Medicament-P; informarea permanentă despre noile realizări în prescrierea și utilizarea rațională a medicamentelor combinate; cunoașterea faptului existenței medicamentelor contrafăcute și a pericolului utilizării acestora.

Tratamentul medicamentos eficient și de calitate poate fi 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 protocoalelor și standardelor clinice cu implicarea 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 contrafăcute și revocarea tuturor încercărilor ostile de diminuare a responsabilității medicilor.

Conflict de interese: nu este.

Bibliografie

1. Barone Gary W., Gurley Bill J. et al. Herbal Supplements: a potential for drug interactions in transplant recipients. In: Clinical transplantology. 2001, vol. 71, issue 2, pp. 239-241.
2. Brunton L., Lazo J., Parket K. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Goodman & Gilman's, 11th Edition, International McGraw-Hill. New York, 2006, 2021 p.
3. Lucas C., Martin J. Smoking and drug interactions. Aust Presct, 2013, pp. 36, 3, 102-104.
4. Cristea A.N.. Tratat de Farmacologie. București, 2005, 1332 p.
5. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. In: Lancet, 2000, nr. 355, pp. 1019-1020.
6. Fulga I. Farmacologie, ediția a II –a revizuită și adăugată, București: Editura Medicală, 2017, 828 p.
7. Gorban G., Florescu N. Suplimente alimentare. Ghid, ediția I-a, București, 2013.
8. Gail D. Anderson. Lingtak-Neander Chan, Pharmacokinetic Drug interactions with Tobacco Cannabinoids and Smoking Cessation Products. Clin Pharmacokinet. 2016, Disponibil pe: doi 10.1007/s40262-016-0400-9.
9. Gardiner P. et al. Factors associated with dietary supplement use among prescription medication users. In: Arch. Intern Med. 2006, nr. 166(18), pp. 1968-1974.
10. Ghicavii V. Medicamentul: beneficiu sau prejudiciu, Chișinău: Tipografia Centrală, 2009, 455 p.
11. Ghicavii V., Bacinschi N., Gușuică Gh., Farmacologie. Ed. a III-a (revizuită și competată). Chișinău, 2019, 1000 p.
12. Ghicavii V., Gușuică Gh. Compediu privind selectarea rațională a medicamentelor. Farmacologie. Chișinău, 1999, 28 p.
13. Ghicavii V., Pogonea I., Corețchi I., Podgurschi L. Farmacoterapia modernă a dereglărilor digestive. Chișinău, 2017, 355 p.

14. Ghicavii V., Stratu E. Selectarea rațională a medicamentului și a strategiei farmacoterapeutice – un imperative al timpului. În: *Arta Medica*. 2018, nr. 1 (66), pp. 9-12.
15. Ghicavii V., Țurcan L., Podgurschi L. Medicina personalizată – medicina viitorului. În: *Akademios. Revistă de știință, inovare, cultură și artă*. 2013, nr. 3 (30), pp. 67-71.
16. Ghicavii V. Medicamentele – baza farmacoterapiei raționale, coord. principal m.c.AȘM, prof.univ. Ghicavii V. Chișinău: Tipografia Centrală. 2013, 1399 p.
17. Ghicavii V. Utilizarea irațională a medicamentelor și consecințele ei. Rolul medicului în selectarea și utilizarea rațională a medicamentelor. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2020, nr. 2(84), pp. 21-28.
18. Jin H. Yoon, Scott D. Lane. Michael F. Weaver. Opioid Analgesics and Nicotine More Than Blowing Smoke. *Journal of Pain&Palliative Care Pharmacotherapy*. 2015, pp. 29, 281-289.
19. 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.
20. Ordin al Ministerului Sănătății nr. 144 din 28 februarie 2011 „Cu privire la aprobarea regulamentului și listei medicamentelor esențiale”, 2011.
21. Preet Ramadoss, Craig Marcus, Gary H. Perdew. Role of the aryl hydrocarbon receptor in drug metabolism. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2005, pp. 1, 9-31.
22. Stratu E., Corețchi I. Farmacologia clinică națională (evenimente, realizări și imagini). Chișinău: Tip. Print-Caro. 2019, 337 p.
23. Stroiescu V. Bazele farmacologice ale practicii medicale, ed. a VI-a, București: Editura Medicală. 2000, 945 p.
24. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г. Клиническая фармакология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2014, 976 с.
25. 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, сс. 222.
26. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. Под редакцией академика Кукеса В.Г РАМН. Москва: ГЭОТАР – Медиа. 2004, 994 с.
27. Петров В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике мастер-класс. Москва: ГЭОТАР – Медиа. 2015, 880 с.
28. Nomenclatorul de Stat al medicamentelor, reactualizat la data de 15.02.2022, www.amdm.gov.md.
29. Directiva-FMD2011/62 UE, <https://op.europa.eu>.
30. Lista OTC, www.amdm.gov.md.
31. Produse medicale substandard și falsificate. OMS, <https://www.who.int>.
32. Noi elemente de siguranță pentru medicamentele vândute în UE-Întrebări și răspunsuri, Bruxells, 2019. https://ec.europa.eu/info/index_ro.

Victor Ghicavii, acad., prof.univ.
 IP USMF *Nicolae Testemițanu*,
 tel.: +37379406323,
 e-mail: pharmclin@yahoo.com.

Aplicat pentru publicație: 14.03.2022
 Acceptat spre publicare: 14.04.2022

NICOLAE BACINSCHI:
MODESTIE, SÂRGUINȚĂ
ȘI CUMSECĂDENIE MOȘTENITĂ



Realizând o mică incursiune în activitatea domnului Nicolae BACINSCHI, descoperim o personalitate marcantă - veritabil om de știință și renumit medic farmacolog, care contribuie substanțial la creșterea prestigiului medicinei autohtone.

Profesorul Nicolae Bacinschi este o personalitate distinctă și extraordinară, destinul căreia este strâns legat de Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, care pe parcursul a 42 de ani de activitate, a contribuit la consolidarea și dezvoltarea instituției și a sistemului național de sănătate, dedicându-se cu pasiune cercetării, învățământului și practicii medicale.

Nicolae Bacinschi, înzestrat cu calități intelectuale dozebite și virtute morală, este specialistul care-și face întotdeauna datoria cu demnitate și dăruire, activitatea căruia necesită a fi cunoscută și recunoscută, pentru a consolida și mai mult sentimentul de mândrie pentru medicina națională.

Nicolae Bacinschi s-a născut la 24 mai 1957 în comuna Coșcodeni, Sîngerei, într-o familie de oameni simpli, tata – șofer la spitalul de circumscripție din sat, mama – învățătoare la clasele primare. Părinții i-au oferit o educație de cel mai înalt nivel, iar visul major a fost de a le oferi copiilor studii superioare (în cele din urmă, cei 3 frați au devenit medici). Copiii au moștenit calitățile umane ale părinților și au făcut totul pentru ca visul lor să devină realitate. Nicolae Bacinschi își aduce aminte cu satisfacție de școala din sat, de profesorii de o cultură inedită care, în mare parte, au contribuit la formarea sa ca personalitate.

Familia a constituit un izvor al tuturor realizărilor obținute pe parcursul vieții. A transmis calitățile personale și educația dată de părinți și celor trei

copii ai săi. Copiii au devenit și ei medici și farmacist, continuând dinastia părinților. Un alt moment de împlinire a familiei i-au adus cei patru nepoți, care i-au făcut împlinit sensul vieții. În acest sens, Domnia sa se consideră un om împlinit și fericit.

În anul 1980 obține diploma de medic, absolvind Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, iar ulterior parcurge și celelalte etape de formare a unui savant-farmacolog clinician: specializarea primară în domeniul medicinei hiperbare (1981), asistent universitar, Catedra de farmacologie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (1980-1988), doctor în științe medicale (1986), lector superior, șef de studii la Catedra de farmacologie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (1988-1993), conferențiar universitar, șef de studii la Catedra de farmacologie și farmacologie clinică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (1993-2014), prodecan al Facultății de Rezidențiat și Secundariat Clinic (1999-2021), doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar la Catedra de farmacologie și farmacologie clinică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (2014-2022), din 2019 șef al Catedrei de farmacologie și farmacologie clinică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

În această perioadă, Nicolae Bacinschi a publicat peste 335 de lucrări științifice și metodicodidactice, inclusiv: 2 monografii, 6 brevete de invenție, 2 certificate de înregistrare a preparatelor autohtone, 147 de articole științifice, 8 manuale pentru studenți, rezidenți și medici, 10 compendii pentru studenți, rezidenți și medici, 28 de indicații metodice și materiale didactice. A participat la numeroase expoziții și saloane internaționale, a obținut 28 de medalii de aur și argint, fiind Laureat al inovației anului în cadrul AGPI 2006, 2008.

În calitate de conducător și cercetător în cadrul proiectelor din Programul Național a participat cu comunicări la diferite foruri științifice naționale și internaționale; în activități de expertiză, consultanță.

Alte activități:

- ◆ Vicepreședinte al Societății Farmacologilor din Republica Moldova;
- ◆ Secretar al Societății Farmacologilor din Republica Moldova;
- ◆ Expert al Comisiei Medicamentului, Agenția Națională a Medicamentului;
- ◆ Președinte al Comisiei de Atestare a cadrelor didactice ce practică activitate în domeniul disciplinelor medico-biologice;
- ◆ Vicepreședinte al Comisiei de Atestare a cadrelor didactice ce practică activitate în domeniul disciplinelor medico-biologice;
- ◆ Membru al Comisiilor specializate de profil și Seminarelor Științifice de profil (medico-biologic, farmacie, psihiatrie, ATI și urologie);
- ◆ Membru al Comisiei de specialitate Farmacologia Clinică a MSRM;
- ◆ Președinte al Comisiei de specialitate Farmacologia Clinică a MSRM;
- ◆ Membru al Comitetului Farmacoterapeutic Național;
- ◆ Membru al Colegiului de redacție al revistei de educație medicală și farmaceutică continuă Farmacist.ro România. EBSCO Academic Search & One Belt, One Road Reference Source;
- ◆ Membru al Colegiului de redacție al revistei de educație medicală continuă dedicată ginecologilor, obstetricienilor, moașelor și asistenților medicali Ginecologie.ro. România. Ginecologie.ro EBSCO Academic Search Ultimate & One Belt, One Road Reference Source;

- ◆ Expert al Standardelor de Tratament și Protocoalelor Clinice Naționale.

Domnia sa dă dovadă de principialitate, exigență și responsabilitate înaltă, apreciază colegii și acordă o mare atenție studenților și rezidenților prin:

- perfectarea și consolidarea unei curricule bazată pe competențele necesare studenților;
- standardizarea evaluării studenților în funcție de obiectivele educaționale;

- continuarea și consolidarea introducerii a metodelor educaționale moderne și promovarea unor metode didactice care cresc implicarea activă a studenților în pregătirea profesională.

Profesorul este preocupat de asigurarea unui grad de satisfacție ridicat al studenților și cadrelor didactice astfel încât să fie realizat un bun echilibru între așteptările acestora.

Profesorul Nicolae Bacinschi este un om de o aleasă cumsecădenie, modest, sensibil, receptiv, apreciat înalt de colectivul catedrei în fruntea căreia se află și de întreaga comunitate medicală.

*La mulți ani prosperi,
Domnule Nicolae BACINSCHI!*

*Cu profund și deosebit respect, colectivul
Catedrei de farmacologie și farmacologie
clinică, Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din
Republica Moldova*

COLEGIUL DE REDACȚIE se alătură felicitărilor adresate Profesorului Nicolae Bacinschi și îi urează sănătate și prosperare continuă.

FACEȚI O PRIMĂ IMPRESIE GROZAVĂ:
6 SFATURI PENTRU A SCRIE UN REZUMAT BUN

Dr. Sarah CONTE,

Partener principal de comunicare în cercetare

1. Scrieți mai întâi lucrarea.

Unii autori vă vor spune că ar trebui să scrieți rezumatul imediat după ce ați finalizat cercetarea. Cu toate acestea, este probabil ca proiectul dvs. să fi fost extins pe luni sau chiar ani; astfel, imaginea completă a ceea ce ați realizat poate să nu fie proaspătă în mintea voastră. Scrierea articolului rezolvă mai întâi această problemă, împropătându-vă memoria în mod eficient, pe măsură ce vă condensați toate aspectele muncii într-un singur document. Manuscrisul poate fi apoi folosit ca ghid pentru redactarea rezumatului, care servește ca un sumar concis al cercetării dumneavoastră. Dacă vă este greu să vă dați seama de unde să începeți, luați în considerare să parcurgeți lucrarea și să evidențiați cele mai importante propoziții din fiecare secțiune (introducere, metode, rezultate și discuții/concluzii). Apoi, utilizați aceste propoziții ca o schiță pentru a scrie rezumatul. În acest moment, este, de asemenea, important să verificați ghidul de stil pentru scrierea rezumatului din revistele dvs. țintă. De exemplu, unele reviste necesită un rezumat structurat cu secțiuni discrete, iar majoritatea revistelor impun o limită strictă a numărului de cuvinte.

2. Furnizați informații introductive de fond care să conducă la o declarație a scopului cercetării realizate.

Prima secțiune a rezumatului dvs. este o proprietate imobiliară foarte valoroasă. Aceste 1-3 propoziții trebuie să informeze cititorul despre motivul pentru care ați întreprins această cercetare. De exemplu, „Importanța epistasisului – interacțiuni non-aditive între alele – în modelarea aptitudinii populației a fost mult timp un subiect controversat, îngreunat parțial de lipsa dovezilor empirice”¹ este un model excelent de propoziție introductivă în care este prezentat subiectul principal (rolul epistasisului în modelarea fitnessului populației) și descrie problema (lipsa dovezilor empirice în acest domeniu). Astfel, atrage imediat atenția cititorului. Următoarea propoziție ar putea continua pentru a descrie ce informații lipsesc în domeniu sau ce au făcut cercetătorii anteriori pentru a încerca să rezolve problema. Astfel de afirmații pot duce în mod firesc la o declarație despre modul în care cercetarea dvs. abordează problema în mod unic. Folosirea unor fraze introductive precum „Aici, am urmărit să...” sau „Aici, demonstrăm că...” atrag atenția cititorului asupra scopului lucrării dumneavoastră.

¹Genetic incompatibilities are widespread within species.

3. Descrieți pe scurt metodologia folosită.

Secțiunea de metode a rezumatului este șansa voastră de a rezuma designul de bază al studiului realizat. Detaliile excesive nu sunt necesare; cu toate acestea, ar trebui să precizați pe scurt tehnicile cheie utilizate. Rezumatele din domeniul biologic sau clinic trebuie să menționeze organismul, linia celulară sau populația studiată. Pentru lucrările de ecologie, locația studiului este adesea o informație importantă. Lucrările care descriu studiile clinice trebuie să menționeze dimensiunea eșantionului, grupurile de pacienți, dozele și durata studiului. Următorul exemplu oferă toate aceste informații în mod clar și concis într-o singură propoziție: „O sută de pacienți de sex masculin internați, consimțiți consecutivi, într-o stare de sevraj moderat ca severitate și necomplicat, la screening, au fost randomizați pentru a primi fie lorazepam (8 mg/zi), fie clordiazepoxid (80 mg/zi) cu reducerea dozei la zero într-un program de doză fixă pe parcursul a 8 zile de tratament.”²

4. Descrieți clar cele mai importante constatări ale studiului dumneavoastră

Așa cum rezumatul poate fi cea mai importantă parte a lucrării dvs., subsecțiunea cu rezultate este probabil cea mai importantă parte a rezumatului dvs. Acest lucru se datorează faptului că principalul motiv pentru care oamenii citesc rezumatul este acela de a afla despre descoperirile dvs. Prin urmare, subsecțiunea cu rezultate ar trebui să fie cea mai lungă parte a rezumatului dvs. și ar trebui să încercați să maximizați cantitatea de detalii pe care o includeți aici. De exemplu, afirmații precum „s-au observat diferențe semnificative în greutatea corporală între animalele din grupurile A și B” nu sunt foarte informative. În schimb, luați în considerare să faceți afirmații mai specifice, cum ar fi „pierderea medie în greutate corporală a animalelor din grupa A a fost mai mare decât cea a animalelor din grupa B ($20,4 \pm 0,3$ g vs. $8,4 \pm 0,6$ g; $p < 0,01$)”. Rețineți că valoarea p transmite efectiv că diferența a fost semnificativă; astfel, cuvântul „semnificativ” nu mai este necesar.

5. Exprimați concluzia în mod concis și evitați exagerările

Ultimele 1-2 propoziții ale rezumatului ar trebui să fie dedicate mesajului general al studiului realizat de dumneavoastră, și anume concluziile dumneavoastră. O modalitate bună de a începe această secțiune este cu expresii precum „Studiul nostru a

arătat că..." sau „În general, concluzionăm că...". Apoi, spuneți concluzia principală cât mai concis posibil. Dacă aveți și alte constatări secundare interesante, acestea pot fi menționate și ele. În cele din urmă, luați în considerare includerea unei propoziții care precizează implicațiile teoretice sau practice ale muncii dvs. și/sau descrie modul în care munca dvs. a avansat domeniul. Acest lucru îi va ajuta pe cititori să înțeleagă mai clar importanța descoperirilor făcute de dvs. După cum am menționat mai devreme, mulți cititori care nu pot accesa textul integral al manuscrisului dvs. vor citi doar rezumatul și, fără acces la datele dvs., vor trebui să vă ia concluziile la valoarea nominală. Din acest motiv, este foarte important să nu exagerați concluziile în rezumatul dvs. pentru a nu induce cititorul în eroare.

6. Lucruri de evitat într-un rezumat

Rezumatul este menit să fie un sumar al cercetării dumneavoastră; și, de obicei există o limită strictă a numărului de cuvinte. Combinarea tuturor celor mai importante aspecte ale muncii dvs. într-un paragraf de 250 de cuvinte sau mai puțin poate fi o sarcină provocatoare. Cu toate acestea, știind ce trebuie să evitați atunci când scrieți rezumatul, vă puteți ușura puțin munca.

De exemplu, rezumatul nu trebuie să conțină:

- ✓ Informații de bază lungi (cititorii vă citesc rezumatul pentru a afla despre munca dvs. curentă, nu despre munca anterioară a altor cercetători).

- ✓ Citate.

- ✓ Detalii despre procedurile de laborator de rutină.

- ✓ Detalii despre metodele statistice sau software-ul utilizat (cu excepția cazului în care acesta este punctul central al studiului dvs.).



- ✓ Abrevieri sau acronime nedefinite (majoritatea revistelor vor oferi o listă de abrevieri/acronime comune care nu trebuie definite; unele reviste nu permit utilizarea abrevierilor/acronimelor în rezumat).

- ✓ Rezultate sau interpretări care nu sunt discutate în text.

Odată ce ați completat rezumatul, este important să verificați dacă toate informațiile pe care le-ați inclus aici corespund informațiilor din corpul principal al lucrării dumneavoastră. După ce ați lucrat atât de mult timp, poate fi uneori dificil să evaluați obiectiv dacă rezumatul este clar și pentru cititorul neavizat, mai ales pentru că probabil că veți fi foarte familiarizat cu convențiile din disciplina ta.

Luați în considerare să oferiți rezumatul unui coleg care lucrează într-un domeniu diferit de al dvs. și rugați-i să-l citească. Întrebați-l apoi dacă studiul este clar bazat exclusiv pe rezumat. Acest lucru vă poate ajuta să determinați care zone ale rezumatului necesită revizuire, fie pentru a vă clarifica un anumit aspect, fie pentru a evidenția mai bine constatările principale.

Alte lucruri de luat în considerare

Identificați termenii -cheie

Frazele cheie sunt importante pentru a permite găsirea rezumatului dvs., precum și a lucrării complete. Încorporați cuvintele-cheie în articolul dvs., astfel încât motoarele de căutare să le poată găsi ușor.

Luați în considerare tipul de rezumat

Tipul de rezumat depinde în întregime de publicația în care urmează să apară. Asigurați-vă că ați învățat instrucțiunile specifice înainte de a scrie un rezumat. Mai jos sunt descrieri ale două tipuri diferite de rezumate: descriptive și informative.

Rezumat descriptiv

Un abstract descriptiv acționează mai mult ca un contur. Rezumatele descriptive sunt, de obicei, scurte rezumate ale punctului principal și ale constatrilor. De obicei, este un paragraf de aproximativ 100 de cuvinte.

Rezumat informativ

Rezumatele informative intră în mai multe detalii decât un rezumat descriptiv.

Un rezumat informativ bun acționează ca un rezumat detaliat al descoperirii principale. Merge dincolo de un rezumat descriptiv pentru a spune mai mult din întreaga poveste.

Sursa: <https://www.aje.com/arc/make-great-first-impression-6-tips-writing-strong-abstract/>

TEHNOREDACTAREA MANUSCRISULUI

Manuscrisul pentru publicație va fi prezentat inițial în varianta electronică redactorului-șef al revistei **Natalia Zarbailov** la adresa de e-mail: redactor.spemm@gmail.com. Denumirea fișierului va indica numele autorului și data prezentării. Se acceptă spre publicare manuscrise **în limbile română, rusă, engleză**.

Manuscrisul trebuie însoțit de Declarația de confidențialitate (vezi compartimentul Acord de licențiere) și 2 fișiere care ar confirma proprietatea intelectuală asupra studiului, și anume, baza de date cu rezultatele cercetării, protocolul analizei statistice (după caz), cu diagramele incluse.

Textul articolelor originale (experimentale sau clinice), cu un volum de până la 12 pagini, va include: CZU, introducere, scopul cercetării, materiale și metode, rezultate obținute, discuții, concluzii și bibliografie.

Articolele medico-sociale, articolele de sinteză, și materialele cu tematică farmaceutică nu vor depăși 18 pagini și vor conține cel mult 50 de referințe.

Se acceptă următoarele **formate de text** pentru manuscrisul principal: **Microsoft Word** (97, 2003, 2007, 2010) și formatele „.rtf”, „.doc”, „.docx”. Textul va fi imprimat în **stilul Times New Roman, mărimea 14, la 1,5 intervale**, cu câmpul de **2,5 cm pe toate laturile**.

Structura unui manuscris pentru publicare trebuie să respecte următoarea consecutivitate:

- CZU/UDC
- Titlul
- Numele și prenumele complete ale autorului (autorilor)
- Afilierile autorului (autorilor)

Rezumatul articolului este compus din: introducere, materiale și metode, rezultate, concluzii, cuvinte-cheie, limitat la maximum 250 de cuvinte.

Rezumatul articolului va fi prezentat în **versiunile traduse în engleză** (Title, Summary, Keywords) și **rusă** (Название, Резюме, Ключевые слова).

Textul articolului va conține: Introducere, Scopul cercetării, Materiale și metode, Rezultate, Discuții, Concluzii, Lista abrevierilor utilizate (dacă este cazul), Mulțumiri și finanțare (dacă este cazul), Declarație de conflict de interese, Bibliografie*.

Bibliografia va corespunde cerințelor internaționale *Committee of Medical Journal Editors* față de publicațiile medico-biologice. În text, citările se fac prin indicarea între bare drepte [] a poziției din lista bibliografică. Referințele bibliografice vor fi prezentate la sfârșitul lucrării în ordinea alfabetică a numelui autorilor, fiind numerotate, sau aranjate conform citării în manuscris. Titlurile fără autor se înscriu în ordinea anului de apariție. Bibliografia utilizată va fi prezentată în conformitate cu standardul național “SM ISO 690:2012 Informare și documentare. Reguli pentru prezentarea referințelor bibliografice și citarea resurselor de informare”, aprobat de către Institutul de Standardizare din Moldova [8; 9]. Acest standard oferă posibilitatea alegerii modului de citare a referințelor bibliografice. Autorul trebuie să selecteze una

din cele 3 modalități de citare și să o utilizeze în tot textul tezei (vezi și [6]). Și în cazul descrierii surselor bibliografice se va utiliza același stil pe tot parcursul tezei (de exemplu, fie prenumele complet al autorului – MUNTEANU, Ion, fie prima literă din prenume – MUNTEANU, I.). Reguli și exemple de prezentare a referințelor bibliografice și a citării resurselor de informare sunt date în anexa 9 a GHIDULUI DE REDACTARE A TEZEI DE DOCTOR / DOCTOR HABILITAT (<https://anacec.md/files/ghid-redactare-teza-final.pdf>).

La finele manuscrisului se vor indica datele de contact ale **autorului responsabil/corespondent:**

Numele, prenumele; Poziția, instituția; tel.: _____
e-mail: _____

Tabelele, ilustrațiile, figurile, anexele, descrierea datelor suplimentare se vor prezenta pe pagini separate.

Materialele ilustrative (fotografii, desene, figuri, scheme, diagrame), într-un număr minim, vor conține numărul în ordinea în care sunt citate și nu vor fi prezentate în text. *Legenda figurilor și tabelelor va fi dată pe baza lor.*

Fiecare tabel va fi creat cu dublu-spațiere și amplasat pe o pagină separată, după textul manuscrisului. Enumerarea tabelelor va fi consecutivă, cu cifre arabe, în ordinea primei lor citări în text, scris cu caractere grase (bold), alinierea – pe stânga, deasupra tabelului. Fiecare tabel va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) sub numărul tabelului. În interiorul tabelului nu se vor utiliza caractere bold. Pentru figuri, scheme, fotografii se vor respecta reguli similare, dar inscripția va apărea sub figură, schemă.

Formulele matematice sau chimice vor fi scrise citeț și corect (să se diferențieze clar nivelul pentru indici, exponenți, literele majuscule sau minuscule și simbolurile grecești).

Dosarul final al publicației va include copia manuscrisului (variantele electronice). Manuscrisul va fi însoțit de Acord de licențiere (<https://revistaspemm.md/pentru-autori/acordul-de-licentiere/>) la depunere. Colegiul de redacție va obține două referințe din partea experților din domeniul vizat de articol. La primirea a două avize pozitive, colegiul de redacție va lua decizia despre publicarea articolului și va solicita de la autor/autori Declarația de conflict de interese și contribuțiile autorilor (<https://revistaspemm.md/pentru-autori/formularul-declaratiei-autorilor/>).

Pe parcursul procesării articolului toate întrebările pot fi adresate redactorului-șef al revistei **Natalia Zarbailov**, prin telefon (+37369481481) sau la adresa de e-mail: redactor.spemm@gmail.com.

Contribuția autorilor autohtoni pentru publicarea articolului se transferă la contul fondatorului Revistei, efectuând transfer bancar conform rechizitelor de mai jos. Contul spre plată va fi oferit autorului responsabil după acceptarea articolului spre publicare.

Asociația Obștească „Economie, Management și Psihologie în Medicină”

Cod fiscal: 1017620001093

IBAN: MD49VI225100000104725MDL

BC “Victoriabank” S.A. fil. Nr.3, Chișinău

SĂ COMPLETĂM ÎMPREUNĂ
DECLARAȚIA DE CONFIDENȚIALITATE

DECLARAȚIA DE CONFIDENȚIALITATE

Către: *Natalia Zarbailov, redactor-șef
MD, Mr. în MSP, dr. în științe medicale, Conferențiar*

De la: Autorul sau autorul responsabil/corespondent: _____

Titlul articolului: _____

Prin trimiterea unui articol la Revista *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, certific că sunt autor unic sau autor autorizat de coautori să intru în aceste aranjamente.

Garantez, în numele meu și al coautorilor mei, că:

- Articolul este original, nu a fost publicat oficial în niciun alt jurnal evaluat de către colegi, nu este luat în considerare de niciun alt jurnal și nu încalcă drepturile de autor existente sau alte drepturi ale terților;
- Sunt singurul autor al articolului și am autoritatea deplină de a încheia acest acord, iar acordarea drepturilor către Revista SPEMM nu încalcă nicio altă obligație;
- Articolul nu conține nimic ilegal, calomnios sau care, dacă este publicat, ar constitui o încălcare a contractului sau a încrederii sau a angajamentului dat secretului;
- Am luat grija cuvenită pentru a asigura integritatea articolului. Conform cunoștințelor mele științifice și acceptate în prezent, toate afirmațiile conținute în ea care pretind a fi fapte sunt adevărate și orice formulă sau instrucțiune conținută în articol nu va provoca, dacă este urmată cu exactitate, vătămări, boli sau pagube utilizatorului.

Eu și toți coautorii suntem de acord că articolul, dacă este acceptat editorial pentru publicare, va fi licențiat sub licența Creative Commons Attribution 4.0.

Dacă legea impune publicarea articolului într-un alt domeniu, voi notifica colegiului de redacție al revistei "Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină" în momentul depunerii și, într-un astfel de caz, articolul va fi publicat în conformitate cu alte reguli.

Acord revistei "Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină" dreptul de primă publicare a lucrării. Drepturile de autor asupra articolului publicat de Revista SPEMM sunt păstrate de către autor și coautori fără restricții.

Conform acestor reguli, editorul are permisiunea de a edita, tipări și distribui articolul; autorul și coautorii păstrează drepturile de autor, recunoscând că celelalte drepturi, cum ar fi publicitatea, confidențialitatea sau drepturile morale, pot limita modul în care materialul publicat poate fi utilizat.

Semnătura autorului sau a autorului corespunzător _____ Data _____

Acordul de licență va fi trimis împreună cu articolul la următoarea adresă de e-mail: redactor.spemm@gmail.com.