

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL FARMACIE



**MIJLOACE MODERNE ÎN CADRUL ACTULUI FARMACEUTIC
CU IMPACT ASUPRA SĂNĂTĂȚII PACIENȚILOR**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. VELESCU BRUNO ȘTEFAN

Student-doctorand:

GRIGORE COSTEL

2026

CUPRINS

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	3
LISTA ABREVIERILOR	4
INTRODUCERE	6
I. PARTEA GENERALĂ.....	10
1. Serviciul farmaceutic	11
1.1.Considerații generale privind hiperuricemia și impactul său clinic	16
1.2.Dezvoltarea de soluții informatice în beneficiul pacienților. Sistemul informatic integrat „Recomandarea farmacistului”.....	19
2. Farmacovigilența	21
2.1.Aspecte generale privind utilizarea indapamidei și impactul metabolic	24
2.2.Instrumente pentru aprecierea cauzalității reacțiilor adverse	26
3. Considerații privind metodele de diagnostic microbiologic și evaluarea sensibilității antimicrobiene.....	28
3.1.Metodele uzuale de diagnostic în cazul infecțiilor	28
3.2.Metode moderne (neconvenționale) de diagnostic microbiologic	30
II. CONTRIBUȚII PROPRII.....	32
4. Serviciul farmaceutic	33
4.1.Evaluarea tensiunii arteriale în cadrul serviciului de screening în scop diagnostic în farmacie (testare rapidă)	33
4.2.Evaluarea valorilor acidului uric în cadrul serviciului de screening în scop diagnostic în farmacie (testare rapidă).....	39
4.3.Dezvoltarea de soluții informatice în beneficiul pacienților. Sistemul informatic integrat „Recomandarea farmacistului”	65

5. Farmacovigilența	81
5.1.Evaluarea utilizării concomitente a indapamidei și alopurinolului în practica farmaceutică.....	83
5.2.Algoritm rapid de diagnosticare a reacțiilor adverse ARDRA. Algoritm rapid de diagnostic al reacțiilor adverse simplificat ARDRA-S.....	95
6. Metodă rapidă electronică pentru testarea sensibilității la antimicrobiene sau antifungice. R-METSA.....	112
6.1.Expunerea detaliată a invenției.....	112
7. Concluzii și contribuții personale	123
7.1.Concluzii.....	123
7.2.Contribuții.....	124
REFERINȚE.....	130
ANEXE.....	156

INTRODUCERE

În INTRODUCERE se arată că rolul farmacistului a evoluat constant de-a lungul timpului, în acord cu progresele științifice, dezvoltarea serviciilor farmaceutice și schimbările intervenite în practica medicală menținându-se într-un proces continuu de adaptare și extindere.

Profesia de farmacist este o profesie de graniță, care se află la interfața medicină, biologie, chimie, fizică, farmacologie, inginerie, microbiologie. Inițial medicii erau totodată și farmaciști. Cuvintele farmacie farmacologie și întreaga familie de cuvinte provin din grecescul pharmakon care are o semnificație ambivalentă, poate să semnifice leac, medicament, dar și otravă. Pharmakon poate să fie leac sau otravă corelat cu doza și context, asemeni medicamentelor. Simbolul farmaciei, „Pocalul Hygeei” își are originea în mitologia greacă (1). Evoluția socială îndreaptă farmacistul către acordarea de servicii farmaceutice. Farmacistul este sau trebuie să devină filtru esențial în sistemul medical.

Lucrarea prezentă a avut ca obiective:

1. Sublinierea rolului de filtru esențial al farmacistului prin acordarea serviciilor farmaceutice.
2. Dezvoltarea unei soluții informatice care să standardizeze consilierea farmaceutică și să dovedească acordarea serviciilor farmaceutice, dar și să îmbunătățească comunicarea farmacist-pacient-medic.
3. Evidențierea valorii bazelor de date accesibile farmacistului pentru cercetarea posibilelor reacții adverse.
4. Conceperea unei metode care să permită decelarea reacțiilor adverse în practica curentă, respectând criterii de acuratețe, simplitate, claritate, ușurință în utilizare.
5. Conceperea unei metode rapide pentru testarea sensibilității la antibiotice, destinată pacienților aflați în stare gravă, unde parametrul timp este foarte important.

Lucrarea abordează următoarele teme:

1. **Serviciul farmaceutic** - În cadrul acestei cercetări am dorit să subliniez rolul farmacistului de „filtru esențial în sistemul medical”(2) și a farmaciei ca „punct de

îngrijire al sănătății”. Am evaluat starea de sănătate a pacienților din farmacie cu privire la TA, glicemie, uricemie, obezitate, diagnostice, medicamente utilizate. Rezultatele se regăsesc și în cadrul articolului **„Prevalence of Hyperuricemia and the Evidence-Based Impact Factors on Serum Uric Acid Levels”**(3). Totodată, am dezvoltat o soluție informatică **„Sistemul Informatic Integrat Recomandarea Farmacistului”** care să faciliteze comunicarea farmacist pacient medic, să îmbunătățească aderența, să dovedească efectuarea serviciului farmaceutic.

2. **Farmacovigilența** - Farmacovigilența, deși parte a serviciului farmaceutic, ocupă un loc distinct în cadrul acestei lucrări. În acest capitol am abordat farmacovigilența din două perspective:

- a. analiza bazelor de date electronice evidențiind asocierea medicament administrat (indapamid) - posibilă reacție adversă (hiperuricemie) – tratament al hiperuricemiei (alopurinol), o metodă indirectă de analiză a unui posibil semnal de farmacovigilență;
- b. algoritmi utilizați în detectarea reacțiilor adverse. Evaluarea ipotezei RA se face în context clinic de către medicul curant, care stabilește abordarea terapeutică.

Evaluarea ipotezei RA se face în context clinic de către medicul curant, care stabilește abordarea terapeutică. Am dezvoltat **ARDRA** și **ARDRA-S**, inclusiv site-ul on-line www.ardra.ro, pentru evaluarea riscului de reacții adverse.

3. **R-METSA Metodă rapidă electronică pentru testarea sensibilității la antibiotice sau antifungice**

Pornind de la un principiu simplu, respectiv metabolismul microorganismelor, și de la nevoia de identificare rapidă a anti microbianului eficient terapeutic, am dezvoltat o metodă, un aparat și un program informatic care să evalueze sensibilitatea la anti-microbiene, R-METSA.

În alegerea temelor de cercetare au fost avute în vedere pe de o parte prevalența și mortalitatea ridicate, pe de cealaltă posibilitatea farmacistului de a interveni. Bolile cardiovasculare se află pe locul întâi ca prevalență în rândul populației dar și ca număr de decese generate (4–6).

Cercetările și dezvoltările efectuate au presupus colaborarea cu profesioniști din mai multe domenii: programatori, ingineri mecanici, electroniști, ingineri software, microbiologi, medici, lucrarea având un intens caracter multidisciplinar și îmbinând cunoștințe din mai multe domenii.

1. Serviciul farmaceutic

Capitolul 1 analizează stadiul actual al serviciilor farmaceutice,

Subcapitolele 1.1 și 1.2. analizează stadiul cunoașterii cu privire la hipertensiune, hiperuricemie și factorii de risc pentru hiperuricemie, respectiv soluțiile informatice utilizate de către pacienți.

2. Farmacovigilența

Capitolul 2 abordează problematica farmacovigilenței, a hiperuricemiei iatrogene, a modului de analiză a înregistrărilor din bazele de date „EHR” și a scalelor disponibile pentru confirmarea reacțiilor adverse. Pentru a îmbunătăți detectarea/identificarea reacțiilor adverse Naranjo et. al. au dezvoltat în 1981 scala „Naranjo”(7).

Pentru evaluarea prezenței reacțiilor adverse profesioniștii din sănătate au la dispoziție și scala OMS, aspectele urmărite de aceasta fiind: corelarea cronologică a evenimentelor, absența altor cauze, „dechallenge” și „rechallenge” (8,9).

OMS este deschisă/interesată ca cercetătorii/profesioniștii din sănătate să se implice activ în detectarea reacțiilor adverse, după cum reflectă inițiativa „Joining the WHO Programme for International Drug Monitoring (WHO PIDM) (10)”.

Utilitatea scalei Naranjo este subliniată în numeroase studii (11–13). Scala Naranjo conține un număr de 10 întrebări și este disponibilă on-line pe site-ul <https://www.evidencio.com/models/show/661>.

Există o multitudine de studii care compară scala OMS și scala Naranjo (14–16).

3. Considerații privind metodele de diagnostic microbiologic și evaluarea sensibilității antimicrobiene

Capitolul 3 prezintă metodele disponibile pentru testarea sensibilității la antibiotice.

Subcapitolul 3.1. „Metodele uzuale de diagnostic în cazul infecțiilor” prezintă metodele uzuale, clasice de testarea a sensibilității la antimicrobiene.

Subcapitolul 3.2. „Metode moderne (neconvenționale) de diagnostic microbiologic” prezintă metodele moderne utilizate în diagnosticul infecțiilor.

Subcapitolul 3.3. „Metode moderne (neconvenționale) de diagnostic microbiologic” prezintă metodele de cercetare utilizate în testarea sensibilității la antimicrobiene.

II. CONTRIBUȚII PROPRII

4. Serviciul farmaceutic

Capitolul 4 Abordează problematica complexă a serviciului farmaceutic.

În cadrul acestui capitol am analizat impactul actului farmaceutic asupra sănătății pacienților. În cadrul studiului efectuat am evaluat tensiunea arterială și uricemia:

Subcapitolul 4.1 „Evaluarea tensiunii arteriale în cadrul serviciului de screening în scop diagnostic în farmacie (testare rapidă)”

În acest subcapitol am descris un studiu transversal cu privire la HTA efectuat pentru a stabili prevalența HTA, determinarea controlului terapeutic, identificarea pacienților naivi HTA, dar și pentru a evidenția rolul farmacistului în sănătatea pacienților. Distribuția categorială inițială a grupului și rezumatul datelor demografice sunt prezentate în Tabelul 4.1. Din cele 377 de persoane examinate, 50,66% ($n = 191$) au fost clasificate în stadiul 0, ceea ce indică valori normale ale tensiunii arteriale sau bine controlate din punct de vedere medical la momentul evaluării. În schimb, aproape jumătate din populația examinată (49,34%, $n = 186$) a prezentat valori ridicate pe întreg spectrul hipertensiunii. Dintre cei cu valori ridicate, 28,91% ($n = 109$) au prezentat hipertensiune în stadiul 1, 15,12% ($n = 57$) în stadiul 2, iar 5,31% ($n = 20$) au îndeplinit criteriile pentru încadrarea în hipertensiune severă de stadiul 3. Din totalul eșantionului, un procent semnificativ de 40,05% ($n = 151$) a intrat în farmacie cu un diagnostic medical cunoscut și preexistent de hipertensiune arterială.

Majoritatea persoanelor diagnosticate anterior ($n = 140$, adică 92,71%) prezentau valori ale tensiunii arteriale sub pragul de 180/111 mmHg. Un subgrup cu risc ridicat, reprezentând 5,82 % ($n = 11$) din totalul de 189 de pacienți cu valori crescute ale tensiunii arteriale, a fost format din persoane cu antecedente cunoscute de hipertensiune arterială, dar a căror boală era inadecvat controlată la momentul screening-ului. Dintre cei 20 de pacienți identificați cu valori tensionale mai mari de 180/111mmhg , 45,0% ($n = 9$) erau pacienți „naivi”, nu aveau absolut nicio idee despre starea lor de sănătate, neavând antecedente medicale ale acestei afecțiuni; acești pacienți au reprezentat 2,39% din totalul eșantionului examinat.

Rezultatele acestui exercițiu de screening desfășurat în farmaciile comunitare demonstrează utilitatea esențială a controalelor medicale de oportunitate efectuate în farmacii pentru identificarea riscului cardiovascular. Prin evaluarea a 377 de clienți neselectați ai farmaciilor, *screening*-ul nostru a identificat cu succes o prevalență colectivă a hipertensiunii (stadiile 1–3) de 49,34%.

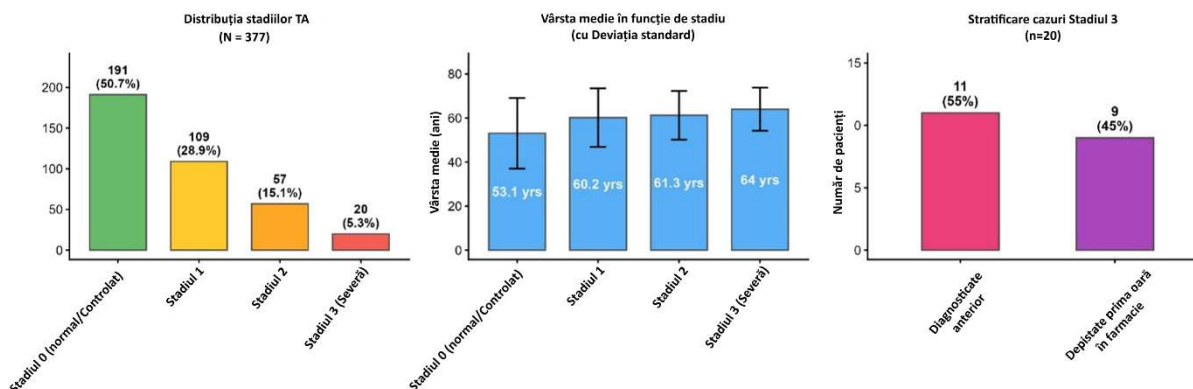
În primul rând, depistarea a 11 persoane cu antecedente medicale cunoscute de hipertensiune arterială, care prezentau valori critice ale tensiunii arteriale ($\geq 180/111$ mmHg), scoate în evidență o situație mai degrabă gravă. Acești pacienți suferă de hipertensiune arterială necontrolată, care poate fi cauzată de lipsa de răspuns terapeutic, de doze suboptimale sau aderență slabă la medicație. În farmacie, detectarea acestor pacienți creează o oportunitate imediată de intervenție a farmacistului, permițând sincronizarea medicației, consiliere personalizată privind barierele de aderență și revizuirea medicației pentru a ghida ajustarea tratamentului. În al doilea rând, identificarea în farmacie a 9 persoane care nu erau diagnosticate, dar aveau valori TA de hipertensiune arterială severă, reprezintă o constatare valoroasă din punctul de vedere al sănătății publice.

Studiul nu a reușit să surprindă și să menționeze numărul real al pacienților cu valori modificate sau periculoase ale TA, glicemiei, uricemiei sau cu IMC-ului care au beneficiat de servicii farmaceutice, dar care nu au acceptat includerea în studiu.

Dintre cei 377 de participanți, 49,3% ($n = 186$) au fost identificați ca voluntari sănătoși, fără diagnostice cronice înregistrate.

Rezumat statistic descriptiv al distribuției pe vârste, stratificat în funcție de stadiul HTA

Stadiul HTA	Număr (n)	Proporție (%)	Vârstă medie ($\pm$ DS)	Vârstă mediană	Inteval intercvartil (IQR)	Domeniul de vârstă [Min, Max]
Stadiul 0	191	50.66%	53.1 $\pm$ 16.0	54	25	[18, 89]
Stadiul 1	109	28.91%	60.2 $\pm$ 13.3	63	18	[23, 88]
Stadiul 2	57	15.12%	61.3 $\pm$ 11.0	60	16	[32, 84]
Stadiul 3	20	5.31%	64.0 $\pm$ 9.78	66	12.5	[44, 82]
Total	377	100.00%	NA	NA	NA	[18, 89]



Principalele date din campania de screening a hipertensiunii desfășurată în farmacie

Subcapitolul 4.2 Evaluarea valorilor acidului uric în cadrul serviciului de screening în scop diagnostic în farmacie (testare rapidă)

Acest subcapitol analizează factorii de risc pentru hiperuricemie evaluați prin aplicarea unui chestionar de examinare a stării de sănătate pe 377 de participanți cu vârsta de 18 ani sau peste și a avut ca scop evaluarea nivelurilor serice de acid uric și asocierea acestora cu diagnosticul, tratamentul și parametri asociați, inclusiv tensiunea arterială sistolică și diastolică, pulsul, înălțimea, greutatea și glicemia.

Studiul a inclus 377 de participanți, cu vârste cuprinse între 18 și 89 de ani, cu o medie de 56,95 și un interval intercuartil de 48 până la 69. Grupul studiat a fost constituit din 55,17% femei și 44,83% bărbați. Dintre pacienți, 181 nu luaseră anterior niciun medicament, în timp ce restul de 196 utilizau în mod regulat între 1 și 9 medicamente diferite.

Dintre cei 377 de participanți, 49,3% (n = 186) s-au identificat ca voluntari sănătoși, fără diagnostice cronice înregistrate. Printre cei cu afecțiuni medicale cunoscute, cel mai mare subgrup a fost cel al celor cu boli cardiometabolice și metabolice, reprezentând 40,1% (n = 151) din întregul grup și aproape 75% din totalul pacienților diagnosticați. Alte afecțiuni medicale au fost mult mai puțin frecvente: tulburările musculo-scheletice și gastrointestinale (GI) au reprezentat fiecare aproximativ 2,1% (n = 8 per categorie); afecțiunile neurologice/psihiatrice și cardiovasculare specifice au fost prezente la 1,9% (n = 7) și, respectiv, 1,6% (n = 6) dintre participanți. Guta, sau hiperuricemia cunoscută, a fost diagnosticată doar la 1,6% (n = 6) din grup, în timp ce afecțiunile tiroidiene/autoimune (n = 5), respiratorii (n = 4) și renale (n = 2) au fost subreprezentate. Pacienții au utilizat o varietate de medicamente.

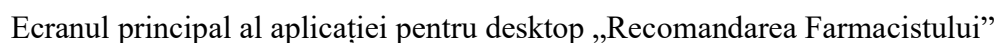
O prevalență semnificativă a hiperuricemiei (40,4%) a fost constatată în rândul persoanelor care frecventează farmaciile din sudul României, în multe cazuri în rândul celor fără un diagnostic anterior sau al celor care iau diuretice puternice, cum ar fi indapamida. Constatările noastre indică faptul că, deși înălțimea este un factor biologic independent care prezice niveluri ridicate de acid uric seric, utilizarea diureticelor de ansă și tiazidice rămâne un element cheie modificabil. Numărul mare de cazuri nediagnosticate subliniază rolul esențial al farmaciștilor comunitari în detectarea persoanelor cu risc prin testare la punctul de îngrijire. Prin încorporarea serviciilor de screening în operațiunile standard ale farmaciei, profesioniștii din domeniul sănătății pot promova trimiterile medicale mai timpurii și schimbările stilului de viață, reducând potențial impactul pe termen lung al afecțiunilor cardiovasculare, renale și metabolice asociate

Subcapitolul 4.3 prezintă „Sistemul informatic „Recomandarea farmacistului”, un sistemul informatic „Recomandarea Farmacistului” realizat și implementat. Aplicația informatică pentru farmacist este disponibilă la adresa www.recomandareafarmacistului.ro iar aplicația de mobil este disponibilă în Google Play.

Documentul scris „Recomandarea Farmacistului” conține cel puțin schema terapeutică, modul de administrare al medicamentelor sfaturi și recomandări pentru sănătate, documentează serviciul farmaceutic prestat. Previne administrarea greșită a medicamentelor. Eficientizează comunicarea farmacist-pacient și comunicarea farmacist-medic. Comunicarea farmacist medic evoluează de la comunicare verbală prin intermediul pacientului la una scrisă care poate să fie adresată direct medicului curant. Documentul scris poate să fie remis atât în formă imprimată cât și ca format pdf transmis prin mijloace moderne de comunicație. O altă secțiune a aplicației desktop se referă la monitorizarea pacienților pentru TA, puls, glicemie, saturație oxigen, greutate. Raportul de monitorizare este util farmacist/medic/pacient în evaluarea evoluției pacientului și poate să conțină informații relevante care să dicteze abordarea terapeutică. Sistemul informatic, și documentele aferente au fost concepute astfel încât să abordeze și problemele de non-aderență (17). Documentul scris corespunde reglementărilor în vigoare inclusiv prevederilor RBPF (18).

Aplicația de mobil este destinată pacienților care utilizează tehnologia modernă, funcțiile principale sunt de „reminder” administrare medicamente și de jurnal de sănătate. Se bazează pe înregistrarea corectă a datelor de către pacient. Poate să contribuie la o mai bună conștientizarea

În figurile de mai jos sunt evidențiate fluxurile de lucru în sistemul informatic și ecranul principal al aplicației pentru Desktop.



13

5. Farmacovigilența

Capitolul 5 Abordează problematica farmacovigilenței.

Cercetările din sfera farmacovigilenței au presupus două direcții majore în acest capitol, respectiv analiza bazelor de date și dezvoltarea ARDRA/ARDRA-S

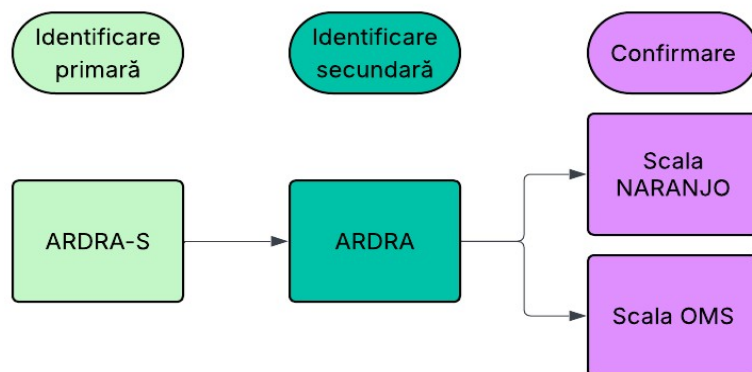
Subcapitolul 5.1 prezintă ”Evaluarea utilizării concomitente a indapamidei și alopurinolului în practica farmaceutică”

Recomandarea de alopurinol este semnificativ asociată cu administrarea de indapamidă ($p = 0,003$) și doza zilnică de indapamidă ($p = 0,018$, Tabelul 5.2). Prescrierea de indapamidă este substanțial asociată cu sexul, grupa de vârstă și doza de alopurinol ($p < 0,05$, Tabelul 5.2). Au fost observate asocieri semnificative între doza de indapamidă, vârsta pacientului și doza de alopurinol ($p < 0,05$). În plus, doza zilnică de alopurinol a fost semnificativ asociată cu sexul ($p < 0,05$).

Constatările noastre arată că 7,69% dintre prescripțiile cu indapamid 1,5 mg conțin alopurinol (100 mg - 7,26% și 200 mg – 0,43%).

Subcapitolul 5.2 prezintă doi algoritmi dezvoltați în cadrul tezei de doctorat: Algoritm rapid de diagnosticare a reacțiilor adverse (ARDRA) și Algoritm rapid de diagnostic al reacțiilor adverse simplificat (ARDRA-S).

Algoritmii ARDRA și ARDRA-S sunt disponibili la adresa www.ardra.ro. Scopul prim al dezvoltării ARDRA și ARDRA-S a fost acela de a implementa în practica curentă o procedură rapidă de identificarea a eventualelor reacții adverse și combaterea acestora. Rolul algoritmilor dezvoltați este de filtru grosier în identificarea reacțiilor adverse. Dacă scorurile obținute la aplicarea ARDRA și/sau ARDRA-S sugerează o eventuală reacție adversă, profesionistul din sănătate este direcționat către folosirea altor instrumente, respectiv scala Naranjo (7) și scala OMS (16), fluxul algoritmului logic fiind evidențiat în figura de mai jos:

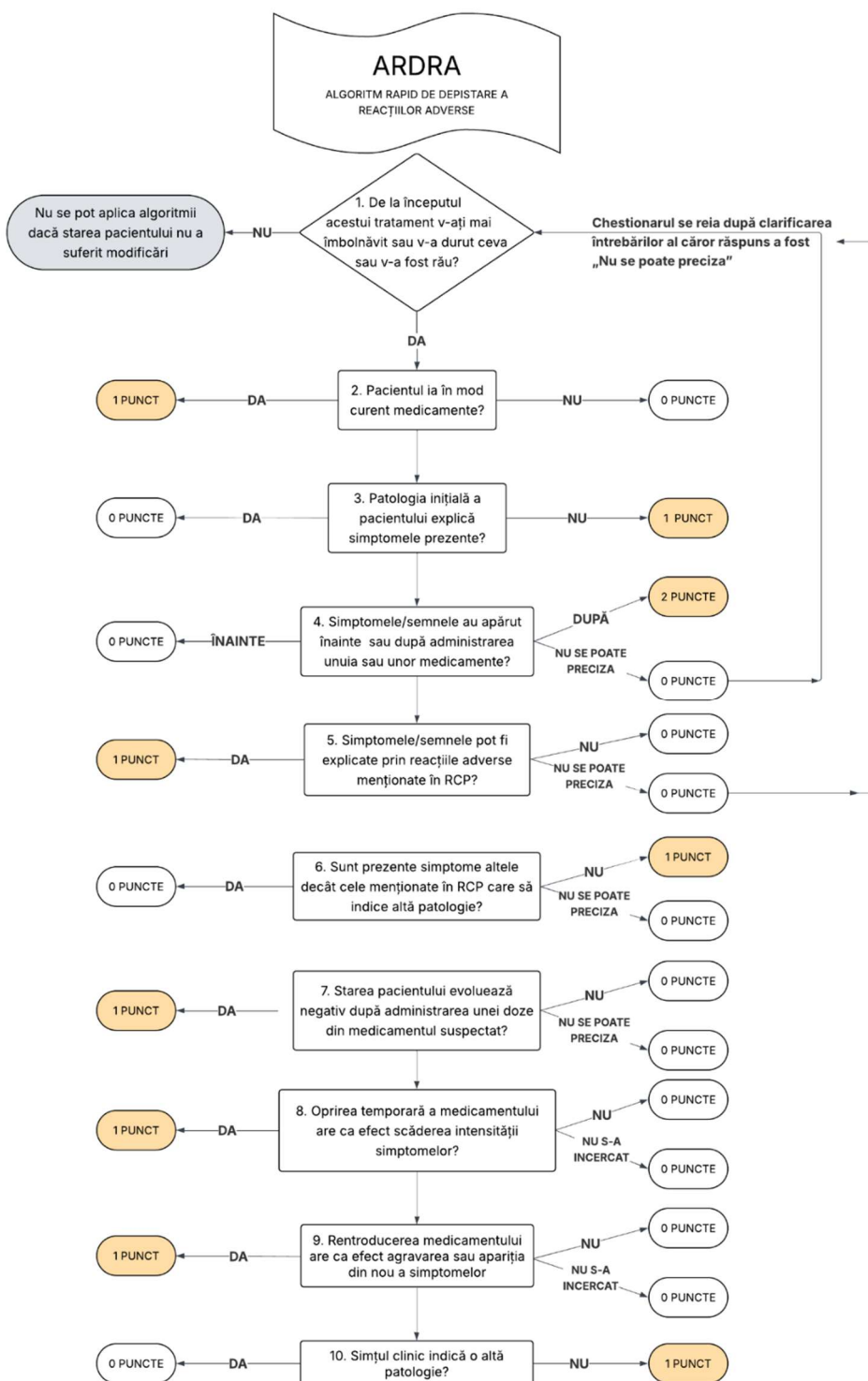


Originalitatea algoritmilor ARDRA și ARDRA-S constă în faptul că sunt aplicabili și adaptați în practica curentă și sunt algoritmi dinamici, în sensul că solicită profesionistului din sănătate să refacă testul după ce revaluează RCP-ul produselor farmaceutice. Pentru confirmarea certă a RA, ARDRA și ARDRA-S îndreaptă profesionistul în sănătate către scala Naranjo și scala OMS.

Subcapitolul 5.2.3 prezintă ARDRA, care conține următoarele întrebări:

1. De la începutul acestui tratament v-ați mai îmbolnăvit sau v-a durut ceva sau v-a fost rău? dacă „DA” se continuă chestionarul, dacă „NU”, se oprește.
2. Pacientul ia în mod curent medicamente?
3. Patologia inițială a pacientului explică simptomele prezente?
4. Simptomele/semnele au apărut înainte de administrarea unuia sau unor medicamente?
5. Simptomele/semnele pot fi explicate prin reacțiile adverse menționate în RCP?
6. Sunt prezente simptome altele decât cele menționate în RCP care să indice o altă patologie?
7. Starea pacientului evoluează negativ după administrarea unei doze din medicamentul suspectat?
8. Oprirea temporară a medicamentului are ca efect scăderea intensității simptomelor?
9. Reintroducerea medicamentului are ca efect agravarea sau apariția din nou a simptomelor?
10. Simțul clinic indică o altă patologie?

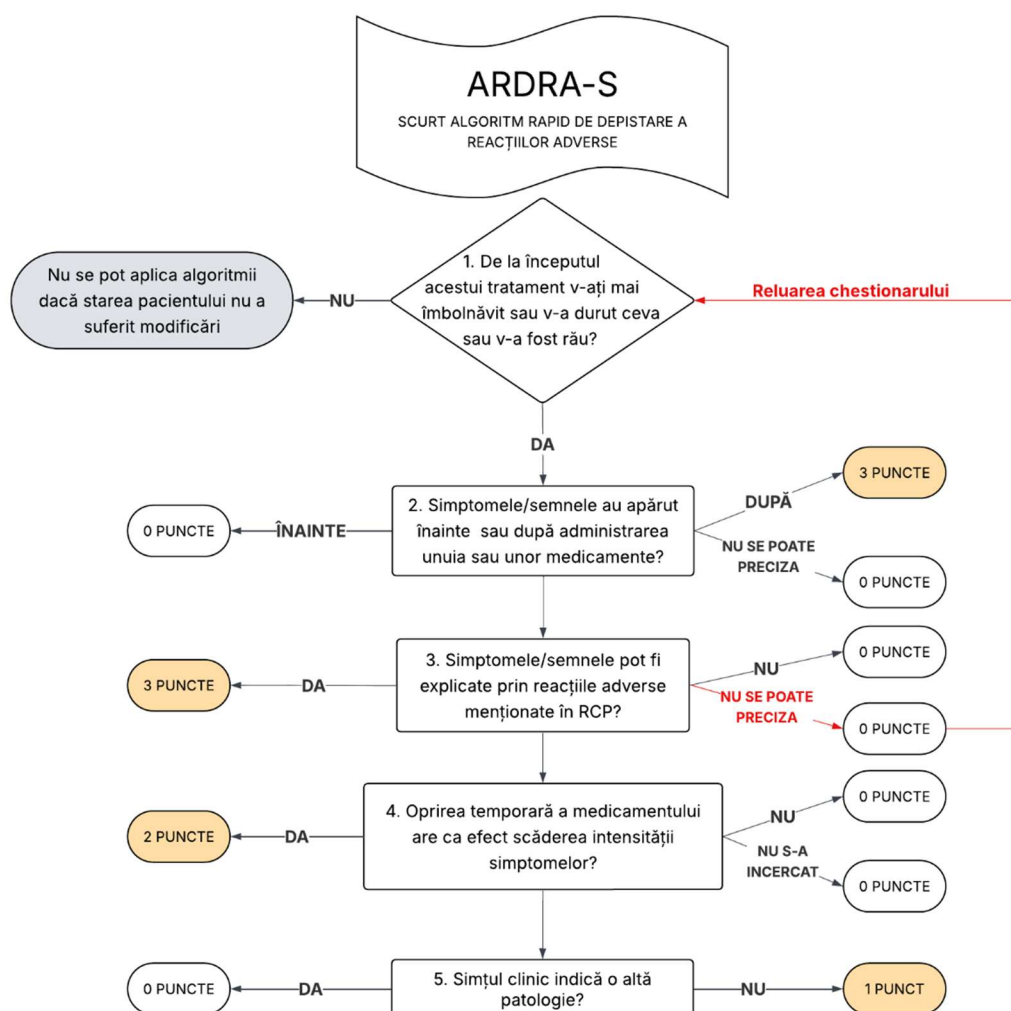
Algoritmul logic și punctajele obținute prin aplicarea ARDRA sunt figurate în imaginea de mai jos:



Subcapitolul 5.2.5 prezintă ARDRA-S, care conține următoarele întrebări:

1. De la începutul acestui tratament v-ați mai îmbolnăvit sau v-a durut ceva sau v-a fost rău? dacă „DA” se continuă chestionarul, dacă ” NU” se oprește.
2. Simptomele/semnele au apărut înainte de administrarea unui sau unor medicamente?
În site-ul ARDRA.ro se acordă punctajul conform algoritmului.
3. Simptomele/semnele pot fi explicate prin reacțiile adverse menționate în RCP?
4. Oprirea temporară a medicamentului are ca efect scăderea intensității simptomelor?
5. Simțul clinic indică o altă patologie?

Algoritmul logic și punctajele obținute prin aplicarea ARDRA-s sunt figurate în imaginea de mai jos:



6. Metodă rapidă electronică pentru testarea sensibilității la antimicrobiene sau antifungice. R-METSA

În acest capitol am descris metoda și aparatul care au fost subiectul cererii de brevet de invenție depuse la OSIM având numărul A/00199 din 02.04.2026. R-METSA este o invenție, un prototip funcțional aflat în faza de dezvoltare-optimizare, care necesită validare comparativă cu metode standardizate.

6.1. Expunerea detaliată a invenției

6.1.1. Principiul determinării

Bacteriile și/sau fungii însămânțați pe mediul de cultură desfășoară activitate biologică, inclusiv înainte de faza de lag. Activitatea microorganismelor este mai intensă după faza de lag. Acestea trăiesc și se înmulțesc consumând substratul și generează metaboliți pe care îi eliberează în mediu. Ca urmare a activității biologice în mediul de cultură vor interveni modificări ale concentrației în substanțele care hrănesc bacteria (scăderea concentrației de amidon, de glucoză, proteine, etc), modificări ale pH-ului, ale pCO_2 , pNH_3 , pCH_4 , pH_2 , pH_2S și alte modificări măsurabile.

- Un mediu de cultură însămânțat cu o probă biologică fără bacterii sau fungi își va menține caracteristicile constante (**rezultă că nu este prezentă infecția**).
- Un mediu de cultură însămânțat cu o probă biologică cu o bacterie sau un fung care se hrănesc cu mediul de cultură își va modifica caracteristicile (pH, NH_3 , pCO_2 , concentrație substanțe), cel târziu după faza de lag a bacteriei (**rezultă că este prezentă infecția**). **NOTA1:** Metoda nu este destinată pentru microorganismele care au creștere lentă (vezi *Mycobacterium tuberculosis*) care au nevoie de un timp foarte lung de determinare.

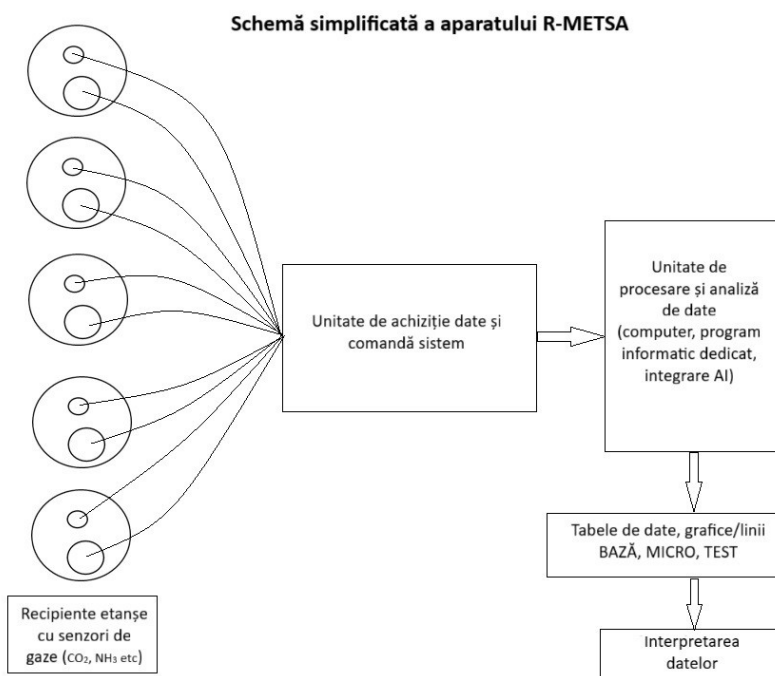
NOTA2: Metoda poate da rezultate fals pozitive, adică să confirme prezența infecției, atunci când probele biologice considerate teoretic sterile sunt contaminate cu flora comensală sau procedura de cultivare și selecționare pentru probele biologice nu a fost făcută cu acuratețe.

- Un mediu de cultură însămânțat cu o probă biologică cu o bacterie sau un fung care se hrănesc cu mediul de cultură, **dar în care a fost adus un antimicrobian sau antimicotic**

eficient după faza de lag a bacteriei **NU** își va schimba caracteristicile. (**rezultă că antimicrobianul este eficient în combaterea infecției**), adică bacteria sau fungul implicați sunt sensibili la antimicrobianul/antimicoticul testat.

- Un mediu de cultură însămânțat cu o probă biologică ce conține o bacterie sau fung care se hrănesc cu mediul de cultură, **dar în care a fost introdus un antimicrobian inefficient** își va modifica caracteristicile. (**Rezultă că antimicrobianul este inefficient în combaterea infecției**) **cel mai târziu** după faza de lag a bacteriei sau fungului, adică bacteria sau fungul sunt rezistente la antibioticul/antimicoticul testat.

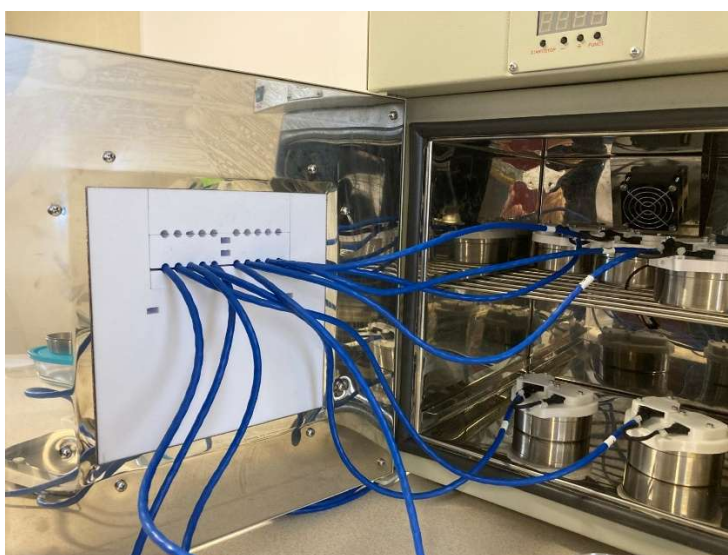
Schema simplificată a aparatului R-METSA este ilustrată mai jos:



O imagine a aparatului realizat, precum și a recipientelor cu senzori este prezentată mai jos:



Computer, unitate de achiziție a datelor, incubator cu recipiente aflate în diferite stadii de asamblare a senzorilor



Incubator cu recipiente la care au fost atașați senzori



Senzori utilizați: CO₂ (Model: MH-Z19B și Model MH-Z19C v. www.winsen-sensor.com) și NH₃ (Model: MH-Z19C v. www.winsen-sensor.com) și NH₃ (Model: MH-Z19C v. [hwsensor.com](http://www.hwsensor.com))

Testarea sensibilității la antimicrobiene - Etapele analizei

Analiza se desfășoară prin pregătirea a trei tipuri de recipiente: „Recipient Bază”, „Recipient Micro” și „Recipiente Test”: „Recipientul Bază” conține mediul de cultură și aer atmosferic; „Recipientul Micro” conține mediul de cultură, aer atmosferic și proba de analizat; „Recipientele Test” conțin mediul de cultură, aer atmosferic, proba biologică de analizat și antimicrobienele de testat, câte un antimicrobian în fiecare recipient.

În toate testările trebuie selectat un mediu de cultură adecvat. Recipientele sunt incubate în condiții controlate, la 37°C.

Se monitorizează parametrii măsurabili din mediul de cultură, inclusiv cel puțin producția de CO₂ și NH₃. Rezultatele obținute pentru liniile „Test” se compară atât cu linia de referință „Micro”, cât și cu „linia Bază”, fiind evaluați doar parametrii care prezintă modificări la linia „Micro”. De exemplu, dacă la linia „Micro” se modifică exclusiv graficul asociat senzorului de CO₂, atunci vor fi comparate numai graficele aferente acestui senzor, iar celelalte înregistrări nu vor fi luate în considerare.

Interpretarea rezultatelor

Testarea sensibilității la antimicrobiene

Prezența activității microbiene este determinată pe baza modificărilor parametrilor monitorizați în recipientul care conține exclusiv proba biologică și mediul de cultură. Eficacitatea antimicrobienei este stabilită pe baza prezenței sau absenței modificărilor parametrilor în recipientele care conțin mediul de cultură, proba analizată și substanțele testate.

Dacă valorile înregistrate și graficele aferente parametrului modificat la linia „Micro” sunt mai apropiate de linia de bază, rezultă că bacteria sau fungul este sensibil(ă) la antimicrobianul testat. Dacă valorile înregistrate pentru parametrul modificat la linia „Micro” sunt mai apropiate de linia „Micro”, rezultă că bacteria sau fungul nu este sensibil(ă) la antimicrobianul testat. Dacă panta dreptei înregistrate este egală cu „0” sau cât mai apropiată de „0”, antimicrobianul utilizat este considerat eficient. O astfel de pantă indică încetarea activității metabolice a microorganismului, iar concentrațiile de gaz rămân staționare. Dacă antimicrobianul este ineficient, linia de test rămâne asemănătoare și apropiată de linia „Micro”, iar panta dreptei este comparabilă cu panta liniei „Micro”.

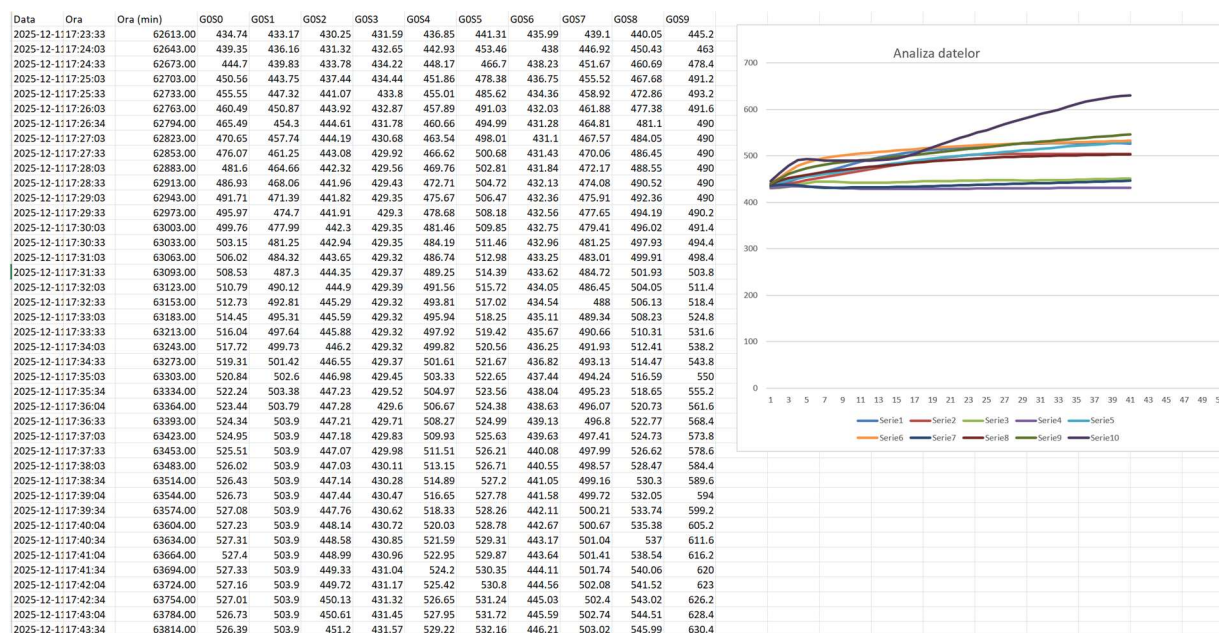
Detectarea activității metabolice microbiene. Metoda permite sugerarea prezenței infecției prin utilizarea unor senzori de gaze cu sensibilitate înaltă și prin interpretarea electronică a datelor obținute.

Estimarea concentrației minime inhibitorii (CMI).

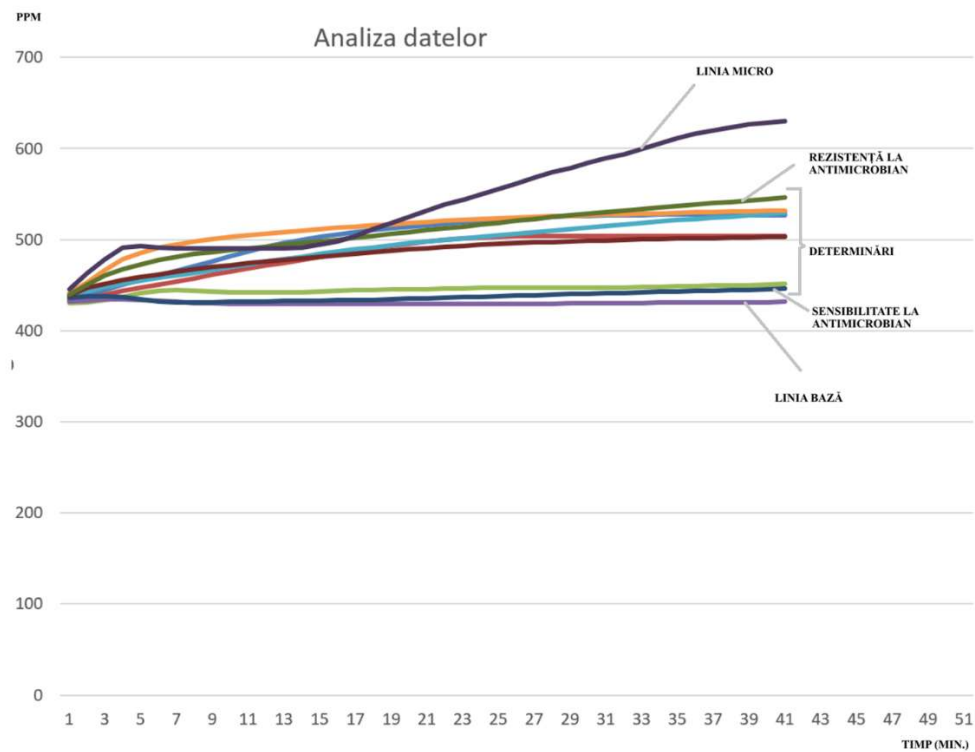
Un obiectiv important al R-METSA a fost estimarea concentrației minime inhibitorii (CMI). În acest scop, în momentul evaluării microorganismele testate sunt expuse la diferite concentrații de antibiotic sau antimicotic, iar răspunsul metabolic este monitorizat electronic. CMI corespunde celei mai mici concentrații la care semnalul înregistrat rămâne apropiat de linia BAZĂ și are panta „0”, sugerând inhibarea creșterii microbiene.

În recipientele de test care conțin mediul de cultură inoculat cu bacterii sau fungi, antimicrobianul este introdus în concentrații progresiv descrescătoare. CMI este estimată ca fiind cea mai mică concentrație pentru care linia de test corespunzătoare rămâne apropiată de linia de bază.

Analiza datelor în R-METSA este ilustrată de tabelele și graficele de mai jos:



Analiza datelor R-METSA



Exemplu de analiză a datelor în R-METSA

7. Concluzii și contribuții personale

Capitolul 7 rezumă concluziile și contribuțiile personale.

7.1. Concluzii

Cercetările din cadrul tezei de doctorat au adus informații/cunoștințe noi în ceea ce privește **serviciul farmaceutic, cercetarea reacțiilor adverse** și a factorilor care influențează nivelurile acidului uric, au confirmat și întărit rolul de filtru esențial al farmacistului în sistemul de sănătate. De asemenea, dezvoltările „**Sistemului Informatic Integrat Recomandarea Farmacistului**”, ale **Algoritmilor Rapizi pentru Decelarea Reacțiilor Adverse, „ARDRA”** și **ARDRA-S** și site-ului www.ardra.ro, ale metodei și aparatului „**Metodă Rapidă pentru Testarea sensibilității la antimicrobiene R-METSA**” reprezintă mijloace moderne și originale implicate în actul farmaceutic și cu impact asupra sănătății pacienților.

Direcții de cercetare viitoare

Serviciul farmaceutic aflat încă la început în România oferă posibilități extinse de cercetare, dar și de îmbunătățire a stării de sănătate a pacienților.

Evaluarea hiperuricemiei iatrogene urmează a fi studiată și prin studii longitudinale.

Sistemului Informatic Integrat Recomandarea Farmacistului, implementat deocamdată în puține farmacii, va fi promovat și implementat astfel încât să devină un standard de practică în relația cu pacientul. Dezvoltarea serverului de achiziție date este pasul firesc pentru acest proiect. În acest fel „Recomandarea Farmacistului” ar putea deveni un valoros instrument de cercetare prin informațiile culese.

ARDRA, ARDRA-S și site-ul www.ardra.ro vor fi îmbunătățite cu algoritmi de AI care să documenteze în timp real reacțiile adverse posibile, analizând lista medicamentelor utilizate, diagnosticele cunoscute ale pacientului, simptomatologia acuzată și mențiunile cu privire la RA pentru fiecare medicament administrat. Un alt pas dorit este realizarea unor versiuni în limbi de circulație internațională.

În ceea ce privește **R-METSA**, conceptul aparatului a fost dezvoltat prin tehnica „try and error” încearcă, greșește, constată, modifică, încearcă din nou. Evoluția aparatului și a metodei sunt deosebit de ofertante și de provocatoare.

În continuare există o serie de probleme de rezolvat și direcții de studiu și dezvoltare a aparatului și metodei:

- Realizarea unor recipiente etanșe care să conțină mediul de cultură potrivit, cu un volum standard, dar și cu o concentrație standard a gazelor atmosferice.
- Dezvoltarea/identificarea unor senzori mai puțin fragili sau protejarea acestora.
- Echiparea aparatului cu un braț robotic și cu cititoare de cod QR astfel încât manipularea recipientelor, a antimicrobienelelor și a probelor să fie făcută fără risc de contaminare pentru personal sau pentru probe.
- Plasarea fiecărei perechi de senzori la distanță de probe în incinte etanșe conectate în timpul efectuării citirilor prin tuburi flexibile cu probele de analizat, iar fluxul de gaze să fie acționat de pompe peristaltice. Conectarea tuburilor flexibile la probele de analizat să fie făcută cu brațele robotice.

Dezvoltarea de program informatic cu algoritmi AI care să analizeze citirile și să învețe modelele.

Toate acestea reprezintă abordări moderne în cadrul actului farmaceutic, cu impact semnificativ asupra sănătății pacienților.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Balacci S, Ciochina V, Balan I. The hygea chalice - symbolism, origin and relevance in medicine. *Studia Universitatis Moldaviae Seria Științe ale Naturii*. 2025 Jun;(1(181)):31–7. doi:10.59295/sum1(181)2025_04
2. Ghid orientativ de adaptare a practicii farmaceutice în cursul pandemiei COVID-19 COLEGIUL FARMACIȘTILOR DIN ROMÂNIA.
3. Grigore C, Grigore R, Ionica I, Popovici V, Lupuliasa D, Dascălu A, et al. PREVALENCE OF HYPERURICEMIA AND THE EVIDENCE-BASED IMPACT FACTORS ON SERUM URIC ACID LEVELS. *Farmacia*. 2026;3.
4. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021 Sep;398(10304):957–80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1
5. MORTALITATEA-GENERALA-2023 <https://insp.gov.ro/>.
6. MORTALITATEA-GENERALA-2024-v2 <https://insp.gov.ro/>.
7. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug 1;30(2):239–45. doi:<https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
8. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment-1-The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment Why causality assessment?
9. Rehan HS, Chopra D, Kakkar AK. Physician's guide to pharmacovigilance: Terminology and causality assessment. *European Journal of Internal Medicine*. 2009. p. 3–8. doi:10.1016/j.ejim.2008.04.019 PubMed PMID: 19237084.
10. Joining the WHO Programme for International Drug Monitoring (WHO PIDM) [Internet]. Available from: www.who-umc.org
11. Murali M, Suppes SL, Feldman K, Goldman JL. Utilization of the Naranjo scale to evaluate adverse drug reactions at a free-standing children's hospital. *PLoS One*. 2021 Jan 1;16(1 January). doi:10.1371/journal.pone.0245368 PubMed PMID: 33439905.

12. Singh D, Mesalhy OAEA, Cawley MJ. Heparin-Induced Hyperkalemia Assessment Utilizing the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale: A 40-Year Systematic Review. *Pharmacy*. 2025 Apr 11;13(2):55. doi:10.3390/pharmacy13020055 PubMed PMID: 40278538.
13. Kirkimbayeva R, Salustri A, Seisembekov T, Iskakova B, Aibulova D, Chinybayeva A, et al. Amiodarone-Induced Angioedema. *JACC Case Rep*. 2025 Mar 19;30(6). doi:10.1016/j.jaccas.2024.102834
14. Pandit S, Soni D, Krishnamurthy B, Belhekar MN. Comparison of WHO-UMC and Naranjo Scales for Causality Assessment of Reported Adverse Drug Reactions. *J Patient Saf* [Internet]. 2024;20(4). Available from: https://journals.lww.com/journalpatientsafety/fulltext/2024/06000/comparison_of_who_umc_and_naranjo_scales_for.2.aspx
15. Shukla AK, Jhaj R, Misra S, Ahmed SN, Nanda M, Chaudhary D. Agreement between WHO-UMC causality scale and the Naranjo algorithm for causality assessment of adverse drug reactions. *J Family Med Prim Care*. 2021 Sep;10(9):3303–8. doi:10.4103/jfmpe.jfmpe_831_21
16. Misra S, Kaur M, Deb T, Kaushik A, Vohra A, Sindhwani K, et al. Agreement and correlation between WHO-UMC Causality scale and the Naranjo algorithm for causality assessment of adverse drug reactions at tertiary care center in Northern India. *J Family Med Prim Care*. 2025 Apr;14(4):1252–8. doi:10.4103/jfmpe.jfmpe_1148_24
17. Alshehri KA, Altuwaylie TM, Alqhtani A, Albawab AA, Almalki AH. Type 2 Diabetic Patients Adherence Towards Their Medications. *Cureus*. 2020 Feb 10. doi:10.7759/cureus.6932
18. COLEGIUL FARMACIȘTILOR DIN ROMÂNIA. Model de proceduri pentru aplicarea în farmacie a regulilor de bună practică farmaceutică COLEGIUL FARMACIȘTILOR DIN ROMÂNIA.

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Lucrări indexate ISI

1. **Grigore C.**, Ionică I., Popovici V., Bild W., Ancuceanu R., Lupuliasa D., Velescu B.Ș., Năstăsescu T.I.; CO-PRESCRIPTION OF ALLOPURINOL AND INDAPAMIDE IN CHRONIC PATIENTS. *Farmacia. Romanian Society for Pharmaceutical Sciences*; 2026;75(2):375–85. DOI: 10.31925/farmacia.2026.2.9
2. **Grigore C.**, Grigore R., Ionica I., Popovici V., Lupuliasa D., Dascălu A., Velescu B.Ș., Ancuceanu V.R.; PREVALENCE OF HYPERURICEMIA AND THE EVIDENCE-BASED IMPACT FACTORS ON SERUM URIC ACID LEVELS. *Farmacia*. 2026;3. *IN PRESS*

Cerere Brevet de invenție Nr. A/00199 din 02-04-2026

Metodă rapidă electronică pentru testarea sensibilității la antimicrobiene sau antifungice R-METSA **Grigore C.**, Velescu B.Ș., Lupuliasa D., Goga N., Ancuceanu V.R., Arsene A.L., Udeanu D.I., Ionică I., Cantaragiu G., Popovici V., Năstăsescu T.I.

Comunicări orale:

1. **Grigore C.**, Velescu B.Ș.; ARDRA, algoritm de identificare a reacțiilor adverse; Congresul Național de Farmacie Ediția a XIX-a, Cluj Napoca, 27-29 Septembrie 2023
2. **Grigore C.**; Atelierele sănătății, 6-7 Martie 2024, Constanța
3. **Grigore C.**, Velescu B.Ș.; ARDRA, algoritm de identificare a reacțiilor adverse; Zilele Farmaceutice Orădene, Oradea, 22-23 Mai 2024
4. **Grigore C.**; Utilizarea ARDRA și ARDRA-S în practica farmaceutică, Farma Forum 2024, București, 16-17 Aprilie 2025
5. **Grigore C.**; Utilizarea ARDRA și ARDRA-S în practica farmaceutică, Medical Forum 2024, București, 16-17 Aprilie 2025