

MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ANEMIA APLASTICĂ LA ADULT

Protocol clinic național

Chișinău 2008



MOLDOVA GOVERNANCE
THRESHOLD COUNTRY PROGRAM

MILLENNIUM
CHALLENGE
CORPORATION

Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din 18.12.2008, proces verbal nr. 6.

Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 511 din 29.12.2008
cu privire la aprobarea Protocolului clinic național “Anemia aplastică la adult”

Elaborat de colectivul de autori:

<i>Vasile Musteață</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Ion Corcimaru</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Maria Robu</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Elena Maximenco</i>	Programul Preliminar de Țară al “Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare

Recenzenți oficiali:

<i>Larisa Musteață</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Grigore Bivol</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Victor Ghicavii</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Valentin Gudumac</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Ivan Zatushevski</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
<i>Iurie Osoianu</i>	Compania Națională de Asigurări în Medicină
<i>Maria Bolocan</i>	Consiliul Național de Acreditare și Evaluare

Coordonator:

Mihai Rotaru Ministerul Sănătății al Republicii Moldova

Redactor: Eugenia Mincu

Corector: Tatiana Pîrvu

EDIȚIA – I

Tipărit “T-PAR” SRL, 2008.

Tiraj: 2000 ex.

Această publicație a fost posibilă datorită susținerii generoase a poporului american prin intermediul Programului Preliminar de Țară al „Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare (Programul pentru Buna Guvernare), implementat de Millenium/IP3 Partners. Programul pentru Buna Guvernare este finanțat de Corporația „Millennium Challenge Corporation” (MCC) și administrat de Agenția Statelor Unite ale Americii pentru Dezvoltare Internațională (USAID) sub auspiciile Programului Preliminar de Țară.

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	4
A.1. Diagnosticul	4
A.2. Codul bolii (CIM 10).....	4
A.3. Utilizatorii	5
A.4. Scopurile protocolului	5
A.5. Data elaborării protocolului	5
A.6. Data următoarei revizuirii	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului ..	6
A.8. Definițiile folosite în document.....	7
A.9. Informația epidemiologică	7
B. PARTEA GENERALĂ	8
B.1. Nivel de asistență medicală primară.....	8
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu	10
(internist – niveluri raional și municipal / nivel hematolog – republican)	10
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	12
C.1. ALGORITMI DE CONDUCĂ	15
C 1.1. Algoritm diagnostic în anemia aplastică.....	15
C 1.2. Algoritm de tratament al AA.....	16
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	17
C.2.1. Clasificarea	17
C.2.2. Factorii de risc	17
C.2.3. Profilaxia.....	17
C.2.3.1. Profilaxia primară	17
C.2.3.2. Profilaxia secundară.....	18
C.2.4. Screening-ul.....	18
C.2.5. Conduita pacientului cu AA.....	18
C.2.5.1. Anamneza	19
C.2.5.2. Examenul fizic (datele obiective).....	19
C.2.5.3. Investigațiile paraclinice	19
C.2.5.4. Diagnosticul diferențial	20
C.2.5.5. Criteriile de spitalizare	22
C.2.5.6. Tratamentul.....	22
C.2.5.7. Evoluția și prognosticul.....	23
C.2.5.8. Supravegherea pacienților	24
C.2.6. Stările de urgență	24
C.2.7. Complicațiile	24
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL	25
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	25
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu	26
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale ...	27
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: Centrul Hematologic al IMSP Institutul de Oncologie	28
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	30
ANEXE	32
Anexa 1. Ghidul pacientului cu anemie aplastică.....	32
Anexa 2. Recomandări de implementare în conduita pacienților cu AA	35
BIBLIOGRAFIE	36

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AA	anemie aplastică
AGS	analiză generală a sîngelui
CyA	ciclosporina A
CMV	citomegalovirus
EBV	<i>Epstein-Barr virus</i>
G-CSF	Factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (<i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
GAL	globulină antilimfocitară
Hb	hemoglobină
i.v.	intravenos
MO	măduvă osoasă
SE	splenectomie

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al (MS RM), constituit din reprezentanții catedrei Hematologie și Oncologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în colaborare cu programul preliminar pe Țară al „Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare, finanțat de Guvernul SUA prin Corporația *Millenium Challenge Corporation* și administrat de Agenția Statelor Unite ale Americii pentru Dezvoltare Internațională.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind anemia aplastică la adult și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Anemia aplastică la adult

Exemple de diagnostic clinic:

1. Anemia aplastică acută idiopatică, grad de severitate mediu

A.2. Codul bolii (CIM 10): D61.1-D61.4

D61.1 Aplazia medulară datorită unor medicamente

D61.2 Anemia aplazică datorită altor agenți externi

D61.3 Anemia aplazică idiopatică

D61.4 Alte anemii aplazice precizate

A.3. Utilizatorii:

- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- centrele de sănătate (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicilor de familie);
- instituțiile/secțiile consultative (interniști, hematologi);
- asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, interniști);
- secțiile de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane (interniști);
- centrul Hematologic al IMSP Institutul de Oncologie (hematologi)

Notă: Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului:

1. A spori rata persoanelor din grupul de risc în dezvoltarea AA, care beneficiază de tratamentul profilactic cu medicație dezintoxicantă, antivirală, antioxidantă, radioprotectoare.
2. A reduce rata persoanelor din grupul de risc în dezvoltarea AA supuse tratamentului medicamentos hazardos, acțiunii agenților chimici toxici, iradierii ionizante în doze inacceptabile.
3. A facilita diagnosticarea pacienților cu AA.
4. A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu AA.
5. A reduce/combate recidivele AA prin efectuarea medicației imunosupresive intensificate/de întreținere, SE.



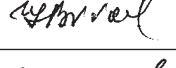

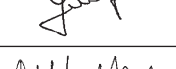
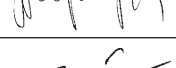
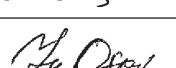

A.5. Data elaborării protocolului: septembrie 2008

A.6. Data următoarei revizuirii: septembrie 2010

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului

Numele	Funcția deținută
Dr. Vasile Musteață, doctor în medicină, asistent universitar	asistent universitar, catedra Hematologie și Oncologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Reprezentant Național al Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO) în Moldova
Dr. Ion Corcimaru, membru corespondent al AȘM, doctor habilitat în medicină, profesor universitar	șef catedră Hematologie și Oncologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, specialist principal netitular în hematologie al Ministerului Sănătății
Dr. Maria Robu, doctor în medicină, conferențiar universitar	conferențiar universitar, catedra Hematologie și Oncologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Elena Maximenco, MPH	expert local în sănătate publică, Programul Preliminar pe Țară al „Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat

Denumirea instituției	Persoana responsabilă - semnătura
Catedra Hematologie și Oncologie USMF „Nicolae Testemițanu”	
Societatea Hematologilor și Transfuziologilor din RM	
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Comisia Științifico-Metodică de profil „Hematologie și Oncologie”	
Agenția Medicamentului	
Consiliul de experți al MS	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8. Definițiile folosite în document

Anemia aplastică: constituie o afecțiune din grupul de anemii prin dereglarea de formare a eritrocitelor în care are loc depresia tuturor seriilor celulare hematopoietice în MO, ce se reflectă în sângele periferic prin pancitopenie. Deși la pacienții cu AA suferă toate țesuturile hematopoiezei cu dezvoltarea leucopeniei și a trombocitopeniei, termenul de AA este aplicat, dat fiind faptul că cele mai pronunțate și precoce sunt simptome ale sindromului anemic, care impune pacientul să se adreseze la medic.

Recomandabil: nu are un caracter obligatoriu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

A.9. Informația epidemiologică

AA prezintă o maladie relativ rar înregistrată, fiind una dintre cele mai grave și invalidizante patologii umane. Incidența AA în Europa și America de Nord se cifrează la 2,0 la 1 milion de populație, cu variații între 0,6–3,0 în funcție de țară concretă [1, 4, 9, 12, 15, 16]. În China și în țările Asiei de Est indicele respectiv este de 2–3 ori mai înalt, ce se poate explica prin condițiile nefavorabile de lucru și ale mediului ambiant. În Republica Moldova anual se înregistrează 3–4 cazuri la 1 milion de locuitori [4, 5, 6].

AA se dezvoltă în toate grupurile de vârstă, avînd incidența maximă la persoane între 10–30 de ani și după 60 de ani [4, 8, 9]. Diferența semnificativă în morbiditate după sex nu s-a constatat [4, 5, 11].

AA dobîndite pot fi divizate în două grupuri: idiopatice și secundare. În AA idiopatice factorul etiologic este nedetectabil. Majoritatea comunicărilor pe temă relatează că cauza AA nu poate fi precizată în 50% din cazuri. În SUA, AA idiopatice constituie 40–70%, în Japonia – 90% din ansamblul aplaziilor medulare dobîndite.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsură)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară		
C.2.3.1		
Anemia aplastică primară		Nu se efectuează.
Anemia aplastică secundară	Evitarea expunerii la iradierea ionizantă, la acțiunea agenților chimici toxici, profilaxia și tratamentul adecvat al infecțiilor virale.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informarea angajaților întreprinderilor industriale și din agricultură despre necesitatea protecției contra acțiunii factorilor nocivi: iradierea ionizantă, acțiunea substanțelor chimice toxice etc. • Informarea populației despre necesitatea efectuării tratamentului adecvat al infecțiilor virale (<i>casetele 2, 3</i>).
1.2. Profilaxia secundară	După finisarea medicației imunosupresive de bază se recurge la terapie de întreținere cu CyA. Sunt contraindicate expunerile la iradierea ionizantă, la acțiunea agenților chimici toxici. Evaluarea și corecția medicației patologice concomitente în funcție de gradul toxicității hematologice.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informarea pacienților despre necesitatea de suspendare la expunerea la iradiere ionizantă, la agenți chimici toxici. • Supravegherea pacienților cu AA care administrează terapia de întreținere cu CyA 4-5 mg/kg/zi (<i>casetă 4</i>).
C.2.3.2		

I	II	III
<p>1.3. <i>Screening-ul C.2.4</i></p>	<p>Supravegherea angajaților instituțiilor, ai întreprinderilor industriale și ai gospodăriilor agricole expuși la iradierea ionizantă, la acțiunea agenților chimici toxici, precum și a pacienților cu procese infecțioase virale generalizate (hepatite virale, EBV, CMV, HIV etc.), a pacienților cu patologii neoncologice, tratați cu medicație intensivă hematotoxică de lungă durată, cu profilaxia secundară, permite prevenirea sau depistarea precoce a AA. AGS permite să evidențiem precoce depresia hematopoiezei [4, 6, 7, 10, 12, 13, 14].</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Determinarea, la populație din grupul de risc de: ✓ AGS cu trombocite și cu reticulocite. ✓ Fier seric. ✓ Feritină în ser (după posibilități) (<i>caseta 5</i>).
<p>2. Diagnosticul</p>		
<p>2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de AA <i>C.2.5.1-C.2.5.4</i> <i>Algoritmul C.1.1</i></p>	<p><i>Anamneza</i> permite suspectarea AA la persoanele cu simptome ale sindromului anemic, hemoragic și de complicații infecțioase. Din toate anemiile <i>sindroamele hemoragice și de complicații infecțioase</i> sunt specifice numai pentru AA [4, 5, 6, 7, 8, 10, 14, 16]. <i>AGS</i> permite identificarea anemiei normocrome și normocitare, a pancitopeniei, a limfocitozei relative.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Anamneza (<i>casețele 8, 9</i>). ● Examenul fizic (<i>caseta 10</i>). ● Investigațiile paraclinice (<i>caseta 11</i>). ✓ AGS cu trombocite și cu reticulocite. ● Diagnosticul diferențial (<i>casețele 12, 13</i>).
<p>2.2. Luarea deciziei versus consultația specialistului și/sau spitalizare</p>		<ul style="list-style-type: none"> ● Recomandarea de consultație la hematolog, pacienților cu suspiciune la diagnosticul de AA ● Evaluarea necesității de spitalizare în staționarul specializat de hematologie (<i>caseta 14</i>).
<p>3. Tratamentul</p>		
<p>3.1. Tratamentul medicamentos <i>C.2.5.6</i> <i>Algoritmul C.1.2</i></p>	<p>Tratamentul AA se efectuează în secțiile specializate de hematologie [4, 5, 6, 9, 11, 13, 16].</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tratamentul AA se efectuează în secțiile specializate de hematologie (<i>caseta 15</i>).

I	II	III
<p>4. Supravegherea C.2.5.8</p>	<p>Se va realiza în colaborare cu hematologul.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La obținerea remisiunii după terapie imunosupresivă sau SE, AGS se va efectua în fiecare lună, în primul an, și o dată în 3 luni, în următorii 2 ani (<i>caseta 16</i>).

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu
(internist – niveluri raional și municipal / hematolog – nivel republican)

Descriere (măsurile)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<p>1. Profilaxia C.2.3</p>		
<p>1.1. Profilaxia primară C.2.3.1</p>		
<p>Anemia aplastică primară</p> <p>Anemia aplastică secundară</p>	<p>Evitarea expunerii la iradierea ionizantă, la agenții chimici toxici; profilaxia și tratamentul adecvat al infecțiilor virale.</p>	<p>Nu se efectuează.</p> <p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efectuarea controlului profilactic la persoanele expuse factorilor de risc 1-2 ori pe an în colaborare cu alți specialiști. (conform ordinului MS RM nr. 132) (<i>caseta 3</i>).
<p>1.2. Profilaxia secundară C.2.3.2</p>	<p>După finisarea tratamentului de inducție se recurge la terapie de întreținere cu CyA. Sunt contraindicate expunerile la iradierea ionizantă, la acțiunea agenților chimici toxici. Evaluarea și corecția medicației patologice concomitente în funcție de gradul toxicității hematologice.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrarea terapiei de întreținere cu CyA 4-5 mg/kg/zi, durata totală a căreia să nu fie mai puțin de 12 luni (<i>caseta 4</i>). • Informarea pacienților despre necesitatea suspendării expunerii la iradierea ionizantă, la acțiunea agenților chimici toxici. • Corecția medicației patologice concomitente, care poate fi asociată cu toxicitatea hematologică de gradele 2 -4.

I	II	III
<p>1.3. <i>Screening-ul C.2.4</i></p>	<p>Supravegherea angajaților instituțiilor, ai întreprinderilor industriale și ai gospodăriilor agricole expuși la iradierea ionizantă, la acțiunea agenților chimici toxici; precum și a pacienților cu procese infecțioase virale generalizate (hepatite virale, EBV, CMV etc.), a pacienților cu patologii neoncologice, tratați cu medicație intensivă hematotoxică de lungă durată, cu profilaxia secundară, permite prevenirea sau depistarea precoce a AA. AGS permite să evidențiem precoce depresia hematopoietică [4, 6, 7, 10, 12, 13, 14].</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Determinarea la populație din grupul de risc de: ✓ AGS cu trombocite și cu reticulocite (<i>caseta 5</i>).
<p>2. Diagnosticul</p> <p>2.1. Confirmarea diagnosticului de AA</p> <p>C.2.5.1-C.2.5.4</p> <p>Algoritmul C.1.1</p>	<p><i>Anamneza</i> permite suspectarea AA la persoanele cu simptome ale sindromului anemic, hemoragic și de complicații infecțioase.</p> <p>Dintre toate anemiile <i>sindroamele hemoragice și de complicații infecțioase</i> sunt specifice pentru AA.</p> <p><i>AGS</i> permite identificarea anemiei normocrome și normocitare, a pancitopeniei, a limfocitozei relative.</p> <p><i>Puncția MO</i> permite determinarea celularității medulare și facilitează diagnosticul diferențial cu patologii asociate cu pancitopenie în AGS.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Anamneza (<i>casețele 8, 9</i>). ● Examenul fizic (<i>caseta 10</i>). ● Investigațiile paraclinice (<i>caseta 11</i>): ✓ Analiza generală a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite. ✓ Puncția MO cu calcularea și evaluarea mielogramei (hematolog). ✓ Trepanobiopsia MO cu examenul histologic (hematolog). ● Diagnosticul diferențial (<i>casețele 12, 13</i>). <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Investigațiile suplimentare speciale (indicate de hematologi) (<i>caseta 11</i>). ● La suspectarea diagnosticului de AA, obligatoriu se va indica consultația hematologului. ● Consultația altor specialiști, în funcție de necesitate. ● Necesitatea spitalizării va fi decisivă de către hematolog.
<p>2.2. Luarea deciziei versus consultația specialistului și/sau spitalizare</p>		

I	II	III
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos C.2.5.6 <i>Algoritmul C.1.2</i>	Tratamentul AA se efectuează în secțiile specializate de hematologie. În scopul profilaxiei sau stopării complicațiilor AA (hemoragice, infecțioase) până la spitalizare respectivă pot fi administrate remediile hemostatice, antioprotectoare și antibioterice [11,12,13].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul hemostatic (până la suprimarea sindromului hemoragic). • Tratamentul antibacterian și cel antimicotic (pacienților cu neutropenie febrilă) (<i>caseta 15</i>).
4. Supravegherea C.2.5.8	Se va realiza în colaborare cu medicul de familie	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • La obținerea remisiunii după terapie imunosupresivă sau SE, AGS se va efectua fiecare lună, în primul an, și o dată în 3 luni, în următoarele 2 ani (<i>caseta 16</i>).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească		
Descriere (măsuri)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea C.2.5.5		Criterii de spitalizare Secțiile profil terapeutic general (niveluri raional, municipal): <ul style="list-style-type: none"> • Pacienții în stare gravă, care necesită investigații în plan de determinare a genezei anemiei, precum și de asistență medicală pentru stoparea sau diminuarea complicațiilor hemoragice și infecțioase. Secțiile hematologice (nivel republican) <ul style="list-style-type: none"> • Toate cazurile diagnosticate cu AA, inițial suspectată la nivel raional sau la cel municipal (<i>caseta 14</i>).

I	II	III
<p>2. Diagnosticul</p> <p>2.1. Confirmarea diagnosticului de AA</p> <p>C.2.5.1-C.2.5.4 Algoritmul C.1.1</p>	<p>Depistarea precoce a pacienților cu AA permite prevenirea sau diminuarea complicațiilor hemoragice și infecțioase, restabilirea accelerată și completă a hematopoiezei.</p> <p>Pancitopenia, anemia normocromă și normocitară în AGS, celularitatea medulară redusă cu limfocitoza relativă în aspiratul MO permit să evidențiem precoce AA [1, 5, 6, 8, 12, 13, 14, 16].</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (<i>casetele 8, 9</i>). • Examenul fizic (<i>caseta 10</i>). • Investigațiile paraclinice (<i>caseta II</i>): ✓ Pentru confirmarea AA. ✓ Pentru determinarea cauzei AA. • Diagnosticul diferențial (<i>casetele 12, 13</i>). <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigațiile recomandabile. • Investigațiile suplimentare speciale (indicate de hematologi) (<i>caseta II</i>). • Consultația altor specialiști, la necesitate.
<p>3. Tratamentul</p> <p>3.1. Tratamentul medicamentos</p> <p>C.2.5.6 Algoritmul C.1.2</p>	<p>Tratamentul de bază al AA este cel patogenic și constă în restabilirea hematopoiezei prin terapie imunosupresivă, SE sau prin transplant medular. [1, 4, 5, 8, 9, 12, 13, 16].</p>	<p>Obligatoriu</p> <ul style="list-style-type: none"> • La prima etapă: ✓ tratament în condițiile salonului aseptice cu GAL – 20 mg/kg/zi infuzie i.v. de 12 ore – 5 zile; ✓ Prednisolon – 60 mg/zi. În zilele 15-30 ale curei se recurge la suspendarea treptată a Prednisolonului (în absența sau în lichidarea bolii serice); ✓ remediile antihistaminice de 2 ori/zi; ✓ concentrat trombocitar (<i>în prezența sindromului hemoragic sau a trombocitopeniei < 20 x 10⁹/l</i>); ✓ concentrat eritrocitar (Hb < 80 g/l); ✓ în cazurile de febră nemotivată sau de complicații infecțioase constatate, concomitent se indică antibioticoterapia intravenoasă; ✓ în zilele 15–30 ale curei se recurge la suspendarea treptată a Prednisolonului (în absența sau în lichidarea bolii serice).

I	II	III
<p>4. Externare, nivel primar de continuare a tratamentului și de supraveghere</p>	<p>La externare este necesar de elaborat și de recomandat medicului de familie și hematologului raional / municipal tactica ulterioară de management al pacientului.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La a 2-a etapă: <ul style="list-style-type: none"> ✓ peste 2 săptămâni după cură cu GAL sau cu SE (dacă aceasta se efectuează la prima etapă, cu intoleranță la GAL), se administrează CyA (este posibilă); ✓ combinarea cu GAL) în doză inițială 10 mg/kg/zi. Ulterior doza se rectifică în funcție de tolerabilitatea medicamentului. Doza medie în 24 de ore constituie 4–5 mg/kg. Durata curei trebuie să fie nu mai puțin de 12 luni. • La a 3-a etapă: <ul style="list-style-type: none"> ✓ în cazurile de ineficacitate sau de răspuns clinicohematologic parțial, peste 3–6 luni de medicație imunosupresivă se aplică cure repetate cu GAL sau se face SE. • Transplantul medular alogen* se efectuează în forma severă sau în foarte severă a AA la pacienții cu vârsta de pînă la 40 de ani, în prezența donatorului histocompatibil (<i>caseta 15</i>).
		<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul precizat desfășurat; ✓ rezultatele investigațiilor; ✓ tratamentul efectuat; ✓ recomandările explicite pentru pacient; ✓ recomandările pentru medicul de familie; și hematologul raional / municipal.

Notă: * În prezent medicația cu GAL și transplantul medular alogen nu sunt accesibile în Republica Moldova.

C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ

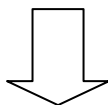
C 1.1. Algoritm diagnostic în anemia aplastică

I. Suspectarea AA

Sindromul anemic (*astenie, vertij, acufene, cefalee, paliditate a tegumentelor, dispnee la efort fizic, palpitații, tahicardie etc.*)

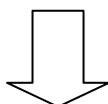
Sindromul hemoragic (*peteșii și echimoze pe piele și pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, menoși metroragii etc.*)

Sindromul de complicații infecțioase (*neutropenie febrilă, stomatită, otită, tonsilită, bronșită, pneumonie, infecții perianale, etc.*)



II. Confirmarea AA

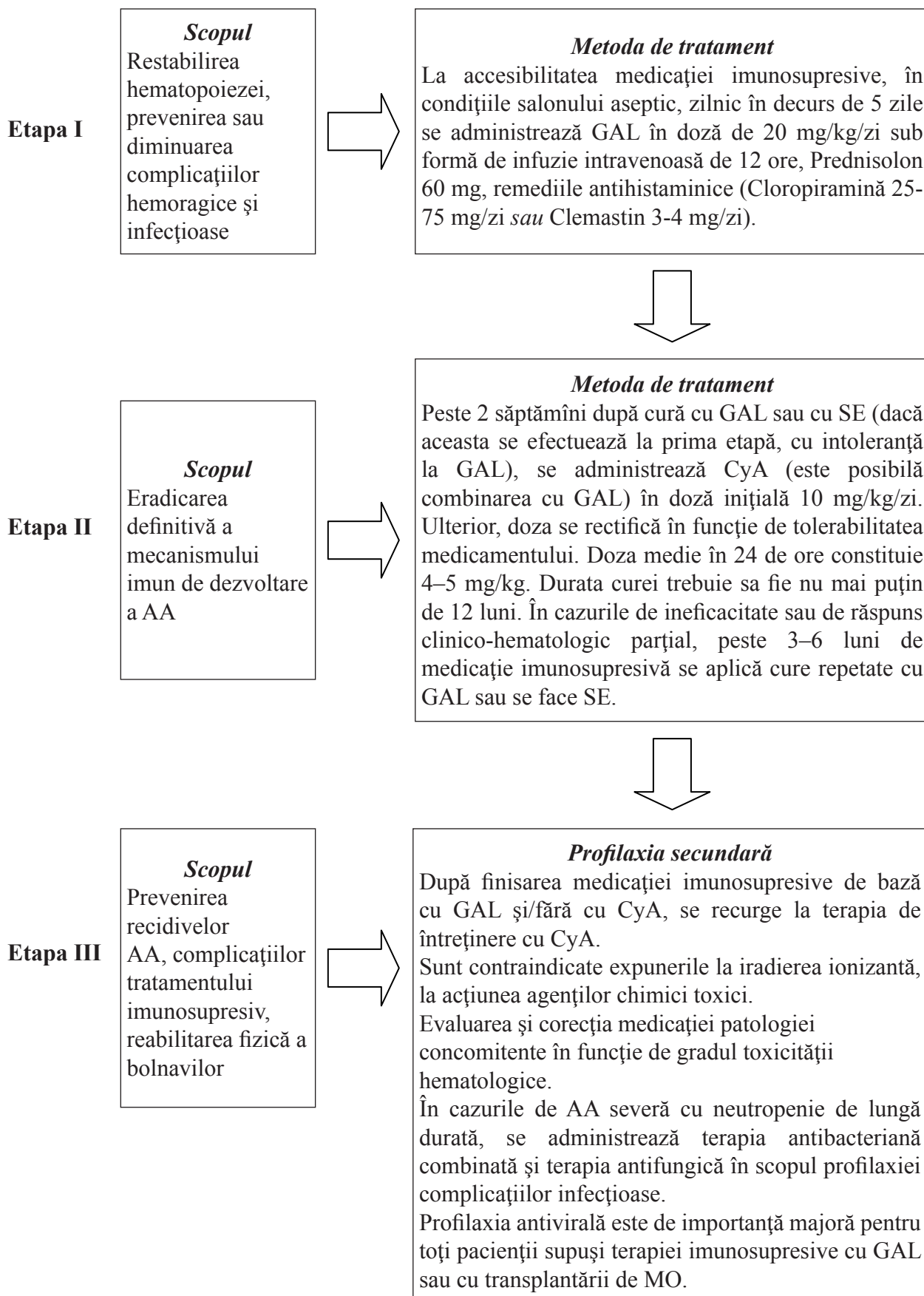
1. AGS cu trombocite și cu reticulocite (*anemie normocromă și normocitară, leucopenie, trombocitopenie, reticulocitopenie, limfocitoză relativă*)
2. Fierul seric (*creșcut*)
3. Celularitatea aspiratului medular (*scăzută, cu predominarea relativă a seriei limfocitare și reacție plasmocitară*)
4. Tabloul histologic al trepanobiopstatului medular (*reducerea marcantă a hematopoezei, predominarea adipocitelor*)



III. Determinarea cauzei AA

1. Anamneza (*expunere la iradierea ionizantă, administrare a chimiopreparatelor antitumorale, a unor medicamente antibacteriene și antiinflamatoare, acțiune a agenților chimici toxici și infecțioși, graviditate etc.*)
2. Analiza biochimică a sîngelui: ureea, creatinina, bilirubina, fracțiile proteice, alaninaminotransferaza, aspartataminotransferaza, lactatdehidrogenaza, fosfataza alcalină
3. Determinarea de markeri ai agenților infecțioși virali în sîngele periferic: hepatite A, B, C, EBV, CMV
4. Ultrasonografia abdominală
5. Testul Ham
6. Radiometria biologică și fizică (*în cazurile de expunere la iradiere ionizantă*)
7. R-grafia în ansamblu a toracelui

C 1.2. Algoritmul de tratament al AA



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. Clasificarea AA

- Congenitală
- Dobândită:
 - idiopatică
 - secundară

Tabelul 1. Clasificarea AA conform gradului de severitate a maladiei

Criteriile	AA severă (Camitta et al., 1976)	AA foarte severă (Bacigalupo et al., 1988)	AA nonseveră
Celularitatea MO, %	< 25	< 25	25–50
Numărul absolut de neutrofile, x 10 ⁹ /l	< 0,5	< 0,2	> 0,5
Numărul absolut de trombocite, x 10 ⁹ /l	< 20	< 20	> 20
Reticulocitele, %	< 1	< 1	> 1
Complicațiile	infecțioase, hemoragice	infecțioase, hemoragice severe	---

C.2.2. Factorii de risc

Caseta 2. Factori de risc:

- administrarea chimioteraputelor antitumorale;
- administrarea medicamentelor antibacteriene (Cloramfenicol, sulfonamide etc.), antiinflamatoare nesteroidiene (Indometacină, Diclofenac etc.), imunomodulatoare, sedative;
- expunerea la iradierea ionizantă;
- acțiunea agenților chimici toxici (grupul hidrocarburilor, insecticide etc.);
- acțiunea agenților infecțioși (virusii hepatitelor, EBV, CMV etc.);
- gravitatea (aplazie medulară ca formă de gestoză);
- crizele aplastice în anemiile hemolitice (în special, la pacienții cu hemoglobinuria paroxistică nocturnă).

C.2.3. Profilaxia

C.2.3.1. Profilaxia primară

Caseta 3. Profilaxia primară

- Administrarea medicației antivirale adecvate în cazurile de procese infecțioase virale generalizate (hepatitele virale B, C și D, mononucleoza infecțioasă, infecția cu citomegalovirusii etc.).
- Dozimetria individuală la persoanele expuse iradierii ionizate în activitatea profesională, administrarea preparatelor radioprotectoare (Cistamin*, Amifostin* etc.), a polivitaminelor, a remediilor antioxidante la persoanele supuse iradierii ionizante în activitatea profesională sau în scop curativ.
- Evitarea expunerii la iradierea ionizantă, la acțiunea agenților chimici toxici.

Notă: *la moment nu este înregistrat în RM.

C.2.3.2. Profilaxia secundară

Caseta 4. Profilaxia secundară

- După finisarea tratamentului de inducție se recurge la terapia de întreținere cu CyA 10–15 mg/kg/zi, durata totală a căreia să nu fie mai puțin de 12 luni.
- Evitarea expunerii la iradierea ionizantă, la acțiunea agenților chimici toxici.
- Evaluarea și corecția medicației patologiei concomitente în funcție de gradul toxicității hematologice.

C.2.4. Screening-ul

Caseta 5. Grupul de risc în dezvoltarea AA

- Angajații instituțiilor, ai întreprinderilor industriale și ai gospodăriilor agricole expuși la iradierea ionizantă, la acțiunea agenților chimici toxici.
- Pacienții cu procese infecțioase virale generalizate (hepatite virale, EBV, CMV etc.).
- Pacienții oncologici supuși chimioterapiei antitumorale sau radioterapiei.
- Pacienții cu patologii neoncologice, tratați cu medicație antibacteriană, antiinflamatoare, sedativă de o lungă durată.
- Pacienții cu anemii hemolitice și cu hemoliză intensivă.
- Gravidele cu gestoze.

Notă: Se va efectua analiza generală a sîngelui: la persoanele angajate în instituțiile menționate odată în 6 luni, la gravide cu gestoze o dată în 2–3 săptămîni.

C.2.5. Conduita pacientului cu AA

Caseta 6. Obiectivele procedurilor de diagnosticare în AA

- Confirmarea prezenței anemiei.
- Evaluarea.
- Confirmarea prezenței sindromului hemoragic și de complicații infecțioase.
- Determinarea pancitopeniei (inclusiv a gradului citopeniilor) și a limfocitozei relative în hemogramă.
- Determinarea celularității reduse a MO, predominării adipocitelor în trepanobioptatul medular.

Caseta 7. Procedurile de diagnosticare în AA

- Anamnestic.
- Examenul clinic.
- AGS + trombocite + reticulocite, cu aprecierea morfologiei eritrocitelor.
- Puncția MO cu examenul citologic al aspiratului medular.
- Trepanobiopsia MO cu examenul histologic al bioptatului medular.
- Testul Ham.
- Investigarea obligatorie privind factorii de risc. (anexa I)

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 8. Aspecte care trebuie examinate la suspjecția AA

- Depistarea semnelor clinice ale sindromului anemic (astenie, vertij, acufene, cefalee, paliditate a tegumentelor, dispnee la efort fizic, palpitații, tahicardie etc.).
- Depistarea semnelor clinice ale sindromului hemoragic (peteșii și echimoze pe piele și pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, meno- și metroragii etc.).
- Depistarea semnelor clinice ale sindromului de complicații infecțioase (febră, stomatită, otită, tonsilită, bronșită, pneumonie, infecții perianale etc.).

Caseta 9. Recomandări pentru evaluarea cauzei AA

- Determinarea condițiilor de muncă (expunere la iradierea ionizantă, la acțiunea agenților chimici toxici în perioada 1–6 luni pînă la debutul AA).
- Evaluarea medicației anterior administrate (în perioada de 1–6 luni pînă la debutul AA).
- Confirmarea prezenței proceselor infecțioase virale generalizate (în perioada de 1–8 luni pînă la debutul AA).
- Confirmarea prezenței anterioare a anemiei hemolitice, cu hemoliză intensivă.
- La femei – prezența gestozei în perioada gravidității.

C.2.5.2. Examenul fizic (datele obiective)

Caseta 10. Datele obiective în AA

- Semne clinice ale sindromului anemic (paliditate a tegumentelor, tahicardie, suflu sistolic la apex, dispnee).
- Semne clinice ale sindromului hemoragic (peteșii și echimoze pe piele și mucoase, gingivoragii, epistaxis, hemoragii conjunctivale, gastrointestinale, meno- și metroragii etc.).
- Semne clinice ale sindromului de complicații infecțioase (febră, stomatită, hiperemia istmului faringian, mărirea doloară a amigdalelor palatine cu hiperemie, ulceratii și depuneri, sunetul percutor submat sau mat la percuția plămînilor, diminuarea respirației, ralurile uscate și umede la auscultarea plămînilor, infiltrația perianală doloară cu hiperemie etc.).

C.2.5.3. Investigațiile paraclinice

Caseta 11. Investigațiile în AA

Investigațiile pentru confirmarea AA (investigații obligatorii)

- AGS cu reticulocite și cu trombocite.
- Puncția MO cu examenul citologic al aspiratului medular (se va efectua de către hematolog).
- Trepanobiopsia MO cu examenul histologic al bioptatului medular (se va efectua de către hematolog).

Investigațiile pentru determinarea cauzei AA (investigații obligatorii)

- Analiza biochimică a sîngelui: ureea, creatinina, bilirubina totală și fracțiile ei, fracțiile proteice, alaninaminotransferaza, aspartataminotransferaza, lactatdehidrogenaza, fosfataza alcalină.
- Determinarea de markeri ai agenților infecțioși virali în sîngele periferic: hepatite A, B, C, EBV, CMV.
- Ultrasonografia abdominală.
- Testul Ham.

- Radiometria fizică (în cazurile de expunere la iradiere ionizantă)
- R-grafia în ansamblu a toracelui
- Analiza cromatografică a probelor de sânge, urină (în cazurile de suspiciune la intoxicație)
- Analiza spectrală de absorbție atomică a probelor de sânge, urină (în cazurile de suspiciune la intoxicație)
- Consultația obstetrician-ginecologului (pentru femei)

Investigațiile recomandate

- Fierul seric
- Analiza generală a urinei
- Determinarea grupei de sânge și Rh-factorului în cazurile cu indicații pentru transfuzii de componente sangvine
- Examinarea la HIV/SIDA până la transfuzie, când ultima va fi indicată
- Examinarea citogenetică a sîngelui periferic și a aspiratului medular, pentru a exclude anemia Fanconi la pacienții cu vîrsta de pînă la 35 de ani
- Determinarea anticorpilor antinucleari în sîngele periferic

Investigațiile suplimentare speciale (pentru hematologi)

- Analiza urinei la hemosiderină (la necesitate)
- Electrocardiografia
- Spirografia
- Coagulograma (trombocitele, timpul de coagulare a sîngelui, timpul de tromboplastină parțial activă, protrombina, fibrinogenul, markerii activării intravasculare a coagulării și a fibrinolizei)
- Analiza urinei după Zimnițki
- R-grafia în ansamblu a toracelui
- Consultația anesteziologului



Se efectuează suplimentar în indicațiile pentru SE

AGS permite determinarea anemiei, pancitopeniei și a reticulocitopeniei. Se observă micșorarea conținutului de hemoglobină, a numărului de eritrocite, leucocite și de trombocite. O importanță deosebită o are studierea morfologică a eritrocitelor, a formulei leucocitare pe frotiul sangvin. Se depistează normocitoza și normocromia eritrocitelor, limfocitoza relativă.

Puncția MO, cu examenul citologic al aspiratului medular, permite a detecta reducerea celularității, seriei celulare granulocitare și predominarea relativă a limfocitelor, care poate sugera diagnosticul de AA.

Trepanobiopsia MO, cu examenul histologic al bioptatului medular, constituie metodă definitivă de confirmare a diagnosticului de AA prin depistarea celularității scăzute, a predominării adipocitelor și excluderea infiltrației cu celule neoplazice.

C.2.5.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 12. Diagnosticul diferențial al AA de alte patologii care pot evolua cu pancitopenie

- Anemia B₁₂-deficitară
- Anemia prin deficit de acid folic
- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (forme atipice)
- Leucemia acută
- Mielofibroza idiopatică
- Metastazele de cancer în MO

Caseta 13. Momente-cheie în diagnosticul diferențial

➤ **Anemia B₁₂-deficitară**

- ✓ La pacienții cu anemie B₁₂-deficitară sunt prezente sindroamele gastrointestinal și neurologic, cel hemoragic fiind extrem de rar și nepronunțat
- ✓ În AGS se determină pancitopenia moderată, limfocitoza fiind inconstantă, nemarcantă
- ✓ Examinarea morfologică a frotiului sangvin relevă anizocitoză, poichilocitoză, macrocitoză și hiper Cromie în eritrocite, creșterea în dimensiuni și hipersegmentarea nucleilor neutrofilelor
- ✓ Puncția și trepanobiopsia MO denotă hiper Celularitate moderată, hematopoieză megaloblastică

➤ **Anemia prin deficit de Acid folic**

- ✓ La pacienții cu anemie prin deficit de Acid folic este prezent sindromul gastrointestinal, cel hemoragic fiind absent
- ✓ În AGS se determină pancitopenia mai moderată
- ✓ Examinarea morfologică a frotiului sangvin relevă anizocitoză, poichilocitoză, macrocitoză și hiper Cromie în eritrocite, creșterea în dimensiuni și hipersegmentarea nucleelor neutrofilelor
- ✓ Puncția și trepanobiopsia MO denotă hiper Celularitate moderată, hematopoieză megaloblastică

➤ **Hemoglobinuria paroxistică nocturnă**

- ✓ La pacienții cu hemoglobinuria paroxistică nocturnă se dezvoltă deficitul de fier cauzat de hemoglobinurie
- ✓ În AGS se determină pancitopenia moderată, fără limfocitoză
- ✓ Puncția și trepanobiopsia MO denotă hiper Celularitate moderată
- ✓ Fierul seric este scăzut, iar în perioada crizelor hemolitice crește temporar
- ✓ Semnele de hemoliză intravasculară: hemoglobinemie, hemoglobinurie, hemosiderinurie, bilirubinemie indirectă, reticulocitoză
- ✓ Testul Ham și proba cu zaharoză sunt pozitive

➤ **Leucemia acută (cu pancitopenie, fără blastemie)**

- ✓ Prezența sindromului hiperplastic (hepatosplenomegale, limfadenopatie etc.)
- ✓ Procentajul crescut de celule blastice în aspiratul medular
- ✓ Infiltrația neoplazică cu celule blastice în bioptatul medular, fără predominarea adipocitelor

➤ **Mielofibroza idiopatică (varianta cu citopenie)**

- ✓ Prezența cvasiconstantă a splenomegaliei
- ✓ Complicațiile hematologice autoimune sub formă de anemie hemolitică și trombocitopenie
- ✓ Examinarea morfologică a eritrocitelor adesea relevă macrocitoză și hiper Cromie
- ✓ Hiper Celularitatea mieloidă și megacariocitară, semne de fibroză de diferit grad în bioptatul medular

➤ **Metastaze de cancer în MO**

- ✓ Prezența focarului tumoral primar, a limfadenopatiei metastatice regionale
- ✓ Prezența celulelor neoplazice nehematopoitice în aspiratul medular
- ✓ Prezența infiltrației neoplazice în bioptatul medular

C.2.5.5. Criteriile de spitalizare

Caseta 14. Criteriile de spitalizare a pacienților cu AA

- Pacienții cu AA trebuie să fie supuși tratamentului în secțiile specializate de hematologie indiferent de factorul etiologic, gradul de anemizare și de severitate a patologiei

C.2.5.6. Tratamentul

Caseta 15. Principiile de tratament medicamentos în AA

- Tratamentul AA se efectuează în condiții de staționar specializat în hematologie.
- Luând în considerație concepția imună de patogenie a AA, ca tratament de elecție se consideră terapia imunosupresivă și / sau SE.
- În cazul accesibilității medicației imunosupresive, **la prima etapă** de tratament cu 2 zile până la administrarea GAL se indică Fluconazol 200–400 mg/zi + Ciprofloxacină 500–1000 mg/zi sau Ketokonazol 200–400 mg/zi + Co-trimoxazol* 960 mg x 2 ori/zi pentru o perioadă de 3 săptămâni; Prednisolon 30 mg/zi. Tratamentul este aplicat în condițiile salonului aseptice. Zilnic, în decurs de 5 zile se administrează GAL în doză de 20 mg/kg/zi sub formă de infuzie intravenoasă de 12 ore, Prednisolon 60 mg, remediile antihistaminice de 2 ori/zi, concentrat trombocitar (în prezența sindromului hemoragic sau trombocitopeniei $< 20 \times 10^9/l$), concentrat eritrocitar (Hb < 80 g/l). În cazurile de febră nemotivată sau de complicații infecțioase constatate concomitent se indică antibioticoterapia intravenoasă. În zilele 15-30 ale curei se recurge la suspendarea treptată a Prednisolonului (în absența sau în lichidarea bolii serice).
- **La a 2-a etapă** de tratament, peste 2 săptămâni după cură cu GAL sau cu SE (dacă aceasta se efectuează la prima etapă, cu intoleranță la GAL), se administrează CyA (este posibilă combinarea cu GAL) în doză inițială 10 mg/kg/zi. Ulterior, doza se rectifică în funcție de tolerabilitatea medicamentului. Doza medie în 24 de ore constituie 4-5 mg/kg. Durata curei trebuie să fie nu mai puțin de 12 luni.
- **La a 3-a etapă** de tratament, în cazurile de ineficacitate sau de răspuns clinico-hematologic, parțial peste 3 – 6 luni de medicație imunosupresivă se aplică cure repetate cu GAL sau se face SE.
- **Transplantul medular alogen** se efectuează în forma severă sau foarte severă a AA la pacienții cu vârsta de până la 40 de ani, în prezența donatorului histocompatibil.
- În lipsa răspunsului clinico-hematologic la medicație imunosupresivă de prima linie și la SE, la pacienții cu forme severe ale AA în calitate de medicație de rezervă poate fi utilizată Ciclofosfamida, în doză 45 mg/kg/zi în cură de 4 zile.
- **Tratamentul transfuzional de suport** are caracter substitutiv. În determinarea indicațiilor pentru transfuzie de concentrat eritrocitar sau trombocitar, rolul principal aparține stării generale a pacientului, gradului de exprimare a sindromului anemic și hemoragic. Transfuziile de concentrat eritrocitar deplasmalizat sunt indispensabile la scăderea nivelului de Hb sub 80 g/l cu decompensare somatică. Transfuziile profilactice de concentrat trombocitar sunt indicate în perioada medicației imunosupresive la trombocitopenie $< 10 \times 10^9/l$ (sau $< 20 \times 10^9/l$ în prezența febrei), chiar dacă sindromul hemoragic nu este evident.
- **Tratamentul hemostatic:**
 - ✓ Preparate angioprotectoare (*până la sistarea sindromului hemoragic*): Etamsilat – 250 mg – 2 comprimate x 3 ori/zi; Ascorutin* – 2 comprimate x 3 ori/zi; sol. Etamsilat 12,5% – 2-4 ml x 2-3 ori/zi, fiecare 8-12 ore; sol. Acid ascorbic 10% – 5-10 ml i.v., fiecare 12 ore.
 - ✓ Preparate antifibrinolitice: sol. Acid ϵ -aminocaproic 5% – 100 ml peroral sau i.v.

Notă: *preparat compus

- ✓ Tratament local – aplicații locale sau administrări perorale de Trombină (125 – 250 UI) + sol. Acid ε-aminocaproic 5% 100 ml + sol. Adrenalină 0,1% 1 ml.
 - ✓ Hormoni glucocorticosteroizi: Prednisolon 30–60 mg/zi *per os* sau Dexametazonă 4-8 mg i.v. fiecare 8-12 ore.
 - **Tratamentele antibacterian și antimicotic (se indică în scop profilactic sau curativ):**
 - ✓ Neutropenia febrilă este indicație pentru antibioticoterapia combinată imediat, indiferent de prezența rezultatelor investigațiilor bacteriologice. Combinația sinergică de start cuprinde aminoglicozide și peniciline . Pot fi indicate următoarele preparate: Co-trimoxazol* – 960 mg x 2 ori/zi, *per os*, Amoxicilină 1,0 x 3 ori/zi, *per os*, Ciprofloxacina 500 mg x 2 ori/zi, *per os*. Însă selectarea definitivă a preparatelor antibacteriene depinde de aspecte de sensibilitate/rezistență microbiologică a fiecărui staționar. Durata tratamentului va depinde de prezența febrei, gradul leucopeniei, răspunsul la tratament etc.
 - ✓ La pacienții cu AA severă, infiltratele pulmonare și sinuzitele trebuie să fie considerate ca suspecte la infecție fungică. Se recurge la administrarea intravenoasă precoce a Amfotericinei**, dacă febra persistă sau la suspiciune/confirmare a infecției fungice. Amfotericina** parenterală lipozomală poate fi înlocuită cu Fluconazol, Itraconazol sau Caspofungin** în cazurile de tratament specific îndelungat sau în scopul reducerii nefrotoxicității. Se pot utiliza: Ketokonazol 0,2 x 2 ori/zi *per os*, Nistatină 500000 UI x 4 ori/zi *per os*.
 - Cure scurte de G-CSF în doză de 5 µg/kg/zi pot fi recomandate în infecții sistemice severe fără răspuns la preparate antibacteriene și antifungice intravenoase.
 - Preparatele anabolice (Nandrolonă decanoat 25-50 mg o dată în 2 săptămâni, Nandrolonă fenilpropionat 25-50 mg o dată în săptămână intramuscular) și glucocorticosteroizi (Prednisolon 30-60 mg/zi sau Metilprednisolon 20-50 mg/kg/zi) nu se consideră ca opțiuni curative de sine stătătoare și se indică în combinație cu GAL, pentru a favoriza răspunsul și toleranța la medicația imunosupresivă.
- La pacienții cu transfuzii eritrocitare multiple și cu hemosideroză secundară, se administrează terapia chelantă cu Desferrioxamină** sau cu Deferasirox.

C.2.5.7. Evoluția și prognosticul

Evoluția și prognosticul AA corelează cu mecanismul etiopatogenetic, gradul de severitate a bolii și cu opțiunea curativă selectată. AA posthepatitice adesea evoluează nefavorabil. Pe fundal de medicație cu GAL, supraviețuirea peste 5 ani constituie 60% în forme cu un grad de severitate mediu și 44% – în cele severe [1, 2,5, 8, 9, 16]. Eficacitatea terapiei cu CyA, urmate după răspunsul insuficient la GAL sau SE, atinge 94%, în AA de grad ușor, de severitate și 64% – în AA severă. Acest indice, după efectuarea din start a SE, se cifrează, respectiv, la 79% și la 37%, cu supraviețuirea de peste 5 ani de 94% în forme ușoare. Răspunsul clinico-hematologic înalt poate fi obținut după transplantarea MO alogene, supraviețuirea peste 5 ani fiind de 72% [2, 3, 5, 15, 16]. Eficacitatea transplantului medular s-a dovedit superioară la persoane cu vârsta de pînă la 25 de ani (75–85%), decît peste 25 de ani (58–72%).

Notă: *preparat compus

**la moment nu este înregistrat în RM.

C.2.5.8. Supravegherea pacienților

Caseta 16. Supravegherea pacienților cu AA

- După finisarea medicației cu GAL, pacienții se vor afla în staționarul hematologic pentru monitorizarea dezvoltării posibile a bolii serice.
- Pacienții cu AA necesită supraveghere sistematică a hematologului din policlinica IMSP Institutul Oncologic, precum și a medicului de familie pentru depistarea precoce a unei recidive eventuale sau a dereglărilor clonale tardive (hemoglobinuria paroxistică nocturnă, sindromul mielodisplastic, leucemia mieloblastică acută).
- La obținerea remisiunii după terapie imunosupresivă sau SE, AGS se va efectua fiecare lună, în primul an, și o dată în 3 luni, în următoarele 2 ani.
- Peste 3–4 luni după medicație cu GAL și/sau cu CyA și peste 6 luni după constatarea remisiunii, pacienții trebuie să fie supuși examenului morfologic și celui citogenetic al MO, precum și *screening*-ului la hemoglobinurie paroxistică nocturnă.

C.2.6. Stările de urgență

Caseta 17. Stările de urgență în AA

- Coma anemică. În plan de tratament se va efectua transfuzia de concentrat eritrocitar deplasmalizat.
- Precoma anemică. În plan de tratament se va efectua transfuzia de concentrat eritrocitar deplasmalizat.
- Sindromul hemoragic pronunțat (epistaxis persistent, meno-, metroragie, hemoragie gastrointestinală, macrohematurie, eminență de hemoragie cerebrală etc.). În plan de tratament se vor administra zilnic transfuzie de concentrat trombocitar din calcul o doză/10 kg corp, de plasmă proaspătă congelată în jet, remediile angioprotectoare (Etamsilat 4 ml i.v. fiecare 8–12 ore), hormonii corticosteroizi (Dexametazonă 8 mg i.v. la fiecare 8–12 ore).
- Șocul toxicoseptic. În plan de tratament se va administra zilnic antibioticoterapia combinată, reieșind din datele investigațiilor bacteriologice. Cele mai eficiente sunt combinațiile cefalosporinelor de generația a 3-a sau a 4-a (Ceftriaxon 2 – 3 g/zi i.v., Cefoperazonă 2 – 4 g/zi i.v., etc.) cu aminoglicozide sau peniciline semisintetice (Ampicilină de sodiu + Sulbactam de sodiu 8–10 g/zi, Amoxicilină+Clavulanat de potasiu 2 g/zi), precum și a imepenemelor (Imipenem+Cilastatină 2 g/zi, Meropenem** 2–4 g/zi) cu Vancomicină (2 g/zi). Concomitent, sunt indispensabile transfuziile de plasmă proaspătă congelată, de preparate cu o acțiune hemodinamică, medicația parenterală cu remediile antifungice, antifermene.

C.2.7. Complicațiile

Caseta 18. Complicațiile AA

- Complicațiile infecțioase (pneumonie acută, otită acută, paraproctită acută, abcese, septicemie etc.).
- Complicațiile hemoragice (meno-, metroragie, hemoragie gastrointestinală, macrohematurie, hemoragie cerebrală etc.).
- Boala serică (în cazurile de tratament cu GAL).
- Hemosideroza secundară (în cazurile de transfuzii eritrocitare multiple).

Notă: **la moment nu este înregistrat în RM.

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL

<i>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</i>	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie; • asistentă a medicului de familie; • medic de laborator și laborant cu studii medii.
	Aparate, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop; • tonometru; • laborator de diagnostic clinic standard pentru efectuare de AGS și de determinare de indici biochimici.
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • Preparate angioprotectoare: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Etamsilat. ✓ Ascorutin. • Preparate antibacteriene: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Co-trimoxazol*. ✓ Amoxicilină. ✓ Ciprofloxacină. • Preparate antifungice: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Nistatină. ✓ Ketokonazol.

Notă: *preparat compus

<p>D.2. Instituțiile/ secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • internist; • otorinolaringolog; • medic de laboratoare clinic și biochimic; • medic imagist; • ginecolog; • asistente medicale; • laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic.
	<p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop; • tonometru; • set pentru examinarea cavității nazale, a orofaringelui; • sală pentru investigații radiologice; • aparat pentru ultrasonografie; • laborator de diagnostic clinic standard pentru efectuare de AGS de determinare de indici biochimici.
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparate angioprotectoare: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Etamsilat. ✓ Ascorutin. ✓ Acid ascorbic. • Preparate antibacteriene: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Co-trimoxazol*. ✓ Amoxicilină. ✓ Ciprofloxacina. • Preparate antifungice: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ketokonazol. ✓ Nistatină. • Hormoni corticosteroizi: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dexametazonă. ✓ Prednisolon.

Notă: *preparat compus

<p>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • internist; • chirurg; • otorinolaringolog; • medic de laborator clinic și biochimic; • medic imagist; • ginecolog; • asistente medicale; • laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic.
	<p>Aparate, utilaj (aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor):</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop; • tonometru; • set pentru examinarea cavității nazale, a orofaringelui; • sală pentru investigații radiologice; • sală cu aparat pentru ultrasonografie; • laborator clinic standard pentru realizare de AGS, coagulogramă; • laborator de diagnostic clinic standard pentru efectuare de AGS, de determinare de coagulogramă, indici biochimici; • laborator bacteriologic.
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparate angioprotectoare: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Etamsilat. ✓ Ascorutin. ✓ Acid ascorbic. • Preparate antifibrinolitice: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Acid ε-aminocaproic. • Preparate antibacteriene: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Co-trimoxazol*. ✓ Amoxicilină. ✓ Ciprofloxacină. ✓ Cefalosporine de generațiile a 3–4 (Ceftriaxon, Cefoperazonă etc.). ✓ Peniciline semisintetice (Ampicilină de sodiu + Sulbactam de sodiu, Amoxicilină + Clavulanat de potasiu). • Preparate antifungice: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ketokonazol. ✓ Fluconazol. ✓ Nistatină. • Hormonii corticosteroizi: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dexametazonă. ✓ Prednisolon. • Componente sangvine: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Concentrat trombocitar (în sindrom hemoragic). ✓ Plasmă proaspătă congelată (în sindrom hemoragic). ✓ Concentrat eritrocitar (la anemizare marcantă cu decompensare somatică).

Notă: *preparat compus

<p><i>D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: Centrul Hematologic al IMSP Institutul de Oncologie</i></p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hematologi; • medici de laborator specialiști în hematologie; • medici de laborator specialiști în biochimie; • medici de laborator specialiști în microbiologie; • chirurg; • otorinolaringolog; • medici imagiști; • medici endoscopiști; • ginecologi; • asistente medicale; • laboranți cu studii medii în laboratorul hematologi; • laboranți cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic; • medici specialiști în diagnostic funcțional. <hr/> <p>Aparate, utilaj (aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ac pentru puncția MO; • ac pentru trepanobiopsia MO; • tonometru; • fonendoscop; • electrocardiograf; • set pentru examinarea cavității nazale, a orofaringelui; • sală cu aparataj pentru investigații radiologice; • sală cu aparat pentru ultrasonografie; • sală cu aparataj endoscopic (fibrogastroduodenoscop); • laborator hematologic; • coagulometru.
---	--

	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medicație imunosupresivă: <ul style="list-style-type: none"> ✓ GAL. ✓ CyA. ✓ Ciclofosamidă. • Preparate hemostatice derivate din sânge: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Trombină**. ✓ Peliculă de fibrină**. • Preparate angioprotectoare: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Etamsilat. ✓ Acid ascorbic*. ✓ Ascorutin. • Preparate antifibrinolitice: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Acid ε-aminocaproic. • Preparate antibacteriene: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Co-trimoxazol*. ✓ Amoxicilină. ✓ Ciprofloxacină. ✓ Cefalosporine de generațiile a 3–4 (Ceftriaxon, Cefoperazonă etc.). ✓ Peniciline semisintetice (Ampicilină de sodiu + Sulbactam de sodiu, Amoxicilină + Clavulanat de potasiu). ✓ Imepenemi (Imipenem, Meropenem). • Preparate antifungice: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ketokonazol. ✓ Fluconazol. ✓ Itraconazol. ✓ Amfotericină lipozomală**. ✓ Nistatină. • Hormoni corticosteroizi: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dexametazonă. ✓ Prednisolon. ✓ Metilprednisolon. • Preparate anabolice: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Nandrolonă decanoat. • Nandrolonă fenilpropionat, remediile chelante: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Desferrioxamină. • Componente sangvine: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Concentrat eritrocitar (la anemizare marcantă cu decompensare somatică). ✓ Plasmă proaspătă congelată (în sindrom hemoragic). ✓ Concentrat trombocitar (în sindrom hemoragic, profilaxia sindromului hemoragic la medicație cu GAL pe fond de trombocitopenie severă). • Factori de stimulare a hematopoiezei: <ul style="list-style-type: none"> ✓ G-CSF (în infecții sistemice severe fără răspuns la preparate antibacteriene și antifungice intravenoase).
--	---

Notă: *preparat compus

**la moment nu este înregistrat în RM.

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A spori rata persoanelor din grupul de risc în dezvoltarea AA, care beneficiază de tratamentul profilactic cu medicație dezintoxicantă, antivirală, antioxidantă	1.1. Proporția persoanelor/pacienților din grupul de risc în dezvoltarea AA, cărora li s-a administrat tratamentul profilactic cu medicație dezintoxicantă, antivirală, antioxidantă, pe parcursul unui an	Numărul de persoane/pacienți din grupul de risc în dezvoltarea AA, cărora li s-a administrat tratamentul profilactic cu medicație dezintoxicantă, antivirală, antioxidantă, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane/pacienți din grupul de risc în dezvoltarea AA, care se află sub supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an
2.	A reducă rata persoanelor din grupul de risc în dezvoltarea AA, supuse tratamentului medicamentos hazardos pentru sistemul hematopoietic	2.1. Proporția persoanelor/pacienților din grupul de risc în dezvoltarea AA, cărora li s-a limitat/suspendat tratamentul medicamentos hazardos pentru sistemul hematopoietic, pe parcursul unui an	Numărul de persoane/pacienți din grupul de risc în dezvoltarea AA, cărora li s-a limitat/suspendat tratamentul medicamentos hazardos pentru sistemul hematopoietic, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane/pacienți din grupul de risc în dezvoltarea AA, care se află sub supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an
3.	A facilita diagnosticarea pacienților cu AA	3.1. Proporția pacienților din grupul de risc pentru dezvoltarea AA, cărora li s-a efectuat screening-ul pentru AA, pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu AA, cărora li s-a efectuat screening-ul pentru AA, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane/pacienți din grupul de risc în dezvoltarea AA, care se află sub supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
4.	A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu AA	4.1. Proportia pacienților cu AA, la care s-a efectuat medicația imunosupresivă și/sau SE cu normalizarea AGS și creșterea celularității medulare în decurs de 4–6 luni, pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu AA, la care s-a efectuat medicația imunosupresivă și/sau SE cu normalizarea AGS și cu creșterea celularității medulare în decurs de 4–6 luni, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu AA, supuși tratamentului de către hematolog, pe parcursul ultimului an
5.	A reduce/combate recidivele AA prin efectuarea medicației imunosupresive intensificate/de întreținere, SE	5.1. Proportia pacienților cu AA, la care s-a menținut răspunsul clinico-hematologic complet, pe parcursul unui an Proportia pacienților cu recidiva AA, la care s-a obținut al 2-lea răspuns clinico-hematologic complet, pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu AA, la care s-a menținut răspunsul clinico-hematologic complet, pe parcursul ultimului an x 100 Numărul de pacienți cu recidiva AA, la care s-a obținut al 2-lea răspuns clinico-hematologic complet, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu AA, care se află la evidența medicului de familie și a hematologului Numărul total de pacienți cu AA, care se află la evidența medicului de familie și a hematologului, pe parcursul ultimului an

ANEXE

Anexa 1. Ghidul pacientului cu anemie aplastică

Introducere

Acest ghid include informații despre asistența medicală și tratamentul persoanelor cu anemie aplastică în cadrul Serviciului de Sănătate din Republica Moldova și este destinat pacienților cu anemie aplastică, familiilor acestora, părinților și persoanelor de îngrijire; celor care doresc să cunoască mai multe informații despre această afecțiune.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de îngrijire și de tratament care trebuie să fie disponibile în Serviciul de Sănătate.

Indicațiile din ghidul pentru pacient acoperă:

- ✓ Modul în care medicii trebuie să stabilească dacă o persoană are anemie aplastică.
- ✓ Modul în care factorii de risc și gradul de afectare a hematopoiezei pot influența evoluția anemiei aplastice.
- ✓ Opțiunile curative în tratamentul anemiei aplastice.
- ✓ Modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu anemie aplastică.

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

Tratamentul și îngrijirea medicală de care beneficiați trebuie să țină cont de necesitățile și de preferințele dvs. personale. Aveți dreptul să fiți informat pe deplin și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații accesibile și relevante, să vă trateze cu respect, sensibilitate și loialitate și să vă explice pe înțeles ce este anemia aplastică și care este tratamentul care vi se recomandă.

Anemia aplastică

Anemia aplastică constituie o afecțiune din grupul de anemii prin dereglarea de formare a eritrocitelor în care are loc depresia tuturor seriilor celulare hematopoietice în măduva osoasă, ce se reflectă în sângele periferic prin pancitopenie. Deși la pacienții cu anemie aplastică suferă toate țesuturile hematopoiezei cu dezvoltarea leucopeniei și a trombocitopeniei; termenul *anemie aplastică* este aplicat, dat fiind faptul că cele mai pronunțate și precoce sunt simptomele care indică sindromul anemic, din care cauză pacientul se adresează la medic.

Anemia aplastică prezintă o maladie relativ rar înregistrată, fiind una dintre cele mai grave și invalidizante patologii umane. Incidența anemiei aplastice în Europa și în America de Nord se cifrează de la 2,0 până la 1 milion de populație. În Republica Moldova anual se înregistrează 3–4 cazuri la 1 milion de locuitori.

Anemia aplastică se dezvoltă în toate grupurile de vârstă, avînd incidența maximă la persoane între 10–30 de ani și după 60 de ani. Diferența semnificativă în morbiditate după sex nu s-a constatat.

Cauzele de dezvoltare a anemiei aplastice pot fi următoarele:

1. Administrarea chimioteraputelor antitumorale.
2. Administrarea medicamentelor antibacteriene (Cloramfenicol, sulfamide etc.), antiinflamatoare nesteroidiene (Indometacină, Diclofenac etc.), imunomodulatoare, sedative.
3. Expunerea la iradierea ionizantă.
4. Acțiunea agenților chimici toxici (grupul hidrocarburilor, insecticidele etc.).

5. Acțiunea agenților infecțioși (virusii hepatitelor, Epstein-Barr virus, citomegalovirus, HIV etc.).
6. Gravitatea (aplazie medulară ca formă de gestoază).
7. Crizele aplastice în anemiile hemolitice (în special, la pacienții cu hemoglobinuria paroxistică nocturnă).

Cunoașterea cauzelor de dezvoltare a anemiei aplastice are o mare importanță practică, deoarece acestea se află la baza schemei de investigare a pacientului în scopul depistării cauzei în fiecare caz aparte, precum și determină tactica optimă de tratament. Lichidarea factorului etiologic, de rînd cu tratamentul specific poate contribui la vindecarea completă. Totodată, pentru evitarea dezvoltării anemiei aplastice în grupurile de risc, este necesar de efectuat profilaxia.

Manifestările anemiei aplastice

Anemia aplastică *se manifestă* prin 3 sindroame clinice: anemic, hemoragic și de complicații infecțioase.

1. Sindromul anemic se caracterizează prin astenie, fatigabilitate, vertij, dispnee la efort fizic, paliditate a tegumentelor, tahicardie, palpitații.
2. Sindromul hemoragic: peteșii și echimoze pe piele și pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, hemoragii conjunctivale, gastrointestinale, meno- și metroragii, hematurie.
3. Sindromul de complicații infecțioase: febră, stomatită, otită, tonsilită, bronșită, pneumonie, infecții perianale, abcese, septicemie.

Diagnosticul de anemie aplastică se stabilește în baza anamnezei, a manifestărilor clinice și este confirmat prin examenele de laborator: analiza generală a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite, puncția și trepanobiopsia măduvei osoase. Este necesar de inclus în schema de investigare și cercetările de evidențiere a cauzei de dezvoltare a anemie aplastice.

După obținerea rezultatelor investigațiilor efectuate, medicul trebuie să discute rezultatele cu dvs. și să vă comunice metodele de tratament.

Tratamentul

Tratamentul anemiei aplastice se efectuează în condiții de staționar specializat în hematologie. Luînd în considerație concepția imună de patogenie a anemiei aplastice, ca tratament de elecțiune se consideră splenectomia și / sau terapia imunosupresivă. Tratamentul este aplicat în condițiile salonului aseptice. Zilnic, în decurs de 5 zile se administrează Globulina antilimfocitară în doză de 20 mg/kg/zi, sub formă de infuzie intravenoasă de 12 ore, Prednisolon 60 mg, remediile antihistaminice de 2 ori/zi, Concentrat trombocitar (în prezența sindromului hemoragic sau a trombocitopeniei $< 20 \times 10^9/l$), Concentrat eritrocitar (Hb $< 80 \text{ g/l}$). În zilele 15–30 ale curei se recurge la suspendarea treptată a Prednisolonului (în absența sau în lichidarea bolii serice).

La a 2-a etapă de tratament, peste 2 săptămîni după cură cu Globulina antilimfocitară sau splenectomie (dacă aceasta se efectuează la prima etapă, cu intoleranță la Globulina antilimfocitară) se administrează Ciclosporina A (este posibilă combinarea cu Globulina antilimfocitară) în doză inițială 10 mg/kg/zi. Ulterior, doza se rectifică în funcție de tolerabilitatea medicamentului. Doza medie în 24 de ore constituie 4–5 mg/kg. Durata curei trebuie să fie nu mai puțin de 12 luni.

În cazurile de febră nemotivată sau complicații infecțioase constatate concomitent se indică antibioticoterapia intravenoasă. Se recurge la administrarea intravenoasă precoce a amfotericinei,

dacă febra persistă sau la suspiciunea/confirmarea infecției fungice. Amfotericina** parenterală lipozomală poate fi înlocuită cu Fluconazol, Itraconazol sau cu Caspofungină** în cazurile de tratament specific îndelungat sau în scopul reducerii nefrotoxicității. La pacienții cu anemie aplastică severă, infiltratele pulmonare și sinuzitele trebuie să fie considerate ca suspecte la infecție fungică. Curele scurte de G-CSF în doză de 5 μg/kg/zi pot fi recomandate în infecțiile sistemice severe, fără răspuns la preparate antibacteriene și antifungice intravenoase.

Transplantul medular alogen se efectuează în forma severă sau foarte severă a anemiei aplastice la pacienții cu vârsta de pînă la 40 de ani, în prezența donatorului histocompatibil.

Tratamentul transfuzional de suport are un caracter substitutiv. În determinarea indicațiilor pentru transfuzie de Concentrat eritrocitar sau trombocitar, decisive sunt starea generală a pacientului, gradul de exprimare a sindromului anemic și a celui hemoragic. Transfuziile de Concentrat eritrocitar deplasmalizat sunt indispensabile în scăderea nivelului de Hb sub 80 g/l, cu decompensare somatică. Transfuziile profilactice de Concentrat trombocitar sunt indicate în perioada medicației imunosupresive la trombocitopenie $< 10 \times 10^9/l$ (sau $< 20 \times 10^9/l$ în prezența febrei), chiar dacă sindromul hemoragic nu este evident.

Preparatele anabolice (Nandrolonă decanoat 25–50 mg, o dată în 2 săptămîni, Nandrolonă fenilpropionat 25–50 mg, o dată în săptămîna intramuscular) și corticosteroizi (Prednisolon 30–60 mg/zi sau Metilprednisolon 20–50 mg/kg/zi) nu se consideră ca opțiuni curative de sine stătătoare și se indică în combinație cu Globulina antilimfocitară, pentru a favoriza răspunsul și toleranța la medicația imunosupresivă.

La pacienții cu transfuzii eritrocitare multiple și cu hemosideroză secundară se administrează terapia chelantă cu Desferrioxamină**.

Efectele adverse pot fi: boala serică, hemosideroza secundară.

Notă: **la moment nu este înregistrat în RM.

Anexa 2. Recomandări de implementare în conduita pacienților cu AA

1. Considerăm necesară implementarea obligatorie la nivelul medicului de familie și al interniștilor a *screening*-ului pentru depistarea precoce și pentru profilaxia AA în grupurile de risc, precum și a analizei generale desfășurate a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite.
2. Considerăm necesară asigurarea pacienților cu AA cu medicația imunosupresivă (GAL, CyA), componente sangvine (Concentrat eritrocitar deplasmătizat, Concentrat trombocitar, plasmă proaspătă congelată).
3. Considerăm necesară implementarea transplantului de măduvă osoasă, fiind opțiune curativă de elecțiune la pacienții cu vîrsta de sub 40 de ani.

BIBLIOGRAFIE

1. Bacigalupo A. *Aplastic anemia: Pathogenesis and Treatment*. American Society of Hematology. Hematology, 2007: 23-29.
2. Bacigalupo A., Hows J. M., Gluckman E. et al. *Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA Working Party*. British Journal of Haematology, 1988; 70: 177-182.
3. Camitta B. M., Thomas E. D., Nathan D. G. et al. *Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality*. Blood, 1976; 48: 63-69.
4. Corcimaru I. T. *Anemia aplastică*. În: Anemiile (Ghid pentru medicii de familie). Chișinău, 2003: 91-100.
5. Corcimaru I. T. *Anemia aplastică*. In: Hematologie. Chișinău: Centrul Editorial – Poligrafic Medicina, 2007: 92-99.
6. Corcimaru I. T., Musteață L. Z., Robu M. V. *Diagnosticul diferențial și tratamentul anemiilor (Recomandări metodice)*. Chișinău, 1997.
7. Ferry F. *Approach to the Patient with Anemia*. In: Practical Guide to the Care of the Medical Patient, 7th Ed. Philadelphia: Mosby, Inc., 2007: Chapter 7.
8. Grigoriu G, Anca Popp. *Anemiile aplastice*. In: Coliță D., Medicină Internă. Hematologie. Partea a I. București: Editura medicală, 1997: 661-672.
9. Hoffman R., Shannon K., Sauntharajah Y. *Aplastic anemia*. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program. Blackwell Publishing, 2005: 30-39.
10. Identification, diagnosis, and management of anemia in adult ambulatory patients treated by primary care physicians: evidence-based and consensus recommendations. National Anemia Action Council – Private Nonprofit Research Organization, 2006 Feb: 11 pages. NGC: 005320.
11. Maciejewski J., Risitano A. *Aplastic Anemia: Management of Adult Patients*. American Society of Hematology. Hematology, 2005: 110-117.
12. Marsh J. C. W., Ball S. E., Darbyshire P. et al. *Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anemia*. British Journal of Haematology, 2003; 123: 782-801.
13. Schrezenmeier H., Bacigalupo A. *Guidelines for treating aplastic anemia. Consensus Document of a group of international experts*. In: Aplastic anemia: pathophysiology and treatment. Cambridge University Press, 2000: 308-319.
14. Tefferi A. *Anemia in Adults: A Contemporary Approach to Diagnosis*. Mayo Clin. Proc., 2003; 78: 1274-1280.
15. Young N. S., Calado R. T., Scheinberg P. *Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia*. Blood, 2006; 108 (8): 2509-2519.
16. Михайлова Е. А. *Апластическая анемия*. In: Воробьев А. И. Руководство по гематологии. Москва: Ньюдиамед, 2005: 302-311.