

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

Călugăru (Hîncu) Sorina este absolventă a Universității de Farmacie din cadrul UMF Carol Davila București promoția 1994. A terminat doua specializări în domeniul de farmacie - farmacie generală și farmacie clinică.

A lucrat în mai multe domenii ale farmaciei începând cu Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice în perioada rezidențiatului de farmacie generală (1994-1996) după care a lucrat în farmacie de circuit deschis, în depozit de medicamente și în final în farmacia de circuit închis.

În Institutul Clinic Fundeni lucreaza de aproximativ 15 ani în pozitia de farmacist șef inițial la Institutul de Boli Digestive și Transplant Hepatic și ulterior în Institutul Clinic Fundeni. Experiența acumulată în anii de activitate din cadrul institutului au determinat-o să încerce să sublinieze rolul farmacistului de spital în gestionarea corespunzătoare a terapiei antimicrobiene, prin monitorizarea consumului de medicamente, evaluarea prescripțiilor și participarea activă la elaborarea și implementarea politicilor de utilizare rațională a agenților antimicrobieni.

Teza sa de doctorat intitulată "Strategii de monitorizare și optimizare a terapiei antimicrobiene într-un spital multidisciplinar. Rolul farmacistului de spital" se înscrie în încercarea de a demonstra rolul esențial al farmacistului de spital și farmacistului clinician într-o problemă esențială pentru sănătatea publică și anume rezistența antimicrobiană care are un impact major asupra morbidității, mortalității și costurilor sistemelor de sănătate. Utilizarea excesivă și necorespunzătoare a antibioticelor, antiviralelor și antifungicelor a favorizat selecția tulpinilor multirezistente, reducând eficiența tratamentelor disponibile, în special în unitățile de îngrijire medicală. Pandemia COVID-19 a amplificat aceste probleme, determinând o creștere a consumului de antimicrobiene în absența unei justificări documentate, în special la pacienții imunocompromiși. Mai mult decât atât, gestionarea infecțiilor în mediul spitalicesc se realizează frecvent pe fondul unor comorbidități preexistente, ceea ce impune un echilibru între eficiența terapeutică și evitarea polimedicației, cu riscul crescut de reacții adverse și interacțiuni medicamentoase.

Tema tezei de doctorat este relevantă, actuală și integrată în direcțiile strategice promovate de Organizația Mondială a Sănătății, Uniunea Europeană și Strategia Națională de prevenirea și limitarea infecțiilor asociate asistenței medicale și combaterea fenomenului de rezistență la antimicrobiene analizând tendințele de rezistență și consumul de medicamente antimicrobiene într-un spital de importanță strategică din România, în contextul implementării programului de antibiotic stewardship. Noutatea cercetării constă în evaluarea comparativă a acestor date, înainte și după implementarea unui formular de restricție a prescrierii de antimicrobiene cu participarea multidisciplinară a echipelor medicale complexe de la nivelul spitalului.

Ipoteza de cercetare pornește de la premisa că introducerea măsurilor de restricționare a prescripțiilor de antimicrobiene, în contextul intensificării fenomenului de rezistență, poate conduce la o reducere a consumului de medicamente și la o optimizare cost-eficiență a practicilor terapeutice în mediul spitalicesc. Se presupune că aceste intervenții, aplicate sistematic, pot contribui la limitarea emergenței tulpinilor multirezistente prin diminuarea presiunii selective.

Obiectivul principal al cercetării este de a oferi un fundament științific util atât în managementul unităților medicale cât și în cel al farmaciilor de spital, prin corelarea nivelurilor de rezistență antimicrobiană exprimate prin indicele de rezistență la antibiotice (MARI) cu modelele de consum ale agenților antiinfecțioși, exprimate în DDD (doza zilnică definită)/100 zile de spitalizare.

Obiectivele secundare includ:

- ✓ analiza tendințelor de rezistență la șase agenți patogeni majori identificați la nivel de spital;
- ✓ evaluarea consumului de antibiotice, antivirale și antifungice;
- ✓ analiza impactului măsurilor de restricție; precum și
- ✓ investigarea variațiilor lunare/anuale și în cadrul secțiilor de diferite specialități ale consumului de medicamente antimicrobiene.

. Cercetarea realizată în cadrul tezei are un design retrospectiv-observațional și este bazată pe date extrase din sistemul informatic ale Institutului Clinic Fundeni și datele colectate și analizate de către farmacia de spital pentru perioada 2021–2024.

Au fost analizate două direcții principale:

- ✓ nivelurile rezistenței antimicrobiene (prin indicele de multirezistență la antibiotice - MARI) și
- ✓ consumul de antimicrobiene (prin indicatorul DDD/100 zile de spitalizare). Datele au fost stratificate pe secții, agenți patogeni și substanțe active.

Analizele statistice au inclus teste non-parametrice specifice și reprezentări grafice pentru evidențierea tendințelor.

Teza de doctorat este structurată în șase capitole, acoperind atât fundamentele teoretice, cât și aplicațiile practice ale cercetării.

Capitolul I prezintă o analiză actualizată a infecțiilor nosocomiale și interacțiunilor medicamentoase, cu accent pe impactul acestora asupra evoluției clinice și a rezistenței antimicrobiene.

Capitolul II explorează strategiile moderne de management, evidențiind rolul programelor de stewardship în reducerea complicațiilor terapeutice.

Capitolul III oferă date privind rezistența bacteriană (MARI) pentru șase agenți patogeni, evidențiind creșteri îngrijorătoare, în special la *Acinetobacter spp.* și *Pseudomonas spp.*

Capitolul IV analizează consumul de antibiotice înainte și după aplicarea formularului de restricții, subliniind o raționalizare clară a utilizării.

Capitolul V abordează consumul de antivirale în aceeași perioadă, iar

Capitolul VI tratează utilizarea antifungicelor, cu tendințe de optimizare a prescrierilor, corelate cu profilul clinic al infecțiilor.

Concluzii și contribuții personale

Teza de doctorat reflectă rezultatele studiilor desfășurate pe o perioadă de patru ani în cadrul secției de farmacie în colaborare cu echipa medicală din cadrul unui spital multidisciplinar de importanță strategică la nivel național cu 1150 de paturi, care are în componența 26 de secții din categoriile: terapie intensivă, chirurgie generală, hematologie, gastroenterologie, neurologie, transplant medular, transplant renal, pediatrie, nefrologie, urologie.

Teza de doctorat oferă o perspectivă solid fundamentată științific asupra tendințelor de consum de medicamente antimicrobiene, evidențiind problemele specifice din practica spitalului și conturând direcții clare de monitorizare viitoare. Informațiile obținute sunt deosebit de valoroase nu doar pentru managementul spitalului, ci și pentru managementul farmaciei de spital, contribuind direct la optimizarea politicilor terapeutice și a strategiilor de aprovizionare. Mai mult decât atât, perspectiva nouă dată de prezenta teză de doctorat poate fi utilizată și de alte farmacii de spital care activează în unități medicale complexe cu secții de diferite specialități medicale și cu un număr mare de pacienți, care se confruntă cu probleme similare privind strategiile de control al rezistenței la antibiotice și consumul judicios al antimicrobienelelor.

În cadrul studiului prezentat în Capitolul 3, s-a realizat o analiză detaliată a indicelui de multirezistență la antibiotice (Multiple Antibiotic Resistance Index sau MARI) în funcție de specia bacteriană, tipul de probă biologică, regimul de spitalizare și secția clinică. S-au identificat diferențe semnificative între tulpini, cele mai ridicate valori fiind înregistrate în cazul *Escherichia coli* producătoare de ESBL, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* și *Pseudomonas aeruginosa*. Aceste tulpini au fost întâlnite cu precădere în probe de hemocultură și urocultură, precum și în secții de chirurgie și terapie intensivă. Aceste rezultate reflectă o răspândire activă a tulpinilor multirezistente, ceea ce generează un impact direct asupra deciziilor terapeutice și asupra politicilor de prevenire a infecțiilor asociate asistenței medicale. În acest context, monitorizarea periodică a MARI devine un instrument esențial pentru ajustarea tratamentelor antimicrobiene în funcție de profilul bacteriologic specific fiecărei secții. Totodată, s-a evidențiat importanța integrării acestor date în algoritmi de decizie clinică și colaborarea strânsă între microbiologi, infecționiști, farmaciști de spital, farmaciști clinicieni și medici curanți, pentru o abordare coerentă și fezabilă în combaterea rezistenței antimicrobiene.

În cadrul studiului prezentat în Capitolul 4, un studiul retrospectiv privind utilizarea antibioticelor, a fost observată o reducere semnificativă a prescrierilor pentru antibioticele de rezervă cu spectru larg, după implementarea unui formular de restricții la nivel instituțional. Carbapenemele și glicopeptidele au fost înlocuite progresiv cu agenți cu spectru mai restrâns, precum ertapenemul, în funcție de specificul etiologic al infecțiilor. Deși consumul total de antibiotice a rămas relativ constant, această redistribuire a prescrierilor evidențiază o adaptare mai atentă la ghidurile terapeutice și o orientare clară spre evitarea utilizării empirice excesive. Rezultatele confirmă eficiența intervențiilor de tip stewardship în raționalizarea utilizării antimicrobienelelor.

Conform rezultatelor Capitolului 5, datele analizate indică o tranziție clară în administrarea antiviralelor în perioada post-pandemică. Dacă în anii anteriori remdesivirul era antiviralul dominant, începând cu 2022 s-a observat o scădere semnificativă a utilizării sale, corelată cu diminuarea numărului de cazuri COVID-19 severe și modificările în ghidurile terapeutice. În același timp, oseltamivirul (inclusiv forma pediatrică) a devenit principalul antiviral folosit, mai ales în lunile februarie–aprilie, în tratamentul gripei sezoniere. Secțiile de ATI, Hematologie și Transplant au înregistrat cel mai mare consum, ceea ce reflectă adaptarea tratamentului la profilul imunologic și severitatea cazurilor. Tiparul sezonier al consumului antiviral sugerează o corelare directă cu epidemiologia infecțiilor respiratorii acute, consolidând importanța monitorizării consumului pentru o mai bună pregătire clinică sezonieră.

În cadrul studiului prezentat în Capitolul 6, privind utilizarea antifungicelor, s-a observat o tranziție de la voriconazol la caspofungin, în paralel cu creșterea utilizării isavuconazolului. Această schimbare reflectă adaptarea tratamentelor la cerințele clinice actuale, cu accent pe eficiență terapeutică și profil de siguranță favorabil. Secțiile de Hematologie, ATI și Pediatrie au înregistrat cele mai ridicate valori de consum, în contextul tratării pacienților cu risc infecțios ridicat, cum sunt cei cu imunosupresie sau afecțiuni hematologice. Deși consumul global exprimat în DDD/100 zile de spitalizare a rămas stabil, preferințele prescrierilor s-a modificat semnificativ. Această evoluție indică necesitatea unui control antifungic riguros și personalizat, adaptat fiecărei categorii de pacienți vulnerabili.

Datele obținute în cadrul acestei teze demonstrează eficiența formularului de restricții ca instrument central în controlul utilizării antibioticelor în spital, cu efecte directe asupra scăderii presiunii selective al tulpinilor cu tendință la multirezistență și asupra orientării prescrierilor către agenți cu spectru mai restrâns și mai bine țintiți.

Totodată, cercetarea a evidențiat rolul critic al farmacistului de spital și al farmacistului clinician în echipa multidisciplinară responsabilă de optimizarea tratamentului antimicrobian. Implicarea activă a farmacistului în analiza prescripțiilor, ajustarea dozelor și evaluarea riscului infecțios contribuie semnificativ la creșterea eficienței terapeutice și la reducerea riscului de apariție a tulpinilor rezistente.

Contribuții personale sunt:

- ✓ elaborarea unei analize comparative detaliate a valorilor MARI: pe tipuri de specii bacteriene și probe biologice, cu aplicație directă în ajustarea politicilor antimicrobiene la nivel de spital și secție (Cap. 3, paragraf 3.4); 2);
- ✓ evaluarea impactului introducerii formularului de restricții: asupra consumului de antibiotice, cu identificarea tendințelor de reducere a utilizării empirice și promovarea terapiei direcționate (Cap. 4, paragraf 4.4); 3).
- ✓ Monitorizarea tranziției între antivirale post-pandemie: corelată cu specificitatea sezonieră a infecțiilor respiratorii (Cap. 5, paragraf 5.4); 4).
- ✓ Documentarea schimbărilor în practica antifungică: cu trecerea la molecule moderne, mai sigure, în funcție de profilul secției și vulnerabilitatea pacienților (Cap. 6, paragraf 6.4); 5).

- ✓ Propunerea utilizării MARI ca indicator integrat în algoritmi de decizie clinică: cu potențial de implementare instituțională (Cap. 3, paragraf 3.4); 6).
- ✓ Evidențierea rolului farmacistului de spital sau a farmacistului clinician în echipele de antibiotic stewardship: cu argumente pentru consolidarea poziției acestuia în luarea deciziilor terapeutice și în comisiile de implementare a strategiei instituționale (Cap. 3, paragraf 3.4 și Cap. 4, paragraf 4.4).

Este important de menționat că această cercetare a prezentat și câteva limitări:

- ✓ 1). Organizația Mondială a Sănătății recomandă utilizarea DDD ca factor de normalizare al consumului general de antimicrobiene. Cu toate acestea, utilizarea indicatorului DDD (Defined Daily Dose) ca principală unitate de măsură pentru consumul de antimicrobiene poate duce la anumite erori de interpretare, deoarece nu reflectă întotdeauna dozele efectiv administrate, în special în rândul pacienților pediatrici, vârstnici sau în cazurile de insuficiență renală/hepatică.
- ✓ 2). Disponibilitatea discontinuă a anumitor molecule (ex. cefiderocol) în perioada de studiu, din cauza lipsurilor de pe piața farmaceutică națională sau europeană sau datorită întârzierilor în aprovizionare, poate fi un factor perturbator al acurateții datelor privind consumul real, influențând profilul terapeutic observat.
- ✓ 3). Excluderea coinfecțiilor și suprainfecțiilor din analiza din Capitolul 3 (axat doar pe pacienții cu monoinfecții) limitează înțelegerea completă a consumului de antimicrobiene, întrucât aceste situații complexe presupun adesea tratamente combinate și consum suplimentar de antibiotice.
- ✓ 4). Studiul a fost realizat în unul din cele mai mari spitale multidisciplinare de importanță strategică la nivel național, dar dimensiunea monocentrică a studiului poate limita generalizarea concluziilor, întrucât structura de consum și prevalența rezistenței pot varia semnificativ între spitale sau regiuni.

În ciuda acestor limitări, studiul oferă o analiză valoroasă și detaliată a consumului de antimicrobiene într-un cadru spitalicesc complex, contribuind la înțelegerea dinamicii rezistenței microbiene și la fundamentarea deciziilor privind politicile de utilizare rațională a antibioticelor. Importanța farmaciei de spital și a implicării active a farmacistului în echipele de antibiotic stewardship este esențială. Prin expertiza sa în farmacoterapie și evaluarea regimurilor antimicrobiene, farmacistul a adus o contribuție directă la interpretarea datelor din acest studiu, sprijinind dezvoltarea unor politici de prescriere mai sigure, eficiente și adaptate spitalului și specificului fiecărei secții.