

ASOCIAȚIA ECONOMIE, MANAGEMENT
ȘI PSIHOLOGIE ÎN MEDICINĂ „CONSTANTIN EȚCO”

ASSOCIATION OF ECONOMY, MANAGEMENT
AND PSYCHOLOGY IN MEDICINE „KONSTANTIN YETSKO”

АССОЦИАЦИЯ ЭКОНОМИКИ, УПРАВЛЕНИЯ
И ПСИХОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ „КОНСТАНТИН ЕЦКО”

SĂNĂTATE PUBLICĂ, ECONOMIE ȘI MANAGEMENT ÎN MEDICINĂ

PUBLIC HEALTH, ECONOMY AND
MANAGEMENT IN MEDICINE

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ЭКОНОМИКА
И МЕНЕДЖМЕНТ В МЕДИЦИНЕ

revistă științifico-practică
fondată în anul 2003

scientific-practical review
founded in 2003

научно-практический журнал
основан в 2003 году

2(95)/2023

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

Revista este inclusă în **Tipul B** cu atribuția statutului de publicație științifică de profil prin HOTĂRÂREA comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și a Consiliului de Conducere al Agenției Naționale de Asigurare a Calității în Educație și Cercetare nr. 18 din 01 martie 2022 pentru publicarea rezultatelor științifico-practice din tezele de doctorat în domeniile medicină, farmacie, economie și psihologie.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiști din domeniile respective.

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

Constantin EȚCO

Redactor-șef Chief Editor

Natalia Zarbailov

Colegiul de redacție Editorial Board

Elena Raevschi – redactor-șef adjunct

Ghenadie Damașcan – secretar

Nicolae Bacinschi, Emil Ceban, Boris Gîlca,

Aliona Serbulenco, Larisa Spinei,

Consiliul editorial

Ion Ababii
Emil Anton (România)
Doina Azoicăi (România)
Ion Bahnarel
Grigore Belostecinic
Taras Boiciuc (Ucraina)
Vasyl Cheban (Ucraina)
Ghenadie Curocichin
Vasile Dumitraș
Ludmila Ețco
Grigore Friptuleac
Mihai Gavriiliuc

Victor Ghicavii
Gheorghe Ghidirim
Ludmila Goma
Eva Gudumac
Hakan Gulmez (Turcia)
Constantin Iavorschi
Pavlo Kolesnic (Ucraina)
Sava Kostin (Germania)
Sergiu Matcovschi
Mihai Moroșanu
Ion Mereuța
Kurtulus Ongel (Turcia)

Editorial council

Gheorghe Paladi
Mihai Popovici
Viorel Prisacari
Ivan Puiu
Ninel Revenco
Liliana Rogozea (România)
Constantin Spînu
Oleg Șekera (Ucraina)
Mihai Todiraș (Germania)
Teodor Tulcinschi (Israel)
Brigitha Vlaicu (România)
Iuri Voronenko (Ucraina)

Autorii poartă toată responsabilitatea pentru conținutul articolelor publicate.

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

Redactor literar – *Elena Junghietu*
Machetare computerizată – *Galina Țurcan*
Coperta – *Iulian Grossu*

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

Datele de contact ale redacției:

Telefon: 069 481 481

E-mail: redactor.spemm@gmail.com

CUPRINS

CUVÂNT DIN PARTEA COLEGIULUI DE REDACTIE

Organizarea medicinei la țară: prezent și perspectivă4

ALIONA SERBULENCO, NATALIA ZARBAILOV

Finanțarea sistemului de ocrotire a sănătății din Republica Moldova în perioada precedentă epidemiei de COVID-19.....6

ASISTENȚA FARMACEUTICĂ

VALENTINA BULIGA, VLADIMIR SAFTA, MIHAIL BRUMĂREL, STELA ADAUJI

Repere manageriale privind asigurarea funcționalității sistemului securității farmaceutice14

STELA ADAUJI

Asigurarea informațională a comunicării farmacistului în procesul de asistență farmaceutică a populației20

SINTEZA LITERATURII

ION BÎRCĂ

Politici globale de vaccinare în infecția rotavirală28

DMITRI IUNAC, LUCIA GALBEN, ALINA FERDOHLEB, GRETA BĂLAN

Mecanisme de rezistență la antimicrobiene a tulpinilor de Staphylococcus aureus: sinteză narativă38

ANGELA GUILA

Diagnosticul și corecția tulburărilor reactivității imunologice în infecția cu tuberculoză și toxocaroză.....44

ARTICOLE ORIGINALE

SILVIA DANU

Analiza corelației dintre factorii culturii siguranței pacientului și siguranța pacientului în departamentele de neurochirurgie52

ÎN AJUTORUL MEDICULUI

ION BÎRCĂ

Rezultatele implementării vaccinului rotaviral în Republica Moldova.....59

RECENZIE LA MONOGRAFIE

VALENTINA SOROCEANU

Recenzie asupra monografiei „BAZE ETICO-DEONTOLOGICE ALE ASISTENȚEI FARMACEUTICE”.
Autor: Stela Adauji, doctor în științe farmaceutice, conferențiar universitar67

ISTORIA MEDICINEI

Petru Galețchi – omul potrivit la locul potrivit68

ANIVERSĂRI

Profesorul Grigore Friptuleac - ilustru savant, igienist, manager, pedagog, patriot, familist, om71

Profesorul Grigore Bivol – medic, mentor, manager al reformelor în asistența medicală primară.....73

IN MEMORIAM

Medicina i-a fost și profesie, și destin... și țară.....75

CONTENT

LETTER FROM THE EDITORIAL BOARD

The organization of rural medicine: present and perspective4

ALIONA SERBULENCO, NATALIA ZARBAILOV

Financing of the health protection system from the Republic of Moldova in the previous period of the COVID-19 epidemic6

PHARMACEUTICAL ASSISTANCE

VALENTINA BULIGA, VLADIMIR SAFTA, MIHAIL BRUMAREL, STELA ADAUJI

Managerial remarks regarding ensuring the functionality of the pharmaceutical security system 14

STELA ADAUJI

Information support of the pharmacist's communication in the process of pharmaceutical assistance of the population 20

LITERATURE SYNTHESIS

ION BIRCA

Global vaccination policies in rotavirus infection 28

DMITRI IUNAC, LUCIA GALBEN, ALINA FERDOHLEB, GRETA BALAN

Mechanisms of antimicrobial resistance of Staphylococcus aureus strains: narrative synthesis..... 38

ANGELA GUILA

Diagnosis and correction of immunological reactivity disorders in tuberculosis and toxocarasis infection 44

ORIGINAL ARTICLES

SILVIA DANU

Correlation analysis between patient safety culture factors and patient safety in neurosurgery departments 52

TO HELP THE DOCTOR

ION BIRCA

The results of rotavirus vaccine implementation in the Republic of Moldova 59

REVIEW OF THE MONOGRAPH

VALENTINA SOROCEANU

Review of the monograph "ETHICAL-DEONTOLOGICAL BASES OF PHARMACEUTICAL ASSISTANCE".
Author: Stela Adauji, doctor of pharmaceutical sciences, university associate professor..... 67

HISTORY OF MEDICINE

Petru Galețchi – the right man at the right place 68

ANNIVERSARIES

Professor Grigore Friptuleac - illustrious scientist, hygienist, manager, teacher, patriot, head of the family and human 71

Professor Grigore Bivol – doctor, mentor, the manager of primary health care reforms..... 73

IN MEMORY

Medicine was the profession, the destiny... and the country..... 75

ORGANIZAREA MEDICINEI LA ȚARĂ: PREZENT ȘI PERSPECTIVĂ

Dezvoltarea sistemelor de sănătate provoacă tot mai multe probleme pentru soluționare datorită complexității contextelor și cerințelor sporite și așteptărilor exagerate uneori. Organizarea medicinei în Moldova a fost și va fi pe agenda guvernelor. Menținerea sănătății oamenilor de la sate a preocupat savanții și organizatorii sistemului de sănătate din anii 60-70 a secolului trecut. Experiența acumulată nu va pierde valoarea atâta timp cât problemele persistă și echitatea populației nu este atinsă. Atenției dumneavoastră se propune

Interviu cu Nicolae Testemițanu, realizat de Ion Anton, „Literatura și Arta”, nr. 13, 29 martie 1984.

(De vorbă cu Nicolae Andreevici Testemițanu, doctor în științe medicale, profesor, șef al Catedrei „Igienă Socială și Organizarea Ocrotirii Sănătății” de la Institutul de Medicină din Chișinău, Laureat al Premiului de Stat al RSS Moldovenești.)

– **Evident, în medicina rurală se întâmplă ceva. Atât doar că mulți se întreabă: spre bine, spre rău? Iar alții zic, fără înconjur, că tot ce se face e pur și simplu o ambiție a cuiva. Mai mult chiar, din gura la câte unul numai ce auzi: „Testemițanu!”...**

– Să nu exagereze acele guri. „Vinovat” de refacerea ce survin (spre bine, desigur) în organizarea deservirii medicale la țară e un colectiv întreg de savanți și specialiști. Ministerul Ocrotirii Sănătății, în ultimă instanță.

– **Totuși, numele D-voastră - fie că-i rostit din stimă profundă, fie din dezaprobare pripită - este parola, deviza prefacerilor prin care trece, dar mai ales urmează să treacă, ocrotirea sănătății la țară. Pentru că anume Dumneavoastră, care încă în 1971 susțineți doctoratul cu tema „Căile de apropiere a nivelurilor asistenței medicale la sat și oraș”, sunteți animatorul și promotorul unor idei pe cât de originale, pe atât de îndrăznețe în ceea ce privește reorganizarea medicinei rurale, idei, aplicarea în practică a cărora a început deja și se va încheia... Când se va încheia?**

– În anul 2005. Adică un program de lucru pe două decenii înainte, susținut și aprobat de Comitetul Central al Partidului Comunist al Moldovei și Sovietul Miniștrilor al republicii.

– **Și care-i scopul final al acestui program?**

– Desăvârșirea organizării medicinei la țară și apropierea ei, atât în plan cantitativ, cât și calitativ, de nivelul asistenței medicale la oraș.

– **Asta în linii generale...**

– Mai la concret vorbind, programul elaborat și argumentat științificeste de noi presupune crearea unui asemenea sistem de ocrotire a sănătății la țară, care ar permite sătenilor să primească ajutor spitalicesc, de ambulatoriu și de urgență medicală în rând cu orașenii.

– **Să ne referim, pentru început, la ajutorul spitalicesc acordat sătenilor. Ce lacune îl caracterizează în prezent și cum va arăta el în anul 2005?**

– Dacă în plan cantitativ spitalizarea la sat este aproximativ egală cu cea de la oraș, apoi în plan calitativ diferența e prea mare. Colectivul de autori care au participat la elaborarea proiectului în cauză a cercetat circa 14000 de istorii ale bolilor și a ajuns la concluzia că eficiența tratamentului în spitalele sătești este de 7,4 ori mai mică decât în spitalele centrale raionale. Firește, ne-am întrebat: care e motivul? Fără prea mari eforturi, am constatat, mai întâi, că spitalele de circumscripție, mici și multe cum sunt, nu au posibilitatea să se înzestreze cu aparatură modernă de diagnosticare și tratare. Apoi, dat fiind faptul că numărul medicilor la aceste spitale este redus (medicul de la țară fiind nevoit s-o facă pe universalul), calificarea lor lasă mult de dorit. Iată de ce, în perspectivă, ajutorul spitalicesc va fi acordat în mod centralizat la spitalul central raional. Asta înseamnă că în fiecare centru raional va funcționa un spital cu 600-800 de paturi, ceea ce este suficient pentru a asigura cu tratament la staționar populația unui raion.

– **Iată, deci, de unde pornește tendința de a lichida spitalele sătești de circumscripție și nedumerirea multora în legătură cu asta. Căci, la ce bun să tănuim, lumea care s-a obișnuit să aibă spital în sat nu-și închipuie ce va face fără el.**

– Desigur, obișnuința omului este un factor psihologic care nu trebuie ignorat. Totuși, anchetările noastre arată că majoritatea absolută a pacienților care se tratează la spitalele sătești ar prefera să fie tratați la spitalul central raional. Nedumerirea lumii, cred eu, vine din altă parte. Vorba e că spitalele de circumscripție nu trebuie să fie închise în mod pripit, fără a le oferi oamenilor ceva în locul lor. Fiindcă, la ora actuală, încă nu toate centrele raionale dispun de spitale suficient de mari, pentru a recompensa lichidarea celor sătești.

– **Centralizarea ajutorului spitalicesc oferă un șir de avantaje atât pentru pacienți, cât și pentru lucrătorii medicali.**

– Fără doar și poate!

– **Care-s ele?**

– Voi menționa doar câteva. În primul rând, spitalele centrale raionale oferă posibilitatea de a cumula cadrele de medici, care în prezent sunt dispersate, risipite prin micile spitale sătești de sector. Aceasta creează, la rândul ei, premise reale pentru sporirea calității ajutorului medical. Având la spital, să zicem, cinci chirurgi, noi putem să-i specializăm pe fiecare într-un domeniu mai îngust. De aici și calificarea lor va avea numai de câștigat. În al doilea rând, e mai lesne să înzestrez cu aparatură și utilaj tehnic un singur spital raional central, decât 6-8 spitale sătești mici. Apoi, e clar pentru oricine, la un spital mare este posibil de organizat mai multe secții de profil, decât la unul mic. Practic, la un astfel de spital vor putea fi tratate aproape toate bolile.

– **De ce „aproape toate” și nu „toate”?**

– Pentru că o serie de boli, zise „rare”, vor fi tratate în secțiile specializate interraionale. Căci nu este rentabil pentru un spital central raional să organizeze o secție, bunăoară, de neurochirurgie sau endocrinologie cu...5 paturi. E mult mai rațional, desigur, ca bolnavilor să li se acorde ajutor medical calificat în cadrul unor secții interraionale mari.

– **Ajutorul medical în condiții de policlinică și de ambulatoriu este cel mai solicitat. Ce prevede în acest domeniu programul reorganizării medicinei la țară?**

– Țelul suprem urmărit de noi este de a apropia medicul - specialist cu studii superioare de omul muncii de la țară. Or, actualmente, o bună parte din numărul consultațiilor oferite populației sătești revine pe seama felcerilor și surorilor medicale. Ei, acești lucrători cu studii medii speciale, pun diagnosticul, eliberează rețete, prescriu tratamentul. Și, bineînțeles, calitatea asistenței medicale prestată de dâșii nu întotdeauna este la nivel.

– **Un scop cât se poate de nobil. Pe ce căi va fi realizat?**

– În satele republicii, în funcție de numărul populației și perspectiva demografică, vor fi construite ambulatorii de patru categorii și puncte medicale de trei categorii conform unor proiecte elaborate special la sugestia noastră, căci cele vechi nu mai corespund cerințelor. În fiecare ambulatoriu vor acorda ajutor medical permanent patru specialiști cu studii superioare: terapeut, pediatru, stomatolog și obstetrician-ginecolog. Ceilalți specialiști vor vizita ambulatoriile sătești conform unui grafic săptămânal și vor acorda bolnavilor asistența medicală la locul de trai. Deci, dacă în prezent sătenii sunt trimiși la policlinica raională, apoi pe viitor specialiștii vor veni la ei. Adică, nu 25 de bolnavi (norma medie de consultare) vin la medic, ci medicul singur vine la ei. E foarte important acest moment, pentru că noi scutim oamenii de povara drumului spre raion. Cât privește satele mici

de pe teritoriul circumscripției, ele vor fi patronate de medicii-specialiști de la ambulatoriu (în republică, la fiecare trei sate va reveni un ambulatoriu și două puncte medicale). Practica arată că acest model de organizare a asistenței medicale de ambulatoriu este destul de eficient.

– **Puteți exemplifica?**

– Rezultatele obținute de ambulatoriul din Românești, raionul Strășeni, unde teoria noastră a fost verificată practic la nivelul circumscripției rurale, sunt destul de elocvente. Numărul de vizite la medic pe cap de locuitor constituie aici circa 12, deci, putem vorbi de un nivel al asistenței medicale aproape egal cu cel de la oraș.

– **Nu întâmplător 11 persoane care au participat la elaborarea și experimentarea noului proiect de organizare a ocrotirii sănătății la țară, în frunte cu Dumneavoastră, au fost distinse anul trecut cu Premiul de Stat al RSS Moldovenești în domeniul științei și tehnicii...**

– Printre laureați se află și Mihail Frecăuțeanu, medicul-șef al ambulatoriului din Românești.

– **Câte ambulatorii de felul celui din Românești funcționează în prezent la noi?**

– Deocamdată doar 9. Însă, până la sfârșitul cincinalului curent, numărul lor va crește până la 67. În total, Moldova va dispune de 241 de ambulatorii, 140 de filiale ale policlinicii centrale raionale și 792 de puncte medicale.

– **Proiectul elaborat sub conducerea Dumneavoastră cuprinde și reorganizarea asistenței medicale de urgență. Vă rog să ne informați și despre modul în care va fi organizat serviciul Salvării în raioanele rurale.**

– După cum se știe, serviciul Salvării la țară se află pe lângă spitalele centrale raionale. În ultimul timp, Salvarea a fost reorganizată în secții ale acestor spitale. În perspectivă însă, ea va deveni o instituție medicală autonomă, asigurată cu medici pregătiți special pentru acordarea ajutorului urgent, înzestrată cu aparate moderne de reanimare. În raioanele mari, în afară de stațiile centrale raionale de urgență medicală, vor fi organizate și substații în unele sate. Într-un cuvânt, serviciul Salvării din centrele raionale sătești va aminti întrucâtva organizarea urgenței medicale de la oraș.

– **Vă mulțumesc pentru informația ce ne-ați oferit-o și sper că ea îi va orienta pe cititorii noștri în problemele organizării ocrotirii sănătății la țară.**

Interlocutor: Ion Anton

(„Nicolae Testemițanu - nume devenit simbol”,

Constantin Ețco, Chișinău, Epigraf, 544 p.)

FINANȚAREA SISTEMULUI
DE OCROTIRE A SĂNĂTĂȚII
DIN REPUBLICA MOLDOVA ÎN PERIOADA
PRECEDENTĂ EPIDEMIEI DE COVID-19

Aliona SERBULENCO, Natalia ZARBAILOV

IP Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).01](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).01)

Rezumat

Epidemia de COVID-19 a demonstrat solvabilitatea sistemelor de sănătate în diferite țări și a evidențiat punctele slabe ale acestora în timpul crizelor de sănătate publică. În Republica Moldova, problemele au fost depășite cu ajutorul comunității internaționale, însă este indiscutabilă necesitatea unei revizurii ample a structurii și funcționalității sistemului de sănătate, în perspectiva pregătirii pentru alte posibile situații de urgență de sănătate publică în viitor. Analiza fluxului de finanțare a sistemului de sănătate a elucidat aspectele care necesită discuții și modificări, care nu au avut loc până în prezent, privind activitatea de rutină a sistemului de sănătate. Putem conchide că sistemul de sănătate nu este suficient de orientat către necesitățile reale ale populației și nu există mecanisme aplicative de calculare a finanțelor necesare pentru protecția sănătății.

Cuvinte-cheie: sistemul de sănătate, finanțare, perioada precedentă COVID-19

Summary

Financing of the health protection system from the Republic of Moldova in the previous period of the COVID-19 epidemic

The COVID-19 epidemic demonstrated the solvency of health systems in different countries and highlighted weaknesses in a crisis. Now, in the Republic of Moldova, the problems have been overcome with the help of the international community, but the need for a general review of the structure and functionality of the health system, through the lens of preparation for other possible public health emergencies, is indisputable. The description of the financing flow of the health system elucidated the elements, which require discussion and changes, which have not taken place to date, regarding the routine activity of the health system. We can conclude that the health system is not fully oriented to the real needs of the population and there are no applicable mechanisms for calculating the subtleties necessary for health protection.

Keywords: the health system, funding, the period before COVID-19

Резюме

Финансирование системы здравоохранения в Республике Молдова в период до начала эпидемии COVID-19

Эпидемия COVID-19 продемонстрировала платежеспособность систем здравоохранения, в разных странах, однако выявила уязвимые моменты в условиях кризиса. На данный момент в Республике Молдова проблемы преодолены с помощью мирового сообщества, но неоспо-

рима необходимость общего пересмотра структуры и функциональности системы здравоохранения через призму подготовки к другим возможным чрезвычайным ситуациям в области общественного здравоохранения. Анализ потока финансирования системы здравоохранения выявил элементы, требующие обсуждения и внесения изменений, которые ранее не учитывались в рамках повседневной деятельности системы здравоохранения. Можно сделать вывод, что система здравоохранения не полностью ориентирована на реальные потребности населения и отсутствуют применимые механизмы расчета финансовых средств, необходимых для обеспечения здоровья населения.

Ключевые слова: система здравоохранения, финансирование, период до COVID-19

Introducere

În toate țările Uniunii Europene, guvernele sunt implicate în finanțarea îngrijirii medicale. Mecanismele de generare și alocare a fondurilor în sistemele de sănătate europene sunt deosebit de complexe și diferă de la o țară la alta [1, 2]. Majoritatea statelor membre folosesc un sistem combinat care implică contribuții la asigurările sociale și finanțare guvernamentală directă a serviciilor de sănătate. Asigurările private reprezintă, mai degrabă, un supliment decât un substituent al sistemului principal de sănătate [3].

În țările europene dezvoltate, există diferite scheme de finanțare a sistemelor de sănătate, dar acestea se bazează pe trei modele principale: *Beveridge*, *Bismarck* și *Semaško* [1, 3].

Modelul Semaško a fost caracteristic țărilor din Europa Centrală și de Est timp de mai multe decenii în perioada postbelică. Totuși, acesta a fost eliminat în anii '90, odată cu începutul reformelor economice și politice. În prezent, țările din Europa și-au organizat sistemul de sănătate pe baza modelelor *Beveridge* și *Bismarck*. Cu toate că aceste țări pornesc de la unul din aceste două modele de bază, fiecare și-a adaptat sistemul la propriile realități și necesități. Realizările statelor în ceea ce privește protecția sănătății nu depind neapărat de sistemul de finanțare implementat, existând țări cu rezultate bune care se bazează atât pe modelul *Beveridge* (Danemarca, Islanda, Suedia, Norvegia), cât și pe modelul *Bismarck* (Olanda, Austria, Elveția, Germania) [3, p. 49]. În prezent, 19 din cele 33 de state europene (țări monitorizate de

Health Consumer Powerhouse) implementează sistemul asigurărilor sociale de sănătate. De asemenea, în topul celor mai bune 10 țări din Clasamentul *Euro Health Consumer Index 2*, șase dintre ele au un sistem de finanțare bazat pe *modelul Bismarck*. Cu toate acestea, structura internă a sistemelor de finanțare a sănătății variază semnificativ în funcție de gradul de dezvoltare a țării și de momentul de implementare al actualului model [3, p. 51].

Sistemul de sănătate al Republicii Moldova este organizat conform principiilor de acces universal la serviciile medicale de bază, de care au nevoie persoanele și comunitățile, fără a impune sarcini financiare grele. Prin combinarea contribuțiilor salariale și transferurilor bugetare într-un singur fond de acumulare, acest sistem contribuie la asigurarea echității și solidarității în cadrul sistemului de sănătate [4].

Reforma finanțării sistemului de sănătate din Republica Moldova a fost lansată la începutul anului 2004, odată cu introducerea asigurării obligatorii de asistență medicală (AOAM). De atunci, AOAM a devenit un mecanism stabil și durabil de finanțare [5]. Implementarea AOAM a influențat pozitiv nivelul de finanțare și relațiile dintre actorii cheie din sistemul de sănătate. Scopul finanțării serviciilor medicale prin intermediul mecanismului de AOAM este de a proteja populația de riscurile financiare, asociate serviciilor de sănătate și de a asigura echitatea în ceea ce privește utilizarea și distribuția acestora.

Rata persoanelor asigurate obligatoriu este în creștere, constituind 87,7% în anul 2019 [6, p. 3]. În ultimii ani, gama serviciilor cuprinse în Programul Unic s-a extins, prin includerea îngrijirilor medicale la domiciliu și a celor paliative, precum și a unui număr mai mare de medicamente compensate [5]. Mijloacele fondurilor AOAM, destinate protecției financiare a populației în domeniul ocrotirii sănătății, sunt constituite, preponderent, din primele AOAM și transferurile bugetare [6].

Programul Unic (PU) reprezintă un pachet universal de servicii care își propune să răspundă adecvat necesităților populației determinate de tendințele demografice, morbiditatea specifică Republicii Moldova, prioritățile în sănătatea publică, garantarea echității și accesului la servicii medicale esențiale, sigure și de calitate. De asemenea, PU se concentrează pe asigurarea continuității asistenței medicale, cu accent pe grupurile defavorizate și cele cu risc crescut; corespunderea cu gradul de utilizare a serviciilor medicale de către populația asigurată și cu perspectivele de organizare a serviciilor eficiente și eficiente, în raport cu costul, orientate spre prevenirea și depistarea precoce a maladiilor și afecțiunilor [7].

PU al AOAM cuprinde o listă a maladiilor și stărilor care necesită asistență medicală și stabilește necesitățile populației în ceea ce privește serviciile

medicale, raportate la capacitățile sistemului de sănătate, în limita mijloacelor fondurilor asigurării obligatorii de asistență medicală (FAOAM), aprobate pentru fiecare an. Serviciile medicale pentru beneficiarii AOAM sunt furnizate de prestatorii de servicii medicale, atât din sectorul public, cât și din cel privat, care sunt contractați direct și finanțați de CNAM [3].

Legea Fondurilor Asigurării Obligatorii de Asistență Medicală (FAOAM) este un act legislativ anual prin care se aprobă în totalitate veniturile, cheltuielile și sursele de finanțare destinate funcționării și gestionării sistemului de AOAM. Această lege conține reglementări specifice pentru aceste fonduri pentru fiecare an bugetar [7, 8].

Principiile care stau la baza încheierii contractelor cu prestatorii de servicii medicale, repartizarea resurselor pe tipuri de asistență medicală, particularitățile de contractare a tipurilor de asistență medicală prevăzute în PU și furnizorilor de servicii medicale sunt stabilite prin Criteriile de contractare ale instituțiilor medico-sanitare, în cadrul sistemului AOAM. Aceste criterii sunt aprobate anual printr-un ordin comun al MS și CNAM, în baza sumelor aprobate în Legea FAOAM, pentru anul respectiv [8, p. 25].

Persoanele încadrate în sistemul AOAM beneficiază de o gamă completă de servicii medicale oferite la toate nivelurile de asistență medicală, inclusiv urgența prespitalicească, primară, specializată de ambulator, spitalicească, serviciile medicale de înaltă performanță, îngrijirile comunitare și la domiciliu, așa cum sunt specificate în PU al AOAM. Totodată, pentru asigurarea accesului universal la servicii medicale, unele servicii din cadrul asistenței medicale de urgență prespitalicească și primară sunt acordate gratuit atât persoanelor asigurate, cât și celor neasigurate [4, 5, 7, 9].

Persoanele neasigurate beneficiază de servicii gratuite în cazul unor maladii social condiționate, precum tuberculoza, afecțiunile oncologice, psihiatrice, HIV/SIDA și bolile infecțioase. Aceste servicii includ atât asistență medicală specializată de ambulator, cât și spitalicească [9].

Scopul cercetării constă în descrierea resurselor financiare în cadrul AOAM, pentru analiza situației din sistemul de sănătate din Republica Moldova în perioada anterioară epidemiei de COVID-19.

Materiale și metode

La baza acestei cercetări au stat Legea nr. 1585-XIII din 27.02.1998 cu privire la asigurarea obligatorie de asistență medicală și Legea nr. 301 din 30.11.2018 privind fondurile asigurării obligatorii de asistență medicală pentru anul 2019. Studiul a fost realizat pe baza datelor statistice oficiale, rapoartelor CNAM, datelor oficiale ale Ministerului Sănătății, Muncii și

Protecției Sociale (MSMPS), actualmente – Ministerul Sănătății (MS), rapoartelor statistice ale Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (ANSP) și ale Ministerului Finanțelor, precum și a actelor normative în vigoare.

Pentru a atinge scopul propus al cercetării, am optat pentru analiza perioadei curpinse între 2015 și 2019, caracterizată de activitatea obișnuită a sistemului de sănătate din Republica Moldova, înainte de izbucnirea epidemiei de COVID-19.

În plus, au fost studiate rapoartele Organizației Mondiale ale Sănătății (OMS) și au fost luate în considerare studiile și cercetările științifice autohtone și internaționale, care se referă la subiectul de interes, precum și literatura de specialitate relevantă.

Rezultate și discuții

Evoluția indicatorilor macroeconomici în perioada 2015-2019 atestă o tendință în creștere a produsului intern brut (PIB) și a cheltuielilor din bugetul public național (BPN), inclusiv a cheltuielilor alocate pentru sănătate. Astfel, cheltuielile pentru ocrotirea sănătății au crescut de la 6,5 miliarde de lei în anul 2015 la 8,6 miliarde de lei în anul 2019 [8]. Cu toate acestea, ponderea cheltuielilor pentru ocrotirea sănătății (inclusiv FAOAM), în totalul cheltuielilor BPN, a înregistrat o ușoară scădere, de la 14% în 2015 la 13,1% în anul 2019, iar ponderea acestor cheltuieli (inclusiv FAOAM) în PIB - o diminuare de la 4,5% (2015) la 4,1% (2019) [5].

În Republica Moldova, FAOAM reprezintă o importantă sursă de finanțare a întregului sistem de ocrotire a sănătății. Prin urmare, sistemul AOAM reprezintă un sistem garantat de stat pentru apărarea

intereselor populației în domeniul ocrotirii sănătății, prin constituirea unor fonduri financiare destinate pentru acoperirea cheltuielilor de tratare a stărilor condiționate de survenirea evenimentelor asigurate [6, 8, 9]. Constituirea FAOAM se face din primele de asigurare obligatorie de asistență medicală în cotă procentuală, achitate de angajați, precum și contribuții în sumă fixă din partea persoanelor fizice, transferuri de la bugetul de stat și alte surse de venit [8, 9].

Analiza dinamicii veniturilor FAOAM prin evaluarea ponderii acestora în PIB și în totalul veniturilor BPN pentru perioada 2015-2019 denotă o constantă, cu variații cuprinse între 3,5% și 3,6% în PIB și între 11,0% și 12,0% în BPN (figura 1).

Analiza efectuată privind evoluția veniturilor și cheltuielilor FAOAM pentru anii 2015-2019 relevă o creștere semnificativă atât a veniturilor, cât și a cheltuielilor FAOAM. La sfârșitul anului 2019, veniturile acumulate au totalizat 7 636,3 milioane de lei, înregistrând o creștere de 2 573,4 milioane de lei sau 50,8% în comparație cu anul 2015 [8].

În ceea ce privește structura veniturilor, mai mult de jumătate din acestea sunt venituri proprii, 63,1% din veniturile totale ale FAOAM, urmate de transferurile de la bugetul de stat, virate în sumă de 2 813,6 milioane de lei, revenindu-le 36,9% [10].

Pe parcursul anilor 2015-2019, primele de AOAM, în totalul veniturilor FAOAM, s-au majorat de la 56,4% în 2015 la 62,4% în 2019 [8, 10]. În schimb, ponderea veniturilor destinate asigurării medicale a categoriilor de persoane asigurate de Guvern, în totalul veniturilor FAOAM, a scăzut de la 42,0% în 2015 la 35,6% în 2019 (figura 2) [8]. Astfel, în această

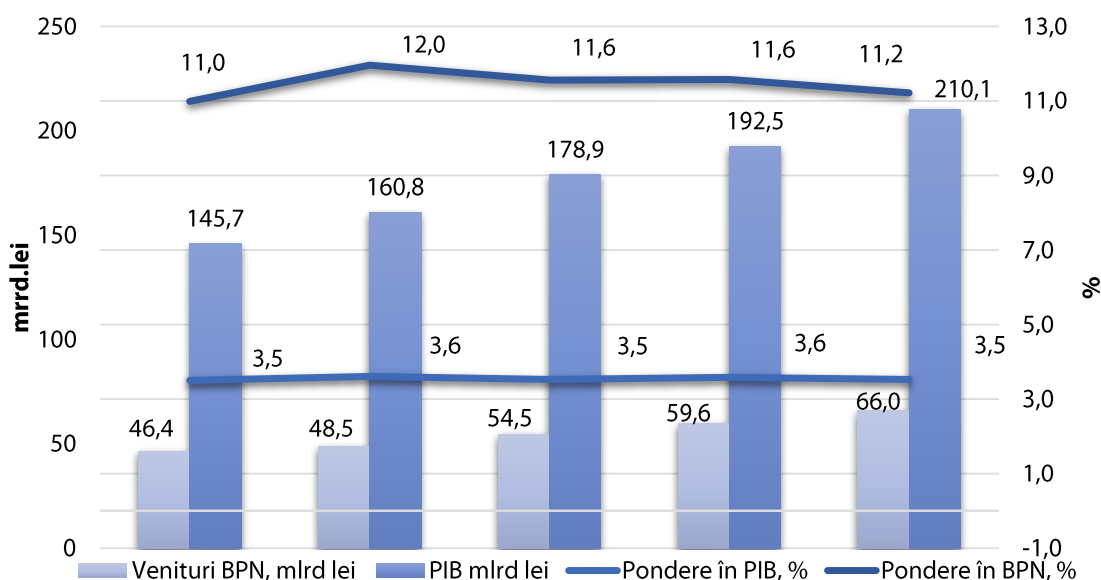


Figura 1. Evoluția veniturilor FAOAM, 2015-2019

Sursă: Rapoartele anuale CNAM privind executarea FAOAM.

perioadă, s-a observat o tendință tot mai pronunțată de majorare constantă a ponderii veniturilor proprii și, respectiv, de reducere a ponderii transferurilor curente cu destinație generală, încasate de la bugetul de stat, destinate asigurării medicale pentru categoriile de persoane asigurate de Guvern.

tă creștere variază de la 120,7% pentru serviciile medicale de înaltă performanță până la 783,5% pentru serviciile de îngrijiri medicale comunitare și la domiciliu [5].

Majorarea cheltuielilor pentru acordarea serviciilor de îngrijiri medicale comunitare și la domiciliu

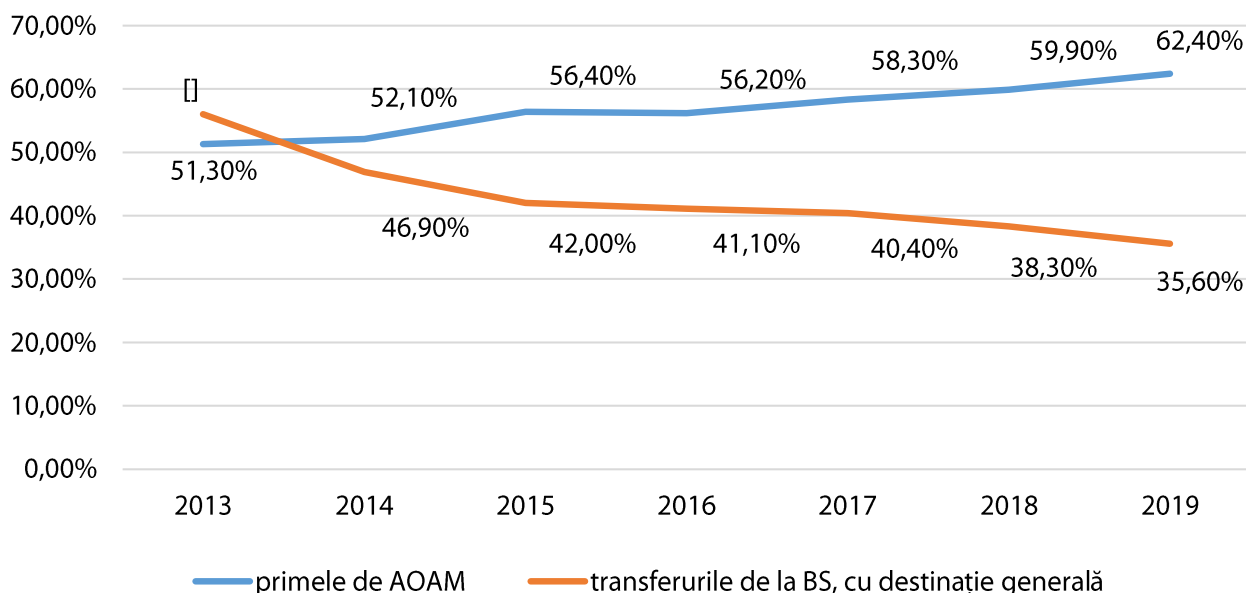


Figura 2. Evoluția ponderii primelor AOAM și a transferurilor bugetare cu destinație generală, 2013-2019, %

Sursă: Rapoartele anuale CNAM privind executarea FAOAM.

Fondul pentru achitarea serviciilor medicale curente (fondul de bază) este destinat pentru acoperirea cheltuielilor necesare realizării Programului unic al AOAM, prin acordarea serviciilor medicale sub forma unui pachet universal, care ar satisface adecvat necesitățile populației în domeniul ocrotirii sănătății. Evoluția mijloacelor financiare executate ale fondului de bază, inclusiv pe tipuri de asistență medicală, în perioada anilor 2015-2019 este reflectată în tabelul 1.

Potrivit cadrului normativ în vigoare, cel puțin de 94% din veniturile FAOAM sunt direcționate anual către fondul pentru achitarea serviciilor medicale curente (fondul de bază) [11]. Astfel, în perioada 2015-2019, cheltuielile fondului de bază destinate achitării serviciilor medicale și farmaceutice, acordate conform contractelor încheiate, au constituit 95,1% în 2015 și au crescut la 97,9% în 2019 din totalul cheltuielilor FAOAM. Aceasta a însemnat o creștere cu 2.434,1 milioane de lei față de anul 2015. Cheltuielile fondului de bază sunt urmate de cheltuielile fondului de administrare (1,4% în 2015 și 1,0% în 2019) și fondului de dezvoltare (3,0% în 2015 și 0,7% în 2019) [10].

Potrivit datelor analizate, în anul 2019 s-a înregistrat o majorare semnificativă a alocațiilor pentru toate categoriile de servicii medicale, finanțate din fondul de bază, în comparație cu anul 2015. Aceas-

(de peste șapte ori mai mari) se explică prin faptul că, începând cu anul 2018, în cadrul îngrijirilor medicale comunitare și la domiciliu au fost integrate serviciile de sănătate mintală și cele de sănătate prietenoase tinerilor, anterior atribuite la asistența medicală primară.

Pe parcursul anilor 2015-2019, s-a observat menținerea ponderii fiecărui tip de asistență în totalul fondului de bază. Structura fondului de bază, după tipuri de asistență medico-sanitară, în perioada anilor 2015-2019, este ilustrată în figura 3.

Transferurile de la bugetul de stat destinate asigurării obligatorii de asistență medicală pentru anumite categorii de persoane se împart în transferuri pentru asigurarea unor categorii de persoane neangajate și transferuri pentru compensarea veniturilor ratate ale FAOAM.

Guvernul are calitatea de asigurat pentru persoanele neangajate, cu excepția celor obligate prin Legea nr.1585/1998 să se asigure în mod individual, (copiii cu vârsta între 0 și 18 ani, pensionarii, gravidele, șomerii înregistrați ș. a.). Potrivit legislației în vigoare, suma transferurilor din bugetul de stat în FAOAM pentru asigurarea categoriilor de persoane neangajate se stabilește anual prin Legea bugetului de stat. Această sumă reprezintă suma aprobată a

Tabelul 1

Evoluția cheltuielilor fondului de bază, 2015-2019

Indicatori	2015			2016			2017			2018			2019		
	execut. mii lei	execut. mii lei	% major.	execut. mii lei	% major.	execut. mii lei	% major.	execut. mii lei	% major.	execut. mii lei	% major.	execut. mii lei	% major.		
Fondul pentru achitarea serviciilor medicale curente (fondul de bază), mii lei, total:	4899,6	5570,2	113,7	6162,9	110,6	6586,4	106,9	7333,7	111,3						
<i>inclusiv:</i>															
Asistența medicală urgentă prespitalicească	428,1	456,6	106,7	544,1	119,2	561,6	103,2	613,7	109,3						
Asistența medicală primară	1525,2	1729,2	113,4	1876,7	108,5	1885,5	100,5	2112,1	112,0						
Servicii medicale în asistența primară	1245,5	1304,3	104,7	1352,8	103,7	1377,5	101,8	1516,2	110,1						
Medicamente compensate	279,7	424,9	151,9	523,9	123,3	508,0	97,0	595,9	117,3						
Asistența medicală specializată de ambulator	360,3	389,2	108,0	423,6	108,8	504,6	119,1	712,2	141,1						
Asistența medicală spitalicească	2401,2	2827,7	117,8	3118,1	110,3	3368,4	108,0	3620,3	107,5						
Servicii medicale de înaltă performanță	176,9	158,8	98,8	191,2	120,4	209,3	109,5	213,5	102,0						
Îngrijiri medicale comunitare și la domiciliu	7,9	8,7	110,1	9,2	105,7	57,0	619,6	61,9	108,6						

Sursa: Rapoartele anuale CNAM privind executarea FAOAM.

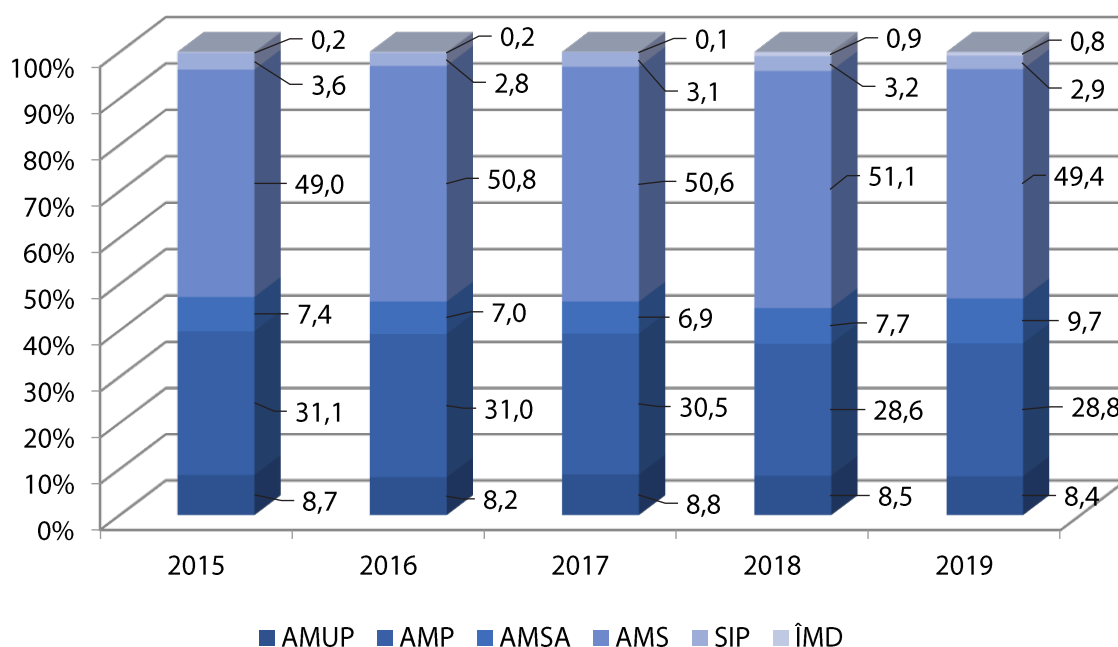


Figura 3. Structura fondului de bază, după tipurile de asistență medico-sanitară, 2015-2019, %

Sursa: Rapoartele anuale CNAM privind executarea FAOAM.

transferurilor din bugetul de stat către FAOAM pentru anul precedent, ajustată cu indicele prețurilor de consum pentru anul respectiv.

Este important de menționat că aceste prevederi se aplică începând cu anul 2018. Analiza evoluției acestui tip de transfer în perioada 2015-2019 atestă o creștere a mijloacelor executate, așa cum este ilustrat în figura 4.

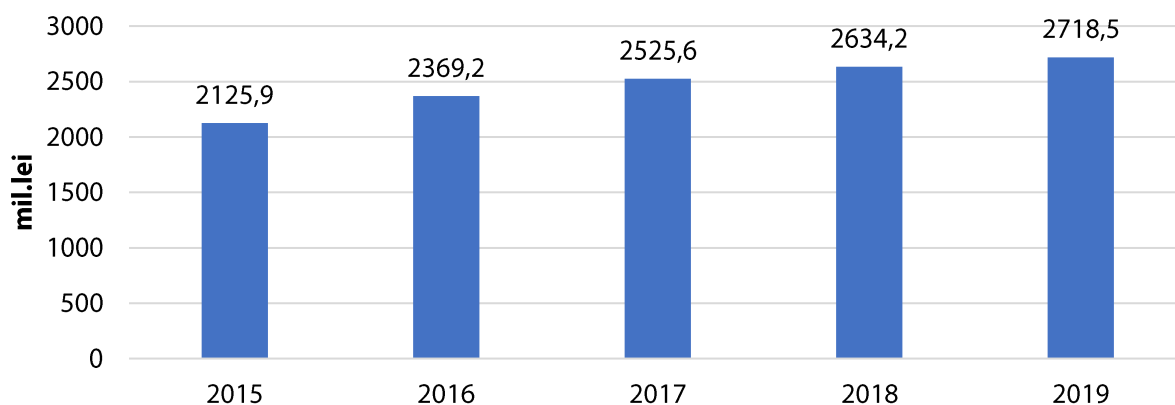


Figura 4. Evoluția transferurilor de la BS către FAOAM pentru asigurarea unor categorii de persoane neangajate, pentru care Guvernul are calitatea de asigurat, 2015-2019, mil. lei

Sursă: Rapoartele anuale CNAM privind executarea FAOAM.

Conform legislației în vigoare, până la 1 decembrie 2017, contribuția financiară a Guvernului pentru asigurarea medicală a categoriilor de populație neangajate a constituit „o cotă procentuală a cheltuielilor din bugetul de stat, dar nu mai puțin de 12,1%”. Cu toate acestea, această prevedere legală nu a fost întotdeauna respectată de Ministerul Finanțelor (MF) și a fost în mod constant subiectul unor debateri controversate între MSMP și MF, precum și în mare parte în Parlament, pe parcursul procesului de elaborare a bugetului anual. În pofida modificărilor respective a prevederilor legale, Guvernul nu a reușit să acopere integral costurile primelor pentru AOAM pentru categoriile respective de persoane.

Potrivit datelor analizate, se constată că primele de AOAM, în formă de contribuții procentuale plătite din mijloacele salariaților și angajatorilor, pentru o persoană angajată, au înregistrat o creștere semnificativă în anul 2019, ajungând la 5 310,79 lei. Aceasta reprezintă o creștere de 2 059,13 lei (+63,3%) față de anul 2015 (cu o primă de 3 251,66 lei). În același timp, Guvernul a contribuit doar cu 1 606,99 lei pentru asigurarea unei persoane în anul 2019, înregistrând o creștere de doar 336,69 lei (+26,5%) comparativ cu anul 2015 (cu o primă de 1 270,30 lei) [5].

Totodată, este necesar de menționat că, în anul 2015, Guvernul a transferat pentru asigurarea unei persoane de 2,6 ori mai puțin decât suma plătită de angajator și salariat, iar în anul 2019, Guvernul

a transferat de 3,3 ori mai puțin, ceea ce reprezintă respectiv 31,3% și 39,6% din mărimea primei de asigurare obligatorie de asistență medicală, în sumă fixă de 4056 lei, care a rămas neschimbată începând cu anul 2014 [5].

Această situație, cauzată de neactualizarea cadrului legal referitor la modul de calcul al transferurilor de la bugetul de stat destinate asigurării

de către Guvern a persoanelor neangajate, precum și continuarea aplicării formulei existente, nu numai că nu asigură stabilitatea sistemului AOAM, dar limitează și capacitatea de evaluare a nivelului de acoperire a costurilor suportate la acordarea serviciilor medicale către pacienți.

Potrivit prevederilor Legii ocrotirii sănătății nr. 411/1995, articolul 7, alineatul (41), CNAM este responsabilă de realizarea programelor cu destinație specială în domeniul ocrotirii sănătății, utilizând fonduri transferate de la bugetul de stat pentru implementarea programelor naționale de ocrotire a sănătății.

Prin urmare, pentru realizarea programelor naționale și speciale în domeniul ocrotirii sănătății, în special „Controlul și profilaxia diabetului zaharat”, din contul bugetului de stat, în perioada anilor 2015-2019, s-au alocat fonduri către FAOAM. Analiza evoluției acestor transferuri în perioada 2015-2019 este prezentată în figura 5.

De asemenea, începând cu anul 2015, veniturile FAOAM au inclus și transferurile de la bugetul de stat pentru realizarea proiectului „Modernizarea sectorului sănătății”. Executarea acestor transferuri în perioada 2015-2019 este prezentată în tabelul 2.

Datele din tabel arată o scădere a executării transferurilor de la bugetul de stat pentru realizarea proiectului „Modernizarea sectorului sănătății” de la 35,1 milioane de lei în 2015 la 22,1 milioane de lei în anul 2019 [5].

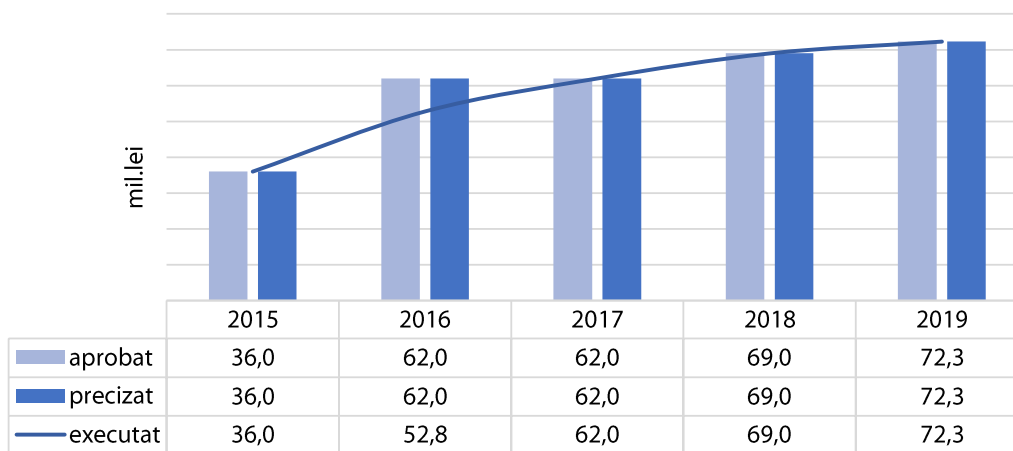


Figura 5. Evoluția transferurilor de la BS pentru realizarea programelor naționale (pentru controlul și profilaxia diabetului zaharat), 2015-2019, mil. lei

Sursă: Rapoartele anuale privind executarea FAOAM.

Tabelul 2.

Executarea transferurilor de la bugetul de stat pentru realizarea proiectului „Modernizarea sectorului sănătății”, 2015-2019, mil. lei

Tipul transferului	Executat în anul				
	2015	2016	2017	2018	2019
Transferurile de la bugetul de stat pentru realizarea proiectului „Modernizarea sectorului sănătății”	35,1	90,0	4,6	24,0	22,1

Sursă: Rapoartele anuale privind executarea FAOAM.

Pentru asigurarea realizării programelor naționale de sănătate și creșterea calității vieții pacienților, a fost instituit un fond pentru măsurile de profilaxie, cărui îi revine 1% din mijloacele FAOAM [11].

În pofida prevederilor în vigoare, mijloacele fondului măsurilor de profilaxie au înregistrat o executare semnificativ de redusă în perioada anilor 2015-2019, atingând cote maxime de doar 0,3% din totalul cheltuielilor FAOAM la sfârșitul anului 2015 și, respectiv, la finele anului 2019, cu perioade de execuție și mai scăzute (0,1-0,2%) în anii 2016-2018 [11].

Concluzii

Fondul Asigurării Obligatorii de Asistență Medicală (FAOAM) din Republica Moldova reprezintă o importantă sursă de finanțare a întregului sistem de ocrotire a sănătății. Pe parcursul anilor 2015-2019, primele de AOAM, în totalul veniturilor FAOAM, s-au majorat de la 56,4% în 2015 la 62,4% în 2019. Cu toate acestea, există o instabilitate în finanțare, deoarece sunt în diminuare transferurile curente cu destinație generală, încasate de la bugetul de stat pentru asigurarea medicală a categoriilor de persoane asigurate de Guvern. Contribuția financiară

a Guvernului la primele AOAM pentru asigurarea medicală a categoriilor de populație neangajate în câmpul muncii, în pofida prevederilor legale de a depăși pragul de 12%, nu a fost atinsă pe parcursul anilor și rămâne în continuare un subiect de discuție la nivel înalt.

Pe parcursul anilor 2015-2019, s-a observat o menținere a ponderii fiecărui tip de asistență în totalul fondului de bază. Totodată, s-a înregistrat o majorare semnificativă a cheltuielilor pentru acordarea serviciilor de îngrijire medicală comunitară și la domiciliu. Această creștere a fost determinată de includerea serviciilor de sănătate mintală și a celor prietenoase tinerilor, care anterior erau atribuite asistenței medicale primare.

Analiza datelor arată o scădere a executării transferurilor de la bugetul de stat pentru realizarea proiectului „Modernizarea sectorului sănătății”, precum și o continuă subfinanțare a măsurilor de profilaxie. În perioada epidemiei de COVID-19, prioritățile de finanțare s-au schimbat, evidențiind necesitatea evaluării corespunderii structurii și proceselor de funcționare a sistemului de sănătate cu rezultatele de sănătate a populației scontate, așa cum a fost confirmat și de analiza prezentată.

Declarație de confidențialitate. Autorii declară lipsa oricărui conflict de interese.

Declarație de finanțare. *Analiza Programului Unic al Asigurării Obligatorii de Asistență Medicală din perspectiva distribuției și a utilizării structurale.* Acest studiu a fost realizat în cadrul proiectului „Echitate în sănătate prin responsabilizare socială”, implementat de Crucea Roșie din Elveția, în parteneriat cu Asociația Obștească CASMED” și Asociația Obștească „HOMECARE”, cu susținere financiară din partea Agenției Elvețiene pentru Dezvoltare și Cooperare (SDC).

Mulțumiri speciale aducem partenerilor de realizare a cercetării de *analiză a Programului Unic al Asigurării Obligatorii de Asistență Medicală din perspectiva distribuției și a utilizării structurale*, și anume: dlui Viorel GORCEAG, Reprezentant Crucea Roșie din Elveția în Republica Moldova, dnei Laura GRECU, coordonator de proiect, dnei Tamara ADAȘAN (director AO „HOMECARE”), Consiliului de Administrare a AO „CASMED” și, în special, finanțatorului de proiect, Agenției Elvețiană pentru Dezvoltare și Cooperare (SDC).

Bibliografie

1. Etco C. et al. Asigurarea obligatorie de asistență medicală din Republica Moldova: realizări și perspective. Chișinău, 2011. P.
2. Vlădescu C. (coord.) Sănătate publică și management sanitar. Sisteme de sănătate. (Public health and sanitary management. Health systems), Bucharest, CPSS Publishing House, 2004. P.
3. Vlădescu C., Dragomireșteanu A., Enăchescu D. Politici de alocare a resurselor și de planificare a personalului

medical în sistemele de sănătate. România în context internațional. (Policies of resources allocation and medical personnel planning in health systems. Romania into international context), Bucharest, CPSS Publishing House, 2001. P.

4. Legea nr. 1585-XIII din 27.02.1998 cu privire la asigurarea obligatorie de asistență medicală. (Publicată: 30-04-1998 în Monitorul Oficial Nr. 38/39 art. 280).
5. Guvernul RM, CNAM. Raport anual privind executarea fondurilor Asigurării Obligatorii de Asistență Medicală, 2019.
6. Hotărârea Curții de Conturi nr.43/2019 „Cu privire la Raportul auditului financiar asupra Raportului Guvernului privind executarea fondurilor asigurării obligatorii de asistență medicală în anul 2018”.
7. Legea nr. 301 din 30.11.2018 fondurilor asigurării obligatorii de asistență medicală pe anul 2019. (Publicată: 22-12-2018 în Monitorul Oficial Nr. 504-511 art. 840).
8. Analiza strategiei de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017 în Republica Moldova, Chișinău, 2020.
9. Ordinul comun al MSMPS și CNAM nr. 596/404-A din 21.07.2016 „Privind aprobarea Normelor metodologice de aplicare a Programului unic al asigurării obligatorii de asistență medicală”.
10. Centru PAS, Barometru de sănătate a populației Republicii Moldova 2019, Chișinău, 2020.
11. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 594 din 14.05.2002 despre aprobarea Regulamentului cu privire la modul de constituire și administrare a fondurilor asigurării obligatorii de asistență medicală. (Publicată: 23-05-2002 în Monitorul Oficial Nr. 66-68 art. 691).

Aliona Serbulenco, conferențiar universitar,
IP USMF Nicolae Testemițanu
tel: 022 205-485
e-mail: aliona.serbulenco@usmf.md

REPERE MANAGERIALE
PRIVIND ASIGURAREA
FUNCȚIONALITĂȚII SISTEMULUI
DE SECURITATE FARMACEUTICĂ

Valentina BULIGA, Vladimir SAFTA,
Mihail BRUMĂREL, Stela ADAUJI

Catedra de farmacie socială Vasile Procopișin,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).02](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).02)

Rezumat

Securitatea farmaceutică reprezintă una dintre activitățile prioritare ale autorităților publice, având scopul de a preveni și elimina potențialele amenințări pentru sănătatea populației. Aceasta se realizează prin asigurarea accesibilității, calității și eficienței medicamentelor. În Republica Moldova, bazându-se pe postulatele teoretice și situațiile practice, a fost elaborată schema generală a funcționalității sistemului de securitate farmaceutică. În cadrul acestei scheme, a fost creată o matrice de decizii ce vizează asigurarea funcționalității sistemului de securitate farmaceutică (SSF). Pentru a aplica în practică matricea deciziilor, s-au evidențiat funcțiile și condițiile de asigurare a securității farmaceutice, precum și repartizarea lor pe nivelurile ierarhice: național, organizațional și profesional, fiind împărțite în compartimente specifice. Prin identificarea și evidențierea funcțiilor și condițiilor de asigurare a funcționalității SSF, se creează posibilitatea consolidării managementului securității farmaceutice în Republica Moldova.

Cuvinte-cheie: sistem farmaceutic, securitate farmaceutică

Summary

Managerial remarks regarding ensuring the functionality of the pharmaceutical security system

Pharmaceutical security must be a top priority for public authorities, aiming to prevent and eliminate potential threats to the health of the population, by ensuring the accessibility, quality and efficiency of medicines. Based on the theoretical postulates and practical situations in the Republic of Moldova, the general scheme of the functionality of the pharmaceutical security system was developed. A matrix of decisions was constructed to ensure the functionality of the pharmaceutical security system. In order to concretize the matrix of decisions and ensure the possibility of its application in practice, the functions and conditions for ensuring pharmaceutical safety were highlighted, as well as their distribution on the hierarchical levels, including the national, organizational and professional, being divided into compartments. The functions and conditions for ensuring the functionality of the SSF were highlighted, which create the possibility of strengthening pharmaceutical safety management in the Republic of Moldova.

Keywords: pharmaceutical system, pharmaceutical security

Резюме

Управленческие аспекты по обеспечению функциональности системы фармацевтической безопасности

Фармацевтическая безопасность должна занимать ведущее место среди приоритетных направлений деятельности органов государственной власти с целью

предупреждения и исключения потенциальных угроз здоровью населения путем обеспечения доступности, качества и эффективности лекарственных средств. На основе теоретических постулатов и практических ситуаций в Республике Молдова была разработана общая схема функционирования системы фармацевтической безопасности (СФБ). Для обеспечения функциональности системы фармацевтической безопасности была создана матрица решений. Для более точной проработки матрицы решений и ее практического внедрения выделены функции и условия обеспечения фармацевтической безопасности, а также их распределение по иерархическим уровням - государственному, организационному и профессиональному, с разделением на составляющие части. Были выявлены функции и условия для обеспечения функциональности СФБ, которые создают возможность укрепления управления фармацевтической безопасностью в Республике Молдова.

Ключевые слова: фармацевтическая система, фармацевтическая безопасность

Introducere

Noțiunea de securitate farmaceutică a fost introdusă în legislația Republicii Moldova în 2018, fiind definită ca „totalitatea măsurilor orientate spre depistarea și prevenirea amenințărilor potențiale pentru sănătatea populației, condiționate de accesibilitatea, calitatea neconformă, falsificarea medicamentelor, precum și de utilizarea lor incorectă și/sau în scopuri frauduloase” [2, 3, 8].

Conform Legii nr. 1456/1993, modificată în 2018 prin Legea nr. 312, pentru buna asigurare a asistenței cu medicamente, Guvernul este obligat să aprobe sortimentul minim de medicamente esențiale și vitale destinate utilizării în condiții de ambulatoriu, care trebuie să fie disponibile în mod obligatoriu în depozitele farmaceutice și farmaciile cu circuit deschis.

Ministerul Sănătății are responsabilitatea de a dezvolta și coordona implementarea politicilor publice în domeniul asigurării securității sanitare și farmaceutice a statului, precum și de a elabora Regulamentul privind crearea listelor de medicamente esențiale, compensate și a Formularului Farmacoterapeutic.

Deținătorul unui certificat de înregistrare pentru un medicament și distribuitorii aceluia medicament, care îl introduc efectiv pe piață, au obligația să asigure, în limitele responsabilităților, stocuri

necesare și continue din acel medicament către farmacia și instituții medico-sanitare, astfel încât să fie acoperite nevoile pacienților din întreaga țară.

Din logica și consecvența normelor legislative, rezultă că la fiecare nivel pentru asigurarea securității farmaceutice a statului sunt reglementate și stabilite funcții și condiții obligatorii și relevante, în concordanță cu scopul și sarcinile sistemului de sănătate [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Scopul cercetării constă în evidențierea particularităților managementului orientat spre asigurarea bunei funcționalități a sistemului securității farmaceutice.

Materiale și metode

Ca material de cercetare au fost utilizate resursele sistemului farmaceutic al Republicii Moldova și actele legislative de reglementare a domeniului farmaceutic. Pentru realizarea cercetării s-a adoptat o abordare sistemică, utilizând derivatele acesteia, cum ar fi analiza și sinteza, evaluarea proceselor și factorilor implicați, evoluția cadrului legislativ-normativ, analiza de conținut și altele.

Rezultate și discuții

În 2003, prin Hotărâre de Guvern (HG), a fost instituită Comisia Interparlamentară de Control pentru Asigurarea Securității Asistenței Farmaceutice și Contracurarea Importului Illicit de Medicamente într-o primă încercare de a construi un sistem de securitate farmaceutică în Republica Moldova. Cu toate acestea, la acea etapă, acest efort a eșuat. Scopul creării comisiei a fost supravegherea și monitorizarea activității desfășurate de serviciile responsabile de importul, producerea, scoaterea pe piață și comercializarea medicamentelor, precum și perfecționarea nivelului de monitorizare a pieței farmaceutice. Una dintre cauzele eșecului a fost lipsa unei fundamentări științifice a necesității funcționării unui astfel de sistem, precum și subaprecierea importanței acestuia pentru sistemul de sănătate și protejarea sănătății fiecărui cetățean.

Coordonarea sistemului de securitate farmaceutică poate fi explicată prin prisma „teoriei sistemelor de conducere”, care definește sistemul de conducere ca „un ansamblu al subiectului (cel ce conduce), obiectului (cel condus), acțiunii subiectului asupra

obiectului în vederea mișcării spre scopul definit de subiect și a obținerii de către subiect a feedback-ului despre mișcarea obiectului” (figura 1) [11].

În cadrul Sistemului de Securitate Farmaceutică (SSF), calitatea de subiect revine următoarelor entități:

- organelor puterii de stat: Guvernul, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova (MSRM), Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM), precum și alte ministere și departamente (de exemplu, Ministerul Afacerilor Interne al Republicii Moldova, Departamentul Vamal, Agenția Națională pentru Sănătate Publică etc.);
- administrației publice locale;
- conducătorilor Instituțiilor Medico-Sanitare (IMS) și întreprinderilor farmaceutice.

Suplimentar, în procesul decizional pot fi implicate și alte entități, precum organizații non-guvernamentale, organizații obștești, profesionale, patronate, companii de asigurare, partide politice, sindicate, mass-media etc. Calitatea de obiect al SSF revine celor trei părți componente:

- eficiența, inofensivitatea și calitatea medicamentelor;
- accesibilitatea fizică și economică a acestora;
- calitatea serviciilor farmaceutice și a funcționării sistemului farmaceutic.

Din punct de vedere metodologic, managementul securității farmaceutice se bazează pe cei patru piloni ai sistemelor manageriale: teoretic, metodic, legislativ și organizațional.

În temeiul postulatelor teoretice și situațiilor practice din Republica Moldova, a fost elaborată schema generală a funcționalității sistemului de securitate farmaceutică (figura 2).

Rezultativitatea subsistemului de coordonare, reglementare și control depinde, într-o mare măsură, de asigurarea funcționalității sale pe niveluri ierarhice.

Particularitățile actuale ale ierarhizării sistemului farmaceutic al Republicii Moldova sunt condiționate, în cea mai mare măsură, de lichidarea nivelului raional de coordonare, care s-a realizat în

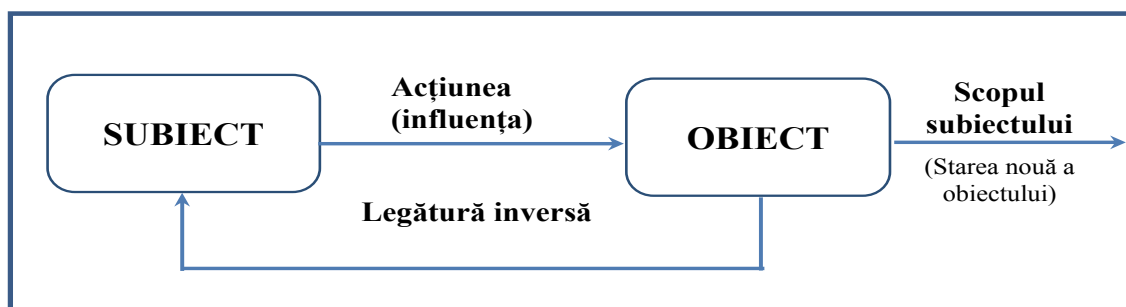


Figura 1. Schema sistemului de conducere

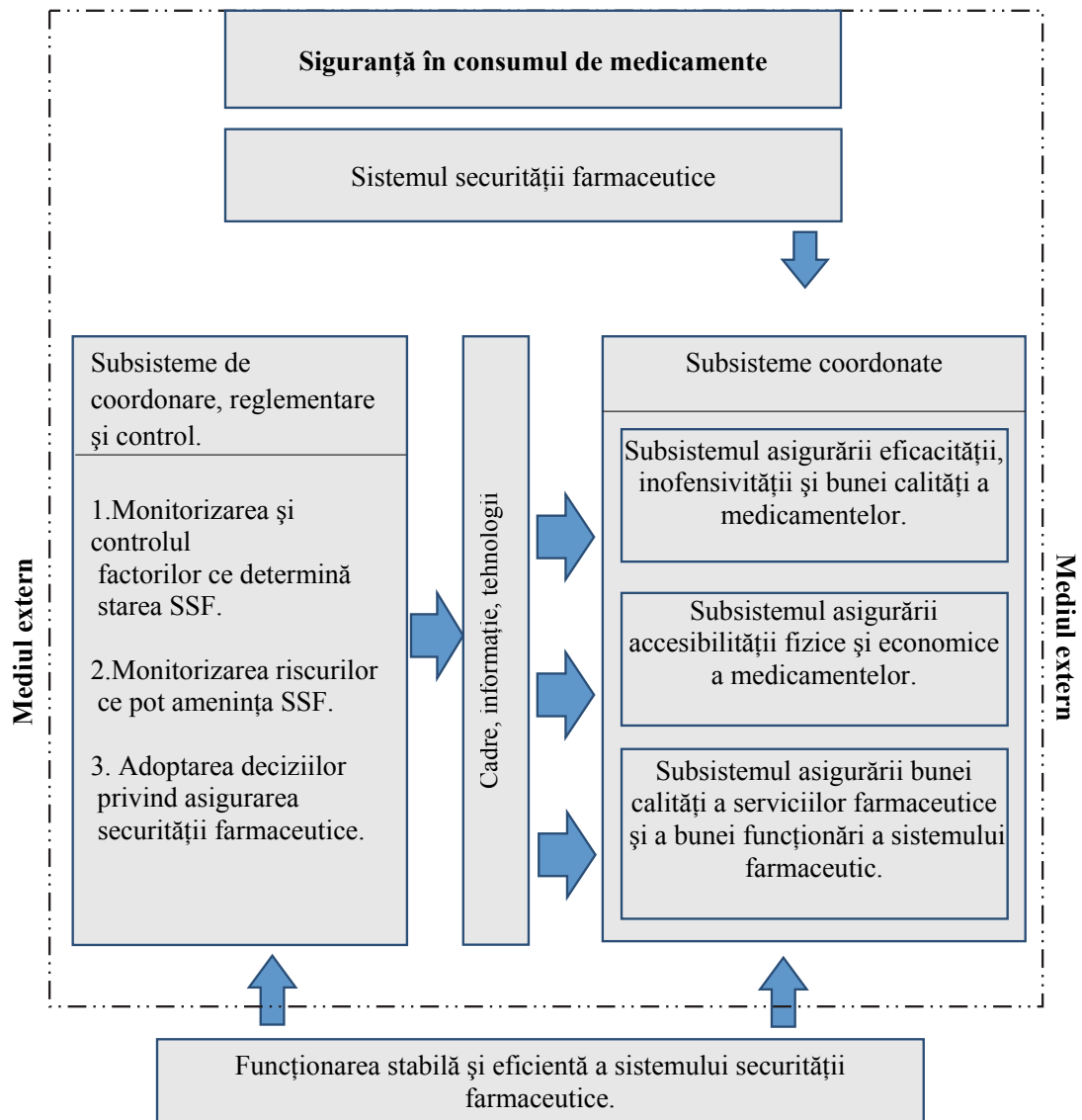


Figura 2. Schema funcționalității sistemului securității farmaceutice [1]

două etape începând cu ultimul deceniu al secolului trecut:

I etapă – odată cu lichidarea farmaciilor centrale raionale;

II etapă – lichidarea funcției de farmacist – inspector interraional.

Astfel, procesul de asigurare a securității farmaceutice în Republica Moldova poate fi influențat la trei niveluri [1]:

- nivelul „zero” sau național;
- nivelul „unu” sau organizațional;
- nivelul „doi” sau profesional.

Din punct de vedere al priorităților decizionale la fiecare din aceste trei niveluri ierarhice, punctele de influență asupra securității farmaceutice pot fi plasate în corespondență cu prioritizarea accentelor. La nivelul zero, principalul mijloc de influență este reglementarea și controlul, pe când la celelalte două niveluri, acest mijloc se reduce la implementarea politicilor, executarea deciziilor și, desigur, manifes-

tarea competențelor profesionale ale specialiștilor din domeniu. Totodată, este important să se țină cont de caracterul interiorarhic al posibilităților de influență asupra SSF: cele trei subsisteme ale SSF pot fi influențate la toate cele trei niveluri ierarhice, doar că gradul de influență diferă de la nivel la nivel. Pentru a evalua și ordona gradul de influență, s-a considerat convențional următoarea clasificare:

- A – influență mare;
- B – grad mediu de influență;
- C – influență mică.

Această abordare convențională a permis construcția matricei deciziilor privind asigurarea funcționalității sistemului de securitate farmaceutică, prezentată în tabelul 1 [1].

În vederea concretizării matricei deciziilor prezentate în tabelul 1 și pentru a asigura aplicabilitatea ei în practică, s-au evidențiat funcțiile și condițiile de asigurare a securității farmaceutice, precum și repartizarea lor pe cele trei niveluri ierarhice:

Matricea deciziilor privind asigurarea funcționalității SSF

Subsisteme ale securității farmaceutice	Niveluri ierarhice		
	Nivelul zero (național), de coordonare și control	Nivelul unu (organizațional)	Nivelul doi (profesional)
Asigurarea eficacității, inofensivității și calității medicamentelor	A	B	C
Asigurarea accesibilității medicamentelor	B	A	C
Asigurarea calității serviciilor farmaceutice și funcționării sistemului farmaceutic	C	B	A

național, organizațional și profesional, fiind divizate în compartimente relevante [1]:

I. Asigurarea eficacității, inofensivității și calității medicamentelor plasate pe piața farmaceutică

a) La nivel național:

- activitatea de creație legislativă;
- autorizarea fabricării medicamentelor;
- asigurarea calității substanțelor medicamentoase;
- eficacitatea procesului de autorizare (expertiză, omologare, înregistrare) a medicamentelor;
- organizarea aplicării continue a măsurilor de prevenire a plasării pe piață a medicamentelor falsificate sau contrafăcute;
- neadmiterea plasării pe piață a medicamentelor nesupuse controlului calității;
- asigurarea funcționării conforme a serviciului de farmacovigență;
- autorizarea importului de medicamente.

b) La nivel organizațional:

- asigurarea păstrării și transportării conforme a medicamentelor;
- respectarea cerințelor bunelor practici (GLP, GCP, GMP);
- asigurarea transparenței procesului de cercetare – dezvoltare în domeniul elaborării medicamentelor.

c) La nivel profesional:

- efectuarea cercetărilor de elaborare a medicamentelor pe principii etice, orientate spre obținerea beneficiilor pentru sănătate;
- asigurarea respectării regulilor GLP și GCP.

II. Asigurarea accesibilității fizice și economice a medicamentelor

a) La nivel național:

- amplasarea uniformă și corespunzătoare normativelor (demografic și geografic) a farmaciilor comunitare pe întreg teritoriul țării;

- asigurarea prezenței medicamentelor esențiale în:

- Nomenclatorul de stat al medicamentelor;
- Catalogul Național al prețurilor de producător;
- Formularul Farmacoterapeutic Național;

- stabilirea responsabilităților pentru prezența sau absența medicamentelor esențiale pe piața farmaceutică;

- elaborarea conceptului de medicamente orfane;

- asigurarea disponibilității totale a informațiilor despre prezența sau absența medicamentelor în farmaciile comunitare și la depozitele farmaceutice;

- existența normei privind sortimentul minim obligatoriu de medicamente în farmaciile comunitare și depozitele farmaceutice;

- stabilirea unei norme juridice, care să interzică refuzul nejustificat al livrării medicamentelor de la depozite farmaceutice către farmacii și IMS;

- existența unui mecanism eficient și echilibrat de formare a prețurilor pentru medicamente.

- lărgirea continuă a Listei Medicamentelor Compensate;

- asigurarea funcționării eficiente a mecanismului de achiziții publice a medicamentelor;

- crearea mecanismelor de stimulare pentru asigurarea prezenței medicamentelor generice pe piața farmaceutică.

b) La nivel organizațional:

- asigurarea prezenței medicamentelor esențiale în depozite farmaceutice, farmacii comunitare și IMS;

- implementarea conceptului de medicamente orfane;

- disponibilitatea informațiilor despre prezența sau absența medicamentelor;

- asigurarea asistenței cu medicamente pe parcursul zilei și a asistenței de urgență pe parcursul a 24 de ore;
- asigurarea transparenței totale a achizițiilor publice de medicamente.
- respectarea normei privind sortimentul minim obligatorii de medicamente în farmacii comunitare și depozitele farmaceutice.

c) La nivel profesional:

- stabilirea responsabilității profesionale pentru prezentarea informațiilor despre prezența sau absența medicamentelor în farmacii și depozite farmaceutice;
- asigurarea profesională a negocierii prețurilor de producător pentru medicamente;
- excluderea conflictului de interese din procesul de achiziții publice a medicamentelor.

III. Asigurarea calității serviciilor farmaceutice și a funcționalității întregului sistem farmaceutic

a) La nivel național:

- combaterea concurenței neloiale pe piața farmaceutică și prevenirea monopolismului;
- fortificarea funcționalității și eficienței controlului farmaceutic;
- reformarea conceptului de acreditare a întreprinderilor farmaceutice;
- reformarea procedurii de licențiere a activității farmaceutice (în proces de realizare);
- fortificarea juridică a prevenirii narcomaniei și narcobusiness-ului;
- crearea și menținerea rezervei de stat a medicamentelor pentru situații excepționale;
- legalizarea și formarea reală a conceptului de farmacie clinică.

b) La nivel organizațional:

- stabilirea normelor de stimulare a implementării serviciilor farmaceutice avansate;
- asigurarea informațională neîntreruptă și oportună a actului farmaceutic;
- implementarea regulilor GDP și GPP;
- orientarea acreditării întreprinderilor farmaceutice spre obținerea performanțelor în activitate și îmbunătățirea serviciilor;
- fortificarea procedurilor de nimicire inofensivă a medicamentelor expirate, rebutate sau deteriorate pentru evitarea utilizării acestora;
- fortificarea rolului întreprinderii farmaceutice în combaterea narcomaniei și narcobusiness-ului;
- implementarea reală a conceptului de farmacie clinică în IMS și în farmaciile comunitare.

c) La nivel profesional:

- asigurarea conformității serviciilor farmaceutice esențiale cu standardele de calitate;
- respectarea cerințelor legale privind nivelul profesionalismului specialiștilor încadrați în activitatea farmaceutică;
- respectarea cerințelor regulilor GPP și GDP;
- respectarea și promovarea principiilor utilizării raționale a medicamentelor;
- fortificarea profesională a procesului de licențiere a activității farmaceutice;
- asigurarea respectării normelor etice în promovarea și utilizarea medicamentelor;
- asigurarea prevenirii conflictelor de interese și a coruptibilității în toate procesele, procedurile și funcțiile cuprinse în noțiunea de activitate farmaceutică;
- exercitarea conformă a profesiei de farmacist și asistent-farmacist;
- fortificarea rolului organizațiilor profesionale a farmaciștilor în asigurarea calității serviciilor farmaceutice și a întregului sistem farmaceutic;
- stabilirea și promovarea principiilor de colaborare „medic-farmacist” în beneficiul pacientului;
- contribuții profesionale în combaterea narcomaniei și narcobusiness-ului;
- dezvoltarea profesiei de farmacist-clinician.

Convenționalitatea gradului de influență indicată în tabelul 1 și concretizată în compartimentele I, II și III constă în faptul că deciziile privind asigurarea securității farmaceutice, adoptate la diverse niveluri ierarhice, nu sunt strict limitate pe niveluri: unele decizii pot fi adoptate doar la un nivel (de exemplu, creația legislativă și adoptarea de acte legislativ-normative), iar altele la 2-3 niveluri (de exemplu, implementarea și respectarea cerințelor și regulilor profesionale, contribuții reale la prevenirea și combaterea narcomaniei și narcobusiness-ului etc.).

Astfel, evidențierea funcțiilor și condițiilor de asigurare a securității farmaceutice, precum și sistematizarea lor conform nivelurilor ierarhice, reprezintă baza managerială orientată spre crearea, dezvoltarea și asigurarea bunei funcționalități a sistemului de securitate farmaceutică.

Concluzii

Pentru a asigura buna funcționalitate a sistemului securității farmaceutice, este necesar să se țină cont de următoarele particularități ale managementului, caracteristice pentru acest sistem:

1. Părțile componente (subsistemele) ale sistemului securității farmaceutice sunt:

- subsistemul asigurării eficienței, inofensivității și buneii calități a medicamentelor;
- subsistemul asigurării accesibilității fizice și economice a medicamentelor;
- subsistemul asigurării buneii calități a serviciilor farmaceutice și a întregului sistem farmaceutic.

2. Gradul divers de influență managerială în dependență de funcțiile subsistemelor și de nivelul ierarhic (național, organizațional, profesional), specific Republicii Moldova.

Declarația privind conflictul de interes.

Autorii declară lipsa de conflict de interes.

Lista abrevierilor

SSF – Sistemul Securității Farmaceutice
 HG – Hotărârea Guvernului
 MSRM – Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
 AMDM – Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
 MAIRM – Ministerul Afacerilor Interne al Republicii Moldova
 ANSP – Agenția Națională de Sănătate Publică
 IMS – Instituții medico-sanitare
 GLP – Good Laboratory Practice
 GCP – Good Clinical Practice
 GMP – Good Manufacturing Practice
 GDP – Good Distribution Practice
 GPP – Good Pharmacy Practice

Bibliografie

1. Buliga V. Repere legislative și manageriale ale securității farmaceutice. Teză de doctor în științe farmaceutice, 2019.
2. Buliga V., Safta V., Adauji S., Luța A. Repere conceptuale privind securitatea farmaceutică. *Moldovan. In: Moldovan Journal of Health Sciences*, 2016, vol. 1, nr. 7, pp. 78-87. ISSN: 2345-1467.

3. Buliga V. Analysis of the legislation of the Republic of Moldova on terms of pharmaceutical security. In: *The Moldovan Medical Journal*. 2017; 60 (1): 10-14. ISSN: 2573-6373.
4. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova despre instituirea Comisiei Interdepartamentale de control pentru asigurarea asistenței farmaceutice și contracararea importului ilicit de medicamente: nr. 1222 din 10.10.2003. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 2003, nr. 218-220, art. 1276.
5. Legea Republicii Moldova cu privire la rezervele de stat și de mobilizare: nr. 104-XIII din 18.06.2020. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 2020, nr. 178-179, art. 332.
6. Legea Republicii Moldova pentru aprobarea Concepției securității naționale a Republicii Moldova: nr. 112-XVI din 22.05.2008. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 2008, nr. 97-98, art. 357.
7. Legea Republicii Moldova cu privire la medicamente: nr. 1409-XIII din 17.12.1997. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 1998, nr. 52-53. art. 368.
8. Legea Republicii Moldova pentru modificarea unor acte legislative: nr. 312 din 30.11.2018. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 2019, nr. 1-5. art. 34.
9. Legea Republicii Moldova ocrotirii sănătății: nr. 411 din 28.03.1995. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 1995, nr. 34, art. 373.
10. Legea Republicii Moldova cu privire la activitatea farmaceutic: nr. 1456-XII din 25.05.1993. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 2005, nr. 59-61. art. 200.
11. Осмоловская И.А. Взгляд на фармацевтическую систему качества с точки зрения систем управления. 22.10.2015. <https://lexpharma.org/qms-documents-development/vzglyad-na-farmatsevticheskuyu-sistemu-kachestva-s-tochki-zreniya-sistem-upravleniya/>.

Valentina Buliga, dr. șt. farm.,
 Catedra de farmacie socială Vasile Procopișin,
 IP USMF Nicolae Testemițanu,
 tel.: +373205492,
 e-mail: valentina.buliga@usmf.md

ASIGURAREA
INFORMAȚIONALĂ A COMUNICĂRII
FARMACISTULUI ÎN PROCESUL
DE ASISTENȚĂ FARMACEUTICĂ A POPULAȚIEI

Stela ADAUJI

Catedra de farmacie socială Vasile Procopișin,
IP Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).03](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).03)

Rezumat

În urma studierii particularităților de comunicare a farmacistului în procesul de asistență cu medicamente a populației, s-a propus un model schematic al acestui proces. Prin intermediul unui chestionar completat de 320 de farmaciști, s-a constatat că 94,68% dintre aceștia dețin abilități de comunicare verbală și sunt implicați în procesul de consiliere a pacienților la eliberarea medicamentelor, inclusiv a celor din lista Rx. De asemenea, farmaciștii dispun de surse necesare pentru a obține informații despre medicamente și posedă cunoștințele și abilitățile necesare pentru a identifica și evalua problemele de sănătate ale pacienților în cazul tratamentelor de automedicație și pentru a monitoriza aceste procese. Un aspect important evidențiat în studiu este lipsa instrumentelor de informare operativă (nemijlocit în procesul de asistență cu medicamente) referitoare la aspectele utilizării medicamentelor în funcție de manifestările clinice ale îmbolnăvirii. De asemenea, s-a constatat că nu există posibilitatea de a accesa informații obiective cu privire la caracteristica pacientului referitoare la nevoile sale de sănătate din sistemele informaționale existente în exploatare. Aceste instrumente pot fi dezvoltate în cadrul sistemelor informaționale existente, precum și prin integrarea sistemelor informaționale farmaceutice în sistemul de asistență medicală a populației în condiții de ambulator prin modulul de prescripție electronică ce se află în prezent în curs de elaborare și implementare. Procesul de comunicare dintre farmacist și pacient este influențat de mai mulți factori care pot reduce eficiența comunicării, precum și de anumite activități profesionale pe care farmacistul le realizează ca atribuții de serviciu: întocmirea documentelor, evidența, gestionarea stocurilor de medicamente, monitorizarea acestora, gestionarea fluxului de pacienți etc.

Cuvinte-cheie: asistență farmaceutică, farmacist, comunicare, asigurare informațională

Summary**Information support of the pharmacist's communication in the process of pharmaceutical assistance of the population**

Because of the systematization of the pharmacist's communication features in the process of drug assistance to the population, we proposed a schematic model of this process. The survey, which involved 320 pharmacists, revealed that 94.68% of them possess verbal communication skills and actively engage in counseling patients during medication dispensing, including from the Rx list. Pharmacists have access to essential information sources about medicines and possess and possess the necessary knowledge and skills to identify and evaluate patients' health problems, particularly when it comes to self-medication treatments and can be involved in monitoring these processes. The lack of operational information tools from the

information systems in operation, (directly in the medication assistance process) regarding the aspects of medication use, taking into account the clinical manifestations of the disease and the total lack of the possibility to access objective information about the patient's characteristics, regarding his health needs, was highlighted. These tools can be developed within the existing information systems as well as by integrating the pharmaceutical information systems into the medical assistance system of the population in outpatient conditions, through the electronic prescription module under development and implementation. The study also identified various mitigating factors and professional duties that influence the pharmacist's communication process with patients, as well as some professional activities that the pharmacist performs as work duties: perfecting documents, records, management, monitoring drug stocks, patient flow etc.

Keywords: pharmaceutical assistance, pharmacist, communication, information support

Резюме**Информационное обеспечение общения фармацевта в процессе оказания фармацевтической помощи населению**

В ходе исследования особенностей общения фармацевта в процессе оказания лекарственной помощи населению была предложена схематическая модель данного процесса. На основе опроса 320 фармацевтов было выявлено, что 94,68% из них владеют навыками общения и через различные процедуры активно участвуют в консультировании пациентов при выдаче лекарственных средств (ЛС), в том числе из рецептурного списка. Они также имеют доступ к необходимой информации о ЛС и обладают знаниями и навыками, необходимыми для определения и оценки проблем со здоровьем пациентов в случае самолечения, а также способны осуществить мониторинг этих процессов. Было отмечено, что отсутствует возможность получения в оперативном режиме информации (непосредственно в процессе медикаментозной помощи) по аспектам применения лекарств с учетом клинических проявлений заболевания и полное отсутствие возможности доступа к объективной информации о пациенте, относительно его потребностей и состояния здоровья с помощью информационных систем, находящихся в эксплуатации. Эти инструменты могут развиваться в рамках существующих информационных систем, а также путем интеграции фармацевтических информационных систем в информационную систему медицинского обеспечения населения в амбулаторных условиях, особенно через разрабатываемый и внедряемый

модуль электронного рецепта. На общение фармацевта с пациентом влияют некоторые факторы, затрудняющие процесс, а также действия, связанные с профессиональными обязанностями фармацевта, такими как ведение различной документации, учет и отчетность, мониторинг запасов лекарств, обслуживание большого потока пациентов и т. д.

Ключевые слова: фармацевтическая помощь, фармацевт, общение, обеспечение информации

Introducere

Manifestarea și existența omului ca ființă socială în orice domeniu al vieții și activității sale nu este posibilă fără comunicare.

Comunicarea este un element esențial în atingerea sensului și obținerea finalității intențiilor, dorințelor, aspirațiilor, atitudinilor și acțiunilor omului, făcându-le inteligibile pentru ceilalți și, în același timp, permițându-ne să percepem modul în care ceilalți se manifestă față de noi [3].

Relațiile de comunicare dintre oameni sunt extrem de diversificate, complexe și structurate, iar omul există, de fapt, într-un mediu comunicațional permanent, care îi structurează și îi afectează activitatea în fiecare clipă. Comunicarea devine astfel esențială pentru realizarea scopurilor propuse pentru orice organizație, prin planificare, programare, coordonare, control, motivare, consultare și participare activă a membrilor săi.

Reieșind din faptul că farmacistul este singurul specialist acreditat din domeniul sănătății și medicamentului, având ca scop principal educarea, informarea, intervievarea și consilierea pacientului, precum și eliberarea de medicamente, atunci ne dăm bine seama că, după cum se menționează [1], comunicarea cu pacientul devine astfel deosebit de importantă, ba chiar vitală în unele circumstanțe. Farmacistul trebuie să identifice cu atenție nevoile pacientului, să utilizeze un arsenal de instrumente de comunicare performante și să le aplice în fiecare situație, mai ales când pacientul are dificultăți în exprimarea nevoilor sale. De asemenea, este esențial să-i explice pe înțelesul pacientului modul de administrare, posibilele efecte secundare și alte aspecte legate de medicamente.

Relația strânsă dintre farmacist și pacient trebuie să se bazeze pe *sinceritate, încredere deplină și fidelitate*. În interesul pacientului, acesta ar trebui să-și aleagă o farmacie (și un farmacist), unde să primească întotdeauna asistență farmaceutică și medicamente conforme cu așteptările sale. La rândul său, farmacistul ar cunoaște problemele pacientului și istoricul utilizării de către el a medicamentelor.

Comunicarea ca procedură de transmitere a informației se realizează ca un ansamblu de ca-

racteristici care se manifestă în relație cu procesul comunicării sub formă de funcții, fiecare dintre care influențează componentele procesului comunicațional [2]:

- a) Funcția expresivă (emotivă/interjecțională) se manifestă mai ales prin interjecții, mijloace stilistice sau propoziții exclamative, influențează stările eficace ale emițătorului și are ca scop ilustrarea atitudinii afective a vorbitorului.
- b) Funcția conativă (de apel/retorică/persuasivă) este realizată prin imperativul verbelor și vocativul substantivelor, orientează enunțul către receptor cu scopul de a obține o reacție/răspuns de la acesta.
- c) Funcția referențială (denotativă/cognitivă/informativă) comunică informații privitoare la lumea imaginară sau reală, prin formularea de enunțuri neutru-informative, este orientată spre referentul mesajului, care constituie, de altfel, și scopul funcției.
- d) Funcția fatică se realizează prin întrebări, afirmații sau confirmări, care verifică atenția și asigură controlul comunicării dintre interlocutori (canalul).
- e) Funcția metalingvistică constă în oferirea explicațiilor adăugătoare, gesturilor care să completeze ideea, intonația sugestivă pentru decodarea mesajului de către receptor și are ca scop verificarea termenilor comunicării (codurilor), astfel încât receptarea mesajului să fie clară și asigură faptul că cuvintele utilizate pe parcursul comunicării au forma și sensul corecte.
- f) Funcția poetică (estetică/ literară) evidențiază mai ales forma și mai puțin conținutul comunicării, fiind vizibilă în sloganuri publicitare, proverbe, expresii și locuțiuni populare etc.

Nu neapărat toate aceste funcții și nu în egală măsură sunt importante și se realizează în procesul de asistență farmaceutică.

Pentru o comunicare eficientă cu pacientul, se accentuează necesitatea a trei dintre cele mai importante abilități de comunicare: a întreba, a asculta și a informa. Aceste abilități sunt la fel de importante și în situația de comunicare dintre farmacist și pacient [4]. În acest sens, farmacistul:

- a) Întreabă pacientul ca să înțeleagă ce ar dori el să obțină în urma convorbirii cu farmacistul. Când pacientul întreabă, farmacistul intenționează să afle mai multe informații, dar și opinii, idei, frământări, preocupări pe care acesta le are. Farmacistul poate utiliza

acest instrument pentru a ajuta pacientul să descopere posibilitățile și resursele pe care le are pentru a iniția și monitoriza un tratament. Farmacistul trebuie să influențeze discuția cu pacientul astfel încât ultimul să fie sincer răspunzând la întrebările adresate.

- b) Ascultă ce dorește pacientul pentru a-l putea ajuta. Atunci când ascultă cu atenție vizitatorul, farmacistul înțelege ceea ce are de spus pacientul și îi dă de înțeles că ceea ce spune acesta este important. Prin ascultarea atentă, farmacistul încurajează pacientul să se deschidă și să fie sincer, facilitând astfel o comunicare caldă și eficientă. Precum și crearea unei legături de încredere, pe care vizitatorul se poate baza pentru a accepta tratamentul.

Ascultarea [6] reprezintă un proces activ de receptare, dar are o funcție importantă și pentru emitent, în primirea *feedbackului*. Printr-un proces activ de ascultare, multe dintre deficiențele de transmisie pot fi corectate.

- c) Informează pacientul despre opțiunile care ar fi recomandabile în situația sa. Farmacistul oferă pacientului date, cunoștințe, argumente, exemple și recomandări, care îl pot motiva pentru acceptarea și respectarea tratamentului [5].

Toate acestea presupun, în primul rând, o pregătire profesională multilaterală a farmacistului, în special în domeniul medicamentului și tratamentului medicamentos în problemele cu care pacienții se adresează în farmacie. De asemenea, farmacistul trebuie să aibă acces operativ la toată informația necesară pentru a lua cele mai corecte decizii ca răspuns la nevoile pacientului.

În baza celor menționate, drept **scop al cercetării** a fost stabilită evidențierea necesităților de

comunicare, cu aprecierea conținutului informației necesare în realizarea comunicării și a surselor de informație a farmaciștilor în procesul de asistență farmaceutică a populației, orientate spre asigurarea utilizării raționale a medicamentelor în vederea obținerii beneficiilor pentru sănătate.

Materiale și metode

În scopul determinării gradului de posesie a abilităților de comunicare a farmaciștilor, necesităților informaționale asigurării procesului de comunicare eficientă, surselor de informare necesare farmacistului și aspectelor practice privind comunicarea în procesul de asistență farmaceutică a populației, s-a utilizat metoda de chestionare, ca fiind eficientă în acumularea unui volum mare de informație într-un timp relativ scurt. Pentru acest scop, s-a elaborat un chestionar în care au fost incluse 16 întrebări de diferite tipuri, forme și esență. Caracteristicile și cerințele de bază față de chestionar, tipurile de întrebări și cerințele respective față de ele au fost elaborate în conformitate cu recomandările aprobate în vigoare [6].

În partea introductivă a chestionarului, s-au solicitat informații ce caracterizează nivelul profesionalismului respondenților în dependență de diverși factori și cunoștințele în domeniul respectiv.

Chestionarul a inclus întrebări de tip închis, de tip deschis și mixte. Întrebările de tip închis conțin toate variantele posibile de răspunsuri, iar respondentul alege unul (întrebări cu răspunsuri unice, simple) sau câteva din ele (întrebări cu răspunsuri multiple).

Lotul de cercetare reprezentativ (306 farmaciști) a fost calculat în Programul Epilnfo 7.2.2.6, compartiment „StatCalc-Sample Size and Power”. La sondaj au participat 320 de farmaciști cu următoarele caracteristici:

Caracteristica participanților	Descrierea
După gen	299 de femei și 21 de bărbați.
După vechimea în muncă	50 cu o vechime în muncă până la 1 an (<i>inclusiv unii studenți absolvenți</i>), 76 cu vechimea în muncă între 1-5 ani, 74 cu vechimea în muncă între 5-10 ani, 120 cu vechimea în muncă peste 10 ani.
După funcția exercitată în farmacia comunitară	105 - farmaciști-diriginte (șef de filială) și 215 – farmaciști.
După categoria de calificare	118 deținători ai categoriei superioare; 60 deținători ai categoriei I; 37 deținători ai categoriei II; 105 fără categorie de calificare (<i>inclusiv unii studenți absolvenți</i>).
După mediul de activitate (locul de amplasare a farmaciei)	312 din mediul urban și 8 din mediul rural.

Rezultate și discuții

Procesul de comunicare, fiind unul complex, este constituit din trei elemente principale: Emițător (sursa), Receptor (țintă), Canal (mesaj, informație). Comunicarea reprezintă procesul de transfer al informației în rezultatul căruia emițătorul (sursa) găsește o cale prin care transformă ținta în receptor.

În cadrul comunicării dintre farmacist și pacient în procesul de asistență cu medicamente, se evidențiază câteva elemente cheie ale condițiilor de comunicare, și anume:

1. atât farmacistul, cât și pacientul, fiind implicați în procesul de comunicare, se regăsesc și se schimbă periodic cu rolurile de emițător-receptor;

2. chiar de la început, farmacistul are misiunea de a aprecia corect problemele pacientului, care includ perceperea informațiilor despre problemele pacientului, evidențierea grupei de risc, precizarea simptomelor, durata problemelor (deregărilor/simptomelor), măsurile deja întreprinse, seriozitatea/gravitatea problemelor, stabilirea corelației între simptomele depistate și seriozitatea deregărilor (recomandarea de a consulta medicul), dacă problemele sunt minore/neînsemnate consultație (recomandarea tratamentului), medicamentele care au fost deja utilizate sau utilizarea lor continuă. În procesul de comunicare, farmacistul are obligația de a influența pacientul în sensul creșterii nivelului său de complianță și aderență la tratament. Pe de altă parte, farmacistul nu are condiții și nu întotdeauna poate obține întreaga informație necesară despre pacient (fie din lipsă de timp, fie din lipsă de condiții de asigurare a confidențialității) pentru realizarea corelației între caracteristicile și acțiunile medicamentului cu problemele pacientului;

3. farmacistul trebuie să dispună de experiență și să dețină un nivel maxim de cunoștințe referitor la medicamente pentru a aprecia corect recomandările medicului și necesitățile pacientului. Este esențial

ca farmacistul să selecteze corect medicamentele, ținând cont de eficiența, inofensivitatea, calitatea și accesibilitatea produsului, acțiunea preparatului, modul de administrare, durata tratamentului, efectele adverse posibile, interacțiunile cu alte medicamente și alimentele, precum și condițiile de asigurare și respectare a tratamentului în diverse situații.

În acest sens, farmacistul se află permanent într-un câmp informațional despre medicamente, care servește ca sursă de acumulare a cunoștințelor, inclusiv a informațiilor privind utilizarea medicamentului în diversele probleme pe care le au pacienții, pentru a putea realiza o corelație între caracteristicile și acțiunile medicamentului cu manifestările patologice și problemele pacientului. Câmpul informațional despre medicamente este determinat de numărul mare de medicamente existente, care se află în permanentă modificare, de procedurile permissive pentru utilizarea medicamentelor în practica medicală, precum și de disponibilitatea semantică, lingvistică și chiar fizică în unele cazuri a informației care le caracterizează. Altfel spus, farmacistul se află în proces continuu de comunicare interpersonală pentru a-și asigura nivelul de cunoștințe despre medicamente și despre acele situații patologice în care el poate acționa independent sau întreprinde măsuri necesare pentru ca pacienții să apeleze la medic. Aceste mențiuni și capacitatea de a lua decizii corecte în fiecare situație determină nivelul de competență și profesionalism al farmacistului. Evident că în aceste circumstanțe, farmacistul nu întotdeauna este capabil să posede întreaga informație pentru toate medicamentele la momentul necesar, în mod operativ.

Din aceste considerente, schema clasică a procesului de comunicare, în cazul asistenței cu medicamente a populației, trebuie completată pentru farmacist cu situația în care el se află într-un mediu informațional, în permanentă modificare, despre medicamente și despre maladiile, simptomele, patologiile pe care le pot avea pacienții potențiali vizitatori ai farmaciei (figura 1).

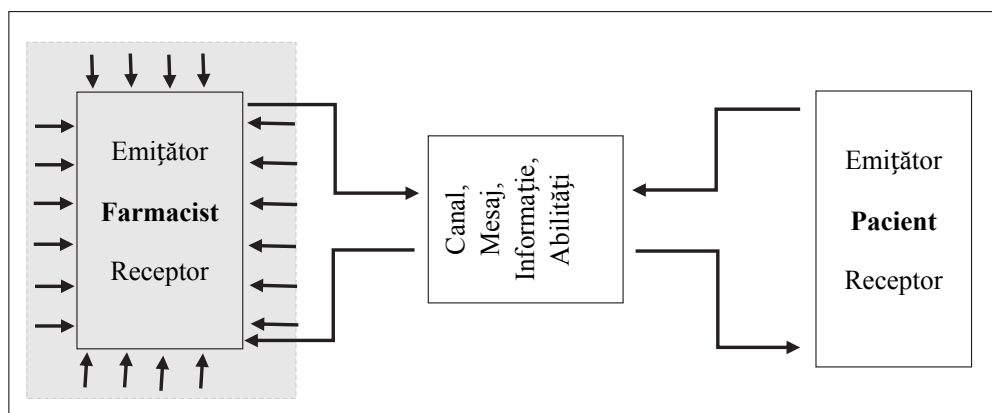


Figura 1. Modelul procesului de comunicare farmacist-pacient

Prin chestionarea propriu-zisă, s-a apreciat viziunea farmaciștilor privitor la corespunderea procesului de asistență farmaceutică cu cerințele și condițiile menționate mai sus din punct de vedere al comunicării, iar în baza rezultatelor obținute – s-a specificat ce ar fi necesar de întreprins în acest sens.

Pentru o comunicare eficientă, participanții trebuie să posede anumite abilități specifice acestui domeniu și procesului de asistență farmaceutică.

Astfel, la întrebarea „Cum considerați, de care abilități, în baza tipurilor de comunicare, necesare în asistența populației, dispuneți Dvs?”, 303 respondenți sau 94,68% au răspuns că posedă abilități de comunicare verbală, 140 sau 43,75% abilități de comunicare paraverbală, iar 75 sau 23,44% abilități de comunicare prin mimică și gesturi. De asemenea, 76 (23,75%) de respondenți au menționat că posedă suficiente abilități de comunicare în scris, aspect care nu reprezintă o caracteristică a farmacistului de influență majoră asupra pacientului, cu atât mai mult că o astfel de activitate necesită și cheltuieli mai mari de timp.

Abilitățile de comunicare verbală și paraverbală sunt considerate cele mai importante în comunicare, inclusiv în procesul de asistență cu medicamente, iar răspunsurile denotă faptul că nu toți farmaciștii posedă abilitățile necesare pentru această activitate.

Pentru a aprecia acțiunile farmacistului asupra procesului de eliberare a medicamentelor cu statut Rx (care se eliberează la inițiativa medicului), s-a formulat întrebarea „Care este aportul Dumneavoastră în procesul de asistență farmaceutică cu aceste medicamente?”

Cu toate că inițiativa de eliberare aparține medicului, farmaciștii indică o implicare activă în acest proces prin consultarea pacientului cu privire la problemele de sănătate (299 de răspunsuri sau 93,44%), în timp ce 58,44% (187 de respondenți) atenționează asupra modului de administrare, 159 sau 49,69% concretizează dozele medicamentelor de administrat, iar 58 sau 18,13% atrag atenția asupra posibilelor reacții adverse și modalităților de răspuns în astfel de cazuri.

Părerile farmaciștilor referitor la motivațiile pacienților pentru utilizarea unui medicament OTC, adică de a recurge la automedicație, s-au împărțit în următorul mod: 181 de respondenți sau 56,56% au indicat că pacienții utilizează medicamente fără prescripție medicală pentru probleme minore de sănătate, deoarece consideră că acțiunea acestor medicamente este mai puțin agresivă asupra organismului. 236 sau 73,75% dintre farmaciști au menționat că pacienții apelează la autotratament la inițiativa farmaciștilor, 215 dintre respondenți

sau 67,19% au indicat că motivul pentru utilizarea OTC este accesibilitatea acestora, inclusiv prețurile mai mici în comparație cu medicamentele cu prescripție medicală. 220 de respondenți (68,75%) au afirmat că consumatorii sunt influențați să utilizeze medicamente OTC de către terțe persoane, cum ar fi rude, cunoscuți sau chiar medici. 62 de respondenți (19,38%) au menționat că medicamentele OTC sunt preferate în majoritatea cazurilor datorită formelor farmaceutice mai ușor de administrat, în comparație cu medicamentele Rx.

Profesionalismul și competențele farmaciștilor în furnizarea asistenței cu medicamente a populației sunt în mare măsură asigurate de sursele de informație despre medicamente la care aceștia au acces. Aceste surse de informare contribuie la nivelul de cunoștințe al farmacistului și la informațiile privind nevoile de sănătate ale pacienților.

În ceea ce privește sursele de informare despre medicamente, acestea sunt relativ diverse și accesibile, iar farmaciștii le accesează cu mici devieri în limitele de 42-75% de cazuri.

În ceea ce ține de informațiile despre pacienți, problema este mai dificilă. Pentru a evalua în deplină măsură nevoile pacientului, farmacistul poate obține informațiile necesare numai prin intermediul comunicării directe cu pacientul în zonele sau locurile de lucru din farmacie, cu asigurarea condițiilor de confidențialitate.

Fără răspunsuri clare și complete la cel puțin un număr minim de întrebări, farmaciștii nu sunt capabili să aprecieze corect nevoile pacientului și, ca rezultat, să propună un tratament adecvat. Cele mai frecvente întrebări la care farmacistul ar dori să obțină răspunsuri, pentru a formula un tratament corespunzător, includ: de cât timp persistă simptomele; cum se manifestă simptomele; de ce alte afecțiuni mai suferă pacientul (afecțiuni însoțitoare); ce medicamente mai administrează pacientul; dacă au existat administrări anterioare de medicamente sau reacții alergice etc.. Răspunsurile la aceste întrebări sunt, în majoritatea cazurilor (87-95% din numărul de adresări), esențiale în procesul de evaluare a situației și de formulare a tratamentului adecvat pentru pacient.

Însă problema accesului și disponibilității informației despre medicamente și pacient nemijlocit în timpul asistenței cu medicamente este mult mai importantă și, cu părere de rău, astăzi, este mult mai dificil de realizat. Aceasta se evidențiază din răspunsurile farmaciștilor la următoarea întrebare: „Care sunt cele mai importante dificultăți cu care vă întâlniți în procesul de eliberare a medicamentelor?” Pe primul loc sunt dificultățile la alegerea unui medicament, ținând cont de manifestările clinice ale

bolii. La aceasta atrag atenția 246 de respondenți sau 76,88%. Insuficiența de cunoștințe cu privire la caracteristicile farmacoterapeutice și acțiunea medicamentului – 95 de respondenți sau 29,69% și insuficiența de cunoștințe pentru o înlocuire rapidă a medicamentului – 43 de farmaciști sau 13,44%. Nesiguranța privind obținerea complianței și aderenței la tratament a pacientului este indicată de 112 respondenți (35%).

Aceste mențiuni denotă lipsa totală a posibilității farmacistului de a accesa informația operativ (în 2-3 secunde) despre unele caracteristici, care îl pot interesa pe moment, ale oricărui medicament (pe care îl eliberează) și, evident, lipsa totală a caracteristicilor pacientului privitoare la nevoile de sănătate decât posibilitatea de a obține aceste date prin comunicare confidențială. Chiar dacă în farmacie ar exista astfel de condiții și posibilități, practica existentă astăzi în Republica Moldova nu facilitează o astfel de posibilitate.

Gravitatea acestora este determinată și de faptul că lipsa informației sau informația insuficientă despre medicamente și pacienți sunt cele mai importante cauze ale erorilor de medicație în procesul asistenței farmaceutice [7]. Astăzi, aceste inconveniențe pot fi înlăturate prin aplicarea tehnologiilor informaționale în practica farmacistului. Tehnologiile informaționale ce stau la baza sistemelor informaționale exploatate astăzi sau care sunt în proces de elaborare sau implementare sunt capabile în mare măsură să înlătorească aceste deficiențe în asigurarea informațională a farmacistului în procesul de asistență cu medicamente a populației. Ceea ce ține de informația despre pacienți, ne referim la posibilitatea și necesitatea dezvoltării unui modul special destinat practicii farmaceutice în sistemul de asistență medicală a populației în condiții de ambulator și integrării cu el a sistemelor existente în farmacii prin sistemul de prescripție electronică, aflat astăzi în proces de elaborare.

Pentru a răspunde la întrebarea ce îl interesează pe pacient și ce informație ar dori să obțină de la farmacist, putem constata că în mare măsură pacienții doresc să primească o explicație detaliată privind costurile, modul de administrare al medicamentelor și rezultatele aferente acestor administrări. Între 52% și 88% din farmaciștii chestionați menționează că pacienții sunt interesați de răspunsuri la aceste întrebări, 39-42% din respondenți indică și alte întrebări, cum ar fi: informații despre medicamente similare, posibilele manifestări adverse și căile de depășire a acestora în procesul de administrare.

Dar care este reacția farmaciștilor la aceste solicitări? Doar 189 dintre ei (59,06%) răspund că informează întotdeauna pacienții referitor la

particularitățile de administrare, 97 sau 30,31% realizează această activitate foarte des, iar 34 sau 10,63% des. Aceasta se datorează faptului că pacienții nu întotdeauna solicită astfel de informații, în special, cei care administrează aceleași medicamente permanent sau o perioadă îndelungată de timp.

Următoarea întrebare din chestionar continuă subiectul anterior și răspunsurile scot în evidență acțiunile farmaciștilor privind monitorizarea deficiențelor ce apar la pacienți ca urmare a administrării medicamentelor. Majoritatea farmaciștilor arată că monitorizează problemele pacienților referitor la deficiențele ce apar în urma administrării (217/68,81% și 41/12,81%) des și foarte des, iar 44/13,75%, 12/3,75% și 6/1,88% respectiv rar, foarte rar și niciodată.

Aici, iarăși trebuie de luat în considerație că nu întotdeauna și nu toți pacienții se adresează în farmacie chiar dacă apar unele probleme generate de procesul de administrare a medicamentelor.

Succesul unui tratament depinde nu doar de eforturile medicului și ale farmacistului, ci și în mare măsură de atitudinea și comportamentul pacientului, exprimate prin complianță și aderență la tratament. Totuși, putem vorbi despre o utilizare rațională a medicamentelor doar în condițiile în care consumatorii de medicamente vor accepta și vor respecta de facto toate particularitățile necesare. Din diverse motive, consumatorii de medicamente nu întotdeauna manifestă o atitudine și un comportament adecvat în privința acceptării și respectării tratamentului. Prin acțiunile lor, farmaciștii au și rolul de educare a pacientului în acest sens. Rezultatele sondajului demonstrează că absoluta majoritate conștientizează acest fapt. Astfel, 293 (91,56%) de farmaciști din cei chestionați apreciază această activitate ca una semnificativă, și doar 27 sau 8,44% o consideră nesemnificativă sau menționează că farmacistul nu poate influența nivelul de educație a pacientului.

Rezultatele răspunsurilor la următoarea întrebare vin să confirme odată în plus aceste răspunsuri. Astfel, la întrebarea „*Care este nivelul de receptivitate al pacienților la consilierea de către farmacist?*”, doar 67 sau 20,94% menționează că pacienții manifestă un grad foarte înalt de receptivitate, 249 sau 77,81% menționează că pacienții sunt parțial receptivi, iar 4 din ei (1,25%) îi caracterizează ca având o atitudine indiferentă.

Comunicarea cu pacienții în procesul de asistență farmaceutică exercitată de farmaciști este influențată de bariere de diversă natură. Printre cei mai importanți factori de influență ne-

gativă în comunicare, farmaciștii menționează factorii fiziologici/psihologici (starea de sănătate, starea emoțională a pacienților), 285 sau 89,06%, înțelegerea incorectă sau formularea neclară (incompletă) a mesajului, 239 farmaciști sau în 74,69% cazuri. Diferențele de atitudini față de tratament constituie un impediment în viziunea a 96 (30%) de farmaciști, iar distanța fizică și diverși stimuli vizuali/olfactivi 30 și 31 respectiv sau 9,69% și 9,38%. În plus, 62 sau 19,38% atrag atenția asupra faptului că în activitatea lor apare permanent necesitatea de a întrerupe comunicarea, ceea ce creează stări de nervozitate.

Activitățile zilnice ale farmacistului includ diverse acțiuni legate de asigurarea sortimentului cu medicamente, organizarea procesului de păstrare a lor, evidență primară și gestiune, ceea ce îl limitează în timp în activitatea de bază de asistență farmaceutică a vizitatorilor. Dintre activitățile care îi limitează timpul pentru o comunicare deplină (neîntreruptă) cu pacientul, farmaciștii menționează: activități de perfectare a diverselor documente, menționate de 178 sau 55,63% dintre respondenți, recepționarea și organizarea păstrării medicamentelor, stabilirea și aplicarea prețurilor, indicate de 250/78,13% și 260/81,25, numărul mare de pacienți și de aici timpul redus pe care îl pot acorda fiecărui pacient în parte – 257 sau 80,31%, necesitățile personale și alte motive sunt indicate de 179 de farmaciști.

Chiar și în aceste circumstanțe, farmaciștii înțeleg o serie de măsuri pentru a îmbunătăți nivelul de asistență farmaceutică a populației, măsuri care au și menirea de a fideliza consumatorul de medicamente și de a-l atașa la farmacia concretă și farmacistul concret. Astfel, 235 sau 73,44% de farmaciști menționează că informează pacienții asupra problemelor de sănătate și obiectivele tratamentului, 148 sau 46,25% informează pacienții despre consecințele non-aderenței la tratament, 236 sau 73,75% devalizează regimul de administrare, inclusiv la necesitate și în formă scrisă, selectează și propun medicamente cu mai puține efecte adverse, 112/35%, eliberează medicamente pentru o perioadă mai mare de timp la o vizită – 12/3,75%.

Totodată, farmaciștii apreciază efectele pozitive ale procesului de comunicare cu pacienții, inclusiv prin prisma calității actului farmaceutic, satisfacției personale ca rezultat al activității profesionale. Astfel, în urma comunicării corecte și depline, ei au posibilitatea să identifice mai bine nevoile pacientului. La aceasta indică 236 de farmaciști sau 73,75%. Au posibilitatea să-i explice pacientului, pe înțelesul acestuia, modul de administrare, efectele secundare, 250 sau 78,13%. De asemenea, au posibilitatea de a propune un tratament personalizat,

individualizat, mai aproape de nevoile pacientului – 186 sau 58,13%. 212 farmaciști sau 66,25% arată că un mesaj bine structurat de către farmacist, corect, concis, fundamental, adecvat pacientului, convergent sub toate formele de comunicare, are șansa de a fi bine perceput cu rezultate maxime scontate în practică, iar 205 din respondenți sau 64,06% menționează că o calitate bună a serviciilor oferite încurajează o atitudine binevoitoare și poate constitui pilonul dezvoltării unei relații profesionale cu pacientul și să aducă satisfacție morală și stimă față de sine.

Pe parcursul realizării studiului, s-a apreciat atitudinea farmaciștilor față de asistența online cu medicamente și care sunt argumentele. Rezultatele chestionării au arătat că 217 farmaciști sau 67,81% nu acceptă o astfel de modalitate de asistență cu medicamente, chiar și privitor la medicamentele din lista OTC, din următoarele motive:

✓ discutarea și consultarea pacientului sunt mai eficiente față în față, deoarece doar astfel farmacistul poate intra în esența problemei;

✓ odată ce pacientul nu a fost informat deplin, atunci pot apărea multiple probleme negative ca rezultat al administrării, ceea ce poate fi evitat doar explicându-i, uneori și repetat, sau notând pe ambalaj schema de administrare, deoarece consumatorii nu cunosc mecanismul de acțiune a medicamentelor;

✓ medicamentele OTC și Rx se eliberează numai în farmacii și nu în alt loc pentru că farmacistul trebuie să anunțe pacientul despre condițiile de păstrare și modul de administrare;

✓ pe platforma online, ar putea fi eliberate doar suplimentele alimentare și dispozitivele medicale;

✓ există pacienți care administrează medicamente inconștient;

✓ nu se efectuează o anamneză deplină a stării de sănătate prin intermediul asistenței online.

Totodată, 103 farmaciști sau 32% acceptă o astfel de asistență cu medicamente, susținând această alegere cu următoarele argumente:

✓ după procurare, orice pacient ar putea să se adreseze în orice farmacie pentru o consultare, oferindu-i flexibilitate și acces la informații suplimentare;

✓ ar putea exista o consultare online, iar livrarea propriu-zisă a medicamentelor să fie efectuată de către un farmacist cu studii superioare, oferind un serviciu complet și personalizat;

✓ deservirea cu medicamente este mai rapidă;

✓ în cazul în care există indicație de la medic sau pacientul suferă de boli cronice, asistența online

este un mod eficient de a obține răspunsurile necesare fără a fi necesară prezența fizică în farmacie;

✓ pentru evitarea rândurilor din farmacia, în cazul eliberării unor medicamente neesențiale.

Concluzii

1. În urma chestionării farmaciștilor, s-a determinat că 94,68% dintre ei posedă abilități de comunicare verbală și prin diverse procedee sunt implicați în procesul de consiliere a pacienților la eliberarea medicamentelor, inclusiv din lista Rx.

2. Farmaciștii dispun de surse necesare de informație despre medicamente și posedă cunoștințe și abilități corespunzătoare pentru determinarea și aprecierea problemelor de sănătate ale pacienților în cazul aplicării automedicației și se pot implica în monitorizarea acestor procese. Cu toate acestea, se atestă lipsa instrumentelor de informare operativă (nemijlocit în procesul de asistență cu medicamente) privind aspectele utilizării medicamentelor, ținând cont de manifestările clinice ale îmbolnăvirii și lipsa totală a posibilității de a accesa informații obiective privind caracteristica pacientului privitor la nevoile de sănătate ale acestuia din sistemele informaționale aflate în exploatare.

3. Procesul de comunicare a farmacistului cu pacientul este influențat de mai mulți factori dimi-nutivi (inclusiv bariere în comunicare), precum și de unele activități profesionale pe care farmacistul le realizează ca atribuții de serviciu: perfectarea documentelor, evidența, gestiunea, monitorizarea stocurilor de medicamente, fluxul de pacienți etc.;

4. În scopul îmbunătățirii nivelului de asistență cu medicamente este necesar de eficientizat procesul de comunicare a farmaciștilor cu pacienții, în special prin implementarea în practica farmaceutică a activității de informare operativă despre medicamente și prin asigurarea accesului farmaciștilor la sistemul național de evidență medicală primară. Aceste instrumente pot fi dezvoltate

în cadrul sistemelor informaționale existente, precum și prin integrarea sistemelor informaționale farmaceutice în sistemul de asistență medicală a populației, în condiții de ambulator, prin modulul prescripție electronică, aflat în elaborare și implementare.

Bibliografie

1. Ciciu E. Relația dintre farmacist și pacient. 2021. Disponibil la: <https://www.minifarm.ro/sfatul-farmacistului/relatia-dintre-farmacist-si-pacient/>
2. Comunicarea organizațională. Elemente ale comunicării organizaționale. Disponibil la: <https://www.stiucum.com/management/managementul-carierii/92/elemente-ale-comunicarii-organ51323.php>
3. Fusa A.M. Suport curs Comunicare. Program de dezvoltare a abilităților de viață ale copiilor aflați în situație de risc din mediul rural buzoian. <https://pt.scribd.com/doc/55163820/comunicare#>
4. Nanu L-M., Zarbailov N., Gîlcă B. și al. Ghid pentru o comunicare eficientă cu pacientul privind schimbarea comportamentului, tratarea și managementul suferințelor cronice, Chișinău 2019, 96 p.
5. Randy P. McDonough, Marialice S. Bennett. Improving Communication Skills of Pharmacy Students Through Effective Precepting Am J Pharm Educ. 2006 Jun 15; 70(3): 58. doi: 10.5688/aj700358.
6. Safta V, Farmacie socială, (F.E.-P. „Tipogr. Centrală”), ISBN 978-9975-78-999-8., Chișinău, 2011, 376 p.
7. Shane P., David P.Z. Managementul farmaciilor. Informații esențiale pentru practica farmaceutică. Editura Printco, 2011, vol. II, ISBN 978-973-7698-14-8, 298 p.

Stela Adauji, dr. șt. farm.,
conferențiar universitar,
Catedra de farmacie socială *Vasile Procopișan*
IP USMF Nicolae Testemițanu
tel.: +37369212876,
e-mail: stela.adauji@usmf.md
<https://orcid.org/0000-0002-5027-4144>

POLITICI GLOBALE DE VACCINARE
ÎN INFECȚIA ROTAVIRALĂ
(REVIU DE LITERATURĂ)

Ion BÎRCĂ

Agenția Națională pentru Sănătate Publică

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).04](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).04)

Rezumat

Înainte ca vaccinurile împotriva infecției rotavirale să fie disponibile pentru prima dată în 2006, practic fiecare copil până la vârsta de 3-5 ani făcea cel puțin un episod de diaree din cauza infecției rotavirale. Conform datelor statistice, în anii 2000, rotavirusul a fost principala cauză de diaree severă, deshidratantă la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani la nivel global, provocând aproximativ 500 000 de decese în rândul copiilor și mai mult de 2 milioane de spitalizări în întreaga lume. Vaccinurile rotavirale disponibile în prezent sunt tulpini de rotavirus vii, orale, atenuate de origine umană și/sau animală, care se reproduc în intestinul uman pentru a provoca un răspuns imun. Primele 2 vaccinuri contra infecției rotavirale precalificate de OMS au fost: RotaTeq27 (Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, SUA) în 2008 și Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgia) în 2009. Fiecare dintre vaccinurile precalificate de OMS împotriva rotavirusului au dovedit un nivel înalt de siguranță. Vaccinarea împotriva rotavirusului este eficientă din punct de vedere al costurilor în majoritatea țărilor cu venituri mici și medii în comparație cu lipsa vaccinării. Povara continuă a gastroenteritei severe provocată de rotavirus chiar și după vaccinare și în al doilea an de viață în medii cu morbiditate și mortalitate ridicată, prioritățile actuale de cercetare includ și investigarea programelor alternative, inclusiv programele neonatale și dozele de rapel.

Cuvinte-cheie: rotavirus, infecția rotavirală, vaccinare, povara maladiei, supraveghere

Summary

Global vaccination policies in rotavirus infection

Before rotavirus vaccines first became available in 2006, almost every child up to the age of 3-5 years had at least one episode of diarrhoea due to rotavirus infection. According to statistics, in the 2000s rotavirus was the leading cause of severe, dehydrating diarrhoea in children under 5 years of age globally, causing an estimated 500 000 child deaths and more than 2 million hospitalisations worldwide. Currently available rotavirus vaccines are live, oral, attenuated rotavirus strains of human and/or animal origin that replicate in the human gut to elicit an immune response. The first 2 rotavirus vaccines prequalified by the WHO were RotaTeq27 (Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, USA) in 2008 and Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) in 2009. Each of the WHO pre-qualified vaccines against rotavirus has demonstrated a high level of safety. Rotavirus vaccination is cost-effective in most low- and middle-income countries compared to no vaccination. Given the continuing burden of severe rotavirus gastroenteritis even after vaccination and in the second year of life in high morbidity and mortality settings, current research priorities include investigating alternative schedules, including neonatal schedules and booster doses.

Keywords: rotavirus, rotavirus infection, vaccination, burden of disease, surveillance

Резюме

Глобальные политики вакцинации при ротавирусной инфекции

До появления ротавирусных вакцин в 2006 году практически у каждого ребенка в возрасте до 3-5 лет был хотя бы один эпизод диареи, вызванной ротавирусной инфекцией. Согласно статистике, в 2000-х годах ротавирус был основной причиной тяжелой, обезвоживающей диареи у детей в возрасте до 5 лет во всем мире, вызвав, по оценкам, 500 000 детских смертей и более 2 миллионов госпитализаций по всему миру. Имеющиеся в настоящее время ротавирусные вакцины представляют собой живые, пероральные, аттенуированные штаммы ротавирусов человеческого и/или животного происхождения, которые реплицируются в кишечнике человека и вызывают иммунный ответ. Первыми двумя ротавирусными вакцинами, прошедшими предварительную квалификацию ВОЗ, были RotaTeq27 (Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, USA) в 2008 году и Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) в 2009 году. Каждая из предварительно квалифицированных ВОЗ вакцин против ротавируса продемонстрировала высокий уровень безопасности. В большинстве стран с низким и средним уровнем дохода вакцинация против ротавируса экономически эффективна по сравнению с отсутствием вакцинации. Учитывая сохраняющееся бремя тяжелого ротавирусного гастроэнтерита даже после вакцинации и на втором году жизни в условиях высокой заболеваемости и смертности, текущие приоритеты исследований включают изучение альтернативных графиков, включая неонатальные графики и бустерные дозы.

Ключевые слова: ротавирус, ротавирусная инфекция, вакцинация, бремя болезней, эпидемиологический надзор

Prevenirea bolilor transmisibile prin intermediul vaccinărilor reprezintă cea mai eficace investiție în sănătatea publică. Prin imunizarea sistematică a populației, poate fi obținută o scădere semnificativă a morbidității, mortalității și invalidității cauzate de bolile infecțioase, precum și reducerea pierderilor economice și sociale asociate acestor boli. Prin implementarea programelor de vaccinare, aprobate și promovate de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS), în majoritatea țărilor se realizează programe de stat de vaccinare, la nivel global, fiind obținute remarcabile succese în prevenirea unor boli contagioase. Datorită vaccinării, au fost eradicate complet boli precum variola în 1977, eliminată poliomielita din mai multe zone geografice de pe glob în ultimele decenii. De asemenea, au fost stopate epidemii de difterie, rujeolă și oreion în regiunea europeană.

Vaccinarea rămâne unicul mijloc de prevenire a rabi- ei, o boală care în toate cazurile se soldează cu deces.

În conformitate cu mandatul său de a oferi îndrumări statelor membre cu privire la chestiuni de politică de sănătate, OMS emite în mod regulat documente de poziție privind vaccinurile împotriva bolilor care au un impact internațional asupra sănătății publice [1]. Aceste lucrări se referă în primul rând la utilizarea vaccinurilor în programele de imunizare pe scară largă și au rolul de a sintetiza informații de bază esențiale despre boli și vaccinuri, oferind concluzii cu privire la poziția actuală a OMS referitor la utilizarea vaccinurilor la nivel mondial.

Lucrările sunt revizuite de experți externi și sunt ulterior aprobate de către Grupul Consultativ Strategic de Experți (SAGE) al OMS pentru Imunizare [2]. În procesul de evaluare a calității dovezilor disponibile, se utilizează metoda Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Procesul de luare a deciziilor SAGE este reflectat în tabelele „de la dovadă la recomandare”. Aceste documente de poziție sunt destinate utilizării în principal de către oficialii naționali de sănătate publică și managerii programelor de imunizare, prezintă interes pentru agențiile internaționale de finanțare, grupurile

consultative de vaccinuri, producătorii de vaccinuri, profesioniștii din domeniul sănătății, cercetători, mass-media științifică și publicul larg.

Documentul de poziție al OMS din 2013 privind vaccinurile împotriva rotavirusului a fost actualizat cu noi recomandări în anul 2021, care includ cele mai recente dezvoltări în domeniu, cum ar fi 2 vaccinuri suplimentare contra infecției rotvirale precalificate de către OMS în anul 2018, precum și datele actualizate de siguranță și eficacitate post- autorizare. Recomandările privind utilizarea vaccinurilor rotavirus au fost discutate de SAGE în octombrie 2020 [2].

Înainte ca vaccinurile împotriva infecției rotvirale să fie disponibile pentru prima dată în 2006, practic fiecare copil până la vârsta de 3-5 ani era infectat cu rotavirus. Conform datelor statistice, în anii 2000 rotavirusul a fost cauza principală de diaree severă, deshidratantă la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani la nivel global, provocând aproximativ 500 000 de decese în rândul copiilor și mai mult de 2 milioane de spitalizări în întreaga lume [3]. Date precum acestea au demonstrat necesitatea unor intervenții eficiente la începutul vieții pentru a reduce povara globală a gastroenteritei severe provocată de rotavirus (RVGE) (diagrama 1).

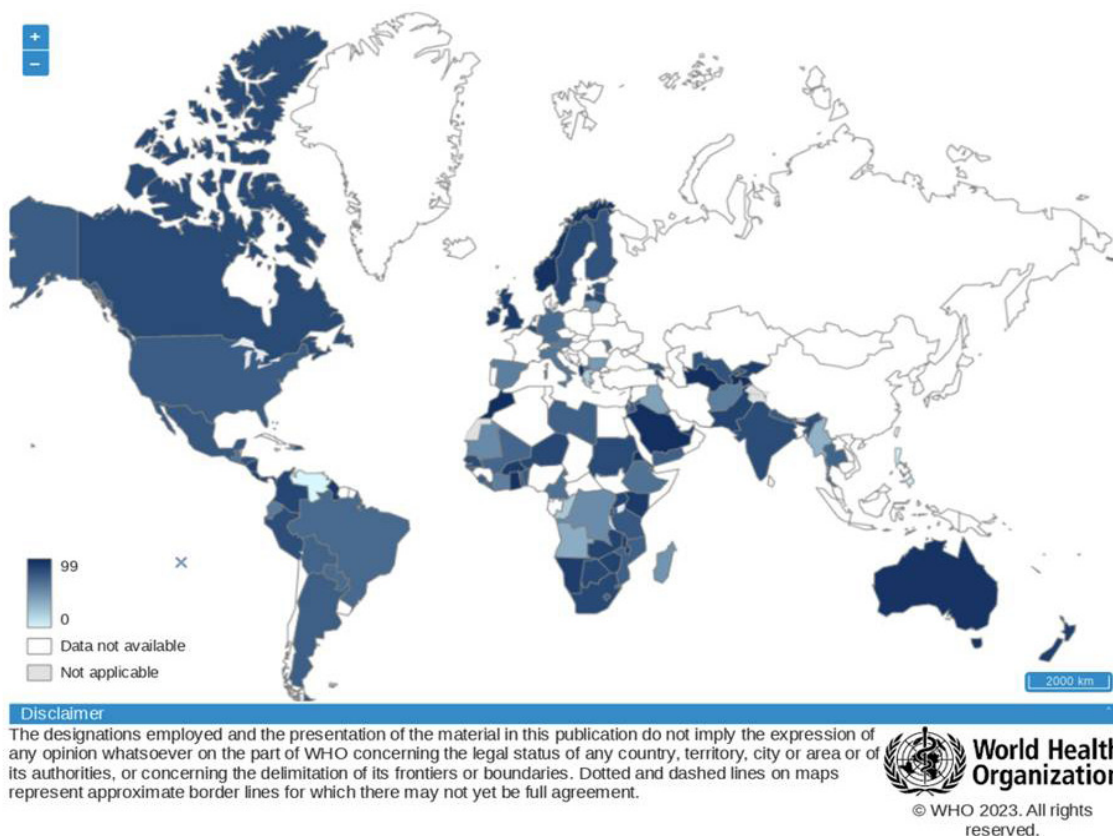


Diagrama 1. Acoperirea vaccinală cu doze complete împotriva rotavirusului în rândul copiilor cu vârsta de 1 an, %.

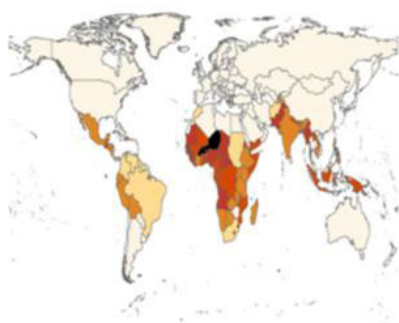
Sursa: OMS [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/rotavirus-vaccines-completed-dose-\(rotac\)-immunization-coverage-among-1-year-olds-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/rotavirus-vaccines-completed-dose-(rotac)-immunization-coverage-among-1-year-olds-(-))

În era actuală a vaccinurilor împotriva rotavirusului, deși în general decesele legate de diaree au scăzut, rotavirusul continuă să provoace morbiditate și mortalitate substanțială. În 2013, decesele cauzate de rotavirus au reprezentat aproximativ 3,4% din totalul deceselor la copii, având o rată a mortalității specifice cauzei de 33 de decese la 100 000 de copii cu vârsta de până la 5 ani [3]. Zece țări au reprezentat aproape două treimi din totalul deceselor asociate cu rotavirus, iar patru țări (Republica Democratică Congo, India, Nigeria și Pakistan) au reprezentat aproximativ jumătate din aceste decese. Toate cele zece țări cu o rată a mortalității prin rotavirus mai mare de 100 la 100 000 de copii cu vârsta sub 5 ani au fost situate în Africa Subsahariană. Între 2013 și 2017, aproximativ 122 000–215 000 de decese ale copiilor din cauza rotavirusului au avut loc anual, reprezentând o scădere semnificativă de 59%–77% față de 2000 [3–6].

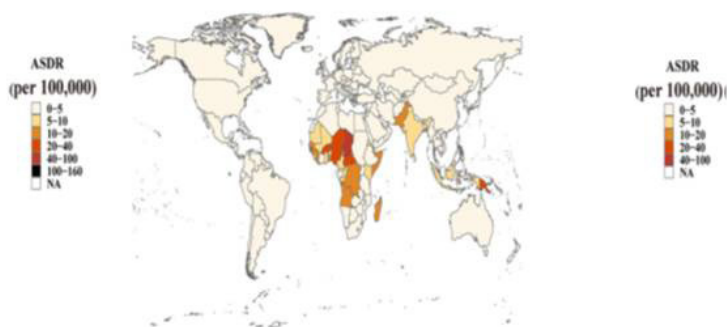
În majoritatea țărilor cu venituri mici din Asia și Africa (*diagrama 2*), epidemiologia rotavirusului este caracterizată de una sau mai multe perioade

de circulație relativ intensă a virusului pe tot parcursul anului, ceea ce contribuie la o răspândire largă a deceselor. În țările cu venituri mari, cu climă temperată, se observă o sezonabilitate distinctă de iarnă, mai ales în era prevaccin [7]. Introducerea vaccinului rotavirus a fost asociată cu o sezonabilitate diminuată și întârziată în unele țări [8, 9]. Ratele ridicate de infectare cu rotavirus din era prevaccin, chiar și în medii cu standarde riguroase de igienă, reflectă transmiterea rapidă a virusului. Transmiterea rotavirusului are loc în principal pe cale fecal-orală direct de la persoană la persoană sau indirect prin alimente contaminate. În timpul primului episod de RVGE după infecția inițială, rotavirusurile sunt eliminate timp de câteva zile în concentrații mari ($>10^{12}$ particule/gram) în scaunele și vărsăturile indivizilor infectați. Există o morbiditate substanțială de transmitere în interiorul gospodăriei și gastroenterită în rândul gospodăriilor cu copii mici în absența vaccinării împotriva rotavirusului [10]. Focarele de apă sau alimente au fost raportate rar.

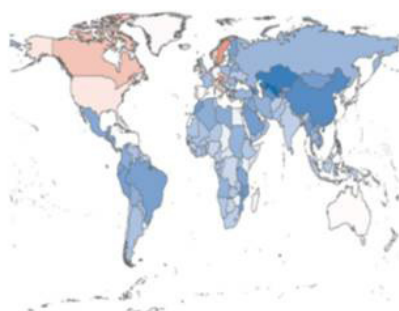
(A) Age-standardized death rate (per 100,000 person) in 1990



(B) Age-standardized death rate (per 100,000 person) in 2019



(C) Average annual percent change of ASDRs between 1990 to 2019



(D) Geographical distribution characteristics of rotavirus infection-associated deaths

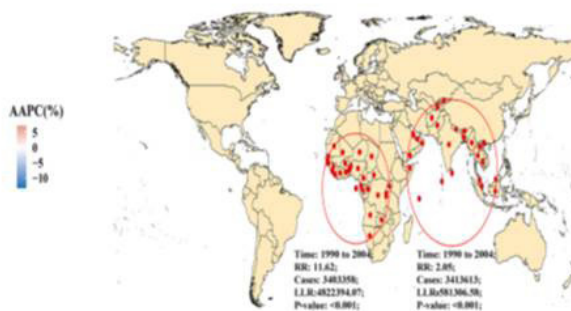


Diagrama 2. Povara globală a deceselor asociate infecției cu rotavirus în 204 țări și teritorii.

Notă: A ASDR-uri în 1990; B ASDR-uri în 2019; C AAPC-uri din 1990 până în 2019; D Agregarea spațială și temporală din 1990 până în 2019.

Sursa: Du et al. *Virology Journal* (2022) 19:166

<https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-022-01898-9/figures/1>

Rotavirusurile sunt particule virale cu trei straturi care conțin un genom viral format din 11 segmente de acid ribonucleic dublu catenar (ARN). În timpul ciclului de replicare virală, poate avea loc reasortarea celor 11 segmente de genă dacă celulele gazdă sunt infectate cu două tulpini diferite. Formarea reasortanților este parțial responsabilă de marea variabilitate a tulpinilor de rotavirus găsite în natură. Stratul viral cel mai exterior conține proteinele virale (VP) VP7 (baza pentru tipul G) și VP4 (baza pentru tipul P), care provoacă producerea de anticorpi neutralizanți în gazdă și sunt esențiale pentru imunitatea protectoare. Un sistem de tipizare a tulpinilor binomiale bazat pe genotipurile G și P este înlocuit cu un sistem de tipizare cu 11 gene [11]. În era prevaccinală, 5 combinații G-P (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] și G9P[8]) au reprezentat aproximativ 90% din toate infecțiile umane cu rotavirus în multe părți ale lumii. Cu toate acestea, datele din țările din Asia și Africa au arătat o diversitate mai mare a tulpinilor de rotavirus, care circulă simultan. Chiar și în aceeași zonă geografică, tipurile predominante pot varia de la un anotimp la altul [39].

Infecțiile cu rotavirus afectează în primul rând enterocitele mature de la vârful vilozităților intestinale subțiri. Distrugerea acestor celule reduce capacitatea de absorbție a vilozităților, ceea ce duce la diaree. Spectrul clinic al bolii cu rotavirus este larg, variind de la scaune moi tranzitorii până la diaree severă și vărsături, care pot provoca deshidratare, tulburări electrolitice, șoc și chiar deces, dacă nu se asigură o rehidratare corespunzătoare. În cazuri tipice, după o perioadă de incubație de 1-3 zile, debutul bolii este brusc, însoțit de febră și vărsături, urmate de diaree apoasă. Simptomele gastrointestinale se rezolvă de obicei în 3-7 zile, dar pot persista până la 2-3 săptămâni. În scopul comparării severității bolii, au fost dezvoltate sisteme detaliate de evaluare clinică, în special în studiile cu vaccinuri [10]. Deși recuperarea este completă în majoritatea cazurilor, decesele cauzate de RVGE pot apărea în medii fără acces în timp util la rehidratare, în principal la copiii cu vârsta sub un an [3, 13, 14]. Estimarea raportului caz - letalitate pentru rotavirus este dificilă, deoarece aceasta depinde în mare măsură de accesul la servicii de sănătate pentru rehidratare. Pe parcursul vieții, indivizii se pot expune repetat la rotavirus, dar în urma infecției sau vaccinării în copilăria timpurie, majoritatea infecțiilor sunt ușoare sau asimptomatice.

Un diagnostic etiologic al RVGE necesită confirmare de laborator. O serie de teste de diagnosticare sunt disponibile comercial. Testele imunologice enzimatică pentru detectarea antigenului rotavirus direct în probele de scaun au fost utilizate pe scară largă. Testele rapide, cum ar fi testele de aglutinare

cu latex și benzile de testare imunocromatografice simplu de utilizat, sunt mai puțin sensibile și adesea mai puțin specifice. Reacția în lanț a polimerazei cu transcripție inversă (RT-PCR) este foarte sensibilă în detectarea concentrațiilor mici de ARN de rotavirus în probele de scaun. Această tehnică este încorporată în multe panouri multi-patogeni care testează simultan prezența acidului nucleic din potențialii agenți patogeni gastrointestinali. Cu toate acestea, un rezultat pozitiv pentru rotavirus într-un astfel de test sensibil nu indică întotdeauna rotavirusul drept cauza bolii curente (de exemplu, testul pozitiv poate fi rezultatul unei infecții îndepărtate sau asimptomatice). Prin urmare, este necesară o interpretare atentă. Deoarece cantitatea de virus detectată se corelează cu severitatea bolii, valorile limită pot fi stabilite pentru a ajuta la interpretarea rezultatelor RT-PCR [11].

Protecția împotriva infecției cu rotavirus este mediata atât de componentele umorale, cât și de cele celulare ale sistemului imunitar. După prima infecție, se crede că răspunsul serologic este îndreptat în principal împotriva serotipului viral specific (răspuns homotipic), în timp ce un răspuns heterotipic cu anticorpi mai larg este provocat după mai mult de o infecție ulterioară cu rotavirus [13].

Un studiu care a monitorizat 200 de sugari mexicani de la naștere până la vârsta de 2 ani a constatat că copiii cu infecții anterioare au avut un risc și o severitate progresiv mai mică de infecție cu rotavirus ulterioară decât cei care nu au avut infecții anterioare. O infecție anterioară cu rotavirus a oferit o protecție de 87% împotriva bolii ulterioare moderate până la severe cu rotavirus, iar două infecții anterioare au oferit protecție de 100% [12]. Protecția împotriva diareei asociate cu rotavirus de orice severitate după 1, 2 și 3 infecții a fost de 77%, 83%, și, respectiv, 92% [14]. Conform datelor unui studiu de cohortă efectuat în India, care a inclus aproximativ 370 de copii până la vârsta de 3 ani, s-a constatat că cei care au suportat trei infecții anterioare din cauza rotavirusului au avut o protecție ulterioară de 79% împotriva RVGE de gravitate moderată sau severă [40]. Un alt studiu efectuat în mai multe țări a demonstrat, de asemenea, că copiii în primii doi ani de viață care au suportat trei infecții anterioare au avut o protecție ulterioară de 74% contra RVGE [20].

În cazul pacienților imunocompromiși, infecția cu rotavirus nu este întotdeauna asociată cu diaree severă sau boală sistemică severă, deși eliminarea virusului poate fi prelungită. Cu toate acestea, persoanele cu imunodeficiență congenitală, transplant de măduvă osoasă sau transplant de organe solide pot suferi uneori de RVGE severă, prelungită și chiar fatală [14]. În perioada prevaccin, în Africa de Sud,

incidența estimată a gastroenteritei spitalizate, din care se aștepta ca rotavirusul să contribuie semnificativ, a fost de 2,3 ori (interval de încredere [IC] de 95%: 1,8–2,9) mai mare la copiii infectați cu HIV decât la cei neinfecțiați cu HIV [22]. Într-un studiu prevaccin în Malawi, nu au fost găsite diferențe în severitatea RVGE la copiii spitalizați, indiferent dacă aveau sau nu infecție HIV [15].

Corelațiile imune de protecție împotriva infecției cu rotavirus nu sunt complet definite, dar răspunsurile imune la proteinele virale VP4, VP6 și VP7 sunt considerate în general importante. Răspunsurile serice ale anticorpilor IgA anti-rotavirus au fost utilizate ca măsură a imunogenității pentru toate vaccinurile vii atenuate de rotavirus autorizate [16].

Vaccinurile rotavirus disponibile în prezent sunt tulpini de rotavirus vii, orale, atenuate de origine umană și/sau animală, care se reproduc în intestinul uman pentru a provoca un răspuns imun [17]. OMS a furnizat ghiduri pentru asigurarea calității, siguranței și eficacității vaccinurilor cu rotavirus vii atenuat pentru cei interesați [26]. Primele două vaccinuri contra infecției rotavirale precalificate de OMS au fost RotaTeq27 (Merck&Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, SUA) în 2008 și Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgia) în 2009. În 2018, OMS a precalificat două vaccinuri suplimentare: Rotavac (Bharat Biotech International Ltd, India) și Rotasil (Institutul de ser din India, India). Vaccinurile Lanzhou împotriva rotavirusului de miel, fabricat de Institutul Lanzhou de Produse Biomedicale din China și Rotavin-M1, fabricat de Polyvac în Vietnam, sunt în uz în anumite țări, dar nu sunt disponibile la nivel internațional și, prin urmare, nu sunt

discutate în continuare ca recomandări la nivel global.

Rotarix este un vaccin monovalent care provine dintr-o tulpină G1P[8] izolată dintr-un caz de gastroenterită infantilă. Această tulpină a suferit mai multe treceri în culturile de țesut și tulpina de vaccin atenuată rezultată, RIX4414, este propagată în celulele Vero. Vaccinul Rotarix este disponibil sub formă de formulă lichidă gata de utilizare, în două aspecte: doză unică – suspensie orală în tub compresibil și al doilea aspect - suspensie orală în tuburi compresibile monodoză (5 doze unice), conectate printr-o bandă. Fiecare doză conține un tub oral de 1,5 ml. suspensie de cel puțin 106,0 doza infecțioasă medie a culturii celulare (CCID50) de particule de rotavirus uman G1P[8] vii, atenuate. Vaccinul necesită a fi păstrat la temperatura de 2-8 °C, ferit de lumină și nu trebuie congelat, având un termen de valabilitate de 2 ani. Tubul în care este păstrat vaccinul este dotat cu un monitor pentru a se asigura respectarea regimului de temperatură (VVM7). Conform cerințelor de utilizare, vaccinul trebuie folosit imediat după deschidere. Schema de vaccinare recomandată de producător constă în administrarea a două doze orale la intervale de 4 săptămâni, începând cu vârsta de 6 săptămâni. Prima doză poate fi administrată începând de la vârsta de 6 săptămâni, iar între doze trebuie să existe un interval de cel puțin 4 săptămâni. Este de preferat ca schema de vaccinare să fie administrată înainte de vârsta de 16 săptămâni, dar trebuie finalizată înainte de vârsta de 24 săptămâni. Perspectiva pe termen lung la nivel global a ofertei și cererii pentru RV eligibile pentru UNICEF este prezentată în diagrama 3.

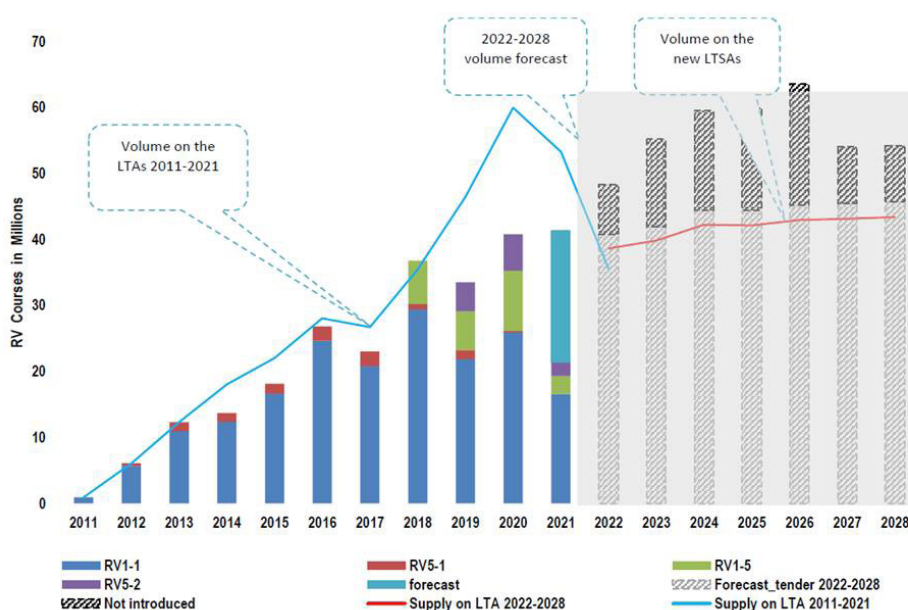


Diagrama 3. Oferta și cererea proiectată pentru RV eligibile pentru UNICEF și proiectate pe perioada anilor 2011-2028. Sursa: UNICEF Supply Division.

<https://www.unicef.org/supply/reports/rotavirus-vaccine-rv-supply-and-demand-update>

Rotavac este un vaccin monovalent care conține tulpina de rotavirus 116E, crescută în celule Ver0. Tulpina de rotavirus 116E este o tulpină reasortantă atenuată naturală G9P[11], obținută de la nou-născuți infectați asimptomatic din Delhi, India. Această tulpină conține 1 genă de rotavirus bovin care codifică VP4 (P[11]) și 10 gene de rotavirus uman. Vaccinul Rotavac este un lichid sub formă congelată și este disponibil în două prezentări: flacoane de sticlă cu 5 doze [31] și 10 doze [32], ambele administrate sub formă de picături orale. Fiecare doză (0,5 ml) conține un titru minim de 105,0 unități care formează focar de rotavirus 116E. Vaccinul trebuie păstrat la -20°C și are o perioadă de valabilitate de 5 ani. Poate fi păstrat la 2–8°C până la punctul de aruncare al VVM2 în decurs de 6 luni după decongelare sau timp de 6 luni pentru prezentări fără VVM2. Vaccinul trebuie dezghețat complet până la lichid înainte de administrare și, odată deschis, trebuie păstrat la temperatura de 2–8°C și aruncat la 6 ore după deschidere sau la sfârșitul ședinței de imunizare, în funcție de ce se întâmplă mai întâi. Schema recomandată de producător constă în administrarea a 3 doze orale la intervale de 4 săptămâni, începând cu vârsta de 6 săptămâni. Seria de vaccinare trebuie finalizată înainte de vârsta de 8 luni.

Eficiența vaccinului

O revizuire recentă Cochrane a celor 4 vaccinuri precalificate împotriva rotavirusului OMS a arătat că eficacitatea vaccinului împotriva RVGE severă a fost mai mare pentru țările din straturile cu mortalitate scăzută decât pentru țările din straturile cu mortalitate ridicată [19]. Revizuirea recentă a 11 studii randomizate controlate (RCT) ale RotaTeq, 15 ECR de Rotarix, 1 RCT al Rotavac și 2 RCT al ROTASIIL a arătat că vaccinurile au oferit protecție împotriva RVGE severă după 1 și/sau 2 ani de monitorizare, cu o scădere modestă pe perioada de observație, variind de la aproximativ 90%–95% în țările din straturile de mortalitate scăzută în comparație cu aproximativ 44%–70% eficacitate în țările din straturile cu mortalitate ridicată. O subanaliză a țărilor cu mortalitate ridicată din Africa și Asia a arătat că toate cele patru vaccinuri au avut o eficacitate comparabilă a vaccinului împotriva RVGE severă la un an de urmărire, variind de la 48% la 57%. RotaTeq s-a dovedit a fi eficient la copiii prematuri, însă nu există suficiente date privind eficacitatea la copiii prematuri pentru celelalte vaccinuri împotriva rotavirusului.

Eficacitatea vaccinului

Într-o meta-analiză recentă a eficacității în lumea reală a Rotarix și RotaTeq, s-a constatat că eficacitatea vaccinului împotriva RVGE severă confirma-

tă de laborator în rândul copiilor cu vârsta până la 12 luni a fost de 86% în țările cu mortalitate scăzută, 77% în țările cu mortalitate medie și 63%–66% în țările cu mortalitate ridicată. În rândul copiilor cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 de luni, eficacitatea vaccinului împotriva rotavirusului confirmat de laborator a fost de 84%–86% în țările cu mortalitate scăzută, 54% în țările cu mortalitate medie (numai Rotarix) și 58% în țările cu mortalitate ridicată (numai Rotarix). Tendințe similare au fost raportate din studiile caz-control ale întâlnirilor de asistență medicală legate de RVGE, rezumate în recenta revizuire Cochrane, care a constatat că Rotarix și RotaTeq au redus întâlnirile de asistență medicală legate de RVGE cu 79%–83% în țările cu mortalitate scăzută, 58% în țările cu mortalitate medie (numai Rotarix) și 48%–69% în țările cu mortalitate ridicată. Nu au existat studii observaționale care să evalueze eficacitatea ROTASIIL sau Rotavac asupra rotavirusului confirmat de laborator sau a întâlnirilor de îngrijire medicală legate de RVGE. Datele din studiile caz-control arată că Rotarix și RotaTeq sunt mai eficiente atunci, când se administrează cursul complet, dar o anumită protecție poate fi obținută și în urma unei serii incomplete de vaccinare [19, 20]. În plus, o meta-analiză a datelor din cazuri cu venituri de nivel mediu și înalt au arătat că Rotarix și RotaTeq au o eficiență similară împotriva tulpinilor de rotavirus homotipice și heterotipice [21]. Nu există studii care să examineze eficacitatea unei serii incomplete de ROTASIIL sau Rotavac sau eficacitatea lor împotriva tulpinilor de rotavirus homotipice și heterotipice.

Impactul global al vaccinului împotriva rotavirusului a fost semnificativ și a condus la o reducere cu 40% a prevalenței infecției în urma introducerii vaccinului. Această reducere a fost susținută de analiza datelor din 69 de țări care fac parte din Rețeaua globală de supraveghere a rotavirusului (GRSN) [20]. Studiile efectuate în diverse țări au demonstrat că vaccinul a contribuit la scăderea numărului de spitalizări cauzate de gastroenterita acută și a mortalității prin gastroenterită. În baza datelor raportate de către GRSN, proporția medie de copii spitalizați și testați pozitiv la rotavirus din cauza gastroenteritei acute în spitalele santinelă înainte de introducerea vaccinului a fost de 38%, comparativ cu 23% în alte spitale, unde a fost introdusă vaccinarea, ceea ce a dus la o scădere a rezultatelor pozitive cu 40% (95% CI: 25–44) [43,21]. O revizuire sistematică a studiilor observaționale privind impactul vaccinului antirotaviral din 47 de țări peste diferite categorii de mortalitate infantilă a relevat reduceri relative medii de 59% (interval interquartil [IQR], 46–74) în cazul spitalizărilor cu rotavirus, 36% (IQR, 23–47) în cazul spitalizărilor din cauza gastroenteritei acute și 36% (IQR, 28–46) a mortalității

prin gastroenterită acută în rândul copiilor cu vârsta până la 5 ani după introducerea vaccinului [21]. Similar cu analiza GRSN, procentul mediu de probe de laborator, care au fost testate pozitiv pentru rotavirus în rândul copiilor cu vârsta sub 5 ani a scăzut de la 40% la 20% după introducerea vaccinului. Datele sugerează, de asemenea, că vaccinarea împotriva rotavirusului a întârziat debutul și a redus amploarea sezonality anuale în diferite țări [38].

Durata protecției. În baza analizei de meta-regresie a studiilor randomizate controlate ale vaccinurilor rotavirale administrate sugarilor conform unei scheme, au fost examinate estimările cumulate ale eficacității împotriva RVGE severe timp de 2 săptămâni și 12 luni după administrarea ultimei doze de vaccin [22]. Conform rezultatelor obținute, în țările unde nivelul mortalității este scăzut și mediu, eficacitatea combinată a fost înaltă la 2 săptămâni (82%–98%) și a asigurat o protecție durabilă la 12 luni (77%–94%). În țările cu mortalitate ridicată, eficacitatea cumulată a fost mai mică la 2 săptămâni (66%) și a scăzut rapid până la 44% la 12 luni. Studiile de eficacitate desfășurate în țările cu venituri mari, care au implementat vaccinul Rotarix și RotaTeq și au prelungit monitorizarea, au demonstrat o protecție ridicată împotriva bolilor severe chiar și în timpul celui de-al treilea an de viață [35]. Cu toate acestea, în țările cu mortalitate ridicată, eficacitatea vaccinurilor rotavirale este în scădere. Studiile de modelare și simulare sugerează că estimările eficacității vaccinului la copiii cu vârsta până la 12 luni în aceste condiții pot fi mai mici decât în rândul sugarilor, chiar dacă nu se produce un declin semnificativ, deoarece acești copii nevaccinați pot dezvolta infecții mai grave și pot avea o imunitate mai scăzută [36].

Administrarea simultană a mai multor vaccinuri

Administrarea simultană a vaccinurilor împotriva rotavirusului cu alte vaccinuri din programul de imunizare pentru copilărie, inclusiv vaccinul combinat antidifteric și tetanic și antipertussis (DTP), vaccinul poliovirus inactivat (IPV), conjugatul *H. influenzae* tip b (Hib), vaccinul împotriva hepatitei B sau pneumococic, vaccin conjugat, nu a demonstrat interferență cu răspunsurile imune de protecție sau cu profilurile de siguranță ale vaccinurilor respective. Deși există unele dovezi care arată că copiii cărora li s-a administrat Rotarix sau RotaTeq și OPV concomitent au o probabilitate mai mică de seroconvertire împotriva rotavirusului după prima doză în comparație cu copiii cărora li s-a administrat vaccin împotriva rotavirusului singur sau separat de OPV, relevanța clinică a acestui lucru rămâne incertă [23, 24]. În cazul vaccinului ROTASIL, nu s-au observat diferențe în eficacitatea

vaccinului atunci când este administrat concomitent cu OPV [37]. Întrucât s-a demonstrat că vaccinurile orale împotriva rotavirusului au un efect de atenuare a durerii/analgezic datorită conținutului de zaharoză, este benefic ca vaccinurile împotriva rotavirusului să fie administrate anterior vaccinurilor injectabile coadministrare [25]. Astfel, se poate reduce disconfortul asociat cu vaccinarea și se asigură o experiență mai plăcută pentru copii.

Siguranța vaccinurilor, precauții și contraindicații

Fiecare dintre vaccinurile precalificate de OMS împotriva rotavirusului a dovedit un nivel înalt de siguranță. Cu toate acestea, un alt eveniment advers decât invaginația intestinală nu a fost identificat în timpul administrării vaccinurilor rotavirale. Trebuie menționat că vaccinul RotaShield (Wyeth-Lederle) comercializat anterior prezenta un risc destul de înalt de invaginație, estimat la 1 la 10000 de copii vaccinați. Ulterior, pentru vaccinurile Rotarix și RotaTeq, au fost efectuate studii ample cu peste 60000 de beneficiari, pentru a evalua povara invaginației intestinale. Conform unei recente revizuii Cochrane a celor patru vaccinuri precalificate împotriva rotavirusului de către OMS, în studiile randomizate controlate pentru fiecare vaccin, nu a fost observată nicio creștere a riscurilor de invaginație după administrarea oricărei doze.

Cu toate acestea, evaluările post-autorizare ale vaccinurilor cu rotavirus au descoperit că riscul de invaginație variază în funcție de tipul vaccinului și de locația unde a fost efectuat studiul. Studiile desfășurate în țări cu venituri mari și medii au demonstrat un risc scăzut, de 1-6 cazuri de invaginație la 100000 de sugari vaccinați, atât pentru vaccinul Rotarix, cât și pentru RotaTeq [33,34] și Rotavac în India [26-28]. În prezent, evaluările de siguranță post-autorizare pentru vaccinul ROTASIL nu au fost finalizate. Evaluările anterioare ale Comitetului Consultativ Global referitor la Siguranța Vaccinurilor (GACVS), din anii 2011, 2013 și 2017, pentru vaccinurile Rotarix și RotaTeq, au subliniat că beneficiile acestor vaccinuri sunt mai mari decât riscul mic de invaginație [29]. În cadrul reuniunii GACVS din decembrie 2019, s-a prezentat că vaccinurile Rotarix și RotaTeq au fost evaluate în mod specific la sugari prematuri (până la 37 săptămâni de gestație), la sugari infectați cu HIV și la sugari expuși la HIV, dar neinfecțati; în urma evaluărilor, s-a constatat că aceste vaccinuri sunt bine tolerate și imunogene [19].

Contraindicațiile pentru utilizarea vaccinurilor împotriva rotavirusului includ hipersensibilitatea severă la oricare dintre componentele lor și imunodeficiența severă, inclusiv imunodeficiența combinată severă. În caz de gastroenterită acută în curs sau febră cu boală moderată până la severă,

vaccinarea poate fi amânată. Pentru toate cele patru vaccinuri împotriva rotavirusului, producătorii menționează antecedentele de invaginație ca fiind o contraindicație pentru vaccinare.

Evaluările economice privind vaccinarea împotriva rotavirusului depind de mai mulți factori cheie, ca de exemplu, povara infecției rotavirale, prețurile vaccinurilor, cofinanțarea, produsele disponibile, dozele pe curs, interpretarea pragurilor cost-eficacitate [30], care continuă să evolueze, dar rezultatele lor până în prezent sunt consecvente. În majoritatea țărilor cu venituri mici și medii, vaccinarea împotriva rotavirusului s-a dovedit a fi eficientă din punct de vedere al costurilor în comparație cu lipsa vaccinării [31, 32]. Mai multe studii realizate în aceste contexte au constatat că vaccinarea împotriva rotavirusului este foarte eficientă din punct de vedere al costurilor sau chiar permite economisirea costurilor. Pentru mai multe considerații economice privind vaccinarea împotriva rotavirusului, se pot consulta documentele de bază de la întâlnirea SAGE din octombrie 2020 [18].

În anul 2021, veniturile totale ale pieței de vaccin contra rotavirusului au ajuns la aproximativ 2,432 miliarde USD. Conform datelor oferite de Banca Mondială, țările cu venituri mari reprezintă aproximativ 83% din piața de vaccinuri contra rotavirusului, în timp ce țările cu venituri mici reprezintă doar 4%, iar cele cu venituri medii - 13% (*diagrama 4*).

Conform estimărilor din Global Vaccine Market Model, cererea globală de vaccinuri pentru anul 2021 ar putea să ajungă la aproximativ 196,6 milioane de doze (*diagrama 5*), având o rată anuală de creștere de 4,71%, până în 2030, atunci când se estimează că cererea va ajunge la 298,2 milioane de doze. Informația este supusă modificării și trebuie să ofere o perspectivă globală orientativă, deoarece nu include toate introducerile potențiale de vaccinuri, în special în cazurile în care țările nu au comunicat încă planuri concrete pentru viitor.

Concluzii

Vaccinurile împotriva rotavirusului precalificate de către OMS sunt considerate sigure și bine tolerate. Înainte de introducerea oricărui tip de vaccin, planificarea și formarea adecvată a personalului pentru efectuarea de farmacovigilență sunt esențiale. Țările ar trebui să dezvolte strategii pentru informarea personalului medical relevant că, deși beneficiile depășesc riscurile, există un mic risc potențial de invaginație după administrarea vaccinurilor împotriva rotavirusului.

Este esențial să se monitorizeze eficacitatea și siguranța vaccinurilor împotriva rotavirusului după introducerea lor pe piață. Supravegherea de înaltă calitate ar trebui efectuată în țările selectate și populații definite, inclusiv în locurile cu mortalitate ridicată. Lipsa unui astfel de sistem de supraveghere

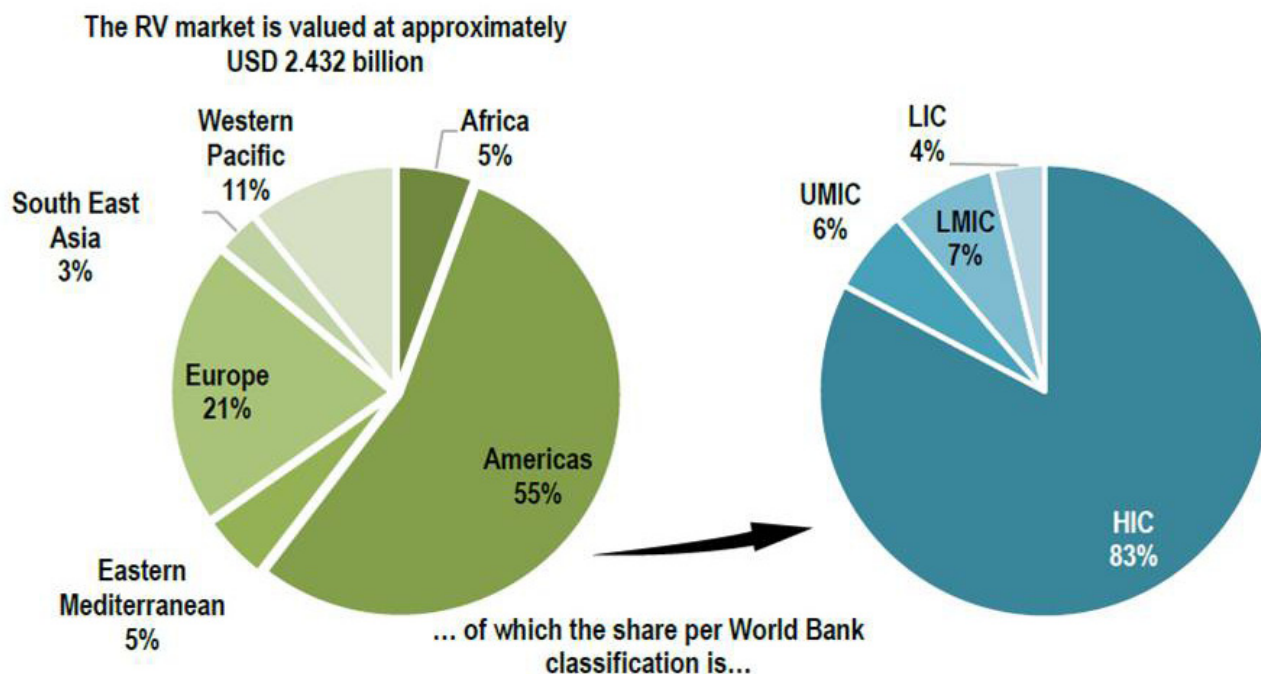


Diagrama 4. Venituri globale estimate în USD și cotă de piață a vaccinurilor rotavirale, 2018.

Sursa: Global Vaccine Market Model <https://www.unicef.org/supply/reports/rotavirus-vaccine-rv-supply-and-demand-update>

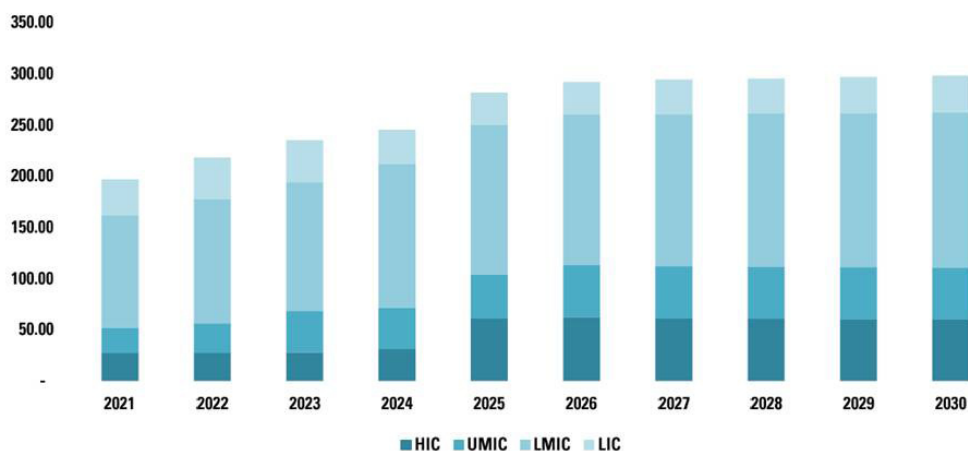


Diagrama 5. Tendința estimărilor cererii globale în dozele de vaccin pe grupul de venit al Băncii Mondiale 2021-2030.

Sursa: *Global Vaccine Market Model*, <https://www.unicef.org/supply/reports/rotavirus-vaccine-rv-supply-and-demand-update>

nu ar trebui să fie un impediment pentru introducerea vaccinului împotriva rotavirusului.

Având în vedere povara continuă a RVGE chiar și după vaccinare și în al doilea an de viață în medii cu morbiditate și mortalitate ridicate, prioritățile actuale de cercetare includ și investigarea programelor alternative, inclusiv programele neonatale și dozele de rapel.

Bibliografie

- Supplement to WHO vaccine position papers. Available at: Supplement to IVB_position_papers_process_October2016_clean[1].pdf (who.int).
- Strategic Advisory Group of Experts on Immunization 5-7 October, Virtual meeting 2020, WHO Geneva, Switzerland. Available at: https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_eYB_October_2020.pdf.
- Tate J.E. et al. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000–2013. *Clin Infect Dis*. 2016; 62 Suppl 2: S96–S105.
- Clark A. et al. Global Rotavirus Surveillance Network. Estimating global, regional and national rotavirus deaths in children aged <5 years: current approaches, new analyses and proposed improvements. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183392.
- Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736–1788.
- Troeger C. et al. Rotavirus vaccination and the global burden of rotavirus diarrhea among children younger than 5 years. *JAMA Pediatr*. 2018;172(10):958–965.
- Patel M.M. et al. Global seasonality of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(4):e134–47.
- Curns A. et al. Remarkable postvaccination spatiotemporal changes in United States rotavirus activity. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1 Suppl):S54–5.
- Baker J.M. et al. Rotavirus vaccination takes seasonal signature of childhood diarrhea back to pre-sanitation era in Brazil. *J Infect*. 2018;76(11):68–77.
- Lewis K.D.C. et al. Comparison of two clinical severity scoring systems in two multicenter, developing country rotavirus vaccine trials in Africa and Asia. *Vaccine*. 2012; A159–A166.
- Bennett A. et al. Determination of a viral load threshold to distinguish symptomatic versus asymptomatic rotavirus infection in a high-disease-burden African population. *J Clin Microbiol*. 2015;53(6):1951–4.
- Velazquez F.R. et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *New Engl J Med*. 1996; 335:1022–1028.
- Angel J. et al. Rotavirus immune responses and correlates of protection. *Current Opinion in Virology*. 2012; 419–425.
- Parashar U.D. et al. Rotavirus vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*, 7th ed. Elsevier Saunders, 2018; 950–969.e11.
- Cunliffe N.A. et al. Effect of concomitant HIV infection on presentation and outcome of rotavirus gastroenteritis in Malawian children. *Lancet*. 2001;358(9281):550–555.
- Patel M. et al. A systematic review of anti-rotavirus serum IgA antibody titre as a potential correlate of rotavirus vaccine efficacy. *J Infect Dis*. 2013 Jul 15;208(2):284–94.
- WHO immunological basis for immunization series. module 21: Rotavirus. Geneva, World Health Organization. 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331323/9789240002357-eng.pdf>, accessed June 2021.
- Systematic review and meta-analysis of the safety, effectiveness and efficacy of childhood schedules

- using rotavirus vaccines – Cochrane Response. October 2020 SAGE Meeting. Rotavirus vaccines – Session 6. Background documents. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/pharmacopoeia/who_rotavirus_vaccines_systematic_review_cochrane.pdf?sfvrsn=ae01d581_1&download=true.
19. WHO prequalified vaccines. ROTASII Liquid. Geneva: World Health Organization (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotasii-liquid>, accessed June 2021).
 20. Les études incluses dans la revue de Cochrane ont été stratifiées en fonction de la mortalité (faible, moyenne, élevée) néonatale et infantile définie par le Groupe interorganisations pour l'estimation de la mortalité juvénile dans les pays en 2019 (<https://childmortality.org>, consulté en juin 2021).
 21. Clark A. et al. Mortality reduction benefits and intussusception risks of rotavirus vaccination in 135 low-income and middle-income countries: a modelling analysis of current and alternative schedules. *Lancet Global Health*. 2019;7(11): e1541– e1552.
 22. Leshem E. et al. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):847–56.
 23. Burnett E. et al. Global impact of rotavirus vaccination on diarrhea hospitalizations and deaths among children <5 years old: 2006–2019. *J Infect Dis*. 2020;222(10):1731–1739.
 24. Clark A. et al. Efficacy of live oral rotavirus vaccines by duration of follow-up: a meta-regression of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:717–27.
 25. Reducing pain at the time of vaccination: WHO position paper – September 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;39(90):505–516.
 26. Reddy S.N. et al. Intussusception after rotavirus vaccine introduction in India. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1932–1940.
 27. The INCLIN Intussusception Surveillance Network Study Group. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccine (Rotavac) in Indian infants: a self-controlled case series analysis. *Vaccine*. 2021;39(1):78–84.
 28. Early Rollout of ROTAVAC® India Network. Assessment of risk of intussusception after pilot rollout of rotavirus vaccine in the Indian public health system. *Vaccine*. 2020;38(33):5241– 5248.
 29. Rotavirus vaccine safety update, WHO, 2017 <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccinesafety/topics/rotavirus-vaccines/safety-vaccine>.
 30. Bertram M.Y. et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Org*. 2016;94:925–930.
 31. Debellut, Frédéric et al. “Re-evaluating the potential impact and cost-effectiveness of rotavirus vaccination in 73 Gavi countries: a modelling study.” *The Lancet. Global health* vol. 7,12 (2019): e1664–e1674.
 32. Debellut, Frédéric et al. “Evaluating the potential economic and health impact of rotavirus vaccination in 63 middle-income countries not eligible for Gavi funding: a modelling study.” *The Lancet. Global health* vol. 9,7 (2021): e942–e956. doi:10.1016/S2214-109X(21)00167-4.
 33. Tate J.E. et al. Evaluation of intussusception after monovalent rotavirus vaccination in Africa. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1521–1528.
 34. Groome M.J. et al. Evaluation of intussusception after oral monovalent rotavirus vaccination in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2020;70(8):1606–1612.
 35. Phua K.B. et al. Rotavirus vaccine RIX4414 efficacy sustained during the third year of life: a randomized clinical trial in an Asian population. *Vaccine*. 2012;30:4552–4557.
 36. Rogawski E. et al. Quantifying the impact of natural immunity on rotavirus vaccine efficacy estimates: a clinical trial in Dhaka, Bangladesh (PROVIDE) and a simulation study. *J Infect Dis*. 2018;217(6):861–868.
 37. Isanaka S. et al. Efficacy of a low-cost, heat-stable oral rotavirus vaccine in Niger. *N Engl J Med*. 2017; 376:1121–1130.
 38. Shioda K. et al. Identifying signatures of the impact of rotavirus vaccines on hospitalizations using sentinel surveillance data from Latin American countries. *Vaccine*. 2020;38(2):323–329.
 39. Summary of the WHO position paper on Rotavirus vaccines WHO position paper- 16 July 2021 https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/rotavirus/rotavirus-summary-23july-2021.pdf?sfvrsn=8c06e9d8_7.
 40. Gladstone B.P. et al. Protective effect of natural rotavirus infection in an Indian birth cohort. *New Engl J Med*. 2011;365:337–346.

Ion Bîrcă, șef secție,
 Agenția Națională pentru Sănătate Publică
 tel.: 068011149
 e-mail: bircaionvalentin@gmail.com

MECANISME DE REZISTENȚĂ
LA ANTIMICROBIENE A TULPINILOR
DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS:
SINTEZĂ NARATIVĂ

Dmitri IUNAC, Lucia GALBEN,
Alina FERDOHLEB, Greta BĂLAN
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).05](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).05)

Rezumat

Una din principalele cauze ale creșterii incidenței infecțiilor bacteriene soldate cu eșec terapeutic în ultimii ani la nivel mondial este utilizarea nejustificată a antimicrobienei și diseminarea factorilor de antibioză. În prezent, infecțiile cu *Staphylococcus aureus* par să fie cauzate de un agent patogen multirezistent la o gamă foarte largă de antimicrobiene utilizate în practica medicală. A fost realizat un studiu de sinteză narativă, în care au fost analizate publicațiile din perioada 2012-2022 referitoare la aspectele teoretice privind mecanismele de rezistență la antimicrobiene caracteristice pentru tulpinile de *Staphylococcus aureus*, utilizând termenii „mecanisme de rezistență”, „gene de rezistență”, „*Staphylococcus aureus*” și „preparate antimicrobiene”. Căutarea inițială a generat 44 de articole, din care au fost selectate și analizate 27 de lucrări eligibile. *S. aureus* este unul dintre cei mai importanți agenți patogeni în ceea ce privește rezistența la antimicrobiene, deoarece a dezvoltat mecanisme de rezistență la aproape toate tipurile de preparate utilizate împotriva sa. Această specie poate ilustra cu ușurință evoluția adaptativă la antimicrobiene, deoarece a demonstrat o capacitate unică de a dezvolta rapid mecanisme de rezistență la fiecare antibiotic, începând cu penicilina și meticilina, până la cele mai recente, linezolid și daptomicina. Principalele mecanisme de rezistență ale *S. aureus* la antimicrobiene includ inactivarea enzimatică a antibioticului, modificarea țintei de atac, captarea antibioticului și pompele de eflux. Aceste mecanisme de rezistență la antimicrobiene sunt foarte diverse și pot fi intrinseci sau dobândite, prin urmare înțelegerea acestora poate crea noi alternative de tratament a patologiei infecțioase și poate facilita dezvoltarea de noi antimicrobiene care să contracareze eforturile microorganismelor de a deveni rezistente.

Cuvinte-cheie: *Staphylococcus aureus*, mecanisme de rezistență, antimicrobiene

Summary

Mechanisms of antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* strains: narrative synthesis

One of the causes of the increasing incidence in recent years, worldwide, of bacterial infections resulting in therapeutic failure is the unjustified use of antimicrobials and the dissemination of antibiotic resistance factors. Currently, infections, caused by *Staphylococcus aureus* appear to be caused by a pathogen multiresistant to a very wide range of antimicrobials used in medical practice. A narrative synthesis study was conducted. The analysis of publications between 2012-2022 was carried out regarding the theoretical aspects of the antimicrobial resistance mechanisms characteristic of *Staphylococcus aureus* strains, by using the terms "Resistance mechanisms", "Resistance genes", "*Staphylococcus aureus*", "Antimicrobial preparations". The initial search yielded 44 articles, from which 27 eligible papers were selected and analyzed. *S. aureus* is one of the most important pathogens

in terms of antimicrobial resistance, as it has been able to develop resistance mechanisms to almost all preparations used against it. This species can easily exemplify adaptive evolution to antimicrobials, as it has demonstrated a unique ability to rapidly respond to each new antibiotic by developing a resistance mechanism, starting with penicillin and methicillin, and ending with the newer ones, linezolid and daptomycin. The main mechanisms of *S. aureus* resistance to antimicrobials are enzymatic inactivation of the antibiotic, modification of the attack target, antibiotic uptake and efflux pumps. Antimicrobial resistance mechanisms are very diverse and can be intrinsic or acquired, therefore understanding them can create new treatment alternatives for infectious pathology and facilitate the development of new antimicrobials that will counteract the attempts of microorganisms to become resistant.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, resistance mechanisms, antimicrobials

Резюме

Механизмы антимикробной резистентности штаммов золотистого стафилококка: описательный обзор

Одной из основных причин роста числа случаев бактериальных инфекций, приводящими к неэффективности терапии в последние годы во всем мире является необоснованное применение противомикробных препаратов и распространение факторов устойчивости к антибиотикам. В настоящее время инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus*, по-видимому, вызываются возбудителем, полирезистентным к весьма широкому спектру антимикробных препаратов, применяемых в медицинской практике. Проведено исследование описательного синтеза, в котором были проанализированы публикации за период 2012-2022 гг. по теоретическим аспектам механизмов антимикробной резистентности, характерных для штаммов золотистого стафилококка, с использованием ключевых слов «механизмы резистентности», «гены резистентности», «золотистый стафилококк», «противомикробные препараты». Первоначальный поиск дал 44 статьи, из которых было отобрано и проанализировано 27 статей, соответствующих критериям отбора. *S. aureus* является одним из наиболее важных патогенов с точки зрения устойчивости к противомикробным препаратам, поскольку он способен развивать механизмы устойчивости практически ко всем применяемым антибиотикам. Этот вид может служить примером адаптивной эволюции к противомикробным препаратам, поскольку он продемонстрировал уникальную способность быстро реагировать на каждый новый антибиотик, развивая механизм устойчивости, начиная с пеницилина и метицилина и заканчивая

более новыми препаратами, такими как линезолид и даптомицин. Основными механизмами устойчивости *S. aureus* к противомикробным препаратам являются ферментативная инактивация антибиотика, модификация мишени атаки, поглощение антибиотика и откачивающие насосы. Механизмы устойчивости к противомикробным препаратам очень разнообразны и могут быть внутренними или приобретенными, поэтому их понимание может способствовать созданию новых вариантов лечения инфекционной патологии и содействовать разработке новых противомикробных препаратов, способных противодействовать усилиям микроорганизмов стать устойчивыми.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, механизмы резистентности, противомикробные препараты

Introducere

Staphylococcus aureus este un microorganism gram-pozitiv care reprezintă unul dintre principalii colonizatori ai organismului uman. În anumite circumstanțe, tulpina colonizatoare poate deveni un agent patogen, producând infecții localizate sau generalizate. În tratamentul infecțiilor provocate de *S. aureus*, de-a lungul timpului, au fost utilizate antimicrobiene din diverse categorii, ceea ce a condus la dezvoltarea rezistenței tulpinilor la acestea [7]. Microorganismele dezvoltă mutații în ADN-ul sau ARN-ul cromozomial pentru a supraviețui ca specie, dobândind astfel rezistență la antimicrobiene. Unul dintre exemple este rezistența la meticilină a tulpinilor de *S. aureus* (MRSA) [6]. Rezistența la meticilină a *S. aureus* a fost foarte frecvent înregistrată în ultimii ani, în special la tulpinile izolate din infecții asociate asistenței medicale. Evoluția rezistenței *S. aureus* a condus la apariția tulpinilor cu rezistență multiplă la preparatele antimicrobiene. Tulpinile MRSA s-au dovedit a fi rezistente nu doar la meticilină, ci și la alte antimicrobiene, precum macrolide, tetracicline și cloramfenicol [6, 21]. O amenințare majoră la nivel global a devenit rezistența la vancomicină a tulpinilor de *S. aureus*, iar rezistența multiplă la preparatele antimicrobiene a sporit rata de morbiditate și mortalitate în cazul infecțiilor. Supraviețuirea microorganismelor a crescut datorită dezvoltării treptate a rezistenței extinse la diferite clase de antimicrobiene. Există câteva antimicrobiene în curs de dezvoltare, cum ar fi Dalbavancina, Oritavancina, Tigeciclina, care reprezintă tratamente de perspectivă, cu potențial de reducere a rezistenței MRSA invaziv [1, 20, 21].

Actualmente sunt raportate rate alarmante de rezistență la nivel global, iar tendințele în creștere sunt un element îngrijorător pentru următorii ani. Până la începutul secolului, problema rezistenței la antimicrobiene era aproape exclusiv limitată la instituțiile medicale, însă această problemă se extinde tot mai

mult și în cazul pacienților cu infecții dobândite în comunitate [3]. Prin urmare, este esențial să înțelegem mecanismele de rezistență și să identificăm factorii de mediu care favorizează diseminarea acestora.

Scopul acestei lucrări constă în elucidarea datelor existente privind mecanismele de rezistență la antimicrobiene ale tulpinilor de *Staphylococcus aureus* în vederea indicării tratamentelor antimicrobiene eficiente și de înaltă calitate.

Materiale și metode

A fost realizat un studiu de sinteză narativă a literaturii disponibile, în cadrul căruia s-a efectuat analiza publicațiilor între anii 2012-2022 referitor la aspectele teoretice privind mecanismele de rezistență la antimicrobiene specifice tulpinilor de *Staphylococcus aureus*, prin utilizarea cuvintelor-cheie „mecanisme de rezistență”, „gene de rezistență”, „*Staphylococcus aureus*” și „preparate antimicrobiene”. Căutarea inițială a generat 96 de articole, din care au fost selectate cele în acces deschis și cu text integral, reducând astfel numărul la 44 de articole. După excluderea înregistrărilor care nu erau relevante pentru studiu și revizuirea rezumatelor, au rămas 27 de lucrări eligibile care au abordat mecanismele de rezistență la antimicrobiene ale tulpinilor de *Staphylococcus aureus*. Au fost analizate mecanismele de rezistență pentru diverse grupe de preparate antistafilococice, inclusiv peniciline, cefalosporine, carbapeneme, aminoglicozide, glicopeptide, macrolide, tetracicline, oxazolidone, amfenicoli și ansamicine. Nu au fost impuse restricții legate de limbă, dar au fost prioritizate articolele publicate în limba engleză și apărute după anul 2012.

Rezultate și discuții

Staphylococcus aureus este unul dintre cei mai importanți agenți patogeni în ceea ce privește rezistența la antimicrobiene, deoarece a reușit să dezvolte mecanisme de rezistență la aproape toate preparatele utilizate împotriva sa. Începând cu anii 1940, când a fost descrisă pentru prima dată rezistența la penicilină, *S. aureus* a dobândit în mod constant noi mecanisme de rezistență, care i-au permis să devină rezistent la β -lactame, tetracicline, aminoglicozide, fluorchinolone, clindamicină, trimetoprim-sulfametoxazol, vancomicină, daptomicină și linezolid, toate fiind rezumate în tabelul 1. Potrivit unor studii, în anul 2015, tulpinile de *S. aureus* rezistente la meticilină au fost responsabile pentru aproximativ 148.000 de infecții și circa 7.000 de decese din țările Uniunii Europene [3, 7]. Rezistența inițială a *S. aureus* la β -lactame a apărut prin producerea de β -lactamaze. Ținta de atac a antibioticelor

β -lactame este fragmentul de transpeptidază din proteina de legare a penicilinei (PBP)-2. β -lactamele acționează ca analogi structurali ai D-Ala4-D-Ala5 și se leagă de un rest de serină din situsul activ al transpeptidazei. Ele formează un intermediar stabil (peniciloil-O-serina) la locul activ al enzimei, care este hidrolizat într-un interval de până la 4 ore, timp în care transpeptidaza nu poate continua sinteza peptidoglicanilor. Serin β -lactamazele *S. aureus* se leagă de β -lactame și formează același intermediar ca cel format între β -lactame și transpeptidază, însă acest intermediar este rapid hidrolizat, regenerând serin β -lactamazele și eliberând acid peniciloic, un produs de degradare inactiv cu un inel β -lactamic rupt. Gena care codifică β -lactamaza este localizată pe un traspozon, care poate fi găsit fie într-o plasmidă, fie încorporat în genomul *S. aureus* [4, 7, 23].

la locul activ să fie inaccesibilă tuturor β -lactamelor, făcând astfel MRSA rezistent la această clasă de antimicrobiene. Singura excepție de la această regulă este noua cefalosporină de generația a V-a, ceftarolina fosamil, care a fost elaborată special pentru a depăși acest mecanism. Ceftarolina fosamil acționează prin legarea de un situs alosteric al PBP2a, inducând o modificare conformațională care deschide manșonul profund, ceea ce permite antimicrobianului să acceseze serina la locul activ, inhibând PBP2a [2, 6].

Rezistența la **vancomicină** a *S. aureus* poate fi întâlnită în două forme: *S. aureus* rezistent la vancomicină (VRSA) și *S. aureus* intermediar rezistent la vancomicină (VISA). Cu excepția câtorva cazuri, rezistența la vancomicină a apărut la tulpinile de *S. aureus* rezistente la meticilină. Este important de

Tablelul 1

Mecanisme de rezistență la antimicrobiene a S. aureus

Antimicrobiene	Mecanismul de rezistență
Peniciline	Penicilinaze, producerea de PBP2a
Cefalosporine de GI-GIV	PBP2a
Inhibitori de β -lactamaze	PBP2a
Carbapeneme	PBP2a
Tetraciline	Metilarea ribozomală a situsului de legare, pompe de eflux
Tigeciline	Pompe de eflux
Macrolide și clindamicină	Metilarea ribozomală a situsului de legare, pompe de eflux
Fluorquinolone	Mutații în topoizomeraza IV și ADN girază, pompe de eflux
Rifampicină	Mutații în gena ARN polimerazei
TMP/SMX	Mutații în DHPS și DHFR
Aminoglicozide	Enzime de degradare a aminoglicozidelor
Daptomicină	Repulsie electrostatică prin creșterea sarcinii suprafeței celulei
Vancomicină	VRSA: operonul vanA, care permite tulpinei să modifice precursorii peptidoglicanului de la D-Ala-D-Ala la D-Ala-D-Lac; VISA: mutații ale genelor reglatoare vraSR, care cresc producerea de peptidoglican ce duce la îngroșarea peretelui celular.
Linezolid	Mutații ale ARNr-ului 23S, modificarea ARNr-ului 23S, mutații ale 50S proteinei L3 ribozomală

Notă: PBP - proteina de legare a penicilinei; TMP/SMX - trimetoprim/sulfametoxazol; DHPS - dihidropteroat sintaza; DHFR - dihidrofolat reductaza.

Dezvoltarea rezistenței la **meticilină** și, ulterior, la toate β -lactamele, la tulpinile de *S. aureus* a avut loc prin producerea de PBP2a, o proteină omoloagă a PBP2. PBP2a nu este sensibilă la β -lactame, deoarece serina vizată a situsului activ al PBP2a este situată într-un manșon adânc, care nu poate fi atins de antimicrobiene. Această modificare structurală este deosebit de semnificativă, deoarece face ca serina

remarcat faptul că mecanismele VISA și VRSA sunt complet diferite și, prin urmare, tulpinile VISA nu pot progresa treptat pentru a deveni VRSA [10, 11]. Cu toate acestea, în cazuri extrem de rare, atunci când tulpinile VISA dobândesc mecanisme suplimentare de rezistență, cum ar fi operonul vanA, pot deveni VRSA, dar printr-un mecanism total diferit. VRSA au dobândit operonul vanA de la enterococii

rezistenței la vancomicină (VRE) și au fost identificați pentru prima dată la pacienții cu diabet zaharat care sufereau de infecții mixte cu acești agenți patogeni. Operonul vanA permite microorganismului să modifice structura precursorilor peptidoglicanului de la D-Ala-D-Ala la D-Ala-D-Lac, care prezintă o afinitate semnificativ redusă pentru vancomicină. Acest fenomen conferă un nivel înalt de rezistență la vancomicină (CMI $\geq 32 \mu\text{g/mL}$) [5].

În contrast, tulpinile VISA continuă să producă dipeptidul D-Ala-D-Ala, dar într-un mod diferit. Rezistența intermediară la vancomicină a *S. aureus* pare să apară prin mutații ale genelor reglatoare, cum ar fi *vraSR*, care controlează producerea de enzime cheie în biosinteza peretelui celular, ceea ce duce la reglarea acestor enzime. Tulpinile VISA cresc producerea de peptidoglican, ceea ce duce la îngroșarea peretelui celular. Cu toate acestea, peptidoglicanul din aceste tulpini este slab reticulat, rezultând dipeptide D-Ala-D-Ala care ies în exterior, pe suprafața peretelui celular și acționează ca ținte captivante pentru vancomicină. Ca rezultat, vancomicina se leagă de aceste fragmente în loc de dipeptidele D-Ala-D-Ala la nivelul membranei celulare, unde își poate exercita acțiunea. Prin urmare, tulpinile VISA blochează intrarea vancomicinei prin trei mecanisme interconectate: peretele celular mai gros împiedică intrarea antibioticului, în timp ce dipeptidele D-Ala-D-Ala de pe suprafața peretelui celular nu numai că leagă vancomicina, ci și duc la obturarea peretelui celular cu vancomicină, care inhibă și mai mult pătrunderea antimicrobianului. Într-adevăr, moleculele de vancomicină intacte au fost recuperate din pereții celulari ai tulpinilor VISA, demonstrând că antimicrobianul este sechestrat pe suprafața lor. Concentrația minimă inhibitorie (CMI) a vancomicinei pentru tulpinile de VISA este mai mare și constituie 8-16 $\mu\text{g/mL}$ [8, 9, 12].

Daptomicina este un antimicrobian cu un mecanism de acțiune unic. Este o moleculă anionică ce se leagă de calciu, formând complexe cationice care se oligomerizează pentru a forma micelii. Aceste complexe daptomicină-calciu se leagă ulterior de fosfatidilglicerolul (FG) încărcat negativ de pe membrana celulară și conduc la formarea canalelor cationice transmembranare. Ca rezultat, are loc eliminarea potasiului, ceea ce duce la depolarizarea și moartea celulei bacteriene. Afinitatea mare a daptomicinei pentru FG este esențială pentru mecanismul său de acțiune și selectivitatea sa pentru bacteriile Gram-pozitive, deoarece FG reprezintă componenta majoră a membranei citoplasmice la aceste bacterii. Cu toate acestea, daptomicina nu este eficientă și nu se utilizează în tratamentul infecțiilor pulmonare, deoarece FG reprezintă aproximativ 10% din surfactantul pulmonar, ceea ce duce la inserarea directă a daptomicinei în stratul

de surfactant (nu poate face diferența între FG găsit pe suprafața mică a bacteriilor și cel găsit în stratul vast de surfactant) [18].

Rezistența la daptomicină este mediată de mecanisme care îi modifică interacțiunea sa cu PG. Mai exact, o mutație a câștigului funcției în factorul de rezistență la peptide multiple (*mrpF*), o proteină care adaugă un rezid de lizină încărcat pozitiv la PG. Aceasta duce la o creștere a lizinelării PG și la o ulterioară majorare a încărcăturii suprafeței celulare, care respinge complexul daptomicină-calciu încărcat pozitiv și împiedică atașarea acestuia la membrana celulară. Reducerea exprimării fosfolipidelor membranare încărcate negativ, cum ar fi cardiolipina, modifică, de asemenea, sarcina membranei și conduce la rezistența la daptomicină a tulpinilor de *S. aureus* [13].

Trebuie remarcat faptul că tulpinile VISA prezintă, de asemenea, un grad de rezistență la daptomicină, deoarece pe lângă peretele celular gros, au și o sarcină pozitivă crescută. În schimb, rezistența la daptomicină, prin mutațiile *mrpF*, determină tulpinile de MRSA să devină sensibile la β -lactame. Acest lucru se datorează faptului că creșterea lizinelării PG este asociată cu o scădere a PrsA pe membrana celulară, o lipoproteină însoțitoare care este esențială pentru stabilitatea PBP2a. Aceasta este baza moleculară din spatele acțiunii sinergice a daptomicinei și β -lactamelor împotriva MRSA [17].

Macrolidele și clindamicina inhibă sinteza proteinelor prin legarea de ARNr 23S din subunitatea ribozomală 50S. Rezistența la macrolide apare fie prin metilarea ribozomală la locul de legare a antibioticelor, fie prin pompe de eflux, care consumă ATP pentru a elimina antibioticul din interiorul celulei. Genele metilazei ribozomale a eritromicinei (*erm*), care conferă rezistență la clindamicină, sunt predominante printre tulpinile de *S. aureus* și pot fi exprimate fie constitutiv, fie prin inducție. Deoarece clindamicina este unul dintre antibioticele electivă pentru pacienții cu infecții MRSA tratați în cadrul comunității, este esențial să se determine fenotipul de rezistență la macrolide, lincosamide și streptogramine B (MLSB) pentru a stabili dacă prescrierea clindamicinei va duce la eșec terapeutic. În timp ce tulpinile MLSB rezistente constitutiv (cMLSB) vor fi rezistente atât la eritromicină, cât și la clindamicină pe o antibiogramă, tulpinile cu rezistență inductibilă la MLSB (iMLSB) vor fi rezistente la eritromicină, dar sensibile la clindamicină, cu toate acestea, aceste tulpini pot dezvolta rezistență la clindamicină în timpul tratamentului. Testul standard utilizat pentru a detecta rezistența iMLSB este testul D, în care izolatul de *S. aureus* este cultivat pe o placă care conține un disc de eritromicină și unul de clindamicină. În cazul în care zona clară din jurul discului cu clindamicină este aplatizată din partea discului cu

eritromicină, izolatul este iMLSb și clindamicina nu trebuie utilizată [10, 22],

Linezolidul este un antibiotic din clasa oxazolidinonei, care inhibă sinteza proteinelor prin legarea la segmentul 23S ARNr al subunității ribozomale 50S și inhibă centrul peptidil transferazei ribozomale. Este utilizat pe scară largă împotriva bacteriilor Gram-pozitive rezistente, cum ar fi MRSA și VRE. A fost demonstrat că *S. aureus* dezvoltă rezistență la linezolid prin diverse mecanisme: mutații la nivelul subunității 23S a ARNr, care conferă rezistență semnificativă; modificări la nivelul subunității 23S a ARNr, necesare pentru sensibilitatea la linezolid, cum ar fi inactivarea metiltransferazei care metilează subunitatea 23S a ARNr; mutații ale proteinei ribozomale L3, care interacționează cu centrul peptidil transferazei ribozomale. [15]

Tetraciclinele sunt o altă clasă de antibiotice care vizează ribozomii, deși ținta lor este subunitatea ribozomală 30S. Rezistența la tetracicline limitează utilizarea unei clase semnificative de antibiotice, de exemplu, minociclina care este un antimicrobian cu timp de înjumătățire mare, biodisponibilitate excepțională și o bună penetrare tisulară, fiind utilizată în infecții pulmonare, cutanate și ale țesuturilor moi. În plus, ca moleculă extrem de lipofilă, minociclina poate traversa ușor bariera hematoencefalică și se poate acumula în lichidul cefalorahidian, ceea ce o face un antimicrobian ideal pentru infecțiile sistemului nervos central. Rezistența la tetracicline a tulpinilor de *S. aureus* este mediată fie de proteinele de protecție a ribozomilor, care acționează prin dislocarea tetraciclinei de pe locurile de fixare pe ribozomi, fie prin prezența pompelor de eflux. **Tigeciclina**, o versiune modificată a minociclinei, este concepută pentru a depăși aceste două mecanisme. Tigeciclina are o afinitate de 10 până la 100 de ori mai mare pentru locul de fixare pe ribozomi, iar molecula sa conține substituții voluminoase, care împiedică pompele de eflux să fixeze antibioticul. Ca rezultat, tigeciclina este un antimicrobian care poate fi utilizat împotriva tulpinilor de MRSA rezistente la tetracicline. Cu toate acestea, profilul său farmacocinetic diferă de cel al moleculei părinte, deoarece, spre deosebire de minociclina, penetrarea tigeciclinei în lichidul cefalorahidian este limitată. Trebuie menționat faptul că pentru stafilococi, în timp ce tigeciclina este mai activă împotriva tulpinilor rezistente la metilicină, minociclina rămâne mai activă decât tigeciclina împotriva tulpinilor sensibile la metilicină. În plus, rezistența la tigeciclina se poate dezvolta și prin producerea de pompe de eflux [11, 16, 19].

Aminoglicozidele sunt o altă clasă de antimicrobiene care se leagă de subunitatea ribozomală 30S. Aceste preparate posedă un efect bactericid rapid, datorită capacității lor de a induce erori în

translația ARNm. În mod normal, ribozomul bacterian poate avea o rată de eroare de 1–1000 până la 1–10.000 de aminoacizi, dar aminoglicozidele cresc rata de eroare la 1–100.000 de aminoacizi, ceea ce înseamnă că proteina conține aproximativ 3 erori. Acest efect este letal pentru celula bacteriană, mai ales când proteinele distruse sunt proteine membranare. La tulpinile de *S. aureus*, rezistența la aminoglicozide este mediată prin inactivarea enzimatică, în special prin enzime care acetilează și fosforilează aminoglicozidele [14, 25].

Rifampicina este un antimicrobian utilizat și în infecțiile cu *S. aureus*, în special datorită capacității sale de a pătrunde în țesuturi, biofilme și abcese. Aceste acționează prin inhibarea subunității β a ARN-polimerazei bacteriene. Rezistența la rifampicină apare prin mutații ale genei ARN-polimeraza, *rpoB*, care conduc la substituții de aminoacizi la situsul de fixare a rifampicinei de ARN-polimeraza [7, 24].

De asemenea, *S. aureus* manifestă rezistență la trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) și fluorchinolone, alte două clase de antimicrobiene care inhibă sinteza ADN-ului prin mecanisme diferite. Combinația de TMP-SMX inhibă dihidropteroat sintaza (DHPS) și dihidrofolat reductaza (DHFR), enzime indispensabile pentru sinteza folatului, necesar pentru sinteza ADN-ului. Rezistența *S. aureus* la TMP-SMX rezultă din producerea de enzime DHPS și DHFR ce conțin substituții de aminoacizi care le conferă rezistență la combinația de antibiotice. Pe de altă parte, fluorchinolonele inhibă acțiunea ADN-girazei și topoizomerazei IV, două enzime esențiale responsabile de reglarea supraînfrășurării ADN-ului în timpul replicării. Inhibarea acestor enzime duce la rupturi ale ADN-ului, din cauza acumulării de stres mecanic din supraînfrășurare, rezultând moartea celulelor. La *S. aureus*, rezistența la fluorchinolone este fie mediată prin pompe de eflux, fie prin substituții mutaționale de aminoacizi în situsul țintă de la nivelul topoizomerazei IV și ADN-girazei. Deoarece stafilococii sunt sensibili la fluorchinolone, dezvoltarea rezistenței la această categorie de preparate necesită mutații în ambele enzime [26].

Concluzii

1. Bacteria *Staphylococcus aureus* poate exemplifica mai bine decât orice alt agent patogen uman evoluția adaptativă la antimicrobiene, deoarece a demonstrat o capacitate unică de a răspunde rapid la fiecare antibiotic nou prin dezvoltarea unui mecanism de rezistență, începând cu penicilina și metilicina și ajungând la cele mai recente, precum linezolid și daptomicina.

2. Principalele mecanisme de rezistență a *S. aureus* la antimicrobiene constau în inactivarea en-

zimatică a antibioticului, modificarea țintei de atac, captarea antibioticului și pompele de eflux.

3. Înțelegerea detaliată a elementelor de bază ale mecanismelor de rezistență la antimicrobiene permite clinicienilor să aleagă tratamentul antimicrobian adecvat în cazurile de infecții cauzate de *Staphylococcus aureus*.

Declarația de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictelor de interese.

Declarația de finanțare. Articolul a fost elaborat în cadrul proiectului multinațional „Phage treatment and wetland technology as intervention strategy to prevent dissemination of antibiotic resistance in surface waters (PhageLand)”, cifrul 22.80013.8007.1M.

Bibliografie

- Balan G., Covantev S., Cazacu-Stratu A. et al. Frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in healthcare associated infections in the Republic of Moldova. In: *Romanian Archives of Microbiology and Immunology*. 2017, pp. 79-84.
- Banerjee T., Anupurba S. Colonization with vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* strains containing the vanA resistance gene in a tertiary-care center in North India. In: *J. Clin. Microbiol.* 2012, 50, pp. 1730–1732.
- Cassini A., Diaz Högberg L., Plachouras D. et al. Attributable deaths and disability adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: A population-level modeling analysis. In: *Lancet Infect. Dis.* 2019.
- Chambers H., Deleo F. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. In: *Nat. Rev. Microbiol.* 2009, 7, pp. 629–641.
- Courvalin P. Vancomycin resistance in Gram-positive cocci. In: *Clin Infect Dis.* 2006, 42 (Suppl 1), pp. S25-S34.
- Craft K., Elly M., Nguyen J., Berg L. et al. Townsend Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): antibiotic-resistance and the biofilm phenotype. In: *The Royal Society of Chemistry*, 2019.
- Foster T. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. In: *FEMS Microbiol. Rev.* 2017, pp. 430–449.
- Foster T. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects In: *FEMS Microbiology Reviews*, Vol. 41, Issue 3, 2017, pp. 430-449.
- Gardete S., Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. In: *J. Clin. Investig.* 2014, 124, pp. 2836–2840.
- Gardiner B., Grayson M., Wood G. Inducible resistance to clindamycin in *Staphylococcus aureus*: Validation of Vitek-2 against CLSI D-test. In: *Pathology*. 2013, 45, pp. 181–184.
- Garrido-Mesa N.; Zarzuelo A., Gálvez J. Minocycline: Far beyond an antibiotic. In: *Br. J. Pharmacol.* 2013, 169, pp. 337–352.
- Hiramatsu K., Kayayama Y., Matsuo M. et al. Vancomycin-intermediate resistance in *Staphylococcus aureus*. In: *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2014, 2, pp. 213–224.
- Jiang J., Bhuiyan M., Shen H. et al. Antibiotic resistance and host immune evasion in *Staphylococcus aureus* mediated by a metabolic adaptation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2019, 116, pp. 3722–3727.
- Kelman Chandrakanth R., Raju S., Patil S. Aminoglycoside-resistance mechanisms in multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates. In: *Curr. Microbiol.* 2008, 56, pp. 558–562.
- Long K., Vester B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome. In: *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56, pp. 603–612.
- Mcaleese F., Petersen P., Ruzin A. et al. A novel MATE family efflux pump contributes to the reduced susceptibility of laboratory-derived *Staphylococcus aureus* mutants to tigecycline. In: *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, 49, pp. 1865–1871.
- McGuinness W., Malachowa N., Deleo F. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. In: *Yale J Biol Med.* 2017, 90(2), pp. 269-281.
- Miller W., Bayer A., Arias C. Mechanism of action and resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus* and enterococci. In: *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2016, p. 6.
- Nazarian, S.; Akhondi, H. Minocycline; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2021.
- Prisacari V., Buga D., Berdeu I. Aspecte epidemiologice în ulcerile trofice cu *Staphylococcus* metilicilino-rezistent. În: *One Health & Risk Management*, 2021, vol. 2(2), p. 51-57. ISSN 2587-3458.
- Prisacari V., Buga D., Berdeu I. Nosocomial infections with methicillin resistant *Staphylococcus*: epidemiologic situation at day, solutions. In: *Akademios*, 2017, nr. 4(47), pp. 72-76. ISSN 2231-0584.
- Sedaghat H., Nasr Esfahani B., Mobasherizadeh S. et al. Phenotypic and genotypic characterization of macrolide resistance among *Staphylococcus aureus* isolates in Isfahan, Iran. In: *J. Microbiol.* 2017, 9, pp. 264–270.
- Tsioudras S., Gold H., Sakoulas G. et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. In: *Lancet* 2001, 358, pp. 207–208.
- Villar M., Marimon J., Garcia-Arenzana J. et al. Epidemiological and molecular aspects of rifampicin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from wounds, blood and respiratory samples. In: *J. Antimicrob. Chemother.* 2011, 66, pp. 997–1000.
- Walsh C. Antibiotics That Block Protein Synthesis. In *Antibiotics: Challenges, Mechanisms, Opportunities*; ASM Press: Washington, DC, USA, 2016, pp. 114–146.
- Walsh C. Major Classes of Antibiotics and Their Modes of Action. In: *Antibiotics: Challenges, Mechanisms, Opportunities*; ASM Press: Washington, DC, USA, 2016; pp. 16–32.
- Yanguang C., Sijin Y., Xiancai R. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of case updating and clinical features. In: *Journal of Advanced Research*. 2020, pp. 169-176.

Dmitri Iunac, doctorand,
Disciplina de microbiologie și imunologie,
Departamentul Medicină Preventivă,
IP USMF Nicolae Testemițanu
tel.: 069932866,
e-mail: dmitri.iunac@usmf.md

DIAGNOSTICUL ȘI CORECȚIA
TULBURĂRILOR REACTIVITĂȚII
IMUNOLOGICE ÎN INFECȚIA
CU TUBERCULOZĂ ȘI TOXOCAROZĂ

Angela GUILA

IMSP Institutul de Ftziopulmologie Chiril Draganiuc,
Chișinău, Republica Moldova

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).06](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).06)

Rezumat

Articolul reprezintă o revizuire sistematică a literaturii de specialitate cu privire la toxocaroză și tuberculoză. Toxocaroză umană este o boală tropicală neglijată, cu o largă răspândire globală și un impact semnificativ asupra sănătății publice la nivel mondial. Infecția poate duce la o serie de afecțiuni grave la oameni, inclusiv în cazurile asociate cu alte infecții. Invasia cu *Toxocara canis* reprezintă un factor endogen puternic în formarea dezechilibrului regulator al sistemului imunitar care se manifestă prin scăderea indicilor fagocitozei, mărirea conținutului de complexe imune circulante și IgE totală. Evaluarea acestor indici reprezintă un criteriu important în diagnosticul toxocarozei și în monitorizarea eficacității terapiei aplicate. Imunosupresia cauzată de paraziți inhibă procesele metabolice din corpul uman și activitatea enzimatică, ceea ce face dificilă absorbția chimioterapeutică a preparatelor antiparazitare, antibacteriene și altor medicamente. Prin urmare, tratamentul helmintiazelor tisulare este dificil, deoarece larvele sunt localizate în țesuturi, în timp ce medicamentele antiparazitare nu au o capacitate mare de absorbție. Scăderea nivelului de eozinofile și IL-10 indică faptul că infecția asimptomatică cu helminți deprimă semnificativ imunitatea la pacienții cu tuberculoză. Asociația tuberculozei pulmonare cu toxocaroză este o combinație a două afecțiuni cu intoxicație endogenă severă, care este insuficient elucidată.

Cuvinte-cheie: *Toxocara canis*, toxocaroză, tuberculoză, imunitate, imunocorecție

Summary

Diagnosis and correction of immunological reactivity disorders in tuberculosis and toxocariasis infection

The article is a systematic review of the literature on toxocariasis and tuberculosis. Human toxocariasis is a neglected tropical disease that has a global distribution and a significant impact on global public health. The infection can lead to a number of serious conditions in humans, including in cases associated with other infections. Invasion with *Toxocara canis* represents a strong endogenous factor in the formation of the regulatory imbalance of the immune system, which is manifested by the decrease in phagocytosis indices, the increase in the content of circulating immune complexes, and total IgE. The integral evaluation of these indices serves as an important criterion in the diagnosis of toxocariasis and the effectiveness of the applied therapy. Immunosuppression caused by parasites inhibits metabolic processes in the human body, and enzyme activity, making it difficult to absorb antiparasitic, antibacterial, and other chemotherapeutic drugs. Therefore, the treatment of tissue helminthiasis is difficult, because the larvae are in the tissues, while antiparasitic drugs do not have a high absorption capacity. Decreased eosinophils and IL-10 indicate that asymptomatic helminth infection significantly suppresses immunity in tuberculosis patients. The association of pulmonary tuberculosis with

toxocariasis is a combination of two diseases with severe endogenous intoxication, which is insufficiently elucidated.

Keywords: *Toxocara canis*, toxocariasis, tuberculosis, immunity, immunocorrection

Резюме

Диагностика и коррекция нарушений иммунологической реактивности при туберкулезной и токсокарозной инфекции

Статья представляет собой систематический обзор литературы по токсокарозу и туберкулезу. Токсокароз человека — это забытая тропическая болезнь, которая имеет глобальное распространение и оказывает значительное влияние на мировое здравоохранение. Инфекция может привести к ряду серьезных состояний у человека, в том числе в случаях, связанных с другими инфекциями. Инвазия *Toxocara canis* представляет собой сильный эндогенный фактор формирования регуляторного дисбаланса иммунной системы, что проявляется снижением показателей фагоцитоза, повышением содержания циркулирующих иммунных комплексов и общего IgE. Интегральная оценка этих показателей служит важным критерием в диагностике токсокароза и эффективности применяемой терапии. Иммуносупрессия, вызванная паразитами, тормозит обменные процессы в организме человека, активность ферментов и затрудняет всасывание противопаразитарных, антибактериальных и других химиотерапевтических препаратов. В связи с этим, лечение тканевых гельминтозов осложнено, так как личинки располагаются в тканях, а противопаразитарные препараты не обладают высокой всасывающей способностью. Снижение числа эозинофилов и ИЛ-10 свидетельствует о том, что бессимптомная гельминтозная инфекция значительно подавляет иммунитет у больных туберкулезом. Ассоциация туберкулеза легких с токсокарозом представляет собой мало изученное сочетание двух заболеваний с выраженной эндогенной интоксикацией.

Ключевые слова: *Toxocara canis*, токсокароз, туберкулез, иммунитет, иммунокоррекция

Introducere

Helmintiaza reprezintă un grup extins de boli parazitare cauzate de helminți, care are un impact semnificativ asupra stării sănătății publice. Infecția poate fi provocată de mai multe tipuri de helminți în același timp, însă boala are o evoluție trenantă sau cronică și se caracterizează printr-o gamă largă de manifestări clinic, de la evoluție asimptomati-

că la forme extrem de severe, în funcție de tipul de helminți, numărul lor, sensibilitatea gazdei la produsele activității lor vitale și o serie de alți factori [38].

Helminții suprimă răspunsul imun al gazdei și, astfel, reduc eficacitatea vaccinului și pot crește severitatea altor boli infecțioase. Coinfecțiile cu helminți pot suprima răspunsul imunitar împotriva SARS-CoV-2 în stadiul incipient al infecției și pot crește morbiditatea și mortalitatea cauzate de infecția COVID-19 [3].

Agentul cauzal al toxocarozii este un nematod din genul *Toxocara*. Cei mai cunoscuți sunt *Toxocara cati*, care parazitează organismul pisicilor, și *Toxocara canis*, care infectează câinii, lupii, vulpile, vulpile arctice și alte specii din familia canină. Paraziții adulți se localizează în stomacul și intestinul subțire al gazdelor definitive. Speranța medie de viață a indivizilor maturi sexual este de 4-6 luni, iar fiecare femelă *Toxocara canis* depune peste 200 de mii de ouă pe zi. Ouăle sunt eliminate imature și devin invasive după 5-8 zile de incubație în sol, păstrându-și viabilitatea și capacitatea de a infecta gazdele timp de până la 10 ani [6, 7, 8, 26, 27, 44].

În Republica Moldova nu există date statistice disponibile, deoarece infectarea este raportată sporadic. Toxocaroză poate surveni sub formă unor mici focare familiale sau în colectivități de copii, în special atunci când condițiile socioeconomice și igienico-sanitare sunt precare [22, 23, 24].

Toxocaroză are o evoluție trenantă și recidivantă. Manifestările clinice sunt determinate de intensitatea invaziei, de distribuția larvelor în organe și țesuturi, de frecvența reinfectării și de răspunsul imun al gazdei. În funcție de localizarea larvelor, se disting forme viscerale și oculare de toxocaroză [48]. Infectarea cu *Toxocara* poate avea și alte localizări, provocând afecțiuni cardiovasculare, boli respiratorii cronice, cancer, diabet și tulburări neuropsihiatrice [12, 15, 17, 19, 31]. Acțiunea negativă al ascaridelor și toxocarei asupra sănătății umane se datorează mai multor factori, inclusiv variabilitatea manifestărilor clinice, influența negativă asupra imunității postvaccinale, reacțiile imunopatologice ale organismului, capacitatea larvelor migrante de a transporta viruși patogeni și de a inhiba spermatogeneza. Aceste afecțiuni duc la un dezechilibru al indicilor imunologici, care reflectă scăderea rezistenței organismului și deficitul imun, fiind corelate cu dezvoltarea imunodepresiei în majoritatea parazitozelor. Imunodepresia parazitogenă, acționând inhibitor asupra proceselor metabolice și activității fermentative, scade absorbția medicamentelor antiparazitare, chimioterapeutice, antibacteriene și altor preparate [30, 44].

În contextul celor relatate, prezintă interes informațiile cu privire la diagnosticul și corectarea tulburărilor de reactivitate imunologică în infecțiile cu tuberculoză și toxocaroză.

Scopul publicației constă în sinteza și analiza literaturii de specialitate referitoare la infecțiile cu tuberculoză și toxocaroză pentru a evidenția particularitățile clinice, de diagnostic și de corecție a tulburărilor de reactivitate imunologică.

Materiale si metode

Pentru realizarea scopului trasat, au fost studiate publicațiile științifice cu referire la toxocaroză și tuberculoză, utilizând bazele de date Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, EMBASE, Global Health, Google Academic, HINARI și reviste științifice de specialitate cu factor de impact. Sursele au fost evaluate în funcție de semnificație și gradul de evidență [4], în rezultat, 51 de publicații au corespuns obiectivului stabilit, pe baza cărora s-a realizat sinteza literaturii.

Rezultate și discuții

Toxocaroză umană este o boală tropicală neglijată, cu o răspândire globală și un impact semnificativ asupra sănătății publice la nivel mondial. Oamenii se infectează accidental prin ingerarea ouălor sau larvelor de *Toxocara*. Ouăle acestor paraziți sunt eliminate în mediu de câini, pisici și vulpi infectate, contaminând solul, culturile, pășunile și, ulterior, animalele de hrană. Cu toate acestea, transmiterea *Toxocara canis* la om prin intermediul alimentelor este insuficient documentată în literatură [14].

Invazia cu *T. canis* reprezintă un factor endogen puternic în formarea dezechilibrului regulator al sistemului imunitar care se manifestă prin scăderea indicilor fagocitozei, mărirea conținutului de complexe imune circulante (CIC) și IgE totală. Evaluarea integrală a acestor indici reprezintă un criteriu important pentru diagnosticul toxocarozii și pentru monitorizarea eficacității terapiei aplicate [10, 20, 21, 45].

Într-un studiu s-a investigat profilul cinetic al datelor clinice și de laborator, precum și rezultatele tratamentului pentru pacienții cu toxocaroză din Vietnam. Au fost examinați 80 de pacienți, cu o vârstă medie de $41,6 \pm 15,2$ ani, dintre care 58,8% de gen feminin. La trei și șase luni după chimioterapie, majoritatea pacienților au avut rezoluția semnelor și simptomelor clinice, a numărului de eozinofile și a concentrațiilor de IgE totală, dar nu în proporție cu seropozitivitatea IgG. Leziunile cutanate și eozinofilia au prezentat o recuperare mai rapidă în comparație cu simptomele generale (la o lună după tratament). Aproximativ patru cincimi dintre pacienți s-au „vindecat” după trei și șase luni de urmărire. În 33,8% din cazuri s-au observat efecte secundare ale terapiei cu tiabendazol, dar nu au fost înregistrate evenimente adverse grave. Cea mai comună reacție adversă a fost reprezentată

de simptomele neurologice însoțite de manifestări gastrointestinale sau cutanate, care au avut o durată de până la patru zile. Autorii au concluzionat că, în cazul pacienților cu toxocaroză, manifestările cutanate și eozinofilia dispar mai repede decât alte semne clinice și de laborator, în timp ce titrul IgG are o cinetică foarte lentă după terapie. Ca alternativă potențială pentru tratamentul toxocarozei umane, autorii recomandă Tiabendazolul [21].

În ultimul timp, tuberculoza se caracteristică prin creșterea prevalenței micobacteriilor rezistente la medicamentele antimicobacteriene, ceea ce conduce la o scădere a calității tratamentului, în special atunci când este asociată cu alte boli infecțioase și, ca urmare, contribuie la o creștere a ratei mortalității [49]. Unul dintre motivele tratamentului ineficient al tuberculozei și factorul care contribuie la recidiva acesteia pot fi bolile concomitente de etiologie infecțioasă [37].

Diagnosticul toxocarozei este complex din cauza dificultății de detectare a larvelor migratoare și este foarte complicată identificarea lor prin secțiuni histologice. În același timp, diagnosticul parazitologic final al toxocarozei este posibil atunci când larvele sunt identificate în specișenele de biopsie tisulară. Prin urmare, un rol important în diagnosticul toxocarozei le revine indicatorilor indirecti de laborator: eozinofilie sanguină persistentă pe termen lung, leucocitoză, creșterea concentrației de IgE în sânge [47].

Tabelul 1

Valoarea diagnostică a semnelor clinice și de laborator ale toxocarozei viscerale

Indice	Valoare diagnostică (puncte)
Eozinofilie	5
Leucocitoză	4
Creșterea VSH	4
Hepatomegalie	4
Febră recurentă	3,5
Sindrom pulmonar	3,5
Hiperglobulinemie	3
Hipoalbuminemie	3
Anemie	2
Semne radiologice de afectare pulmonară	2
Tulburări neurologice	1,5
Leziuni ale pielii	1
Limfadenopatie	1

Având în vedere că toxocaroză poate varia de la forme subclinice la forme severe, este important să se evalueze semnificația diagnostică specifică a fiecărui semn clinic și de laborator unii parametri individuali caracteristici toxocarozei în puncte (tabelul 1). Printre semnele clinice sunt caracteristice hepatomegalia, febră recurentă, sindromul pulmonar, inclusiv cu schimbări radiologice de afectare pulmonară, tulburările neurologice, leziuni ale pielii, limfadenopatia. În ceea ce privește semnele de laborator, acestea includ eozinofilia, leucocitoză, creșterea VSH, anemia, hiperglobulinemia și hipoalbuminemia. În cazul când totalizarea acestor semne depășește 12 puncte, ipoteza toxocarozei poate fi considerată suficient de justificată pentru a examina pacientul prin metode imunologice [43].

Studiul tulburărilor de reglare imunologică la pacienții cu tuberculoză și influența acestora asupra evoluției și rezultatul bolii, evaluarea eficacității unei abordări diferențiate pentru corectarea tulburărilor identificate a demonstrat că evoluția și rezultatul procesului specific în cazul tuberculozei infiltrative sunt determinate de severitatea proceselor de oxidare a radicalilor liberi, disfuncțiile autonome, dereglările activității adaptive și reactivitatea organismului. Abordarea diferențiată a corectării acestor devieri contribuie la îmbunătățirea semnificativă a rezultatelor tratamentului în aceste categorii de pacienți [18].

Metodele tradiționale indirecte de laborator utilizate pentru a diagnostica toxocaroză umană se bazează pe testul imunosorbent (ELISA) și pe Western Blot. Imunotestul enzimatic (ELISA) este una dintre cele mai răspândite metode de diagnostic de laborator a bolilor infecțioase. Detectarea anticorpilor specifici pentru paraziți în serul sanguin prezintă o sensibilitate și specificitate ridicate. Identificarea imunoglobulinelor specifice M (IgM) și a imunoglobulinelor G (IgG) la antigenele agenților patogeni este posibilă din a 12-14-a zi a bolii [6, 9, 25, 35, 49].

În diagnosticul infecției cu *Toxocara canis*, metoda ELISA se realizează în baza utilizării antigenelor *Toxocara canis* într-un sistem de testare, care permite cuantificarea conținutului de imunoglobuline din clasa IgG la pacienții cu toxocaroză. De exemplu, la pacienții cu forme viscerale de toxocaroză, nivelurile sanguine ale anticorpilor anumitor subclase de IgG se modifică semnificativ (concentrația de anticorpi la *Toxocara canis*) la pacienți scade în seria: IgG1>IgG2>IgG4>IgG3 [34].

Metoda Western Blot a fost utilizată pentru a identifica fracțiile antigenice ale antigenului excretor-secretor de *Toxocara canis*, recunoscute de anticorpii IgG în timpul infectării experimentale

a șoarecilor cu diferite doze de inocul. Frația de proteină de 30-35 kDa a fost cea mai frecvent recunoscută, indiferent de dimensiunea inoculului și stadiul infecției, așa cum este reprezentat de diferiți timpi de colectare, în timp ce recunoașterea antigenică a fost mai pronunțată în loturile infectate cu 50 și 500 de ouă [11].

Implementarea tehnologiilor moderne în diagnosticul de laborator, împreună cu diversele combinații și algoritmi de diagnostic care folosesc biomarkeri, permit clinicienilor să accelereze procesul de stabilire a diagnosticului și să recomande terapia adecvată [1, 34, 46].

Imunosupresia cauzată de paraziți inhibă procesele metabolice din corpul uman, inclusiv activitatea enzimatică, împiedicând absorbția chimioterapeutică a preparatelor antiparazitare, antibacteriene și altor medicamente. Prin urmare, tratamentul helmintiazelor tisulare este dificil, întrucât larvele se găsesc în țesuturi, iar medicamentele antiparazitare nu au o capacitate mare de absorbție [29].

Diagnosticul diferențial al toxocarozii trebuie de efectuat, în primul rând, cu stadiul incipient al helmintiazelor specifice omului (cum ar fi ascariada, strongiloidioza, schistosomiaza, opistorhiaza etc.), precum și cu numeroase boli însoțite de eozinofilie (sindromul Leffler, eozinofilia tropicală), poliartrita cronică nespecifică la copii, limfocitopenia, cancerul, sensibilizarea la medicamente, miocardita fibroplastică parietală [32]. În cazul tulburărilor de reglare imunologică la pacienții cu tuberculoză, un loc aparte îl ocupă celulele care duc la maturizarea predominantă a Th2 helper, în timp ce protecția împotriva micobacteriilor este realizată de celulele helper de tip Th1 [28, 36].

Cu toate că sunt limitate cunoștințele referitoare la răspunsul metabolic al gazdei la infecția cu *Toxocara canis*, cercetătorii care au investigat modificările metabolice din serul câinilor după infectarea cu *Toxocara canis* menționează că infecția cu *Toxocara canis* poate induce anumite modificări în metabolomul seric canin. Semnele metabolice asociate cu infecția cu *Toxocara canis* la câini pot fi utilizate pentru a diagnostica toxocaroză [32].

Cunoașterea mecanismului molecular al interacțiunii *Toxocara canis* cu gazda este deocamdată limitată. Proteinele plasmatică reprezintă markeri utili pentru monitorizarea debutului și progresiei bolilor. Modificările proteomice în plasma câinilor Beagle cauzate de infecția cu *Toxocara canis* au fost studiate utilizând achiziția de date independentă (DIA) pe baza spectrometriei de masă cantitativă. 418, 414 și 411 proteine plasmatică au fost identificate la 24 de ore după infecție, la 96 ore și 36 de zile după infecție, inclusiv 6, 5 și, respec-

tiv, 23 de proteine prezentau conținut diferit. După 24 de ore, proteinele modificate, proteina 2 de răspuns la receptorul acidului retinoic (RARRES2), proteina 1 care conține repetarea WD (WDR1), moesina și filamina-A pot fi implicate în răspunsul proinflamator sau pot promova migrarea larvelor. După 96 de zile, proteina C alterată și fibroleukina pot menține stabilitatea sistemului de coagulare a sângelui pentru a proteja plămâni. După 36 de zile, modificările proteinei C-reactive (CRP), ficolinei (FCN), proteinei 5 legate de factorul complement H (CFHR5) și alte componente pot afecta cele trei sisteme tradiționale ale complementului, inclusiv calea clasică, calea lectinei și calea alternativă. Aceste proteine pot juca un rol important în interacțiunea dintre *Toxocara canis* și gazdele sale definitive [33].

În ultimele decenii, cunoștințele despre toxocaroză umană cu privire la epidemiologie, patofiziologie, spectrul clinic și tehnicile imagistice sau de diagnostic de laborator s-au extins semnificativ, însă spectrul de medicamente antihelmintice specifice rămâne limitat. Până în prezent, doar patru medicamente au fost înregistrate pentru uz uman, printre care se numără albendazolul, disponibil pe larg și fără efecte adverse secundare severe.

Primul studiu clinic care a investigat efectul tratamentului cu albendazol asupra parametrilor clinici și imunologici ai helmintiazelor în coinfectia cu tuberculoză pulmonară a fost unul randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo cu albendazol (400 mg pe zi, timp de 3 zile) la pacienți cu tuberculoză cu testul la helminți pozitivi, desfășurat în Gondar, Etiopia. Rezultatul principal al studiului a fost îmbunătățirea clinică după două luni de tratament. Printre rezultatele de laborator, s-au observat modificări pozitive ale nivelurilor de eozinofile, limfocite T CD4+, care reglează limfocitele T, IFN- γ , IL-5 și IL-10 după 3 luni de tratament. Grupul tratat cu albendazol a prezentat o scădere a eozinofilelor ($P=0,001$) și IL-10 ($P=0,017$) după 3 luni de tratament. După 12 săptămâni, s-a observat o tendință de creștere în greutate în grupul tratat cu albendazol în comparație cu grupul placebo ($11,2\pm 8,5$ kg vs. $8,2\pm 8,7$ kg, $P=0,08$). Scăderea nivelurilor de eozinofile și IL-10 indică faptul că infecția asimptomatică cu helminți suprimă semnificativ imunitatea la pacienții cu tuberculoză și poate fi inversată eficient prin tratamentul cu albendazol [2].

Eficacitatea albendazolului (400 mg, doză unică), mebendazolului (100 mg, doză unică) și metronidazolului (0,5 g de trei ori pe zi timp de 7 zile) a fost studiată în tratamentul ascariadei, enterobiozei și blastocistozei la pacienții cu infecție HIV asociată cu tuberculoza pulmonară. Tratamentul antiparazitar a redus gradul de infecție în blastocistoza și

ameliorare clinică (dinamica pozitivă a simptomelor precum greață, slăbiciune, cefalee, scădere în greutate la toți pacienții cu ascariază concomitentă, enterobioză și lambliază). Terapia antiretrovirală și medicamentele antituberculoase au fost bine tolerate în toate cazurile [7].

Rolul agenților antihelmintici în tratamentul toxocarozelor neurologice sau oculare nu este încă pe deplin elucidat. Măsurile preventive la oameni sau animale domestice sunt eficiente și reprezintă prima linie de tratament pentru această afecțiune [16].

Chimioterapia și imunoterapia reprezintă două direcții principale în tratamentul tuberculozei cu evoluție trenantă. Pentru a elucidă rolul imunoterapiei în creșterea ratei de vindecare prin reducerea duratei tratamentului și a leziunilor tisulare, a fost realizat un studiu retrospectiv al datelor clinice și radiologice ale 14 pacienți rezistenți la tratament antituberculos. Acești pacienți au urmat un regim de imunoterapie, cu o medie de 10,3 luni, care a inclus o singură injecție intramusculară de vitamina D 600,0 UI, o cură de 3 zile de albendazol (200 mg pe zi pe cale orală), vaccinul împotriva salmonellei intramuscular în doză de 0,5 ml și vaccin antigripal intramuscular de 0,5 ml. După o lună de chimioterapie, vaccinurile și cursul cu albendazol au fost re-luate. Toți pacienții au prezentat un răspuns clinic pozitiv într-un interval de 2-6 săptămâni de la începerea imunoterapiei [13].

Tuberculoza pulmonară asociată cu toxocaroză este o combinație a două boli caracterizate prin intoxicație endogenă severă. Aceasta necesită administrarea unor medicamente polifuncționale cu activitate imunocorectivă, detoxifiantă, antioxidantă și protectoare membranară. Un loc important printre acestea deține preparatul autohton BioR care conține microelemente, aminoacizii, care posedă proprietăți adaptogene, antioxidante, imunoreglatoare, detoxifiante și capabile să realizeze efecte polifuncționale. Silimarina este un extract derivat din semințele de ciulin de lapte (*Silybum marianum*) care este utilizat încă de pe timpuri pentru tratarea bolilor hepatice cronice. Silimarina standardizată este un complex de flavonolignani izolat din ciulinul de lapte și conține mai multe molecule, inclusiv silibinina A, silibinina B, izosilibinina A, izosilibinina B, silicristina și silidianina. Administrarea intravenoasă de silibinină determină o scădere dependentă de doză a nivelurilor de ARN ale virusului hepatitei C (VHC). Efectul benefic al silimarinei standardizate asupra evoluției hepatitei C, pe lângă activitatea sa antivirală, antitumorală și detoxică descrisă anterior, se bazează, în mod evident, pe capacitatea sa de a suprima proliferarea limfocitelor T și secreția lor de citokine proinflamatorii [18].

Un alt preparat cu activitate imunomodulatoare pronunțată este Polioxidoniul, un compus activ din punct de vedere fiziologic cu greutate moleculară mare. În primul rând, acționează asupra factorilor naturali de rezistență: celulele ale sistemului monocite-macrofag, neutrofile și celule NK, determinând o creștere a activității lor funcționale la niveluri inițial reduse. Conduce la creșterea producției de IL-1 β , IL-6, TNF- α și IFN- α , citokine produse în principal de celulele sistemului monocite-macrofag. Este important de menționat că Polioxidoniul activează sinteza acestor citokine doar la nivelurile lor inițial scăzute sau moderate, în timp ce la niveluri inițial crescute fie nu are efect, fie reduce ușor producția de citokine. În plus față de efectul imunomodulator, Polioxidoniul are proprietăți detoxifiante, antioxidante și protectoare membranare, necesare în tratamentul bolilor asociate cu tulburări ale sistemului imunitar [5].

Pentru tratamentul parazitoei la pacienții cu tuberculoză, este utilizat medicamentul Ecdisten din clasa fitoecdisteroizilor cu o gamă variată de activități biologice (adaptogen, hepatoprotector și imunomodulator) [38].

S-a efectuat investigarea proprietăților antimicrobiene ale substanțelor biologice active de origine vegetală, care prezintă, de asemenea, capacități imunostimulatoare. Această combinație de efecte farmacologice este relevantă în tratamentul proceselor inflamatorii însoțite de stări de imunodeficiență. Substanțele extrase din rădăcini subterane și iarbă de Kolyuria gravilate (*Coluria geoides*) au demonstrat o puternică proprietate antimicrobiană într-un studiu realizat in vitro. De asemenea, s-a constatat că aceste substanțe stimulează activitatea producătoare de citokine și fagocitară a neutrofilelor de șoarece și a macrofagelor peritoneale [5].

Cercetarea sindromului de intoxicație endogenă la pacienții cu tuberculoză infiltrativă și evaluarea eficacității utilizării Polysorb pentru corectarea acestui aspect a demonstrat că, în cazul pacienților cu tuberculoză pulmonară infiltrativă, intoxicația endogenă pronunțată persistă pe durata chimioterapiei. Incluziunea Polysorb în terapia complexă a contribuit la scăderea gradului de intoxicație endogenă și normalizarea reactivității organismului [40].

Studiul efectelor antibacteriene, imunotrope și reparatorii ale peptidelor sintetice ale centrului activ GM-CSM (factor de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage ale celulelor stem din măduva osoasă) și ale supernatanților celulelor progenitoare CD34+45 ale hematopoiezei a demonstrat că peptidele sintetice obținute ZP1 și ZP2, pe lângă efectul lor principal de stimulare a hematopoiezei măduvei

osoase, prezintă o serie de proprietăți suplimentare pronunțate. Acestea includ activitate antibacteriană împotriva bacteriilor gram-negative și gram-pozitive, comparabilă cu defensinele standard cunoscute și alte substanțe cu proprietăți similare. Este important de menționat că, atunci când peptida din centrul activ GM-CSM este combinată cu substanțe obținute din supernatantele celulelor progenitoare CD34+45-hematopoietice, activitatea lor antibacteriană crește semnificativ (de peste 100 de ori). Aceleași medicamente și combinațiile lor în doze, de asemenea, au demonstrat un efect reparator pronunțat și au stimulat limfocitele în RBTL in vitro. Defensinele și analogii sintetici substituiți cu alanină (înlocuirea unuia dintre aminoacizii din structura peptidului ZP2 cu alanină) nu au prezentat activitate reparatorie și imunotropă. Acest lucru confirmă necesitatea dezvoltării unor antibiotice naturale active cu activitate imunotropă [39].

De asemenea, s-a demonstrat că peptida sintetică a centrului activ GM-CSM și supernatanții celulelor cu fenotipul CD34+CD45dim au capacitatea de a induce diferențierea celulelor stem, în timp ce peptida GM-CSM stimulează diferențierea granulocitelor și inhibă diferențierea celulelor TNK, iar substanțele provenite de la celulele stem anulează acest efect. Această observație sugerează că aceste substanțe pot influența nu numai procesele de diferențiere, ci și autoreglarea acestor procese [42].

În prezent, noile preparate imunobiologice de origine naturală reprezintă unul dintre instrumentele de gestionare a sistemului imunitar înăscut. Studiul mecanismului lor de acțiune asupra celulelor efectoare cheie, mai ales asupra celulelor dendritice (DC), va permite determinarea intervalului rațional de utilizare a acestor preparate. Un interes deosebit prezintă polizaharidele sulfatate - fucoide din algele brune, care au o gamă largă de activitate biologică. Unele rezultate demonstrează că fucoidianii pot induce maturizarea DC, conducând la creșterea markerilor de diferențiere asociați cu maturarea celulară (CD83). La rândul său, o creștere a moleculelor de adeziune (CD11c), prezentarea antigenului (HLA-DR) și costimularea (CD86) sub influența fucoidianilor poate fi o dovadă a formării unei sinapse între DC și limfocitele T, sugerând că fucoidianii ar putea facilita prezentarea directă a peptidelor antigene la celulele T CD4+ de către DC, care contribuie la activarea acestora, diferențierea în celule T efectoare și polarizarea răspunsului imun conform tipului Th 1 [1]. Astfel, rezultatele cercetărilor demonstrează că fucoidianii din algele brune, diferite ca structură chimică, sunt activatori ai sistemului imunitar înăscut [39] și necesită studii ulterioare pentru a înțelege pe deplin mecanismele implicate.

Concluzii

Diagnosticarea parazitologiei intestinale la pacienții cu tuberculoză pulmonară poate fi dificilă din cauza simptomelor comune de parazitoză cu *Toxocara canis* și tuberculoză, precum și a efectelor secundare ale medicamentelor antituberculoase. Anumite semne clinice - hepatomegalia, febra recurentă, sindromul pulmonar, inclusiv cu schimbări radiologice de afectare pulmonară, tulburările neurologice, leziunile cutanate și limfadenopatia, în asociere cu cele de laborator - eozinofilia, leucocitoza, creșterea VSH, anemia, hiperglobulinemia și hipoalbuminemia reprezintă o valoare diagnostică sugestivă toxocarozelor viscerale.

Este important să se țină cont de faptul că toxocaroză poate decurge sub formă subclinică sau severă, ceea ce necesită o evaluare atentă a semnificației diagnostice specifice fiecărui semn clinic și de laborator cu atribuirea de punctaj pentru unii parametri individuali caracteristici toxocarozelor (tabelul 1). Dacă suma acestora depășește 12 puncte, atunci suspiciunea de toxocaroză poate fi considerată suficient de justificată pentru a iniția examinarea pacientului pentru toxocaroză prin metode imunologice.

Inviaza cu *Toxocara canis* reprezintă un factor endogen puternic în formarea dezechilibrului regulator al sistemului imunitar care se manifestă prin scăderea indicilor fagocitozei, creșterea conținutului de CIC și IgE totală. Evaluarea integrală a acestor indicatori servește drept un criteriu important în diagnosticul toxocarozelor și în evaluarea eficacității terapiei aplicate. Printre metodele de diagnosticare de laborator a bolilor infecțioase, testul imunosorbent legat de enzime (ELISA) ocupă un loc semnificativ. În cazurile severe, cu risc crescut de dezvoltare a infecțiilor și a afecțiunilor multiple ale organelor, este util de a utiliza, pentru diagnostic, biomarkerii ai infecțiilor bacteriene în rutina zilnică. Introducerea tehnologiilor moderne în diagnosticul de laborator și utilizarea diverselor combinații și algoritmi de diagnosticare care utilizează biomarkerii, permit medicilor să accelereze procesul de diagnostic și să administreze tratamentul într-un mod eficient. Imunosupresia cauzată de paraziți inhibă procesele metabolice din organismul uman, afectează activitatea enzimatică și face dificilă absorbția chimioterapeutică a preparatelor antiparazitare, antibacteriene și altor medicamente. Prin urmare, tratamentul helmintiazelor tisulare este dificil, deoarece larvele parazitului se găsesc adânc în țesuturi, iar medicamentele antiparazitare au o capacitate limitată de absorbție. Scăderea nivelului de eozinofile și IL-10 indică faptul că infecția asimptomatică cu helminți deprimă semnificativ imunitatea la pacienții cu tuberculoză. Aceasta subliniază necesitatea tratamentului anti-helmintic și imunomodulator în astfel de cazuri. Tu-

berculoza pulmonară asociată cu toxocaroză reprezintă o combinație a două afecțiuni cu intoxicație endogenă severă, însă mecanismele exacte ale acestei interacțiuni sunt încă insuficient elucidate.

Bibliografie

- Abanda N. N., Djiengoue J., Lim E. et al. Diagnostic accuracy and usefulness of the Genotype MTBDR plus assay in diagnosing multidrug-resistant tuberculosis Cameroon. Cross-sectional study. *BMC infectious diseases*. 2017, vol. 17, p. 379. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2489-3>.
- Abate E., Elias D., Getachew A., Alemu S., Diro E. et al. Effects of albendazole on the clinical outcome and immunological responses in helminth co-infected tuberculosis patients: a double-blind randomized clinical trial. *Int J Parasitol*. 2015Feb;45(2-3):133-40. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.09.006>.
- Abdoli A. Helminths and COVID-19 Co-Infections: A Neglected Critical Challenge. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020 Oct 9; 3(5): 1039–1041. <https://doi.org/10.1021/acscptsci.0c00141>.
- Atkins D., Best D., Briss P. A. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490.
- Chen J., Zhou D. H., Nisbet A. J., Xu M. J., Huang S. Y., Li M. W., Wang C. R., Zhu X. Q. Advances in molecular identification, taxonomy, genetic variation and diagnosis of *Toxocara* spp. *Infect Genet Evol*. 2012 Oct;12(7):1344-8. doi: 10.1016/j.meegid.2012.04.019.
- Chieffi P. P., Zevallos, Lescano S. A., Rodrigues E., Fonseca G., Santos S. V. Human Toxocariasis: 2010 to 2020 Contributions from Brazilian Researchers. *Research and Reports in Tropical Medicine*. 2021, vol. 2021:12 p.81-91. <https://doi.org/10.2147/RRTM.S274733>.
- Davis N. A., Giiasov Kh. Z., Islamova Zh. I. et al. Evaluation of the efficacy of antiparasitic drugs in the treatment of concurrent parasitic diseases in patients with HIV infection and in those with pulmonary tuberculosis. *Med Parazitol (Mosk)*. 2013 Oct-Dec;(4):24-7.
- Durant J. F., Ireng L. M., Fogt-Wyrwas R., Dumont C., Doucet J. P., Mignon B., Losson B., Gala J. L. Duplex quantitative real-time PCR assay for the detection and discrimination of the eggs of *Toxocara canis* and *Toxocara cati* (Nematoda, Ascaridoidea) in soil and fecal samples. *Parasit Vectors*. 2012 Dec 7;5:288. doi: 10.1186/1756-3305-5-288.
- Felicetti C. P. D., Sinnott F., Monte L. G. et al. Diagnostic potential of AntiRTE30 polyclonal antibodies in a blocking Elisa for *Toxocara canis* detection. *J Parasitol*. 2019;105:64–68. <https://doi.org/10.1645/17-59>.
- Fillaux J., Magnaval J. F. Laboratory diagnosis of human toxocariasis. *Vet Parasitol*. Apr 15 2013;193(4):327-36. doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.12.028.
- Fonseca Gr. E., Corral M. A., Paula F. M., Meisel D. M. C. L., Gryscek R. C. B., Lescano S. A. Z. *Toxocara canis* 30-35 kDa excretory-secretory antigen is an important marker in mice challenged by inocula containing different parasite load levels. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2022, Feb 2;64:e9. doi: 10.1590/S1678-9946202264009.
- Gale S. D., Hedges D. W. Neurocognitive and neuropsychiatric effects of toxocariasis. *Adv Parasitol*. 2020;109:261-272. doi: 10.1016/bs.apar.2020.01.009.
- Gupta A., Gupta A., Kumar A., Arora S. Immunotherapy for non-responders among patients of spinal tuberculosis. 2016 Apr;63(2):79-85. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2015.07.006>.
- Healy S.R., Morgan E.R., Prada J.M., Betson M. Brain food: rethinking food-borne toxocariasis. *Parasitology*. 2022, 149(1), 1–9. <https://doi.org/10.1017/S0031182021001591>.
- Luna J., Cicero C. E., Rateau G., Quattrocchi G., Marin B., Bruno E. et al. Updated evidence of the association between toxocariasis and epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018,12(7): <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006665>.
- Magnaval J. F., Bouhsira E., Fillaux J. Therapy and Prevention for Human Toxocariasis. *Microorganisms*. 2022, Jan 22;10(2):241. doi: 10.3390/microorganisms10020241.
- Mazur-Melewska K., Mania A., Sluzewski W., Figlerowicz M. Chapter Eight - Clinical pathology of larval toxocariasis. *Advances in Parasitology*. Volume 109, 2020, p. 153-163. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2020.01.004>.
- Morishima C., Shuhart M. C., Wang C. C., Paschal D. M., Apodaca M. C., Liu Y., Sloan D.D., Graf T. N., Oberlies N. H., Lee D. Y., Jerome K. R., Polyak S. J. Silymarin inhibits in vitro T-cell proliferation and cytokine production in hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):671-81, 681.e1-2. doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.021.
- Nicoletti A. Neurotoxocariasis. *Adv Parasitol*. 2020;109:219-231. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2020.01.007>.
- Othman A. A. Therapeutic battle against larval toxocariasis: are we still far behind?. *Acta Trop*. Dec 2012;124(3):171–8. doi.org/10.1016/j.actatropica.2012.08.003
- Phuc L. D. V., Hai T. X., Loi C. B., Quang H. H., Vinh L. D., Le T. A. The kinetic profile of clinical and laboratory findings and treatment outcome of patients with toxocariasis. *Trop Med Int Health*. 2021 Nov;26(11):1419-1426. doi: 10.1111/tmi.13665.
- Plăcintă G. H. Toxocaroză: aspecte medico-sociale; manifestări clinico-evolutive; conduită managerială și terapeutică. *Autoref. tezei dșm. Chișinău*, 2019. 45 p.
- Plăcintă G. H. Toxocaroză – problemă actuală a serviciului medical și sanitar public. *Chișinău*, 2017 (tipogr. „Sirius”), 111 p.
- PRISĂCARU, V. *Epidemiologie specială (manual)*. Chișinău, 2015, p. 323-326.
- Recuero J. K., Binda G., Kiszewski A. E. Eosinophilic panniculitis associated with toxocariasis in a child. *An Bras Dermatol*. 2019;94:243–254. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20198172>.
- Rostamia A., Seyed M. R. et al. Chapter Twenty-Eight - Global prevalence of *Toxocara* infection in dogs. *Advances in Parasitology* Volume 109, 2020, p. 561-583. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2020.01.017>.
- Rostami A., Sepidarkish M., Ma G., Wang T., Ebrahimi M., Fakhri Y., Mirjalali H., Hofmann A., Macpherson CNL., Hotez P. J., Gasser R. B. Global prevalence of *Toxocara* infection in cats. *Adv Parasitol*. 2020;109:615-639. doi: 10.1016/bs.apar.2020.01.025. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32381220.

28. Ruiz-Manzano R. A., Hernández-Cervantes R., Del Río-Araiza V. H., Palacios-Arreola M. I., Nava-Castro K. E., Morales-Montor J. Immune response to chronic *Toxocara canis* infection in a mice model. *Parasite Immunol.* 2019 Dec;41(12):e12672. doi: 10.1111/pim.12672.
29. Smeșnoi V. Caracterul devierilor immune la pacienții cu toxocara asociată cu afectarea aparatului respirator. *Tz. de doct. în medicale. Chișinău*, 2015, 156 p.
30. Syal A., Arya Y., Hapani N.N. et al. Helminthic Infection in the Background of Active Pulmonary Tuberculosis: An Underreported Co-infection. *Cureus.* 2021, 13(3): doi:10.7759/cureus.13741.
31. Wu Y., Duffey M., Alex S. E., Suarez-Reyes C., Clark E. H., Weatherhead J. E. The role of helminths in the development of non-communicable diseases. *Front Immunol.* 2022 Aug 31;13:941977. doi: 10.3389/fimmu.2022.941977.
32. Zheng W. B., Zou Y., Elsheikha H. M., Liu G. H., Hu M. H., Wang S. L., Zhu X. Q.. Serum metabolomic alterations in Beagle dogs experimentally infected with *Toxocara canis*. *Parasit Vectors.* 2019 Sep 11;12(1):447. doi: 10.1186/s13071-019-3703-5.
33. Zheng W. B., Zou Y., He J. J., Liu G. H., Hu M. H., Zhu X. Q. Proteomic alterations in the plasma of Beagle dogs induced by *Toxocara canis* infection. *J Proteomics.* 2021 Feb 10;232:104049. doi: 10.1016/j.jprot.2020.104049.
34. Аляпкина Ю. С., Елов А. А., Шипина Л. К., Владимирский М. А. Эффективность применения технологии ПЦР в реальном времени для экспресс-анализа лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к препаратам 1-го ряда в клинических образцах мокроты и биоптата ткани легких, полученных во время операции. *Туберкулез и болезни легких*, том 96, 2018, № 12, с. 18-24. doi 10.21292/2075-1230-2018-96-12-18-24.
35. Головченко Н. В., Костенич О. Б., Ширинян А. А. и др. Оценка значимости иммуноферментного анализа при диагностике паразитарных болезней с позиций доказательной медицины. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии.* 2018. № 35 с. 64-71.
36. Давис Н. А., Исламова Ж. И., Парпиева Н. Н., Белоцерковец В. Г., Осипова С.О. Влияние сопутствующих кишечных паразитов на некоторые показатели иммунного статуса у больных туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких.* 2012, № 2, с. 47-50.
37. Давис Н. А., Исламова Ж. И., Парпиева Н. Н., Белоцерковец В. Г., Осипова С. О. Влияние сопутствующих кишечных паразитов на симптоматику и переносимость противотуберкулезной терапии у больных туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких.* 2013, № 11, с. 36-40.
38. Дутова С. В., Саранчина Ю. В., Карпова М.Р. Влияние фитопрепаратов из сырья *Coluria geoides* (Rosaceae) на цитокинпродуцирующую способность лейкоцитов периферической крови. *Инфекция и иммунитет* 2012(a), 1–2, 563.
39. Зурочка А. В., Зурочка В. А., Костоломова Е. Г., Добрынина М. А., Суховой Ю. Г., Гриценко В.А. Антибактериальные, иммуноотропные и репаративные свойства синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ, различных дефининов и веществ, полученных из супернатантов CD34+45-клеток предшественников гемопоэза. *Российский иммунологический журнал*, 2012, том 6(14), № 3(1), с. 78-79.
40. Зурочка В. А., Зурочка А. В., Костоломова Е. Г., Суховой Ю. Г. Влияние клеток фенотипа CD34+CD45dim и синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ на дифференцировку стволовых клеток in vitro. *Российский иммунологический журнал*, 2012(a), том 6(14), № 3(1), с. 80-81.
41. Колхир П. В. Доказательная аллергология–иммунология. М.: Практическая медицина, 2010. 528 с.
42. Лебедев В. А., Пашков В. М., Клиндухов И. А. Современные принципы лечения больных с абсцедирующими формами воспалительных заболеваний придатков матки. *Трудный пациент*, 2010, Том 8, № 8, с. 4-8.
43. Лысенко А. Я., Константинова Т. Н., Авдюхина Т. И. Тохокароз. М., 1999. 35 р. Печатается по решению редакционно-издательского совета Российской медицинской академии последипломного образования. ISBN 5-7249-0368-7. <http://biometrika.tomsk.ru/ftp/medicine/toxocar.htm>.
44. Макаренкова И. Д., Ахматова Н. К., Семенова И. Б., Звягинцева Т. Н., Беседнова Н.Н. Влияние фукоиданов из бурых водорослей на созревание дендритных клеток, генерированных из моноцитов периферической крови in vitro. *Российский иммунологический журнал*, 2012, том 6(14), № 3(1) с. 105-106.
45. Морозова Т. В. Учебно-методическое пособие для самоподготовки студентов «Гельминтоза». Братск, 2015 г.
46. Москвичов Э. П. Вплив імунокоригуючих засобів на зміни цитокинового профілю в умовах курсового введення доксорубіцину. *Запорозький медичинський журнал.* 2013, №2(77). с. 32–35.
47. Павлушкина Л. В., Черневская Е. А., Дмитриева И. Б., Бедлбородова Н. Б. Биомаркеры в клинической практике. № 3, 2013, с. 10-14.
48. Постаногова Н. О., Рысинская Т. К., Самойлова А. А. Клинико-лабораторная характеристика токсокароза у детей. Актуальные вопросы педиатр. *Материалы краевой научно-практической конференции.* 2019. с. 142-146.
49. Ратникова Л. И., Козочкина К. К., Лаврентьева Н. Н. Клинические и лабораторные проявления токсокароза. *Российский медицинский журнал.* 2012. № 1. с. 29-30.
50. Тодорико Л. Д., Еремчук И. В., Батрановская С. А., Шаповалов В. П. Динамика показателей эндогенной интоксикации при мультирезистентном туберкулезе легких с деструктивными изменениями. *Актуальна інфектологія*, 2014, 4(5), с. 55-58.

Angela Guila, doctorandă
 IMSP Institutul de Ftiziopulmologie
 Chiril Draganiuc
 tel: 079558733 _
 e-mail: angelus.spital@gmail.com
 ORCID ID: 0000-0002-7789-7405

ANALIZA CORELAȚIEI DINTRE
 FACTORII CULTURII SIGURANȚEI
 PACIENTULUI ȘI SIGURANȚA PACIENTULUI
 ÎN DEPARTAMENTELE DE NEUROCHIRURGIE

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
 Nicolae Testemițanu,
 Centrul de Diagnostic German

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).07](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).07)

Rezumat

Reducerea erorilor și evenimentelor adverse asociate actului medical și garantarea îngrijirilor medicale de înaltă calitate și sigure pentru pacienți trebuie să fie considerată prioritatea numărul unu în orice instituție medicală. În acest articol sunt prezentate rezultatele corelațiilor dintre factorii culturii siguranței pacienților ce reflectă fenomenul de raportare voluntară a evenimentelor adverse și gradul de siguranță a pacienților în departamentele de neurochirurgie din Republica Moldova. Pentru acest studiu s-a utilizat chestionarul internațional AHRQ elaborat în SUA și implementat în 107 țări. În studiu au participat voluntar 345 de respondenți din 6 spitale. Rezultatele prezintă influența a 12 variabile ale culturii siguranței pacientului asupra gradului de siguranță a pacienților în domeniul neurochirurgiei. De asemenea, au fost identificați factorii determinanți ai culturii siguranței pacientului ce influențează pozitiv sau negativ percepția gradului de siguranță a pacientului de profil neurochirurgical în serviciul spitalicesc. Implementarea unui sistem de raportare a evenimentelor adverse asociate actului medical și dezvoltarea unei culturi de învățare din erori ar influența favorabil siguranța pacientului.

Cuvinte-cheie: neurochirurgie, cultura siguranței pacienților, erori, evenimente adverse

Summary

Correlation analysis between patient safety culture factors and patient safety in neurosurgery departments

Reducing errors and adverse events associated with health-care and guaranteeing high-quality care for patients must be considered the number one priority in any medical institution. The results of the correlations of patient safety culture factors that reflects the process of voluntary reflect events reporting with the degree of patient safety in neurosurgical departments in the Republic of Moldova are presented in the study. An international questionnaire developed in the USA and implemented in 107 countries was used. Questionnaires of 345 respondents collected in 6 hospitals were processed. The results of the influence of 12 variables of patient safety culture on the degree of patient safety are presented. The determining factors of the patient safety culture that positively or negatively influence the perception of the degree of patient safety in the hospital service were elucidated. The implementation of a system for reporting adverse events associated with medical care and the development of a culture of learning from errors would favourably influence patient safety.

Keywords: neurosurgery, patient safety culture, errors, adverse events

Резюме

Анализ корреляции между факторами культуры безопасности пациентов и безопасностью пациентов в нейрохирургических департаментах

Сокращение ошибок и нежелательных явлений, связанных с оказанием медицинской помощи и обеспечение качественной и безопасной медицинской помощи пациентам должно считаться приоритетом номер один в любом медицинском учреждении. Представлены результаты корреляций факторов культуры безопасности пациента, отражающими феномен добровольного сообщения о нежелательных явлениях со степенью безопасностью пациентов нейрохирургического профиля в Республике Молдова. Использован международный опросник, разработанный в США, и внедренный в 107 странах. Обработаны анкеты 345 респондентов, собранные в 6 госпиталях. Представлены результаты влияния 12 переменных культуры безопасности пациента на степень безопасности пациентов. Выявлены определяющие факторы культуры безопасности пациентов, положительно и отрицательно влияющие на восприятие степени безопасности пациента в нейрохирургических департаментах. Внедрение системы отчетности об ошибках и неблагоприятных событий, связанных с медицинским обслуживанием, и развитие культуры обучения на ошибках может влиять положительно на безопасность пациентов.

Ключевые слова: нейрохирургия, культура безопасности пациентов, ошибки, неблагоприятные события

Introducere

Reducerea erorilor și evenimentelor adverse asociate actului medical și garantarea îngrijirilor medicale de înaltă calitate și sigure pentru pacienți trebuie să reprezinte o prioritate în orice instituție medicală.

Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), siguranța pacientului reprezintă un cadru de activități organizate care creează culturi, procese și proceduri, comportamente, tehnologii și medii în îngrijirea sănătății, care au ca scop constant și durabil reducerea riscurilor, evitarea prejudiciilor care pot fi prevenite, diminuarea probabilității erorilor și minimizarea impactului acestora atunci când apar. Eveniment advers este un incident care duce la un prejudiciu prevenibil pentru un pacient [1].

Evenimentele adverse în chirurgie sunt o cauză relevantă a costurilor, dizabilității sau decesului, și incidența lor este un indicator cheie de calitate,

care joacă un rol important în viitorul asistenței medicale. În neurochirurgie, se cunoaște puțin despre frecvența evenimentelor adverse și contribuția factorului uman la acestea [2].

Unul din zece pacienți internați anual în Uniunea Europeană suferă de diferite probleme ca urmare a tratamentului. S-a estimat că 37000 de pacienți mor din cauza unor infecții asociate asistenței medicale, iar costul infecțiilor nosocomiale se ridică la 7 miliarde € pe an. Prin urmare, siguranța pacienților și calitatea îngrijirilor medicale sunt aspecte-cheie pentru Uniunea Europeană [3]. Îmbunătățirea siguranței pacienților a fost stabilită ca obiectiv în programul de sănătate al Uniunii Europene în cadrul asistenței medicale transfrontaliere [4]. Progresul în domeniul siguranței pacienților depinde de realizarea unor schimbări la nivel „nano” - ceea ce privește practica clinică curentă, cât și la nivel strategic care prevede un angajament ferm al instituției față de siguranța pacienților, precum și antrenarea pacienților prin informare și abilitatea de a influența politica și practica din instituția medicală. European Network a susținut acțiunile care vizau punerea în aplicare a celei mai bune practici clinice în domenii cheie. Proiectul Rețeaua Europeană pentru Siguranța Pacienților (EUNetPas) a creat o rețea formată din 27 de state membre, care include profesioniști din domeniul sănătății, instituții și cercetători, cu obiectivul de a colabora permanent în ceea ce privește siguranța pacienților. Rezultatele acestui proiect s-au finalizat cu evaluarea culturii siguranței pacienților și înființarea Platformei pentru Siguranța Pacienților în 13 state membre ale Uniunii Europene [3]. Republica Moldova a fost reprezentată în acest proiect de către expertul român Carmen Tereanu. Deși rezultatele acestui proiect au fost publicate în „Clujul Medical” [5], ele nu sunt cunoscute pe scară largă în Republica Moldova. Prin urmare, importanța și actualitatea acestui studiu este legată de lipsa cercetărilor privind cultura siguranței pacienților de profil neurochirurgical în serviciul spitalicesc și riscurile semnificative ale asistenței medicale la pacienții cu afecțiuni neurochirurgicale.

Scopul cercetării a constat în identificarea corelației dintre factorii culturii siguranței pacientului care reflectă fenomenul de raportare scrisă voluntară a evenimentelor adverse asociate actului medical și gradul de siguranță a pacientului prin prisma evaluării culturii siguranței pacientului de profil neurochirurgical în serviciul spitalicesc.

Materiale și metode

Proiectul cercetării a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu”

la data de 19.06.2018. Pentru studiul „Cultura siguranței pacienților în serviciul spitalicesc” a fost selectată specialitatea „Neurochirurgie”. A fost utilizat chestionarul conceput de Joann Sorra [6] și elaborat de Agenția pentru Cercetare și Calitate în domeniul Sănătății, Departamentul pentru Sănătate și Servicii Umane din Statele Unite și implementat în 107 țări ale lumii până în septembrie 2022 [7]. Chestionarul original în limba engleză a fost tradus și adaptat în limba română de către Marian Markidanu, în cadrul Proiectului European de Siguranță a Pacienților [8].

În perioada ianuarie - septembrie 2019, au fost chestionați 345 de respondenți din 6 spitale din municipiul Chișinău, inclusiv medici, rezidenți și asistenți medicali. Prelucrarea statistică a fost realizată pe baza răspunsurilor primite de la cei 345 de participanți. S-au analizat 4 dimensiuni ale chestionarului, care conțin 12 întrebări ce se referă la fenomenul de raportare a evenimentelor adverse asociate actului medical. Rezultatele răspunsurilor au fost evaluate prin punctare, acordându-se 1 punct pentru nivelul de răspuns „foarte scăzut”, 2 puncte pentru nivelul „scăzut”, 3 puncte pentru nivelul „neutru”, 4 pentru nivelul „ridicat” și 5 puncte pentru nivelul „foarte bun”. Cu cât nivelul de răspuns al respondentului a fost mai mare, cu atât gradul de siguranță a pacientului a fost mai mare.

Pentru a evalua certitudinea și consistența rezultatelor obținute de la respondenți, a fost utilizat Coeficientul Alfa Cronbach [9].

În vederea prelucrării răspunsurilor obținute, a fost construită Matricea rezultatelor de sondaj. În cadrul studiului, a fost utilizat coeficientul de corelație elaborat de Francis Galton [10], care măsoară relația dintre două tipuri de variabile: variabile independente-factori și variabila dependentă. În studiul nostru, răspunsurile a 345 de respondenți la 12 întrebări din chestionar au fost variabile independente-factori. Variabila dependentă a fost reprezentată de întrebarea: „Evaluăți gradul de siguranță a pacienților în departamentul dumneavoastră de la 1 până la 10”. Întrebarea principală a avut ca scop identificarea factorilor independenți dintre cele 12, care afectează variabila dependentă (gradul de siguranță a pacientului).

Pentru interpretarea coeficienților de corelație, s-au utilizat cuvintele-cheie prezentate în tabelul 1. Deoarece răspunsurile experților se referă la scara ordinală, a fost utilizat Coeficientul de Rang Kendall [11]. Prelucrarea matricei de răspunsuri, Coeficientul Alfa Cronbach și Coeficientul de Rang Kendall, a fost efectuată utilizând software-ul IBM SPSS Statistics 26.

Tabelul 1

Cuvinte-cheie pentru interpretarea coeficienților de corelație Kendall

Codul	Dimensiune, întrebare	Cuvântul-cheie
<i>VI. Feedback și comunicare despre erori</i>		
C1.	Când raportăm un incident, ne informăm despre ce tip de acțiuni au fost duse la capăt.	„INCIDENT”
C3.	Suntem informați despre erorile comise în această unitate.	„ERORI”
C5.	În compartimentul meu discutăm despre: în ce mod se poate evita ca o eroare să se repete.	„DISCUȚII”
<i>VII. Comunicări deschise</i>		
C2.	Când personalul observă ceva ce poate afecta negativ îngrijirile primite de pacient, discută despre aceasta cu totală libertate.	„LIBERTATE”
C4.	Personalul poate chestiona cu totală libertate deciziile sau acțiunile superiorilor.	„CHESTIONARE”
C6R.	Personalul se teme să pună întrebări despre ceea ce pare că s-a realizat în mod incorect.	„TEAMĂ”
<i>VIII. Frecvența evenimentelor raportate</i>		
D1.	Se notifică erorile care sunt descoperite și corectate înainte de a afecta pacientul.	„ÎNAINTE”
D2.	Se notifică erorile care, în mod previzibil, nu vor dăuna pacientului.	„PREVIZIUNE”
D3.	Se notifică erorile care nu au avut consecințe adverse, deși, previzibil, puteau să dăuneze pacientului.	„DĂUNĂTOR”
<i>XII. Răspuns nepunitiv la comiterea erorilor</i>		
A8.R.	Dacă colegii sau superiorii își dau seamă că ai comis o eroare o vor folosi împotriva ta.	„ÎMPOTRIVĂ”
A12.R.	Când se detectează un eșec, înainte de a se căuta cauza, se caută un vinovat.	„VINOVAȚ”
A16.R.	Când se comite o eroare, personalul se teme că acest lucru va rămâne consemnat în dosarul personal.	„DOSAR”

Rezultate

În cadrul studiului, au participat voluntar 345 de angajați din instituțiile de asistență medicală spitalicească din municipiul Chișinău, dintre care: medici - 36% (Îl 95% [30,7-40,9]), rezidenți - 14.2% (Îl 95% [10,7-17,7]), asistenți medicali - 49.8% (Îl 95% [44,6-55,4]). Cota parte a respondenților de sex feminin a constituit 60.0 % (Îl 95% [54,8-64,9]), iar a celor

de sex masculin 40,0% (Îl 95% [35,1-45,2]). Privind vechimea de muncă în spital, 31,6% (Îl 95% [27,0-36,52]) dintre respondenți aveau o vechime de muncă de 1-5 ani, în timp ce 35,4% (Îl 95% [30,1-40,6]) aveau mai mult de 20 de ani de experiență în domeniul medical.

Rezultatele calculării coeficienților Alpha Cronbach sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Nivelul de consistență internă a răspunsurilor

Codul întrebării	Întrebarea	Coeficientul "a" Cronbach
A 16.R.	Când se comite o eroare, personalul se teme ca acest lucru va rămâne consemnat în dosarul personal.	0,8650
A 8.R	Dacă colegii sau superiorii își dau seama ca ai comis o eroare o vor folosi împotriva ta	0,8530
A 12.R	Când se detectează un eșec, înainte de a se căuta cauza , se caută un vinovat	0,8518
D 2	Se notifică erorile, care în mod previzibil, nu vor dăuna pacientului	0,8500
D 3	Se notifică erorile care nu au avut consecințe adverse deși, previzibil, puteau să dăuneze pacientului	0,8451
C 1	Când raportăm un incident, ne informăm despre ce tip de acțiuni au fost duse la capăt	0,8451
C 4	Personalul poate chestiona cu totală libertate deciziile sau acțiunile superiorilor	0,8447
C 6.R	Personalul se teme să pună întrebări despre ceea ce pare că s-a realizat în mod incorect	0,8423
C 2	Când personalul observă ceva ce poate afecta negativ îngrijirile primite de pacient, discută despre aceasta cu totală libertate	0,8400
C 5	În compartimentul meu discutăm despre: în ce mod se poate evita ca o eroare să se repete	0,8396
C 3	Suntem informați despre erorile comise în această unitate	0,8373
D 1	Se notifică erorile care sunt descoperite și corectate înainte de a afecta pacientul	0,8367

Rezultatele cercetării au arătat un bun nivel de consistență internă a răspunsurilor, Coeficientul Alpha Cronbach fiind „ α ” = 0,8564. Nivelul minim al Intervalului de Încredere a fost „ α_{\min} ” = 0,8373, iar nivelul maxim al Intervalului de Încredere la $P < 95\%$ a fost „ α_{\max} ” = 0,8946.

Trebuie subliniat faptul că cel mai bun acord între respondenți s-a manifestat în faptul că erorile comise de angajați pot fi înregistrate în dosarul personal. („ α ” = 0,8650). În continuare, urmează utilizarea greșelilor împotriva celui care le-a comis („ α ” = 0,8530). Respondenții sunt de acord că întotdeauna se caută autorul-vinovatul de eroare și nu cauza apariției acesteia („ α ” = 0,8518). În mare parte, sunt raportate erori care nu sunt dăunătoare pacientului („ α ” = 0,85). Într-o măsură mai mică, respondenții sunt de acord că sunt desfășurate discuții îndreptate pentru reducerea erorilor („ α ” = 0,8396). Personalul este mai puțin informat despre erorile comise în această unitate („ α ” = 0,8373). În final, se notifică erorile care sunt descoperite și corectate înainte de a dăuna pacientului („ α ” = 0,8367). Prin urmare, a fost demonstrat un nivel bun de omogenitate și consistență a răspunsurilor prezentate de respondenți.

Rezultatele cercetării arată că respondenții au apreciat gradul de siguranță a pacientului ca fiind 7,8 puncte din 10 (Îl 95% [7.6-8.0]), ceea ce corespunde unui nivel foarte bun de siguranță a pacientului. Totodată, 90,7% (Îl 95% [87,5-93,6]) dintre respondenți nu au raportat voluntar în scris niciun eveniment advers asociat actului medical în ultimul an de activitate, fapt ce reflectă fenomenul de subraportare a acestora.

Rezultatele analizei de corelație dintre întrebările dimensiunii VI-Feedback și comunicare despre erori și gradul de siguranță a pacientului sunt prezentate în tabelul 3.

„Incident”. Rezultatele studiului au relevat cu cât mai multe acțiuni corective sunt duse la final după raportarea unui incident, cu atât este mai mare gradul de siguranță a pacienților ($\tau = + 0,262$; $p < 0,01$).

„Erori”. Studiul a demonstrat că, cu cât personalul medical este mai des informat cu privire la erorile comise, cu atât este mai mare gradul de siguranță a pacienților ($\tau = + 0,335$; $p < 0,01$).

„Discuții”. Una dintre cele mai democratice abordări ale unei probleme este discutarea acesteia. Rezultatele studiului au arătat că, cu cât sunt mai frecvente discuțiile despre evitarea repetării erorilor în cadrul departamentului, cu atât este mai mare gradul de siguranță a pacienților ($\tau = + 0,343$; $p < 0,01$).

Rezultatele analizei de corelație între întrebările dimensiunii VII „Comunicări deschise” și gradul de siguranță a pacientului sunt prezentate în tabelul 4.

„Libertate”. În cadrul cercetării, s-a constatat că libertatea de a discuta deschis și fără impedimente privind practicile ce ar putea afecta negativ pacientul are o corelație semnificativă cu gradul de siguranță a pacienților. Coeficientul de corelație a fost egal cu $\tau = +0,302$. Cu alte cuvinte, cu cât personalul medical discută mai liber și mai deschis orice problemă legată de siguranța pacientului, cu atât este mai mare gradul de siguranță a pacienților. Coeficientul de corelație a fost semnificativ la nivel de probabilitate de 99% ($p < 0,01$).

„Chestionar”. Rezultatele studiului au arătat că, cu cât personalul medical are mai multe oportunități de a discuta în mod deschis deciziile și acțiunile managerilor privind siguranța pacienților, cu atât este mai mare gradul de siguranță a pacienților ($\tau = + 0,254$; $p < 0,01$).

„Teamă”. Frica este considerată drept un adversar al libertății de exprimare. După cum a arătat studiul, cu cât personalul medical manifestă mai multă teamă în a adresa întrebări despre posibile erori sau lucruri realizate incorect, cu atât este mai mic gradul de siguranță a pacienților ($\tau = - 0,257$; $p < 0,01$).

Tabelul 3

Feedback și comunicare despre erori. Coeficientul de corelație a rangului Kendall cu gradul de siguranță a pacienților

Codul	Cuvântul-cheie	Coeficientul de corelație cu gradul de siguranță a pacienților	Probabilitatea pronosticului exact, P			PPP > 0,05
			$R_{xy_tabelar\ 0,05}$ = 0,195 < 0,05	$R_{xy_tabelar\ 0,01}$ = 0,254 < 0,01	$R_{xy_tabelar\ 0,001}$ = 0,321 < 0,001	
C1.	„INCIDENT”	$\tau = +$ 0,262		*		
C3.	„ERORI”	$\tau = +$ 0,335			*	
C5.	„DISCUȚII”	$\tau = +$ 0,343			*	

Tabelul 4

Comunicări deschise. Coeficientul de corelație a rangului Kendall cu gradul de siguranță a pacienților

Codul	Cuvântul-cheie	Coeficientul de corelație cu gradul de siguranță a pacienților	Probabilitatea pronosticului exact, P			P PP > 0,05
			$R_{xy_tabelar\ 0,05}$ = 0,195 < 0,05	$R_{xy_tabelar\ 0,01}$ = 0,254 < 0,01	$R_{xy_tabelar\ 0,001}$ = 0,321 < 0,001	
C2.	„LIBERTATE”	$\tau = „+”0,302$		*		
C4.	„CHESTIONAR”	$\tau = „+”0,254$		*		
C6.R.	„TEAMĂ”	$\tau = „-”0,257$		*		

Tabelul 5

Frecvența evenimentelor raportate. Coeficientul de corelație a rangului Kendall cu gradul de siguranță a pacienților

Codul	Cuvântul-cheie	Coeficientul de corelație cu gradul de siguranță a pacienților	Probabilitatea pronosticului exact, P			P > 0,05
			$R_{xy_tabelar\ 0,05}$ = 0,195 < 0,05	$R_{xy_tabelar\ 0,01}$ = 0,254 < 0,01	$R_{xy_tabelar\ 0,001}$ = 0,321 < 0,001	
D1	„ÎNAINTE”	$\tau = „+”0,306$		*		
D2.	„PREVIZIUNE”	$\tau = „+”0,156$				*
D3.	„DĂUNĂTOR”	$\tau = „+”0,227$		*		

În tabelul 5 sunt prezentate rezultatele analizei de corelație dintre întrebările dimensiunii ce reflectă frecvența evenimentelor raportate și gradul de siguranță a pacientului.

„Înainte”. Rezultatele studiului au arătat că, cu cât este mai frecventă notificarea erorilor înainte ca acestea să producă efecte negative asupra pacientului, cu atât este mai mare gradul de siguranță a pacienților. Coeficientul de corelație a fost egal cu $\tau = + 0,306$; $p < 0,01$.

„Previziune”. Nu există o corelație semnificativă între creșterea frecvenței notificării erorilor, care în mod previzibil nu vor dăuna pacientului și gradul de siguranță a pacienților ($\tau = + 0,156$; $p > 0,05$).

„Împotriva”. Rezultatele studiului au arătat că cu cât erorile sunt folosite mai des de management sau colegi împotriva personalului medical, cu atât este mai mic gradul de siguranță a pacientului ($\tau = - 0,197$). Coeficientul de corelație a fost semnificativ cu $p < 0,05$.

Tabelul 6

Răspuns nepunitiv la comiterea erorilor. Coeficientul de corelație a rangului Kendall cu gradul de siguranță a pacienților

Codul	Cuvântul-cheie	Coeficientul de corelație cu gradul de siguranță a pacienților	Probabilitatea pronosticului exact, P			P > 0,05
			$R_{xy_tabelar\ 0,05}$ = 0,195 < 0,05	$R_{xy_tabelar\ 0,01}$ = 0,254 < 0,01	$R_{xy_tabelar\ 0,001}$ = 0,321 < 0,001	
A8.R.	„ÎMPOTRIVĂ”	$\tau = „-”0,197$	*			
A12.R.	„VINOVAȚ”	$\tau = „-”0,278$		*		
A16.R.	„DOSAR”	$\tau = „-”0,163$				*

„Dăunător”. După cum au arătat rezultatele studiului, cu cât mai frecvent se notifică erorile care, deși nu au avut consecințe adverse, puteau să dăuneze pacientului, cu atât este mai mare gradul de siguranță a pacienților. Coeficientul de corelație a fost egal cu $\tau = + 0,227$; $p < 0,05$.

„Vinovat”. Potrivit rezultatelor studiului, în cazul când se raportează un eveniment advers, cu cât se caută mai des persoana vinovată și nu adevărata cauză a erorii, cu atât gradul de siguranță a pacienților este mai mic ($\tau = - 0,278$). Coeficientul de corelație a fost semnificativ cu $p < 0,01$.

„Dosar”. Rezultatele studiului nu au indicat o corelație semnificativă între teama că greșeală comisă va rămâne în dosarul personal și gradul de siguranță a pacienților ($\tau = -0,163$). Coeficientul de corelație a fost nesemnificativ cu $p > 0,05$.

Principala întrebare a cercetării a fost de a afla care variabile independente (factori) influențează variabila dependentă, adică gradul de siguranță a pacientului. Pentru a răspunde la această întrebare, a fost efectuată ierarhizarea tuturor coeficienților de corelație în funcție de valoarea absolută (tabelul 7).

Notificarea erorilor înainte de a dăuna pacientului s-a clasat pe locul trei în ceea ce privește impactul asupra gradului de siguranță a pacienților. Sesizarea acestui tip de erori are un caracter preventiv, iar rezultatele studiului au demonstrat că cu cât mai frecvent se fac astfel de notificări, cu atât crește gradul de siguranță a pacienților.

Al patrulea factor care contribuie la creșterea siguranței pacienților este libertatea discuțiilor despre factorii ce ar putea afecta negativ pacientul.

Tabelul 7

Ierarhia coeficienților de corelație a rangului Kendall cu gradul de siguranță a pacienților

Nr. d/o	Cuvântul-cheie	Coeficientul de corelație cu gradul de siguranță a pacienților
1.	„DISCUȚII”	0,343 $p < 0,001$
2.	„ERORI”	0,335 $p < 0,001$
3.	„ÎNAINTE”	0,306 $p < 0,01$
4.	„LIBERTATE”	0,302 $p < 0,01$
5.	„VINOVAȚ”	0,278 $p < 0,01$
6.	„INCIDENT”	0,262 $p < 0,01$
7.	„TEAMĂ”	0,257 $p < 0,01$
8.	„CHESTIUNE”	0,254 $p < 0,01$
9.	„DĂUNĂTOR”	0,227 $p < 0,05$
10.	„ÎMPOTRIVĂ”	0,197 $p < 0,05$
11.	„DOSAR”	0,163 $p > 0,05$
12.	„PREVIZIUNE”	0,156 $p > 0,05$

Discuții

Analiza de corelație a arătat că abordarea prin comunicare constructivă a erorilor și evenimentelor adverse produse în colectiv, precum și a metodelor de evitare a acestora influențează cel mai puternic gradul de siguranță a pacientului. Astfel, comunicarea și instruirea cu privire la modul de evitare a erorilor în departamentele de neurochirurgie reprezintă elementul de baza care afectează siguranța pacienților.

Pe locul doi se situează factorul de informare a personalului despre erorile care au avut loc în departamentul de neurochirurgie. Este esențial ca atunci când se produce o eroare sau un eveniment advers, să se conștientizeze și să se implementeze măsuri corective pentru a asigura că aceste erori nu se mai repetă. Această „ajustare prin învățare din erori” se dovedește a fi eficientă în 70% din cazuri. Dacă eroarea sau evenimentul advers se repetă, este necesar să identificăm motivele repetării și să discutăm cu persoanele implicate despre potențialele consecințe ale acestor acțiuni greșite.

Trebuie remarcat faptul că ceilalți factori ai culturii siguranței pacientului care au fost studiate influențează semnificativ gradul de siguranță pacientului, însă puterea influenței lor s-a dovedit a fi mai mică decât a factorilor descriși mai sus.

Courtney SC sugerează în studiul său că prioritizarea eforturilor pentru îmbunătățirea mecanismelor de feedback privind erorile raportate, comunicarea despre schimbările la nivel de sistem și procesele efectuate ca răspuns la raportarea erorilor, precum și susținerea pentru siguranța din partea liderilor de top ai spitalului, pot contribui la creșterea frecvenței raportării voluntare a evenimentelor adverse privind siguranța pacientului și la îmbunătățirea culturii siguranței pacientului în ansamblu [12].

Burlison JD et al. (2020) menționează în studiul său că pentru a crește probabilitatea ca un eveniment advers privind siguranța pacientului să fie raportat voluntar, este necesar să se acorde prioritate îmbunătățirii mecanismelor de feedback despre eveniment și comunicării măsurilor de îmbunătățire legate de acest eveniment. Concen-

trarea eforturilor asupra acestor aspecte poate fi mai eficientă decât alte forme de schimbare a culturii siguranței pacientului [13].

Concluzii

Studiul privind cultura siguranței pacientului în departamentele de neurochirurgie din Republica Moldova a permis identificarea factorilor culturii siguranței pacientului ce reflectă fenomenul de raportare voluntară a evenimentelor adverse asociate actului medical, care influențează siguranța pacienților de profil neurochirurgical, precum și stabilirea unei ierarhii a acestor factori în funcție de puterea lor de influență asupra siguranței pacientului și pronosticului exact la colectivitatea generală cu o probabilitate de precizie de 95%, 99% și 99,9%.

Corelațiile semnificative observate între dimensiunile culturii siguranței pacientului, care reflectă fenomenul de raportare a evenimentelor adverse asociate actului medical și gradul de siguranță a pacienților de profil neurochirurgical în serviciul spitalicesc, permit utilizarea acestui instrument pentru identificarea factorilor ce necesită îmbunătățiri, în vederea creșterii gradului de siguranță a pacientului.

S-a remarcat faptul că în departamentele de neurochirurgie, gradul siguranței pacientului este influențat pozitiv de discuțiile constructive despre modul de evitare a erorilor, de informarea angajaților despre erorile produse în departament, de notificarea erorilor care sunt descoperite și corectate înainte de a afecta pacientul și de discuțiile libere și deschise despre aspectele îngrijirilor medicale ce ar putea afecta pacientul. Astfel, se subliniază importanța optimizării fenomenului de raportare a evenimentelor adverse asociate actului medical, încurajarea raportării erorilor, implementarea unui sistem de raportare a evenimentelor adverse asociate actului medical și dezvoltarea culturii de învățare din erori.

Proiecte sprijinite de UE pentru promovarea siguranței și eficacității serviciilor medicale.

Bibliografie

- World Health Organization. Patient Safety Incident Reporting and Learning Systems [Internet]. Technical report and guidance. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/97892400>.
- Meyer Hs, Wagner A., Obermueller T. et al. Assessment of the incidence and nature of adverse events and their association with human error in neurosurgery. A prospective observation. *Brain and Spine*. 2022;2:100853.
- Proiecte sprijinite de UE pentru promovarea siguranței și a eficacității serviciilor medicale: http://publications.europa.eu/resource/cellar/7793a6d7-9b41-4a6d-a6b7-0ff8c685c327.0016.03/DOC_1.
- Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare (OJ L 88, 4.4.2011, pp. 45-65) <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=LEGISSUM:sp0002>.
- Tereanu C., Sampietro G., Sarnataro F. et al. Survey on Patient Safety Culture in the Republic of Moldova: a baseline study in three healthcare settings. *Med Pharm Reports [Internet]*. 2018 Jan 30;91(1): 65-74.
- Sorra J., Gray L., Streagle S. et Al. Hospital Survey on Patient Safety Culture: User's Guide. Agency for Healthcare Research and Quality. The United State Department of Health and Human Services. January 2016. 33 pages.
- SOPS User Network A. International Use: Countries Where SOPS® Has Been Administered.
- Chestionar privind Siguranța Pacienților. Traducerea și adaptarea Marian Markidanu. 12 pagini. http://publications.europa.eu/resource/cellar/7793a6d7-9b41-4a6d-a6b7-0ff8c685c327.0016.03/DOC_1
- Cronbach L. Coeficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrica*. Springer Science Business Media LLC. 16 (3): 297 – 334 (September 1951).
- Galton F. Co-rellations and their Measurements, chiefly from Anthropometric Data. *Proceedings of the Royal Society*. 45 (December 13, 1888): 135-145.
- N. L. J. (1949). Rank Correlation Methods. By Maurice G. Kendall M.A. [Pp. vii 160. London: Charles Griffin and Co. Ltd., 42 Drury Lane, 1948. 18s.]. *Journal of the Institute of Actuaries*, 75(1), 140-141. doi:10.1017/S0020268100013019
- Courtney SC, Cheng C., Hoffman JM. Relationships with Perceptions of Voluntary Event Reporting. 2021;16(3):187-93.
- Burlison Jd, Quillivan RR, Kath LM et al. A Multi-level Analysis of U.S. Hospital Patient Safety Culture Relationships with Perceptions of Voluntary Event Reporting HHS Public Access. *J Patient Saf*. 2020;16(3):187-93.

Silvia Danu, doctorandă
IP USMF *Nicolae Testemițanu*,
tel.: 060170042,
e-mail: silviadanu@yahoo.com

REZULTATELE IMPLEMENTĂRII
VACCINULUI ROTAVIRAL
ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Ion BÎRCĂ

Agencia Națională pentru Sănătate Publică

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).08](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).08)

Rezumat

Republica Moldova a fost una din primele țări cu venituri diferite din Regiunea Europeană a Organizației Mondiale a Sănătății, care a introdus vaccinul împotriva rotavirusului (iulie 2012). Scopul propus a fost de a evalua impactul programului de vaccinare împotriva rotavirusului și de a estima eficacitatea vaccinului rotaviral. Supravegherea gastroenteritei cauzate de rotavirus a fost efectuată în două spitale din municipiul Chișinău începând cu septembrie 2009. Internările lunare cu rotavirus, în funcție de vârstă, au fost examinate înainte și după introducerea vaccinării împotriva rotavirusului, utilizând analize de biologie moleculară în serie de timp întrerupte. De asemenea, s-a efectuat un studiu caz-control pentru a evalua eficacitatea vaccinului, comparând pacienții cu cazuri de infecție cu rotavirus cu martorii care au test negativ. Acoperirea cu cel puțin o doză de vaccin a crescut de la 35% în primul an la 55% în al doilea an pentru copiii cu vârsta sub 1 an. Procentul de internări din cauza infecției cu rotavirus a scăzut semnificativ, de la 45% în perioada înainte de vaccinare la 25% după introducerea vaccinului. Reducerea ratei de infecții cu rotavirus a fost de 36% (interval de încredere [IC] 95%) în primul an și de 14% (reducere a ratei, 67%) în al doilea an după introducerea vaccinului, în rândul copiilor cu vârsta sub 5 ani. Cele mai pronunțate reduceri au fost observate la copiii cu vârsta până la 1 an. Aceste reduceri semnificative ale gastroenteritei în rândul cohortelor vaccinate cu vârstă pentru vaccinare sugerează beneficii indirecte. Eficacitatea vaccinului în două doze a fost de 79% împotriva spitalizării cu rotavirusuri și 84% împotriva cazurilor cu manifestări moderate până la severe. Rezultate obținute indică în mod constant un impact profund asupra imunității directe și de grup al programului de vaccinare împotriva rotavirusului la copiii cu vârsta până la 5 ani. Există în continuare potențial pentru reducerea suplimentară a bolii.

Cuvinte-cheie: rotavirus, supraveghere, eficacitatea vaccinului

Summary

The results of rotavirus vaccine implementation in the Republic of Moldova

The Republic of Moldova was one of the first countries with different incomes in the European region of the World Health Organization to introduce the rotavirus vaccine (July 2012). Intended purpose to evaluate the impact of the rotavirus vaccination program and to estimate the effectiveness of the rotavirus vaccine. Surveillance of rotavirus gastroenteritis was carried out in 2 hospitals of the capital Chisinau since September 2009. Monthly age-related rotavirus admissions were examined before and after the introduction of rotavirus vaccination using interrupted time-series molecular biology analyses. We conducted a case-control study of vaccine efficacy by comparing patients with rotavirus case with test-negative participants. Coverage with at least 1 dose of

vaccine increased from 35% in the first year to 55% in the second year for children under 1 year of age. The percentage of positive admissions for rotavirus decreased from 45% in the post-vaccination period to 25%. Rate reduction of 36% (confidence interval [CI] 95%) in the first year and 14% (rate reduction, 67%) in the second year after vaccine introduction, among children under 5 years of age. The most pronounced reductions were among children up to 1 year old. These significant reductions in gastroenteritis among vaccinated cohorts with age for vaccination suggest indirect benefits. The effectiveness of the two-dose vaccine was 79% against hospitalization with rotaviruses and 84% against cases with moderate to severe manifestations. The results obtained consistently indicate the profound impact on the direct and group immunity of the rotavirus vaccination program in children up to 5 years of age. There remains the potential for further disease reduction.

Keywords: rotavirus, surveillance, vaccine effectiveness

Резюме

Результаты внедрения ротавирусной вакцины в Республике Молдова

Республика Молдова стала одной из первых стран с разным уровнем дохода в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения, которая внедрила ротавирусную вакцину (июль 2012 года). Предполагаемая цель заключалась в оценке воздействия программы ротавирусной вакцинации и определении эффективности ротавирусной вакцины. Наблюдение за ротавирусным гастроэнтеритом проводилось в двух больницах города Кишинева с сентября 2009 года. Ежемесячные случаи госпитализации с ротавирусной инфекцией у детей различных возрастов, изучались до и после введения ротавирусной вакцинации с использованием анализа молекулярной биологии с прерывистыми временными рядами. Также было проведено исследование эффективности вакцины с помощью метода "случай-контроль", путем сравнения пациентов с ротавирусным заболеванием с участниками, у которых результаты теста были отрицательными. Охват детей в возрасте до 1 года, получивших по крайней мере одну дозу вакцины, увеличился с 35% за первый год до 55% во второй год. Процент положительных случаев госпитализации на ротавирус снизился с 45% до 25% в поствакцинальный период. Отмечено снижение показателя на 36% (доверительный интервал [ДИ] 95%) в первый год и на 14% (снижение показателя на 67%) во второй год после введения вакцины среди детей в возрасте до 5 лет. Наиболее выраженные снижения показателей были среди детей в возрасте до 1 года. Это значительное снижение заболеваемости гастроэнтеритом среди вакцинированных групп с возрастом для вакцинации свидетельствует о косвенных пре-

имущества вакцинации. Эффективность двухдозной вакцины составила 79% против госпитализации с ротавирусами и 84% против случаев со среднетяжелыми и тяжелыми проявлениями. Полученные результаты последовательно указывают на глубокое влияние на прямой и групповой иммунитет благодаря программе ротавирусной вакцинации детей в возрасте до 5 лет. Сохраняется потенциал для дальнейшего снижения заболеваемости.

Ключевые слова: ротавирус, эпиднадзор, эффективность вакцины

Chiar dacă au fost obținute succese considerabile, boala diareică rămâne a patra cea mai frecventă cauză de mortalitate și a doua cea mai frecventă cauză de morbiditate la nivel global în rândul copiilor sub 5 ani. Rotaviruşii sunt asociați cu aproximativ o treime din toate cazurile de boli diareice severe la copiii cu vârsta de până la 5 ani, iar estimările recente arată că mortalitatea anuală asociată infecției rotavirale variază între 453 000 (în 2008) și 197 000 (în 2010) și 173 000 (în 2011) [1–3, 21]. Începând cu 2009, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a recomandat introducerea vaccinurilor împotriva rotavirusului în programele naționale de imunizare (NIP) din fiecare țară și a evidențiat importanța considerării acestei măsuri ca o prioritate de sănătate publică [20, 22]. Pe plan global, sunt licențiată și utilizate două vaccinuri împotriva rotavirusului: Rotarix monovalent (RV1; Glaxo SmithKline) și RotaTaq pentavalent (RV5; Merck and Co). Pentru ambele vaccinuri, studiile clinice și evaluările post-introducere au indicat un gradient de performanță cu eficacitatea vaccinului (EV) variind de la aproximativ 70% până la 100% în țările cu venituri mari și medii superioare până la aproximativ 50% până la 70% în țările cu venituri mici, în special în Africa și Asia [4, 23]. Anual, în Republica Moldova se înregistrează între 16 și 20 000 de cazuri de boli diareice acute, dintre care mai mult de 10 000 sunt de etiologie nedeterminată. În efortul de a elucida povara gastroenteritei cauzate de rotavirus în rândul copiilor, începând cu anul 2008 a fost inițiată supravegherea de tip santinelă în baza protocoalelor generice ale OMS și ținând cont de estimările incidenței pentru țările în curs de dezvoltare. Urmare a implementării sistemului de supraveghere santinelă s-a observat o creștere constantă a ratei de incidență prin infecția cu rotavirus, atingând nivelul de 19,11 cazuri la 100 000 de locuitori în anul 2012, comparativ cu 14,1 în 2011, 13,1 în 2010 și 10,7 în 2009. Cu sprijinul financiar din partea Gavi, Alianța Vaccinului, vaccinarea împotriva rotavirusului (RV1) a fost adăugată la Planul Național de Imunizări al Republicii Moldova în luna iulie 2012. Republica Moldova a fost prima țară cu venituri mici sau medii

din Regiunea Europeană a Organizației Mondiale a Sănătății care a introdus vaccinul împotriva rotavirusului. Acest vaccin este oferit gratuit tuturor copiilor prin intermediul Planului Național de Imunizări, fiind administrat în centrele de asistență medicală primară și centrele/cabinetele medicilor de familie. Orientările naționale prevăd ca prima doză de vaccin rotaviral să fie administrată între 2 și 3,5 luni, iar a doua doză între 4 și 7 luni. Având în vedere că Republica Moldova a fost prima țară din subregiunea europeană care a introdus vaccinarea împotriva rotavirusului, s-a propus efectuarea unei evaluări a impactului introducerii vaccinului rotaviral asupra spitalizărilor asociate cu rotavirus și determinarea eficacității vaccinului rotaviral în țară [19].

Scopul cercetării a constat în prezentarea evidențelor clinico-epidemiologice ale morbidității prin gastroenterită acută de etiologie rotavirală pentru a elucida impactul vaccinului Rotarix®.

Materiale și metode

Supravegherea santinelă. Republica Moldova este o țară cu venituri mici și medii din regiunea europeană a OMS și este un nou stat independent. Populația totală a Moldovei este de aproximativ 4 milioane de locuitori, cu o cohortă anuală de aproximativ 43 000 de nașteri. Supravegherea santinelă pentru gastroenterita cu rotavirus a fost efectuată în două spitale din municipiul Chișinău. Spitalul Municipal de Boli Infecțioase pentru Copii, cu 100 de paturi, a efectuat o supraveghere constantă începând din septembrie 2009. În principal, copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani sunt internați în acest spital. În ianuarie 2021, pentru a cuprinde și sugarii cu vârsta de până la 1 an, Spitalul Clinic Municipal de Copii nr. 1, cu 100 de paturi, a fost adăugat la sistemul de supraveghere. Monitorizarea a cuprins copiii cu diaree acută, definită ca prezența a 3 scaune moi într-o perioadă de 24 de ore și cu debut de până la 7 zile înainte de vizita la spital, conform protocolului recomandat de OMS [5]. Supravegherea santinelă s-a desfășurat 24 de ore pe zi în secțiile de urgență și în unitățile de spitalizare, unde s-au înscris toți copiii cu vârsta sub 5 ani, care au fost internați pentru acuze la diaree, începând din datele menționate mai sus, pentru cele două spitale. Serviciul de urgență și registrul de internare au fost folosite pentru a identifica ulterior orice copil cu acuze esențiale de vărsături sau diaree. Probele de scaun în vrac au fost colectate în termen de 48 de ore de la internare și au fost păstrate la o temperatură de 2°C–8°C înainte de a fi transferate săptămânal la laboratorul național. Testarea pentru detectarea rotavirusului a fost efectuată utilizând un imunotest enzimatic disponibil comercial (ProSpecT; Oxoid, Cambridge, Marea Britanie).

După obținerea consimțământului informat în scris, s-au colectat informații demografice de bază. În cazul pacienților, s-au adunat, de asemenea, informații despre caracteristicile clinice, tratament și evoluția bolii prin interviuri cu îngrijitorii acestora.

Istoricul de vaccinare a fost obținut din evidențele ținute la centrele de sănătate sau cabinetele medicului de familie, unde copilului i s-a administrat vaccinul. Dosarele de vaccinare la clinică au fost identificate pe baza numelui participantului, sexului și datei nașterii.

Evaluarea eficacității vaccinului. S-a efectuat un studiu caz-control de eficacitate a vaccinului prin compararea stării de vaccinare a pacienților internați cu rotavirus cu cea a martorilor. Pacienții cazului au fost identificați de către medicii din cadrul rețelei de supraveghere santinelă. Toți copiii eligibili pentru vaccin (născuți de la și după 1 mai 2012), care au fost internați după 1 octombrie 2012 pentru gastroenterită acută, au fost înscriși și li s-a testat scaunul pentru rotavirus. Având în vedere restricțiile de vârstă ale vaccinării împotriva rotavirusului în Republica Moldova, au fost incluse doar cazurile cu vârsta de la 6 luni în sus și s-au exclus copiii cărora li sa administrat o doză de vaccin împotriva rotavirusului în decurs de 14 zile de la internarea în spital. Martorii au fost copiii cu diaree acută care au îndeplinit aceleași criterii de includere ca și pacienții din grupul de lucru, dar ale căror specimene de scaun au fost testate negativ pentru rotavirus. Analiza tendințelor internărilor lunare cu rotavirus în funcție de vârstă a fost efectuată înainte (septembrie 2009 – iulie 2012) și după (anul 1: august 2012 – iulie 2013; anul 2: august 2014 – iulie 2013) introducerea vaccinării cu rotavirus, folosind o serie de analize întrerupte. Un model linear generalizat a fost aplicat pentru datele din seria temporară, presupunând, că lunar numărul de admiteri a fost distribuit Poisson. Am ajustat pentru sezonalitate prin includerea lunii calendaristice și a „spitalului” și am calculat totalul internărilor pentru diaree, luând în considerare cazurile ca expunere. Raportul ratei (RR) de admiteri cu rotavirus în perioada postvaccinală a fost calculat folosind ca indicator o variabilă pentru anul de după introducerea vaccinului împotriva rotavirusului, având ca referință perioada prevaccinare. Modificările ratelor au fost investigate pe grupe de vârstă (mai mic sau egal cu 11 luni, 12–23 luni, 24–59 luni), deoarece acoperirea vaccinală în primii ani ai Programului de imunizare și ratele de îmbolnăvire variau semnificativ în funcție de vârstă.

Rezultate

Analiza caz-control. Obiectivul nostru principal a fost de a estima eficiența vaccinului (EV) cu 1 sau 2 doze de Rotarix® (RV1) împotriva spitalizării

cu rotavirus. Pentru obiectivele secundare, am estimat, de asemenea, EV stratificată în funcție de vârstă (6-11 luni și 12-23 de luni) și numărul de doze de vaccin primite (doar 1 și exact 2). În plus, pentru a investiga un potențial gradient de protecție în funcție de severitate, am repetat toate analizele pentru EV împotriva spitalizării cu rotavirus moderat până la sever, definită ca internare în spital cu rotavirus detectat în scaun prin imunotest enzimatic și cu un scor de severitate clinică ≥ 10 pe o modificare de 20 de puncte. Scala de punctaj Vesikari [6].

Pentru a estima EV, am utilizat modele de regresie logistică necondiționată pentru a calcula cotele de vaccinare în funcție de starea pacientului cu rotavirus, cu intervale de încredere (IC) de 95% asociate [7]. Toate modelele au fost ajustate pentru vârstă și spitalul de internare. EV a fost calculată ca $(1 - \text{odds ratio} \times 100\%)$. Semnificația statistică a fost desemnată ca o valoare $P < 0,05$. Pentru analize, am utilizat software-ul Stata versiunea 13.0 (StataCorp, College Station, Texas).

Acoperirea cu cel puțin o doză de RV1 în rândul cazurilor martor (rotavirus negativ) a cunoscut o creștere semnificativă. Înainte de introducerea vaccinului (iulie 2012), nivelul de acoperire era neglijabil, însă în primul an după vaccinare, acesta a crescut la 20%, iar în al doilea an la 40% în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani (*figura 1*).

La copiii cu vârsta sub un an, acoperirea RV1 a crescut de la 35% în primul an la doar 55% în al doilea an. Vaccinarea a fost în general oportună, prima doză fiind administrată între săptămânile a opta și a 15-a de viață pentru 88,3% dintre copiii vaccinați, iar a doua doză între săptămânile 16 și 35 de viață pentru 96,1% dintre aceștia.

Dinamica ponderii cazurilor pozitive de gastroenterocolită acută virală la copii a oscilat între 27,2% în anul 2008 și 46,1% în anul 2011. Odată cu implementarea vaccinului Rotarix® în anul 2012, ponderea cazurilor pozitive de infecție rotavirală a scăzut considerabil cu 6,9 ori, ajungând de la 46,1% în anul 2011 la 6,7% în anul 2019.

Tendințele infecției cu rotavirus. Cazurile de spitalizare asociate cu rotavirus au scăzut după introducerea vaccinului (*figura 2*). În primul și în al doilea an de la introducerea vaccinării, procentul internărilor pozitive pentru rotavirus a scăzut de la 45% în perioada prevaccinală la 25% (RR, 0,64 [95% CI, .56–.74]) și, respectiv, la 14% (RR, 0,33 [95% CI, .22–.52]) în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani.

Acest fapt a fost cel mai pronunțat în rândul copiilor cu vârsta sub un an, printre care prevalența rotavirusului a scăzut de la 28% în perioada prevaccinare la 14% (reducere a ratei, 79% [IC 95%, 34%–64%]) și 6% (rata reducerea, 73% [95% CI, 53%–84%])

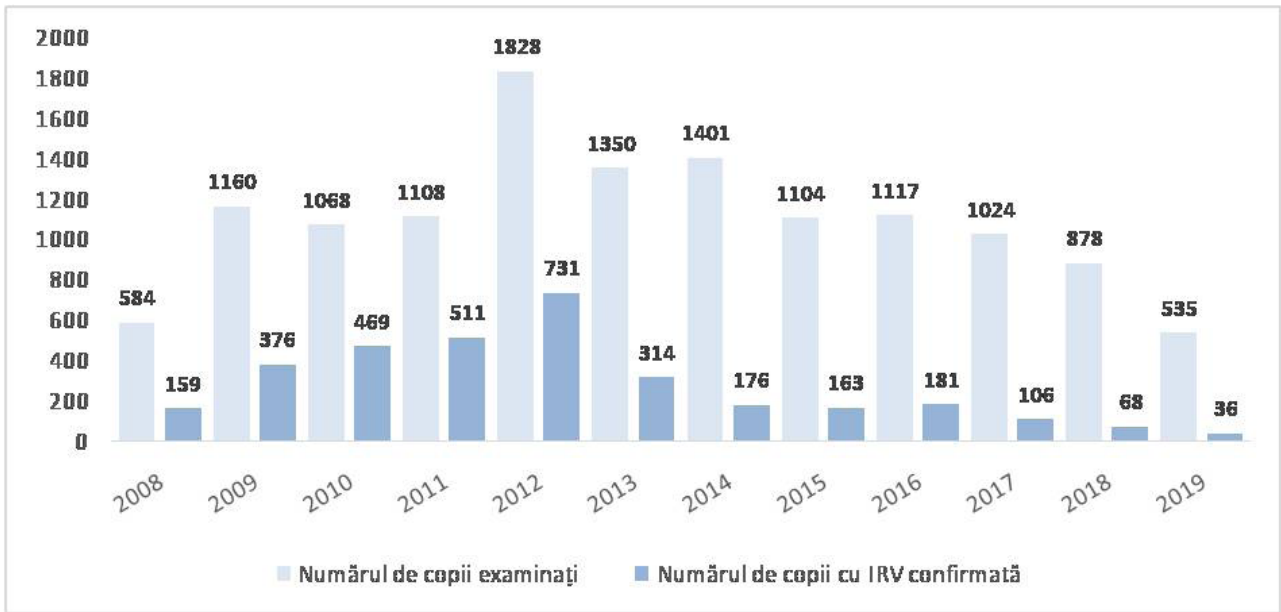


Figura 1. Numărul copiilor sub 5 ani internați cu diaree acută și testați pozitiv pentru infecția rotavirală, Republica Moldova 2008 – 2019.

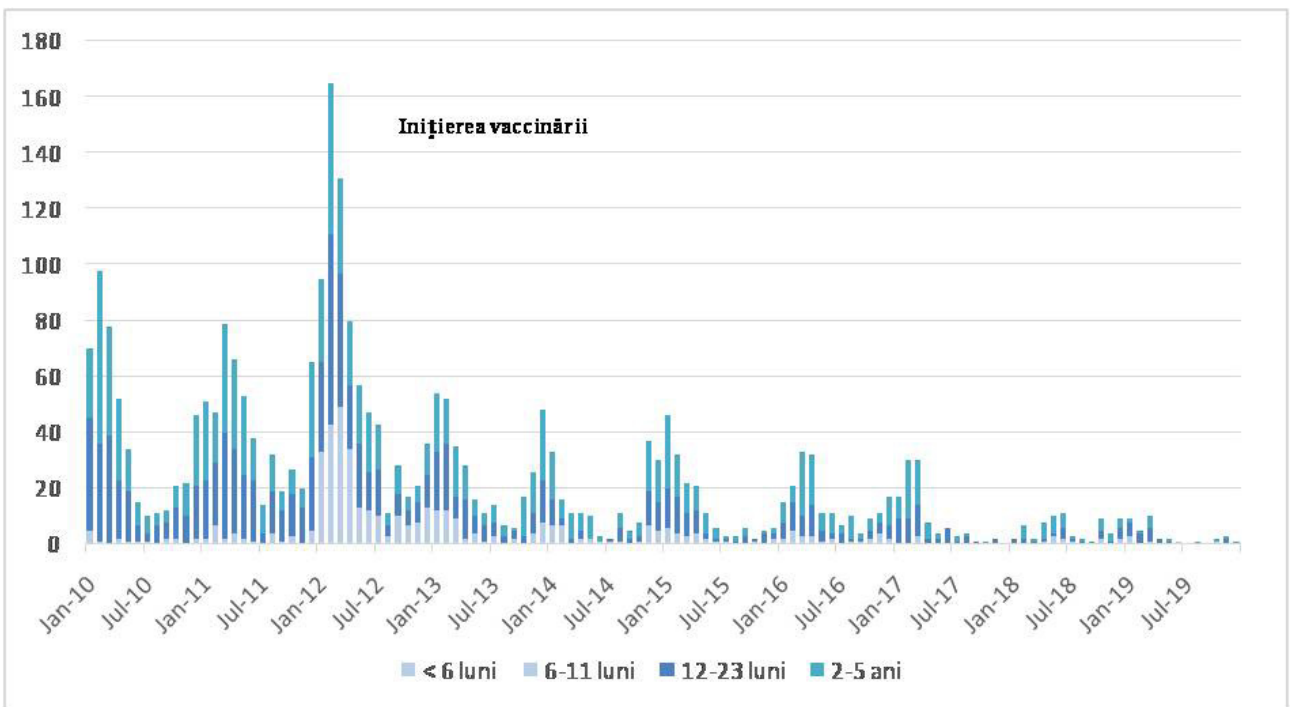


Figura 2. Numărul lunar de cazuri cu infecție rotavirală în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani din Republica Moldova în perioada anilor 2010 – 2019.

în primul și, respectiv, al doilea an postvaccinare. Prevalența rotavirusului a scăzut, de asemenea, în rândul copiilor cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 de luni, de la 48% în perioada prevaccinare la 33% (reducere a ratei, 25% [95% CI, 14%–35%]) și 13% (reducere a ratei, 75% [95% CI, 55%–86%]) în primul și, respectiv, al doilea an postvaccinare, și a scăzut în rândul copiilor cu vârsta cuprinsă între 24–59 de luni, de la 53% prevaccinare la 33% (reducere a ra-

tei, 32% [95% CI, 22%–41]. %) și 22% (reducere a ratei, 55% [95% CI, 30%–72%]) în primul și, respectiv, al doilea an postvaccinare.

S-a observat și o reducere semnificativă a numărului de cazuri pozitive în rândul copiilor care nu erau eligibili pentru a fi vaccinați (vârsta 12-59 luni în anul 1 și vârsta 24-59 luni în anul 2). De facto, nivelul redus (adică, 1 – RR) în rândul tuturor grupelor de vârstă în toți anii postvaccinare a fost mai

mare decât acoperirea vaccinală în rândul martoriilor, ceea ce sugerează beneficii indirecte (figura 3). În perioada prevaccinării și în primul an postvaccinare, vârsta medie a cazurilor de rotavirus a fost de 20 de luni (intervalul intercuartilic (IQR), 14–31 și, respectiv, 13–22 luni), în timp ce în al doilea an, vârsta medie a fost de 23 de luni (IQR 14–36 luni) în Spitalul Clinic Municipal de Boli Infecțioase pentru Copii, care a efectuat în mod constant supravegherea copiilor de 1 până la 4 ani.

Eficacitatea vaccinului din studiul caz-control.

Un total de 1433 de copii au fost înrolați în studiul caz-control, dintre care 995 (69%) aveau vârste cuprinse între 6 și 23 de luni; 957 dintre aceștia au prezentat o probă de scaun (96%), dintre care 857 au fost testați negativi (89,5%; martori) și 100 au fost testați pozitivi (10,5%; cazuri) pentru rotavirus, dintre care 67 (67%) au fost cazuri moderate până la severe (figura 3). Din acești copii eligibili, statutul de vaccinare documentat a fost disponibil pentru 914 (96%). Controalele și cazurile au fost similare în ceea ce privește vârsta, statutul de vaccinare documentat și reședința; controalele au avut un scor de severitate semnificativ mai mic decât cazurile (8,8 și, respectiv, 10,4, $P < 0,001$).

cu rotavirus și 82% (IC 95%, 63%–91%) împotriva spitalizării cu rotavirus moderat până la sever. Eficiența vaccinului a crescut odată cu creșterea severității cazului.

EV pentru un curs complet cu 2 doze împotriva spitalizării cu rotavirus (79% [95% CI, 62%–88%]) s-a dovedit mai mare decât o singură doză (60% [95% CI, 4%–85%]), deși această diferență nu a fost semnificativă statistic ($P = .39$). De asemenea, s-a observat că eficacitatea vaccinului împotriva spitalizării cu rotavirus a fost mai mare în primul an de viață (84% [95% CI, 67%–92%]) comparativ cu al doilea an de viață (46% [95% CI, -16% până la 75%]), deși și această diferență nu a avut semnificație statistică ($P = .23$).

Pentru toate analizele efectuate, a existat o valoare nesemnificativă mai mare a EV împotriva cazurilor moderate și severe de rotavirus, comparativ cu celelalte cazuri de spitalizare. De exemplu, eficacitatea vaccinului pentru un curs complet cu două doze împotriva cazurilor moderate și severe a fost de 84% (IC 95%, 64%–93%), comparativ cu 79% (IC 95%, 62%–88%) împotriva tuturor spitalizărilor din cauza rotavirușilor.

Obiectivul principal a fost de a estima EV cu

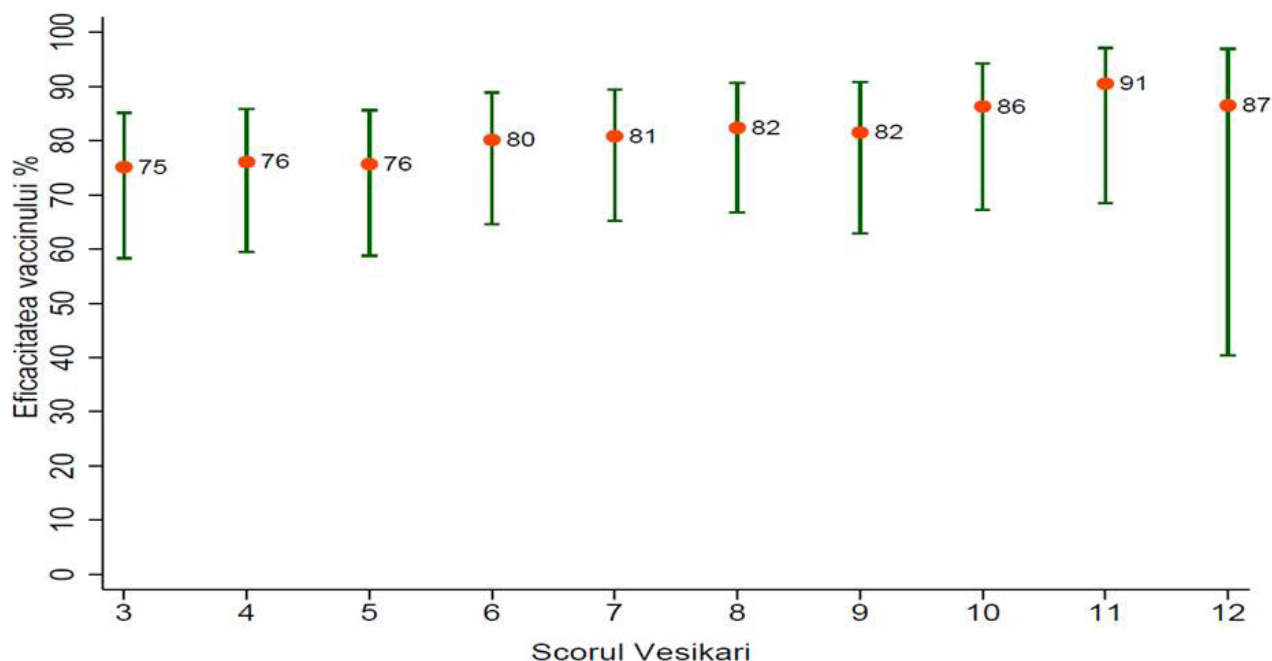


Figura 3. Eficacitatea vaccinului prin morbiditatea cu rotavirus în Republica Moldova exprimate prin Scorul Vesikari de severitate clinică la copii din studiu.

Cincizeci și doi la sută din controale (422/819), 21% din cazuri (20/95) și 16% (10/62) dintre cazurile moderate până la severe au primit cel puțin 1 doză de vaccin. În general, EV cu una sau mai multe doze a fost de 75% (IC 95%, 58%–85%) împotriva spitalizării

una sau două doze de RV1 împotriva spitalizării cauzate de rotavirus. Pentru obiectivele secundare, am estimat, de asemenea, EV stratificată în funcție de vârstă (6–11 luni și 12–23 de luni) și dozele de vaccin primite (doar una și exact două). Pentru a investiga

un potențial gradient de protecție în funcție de severitate, am repetat toate analizele pentru EV împotriva spitalizării cazurilor cu rotavirus moderat până la sever, definită ca internare în spital cu rotavirus detectat în scaun prin testul imunoenzimatic și cu un scor de severitate clinică mai mare sau egal cu 10 pe o modificare de 20 de puncte. Scala de punctaj Vesikari [6].

Pentru a estima eficacitatea vaccinului, am folosit modele de regresie logistică necondiționată pentru a calcula cotele de vaccinare în funcție de starea pacientului cu rotavirus, cu intervale de încredere (IC) de 95% asociate [7]. Toate modelele au fost ajustate pentru vârstă și spitalul unde s-au înregistrat cazurile. Eficacitatea vaccinului a fost calculată ca $(1 - \text{odds ratio} \times 100\%)$. Semnificația statistică a fost desemnată ca o valoare $P < 0,05$. Analizele au fost efectuate cu ajutorul software-ului Stata versiunea 13.0 (StataCorp, College Station, Texas).

Discuții

Republica Moldova a fost prima țară din Regiunea Europeană a OMS care a introdus vaccinarea împotriva rotavirusului în programul său de imunizare de rutină a copiilor. Rezultatele obținute indică în mod constant un impact semnificativ al programului asupra bolii cu rotavirus la copiii mici din Chișinău, Republica Moldova. Eficiența vaccinului cu două doze a fost destul de mare, de 79% împotriva spitalizării cu rotavirus și 84% împotriva spitalizării din cauza bolii severe. În general, numărul de spitalizări cu rotavirus a scăzut cu două treimi în al doilea an de la implementarea programului de vaccinare, indicând că vaccinul a avut un impact pozitiv. Scăderile cele mai semnificative s-au înregistrat în rândul cohortelor vaccinate, adică copiii cu vârsta de până la 1 an în primul an și mai mici de 2 ani în al doilea an de la implementare. În plus, s-au observat scăderi clare ale spitalizărilor cu rotavirus pentru toți copiii cu vârsta de până la 5 ani, inclusiv în cohortele nevaccinate, ceea ce sugerează existența unei protecții indirecte rezultată din imunizarea sugarilor.

Un punct forte al acestui studiu este combinația de date de supraveghere și de control de caz, ceea ce ne-a permis să analizăm atât tendințele în timp, cât și protecția oferită de vaccinuri. Având colectate timp de trei ani date de supraveghere înainte de introducerea vaccinului, am putut să facem tranziția pentru a efectua un studiu caz-control, adăugând o colecție de date din istoricul vaccinării de la toți subiecții înscriși eligibili. În comparație cu controalele din comunitate sau din spital, controalele negative la test au avantajele de a fi relativ ușor de recrutat, de a avea un comportament de căutare

de îngrijire similar cu cazurile și o probabilitate mai mică de părtinire în stabilirea stării de vaccinare, deoarece echipa de studiu nu deține informații cu privire la subiecți/stare caz/control.

Este important să menționăm că există anumite limite ale generalizării rezultatelor acestui studiu. În primul rând, supravegherea noastră a fost concentrată în municipiul Chișinău, unde locuiește aproximativ un sfert din populația totală a Republicii Moldova. Această concentrare poate face ca rezultatele să nu fie reprezentative pentru zonele rurale din întreaga țară. În al doilea rând, am avut date limitate privind tendințele de spitalizare la copiii cu vârsta de până la un an. Pentru a obține un număr suficient de subiecți și a evalua eficacitatea vaccinului în acest grup de vârstă, am adăugat un al doilea loc de supraveghere la un spital de copii în ianuarie 2012. Cu toate acestea, având date istorice limitate privind tendințele în acest grup de vârstă, interpretarea rezultatelor ar putea fi afectată. În al treilea rând, pragul de admitere în spitalele din Republica Moldova poate varia, ceea ce înseamnă că sunt internate cazuri de la ușoare până la cele mai severe, care ar putea primi îngrijiri în sistemul de sănătate. Pentru a evalua corect eficacitatea vaccinului, am analizat separat cazurile de spitalizare cu rotavirus și cazurile moderate până la severe. Într-adevăr, am constatat o eficacitate mai mare de 82% împotriva bolilor severe. Această valoare este în concordanță cu estimările de protecție împotriva spitalizării și a bolilor severe în mediile cu venituri medii și mari [8]. Faptul că eficacitatea vaccinului a fost mai mică în ceea ce privește toate cazurile de spitalizare cu rotavirus în această țară sugerează că vaccinurile împotriva rotavirusului sunt cele mai eficiente în prevenirea formelor severe ale bolii [8].

Este bine stabilit că vaccinurile împotriva rotavirusului sunt mai puțin eficiente în mediile cu venituri mici decât în mediile cu venituri mai mari. Cu toate acestea, motivele specifice care stau la baza acestui fenomen sunt încă neclare. În ciuda faptului că Republica Moldova are venituri mai mici decât în țări precum El Salvador, Brazilia, Bolivia și Columbia, estimarea punctuală a EV împotriva rotavirusului în Moldova este mai mare (82%) decât în oricare dintre aceste națiuni din America Latină (76%, 40%–77%, 72%, respectiv, 2%) [9–13]. Estimarea RV1 EV în 2 doze din Moldova, în special împotriva bolilor severe la 84% (IC 95%, 65%–93%), este similară cu estimările eficacității vaccinului din alte țări cu mortalitate scăzută (în straturile de mortalitate A și B ale OMS), unde EV este de 85% (95% CI, 80%–88%) pe baza analizei cumulate a 8 studii, inclusiv peste 32 000 de participanți [8].

Deși doar 55% din cohorta de nașteri au fost vaccinate până în al doilea an post-vaccinare și cu o EV totală de 75%, efectul direct maxim al vaccinării ar fi o reducere cu 41% a ratei de îmbolnăvire ($55\% \times 75\%$). Cu toate acestea, am observat o reducere medie pe perioada de 2 ani de 61% în rândul copiilor cu vârsta de până la un an și de 52% la cei cu vârsta de până la 5 ani. În mod similar, în Statele Unite, în al doilea an de impact al vaccinului, reducerile așteptate doar pe baza efectelor directe au fost de 49%, comparativ cu reducerile observate de până la 89%. În mai multe țări, inclusiv Statele Unite, El Salvador, Australia, Austria și Belgia, s-a observat o reducere a spitalizărilor cu rotavirus la grupurile mai în vârstă, nevaccinate [14-17]. În majoritatea situațiilor, aceste reduceri au fost observate pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 24 și 59 de luni, dar în Australia și Statele Unite există date care sugerează că aceste beneficii indirecte se extind și la copiii mai mari și la adulți [14, 16, 18]. Protecția indirectă împotriva vaccinării împotriva rotavirusului este rezultatul întreruperii transmiterii prin reducerea incidenței în rândul sugarilor și, prin urmare, prin reducerea expunerii grupurilor de vârstă nevaccinate și/sau mai în vârstă la sugarii infectați.

Studiul de cercetare a adus o contribuție semnificativă la cunoașterea infecției cu rotavirus din perspectivă clinică și epidemiologică. Rezultatele obținute pe o perioadă extinsă de timp (anii 2008 - 2019) sunt deosebit de importante și merită să fie atent analizate și implementate în practică. Totodată, monitorizarea continuă a eficienței vaccinului în populație este esențială pentru a evalua cât de bine funcționează vaccinul pe termen lung și pentru a identifica eventualele schimbări în prevalența tulpinilor de rotavirus. Continuarea monitorizării și supravegherii santinelă a bolilor diareice, inclusiv a cazurilor de gastroenterită cauzate de rotavirus, este relevantă pentru a evalua eficacitatea programului de vaccinare și pentru a detecta eventualele creșteri sau modificări în incidența infecțiilor. Informarea adecvată a părinților și a personalului medical cu privire la importanța vaccinării împotriva rotavirusului în cadrul sistemului primar de sănătate poate contribui la creșterea acoperirii vaccinale. Conștientizarea beneficiilor vaccinării poate contribui esențial la reducerea morbidității prin infecția cu rotavirus. O colaborare intersectorială între instituțiile de sănătate este esențială pentru succesul programului de vaccinare împotriva rotavirusului. Aceasta implică schimbul de informații relevante, distribuția eficientă a vaccinului și asigurarea unei acoperiri optime pentru toate categoriile de copii eligibili.

Concluzii

1. Implementarea vaccinării împotriva rotavirusului în Programul Național de Imunizare din Republica Moldova a avut un impact semnificativ și robust (87%, pe termen mediu), iar eficiența vaccinării a fost clar demonstrată.

2. Chiar și cu o acoperire vaccinală modestă (de doar 55% la copiii cu vârsta de până la un an), există potențial pentru reducerea suplimentară a morbidității prin vaccinul anti-rotavirus în Republica Moldova, susținută de Organizația Mondială a Sănătății prin continuarea supravegherii santinelă a infecției cu rotavirus.

3. Datele timpurii privind impactul arată clar necesitatea încurajării implementării vaccinului rotaviral în programele naționale ale țărilor din regiune.

4. Supravegherea santinelă a gastroenteritei cu rotavirus este în derulare și justificată în Republica Moldova pentru a monitoriza absorbția vaccinului și a evalua beneficiile pe termen mediu și lung.

Mulțumiri

Este o onoare și o deosebită încredere acordată de Biroul Regional de țară al Organizației Mondiale a Sănătății pentru selectarea noastră ca parteneri de colaborare în realizarea Programului Național de studiere clinico-epidemiologică a infecției rotavirusale ca etapă incipientă de selectare și implementare a vaccinului Rotarix® în Programul Național de Imunizări și evaluarea impactului vaccinal asupra morbidității infecției cu rotavirus la copii. Aceste frumoase realizări, atinse pe parcursul a 15 ani, au fost posibile datorită exigenței, responsabilității și profesionalismului colaboratorilor din instituțiile IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii Nr.1 și IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii, precum și din Agenția Națională pentru Sănătate Publică (în special Direcția de cercetare și inovare în domeniul sănătății publice; Direcția de diagnostic de laborator în sănătate publică; Secția de supraveghere epidemiologică a bolilor cu factor de transmitere alimentar și hidric; Secția de supraveghere epidemiologică a bolilor prevenibile prin vaccinare și depozitul național de vaccinuri). Aducem sincere mulțumiri și plecăciune pentru munca depusă în realizarea acestor nobile obiective, care au avut un impact semnificativ în îmbunătățirea sănătății copiilor și a populației în general.

Declarație de conflict de interese. Autorul declară lipsa oricăror conflicte de interese legate de acest studiu.

Declarația de finanțare. Cercetarea este realizată în cadrul proiectului de cercetare, ciclul III de doctorat, cu titlul: „Optimizarea supravegherii și controlului infecției cu rotavirus bazată pe implementarea vaccinării”.

Bibliografie

1. Tate J.E., Burton A.H., Boschi-Pinto C., et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:136–41. [PubMed: 22030330].
2. Liu L., Johnson H.L., Cousens S. et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379:2151–61. [PubMed: 22579125].
3. Liu L., Oza S., Hogan D. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2015; 385:430–40. [PubMed: 25280870].
4. Yen C., Tate J.E., Hyde T.B. et al. Rotavirus vaccines: current status and future considerations. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10:1436–48. [PubMed: 24755452].
5. World Health Organization. Generic protocols for (i) hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children and (ii) a community-based survey on utilization of health care services for gastroenteritis in children. Geneva, Switzerland. 2002. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67743/1/WHO_v-b_02.15_eng.pdf.
6. Ruuska T., Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* 1990; 22:259–67. [PubMed: 2371542].
7. Hosmer D.W., Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2nd ed. New York: Wiley, 2000.
8. Soares-Weiser K., Macle hose H., Bergman H. et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD008521. [PubMed: 23152260].
9. de Palma O., Cruz L., Ramos H. et al. Effectiveness of rotavirus vaccination against childhood diarrhoea in El Salvador: case-control study. *BMJ* 2010; 340:c2825. [PubMed: 20551120].
10. Justino M.C., Linhares A.C., Lanzieri T.M. et al. Effectiveness of the monovalent G1P[8] human rotavirus vaccine against hospitalization for severe G2P[4] rotavirus gastroenteritis in Belem, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 396–401. [PubMed: 21150692].
11. Patel M.M., Patzi M., Pastor D. et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine in Bolivia: case-control study. *BMJ* 2013; 346:f3726. [PubMed: 23783434].
12. Ichihara M.Y., Rodrigues L.C., Teles Santos C.A. et al. Effectiveness of rotavirus vaccine against hospitalized rotavirus diarrhoea: a case-control study. *Vaccine* 2014; 32:2740–7. [PubMed: 24508336].
13. Cotes-Cantillo K., Paternina-Caicedo A., Coronell-Rodriguez W. et al. Effectiveness of the monovalent rotavirus vaccine in Colombia: a case-control study. *Vaccine* 2014; 32:3035–40. [PubMed: 24699470].
14. Gastanaduy P.A., Curns A.T., Parashar U.D., Lopman B.A. Gastroenteritis hospitalizations in older children and adults in the United States before and after implementation of infant rotavirus vaccination. *JAMA* 2013; 310:851–3. [PubMed: 23982372].
15. Yen C., Armero Guardado J.A., Alberto P. et al. Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood diarrhoea following rotavirus vaccination in El Salvador. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(1 suppl):S6–10. [PubMed: 21048524].
16. Buttery J.P., Lambert S.B., Grimwood K. et al. Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's national childhood vaccine schedule. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(1 suppl):S25–9. [PubMed: 21183837].
17. Paulke-Korinek M., Kundi M., Rendi-Wagner P. et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine* 2011; 29:2791–6. [PubMed: 21320539].
18. Standaert B., Gomez JA, Raes M., Debrus S., Velazquez FR, Postma MJ. Impact of rotavirus vaccination on hospitalisations in Belgium: comparing model predictions with observed data. *PLoS One* 2013; 8:e53864. [PubMed: 23349754].
19. Gheorghita S., Birca L., Donos A., Annemarie Wasley, Birca I., Cojocar R., Melnick A., Ciobanu S., Mosina L., Margaret M. Cortese, Umesh D. Parashar and Ben Lopman. Impact of rotavirus vaccine introduction and vaccine effectiveness in the Republic of Moldova. In: *Clinical Infectious Diseases*. 2016, 62 (Suppl 2), 140-146, ISSN 1058-4838. <https://doi.org/10.1093/cid/civ1209> (IF: 8.216).
20. Bîrcă I., Alsaliem T., Spînu C., Donos A., Burduniuc O. Aspecte epidemiologice și clinico-evolutive ale infecției rotavirale la copiii sugari în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; 1(53): 33-35
21. Donos A., Spînu C., Alsaliem T., Gheorghită S. și alții. Boala diareică acută virală la copii. Editura PIM, Iași, România, 2021. ISBN 978-606-13-6648-4. 166 pagini.
22. Juravliov T., Bîrcă I., Spînu C., Birca L., Rusu G., Căterinciuc N., Cornilova S., Tatarciuc R. Caracteristica clinico-epidemiologică și particularitățile molecular-genetice ale infecției rotavirale în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; 1(53): 97-100.
23. Alsaliem T. Impactul clinico-epidemiologic urmare a vaccinării în infecția cu rotavirusuri la copii sugari. Rezumatul tezei de doctor în științe medicale. Editura „PRINT-CARO”, 2020, 30 pagini.

Ion Bîrcă, șef secție,
 Agenția Națională pentru Sănătate Publică,
 tel.: 068011149,
 e-mail: ion.birca@ansp.gov.md

Recenzie asupra monografiei

„BAZE ETICO-DEONTOLOGICE ALE ASISTENȚEI FARMACEUTICE”.

Autor: Stela ADAUJI, doctor în științe farmaceutice, conferențiar universitar

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).09](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).09)

Monografia reprezintă un suport esențial pentru pregătirea și îmbogățirea cunoștințelor studenților și specialiștilor din domeniul farmaciei, indiferent de sfera de activitate, ale celor din mediul academic și ale cercetătorilor științifici, interesați de preocupările etice și deontologice, în special, în activitatea farmaceutică și gestionarea medicamentului.

Subiectele abordate în monografie sunt de o deosebită actualitate, interes și importanță științifică, dar și de utilitate practică, acestea înscriindu-se în necesitățile de cunoaștere, cercetare, creație legislativă, aplicabilitate practică argumentate prin diversitatea conținutului aspectelor dezbătute și analizate, incluse în cele șapte capitole ale lucrării.

Progresul cunoașterii științifice și promovarea bunei conduite în activitatea farmaceutică contribuie la pregătirea specialiștilor caracterizați prin integritate, acuratețe, responsabilitate și etică în exercitarea profesiei. Atribuind istoriei dezvoltării farmaciei un rol important în apariția și dezvoltarea normelor etice și deontologice în practicarea profesiei de farmacist, autoarea prezintă primul capitol al monografiei „Aspecte istorice ale evoluției farmaciei”, în care, în paralel cu aspectele istorice propriu-zise ale apariției și dezvoltării farmaciei, examinează premisele comportamentale ale farmaciștilor în practicarea acestei profesii de-a lungul secolelor. În următorul capitol, într-un mod de abordare similar, examinează etapele de apariție și dezvoltare a farmaciei în teritoriile Daciei și în teritoriul actual al Republicii Moldova.

În continuare, autoarea examinează noțiunile de etică, morală, bioetică și deontologie din punct de vedere al semanticii, conținutului, relațiilor ierarhice, principiilor, apariției, dezvoltării și aplicării actuale din perspectivă științifică și a aplicabilității în activitatea practică medicală și farmaceutică. Luând ca bază particularitățile activității farmaceutice și a farmacistului la diverse etape de dezvoltare și eliberare a medicamentului și asistenței cu medicamente a populației, autoarea dezvoltă particularitățile eticii și deontologiei farmaceutice: principiile de bază, normele, funcțiile realizate și, în particular, aplicabilitatea lor în farmacia comunitară – etica din punct de vedere al asistenței cu medicamente a consumatorului final – pacientul.

În capitolele șase și șapte autoarea expune detaliat caracteristicile de bază pe care trebuie să

le posedate, din perspectiva aspectelor examinate mai sus, farmacistul contemporan – cerințe și caracteristici promovate de organismele internaționale din domeniul medical și farmaceutic atât din punct de vedere al competențelor profesionale, cât și din cel al respectării drepturilor omului, aspectelor etico-morale prin prisma normării juridice a exercitării profesiei de farmacist și așteptărilor societății și consumatorilor de medicamente. În special, autoarea evidențiază următorul fapt: calitatea asistenței farmaceutice a populației este determinată în mare măsură de nivelul de posedare și respectare de către farmaciști a aspectelor etico-morale, inclusiv în procesul de comunicare, proces ce determină fidelizarea pacienților față de farmacie și farmacist, creșterea gradului de aderență și compliance la tratament, contribuind astfel la recunoașterea rolului actual al farmacistului în sistemul de sănătate.

Reieșind din aspirațiile europene ale Republicii Moldova, autoarea atrage atenția asupra cerințelor și condițiilor de exercitare a activității farmaceutice și profesiei de farmacist și, compară situația sistemului farmaceutic din Republica Moldova cu principiile declarate în Carta Farmaciei Europene prin prisma recomandărilor grupului farmaceutic din Uniunea Europeană pentru țările membre și cele candidate la aderare. În baza analizei situației existente și a principiilor menționate mai sus, autoarea argumentează direcțiile și condițiile de reformare a diverselor domenii ale sistemului farmaceutic din Republica Moldova și a condițiilor de exercitare a activităților profesionale de către farmaciști, accentul de bază fiind pus pe activitatea farmacistului comunitar, pe baza farmaciei etice.

Conținutul și forma științifică de redare a materialului informativ realizat de autoare, stilul și claritatea expunerii fac ca monografia să fie valoroasă și accesibilă per ansamblu și, fără îndoială, va servi drept un suport metodic în procesul didactic de pregătire a viitorilor farmaciști, precum și în activitatea cotidiană a farmaciștilor practicieni.

Valentina Soroceanu,

prof. univ., dr. farm.

Universitatea de Medicină și Farmacie

„Carol Davila”, București, România

PETRU GALEȚCHI – OMUL POTRIVIT LA LOCUL POTRIVIT

85 DE ANI DE LA NAȘTERE



*Unii oameni au parte de o mică nemurire,
limitată la rude, cunoștințe, prieteni, în vreme ce alții
intră în marea nemurire în amintirea străinilor.*

Milan Kundera (scriitor ceh)

Printre personalitățile care au adus o contribuție semnificativă în dezvoltarea medicinei naționale se numără Petru Galețchi, absolvent al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (1963), profesor universitar, șef de catedră „Microbiologie, Virusologie și Imunologie”, vicedecan, ulterior decan al Facultății de Medicină Generală, prim-vice-rector, prorector pe probleme didactice și relații internaționale la USMF „Nicolae Testemițanu”, precum și specialist principal al Ministerului Sănătății.

Pe 6 septembrie din acest an, ar fi împlinit 85 de ani de la naștere, dar n-a fost să fie...

A fost un Om al datoriei, un Om disciplinat și cu o atitudine riguroasă în tot ce făcea. Aceste calități prefera să le vadă și la cei cu care conlucra.

El era considerat, pe bună dreptate, unul dintre pilonii învățământului superior medical și ai medicinei autohtone. Va rămâne un veritabil model de devotament față de cauza noastră comună – medicina și poporul, servind drept exemplu pentru specialiștii din domeniu.

S-a născut la 6 septembrie 1938, în comuna Dondușeni, județul Soroca. Părinții săi erau agricultori și gospodari iscușiți. Ei i-au altoit de mic copil anumite deprinderi și convingeri: să muncească, să fie onest, să-și apere demnitatea, să-și păstreze verticalitatea! Pe parcursul întregii sale vieți, aceste calități moștenite și consolidate în timp au fost respectate cu sfințenie și transmise generațiilor viitoare.

După absolvirea școlii de șapte ani din satul său natal, Petru Galețchi s-a înscris la Colegiul de Medicină din Bălți. În 1956, după absolvirea cole-

giului, a început să lucreze în calitate de asistent al medicului sanitar în satul Târnova. În 1957, a susținut examenele de admitere și a fost înmatriculat la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, unde și-a continuat studiile cu succes, absolvind cu Diplomă de Merit. Aici, la facultate, și-a dat seama că medicina este adevărata sa vocație. S-a dedicat intens studiilor și pregătirii practice.

În perioada când instituția era condusă de rectorul Nicolae Testemițanu, studentul Galețchi a fost promovat și în calitate de lider al tineretului, demonstrând nu doar cunoștințe profunde, ci și calități de organizare remarcabile.

Pe parcursul carierei sale profesionale, Petru Galețchi a dedicat peste 41 de ani muncii de pedagog în Alma Mater. În paralel cu aceasta, a îndeplinit funcții importante, precum cea de secretar al comitetului de partid, decan al Facultății de Medicină Generală, iar în ultimii 9 ani din viață, funcțiile de prim-vice-rector și prorector didactic al USMF „Nicolae Testemițanu” (1994-2004).

Indiferent de poziția pe care a ocupat-o, Petru Galețchi a rămas fidel naturii sale, caracterizându-se prin simplitate, bunăvoință și onestitate, făcând față cu demnitate tuturor exigențelor.

Luând în considerație cunoștințele ample acumulate și contribuția sa valoroasă în domeniul social în timpul studenției, Comisia de Stat pentru repartizarea specialiștilor tineri l-a recomandat pe viitorul profesor universitar într-un program de aspirantură cu frecvență redusă la catedra de Microbiologie cu virusologie și imunologie. Începând cu anul 1966, a studiat procesul infecțios și a desfășurat o serie de experimente în laboratorul de patologie infecțioasă și terapie experimentală la Institutul de Epidemiologie și Microbiologie în numele lui N. Gamaleia din Moscova, sub îndrumarea ilustrului profesor, academician al Academiei Medicale din URSS Juan Planelies (originar din Spania).

În 1970, Petru Galețchi a susținut teza de doctor în medicină cu privire la particularitățile evoluției procesului infecțios cauzat de stafilococi antibioticorezistenți. Până în ultimele clipe ale vieții sale, a rămas activ la aceeași catedră (1963-2004), ocupând poziții de asistent, conferențiar și profesor universitar. În 1978, a fost numit șef al cursului de microbiologie, iar din 1989 a deținut funcția de șef al Catedrei de Microbiologie, Virusologie și Imunologie.

Pe parcursul mai multor ani, a colaborat cu succes cu Institutul de Chimie al AȘRM, studiind activi-

tatea antimicrobiană a multor preparate elaborate de savanții Institutului. Profesorul Petru Galețchi a contribuit la dezvoltarea unor noi metode de diagnostic, medii de cultură și este autorul mai multor inovații și brevete de invenție. Societatea inventatorilor din România i-a acordat Medalia de Aur pentru „Ciclul de invenții privind contribuțiile aduse în domeniul protecției mediului”.

A fost îndrumător și consultant științific pentru 8 teze de doctor și doctor habilitat în domeniul microbiologiei.

În anii '90, fiind un reper moral pentru colegii săi, Petru Galețchi a fost numit în funcția de prim-vice-rector, prorector pentru probleme didactice și relații internaționale la USMF „Nicolae Testemitanu”, funcție pe care a îndeplinit-o cu responsabilitate și devotament până în ultimele clipe ale vieții sale.

A fost cea mai reușită alegere, pentru că anume în această calitate, profesorul Galețchi a contribuit semnificativ la dezvoltarea învățământului superior medical. A susținut reorganizarea acestuia, de la cicluri de studii de 5-6 ani, până la cicluri de 10-12 ani, care includeau și un rezidențiat obligatoriu de 3-5 ani. De asemenea, a pus bazele unor colaborări strânse cu numeroase universități de medicină din Franța, Germania, Italia, România, Polonia, Israel și SUA, contribuind astfel la apropierea învățământului medical din Republica Moldova de standardele europene. În plus, a fost elaborat Regulamentul de funcționare a activității didactice bazat pe Sistemul European de Credite Transferabile. Conducerea universității și-a propus să formeze și să consolideze un corp didactic universitar unic, promovând cadrele didactice tinere, bine pregătite profesional și vorbitoare de limbi străine de circulație internațională, intensificând relațiile internaționale prin organizarea deplasărilor de studiu pentru cadrele didactice și studenți în străinătate.

Petru Galețchi a avut ocazia de a vizita și de a se instrui în mari centre universitare din Europa, America și Orientul Mijlociu, deschizând astfel colegilor săi căi de comunicare cu lumea și aliniindu-se la perspectivele și mentalitățile internaționale. Impresionat de progresele școlilor de microbiologie din Occident, s-a străduit prin fapte, în măsura posibilităților vremii, să elaboreze conceptul de sănătate ca o problemă publică de stat, pledând pentru realizarea unei asistențe medicale de calitate.

Grație calităților sale, cum ar fi colegialitatea și colectivismul, care îndeosebi au stat la baza activității sale în ultimul deceniu, a reușit să formeze o echipă alcătuită din prorectori, decani, vicedecani, inspectori și alți profesioniști. Această echipă, în strânsă colaborare cu șefii de catedre și întregul corp profesoral-didactic, precum și cu organisme-

le statale și internaționale, a elaborat conceptul de instruire universitară și postuniversitară continuă pentru medicii și farmaciștii din țară.

Prorectorul Petru Galețchi a fost o personalitate notorie care a avut un rol esențial în procesul de evaluare și acreditare a universității noastre. Sub îndrumarea sa ca prorector didactic, standardele educaționale au fost dezvoltate pentru toate catedrele, planurile de studii au fost îmbunătățite în conformitate cu rigorile Organizației Mondiale a Sănătății și cerințele procesului de la Bologna, din spațiul european unic. Sub conducerea sa, a fost optimizat procesul didactic, au fost implementate tehnologii moderne de instruire și evaluare, inclusiv prin aplicarea sistemului de module interdisciplinare și credite academic transferabile. De asemenea, a pledat pentru includerea în cadrul catedrei de Economie, Management și Psihopedagogie în Medicină a unui curs de psihopedagogie pentru pregătirea cadrelor didactice ale universității în acest domeniu.

Fiind un promotor al schimbărilor care au avut loc la Alma Mater în acei ani, Petru Galețchi și-a susținut cu fermitate punctul de vedere, fără a nega alte viziuni dacă erau bine argumentate. Așa a fost și rămâne Petru Galețchi: un excelent cadru didactic, educator, patriot și om de valoare.

Profesorul Petru Galețchi, prorectorul didactic de pe atunci, a fost o personalitate cu har și cu un spirit altruist exemplar pentru funcția pe care a ocupat-o.

Pe parcursul anilor, a publicat circa 200 de lucrări științifice și didactice, inclusiv manuale și ghiduri practice pentru studenți, rezidenți și medici practici.

Manualul de microbiologie intitulat „Ghidul practic de microbiologie medicală” (1997), având 472 de pagini, a fost elaborat și editat în colaborare cu un grup de autori de la USMF „Nicolae Testemitanu” și Universitatea de Medicină „Gr. Popa” din Iași, România. Acest manual a fost înalt apreciat de microbiologii practicieni, studenți și rezidenți, contribuind semnificativ la modernizarea instruirii studenților.

Profesorul Petru Galețchi a avut o activitate remarcabilă în calitate de membru al Senatului universitar, al Consiliului de Administrație și al Biroului Senatului, al Consiliului Științific Specializat, precum și în calitate de președinte al Comisiei Metodice Universitare.

Activitatea multilaterală și prolifică, contribuția personală la procesul de îmbunătățire a învățământului medical din țară, abilitatea sa de a coordona activitatea catedrelor, precum și modul de selectare a cadrelor și atitudinea obiectivă față

de acestea sunt doar câteva dintre calitățile pentru care prorectorul Petru Galetchi a fost apreciat cu diferite distincții de stat. În 1990 i s-a acordat titlul onorific de „Lucrător Emerit al Învățământului Superior”, a fost decorat cu medaliile „Pentru vitejie în muncă”, „Nicolae Testemițanu” și Ordinul „Gloria Muncii”.



Memoria acestui mare înaintaș a fost înveșnicită prin instalarea unei plăci comemorative la intrarea în aula nr.1, denumită „Petru Galetchi”, la USMF „Nicolae Testemițanu” și prin amplasarea bustului profesorului eminent, metodist de excepție al școlii superioa-

re, patriot al țării și neamului Petru Galetchi, pe Aleea Savanților și Medicilor Iluștri la Malina Mică.

Profesorul Petru Galetchi este caracterizat ca o personalitate cu abilități organizatorice impresionante, competență, corectitudine, etică, inteligență și erudiție, calități pe care le-a manifestat permanent în relațiile cotidiene cu toți cei cu care a lucrat. El va rămâne un exemplu de Om adevărat, un luptator neînfricat pentru adevăr și dreptate, și un patriot distins al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. A fost și va rămâne apreciat ca un mare patriot al neamului.

Colegiul de redacție

Asociația de Economie, Management și Psihologie în Medicină „Constantin Ețco”

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).10](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).10)

PROFESORUL GRIGORE FRIPTULEAC - ILUSTRU SAVANT, IGIENIST, MANAGER,
PEDAGOG, PATRIOT, FAMILIST, OM



Ajuns la onorabila vârstă de 80 de ani, omagiul, profesorul Grigore Friptuleac, s-a născut în satul Scumpia din județul Bălți, actualul raion Fălești la 6 iunie 1943. După absolvirea școlii din satul natal în a.1959, a lucrat în diferite ramuri ale economiei naționale, iar în anul 1961, după susținerea cu succes a examenelor de admitere la Școala-bază de Medicină din Chișinău (astăzi – Centrul de Excelență „Raisa Pocalo”), a fost înmatriculat la secția de felceri-sanitari. Atitudinea extraordinară, grija constantă a corpului didactic față de tineretul studios, atmosfera binevoitoare care domnea în permanență l-au motivat pe tânărul Grigore Friptuleac să studieze profund materiile predate aici, făcându-l să îndrăgească medicina pentru toată viața. Astăzi, profesorul Grigore Friptuleac, o personalitate marcantă în domeniul Sănătății Publice, își amintește cu drag de anii petrecuți în instituția de învățământ sus-menționată. Mai mult ca atât, Domnia sa n-a pierdut niciodată legătura cu prima instituție de învățământ medical, care i-a deschis calea în domeniu. Astfel, pe parcursul anilor, a contribuit la redeschiderea Secției de felceri – sanitari (actualmente – asistenți de medici-igieniști epidemiologi), a participat la diferite manifestări, examene de absolvire în calitate de președinte al Comisiei de examinare, iar în perioada când a deținut funcțiile de șef de catedră, decan al Facultății de Medicină Preventivă – și-a adus contribuția și la pregătirea viitorilor specialiști cu studii medii speciale. Profesorul Grigore Friptuleac a contribuit și contribuie la instruirea tinerilor asistenți igieniști – epidemiologi și prin intermediul manualelor elaborate de domnia sa, de exemplu, „Igiena mediului”, „Igiena muncii”, care au fost și sunt folosite în procesul didactic.

După absolvirea cu mențiune a Școlii-bază de Medicină din Chișinău în anul 1964, proaspătul absolvent este încadrat în muncă în fostul Institut Moldovenesc de Cercetări Științifice în Igienă, Epidemiologie și Microbiologie, în Laboratorul de igienă comunală (astăzi – Laboratorul de igienă a mediului). Este interesant că mai târziu, între anii 1993-2016, profesorul Grigore Friptuleac, pe lângă activitatea de bază, a condus prin cumul acest laborator, care după diverse restructurări se găsea în cadrul altor instituții, iar astăzi este parte a Agenției Naționale pentru Sănătate Publică. Începând cu anul 2016, pe parcursul a circa patru ani, a acumulat funcția de director de proiect științific și cercetător științific principal.

În același an 1964, după susținerea examenelor de admitere la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău (actualmente Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”), Grigore Friptuleac devine student la Facultatea de Igienă și Sanitarie. După absolvirea cu brio a studiilor universitare în anul 1970, a fost angajat în cadrul Universității, unde a ocupat numeroase funcții: de la asistent universitar la șef de catedră, iar apoi - decan al Facultății, pe care a absolvit-o. Totodată, pe parcursul anilor de activitate și în plan științifico-didactic, a parcurs treptele respective, susținând tezele de doctor și doctor habilitat în științe medicale cu obținerea titlurilor de conferențiar și profesor universitar. Se poate spune cu certitudine că profesorul Grigore Friptuleac este Omul care, pe parcursul întregii sale activități profesionale, a servit cu abnegație Medicina țării noastre, în general, dar în primul rând, Medicina preventivă. Fiind dotat cu multe capacități, având multă energie, dorință aprigă de muncă, s-a manifestat în diverse direcții, fiind un pedagog iscusit, savant cu renume, igienist remarcabil, manager priceput. Astfel, pe tărâmul activității didactice și metodice, pe lângă lucrul nemijlocit cu studenții, profesorul Grigore Friptuleac a reușit să îndeplinească un volum de lucru enorm. Este vorba, în special, despre pregătirea și editarea diferitor manuale („Igiena mediului”, „Igiena muncii” ș.a.), materiale metodice și didactice, precum și despre introducerea unor discipline noi. Pot fi menționate, de exemplu, disciplinele: „Laboratorul igienic”, „Ecologia umană”, „Promovarea sănătății” și altele. Diversele manuale și multitudi-

nea de materiale metodice și didactice pregătite și editate de profesorul Grigore Friptuleac au devenit o bază solidă atât pentru pregătirea viitorilor specialiști în domeniul medicinei preventive, cât și pentru perfecționarea specialiștilor angajați în câmpul muncii.

Pe parcursul activității sale a ocupat numeroase funcții publice: redactor științific la redacția „Enciclopedia Moldovei” și „Cartea Moldovenească”, medicșef sanitar al Detașamentului Studentesc din Moldova, membru al Consiliilor Științifice ale Facultății de Medicină Preventivă, Facultății de Medicină nr. 1, Centrului Național de Sănătate Publică și Agenției Naționale de Sănătate Publică, membru al Senatului Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, membru al Comisiei de experți al Consiliului Național de Acreditare și Atestare, membru al Colegiilor de redacție ale multor reviste de Sănătate Publică din Republica Moldova, România și Ucraina, președinte al Seminarului științific de profil și al Consiliului Științific Specializat în domeniul Medicinii Preventive, membru titular al Academiei de Științe Medicale a Republicii Moldova.

Profesorul Grigore Friptuleac s-a simțit atras de cercetarea științifică imediat după absolvirea Colegiului de Medicină, când și-a început activitatea în Laboratorul de igienă a mediului din cadrul Institutului de Cercetări Științifice. După angajarea în cadrul Almei Mater, s-a dedicat activității științifice cu toată ardoarea sufletului, contribuind esențial la dezvoltarea științei igienice în Republica Moldova. A abordat diverse domenii ale științei igienice, activitatea științifică fiind evidențiată de numeroase articole, 11 monografii, materiale instructiv-metodice publicate, brevete de invenții. A reușit să atragă în lucrul științific mai mulți colegi tineri care, îndrumați de profesorul Grigore Friptuleac, au susținut cu brio tezele de doctorat, inclusiv cele de doctor habilitat. Mai mult ca atât, discipolii profesorului au continuat activitatea științifică, devenind la rândul lor conducători de doctorate pentru alți colegi. A înființat, în felul acesta, o școală științifică de igienă, rezultatele cercetărilor, monitorizate de profesorul Grigore Friptuleac fiind apreciate nu numai în Republica Moldova, dar și peste hotarele ei. În această ordine de idei, trebuie menționat faptul că o mare parte din aceste rezultate au fost prezentate la diverse întruniri internaționale, cu publicarea ulterioară. Rezultatele obținute sunt, după cum se vede, o rară îmbinare a capacităților innăscute, a cunoștințelor enciclopedice în domeniul medicinei preventive, dorinței și forței de muncă, a iscusinței

sale de a organiza activitatea echipei de cercetători, a responsabilității pentru realizarea planurilor trasate. Toate cele expuse au condus la faptul că profesorul Grigore Friptuleac a devenit o personalitate proeminentă în domeniul respectiv al științei.

În mod deosebit trebuie apreciate capacitățile manageriale ale omagiatului. După cum se știe, în orice domeniu rezultatele obținute de colectivitate depind foarte mult de capacitatea conducătorului de a crea, în primul rând, un climat psihologic benefic pentru ca angajații să conștientizeze faptul, că scopul lor este comun pentru toți, că la nevoie este necesar un ajutor reciproc, că lucrul trebuie efectuat corect, că trebuie excluse diferite excese, inclusiv de ordin moral. Desigur, în continuare este necesar să fie organizată dotarea, controlul, consultarea la diferite etape, dar și perspectiva activității, perfecționării, anumitor modificări etc. Ocupând funcții de conducere în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” și anume, în calitate de șef al Catedrei de igienă, de decan al Facultății de Medicină Preventivă, profesorul Grigore Friptuleac a dat dovadă de calitate manageriale excelente.

Profesionalismul, corectitudinea, dăruirea de sine ale domnului profesor au fost apreciate atât la nivelul Universității, cât și la alte niveluri, inclusiv la cel al conducerii republicane, fiind distins cu: medalia „Nicolae Testemițanu” în 2013, medaliile Academiei de Științe a Moldovei „Dimitrie Cantemir” - 2013 și „Nicolae Milescu Spătarul” în 2018, ordinul „Gloria Muncii” în 2018, a fost Laureat al Premiului „F.F.Erisman” al Academiei de Științe Medicale din Moscova în 1982, i-a fost conferit titlul de „Om Emerit al Republicii Moldova” în anul 2013. Totodată, a obținut numeroase diplome din republică și de peste hotare.

Patriot adevărat, profesorul Grigore Friptuleac a descris cu pasiune, dragoste și respect ținutul natal în lucrările „Am pornit din Scumpia” și „Început de medicină”. Până în prezent participă sistematic la întruniri și evenimente culturale, organizate de administrația publică locală. Pentru contribuția sa la dezvoltarea comunității este numit cetățean de onoare al satului Scumpia.

De menționat că profesorul Grigore Friptuleac este și un familist exemplar. Împreună cu soția Maria, cu care este căsătorit mai mult de 59 de ani, au educat doi copii, care i-au bucurat cu patru nepoți și o strănepoată. Feciorul activează în domeniul standardizării și metrologiei, iar fiica a urmat calea părinților, fiind dedicată medicinei, atât în plan practic, cât și științific, susținând teza de doctor în științe medicale și obținând titlul de conferențiar universitar.

Profesorul Grigore Friptuleac rămâne în continuare Omul acțiunii. Ca savant și pedagog, consacră cu dăruire de sine mult timp activității didactice și științifice. Ținând cadența timpului dumnealui este Omul, care poate să te susțină, să dea sfaturi, să te încurajeze, să te ajute.

Colectivul Disciplinei de Igienă din cadrul Departamentului Medicină Preventivă îi urează profesorului Grigore Friptuleac multă sănătate, prosperitate și succese în activitate.

*Alexei Chirlici, Victor Băbălau,
colegi de muncă-amici pe viață*

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).11](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).11)

Colegiul de redacție al revistei „Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină” cu deosebită considerație se alătură cuvintelor alese adresate Profesorului Grigore Friptuleac cu ocazia frumoasei aniversări și exprimă gratitudine pentru colaborarea de durată în cadrul revistei, în calitate de autor și membru al Colegiului de redacție, partener în organizarea evenimentelor științifice și mentor pentru tinerii cercetători-autori. Urăm multă sănătate și noi realizări distinse domnului Profesor Grigore Friptuleac!

*În numele Colegiului de redacție,
Natalia Zarbailov, redactor-șef*

PROFESORUL GRIGORE BIVOL - MEDIC, MENTOR, MANAGER AL REFORMELOR

Catedra de Medicină de Familie al Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și Asociația Medicilor de Familie din Republica Moldova au un frumos prilej pentru a aduce un omagiu profesorului Grigore Bivol, un promotor activ al conceptului de „medicină de familie”. Doctor în științe medicale, profesor universitar, șef al Catedrei de Medicină de familie (1998-2014), domnia sa Grigore Bivol va împlini în noiembrie 2023 vârsta de 80 de ani și 53 de ani de activitate.

Originar din satul Rezeni, județul Lăpușna, actualmente raionul Ialoveni, a urmat o cale impresionantă în cariera sa. După absolvirea școlii medii, a școlii profesionale de comerț și a serviciului militar, și-a continuat studiile la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău (1966-1972), pe care l-a absolvit cu mențiune. Între anii 1974-1977 a studiat la Academia de Științe Medicale, din Moscova, unde a susținut teza de doctor în medicină. Grigore Bivol și-a început cariera medicală în 1972 la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, unde s-a întors după absolvirea doctoratului și a parcurs calea de la asistent universitar până la profesor, șef al Catedrei de Endocrinologie, ulterior a condus Catedra de Boli Interne (1982-1989), iar în perioada 1998-2014 a fost șef al Catedrei de Medicină de Familie, contribuind semnificativ la dezvoltarea acestei discipline.

Profesorul Grigore Bivol și-a dedicat întreaga viață și carieră sistemului medical din Republica Moldova. Este un profesor talentat și un pedagog iscusit, cunoscut și apreciat în mediul educațional, precum și un bun organizator și manager. În general, realizările sale de-a lungul vieții sunt motive solide pentru a-l considera un om împlinit și un pilon valoros al comunității medicale naționale.

MEDIC

Tatăl său, Clemente, a fost primul care a observat că Grigore Bivol avea potențialul de a ajuta mulți oameni dacă alege să devină medic. Absolvirea Facultății de Medicină și susținerea doctoratului la Moscova a descoperit în tânărul medic asemenea calități ca erudiția și curiozitatea științifică, dar și capacitatea de a munci creativ, precum și calități de medic iscusit, integru, onest și responsabil, alături de abilități pedagogice deosebite.

Prin activitatea zilnică asiduă la Spitalul Clinic Municipal, care acum poartă numele lui Gheorghe Paladi, Grigore Bivol a contribuit la diagnosticarea și tratamentul multor persoane aflate în suferință, manifestând compasiune și bunătate. Numeroase



generații de medici au avut ocazia de a învăța de la doctorul Gr. Bivol încă de la începutul carierei lor medicale. A devenit un model de aplicare a spiritului de observație, răbdare, abilităților de examinare clinică și a gândirii clinice, precum și de intuiție profesională. Clinica de terapie condusă de Grigore Bivol a devenit o școală de terapie de prestigiu. Conferințele medicale matinale cu discuții aprofundate despre patofiziologia bolilor, vizitele de consult și organizarea consiliilor medicale la patul pacienților, dezbaterile argumentate în cadrul conferințelor clinico-morfologice au consolidat autoritatea doctorului Grigore Bivol nu doar în rândul colegilor interniști, ci și printre reanimatori, chirurghi, obstetricieni, pediatri și medici specialiști în alte domenii, în special medici de familie. De-a lungul mai multor ani, a fost consultantul secției de terapie intensivă și reanimare, unde erau internate cele mai complicate cazuri de boală și unde a salvat vieți.

La un moment dat, profesorul Grigore Bivol a devenit șef al Catedrei de Boli Interne, redenumită apoi în Catedra de Medicină de Familie, ceea ce a dus la extinderea numărului de medici care s-au alăturat procesului de educație medicală condus de domnia sa. Profesionist în instruirea medicilor de familie și cu o atitudine deosebită față de pacienți, a oferit un exemplu elocvent pentru studenți, rezidenți și medici în ceea ce privește raportul medic-pacient. A abordat persoanele din perspectiva centrării pe necesitățile umane din primele zile de când a devenit medic. Atitudinea sa deosebită, atenția și dorința de a ajuta sunt cărțile de vizită ale Profesorului Grigore Bivol. Acest lucru a fost posibil și datorită multiplexelor sale legături cu colegii medici și profesori din alte specialități, care lucrează în alte instituții medicale, dar care îl respectă și îl apreciază.

MENTOR

Din primii ani de studii la Institutul de Medicină, studentul Grigore Bivol a demonstrat calități de lider și de bun organizator. Datorită acestor calități, a ieșit în evidență încă din primele zile de facultate, ceea ce a determinat Conducerea Institutului de Medicină să-l înainteze pentru funcția de decan al studenților. Acest lider al grupului de studenți a avut grijă și după absolvirea institutului ca colegii de facultate să participe cu regularitate la întâlniri tradiționale ale absolvenților, ultima cu ocazia aniversării semicentnarului în anul 2022. Profesorul Grigore Bivol s-a bucurat și continuă să se bucure de stimă din partea semenilor, care își exprimă sentimentele față de el și aprecierea prin poezii și proză.

Domnia sa a îndrumat pe calea medicinei mii de studenții, îndeplinind cu succes rolurile de pedagog, șef de catedră și decan. În calitate de decan, a avut grijă de tinerii care au plecat de acasă pentru a deveni medici.

A jucat un rol crucial în inițierea procesului de implementare în Republica Moldova a specialității cunoscute în întreaga lume ca medicina generală sau medicina de familie. A fondat și rămâne Președinte de Onoare al Asociației Medicilor de Familie din Republica Moldova. Totodată, este membru al Seminarului de profil în medicina internă și comunitară, ocupând și poziția de președinte al Comisiei de profil în Medicina de Familie, responsabilă pentru atestarea medicilor de familie.

Prin activitatea sa științifică, a reușit să pregătească o pleiadă de doctori în științe medicale devotați profesiei și a dezvoltat o bază de cercetare apreciată prin acordarea distincțiilor la foruri științifice. Profesorul Grigore Bivol a condus nenumărate ori în calitate de Președinte și a participat ca membru la consiliile pentru susținerea tezelor științifice.

Domnia sa Grigore Bivol a manifestat o pasiune pentru sport fiind badmintonist de excelență. Dumnealui a participat la numeroase competiții și a fost decorat cu cupe și medalii, reprezentând cu mândrie țara Moldovei după hotarele ei.

MANAGER AL REFORMELOR

Profesorul Grigore Bivol a deținut diferite posturi de conducere în cadrul Ministerului Sănătății, începând cu cel de internist de frunte și specialist principal în domeniul Terapiei, apoi în Asistența medicală primară, membru și președintele al comisiilor de acreditare în cadrul Consiliului Național de Acreditare și Atestare. Domnia sa Grigore Bivol a manifestat o pasiune pentru sport fiind badmintonist de excelență. Dumnealui a participat la numeroase competiții și a fost decorat cu cupe și medalii, reprezentând cu mândrie țara Moldovei după hotarele ei.

Medicina primară este „poarta” sistemului de sănătate datorită celor peste 1600 de medici de familie și 4000 de asistenți medicali, care, împreună, formează echipa de asistență medicală primară din țară, demonstrând devotament și consacrare în problemele de sănătate ale populației. Reforma asistenței medicale primare a permis alinierea Moldovei la țările pentru care sănătatea populației este o prioritate.

Pe 21 noiembrie 2014, domnului Grigore Bivol i s-a conferit Ordinul „Gloria Muncii” de către președintele țării. Profesorul universitar Grigore Bivol, doctor în științe medicale și fondatorul Catedrei de Medicină de Familie, pentru realizări remarcabile și de impact major în procesul de dezvoltare a sistemului autohton de sănătate a obținut trofeul Galei Premiilor în Sănătate 2019 pentru întreaga sa activitate medicală. Meritele profesionale deosebite în calitate de medic, mentor și manager al reformelor, i-au asigurat respectul și înalta apreciere din partea Guvernului Republicii Moldova.



Cu ocazia anului jubiliar, îi urăm Profesorului Grigore Bivol, medic dedicat, mentor și promotor al reformelor, să urmeze calea vieții cu multă înțelepciune și curaj, să-și păstreze sănătatea și bunăvoință, mulți ani în continuare să poarte cu demnitate halatul alb și să rămână un model de integritate pentru toți medicii, în special pentru medicii de familie.

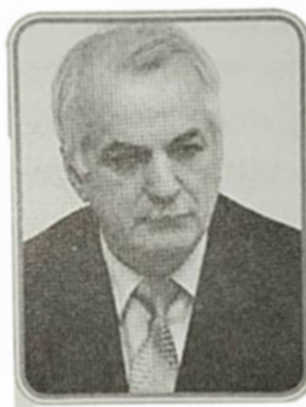
*Cu deosebită considerație,
colectivul Catedrei de Medicină de Familie,
USMF „Nicolae Testemițanu”,
Asociația medicilor de familie,
Colegiul de redacție al revistei*

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).12](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).12)

MEDICINA I-A FOST ȘI PROFESIE, ȘI DESTIN., ȘI ȚARĂ



Constantin Ețco
(22.07.1941-19.12.2017)



Petru Craveț
(05.07.1954-07.11.2021)

Motto:

– Doctore, ați salvat atâtea vieți omenеști de-a lungul carierei.

Ce stă la baza succesului dvs.?

– Sentimentul de dragoste.

– Dar dacă se întâmplă să nu ajute?

– Măresc doza.

Acum șase ani, pe data de 19 decembrie 2017, a plecat dintre noi Profesorul Constantin Ețco. Astăzi, dorim să aducem în atenția dumneavoastră contribuția deosebită a distinsului profesor, observată de regretatul jurnalist Petru Craveț, în timpul colaborării lor (anii 2016-2017) pentru realizarea filmului documentar intitulat „Constantin Ețco, savantul care „a făcut legea în medicină”. Jurnalistul Petru Craveț a fost autorul scenariului acestui film, care a fost difuzat pentru prima dată pe 22 iulie 2020 (ziua de naștere) la TV Moldova 1 și repetat pe 19 decembrie al aceluiași an (ziua decesului subit al profesorului C. Ețco) la TV Moldova 2.

Înainte de a-mi spune păsul despre omul, care s-a numit Constantin Ețco, medic, profesor, savant, academician, despre care se cuvine să vorbim doar la modul superlativ, voiesc să descifrez situația de impas, în care s-a pomenit medicina autohtonă din cauza atitudinii de subestimare și a nepăsării din partea societății moldovenești contemporane.

Cred, că, grație inerției de viață, am pierdut abilitatea, dar și curajul, de a aborda corect și judicios rostul medicului în viața omului și a țării. Paradoxul cel mare este, că în vorbe pledăm, parcă, pentru sănătate, „cocoțăm” urări de bine în capul oricărei situații relaționale, însă preț pe starea in-

terioară punem numai atunci când ne îmbolnăvim. Ne amintim de medic când ne doare și nu de un medic oarecare, ci de unul „iluzionist”, care știe să facă minuni dintr-o pastilă fermecătoare sau intervenție chirurgicală de vis. De unde această navivitate, nihilism? Medicina este cu totul un altfel de mâncare. Pentru a-i pricepe (și venera) semnificația, trebuie (măcar din când în când) să ne gândim la eforturile celora, care o reprezintă și de care se leagă durerea și speranța străină. Să admitti, că îndărătul acestei profesii stă aceeași persoană fizică ca și tine, dar care toată viața sa conștientă este obligată să trăiască cu durerea altuia. Să valorifice, mai întâi, ore de studii în aulele universitare, apoi să adopte decizii-țintă și pași neosteniți prin labirintul patologiilor, să poarte în cârcă cu de la sine cheltuială povara perfecționării continue în profesie, să meargă prin viața, fără a se abate din cale, cu ranița pregătită pentru acordarea ajutorului de rigoare persoanelor suferinde. Dar, cel mai important, e să-i placă să „îmbătrânească” în această activitate, să-i fie ca o chemare, ca o melodie preferată, fără de care nu-și poate închipui viața.

Spre regret, societatea moldovenească de astăzi percepe munca medicului prin prisma uzanțelor sale profesionale, neglijând sacrificiile lui omenеști. Cunoaștem, că într-un stat cu adevărat democratic

și de drept medicina are și calificarea domeniului, ce produce efecte economice. Căci restabilind sănătatea omului, medicul favorizează reangajarea lui în câmpul muncii, iar statului – asigurarea stabilității și colectărilor la buget. În contextul dat, faimoasa formulă a clasicilor sistemului capitalist *bani-marfă-bani-plusvaloare* (dar Moldova este un stat capitalist) capătă o nuanță mai specifică, și anume: *bani-sănătate-om-bani-plusvaloare*. Lucru cert, mai marii cetății niciodată n-au luat în considerare acest indice destul de relevant pentru condițiile progresului, din care motiv deja 26 de ani consecutiv, mai exact din 2004, când a luat naștere medicina asigurată în țara noastră și până în prezent, sistemul de sănătate din Moldova a ajuns în prag de catastrofă. A trebuit să vină incidental peste noi teribila pandemie de Coronavirus-19, o ghilotină a morții fără noimă, ca să ne dăm seama că omul și statul nu pot exista fără o medicină puternică și competitivă, că acești salariați neobosiți - medicii - trebuie ținuti ca în palme, dacă dorim să trăim într-o țară cu tradiții democratice europene. Deci, dacă declarați că dragostea pentru acest popor nu este vorbă goală, măriți doza afecțiunii în sistemul de sănătate.

Nu de rareori m-am întrebat și mă întreb ce-l ține pe „omul în halat alb” în profesie. Cum se face că suplinind o funcție foarte dificilă și neasigurată corespunzător, dar nici motivată material la cât efort intelectual și fizic depune pentru satisfacerea necesităților medicale ale populației, continuă să meargă la muncă? Răspunsul se afla la suprafață: devotamentul față de profesie.

Când spun lucrul acesta, mă gândesc la numeroasa armată de medici, care în pofida ofertelor copioase, ce fac cu ochiul din exterior, rămân pe loc, în spitalul lor, la catedra lor, în instituția locală de promovare a sănătății. Acest spirit de apărare și glorificare a cauzei lui Hipocrate în patria natală se trage de la înaintașii medicinei autohtone, constituiți într-o pleiadă denumită istoric „Generația de aur Alma Mater”: Nicolae Testemițanu, Gheorghe Paladi, Ion Prisăcari, Eugen Popușoi, Nicolae și Vasile Anestiade, Gheorghe Ghidirim, Constantin și Gheorghe Țăbârnă, Diomid Gherman, Eugen și Nicolae Gladun, Ion Ababii, Eugen Maloman, Pavel Bâtcă, printre ei regăsindu-se și eroul acestui film, regretatul Constantin Ețco.

În anul 2017, am avut ocazia să particip cu un grup de profesori ai Universității de Stat de Medicină și Farmacie în campania de promovare a moștenirii medicale, științifice și culturale testamentare a lui Nicolae Testemițanu. Evenimentul

era consacrat aniversării a 90-a de la nașterea iubitului savant, precum și Declarației Guvernului Republicii Moldova, prin care 2017 fusese decretat „An al lui Nicolae Testemițanu”. Cu câtă bucurie și empatie vorbea lumea din teritoriu despre Nicolae Testemițanu! În satul de baștină, Ochiul Alb, r. Drochia, localnicii îl numesc Prometeu. S-a consacrat cu trup și suflet cauzei organizării și instituționalizării sănătății publice. A dezvoltat și consolidat sistemul învățământului medical superior, perfecționând metodologia pregătirii cadrelor medicale naționale și lărgind rețelele de asistență medicală primară și terțiară. Anume astfel de urme, idei, fapte și realizări de excepție s-au cristalizat și în viața științifică și pedagogică a profesorului Constantin Ețco, primul și cel mai îndrăgît dintre cei 16 discipoli ai lui Nicolae Testemițanu.

Aidoma învățătorului său, Constantin Ețco a avut capacitatea și talentul de a se concentra pe necesitatea formării specialiștilor medicali și reformarea mecanismului de activitate a prestatorului de servicii medicale din Moldova. În timp ce majoritatea învățăcelilor din școala lui Testemițanu s-au grăbit să-l pună la icoane, omagiindu-l discreționar și pompos cu diverse ocazii aniversare, primul său discipol i-a găsit loc în suflet și pe masa de scris, continuându-i cauza de propășire a științei și medicinei naționale. El însușează cel mai mare număr de articole și cărți scrise despre domeniile sănătății publice, dar și despre marele Testemițanu, ultima carte intitulându-se sugestiv „Nicolae Testemițanu, nume devenit simbol”, scoasă de sub tipar chiar în anul cand inima sa a încetat să mai bată.

Norocul de a-l cunoaște pe medicul-academician Constantin Ețco mi-a surâs la o sărbătoare de suflet a absolvenților USMF „Nicolae Testemițanu”, promoția 1971, ce a avut loc în toamna anului 2016. Invitația a survenit din partea conferențiarului universitar Romeo Scerbina, medic, dar și coleg de breaslă, cu scopul de a imprima pe bandă video manifestarea cu pricina și, mai ales, stările de revelație ale studenților de altă dată.

Cum rolul de prezentator/gazdă îl obliga să compară mereu în prim-planul întâlnirii, dl prof. C. Ețco mi-a atras atenția prin spiritul și maniera lejeră cu care reușea să asigure buna desfășurare a discuțiilor. Avea o vorbă molcomă, cursivă, sinceră și blândă, pe ici-colea mai strecura câte un citat celebru sau o glumă pentru descreștitul frunților, și lucrul acesta impresiona. Chit că pe parcurs mai toți colegii de grupă și de curs căutau să discute

cu el, să se fotografieze împreună, să afle ultimele noutăți despre Alma Mater, realizările ei curriculare, despre colegii lipsă. Și atunci la sfârșitul acelei ceremonii m-am apropiat și i-am propus să realizăm o coproducție cinească despre viața și activitatea-i profesională. Nu s-a tocmit deodată. Mi-a spus că se va gândi și îmi va da de știre. Peste două săptămâni mă telefonează și mă anunță că este de acord. Din acel moment nebănuitele taine și mărturii memorialiste despre C. Ețco, ca unul dintre cei mai valoroși exponenți ai patrimoniului medical universitar și academic din Moldova postbelică, mi s-au precipitat într-un capitol aparte și deosebit de interesant în activitatea mea de jurnalist.

Am alcătuit planul de scenariu, un fișier cu întrebări și obiectele de filmare și așteptam ziua când urma să ne reîntâlnim pentru primele discuții concrete pe marginea filmului.

Cea mai dificilă problemă, de care m-am ciocnit chiar din prima zi, a fost planificarea lucrărilor de filmare. Reclama un deficit de timp insuportabil din cauza preocupărilor zilnice, de serviciu și cele afiliate, pe care le încheaga abil de dimineață până seara trziu. Totuși, am stabilit un organizator de colaborare și timp de un an și jumătate am avut posibilitatea să lucrăm fragmentar cot la cot, să-i studiez trecutul și prezentul biografiei, convingerile și viziunile de viață, plămădite pe vatra tradițiilor vechi țărănești, unde munca și credința sunt condiții obligatorii ale moralei și culturii familiale. Anume cultul muncii și iubirea întru aproapele, moștenite de acasă, l-au însoțit pe tot parcursul carierei.

Mă emoționau amintirile sale abundente în detalii despre anii copilăriei, adolescenței, studenției, despre viața universitară și academică. „Dacă ne-am propus să facem o treabă bună, - îmi zicea el, să săpăm în profunzime. Mie nu-mi trebuie slavă goală, Petrea. Eu vreau, ca tot ce o să scrii tu despre mine în filmul acesta, să fie veridic și să mă reprezinte”. I-am făgăduit, că anume așa voi face, pentru că altfel nici nu se putea. CV-ul profesorului Constantin Ețco este atât de consistent, vast și diversificat în materie de pedagogie, știință și practică medicală, viață socială și culturală, încât n-am avut niciodată motiv de șovăire, ezitare sau vreun gând năuc de a născoci ceva. Sâmburele de adevăr, cum se zice, stătea la vedere și mie nu-mi rămânea decât să dau colbul într-o parte și să trec roadele experienței sale medicale în canavaua literară a filmului, cadru după cadru.

În pragul maturității fiecare om se înfățișază înaintea sorții pentru a se întreba: ce urmează să

facă mai departe? La ce-l ajunge capul? Unde să meargă să-și legitimeze o meserie? Aceleași întrebări le-a avut, firește, și protagonistul nostru. Inițial nutrea o predilecție aprinsă pentru profesia de constructor. A susținut examenele de intrare la Tehnicumul de Construcție din capitală și deveni student cu acte în regulă, dar, se vede, că ce ți-i scris, în frunte ți-i pus. Din cauza condițiilor materiale, „se retrage din construcție” și alege să facă medicină, un drum ce s-a dovedit a fi lung și neîncăpător, cu suișuri și coborâșuri, cu lauri de prețuire și recunoștință pentru aportul considerabil la dezvoltarea vieții universitare și a sistemului sănătății publice din Republica Moldova.

De menționat, că dincolo de funcțiile universitare și academice pe care le-a adjudecat prin talent și acuratețe, prof. Constantin Ețco înglobează și calități de mare organizator și gestionar al sistemului de sănătate. Aceste calități și le-a format chiar de mic copil. În vremea de după război, ce se abătuse cu lipsuri și nevoi asupra familiei, deoarece tatăl fusese deportat într-un lagăr de concentrare din URSS, Costică a trebuit de la vârsta de 5 ani să suporte povara dificultăților sociale, să-și asume și unele preocupări de-ale maturilor pentru a ajuta familia să supraviețuiască. Această maturizare timpurie, condiționată, care i-a furat bucuria de a se ști visător, l-a „avantajat” în opțiunile sale de mai târziu și la alegerea profesiei de medic, și la selectarea direcției de cercetare științifică, și la reformarea medicinei autohtone.

Pe măsură ce avansam în procesul de realizare a filmului, îi dezvoltam mai bine chipul și calitățile umane. Uneori, parcă avea o gândire și simțire telepatrică. Știa ce „mă doare”. Mă telefona și îmi zicea – Petrea, treci pe la mine, că am să-ți comunic ceva. Veneam la oficiul de pe str. Petru Movilă și el, cu o sclipire lucitoare în ochi, mă informa că problemele cu care mă adresasem sunt rezolvate. Îmi trăia și grijile mele.

Oricând mă întâlneam cu el, arăta o formă fizică și morală desăvârșită. Chiar la vârsta respectabilă, pe care o avea, nu obosea să caute, să scrie, să editeze, dovedind o gândire lucidă și proactivă. „- Eu nu fac altceva decât îmi argumentez ceea ce propun. Dar cum altfel? Cum să nu ții la ideea sau proiectul tău, când ești convins că va avea sorți de izbândă?”

Mintea îi lucra ca ceasul, prompt și cu perspicacitate. De orice lucru se apuca, mai întâi îl verifica după gradele de semnificație și actualitate, ce urma

să le întrunească. Intuiția și spiritul de observație niciodată nu l-au dat de gol. De asta planurile sale imperative de cercetare, instruire și organizare sunt durabile. A demonstrat-o în mai multe rânduri. Și atunci când a elaborat pentru prima oară în istoria Almei Mater cursul de economie pentru studenții de la medicină, și în timpul creării Catedrei de Economie, Management și Psihopedagogie în Medicină în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”, a facultății de pregătire postuniversitară a medicilor absolvenți, și la elaborarea și editarea în premieră a tractatului „Management în sistemul de sănătate”, opera magistrală a întregii sale vieți. Cică, după ce a terminat de scris manualul menționat mai sus, prof. Eugen Hrișcev, rectorul ASEM de atunci, îl roagă să-i dea să-l citească. Nu înțelegea ce fel de economie vrea Ețco să introducă în învățământul medical superior. După lectura lucrării, a venit la el la catedră și l-a felicitat cordial pentru conținutul inedit și profund al noului program curricular.

Ideile și proiectele profesorului Constantin Ețco poartă pecetea unor valori autentice. Multe din ce a conceput și propus domnia sa în vederea asigurării formării tinerelor generații medicale, elaborării și implementării strategiilor de dezvoltare a științei medicale și sistemului de sănătate și-au găsit expresie teoretico-practică în programe universitare și ministeriale.

Îmi vorbea cu emoții aparte despre profesorii universitari, care l-au dăscălit și îndrumat pe tărâmul pedagogic și științific. În rândul lor - șeful de catedră Moisei Ghehtman, care l-a observat și i-a propus să rămână la catedră, renumitul profesor universitar și om de stat Ion Prisăcari, primul său ghid științific, care l-a numit conducător al laboratorului științific studențesc, fostul prodecan de curs Gheorghe Ghidirim (în prezent academician), datorită căruia a aderat la școala ex-ministrului sănătății, șeful de catedră Organizarea sănătății publice Nicolae Testemițanu, cu care a „tras în plug” pe ogorul pedagogiei și științei medicale, tutore științific la ambele teze de doctorat. Despre Testemițanu îmi vorbea cu însuflețire aproape în mai fiecare discurs al său pe durata lucrărilor de filmare. Ca discipol, Constantin Ețco s-a străduit să-i urmeze exemplul aproape în toate. A ajuns profesor universitar, șef de catedră, ar fi putut să ajungă și ministru al sănătății, dar n-a vrut să fie conjuncturist, apoi a participat la reformarea sistemului de sănătate, contribuind la întemeierea medicinei asigurate, a scris și editat un număr impunător de lucrări științifice despre funcționarea și administrarea asistenței medicale în Republica

Moldova, s-a învrednicit ca și Nicolae Testemițanu de Premiul Național pentru știință și tehnică etc. Îmi mărturisise că pentru el Nicolae Testemițanu a fost și va rămâne ca un părinte. Lecțiile de viață, muncă și înțelepciune le-a învățat pe de rost și în orice interviu căuta să-și rotunjească mesajul cu o axiomă, lăsată de Testemițanu.

Profesorul Constantin Ețco are o sumedenie de titlaturi onorifice. Academician, profesor universitar, laureat al diferitor trofee de specialitate, om de onoare al mai multor localități ș.a. Le merită pe deplin și incontestabil.

După ce am terminat de scris scenariul „cititul” trăsăturilor sale intelectuale și morale, mi-a venit inspirația de a-l introduce în film prin ploaie. Potopul de picături, ce se scurge pe sticla geamului, deschide o lume plină de pace și tihnă, asemănătoare cu cea din sufletul eroului. Astfel apare el în ochii celor care l-au cunoscut, așteptat și căutat pentru înmugurirea-i și înflorirea faptelor frumoase și pornirilor din grădina sufletească.

Mă consider și eu, ca toată lumea bună, un om fericit că am putut (mi-a permis) să mă înfrupt din rodul muncii sale. Prof. Constantin Ețco a fost o fire de om peste măsură de muncitoare și visătoare, înțeleaptă și onestă, cu o inimă ce se dăruia oamenilor. Tendința aceasta de a crea și perpetua binele este piatra de temelie a statorniciei oricărui neam, societăți sau stat. Așa se prezintă și eroii din poveștile noastre populare (Făt-Frumos, Harap Alb etc.), care izbutesc prin bunătatea sufletului lor să îmblânzească stihiiile personalizate ale naturii (Sfarmă-Piatră, Strâmbă-Lemne, Răcilă, Zorilă). Testemițanu și Ețco s-au dedicat cauzei de slujire adevărului, dreptății și binelui între oameni, lăsând pe altarul medicinei singurul lor privilegiu – jertfirea de sine. Niște temerari, care prin felul lor de a fi și comunica cu lumea, prin atitudinea fidelă și conștiințioasă față de profesia aleasă, prin tăria de credință și omenie, lăsate testamentar posteriorilor, ne conving că parcă nu ei au ales medicina, ci medicina pe ei. Destinul le-a hărăzit să meargă prin viață pe post de misionari.

Înainte de a încheia lucrările de filmare cu domnia sa, i-am adresat o întrebare provocatoare:

- Domnule profesor, ce i-ați cere Celui de Sus, dacă l-ați întâlni în cale? M-a privit cu nedumerire, parcă vroia să priceapă, dacă ceea ce îl întreb are legătură cu sănătatea, ce-i devenise șubredă în ultimele luni.

- Îmi vine greu să-ți răspund expromt., l-aș ruga să-mi mai dea niște ani, să mai lucrez cât mă

duce mintea și capul, iar familiei - încă puțină răbdare ca să mă poată suporta în ideile mele și... binecuvântare.

- Și dușmanilor?
- Ei, de unde ai mai luat-o., pentru că îți spun sincer, eu în viața mea nu m-am dușmănit cu nimeni. Altceva am avut de făcut.
- Neprietenilor?
- L-aș ruga să le accepte pocăința. Căci atunci când ai decis să te pocăiești, înseamnă că te-ai întors de unde ai pornit: la izvorul dragostei. Eu zic să le dea Domnul de toate câte un pic: silință, credință,

dragoste și iubire de oameni, deoarece aceste calități sunt trebuincioase aici pe pământ, azi, mâine și poimâine. Noi, oamenii, suntem creați pentru facere de bine.

Petru Craveț, jurnalist,
autor de scenarii pentru 11 filme documentare,
membru al Uniunii Jurnaliștilor Români Profesioniști
din Moldova, redactor-șef al Departamentului Relații
Externe și schimb de programe la TVM, purtător de
cuvânt al Institutului de Medicină Urgentă

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).13](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).13)