

COMUNICĂRI ORALE

Cercetări privind influența metforminului asupra aparatului genital la animale negestante cu diabet experimental

C. Galeș¹, C.L. Zamfir¹, B. Stoica², M. Nechifor³

¹Catedra de Histologie, UMF „Gr. T. Popa”, Iași

²Catedra de Biochimie, UMF „Gr. T. Popa”, Iași

³Catedra de Farmacologie, UMF „Gr. T. Popa”, Iași

A fost testat efectul metforminului asupra ovarelor și uterului femelelor de șobolan adulte, negestante, la care s-a indus diabet experimental cu streptozotocină (STZ). S-a lucrat pe un număr de 3 loturi de femele de șobolan Wistar adulte negestante, cu greutatea de 170-250 g, crescute în condiții obișnuite de laborator. Lotul I a fost martor și nu a primit nici o substanță. Lotului al II-lea i s-a produs diabet zaharat prin administrarea de STZ, 60 mg/kg i.p. în doză unică. Lotului al III-lea i s-a produs diabet experimental în același mod ca la lotul al II-lea, însă după producerea diabetului a fost administrat zilnic metformin, 100 mg/kg/zi per os, timp de 8 săptămâni. Inițial (înainte de administrarea STZ) și după 8 săptămâni s-au determinat valorile glicemiei, capacității antioxidante totale (TAS), colesterolului total și trigliceridelor. La sfârșitul experimentului animalele au fost anesteziate și sacrificate și s-a făcut examenul uterului și ovarelor în microscopie optică, precum și evaluarea morfometrică utilizându-se sistemul Zeiss observer Z1 Tissue Gnostics 9 Tissue Faks. S-a realizat interpretarea statistică a datelor cu testul ANOVA. Datele obținute au arătat un efect moderat, dar semnificativ al metforminului de creștere a grosimii epitelului endometrial ($13,53 \pm 2,05 \mu\text{m}$ în grupul tratat cu STZ față de $16,24 \pm 0,21$ în grupul tratat cu STZ + Metformin, $p < 0,05$). Numărul de foliculi ovarieni primordiali la lotul cu diabet streptozotocinic este redus comparativ cu lotul martor, pe când numărul de foliculi atretici este semnificativ crescut ($8,50 \pm 2,08$ în grupul tratat cu STZ față de $5,25 \pm 1,26$ în grupul martor, $p < 0,05$). Metforminul a redus semnificativ efectele negative ale diabetului streptozotocinic asupra ovarelor și endometrului. Aceste rezultate sugerează un posibil beneficiu terapeutic al utilizării metforminului la femeile diabetice negravide (având o posibilă contribuție la creșterea fertilității acestora).

Cuvinte cheie: diabet zaharat, streptozotocină, metformin, tractus genital feminin

Researches regarding the influence of metformin on the reproductive system in nonpregnant animals with experimental diabetes

We tested the effect of metformin on the ovary and uterus in nonpregnant adult rats with experimental induced streptozotocin (STZ) diabetes. We worked on 3 groups of Wistar nonpregnant adult rats with a weight of 170-250 g bred under normal laboratory conditions. Group I was the control group and did not receive any substance. In group II diabetes was produced by the administration of STZ, 60 mg/kg i.p. in a single dose. In group III, the experimental diabetes was produced in the same manner as in group II, but after the diabetes induction with STZ, metformin was also administered daily, 100 mg/kg/day, orally for 8 weeks. Initially (before STZ administration) and after 8 weeks there were determined blood glucose level, total antioxidant capacity (TAS), total cholesterol and triglycerides. At the end of the experiment the animals were anesthetized and killed and we examined the uterus and ovaries in optical microscopy. For morphometry it was used Zeiss Observer Z1 system Tissue Gnostics 9 Tissue FAKS. Statistical interpretation of the data was performed by ANOVA test. The data obtained showed a moderate but significant effect of metformin in increasing the thickness of the endometrial epithelium ($13.53 \pm 2.05 \mu\text{m}$ in STZ-treated group compared to $16.24 \pm 0.21 \mu\text{m}$ in the group treated with STZ + Metformin, $p < 0,05$). The number of primordial follicles in streptozotocin diabetes group compared with the control group is reduced, while the number of atretic follicles is significantly increased (8.50 ± 2.08 in the group treated with STZ to 5.25 ± 1.26 in the control group, $p < 0.05$). Metformin significantly reduced the negative effects of streptozotocin diabetes on the ovary and endometrium. These results suggest a possible benefit of the use of metformin in non-pregnant diabetic women (with a possible contribution in increasing their fertility).

Key words: diabetes mellitus, streptozotocin, metformin, female genital tract

Noi direcții de utilizare terapeutică a bifosfonaților

Șef. Lucr. Dr. Lăcrămioara Ochiuz,
Prof. Dr. Iuliana Popovici
Facultatea de Farmacie, UMF „Gr. T. Popa”, Iași

Bifosfonații (Bf) reprezintă un grup important de agenți terapeutici sintetizați încă din anul 1880, însă abia în ultimele 3-4 decenii au fost intens studiați și administrați pentru diagnosticarea și tratarea unor afecțiuni osoase și metabolice a căror cauză constă în diferite anomalii ale homeostaziei calciului.

Primul raport științific privind potențialul terapeutic al Bf a fost publicat în anul 1968, de către cercetătorul Fleisch H., care, alături de colaboratorii săi de la Universitatea din Berna – Elveția, a cercetat mecanismul calcificării indus de collagen și a constatat prezența unui pirofosfat anorganic, un polifosfat natural, în plasma și urina animalelor de studiu. În paralel, aceiași cercetători au descoperit că pirofosfatul inhibă atât formarea, cât și precipitarea fosfatului de calciu și, în consecință, ar putea acționa în sensul prevenirii calcificării ectopice. Cercetările „in vivo” ulterioare au evidențiat faptul că pirofosfatul previne calcificarea ectopică doar la administrare parenterală, deoarece molecula pirofosfatului este metabolizată de pirofosfatază în cazul administrării orale ($T_{1/2}$ oral = 16 min.).

Cercetările au fost continuate în direcția descoperirii unor compuși cu proprietăți similare pirofosfaților, dar care să reziste la hidroliza enzimatică. Momentul de început al „erei bifosfonaților” l-a constituit înlocuirea atomului de oxigen cu atomul de carbon în cadrul legăturii $P-O-P \rightarrow P-C-P$, ceea ce a condus la apariția bifosfonaților (Fig. 1), analogi structurali ai pirofosfaților, rezistenți la acțiunea pirofosfatazelor, termostabili, cu afinitate pentru țesutul osos, dar și pentru ionii metalici cu care formează complecși solubili sau insolubili în funcție de valoarea pH-ului [1].

În prezent, Bf sunt principalii agenți terapeutici inhibitori ai resorbției osoase osteoclastice și reprezintă medicația de primă alegere în tratarea tuturor tipurilor de osteoporoză, boala Paget, iar recomandările recente includ administrarea acestora și pentru profilaxia metastazelor osoase (concomitent cu medicația chimioterapeutică), analgezia durerilor osoase și modularea activităților sistemului imunitar asupra măduvei osoase și a osului [2]. Conform datelor statistice prezentate în literatura de specialitate, toate tipurile de osteopatii cauzate de hiperactivitatea osteoclastelor sunt tratate cu bifosfonați, iar 90% dintre afecțiunile sistemului osos au ca tratament adjuvant sau curativ un reprezentant al acestui grup de substanțe medicamentoase [3].

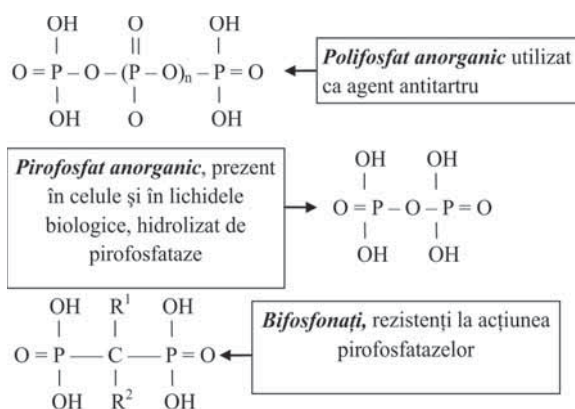


Figura 1. Bifosfonați – structură chimică generală [1]

În principal, Bf sunt administrați pe cale orală, intravenos, perfuzabil sau injectabil. Date recente din literatură prezintă administrarea Bf în scop experimental sau curativ, pe cale injectabilă intramuscular (în mielom multiplu) și intraarticular (în articulația genunchiului), intranasal și transdermal [4-7].

În funcție de calea de administrare, farmacocinetica principalilor Bf poate fi reprezentată conform Fig. 2.

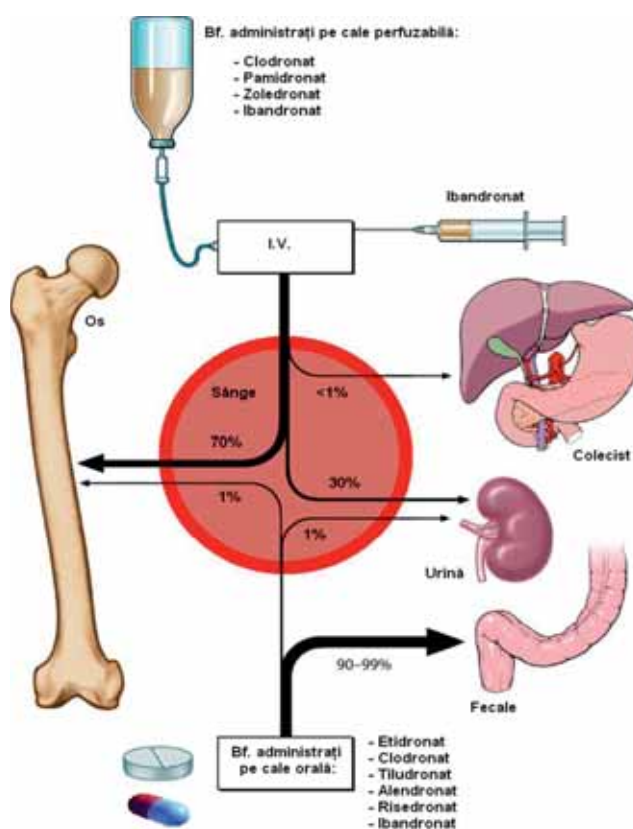


Figura 2. Influența căii de administrare asupra proprietăților farmacocinetice ale Bf [8]

Bf administrați intravenos sunt molecule cu potență înaltă, fiind reprezentați de clodronat (doza terapeutică = 300-600 mg), pamidronat (doza terapeutică = 30-90 mg), ibandronat (doza terapeutică = 1-6 mg) și zoledronat (doza terapeutică = 1-8 mg). Moleculele de pamidronat și zoledronat sunt disponibile doar în formulări cu administrare iv.

Mecanismul de acțiune antiresorbiv al Bf este complex și presupune implicații multiple, atât la nivel molecular prin mecanisme biochimice, cât și la nivel celular (osteoclaste, osteoblaste, osteocite) [9-11].

Celulele țintă ale bifosfonaților sunt osteoclastele și precursorii acestora, deoarece osteoclastele preiau molecula de bifosfonat, prin internalizare, de pe suprafața țesutului osos. Mecanismul de acțiune biochimic al bifosfonaților apare ca urmare a intervențiilor, în diferite momente, în cascada reacțiilor (calea acidului mevalonic) care conduc la sinteza sterolilor și a proteinelor prenitate. În plus, la nivel molecular bifosfonații determină și alte efecte cum ar fi inhibarea protein-tirozin-fosfatazelor, diferențierii celulare și celulelor de creștere, precum și inhibarea producției de acizi, a proton-ATP-azei, enzimelelor lipozomale și a prostaglandinelor [12]. Datele publicate în literatură subliniază faptul că, în cazul administrării în doze corespunzătoare, bifosfonații acționează la nivelul celulelor tumorale, prin mecanisme similare, inducând apoptoza celulei tumorale [13-15].

Potențialul terapeutic al Bf este în continuă creștere, fiind dezvoltat atât pe baza eficacității terapeutice a acestor substanțe, cât și pe noile descoperiri din domeniul formulării medicamentelor. Cele mai recente studii privind Bf evidențiază capacitatea acestora de a acționa ca vectori medicamentoși cu cedare la țintă a altor substanțe active (chimioterapice, antibiotice etc.).

Capacitatea Bf de a chelata ionii metalici a determinat o nouă direcție de utilizare a acestora ca agenți de acoperire și stabilizare a protezelor, ca agenți de acoperire în asociere cu alte biomateriale din domeniul nanotehnologiilor și chiar ca substanțe de contrast.

În concluzie, datele prezentate în această conferință sunt o sinteză a celor mai importante utilizări clinice ale Bf și, de asemenea, evidențiază noile aplicații terapeutice ale acestor substanțe în domeniul farmaceutic și biomedical.

BIBLIOGRAFIE

1. **Blomen L.** – History of bisphosphonates: discovery and history of the non-medical uses of bisphosphonates. In: Bijvoet O., Fleisch H., Canfield R., Russell R. (Hrsg) Bisphosphonate on bones, Amsterdam: Elsevier, 1995, 111-124.
2. **Orcel P, Beaudreuil J.** – Bisphosphonates in bone diseases other than osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2002; 69:19-27
3. **Zojer N, Keck AV, Pecherstorfer M.** – Comparative tolerability of drug therapies for hypercalcaemia of malignancy. *Drug Saf* 1999; 21:389-406
4. **Price P, Faus S, Williamsson M.** – Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 817-824
5. **Russell R, Rogers M, Frith J et al.** – The pharmacology and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (2): 53-65
6. **Aigner N, Steinbock G, Schneider W et al.** – Treatment of bone marrow edema of the talus with the prostacyclin analogue iloprost: an MRI-controlled investigation of a new method. *J Bone Joint Surg* 2001; 83: 855-858
7. **Arjonilla A, Calvo E, Alvarez L et al.** – Transient bone marrow edema of the knee. *Knee* 2005; 12: 267-269
8. **Russell R, Rogers M.** – Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25: 97-106

9. **Rogers M.** – New insights into the molecular mechanisms of action of Bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 2643-2658
10. **Ammann P, Rizzoli R.** – Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int* 2003; 14 (13): 13 – 18
11. **Epstein S.** – The roles of bone mineral density, bone turnover, and other properties in reducing fracture risk during antiresorptive therapy. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 379-388
12. **Coxon F, Helfrich M, Larjani B et al.** – Identification of a novel phosphonocarboxylate inhibitor of Rab geranylgeranyl transferase that specifically prevents Rab prenylation in osteoclasts and macrophages. *J Biol Chem* 2001; 276: 48213-48222
13. **Miller K, Erez R, Segal E, Shabat D, Satchi-Fainaro R.** – Targeting bone metastases with a bispecific anticancer and antiangiogenic polymer-alendronate-taxane conjugate. *Angew Chem Int Ed Engl* 2009; 48(16): 2949-54
14. **Perez A, Weilbaecher K.** – Aromatase inhibitors and bone loss. *Oncology* 2006; 20: 1029-1039
15. **Haynes D, Crotti T, Zreiqat H.** – Regulation of osteoclast activity in peri-implant tissue, a review. *Biomaterials* 2004; 25: 4877-4885

Sindromul diareic – de la teorie la recomandări practice

Prof. Dr. Victoria Aramă, Șef Lucr. Dr. Cristina Popescu, Asist. Univ. Dr. Mihaela Rădulescu, Dr. Anca Negru
Institutul Național de Boli Infecțioase
„Prof. Dr. Matei Balș”, UMF „Carol Davila”, București

Sindromul diareic este o entitate patologică cu care farmacistul se confruntă destul de des, întrucât, de cele mai multe ori, un pacient cu o astfel de afecțiune ajunge mai întâi la farmacie și abia apoi la medic. Cunoașterea etiopatogeniei sindromului diareic îl ajută pe farmacist să înțeleagă mai bine simptomele reclamate de pacient și să-i ofere astfel acestuia cele mai bune recomandări și soluții terapeutice până ce afecțiunea respectivă va ajunge să fie mult mai amănunțit investigată de către medicul său curant. Sindromul diareic este o reacție fiziologică de răspuns la agresiunea unui agent patogen, pe care organismul încearcă să-l elimine cât mai repede din tubul digestiv prin creșterea secreției de apă și a motilității intestinale, fapt obiectivat clinic prin scaune apoase și frecvente. Farmacistul și medicul vor trebui să sprijine acest mecanism inteligent de apărare inițiat de organism și să nu împiedice desfășurarea acestuia. Acesta este motivul pentru care farmacistul și medicul nu ar trebui să recomande unui pacient cu diaree infecțioasă exclusiv inhibitori de motilitate intestinală, cum ar fi loperamidul.

Deși la prima vedere pare o afecțiune banală, datele statistice arată că anual mor în lume din cauza diareei aproximativ 5 milioane de copii sub vârsta de 5 ani, ceea ce, pentru țările în curs de dezvoltare, reprezintă 25% dintre cauzele de deces la respectiva grupă de vârstă. Se estimează că aproximativ 50% dintre aceste cazuri se datorează infecției cu bacterii enteropatogene.

În plus, creșterea numărului celor care călătoresc în zone cu condiții igienico-sanitare precare a condus la creșterea numărului de cazuri de „diaree a călătorilor”. Se estimează că această afecțiune apare la aproximativ 40%

dintre cei care călătoresc în țările cu risc crescut, în 80% dintre cazuri fiind implicate bacterii enteropatogene, motiv pentru care măsurile de antibioticoprofilaxie fac parte din recomandările ghidurilor de medicina de călătorie.

Nu trebuie omis faptul ca prin creșterea excesivă și deseori nejustificată a consumului de antibiotice sistemice pentru infecții respiratorii și urinare, are loc o perturbare a florei saprofite intestinale, fapt ce permite multiplicarea bacteriilor oportuniste. Din această cauză, în ultimii ani asistăm la o creștere extrem de îngrijorătoare a incidenței colitei pseudomembranoase produse de o toxină secretată de *Clostridium difficile*, boală care îmbracă deseori forme severe, ce se pot solda cu deces și care apar de obicei la vârstnicii tratați anterior cu ciprofloxacina, amoxicilina sau cefalosporine. Trebuie avut în vedere că sindromul diareic poate evolua rapid către agravare și complicații la un pacient vârstnic, cu afecțiuni cardiovasculare concomitente, la care echilibrul hidroelectrolitic este destul de fragil, ca urmare a deshidratării secundare vărsăturilor, febrei și diareei.

În concluzie, măsurile terapeutice recomandate de către un farmacist unui pacient cu sindrom diareic vor trebui să țină seama de toate aceste aspecte și să cuprindă în principal soluții de reechilibrare hidroelectrolitică, antibiotice intestinale absorbabile și dietă de cruțare menită să nu agraveze hipermotilitatea intestinală. Pentru confortul pacienților, inhibitorii de motilitate pot fi recomandați doar în cazurile mai puțin severe și abia după ce măsurile de bază (echilibrarea hidroelectrolitică și antibioterapia neabsorbabilă) au fost instituite. Utilizarea adsorbanților intestinali (argile, cărbune etc.) este de recomandat numai în situațiile în care reechilibrarea hidroelectrolitică se face pe cale endovenoasă. Altfel, electroliții administrați pe cale orală nu vor mai fi absorbiți la nivel intestinal și vor ajunge în materiile fecale împreună cu adsorbanții respectivi. După remiterea episodului diareic în urma măsurilor terapeutice instituite este indicată recomandarea unui terapii de repopulare a florei intestinale cu probiotice sau sinbiotice, în special cu tulpini de bifidobacterium protejate la acțiunea acidului clorhidric și a acizilor biliari. Cazurile severe cu febră înaltă, mucus și sânge în scaun trebuie orientate de urgență de farmacist către un serviciu medical de specialitate fără nicio altă recomandare prealabilă.

Gripa și vaccinarea antigripală – mereu în actualitate

Prof. Dr. Victoria Aramă,

Asist. Univ. Dr. Mihaela Rădulescu

Institutul Național de Boli Infecțioase

„Prof. Dr. Matei Balș”, UMF „Carol Davila”, București

La nivel mondial, gripa continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătate publică, din cauza morbidității,

mortalității și costurilor asociate. OMS estimează că la nivel mondial se înregistrează anual 3-5 milioane de cazuri și 500.000 de decese cauzate de gripă. Pacienții trebuie educați să nu mai considere gripa o boală simplă, o răceală banală, care trece de la sine și care este lipsită de complicații. Populația este tentată să confunde gripa cu răceala comună. De aceea este important ca medicii și farmaciștii să le explice pacienților că există o mare diferență între gripă și răceala banală sau guturaiul. Riscul de complicații severe este semnificativ mai mare la copii și vârstnici, dar, indiferent de vârstă, pacienții cu boli cronice, gravidele și pacienții supraponderali au risc mare de complicații și deces. OMS apreciază că 90% dintre decesele cauzate de gripă apar la vârstnici și la persoanele cu boli cronice, de aceea aceste categorii populaționale trebuie vaccinate antigripal cu predilecție. Cea mai frecventă complicație a gripei este pneumonia, care poate fi produsă de virusul gripal și poate evolua către detresă respiratorie acută, ce impune ventilație mecanică sau poate apărea prin suprainfecție bacteriană după gripă, necesitând antibioticoterapie adecvată. Gripa poate să decompenseze un diabet zaharat, o insuficiență cardiacă sau renală, poate acutiza un BPOC sau poate induce o criză de astm bronșic. La vârstnici, gripa poate precipita un accident vascular cerebral, un infarct miocardic acut sau moartea subită. OMS estimează că rata de mortalitate prin gripă, indiferent de vârstă, crește de 50 ori pentru adulții cu boli cardiovasculare, de 100 ori pentru cei cu boli pulmonare și peste 100 ori pentru cei care au două afecțiuni cronice concomitente. Toate aceste date de epidemiologie a gripei au reprezentat argumentele pe baza cărora OMS a stabilit că principala măsură profilactică pentru limitarea și controlul morbidității și mortalității prin gripă este reprezentată de vaccinarea antigripală anuală a copiilor peste vârsta de 6 luni, a vârstnicilor, a tuturor pacienților cu boli cronice și a tuturor categoriilor profesionale la risc (personal medical etc.). În ultimii ani, OMS a recomandat vaccinarea tuturor femeilor gravide, indiferent de trimestrul în care se află sarcina.

Vaccinarea antigripală există de peste 40 de ani și și-a dovedit în mod cert atât eficiența, cât și siguranța. Vaccinul antigripal utilizat pe scară largă în lume este un vaccin cu virus viu inactivat. Vaccinul antigripal conține întotdeauna două tulpini de virus gripal A și una de virus gripal B. Compoziția vaccinului antigripal este stabilită în fiecare an de către OMS pornind de la tulpinile care circulă cel mai mult la nivel mondial. Prin urmare, compoziția vaccinului antigripal este aceeași în toată lumea și ea este respectată de către toate companiile producătoare de vaccinuri.

Vaccinarea antigripală reduce cu 85% riscul de a face gripă. Cazurile de gripă raportate la persoanele vaccinate îmbracă întotdeauna forme ușoare de boală, fără complicații. Singurele contraindicații menționate în prospect sunt cele pentru persoanele care au avut reacții alergice severe la ou sau neomicină.

Există multe temeri din partea medicilor, farmaciștilor și pacienților referitoare la contraindicațiile și la efectele adverse ale vaccinului antigripal, dar majoritatea sunt nefondate și nu există evidențe științifice care să susțină legătura dintre vaccinul antigripal și un alt eveniment advers față de cele menționate în prospect.

Pentru sezonul rece 2013-2014 au fost lansate în SUA mai multe vaccinuri antigripale noi, care conțin 4 tipuri de virus gripal (2 A și 2 B). Între acestea, pe lângă vaccinurile inactivate au fost înregistrate în SUA și vaccinuri vii atenuate, precum și vaccinuri preparate prin inginerie genetică.

Rolul farmacistului în managementul infecțiilor de tract respirator inferior

Prof. Dr. Victoria Aramă,

Asist. Univ. Dr. Mihaela Rădulescu

Institutul Național de Boli Infecțioase

„Prof. Dr. Matei Balș”, UMF „Carol Davila”, București

La nivel mondial, infecțiile de tract respirator inferior (IRI) reprezintă o importantă problemă de sănătate publică, fiind responsabile de o rată înaltă de morbiditate și mortalitate, în special la copii și vârstnici. Etiologia IRI poate fi virală sau bacteriană, antibioticoterapia fiind necesară numai în IRI de etiologie bacteriană.

Bacteriile cele mai frecvent implicate sunt *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* sp, *Moraxella* sp, *Mycoplasma pn*, *Chlamydia pnsi* *Legionella pn*.

În țările dezvoltate, IRI reprezintă prima cauză de prescriere de antibiotice, fapt care stă la baza creșterii constante a ratei de rezistență a pneumococului la antibiotice. O mare parte din IRI sunt tratate ambulator de către medicul de familie și deseori pacienții ajung la farmacie înainte de a ajunge la medic. Formele severe de IRI, în special cele survenite la pacienții cunoscuți cu diverse patologii cronice (cardiorespiratorii, renale, hepatice, metabolice) necesită spitalizare pentru monitorizare și tratament adecvat. Tratamentul IRI constă în antibiotice orale sau injectabile, antiinflamatorii, simptomatice (antitermice, expectorante).

Alegerea antibioticului pentru IRI depinde de:

- vârstă și patologii cronice asociate ale pacientului;
- severitatea IRI;
- rata de rezistență a pneumococului la antibiotice în zona geografică respectivă;
- prezența factorilor de risc pentru infecție cu pneumococ rezistent la antibiotice (spitalizări și antibioticoterapii în ultimele 3 luni);
- penetrarea antibioticelor în mucoasa respiratorie și fluidul alveolar pulmonar.

În mod ideal, antibioticul ar trebui ales după identificarea microorganismului implicat și testarea lui la an-

tibiotice. Deoarece rezultatul antibiogrammei necesită minimum 48 de ore, în majoritatea cazurilor antibioticul este ales pe criterii empirice. Prima regulă este să prescriem antibiotice numai atunci când avem argumente certe de infecție bacteriană și să evităm utilizarea de antibiotice pentru IRI de etiologie virală. A doua regulă este să alegem un antibiotic al cărui spectru să fie cât mai îngust, dar care să acopere principalele bacterii tipice (pneumococ) siatipice (*Mycoplasma pn*, *Chlamydia pn*, *Legionella pn*) implicate în IRI și să evităm utilizarea de antibiotice cu spectru larg (fluoroquinolone, cefalosporine, amoxicilina-clavulanat), acestea din urmă având un risc important de a perturba flora saprofită intestinală, antrenând deseori colite pseudomembranoase cu *Clostridium Dificille*.

Clasa de antibiotice cu spectrul cel mai adecvat pentru IRI și care are și avantajul unei foarte bune concentrări în tractul respirator este reprezentată de clasa macrolidelor (eritromicina, claritromicina, azitromicina, josamicina). În plus, clasa macrolidelor este singura clasă de antibiotice, care are, pe lângă acțiunea antibacteriană, și un efect antiinflamator, imunoreglator și mucoreglator, efecte care, sumându-se cu efectul antibacterian, conduc la o rată de vindecare clinică și bacteriologică superioară altor clase de antibiotice. Ghidurile internațional (IDS/ATS-2007, BTS 2009, The Sanford Guide 2012), recomandă claritromicina ca antibiotic de primă intenție pentru pneumoniile comunitare, la pacientul fără comorbidități, fără semne de gravitate și fără factori de risc pentru rezistența la antibiotice. Pentru pacienții cu criterii de severitate, cu co-patologii sau cu factori de risc pentru rezistența la antibiotice se recomandă spitalizare, iar antibioticul de primă intenție ar trebui să fie o fluoroquinolonă respiratorie (moxifloxacină, levofloxacină) sau o asociere de betalactamină cu macolid (amoxicilină sau ceftriaxonă plus claritromicină).

În concluzie, farmacistul are un rol este important în managementul infecțiilor respiratorii, iar cunoașterea de către acesta a recomandărilor ghidurilor de antibioterapie poate contribui la creșterea calității actului medical-farmaceutic, cât și la limitarea creșterii rezistenței la antibiotice.

Efectele secundare ale contracepției hormonale – date actuale

Prof. Dr. Dimitrie Nanu, Anjassy Isam, Ileana Conea, UMF „Carol Davila”, București

În prezent în lume se discută despre T.EV (TROMBOEMBOLISM VENOS) la utilizatorii de pilule de ultimă generație. Această complicație a fost fatală în câteva cazuri în lume și în România. Lucrarea discută acest aspect pe baza unor meta-analize, dar și baza experienței personale.

Tulburările respiratorii din timpul somnului – o patologie comună a copilului și adultului

Prof. Dr. Florin Mihălțan¹, Dr. Mihaela Oroș²

¹Institutul de Pneumologie „M. Nasta”, București

²Medicover, București

Tulburările respiratorii din timpul somnului influențează de mulți ani copilul și adultul prin multitudinea de afecțiuni cu care se intersectează, prin comorbiditățile pe care le atrag.

Sindromul de apnee în somn, cu o prevalență la copii de 1-2%, iar la adulți de 4-8%, este discutat de autori prin prisma simptomatologiei de exprimare, a modalităților de diagnostic, a posibilităților terapeutice complexe. Se trec în revistă investigațiile poligrafice și polisomnografice, dar și modul de adaptare al terapiei CPAP, indicațiile corecte ale aplicației protezelor și al operațiilor din sfera ORL.

Se face un bilanț al medicației care nu are însă un rol major, așa cum se întâmplă și alte patologii.

165 de ani de la deschiderea spițeriei „Minerva” din „Mihăilenii de altădată” – un semn de carte al farmacistului Nicolae Zahacinschi (1919-1988)

Farm. pr. Maria-Gabriela Suliman¹,

Prof. ist. Antoaneta Marinescu Lucasciuc²

¹Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, București

²Societatea Română de Istoria Medicinii, București

Comunicarea noastră urmărește două borne cronologice legate de cei 165 de ani de la deschiderea spițeriei „Minerva”, în decembrie 1848, prin hrisovul domnitorului Mihail Sturdza nr. 1741, acordat lui Gh. Vasilcovschi din „Comuna Mihăileni, agățată de marginea ținutului Botoșanilor, lângă apa Siretului... așezare vecină cu dulcea țară a Bucovinei”; și de 25 de ani de la trecerea în nemărginirea veșnică a farmacistului Nicolae Zahacinschi, un nume înscris în panoplia personalităților cu multiple valențe socio-culturale, semnatar al monografiei „Mihăilenii de altădată”, Editura Litera, București, 1982, act de datorie filială pentru pământul natal.

Avantajele utilizării produselor farmaceutice cu eliberare prelungită

Prof. Dr. Laura Grațiera Vicaș

Facultatea de Medicină și Farmacie,

Universitatea din Oradea

Medicamentele clasice conțin doze terapeutice de substanțe medicamentoase, iar concentrațiile terapeu-

tice plasmatice se realizează după administrarea de doze repetate conform unei posologii, cu o mare probabilitate de a fi eficiente și sigure. De asemenea, există o serie de factori care pot modifica valoarea concentrației terapeutice plasmatice, ceea ce va determina apariția unor efecte adverse.

Pentru menținerea constantă a concentrațiilor terapeutice plasmatice s-au găsit soluții ca acestea să pătrundă în organism cu o viteză constantă.

Pentru a evita neajunsurile medicamentelor clasice cu eliberare imediată, care le limitează eficacitatea terapeutică au fost concepute noi produse farmaceutice, respectiv formele farmaceutice cu eliberare modificată. În tratamentul diverselor stări patologice, eliberarea substanței medicamentoase din forma farmaceutică și punerea sa la dispoziția organismului (în fluxul sanguin sau în orice altă biofază) reprezintă condiții esențiale pentru ca aceasta să-și exercite acțiunea farmacologică.

Utilizarea produselor cu eliberare prelungită oferă unele avantaje și un potențial de confort pacientului dacă sunt respectate principiile lor de utilizare. Astfel, vor apare și rezultatele terapeutice. Cu toate acestea, gama de substanțe medicamentoase pentru care formularea în produse cu eliberare prelungită prezintă avantaje semnificative clinic s-a dovedit a fi limitată. Medicii care prescriu și farmaciștii trebuie să aibă o bună cunoaștere a utilizării lor clinice pe grupe de pacienți selectați. De asemenea, menționăm că în unele cazuri, această formulare poate fi un obiectiv de marketing, mai degrabă decât un obiectiv clinic.

Prin dezvoltarea cercetărilor farmacotehnice, o gamă largă de substanțe medicamentoase sunt acum formulate într-o varietate de diferite forme orale de dozare cu eliberare prelungită. Cu toate acestea, numai cele care au ca rezultat o reducere semnificativă a frecvenței dozei și/sau o reducere a toxicității rezultând din concentrații mari în sânge sau tractului gastro-intestinal sunt susceptibile de a îmbunătăți rezultatele terapeutice.

BIBLIOGRAFIE

1. Jantzen G. M., Robinson J.R. Sustained - and controlled-release drug delivery systems, in Modern Pharmaceutics, ed. Banker G.S., Rhodes C. T., vol. 121, 4th ed., M. Dekker Inc., New York, 2002;
2. Leucuța S.E. Biofarmacie și farmacocinetică, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 2002;
3. Popovici Iuliana, D. Lupuleasa – Tehnologie farmaceutică, vol. III, Ed. Polirom, Iași, 2008;
4. Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21 st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005;
5. <http://www.australianprescriber.com>

Metode noi în supravegherea bolilor infecțioase cu impact în sănătatea publică

Dr. Viorel Alexandrescu

Institutul Cantacuzino, București

Bolile infecțioase cu impact în sănătatea publică fac obiectul unor programe de supraveghere naționale, regionale și internaționale.

Activitățile specifice acestor programe se realizează prin rețele care funcționează la nivel național și sunt interconectate regional și internațional.

Sistemele de supraveghere tradiționale colectează, procesează și transferă date ale unor indicatori specifici și nespecifici medicali cum ar fi morbiditatea, mortalitatea și detecția & izolarea & caracterizarea agenților infecțioși.

Experiența acumulată până în prezent arată că sistemele tradiționale au o întârziere în detecția fenomenelor epidemiologice majore cum ar fi epidemiile și pandemiile și, în acest context, controlul acestora poate avea limite în aplicarea unor măsuri pentru izolarea bolnavilor, reducerea răspândirii infecțiilor, tratamentul prompt și eficient al îmbolnăvirilor severe.

Mai mult decât atât, apariția în orice zonă a globului, mai ales în comunitățile mici fără acces optim la asistență medicală și facilități de diagnostic de laborator, dar și cu mijloace de comunicare specializate precare, a unor focare determinate de agenți infecțioși emergenți sau re-emergenți cu potențial epidemic și pandemic reprezintă o amenințare la sănătatea populațiilor.

Globalizarea care implică intensificarea circulației de persoane (inclusiv bolnave sau în incubație de boli infecțioase), animale vii sau produse de origine animală în și din orice parte a planetei amplifică pericolul extinderii bolilor infecțioase transmisibile.

În ultima vreme se conturează modificări de substanță în supravegherea și controlul bolilor infecțioase cu impact în sănătatea publică care vizează evaluarea riscurilor de apariție a unor agenți infecțioși cu potențial epidemic și pandemic prin identificarea și analiza unor factori favorizanți care țin de agentul infecțios (virulența, variabilitate, transmisibilitate etc.), organismul gazdă (imunitate, factori fiziologici, status vaccinal, boli cronice asociate, status nutrițional, condiții de locuit etc.), factori demografici (natalitate, mortalitate, aglomerări populaționale), factori climatici și populațiile de insecte vectoare & rozătoare & animale sălbatice (inclusiv păsări) și, nu în ultimul rând, populațiile de animale domestice (inclusive păsări).

Dar aceste îmbunătățiri nu evidențiază debutul real al unor focare de infecție pentru ca primele cazuri, în majoritate ușoare, nu apelează la asistență medicală,

preferând o automedicație, sau la metode de tratament empirice așa zise tradiționale.

Iar un alt aspect, extrem de periculos, din păcate existent încă în unele zone ale lumii, este reprezentat de cenzura informațiilor legate de îmbolnăviri, care face ca un focar localizat să nu fie depistat și controlat în timp util și, în consecință, pericolul răspândirii acestuia la nivel regional și internațional să fie extrem de ridicat.

Prognozarea debutului unui eveniment epidemiologic cu impact în sănătatea publică devine din ce în ce mai importantă pentru luarea din timp a unor măsuri pentru limitarea efectelor medicale, demografice și economice. În acest context au apărut metode noi de supraveghere care apelează la tehnologiile de vârf ale comunicării și analize matematice de tendințe care pot prezice cu cca 7-10 zile înainte debutul unui eveniment de tip epidemic.

Aceste noi metode noi de supraveghere sunt:

- Supravegherea pe internet
- Supravegherea sindromică
- Supravegherea digitală
- Supravegherea prin satelit

Trebuie menționat că dintre cele 4 metode noi, în România a fost pusă la punct și este operațională supravegherea pe internet. (www.flutrends.ro)

Terapii la modă

Prof. Dr. Alexandru Ciocâlțeu,

Șef Lucr. Dr. Ionel Alexandru Checheriță,

Șef Lucr. Dr. Cristiana David

UMF „Carol Davila”, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Ioan”, București

A fi farmacist nu înseamnă să fii vânzător de medicamente. Farmacistul este mâna dreaptă a medicului în încercarea de a ameliora suferința semenilor. Tratamentele pompieristice, spectacolele mediatice jalnice care le însoțesc ne pot apropia – în multe boli – de imaginea neplăcută a tămăduitorilor. A recomanda medicamente scumpe și – deseori – inutile, nu face cinste nici medicului, nici farmacistului. Modele sunt periculoase: calciu la copii, metionină sau cortizon la hepatici, preparate cu aur la reumatici, preparate cu calciu în osteoporoză, inhibitorii enzimei de conversie la vârstnici, antibioterapia cea mai scumpă în infecții banale. Exemplele pot continua. Ce poate face farmacistul când prescripția medicului este „alături”?

Chitosan și derivați funcționalizați – aplicații biomedicale

Prof. Dr. Lenuța Profire¹,

Asist. Univ. Dr. Oana Maria Dragostin¹,

Prof. Dr. Cornelia Vasile²,

Asist. cercetare Dr. Raluca Dumitriu²,

Șef Lucr. Dr. Mihai Mares³, Prof. Dr. Dragoș Pieptu⁴

¹Facultatea de Farmacie, UMF „Grigore T. Popa”, Iași

²Institutul de Chimie Macromoleculară „P. Poni”, Iași

³Facultatea de Medicină Veterinară, Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară, Iași

⁴Facultatea de Medicină, UMF „Grigore T. Popa”, Iași

Scop. Chitosanul este un polizaharid natural obținut prin dezacetilarea chitinei. De-a lungul timpului chitosanul a devenit un material cu interesante aplicații medicale, datorită biocompatibilității, biodegradabilității și toxicității scăzute. La ora actuală chitosanul și derivații săi își găsesc aplicații în ingineria tisulară, în tehnologia farmaceutică, ca agent antimicrobian, antitumoral și hipocolesterolemiant; cercetări recente atribuindu-i și efecte antioxidante. În ciuda importanțelor proprietăți biologice chitosanul prezintă dezavantajul solubilității reduse în apă ceea ce îi limitează utilizarea terapeutică. În scopul creșterii hidrofiliei au fost sintetizați noi derivați de chitosan.

Material și metode. Prin modularea structurală la nivelul grupărilor amino-primare din unitățile de glucozamină au fost obținuți noi derivați de chitosan-sulfonamidă.

Rezultate și concluzii. Compușii obținuți au fost caracterizați din punct de vedere fizico-chimic și spectral, evaluându-se totodată potențialul lor antimicrobian și antioxidant. Rezultatele obținute susțin faptul că prin modularea structurală a chitosanului s-a reușit creșterea solubilității în apă și intensificarea proprietăților antioxidante.

Cuvinte cheie: chitosan, sulfoamide, caracter hidrofil, potențial antioxidant.

Purpose. Chitosan is a natural polysaccharide produced by deacetylation of chitin. Over time chitosan became a biomaterial with interesting medical applications due to its biocompatibility, biodegradability and lower toxicity. Nowadays chitosan and its derivatives have applications in tissue engineering, pharmaceutical technology, as antimicrobial, antitumor and cholesterol-lowering agents, recent research giving it important antioxidant effects. In spite of its important biological properties, chitosan has low solubility in water which limits its therapeutic use. In order to increase its solubility in water new chitosan derivatives have been synthesized.

Material and methods. By structural modulation of primary amino groups from glucozamine units of chitosan new chitosan-sulphonamide derivatives have been obtained.

Results and conclusions. The obtained compounds were characterized using physico-chemical and spectral

analysis, its antimicrobial and antioxidant properties being also evaluated. The obtained results support the idea that the structural modulation of chitosan increase its solubility in water and improve the antioxidant properties.

Key words: chitosan, sulfonamide, hydrophilicity, antioxidant potential.

Secretul doctorului Honigberger readus în actualitate

Dr. Ileana Rîndașu

Secretar general Societatea Română de Homeopatie

Johann Martin Honigberger (1795-1869), medic și farmacist sas din Brașov – este cel care a adus homeopatia în India și este binecunoscut publicului român datorită nuvelei lui Mircea Eliade – „Secretul doctorului Honigberger”, dar s-ar cuveni să fie cunoscut mai ales datorită cărții sale autobiografice – „Treizeci și cinci de ani în Orient” (prima ediție, 1851, în limba germană; ediția engleză, 1852; ediția română, 2004, editura Polirom).

J.M. Honigberger s-a născut la Brașov, la data de 10 martie 1795 și a murit tot la Brașov, pe 18 decembrie 1869, la 74 de ani, fiind îngropat în Cimitirul evanghelic al orașului.

După 144 de ani de la moartea lui Honigberger, Societatea Română de Homeopatie a identificat locul unde a fost înmormântat și a pus o placă inscripționată cu numele său la mormânt, alături de motto-ul menționat în prefața cărții: „Nulla re homo proprius accedit ad Deum quam salute hominibus danda”.

Linii terapeutice clasice și locul noilor molecule în tratamentul trombocitopeniei imune (ITP) la adult

Prof. Dr. Ana-Maria Vlădăreanu,

Dr. Anca Nicolescu

Clinica de Hematologie, Spitalul Universitar de Urgență, București

Farmacogenomică: prezent și viitor

Acad. Prof. Dr. C. Ionescu-Tîrgoviște

Institutul de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice

„N. Paulescu”, București

Revoluția genetică care a debutat la începutul acestui mileniu și se află într-o continuă mișcare, a deschis noi perspective pentru identificarea riscului genetic în bolile poligenice, evident și pentru cele monogenice. Urmarea firească a determinării scorului de risc genetic ar trebui să

fie aceea a utilizării acestuia în vederea adaptării tratamentului la arhitectura genetică proprie fiecarui pacient.

Medicina personalizată, cum se mai numește această nouă abordare, a început să funcționeze cu un succes greu de anticipat în prezent.

Bolile poligenice din care face parte diabetul zaharat este un exemplu tipic de sindrom care așteaptă de la studiile genetice un diagnostic precoce, adică înaintea decompensării reglării glicemice. Un asemenea diagnostic care permite predicția bolii are șanse mari de a aborda pe baze obiective prevenția diferitelor fenotipuri ale acestui sindrom.

Starea de boală, factor decisiv în apariția modificărilor comportamentale. Rolul farmacistului

Prof. Dr. Doina Drăgănescu¹, F. Moldoveanu
¹UMF „Carol Davila”, București

Teoriile actuale din știința comportamentului uman determină orientările fundamentale pentru a putea înțelege cât mai corect acțiunile individuale în diferite instanțe. Boala, starea de echilibru fizic și psihic, precum și conștientizarea existenței ei este o traumă. Fiecare dintre noile reacții apare, în această situație, în funcție de foarte mulți factori, reacțiile integrându-se în sfera emoționalului: depresie, furie, supărare, alienare, dezamăgire.

Este important ca farmaciștii, cadrele medicale, întreg personalul care este implicat în activități directe cu bolnavi să cunoască și să înțeleagă pacienții pentru a-i putea ajuta pornind de la această realitate.

Utilizarea „off-label” a medicamentelor în viziunea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Farm. sp. Anca Crupariu,
Farm. primar Nela Vîlceanu
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, București

Introducere. Utilizarea „off-label” (în afara indicațiilor terapeutice aprobate prin autorizația de punere pe piață), reprezintă un domeniu controversat, trezind temeri legate de siguranța medicamentelor folosite, din cauza faptului că raportul beneficiu-risc nu a fost studiat pentru indicația respectivă, de o autoritate de reglementare, în cadrul procedurii de autorizare de punere pe piață.

Utilizarea „off-label” este relativ comună în practica medicală, chiar dacă adesea nu este susținută de dovezi științifice solide. Studii efectuate în SUA au arătat că aproximativ 20% dintre prescripțiile medicale reprezintă utilizări „off-label”.

Utilizarea „off-label” reprezintă o opțiune terapeutică a medicului pentru care acesta își asumă răspunderea pe baza experienței profesionale, a respectării tehnicilor medicale și a normelor de conduită profesională în ceea ce privește utilizarea în afara indicațiilor terapeutice aprobate prin autorizația de punere pe piață.

Obiective. Din perspectiva sănătății publice, discuțiile pe marginea necesității accesului rapid la medicamente pentru indicații noi, pentru care informațiile sunt limitate în ceea ce privește raportul beneficiu-risc, sunt adesea relevante pentru încercarea de a reglementa utilizarea „off-label” a medicamentelor. Aceasta permite medicilor să ofere unor pacienți diferite opțiuni terapeutice, care trebuie să rămână însă excepția care confirmă regula.

Rezultate. Franța a adoptat relativ recent (mai 2012) o lege referitoare la „Recomandări temporare de utilizare (RTU)”, care permite prescrierea de medicamente pentru indicații încă neaprobate, timp de maximum 3 ani, într-un cadru reglementat, în limite bine definite, sub atenta monitorizare a agenției medicamentului, numai în boli rare sau la subgrupe specifice de pacienți pentru care nu există încă alte medicamente aprobate. Comitetul de experți ai autorității de reglementare emite RTU pentru o anumită indicație terapeutică, condiționat de mai mulți factori:

1. calitatea dovezilor științifice;
2. siguranța medicamentului, de preferat fiind emiterea unei RTU pentru un medicament bine cunoscut, decât pentru un medicament nou, aflat de puțin timp în circuitul terapeutic;
3. emiterea de RTU pentru boli rare, severe, când autoritatea de reglementare, profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții sunt mai determinați să accepte un anumit grad de nesiguranță în privința evaluării raportului beneficiu-risc.

Dacă autoritatea de reglementare, în urma monitorizării RTU, consideră că există un risc pentru sănătatea publică, poate modifica, suspenda sau retrage RTU.

Concluzii. Reglementarea utilizării „off-label” nu numai în Franța, ci și în Uniunea Europeană și în alte țări ar însemna:

1. garantarea siguranței în administrarea medicamentelor în afara indicațiilor terapeutice aprobate prin autorizația de punere pe piață;
2. facilitarea și promovarea dezvoltării de noi indicații, pentru care se va monitoriza raportul beneficiu-risc, prioritate având bolile rare și unele subgrupe specifice de pacienți.

Până la reglementarea utilizării „off-label” a medicamentelor în toată Uniunea Europeană, autoritățile trebuie să se asigure că utilizarea medicamentelor pentru indicații neautorizate nu este încurajată și că astfel de decizii sunt luate numai în interesul sănătății publice, fără a se da prioritate reducerii costurilor, cu respectarea cadrului de reglementare european.

Cuvinte cheie: utilizare „off-label”; recomandări temporare de utilizare