



UNIVERSITATEA TRANSILVANIA DIN BRASOV

TEZA DE ABILITARE

Titlu:

**ASPECTE INTERDISCIPLINARE SI DE MEDICINA
INTEGRATIVA IN PRACTICA TULBURARILOR DE
ECHILIBRU**

Domeniu: MEDICINA

**Autor: Conf.univ.dr. LUIGI GEO MARCEANU
UNIVERSITATEA TRANSILVANIA DIN BRASOV**

BRAȘOV, 2024

CONTINUT

Lista abrevierilor.....	2
-------------------------	---

SECTIUNEA I.**ABSTRACT/REZUMAT**

ABSTRACT.....	4
---------------	---

REZUMAT.....	13
--------------	----

SECTIUNEA II.

**REALIZĂRI ȘTIINȚICE, PROFESIONALE ȘI ACADEMICE, PLANURI DE
EVOLUȚIE ȘI DEZVOLTARE**

II.1 REALIZĂRI ȘTIINȚICE, PROFESIONALE ȘI ACADEMICE

INTRODUCERE.....	19
CAPITOL 1. REALIZARI STIINTIFICE.....	22
A. Realizări științifice în domeniul aspectelor practice de diagnostic si tratament a tulburărilor de echilibru	23
B. Realizări științifice în domenii interdisciplinare, in relatie cu practica tulburărilor de echilibru	60
C. Realizări științifice în domeniul medicinei integrative	80
D. Realizări științifice în alte domenii de cercetare	97
CAPITOL 2. REALIZARI PROFESIONALE SI ACADEMICE.....	135
A. Prezentare generală a carierei.....	136

B.	Teza de doctorat.....	138
C.	Recunoastere internationala.....	140

II.2. PLANURI DE EVOLUȚIE ȘI DEZVOLTARE ȘTIINȚIFICĂ, PROFESIONALĂ ȘI ACADEMICĂ

CAPITOL 1. PLANURI DE EVOLUȚIE ȘI DEZVOLTARE ȘTIINȚIFICĂ.....	142
A. Planuri de dezvoltare științifică în domeniul aspectelor practice de diagnostic și tratament a tulburărilor de echilibru	142
B. Planuri de dezvoltare științifică în domeniul aspectelor interdisciplinare legate de tulburările de echilibru	144
C. Planuri de dezvoltare științifică în domeniul medicinei integrative.....	148
D. Planuri de dezvoltare științifică în alte domenii personale de cercetare.....	150
E. Rezultatele estimate ale planurilor mele de dezvoltare științifică.....	151
 CAPITOL 2. PLANURI DE EVOLUȚIE ȘI DEZVOLTARE PROFESIONALĂ ȘI ACADEMICĂ	 152

II.3. BIBLIOGRAFIE.....155

LISTA ABREVIERILOR

ACE2= Angiotensin-converting enzyme 2 receptor

ADPtest HS = adenosine diphosphate test high sensitivity

ADPtest = adenosine diphosphate test

ASPItest = Aspirin test

AU = aggregation units

AUC = area under the aggregation curve

AVS=acute vestibular syndrome;

BH=betahistine

BMI=body mass index

BPPV/VPPB=benign paroxistic positional vertigo/vertijul paroxistic benign de pozitie

BRE=boala de reflux

BVD=bilateral vestibular

CAD = coronary artery disease

CCEMG – EPPI-Centre=The Campbell and Cochrane Economics

CHEC=Consensus on Health Economic Criteria;

CK =creatin-kinase

CK-MB=creatin-kinase-MB

COLtest =colagen test

COVID 19 =Corona Virus Disease 2019

COX =cyclooxygenase

CT=computed tomography;

CVS=chronic vestibular syndrome;

D-dimers = Fibrin degradation products deficiency;

DIC=disseminated ntravascular coagulopathy disease;

DM = diabetes mellitus

DOACs = Direct oral anticoagulants

ED=Emergency department;

ENT/ORL=ear-nose-throat/otorinolaringologie

EVS=episodic vestibular syndrome;

FLS=functional level score.

GBP=Great Britain pound;

HIT= head impulse test;

GP IIb/IIIa = Glycoprotein IIb/IIIa

HDBH=high dosage of betahistine

ICD= International Clasification of Disease

ILAE=International League Against Epilepsy

INR = International normalized ratio of prothrombin time

ITD=Intratympanic dexamethasone

LMWH= Low molecular weight heparin

LTA = Light transmission aggregometry

MD=Meniere's disease

MEA = multiple electrode platelet aggregometry

MeSH:=Medical Subject Headings;

MRI=magnetic resonance imaging;

OSVaLD=Observational Study in patients suffering from recurrent peripheral vestibular Vertigo to Assess the effect of betahistine 48 mg/day on quality of Life and Dizziness symptoms.

P2Y₁₂ = the most important adenosine diphosphate receptor on platelet surface

PAF = Platelet-activating factor

PAR-1 = protease activated receptor

PCI = percutaneous coronary intervention

PFA = Platelet Function Assay

PG E₁ = prostaglandin E₁

PPPD=persistent postural perceptual dizziness;

PRP = platelet rich plasma

PTA=pure tone audiometry.

PWE=patients with epilepsy

QOL=quality of life QOL

QOLIE-31-P©=Quality of Life in Epilepsy Inventory

RIBS = receptor-induced binding sites

RISTO test = Ristocetin test

ROS=reactive axigen species

RPFA = Rapid Platelet Function Assay

SARS-COV-2 = Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SCDS=superior canal dehiscence syndrome.

SD= standard deviation;

SDS= speech discrimination score.

THI=Tinnitus Handicap Inventory

TIA=transient ischemic attack;

TRAP = thrombin receptor activated peptide

TRAPtest = thrombin receptor activated peptide test

TxA₂, TxB₂= thromboxane A₂ , B₂

UFH= Unfractionated heparin

UK=United Kingdom;

USA=United States

USD=United States dollar;

UVD=unilateral vestibular disease

VASP = vasodilator-stimulated phosphoprotein

VEEG=video-electroencephalography

VKA = Vitamin K antagonists

VM= vestibular migraine.

VTE= Venous thromboembolism

vWF = von Willebrand factor

BuOH= Butanol

Hex= Hexane

ACE= Acetone

MeOH= Methanol

EtOAc= Ethyl acetate

EtOH= Ethanol

DEE= Diethyl ether

AA= Acetic acid

DM= Dry matter

M.lysodeikticus=Micrococcus lysodeikticus

E. aerogenes= Enterobacter aerogenes

P. aeruginosa =Pseudomonas aeruginosa

P. Mirabilis= Proteus mirabilis

C. albicans= Candida albicans

S.epidermidis= Staphylococcus epidermidis

M. luteus= Micrococcus luteus

S. typhi= Salmonella typhi

P. variotii= Paecilomyces variotii

P. vulgaris= Proteus vulgaris

A. niger= Aspergillus niger

T.mentagrophytes= Trichophyton

mentagrophytes

M. gypseum= Microsporum gypseum

B. subtilis= Bacillus subtilis

F. moniliforme= Fusarium verticillioide

C. diphtheria= Corynebacterium diphtheria

M. phaseolina= Macrophomina phaseolina

F. solani= Fusarium solani

S. boydii= Shigella boydii

ZOI= zone of inhibition

ABTS= 2,2-azinobis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonate)

IC50= inhibitory concentration

NO= Nitric oxide

RBC= Red blood cell count

WBC= White blood cell count

PCV= Packed-cell volume

PF=parestezii faringiene

ICR= Institute of Cancer Research

EPC= EtOH-precipitated compounds

VLU= venous leg ulceration

TNF= Tumor Necrosis factor alpha

VCAM1= vascular cell adhesion molecule 1

TNBS= Trinitrobenzenesulfonic acid

HyOH= Hydroalcohol

Aq.= Aqueous

PE Pet. =Ether

CF= Chloroform

Bz= Benzene

DCM= Dichloromethane

HyMeO= Hydromethanol

HyEtOH= Hydroethanol

E. coli =Escherichia coli

S. aureus= Staphylococcus aureus

K. pneumonia=Klebsiella pneumonia

S. sonnei= Shigella sonnei

S. pyogenes= Streptococcus pyogenes

C. neoformans= Cryptococcus neoformans

A. calcoaceticus= Acinetobacter calcoaceticus

L. bacillus= Lacto bacillus

F. oxysporum= Fusarium oxysporum

B. cereus= Bacillus cereus

A. flavus= Aspergillus flavus

A. terreus= Aspergillus terreus

E. floccosum= Epidermophyton floccosum

T. rubrum= Trichophyton rubrum

P. vulgaris= Proteus vulgaris

R. bataticola= Rhizoctonia bataticola

M. canis= Microsporum canis

P. boydii= Pseudallescheria boydii

T. schoenleinii= Trichophyton schoenleinii

R. solani= Rhizoctonia solani

DPPH= 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl

EC50= effective concentration

OH= Hydroxide

TE= Trolox equivalent

SRB= assay sulforhodamine B

XTT= assay Cell Proliferation Kit II

CCl4= Carbon tetrachloride

CAM= Chorioallantoic membrane

L-NAME= N-Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride

COX-2= cyclooxygenase-2

PAH= Hypoxic pulmonary hypertension

SECTION I.

ABSTRACT/REZUMAT

ABSTRACT

The habilitation thesis with the title "Interdisciplinary aspects and integrative medicine in the practice of balance disorders" includes the scientific, professional and academic achievements of the undersigned as well as my career development plans in the future.

I believe that my qualification in the field of medicine represents the achievement of the maximum level of professional, academic and scientific training, a goal that I have set for myself since the first steps in my university career.

The first part of this work includes the main results of the professional, academic and research activities, presented and in close correlation with the level of knowledge at that time, from the research fields, embodied in scientific articles published as the main author or collaborator.

Thus, the most important scientific articles, materials, summaries and other scientific contributions, published by the undersigned nationally and internationally, are mentioned. At the same time, the stages and development stages of my professional career are highlighted and covered in a chronological way, in the next part of the work.

Chapter 1 presents the main results of the scientific research systematized on the respective research fields, with an emphasis on the multiple practical and interdisciplinary characteristics in the field of balance disorders: the complexity of the diagnosis and treatment of these conditions, the rich relationships with the cardiovascular part, the neurological field, infectious pathology, etc., as well as some aspects of integrative medicine (related to the possible uses in therapy of some traditional ethnobotanical products), being mentioned at the end and other research areas in my area of expertise.

A main field of research was that of researching of ENT conditions that cause balance disorders. Their involvement in human pathology, under all aspects, is one of the research topics that have preoccupied me since the beginning of my professional, academic and scientific career.

In this direction, my activity subscribes to the participation as a founding member of the first Romanian Society of Otoneurology (2008-2016), currently a subsidiary of the

Romanian Society of Audiology and Communication Pathology, the only society of its kind in our country.

Moreover, a large part of the research activity and scientific works published and communicated at national and international level in journals with great scientific impact, addressed the complex issue of the diagnosis and treatment of balance disorders in the ENT area, a subject of great interest scientific. In these scientific articles, the main results regarding this field of research were published. Thus, we studied - with a special emphasis - the most frequent pathological situation generating balance disorders in human pathology, originating in the inner ear, benign paroxysmal positional vertigo (BPPV), but also other etiologies in the pathology of the ENT specialty, generating disorders of balance. In this direction we emphasized and highlighted their practical, correct approach, treatment, predictive value of their risk factors and evaluated the effectiveness of pharmacological and/or rehabilitation treatment, for reducing the risk of falling and implicitly with an emphasis on increasing quality life, both in patients with this pathology, but also in those with other balance disorders in the ENT field.

Another closely watched aspect was the effectiveness of modern medication, with potential in early vestibular rehabilitation, correlated with the reduction in the incidence of falls, anxiety and cardiovascular events, through more effective control of the balance function, and implicitly preserving a good quality of life. I also described the importance of understanding the pathogenesis and implicitly of the correct assessment of both the function of the inner ear, as the main organ in achieving the function of balance, as well as the appreciation of the extremely complex impact of this type of dysfunction on the main vital systems (cardiovascular, neurological, etc.). In original papers and articles we evaluated both the practical and pharmacological approach to therapy in the main vestibular syndromes, as well as the aspects regarding the evolution of the generated balance disorders, in correlation with their major impact on the cardiovascular, neurological systems, correlating the importance of decline of vestibular function, with the prevention of the major risk of falling of the elderly.

In this context, the published scientific articles, informative materials, courses, and communications in the number of more than 73, at national and international conferences, are integrated. Another main area of research has been related to the aspects of interdisciplinarity generated by the complex interrelationships, still insufficiently understood, between balance

disorders and the main organic systems of the human body, especially the cardiovascular system, the neurological system, but also other important systems.

These fields of research are closely interconnected through their pathophysiological mechanisms involved and sometimes initiated by the occurrence of cardiovascular and other related events observed during or after balance disturbances in the ENT area. These observations led to the interdisciplinary continuation of the research, in multiple directions, with a subsequent focus on the research study of the general reactivity of the body with the final involvement of oxidative stress in the studied pathologies.

We studied the interrelationships both in the cardiovascular and neurological spheres, but also in other organ systems, emphasizing the impact on the quality of life of patients and the specific existing or proposed curative possibilities.

The results of the studies in this field have been validated through the creation of numerous scientific papers published and communicated at the national and international level in rated journals ISI of Web of Science as well as in undergraduate theses of my students.

In the third field of research, we approached particular aspects of integrative medicine, namely studies of several natural compounds, from two large fields: some with strong antioxidant capacity, with possible therapeutic applications within the studied pathology, considered to be potential useful remedies and against the cardiovascular collateral effects of balance disorders or on other organ systems and other compounds, with antiviral and antimicrobial activity, considered to be of great future in the therapy of ENT conditions in my area of expertise.

We approached this field understanding that integrative medicine is a viable alternative that achieves the logical interconnection between conventional medical practice, complementary medicine and alternative medicine. This interconnection touches both the fields of therapy and research. Integrative medical approaches in human pathology have been shown to play an important role in improving the prognosis and quality of life of patients. Natural compounds play an important role in integrative medicine research, historically being the first therapeutic agents used and preferred in therapy, having lower adverse effects and better tolerability for patients.

Oxidative processes are involved in the initiation and especially the "completion" of most diseases in human pathology as well as their collateral, indirect effects on the other vital organ systems involved, including in conditions that cause balance disorders. Conclusively,

this generated my presumption that by possible combating oxidative stress - with the help of natural compounds with an antioxidant effect - the resultant could only have a beneficial effect for patients with these conditions.

As a result of the increased interest given internationally to studies in the field of oxidative stress, in recent years I have participated in collectives together with other Romanian and foreign researchers from other universities to carry out research works in this field of integrative medicine, the studies being related to the capacity antioxidant effect of some natural compounds, but also on some traditionally used compounds with diverse anti-infective effects (antiviral and antimicrobial), considering their potential beneficial effects in the pathology studied by me. The results of these studies have been published in prestigious journals, ranked by the ISI Web of Science.

As a secondary line of research, I continued my studies in the direction of classical pharyngeal pathology as well as the less known one, on the border with psychiatric and gastro-esophageal pathology, studies initiated in the early years of the profession and concretized through the Doctoral Thesis ("The place of pharyngeal paresthesias in ENT practice"). Later these studies were concretized through scientific articles and communications in numerous specialized publications.

I have demonstrated the ability to lead and work in research teams, collaborating with top specialists at the international level, participating in clinical studies (national and international) as principal investigator or co-investigator. The results of these studies have materialized in the numerous articles published in collaboration with specialists from the country and abroad, in reviews with a high scientific impact or communicated at national and international congresses and conferences.

Summarizing, my results obtained in all research fields briefly include: 74 articles and scientific communications, 43 published in extenders or volumes of abstracts, of which 28 published in cited journals and 21 indexed Web of Sciences, having citations generating an H-Index of 8.

All these results contribute to the national and international recognition of both the institution under whose aegis I carried out my activity, as well as a personal recognition, through his contributions to clinical research, fundamental or applied in daily medical practice.

In the end, the result of the twinning of the didactic activity with the scientific research resulted in the increase in the quality of the medical educational process, the intended final goal of any academic endeavor in my field.

Chapter 2 of this part presents my professional and academic achievements. They started with the graduation from the Faculty of Medicine, Cluj Napoca Institute of Medicine and Pharmacy, general medicine section, 1989.

As a result of the exams held later, I obtained the confirmations as a ENT specialist doctor and later a primary doctor in the specialty of Otorhinolaryngology, under the coordination of Prof. Dr. Ermil Tomescu, a prominent figure in the field of ENT, at the University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj Napoca. Professionally, I have been senior physician in the ENT specialty since 1999.

My academic career began in 2016 as a result of passing the entrance exam in the university environment and later, by going through the stages of the academic hierarchy, I became a university lecturer in 2021, coordinator of the discipline of ENT and Medical Scientific Research Methodology within the Department of Medical and Surgical Specialties and of the Interdisciplinary Doctoral School, Faculty of Medicine, Transilvania University of Braşov.

The coordination capacity of the research and professional teams, as well as the degree of professional expertise that I possess, are also argued by the position of Coordinator of the Integrated Ambulatorium Clinic of SCJU Brasov-Marzescu , which I held for 6 years, as well as as a medical ENT expert, appearing in the "National list of specialists in the field of medicine, psychology and social assistance who can participate in the re-evaluation of adults with disabilities" (Order MS 1487 of 10 Dec 2010).

I contribute to the national and international recognition of my activity as a member of international and national scientific societies: the Romanian Society of ENT and Cervico-Facial Surgery, the Romanian Society of Audiology and Communication Pathology, Alliance Francaise Brasov, Brasovian Medical Forum Association, Founding Member of the Romanian Society of Neuro-Otology (2014-2020) and Founding Member of the Multiple Sclerosis Society (1994), but also a member of the Societe internationale d Otoneurologie. My involvement in scientific activity as a reviewer for various international and national journals also plays an important role in increasing personal and institutional visibility: American Journal of Therapeutics, Bulletin of Transilvania University and Braşov Medical Journal Review.

The second part of the habilitation thesis is dedicated to future scientific research and the development of my academic career.

Eligibility in the field of medicine represents the highest level of professional, academic and scientific training and I consider it the most prestigious way of personal career development at this time.

My own professional development and evolution plans are based on the history of my teaching and professional activity so far, and obtaining the right to coordinate doctoral theses through habilitation, represents the key to success in my future teaching and scientific activity, coordinated by great personalities of the academic community headed by the Interdisciplinary Doctoral School of Transilvania University in Braşov.

This achievement will allow me a personal development, and in addition, it will give me the opportunity to coordinate young PhD candidates towards a successful academic career, to be included later in the academic elite of Transilvania University in Braşov.

In this context, the research fields in which I have excelled so far represent the basis of my professional development and represent a priority and continuity for the future.

The field of study of balance disorders and the interrelationships generated in the body, represents for me and my research team a continuous process in the scientific activity, reflected including in the personal development plan of further research. I will continue to address the two main directions of research: the correlations between the complex manifestations of balance disorders, with practical aspects of diagnosis and treatment, as well as the role of medicines with an antioxidant effect in controlling these mechanisms, in order to improve the quality of life of patients with this type of affections. In the framework of future scientific research in the field of integrative medicine, the field of therapeutics will continue to be found, research topics regarding the effectiveness of traditional ethnobotanical varieties with an impact in reducing oxidative stress and reducing oxidant activity, in cardiovascular, neurological and psychological manifestations, related to disorders of balance.

In the research area of pharyngeal pathology, I will evaluate therapeutic approaches in patients with pharyngeal paresthesias and concomitant gastroenterological or psychiatric pathology.

The academic and scientific development plan will assume as estimated results the participation in competitions for obtaining national and international grants as a partner or project coordinator and the publication of their results.

Organization, participation in conferences, involvement in national and international research teams, coordination of future generations of students, medical residents and PhD students will increase scientific visibility by disseminating research results by publishing research results in ISI-rated international journals with a high impact factor . The development of the academic activity will be based on the continuous process of improving the teaching methodology of the subjects in my area of competence, on helping, coordinating, supporting and permanently involving students and doctoral students in the process of deepening medical knowledge and in research activity, for ensuring and providing updated information in accordance with national and international diagnostic and treatment guidelines.

REZUMAT

Teza de abilitare cu titlul „Aspecte interdisciplinare si de medicina integrativa in practica tulburarilor de echilibru” include realizările științifice, profesionale și academice ale subsemnatului precum și planurile de dezvoltare a carierei mele in viitor.

Abilitarea mea în domeniul medicinei consider ca va reprezinta atingerea nivelului maxim de pregătire profesională, academică și științifică, un deziderat pe care mi l-am propus inca de la primii pasi in cariera universitara.

Prima parte a acestei lucrari cuprinde principalele rezultate ale activităților profesionale, academice și de cercetare, prezentate si în strânsă corelație cu nivelul de cunoștințe din momentul respective, din domeniile de cercetare, concretizate in articole stiintifice publicate in calitate de autor principal sau colaborator.

Astfel, sunt menționate cele mai importante articole științifice, materiale, rezumate si alte contributii stiintifice, publicate de subsemnatul pe plan național și internațional.

Totodata, etapele si stadiile de dezvoltare ale carierei mele profesionale sunt evidentiata si parcurse intr-un mod cronologic, in urmatoarea parte a lucrarii.

Capitolul 1 prezintă principalele rezultate ale cercetării științifice sistematizate pe domeniile de cercetare respective, cu accent pe multiplele caracteristici de practica si interdisciplinaritate din domeniului tulburarilor de echilibru:complexitatea diagnosticului si tratamentului acestor afectiuni, bogatele relatii cu partea cardiovasculara, sfera neurologica , cu patologia infectioasa, etc, precum si unele aspectele de medicina integrativă (legate de posibilele utilizari in terapie ale unor produse traditionale etnobotanice), fiind amintite în final și alte domenii de cercetare din aria de expertiza a subsemnatului.

Un domeniu de cercetare principal a fost cel al cercetarii sferei afectiunilor ORL generatoare de tulburari de echilibru. Implicarea acestora în patologia umana, sub toate aspectele, este unul dintre subiectele de cercetare care m-au preocupat Inca de la începutul carierei mele profesionale, academice și științifice.

In acest sens se subscribe si participarea subsemnatului ca membru fondator al primei Societati Romane de Otoneurologie (2008-2016), actualmente subsidiara a Societatii Romane de audiologie si patologii de comunicarii, singura societate de acest gen din tara noastra.

Mai mult decât atât, o mare parte a activității de cercetare și a lucrărilor științifice publicate și comunicate la nivel național și internațional în reviste cu mare impact științific, au abordat problematica complexă a diagnosticului și tratamentului tulburărilor de echilibru din sfera ORL, subiect de mare interes științific. În aceste lucrări științifice au fost publicate principalele rezultate privind acest domeniu de cercetare. Astfel am studiat -punând un accent deosebit- cea mai frecventă situație patologică generatoare de tulburări de echilibru din patologia umană, originară în urechea internă, vertijul paroxistic benign de poziție (VPPB), dar și pe alte etiologii din patologia specialității ORL, generatoare de tulburări de echilibru. În această direcție de cercetare am pus accent și am evidențiat abordarea lor practică, corectă, tratamentul, valoarea predictivă a factorilor lor de risc și am evaluat eficacitatea tratamentului farmacologic și/sau de reabilitare, pentru reducerea riscului de cădere și implicit cu accent pe creșterea calității vieții, atât la pacienții cu această patologie, dar și a celor cu alte tulburări de echilibru din sfera ORL.

Un alt aspect îndeaproape urmărit a fost eficiența medicației moderne, cu potențial în reabilitarea vestibulară precoce, corelată cu reducerea incidenței evenimentelor de cădere, anxietate dar și cardiovasculare, prin controlul mai eficient al funcției de echilibru, și implicit prezervarea unei bune calități a vieții. De asemenea am descris importanța înțelegerii patogeniei și implicit a evaluării corecte atât a funcției urechii interne, că organ principal în realizarea funcției de echilibru, cât și aprecierea răsunetului extrem de complex a acestui tip de disfuncție asupra principalelor sisteme vitale (cardiovasculare, neurologice, etc). În lucrări originale am evaluat atât abordarea practică și farmacologică a terapiei în principalele sindroame vestibulare, cât și aspectele privind evoluția tulburărilor de echilibru generate, în corelație cu impactul lor major pe sistemele cardiovasculare, neurologice, corelând importanța declinului funcției vestibulare cu prevenirea riscului major de cădere al vârstnicului.

În acest context fiind integrate articolele științifice publicate, materialele informative, cursurile, și comunicările în număr de peste 73, la conferințe naționale și internaționale. Alt domeniu de cercetare principal a fost legat de aspectele de interdisciplinaritate generate de interrelațiile complexe, încă insuficient cunoscute, dintre tulburările de echilibru și principalele sisteme organice ale corpului uman, îndeosebi sistemul cardiovascular, cel neurologic, dar și alte sisteme importante.

Aceste domenii de cercetare sunt strâns interconectate prin mecanismele lor fiziopatologice implicate și uneori amorțate de apariția evenimentelor conexe cardiovasculare și de altă natură, observate în timpul sau după tulburări de echilibru din sfera ORL. Aceste

observații au condus la continuarea interdisciplinară a cercetărilor, în multiple direcții, cu accent ulterior pe studiul cercetării reactivității generale a organismului cu implicarea finală a stresului oxidativ în patologiile studiate.

Am studiat interrelațiile apărute atât în sfera cardiovasculară, neurologică, dar și a altor sisteme de organe, cu sublinierea impactului asupra calității vieții pacienților și a posibilităților curative specifice existente sau propuse.

Rezultatele studiilor din acest domeniu au fost validate prin realizarea a numeroase lucrări științifice publicate și comunicate la nivel național și internațional în reviste cotate ÎȘI Web of Science precum și în lucrări de licență.

În cadrul celui de al treilea domeniu de cercetare, am abordat aspecte punctuale de medicină integrativă, respectiv studii ale câtorva compuși naturali, din două mari domenii: unii având puternică capacitate antioxidantă, având posibile aplicații terapeutice în cadrul patologiei studiate, considerate că potențiale remedii utile și împotriva efectele colaterale cardiovasculare ale tulburărilor de echilibru sau asupra altor sisteme de organe și alți compuși, cu activitate antivirală și antimicrobiană, considerați de mare viitor în terapia afecțiunilor ORL din aria mea de competență.

Am abordat acest domeniu înțelegând că medicină integrativă este o alternativă viabilă ce realizează interconectarea logică dintre practică medicală convențională, medicină complementară și medicină alternativă. Această interconectare atinge atât domeniile terapiei cât și a cercetării. Abordările integrative medicale în patologia umană s-au dovedit a juca un rol important în îmbunătățirea prognosticului și a calității vieții pacienților. Compușii naturali joacă un rol important în cercetarea din medicină integrativă, fiind istoric primii agenți terapeutici utilizați și preferați în terapie, având efecte adverse mai mici și o mai bună tolerabilitate pentru pacienți.

Procesele oxidative sunt implicate în declanșarea și mai ales "finalizarea" lezională a majorității bolilor din patologia umană precum și a efectelor lor colaterale, indirecte, ale acestora asupra celorlalte sisteme de organe vitale implicate, inclusiv în afecțiunile generatoare de tulburări de echilibru. Concluziv acest lucru mi-a generat prezumția că prin posibilă combatere a stresului oxidativ-cu ajutorul compuși naturali cu efect antioxidant- rezultată nu ar putea avea decât un efect benefic pentru pacienții cu aceste afecțiuni.

Ca rezultat al interesului crescut acordat pe plan internațional studiilor din domeniul stresului oxidativ, în ultimii ani am participat în colective împreună cu alți cercetători români și străini din alte universități la realizarea de lucrări de cercetare în acest domeniu al medicinei

integrative, studiile fiind legate de capacitatea antioxidantă a unor compuși naturali, dar și asupra unora compuși utilizați tradițional cu efect antiinfecțios divers (antiviral și antimicrobial), având în orizont potențialele lor efecte benefice în patologia studiată de mine. Rezultatele acestor studii au fost publicate în reviste de prestigiu, cotate ISI Web of Science.

Ca **linie de cercetare secundara**, mi-am continuat studiile și în direcția patologiei faringiene clasice dar și a celei “de nisa”, mai puțin cunoscută, aflată la granița cu patologia psihiatrică și cea gastro-esofagiană, studii inițiate în anii de început ai profesiei și concretizate prin Teza de doctorat (“Locul paresteziilor faringiene în practica ORL”). Ulterior aceste studii au fost concretizate prin articole științifice și comunicări în numeroase publicații de specialitate.

Am demonstrat capacitatea de a conduce și de a lucra în echipe de cercetare, colaborând cu specialiști de top la nivel internațional, participând la studii clinice (naționale și internaționale) ca investigator principal sau coinvestigator. Rezultatele acestor studii s-au concretizat în numeroasele articole publicate în colaborare cu specialiști de marcă din țară și străinătate, în reviste cu impact științific ridicat și comunicate la congrese și conferințe naționale și internaționale.

Sintetizând, rezultatele mele obținute în toate domeniile de cercetare cuprind succint: 74 de articole și comunicări științifice, 43 publicate în extensor sau în volume de rezumate, dintre care 28 publicate în reviste cotate și 21 indexate Web of Sciences, având citări generatoare a unui H-Index de 8.

Toate aceste rezultate contribuie la recunoașterea națională și internațională atât a instituției sub a cărei egidă mi-am desfășurat activitatea, cât și o recunoaștere personală, a cercetătorului, prin contribuțiile sale la cercetarea clinică, fundamentală sau aplicată în practica medicală zilnică.

În final, rezultanta jumelării dintre activității didactice cu cercetarea științifică a avut ca rezultat creșterea calității procesului educațional medical, scopul final vizat al oricărui demers academic din domeniul subsemnatului.

Capitolul 2 al acestei părți prezintă realizările mele pe **plan profesional și academic**.

Acestea au debutat cu absolvirea Facultății de Medicină, Institutul de Medicină și Farmacie Cluj Napoca, secția medicina generală, promoția 1989

Ca urmare a examenelor susținute ulterior, am obținut confirmările ca medic specialist și ulterior medic primar în specialitatea Otorinolaringologie, sub coordonarea d-lui prof. Dr.

Ermil Tomescu, figură proeminentă în domeniul ORL, la Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hatieganu” Cluj Napoca. Profesional, sunt medic primar în specialitatea ORL din 1999.

Carierea mea academică a debutat în 2016 ca urmare a promovării examenului de încadrare în mediul universitar și ulterior, prin parcurgerea etapelor ierarhiei academice, am devenit conferențiar universitar în 2021, coordonator al disciplinei de ORL și Metodologia cercetării științifice medicale în cadrul Departamentului Specialități Medicale și Chirurgicale și a Scolii Doctorale Interdisciplinare, a Facultății de Medicină, Universitatea Transilvania din Brașov.

Capacitatea de coordonare a echipelor de cercetare și profesionale precum și gradul de expertiza profesională pe care îl dețin, sunt argumentate și de funcția de Coordonator al Ambulatoriului Integrat al SCJU Brașov-pavilion Marzescu pe care am deținut-o 6 ani, precum și de medic expert ORL, figurând în “Lista națională de specialiști din domeniul medicinei, al psihologiei și al asistenței sociale ce pot participa la reevaluarea persoanelor adulte cu handicap”(Ordin MS 1487 din 10 dec 2010).

La recunoașterea internațională a activității mele contribuie și apartenența ca membru în societăți științifice internaționale și naționale: Societatea Română de Oră și Chirurgie Cervico-Facială, Societatea Română de Audiologie și Patologie a Comunicării, Alliance Française Brașov, Asociația Forumul Medical Brașovean, Membru Fondator Societatea Română de Neuro-Otologie (2014-2020) și al Societății de Scleroză Multiplă, dar și membru al Societății internaționale de Otoneurologie.

De asemenea un rol important în creșterea vizibilității personale și instituționale îl deține implicarea mea în activitatea științifică în calitate de recenzor la diverse reviste internaționale și naționale: American Journal of Therapeutics, Bulletin of Transilvania University and Brașov Medical Journal Review.

A doua parte a tezei de abilitare este dedicată cercetărilor științifice viitoare și dezvoltării carierei mele academice.

Abilitarea în domeniul medicinei reprezintă cel mai înalt nivel de pregătire profesională, academică și științifică și o consider ca cea mai prestigioasă modalitate de dezvoltare a carierei personale în acest moment.

Planurile proprii de dezvoltare și evoluție profesională se bazează pe istoricul activității mele didactice și profesionale de până acum, iar obținerea dreptului de coordonare a tezelor de doctorat prin abilitare, reprezintă cheia succesului în viitoarea mea activitate didactică și

științifică, coordonata de mari personalități ale comunității academice aflate la conducerea Școlii Doctorale a Universității Transilvania din Brașov.

Această realizare îmi va permite o dezvoltare personală, și în plus, îmi va oferi posibilitatea de a coordona spre o carieră academică de succes pe tinerii medici, pentru a fi incluși ulterior în elita academică a Universității Transilvania din Brașov.

În acest context, domeniile de cercetare în care am excelat până acum reprezintă baza dezvoltării mele profesionale și reprezintă o prioritate și o continuitate pentru viitor.

Domeniul de studiu al tulburarilor de echilibru și al interrelatiilor generate în organism, reprezintă pentru mine și pentru echipa mea de cercetare un proces continuu în activitatea științifică, reflectat inclusiv în planul personal de dezvoltare al cercetărilor ulterioare. Voi aborda în continuare cele două direcții principale de cercetare: corelațiile dintre manifestările complexe ale tulburarilor de echilibru, cu aspectele lor practice de diagnostic și tratament precum și rolul medicamentelor cu efect antioxidant în controlul acestor mecanisme, în scopul îmbunătățirii calității vieții pacienților cu acest tip de afecțiuni.

În cadrul cercetărilor științifice viitoare din domeniul medicinei integrative, se vor regăsi în continuare și domeniul teraputicii, teme de cercetare privind eficacitatea variatelor etnobotanice tradiționale cu impact în reducerea stresului oxidativ și de diminuare a activității oxidante, în manifestările cardiovasculare, neurologice și psihologice, conexe tulburarilor de echilibru.

În aria de cercetare a patologiei faringiene voi evalua abordările terapeutice la pacienții cu parestezii faringiene și patologii gastroenterologice sau psihiatrice concomitente.

Planul de dezvoltare academică și științifică va presupune ca rezultate estimate și participarea la competiții pentru obținerea de granturi naționale și internaționale în calitate de partener sau de coordonator de proiect și publicarea rezultatelor acestora.

Organizarea, participarea la conferințe implicarea în echipe de cercetare naționale și internaționale, coordonarea generațiilor viitoare de studenți, medici rezidenți și doctoranzi va crește vizibilitatea științifică prin diseminarea rezultatelor cercetării prin publicarea rezultatelor obținute în urma cercetărilor în reviste internaționale cotate ISI, cu factor de impact ridicat. Dezvoltarea activității academice se va baza pe procesul continuu de îmbunătățire a metodologiei de predare a disciplinelor din aria mea de competență, pe ajutorarea, coordonarea, sprijinirea și implicarea în permanență a studenților și doctoranzilor în procesul de aprofundare a cunoștințelor medicale și în activitatea de cercetare, pentru asigurarea și oferirea de informații actualizate în conformitate cu ghidurile de diagnostic și tratament naționale și internaționale.

SECTIUNEA II.

REALIZĂRI ȘTIINȚICE, PROFESIONALE ȘI ACADEMICE, PLANURI DE EVOLUȚIE ȘI DEZVOLTARE

II.1 REALIZĂRI ȘTIINȚICE, PROFESIONALE ȘI ACADEMICE

INTRODUCERE

După absolvirea în anul 1989 a Facultății de Medicină Generală din cadrul Institutului de Medicină și Farmacie Cluj-Napoca cu media generală 9,84 (Diploma de merit) mi-am început cariera profesională ca medic stagiar la Spitalul CFR Brașov și apoi la Spitalul Municipal Brașov până în anul 1991.

În luna octombrie 1991 am susținut concursul național de secundariat (rezidențiat, denumit ulterior) la care m-am clasat pe o poziție onorabilă (din 5500 de candidați); ce mi-a permis să aleg specialitatea Otorinolaringologie, iar ca centru universitar de pregătire, Secția clinică ORL din cadrul Universității de Medicină și Farmacie Iuliu Hatieganu din Cluj Napoca.

În ianuarie 1992 am început secundariatul (rezidențiatul) de ORL în Clinica Profesorului univ. Dr. Ermil Tomescu, un prestigios profesionist al domeniului ORL.

M-am format ca specialist și ca om lângă mari nume ale specialității, continuatorii de facto ai școlii de ORL clujene, dintre care enumăr: Prof.dr. Manu Dorel, Prof.dr. Albu Silviu, Prof. Dr. Cozgară Marcel și mulți alții, profesioniști de înaltă clasă ai specialității ORL naționale și internaționale.

Am devenit medic specialist în specialitatea ORL în decembrie 1994, fiind certificat cu media 9,98 (sef promovție).

În iunie 1994, în urma unui concurs, am ocupat postul de medic specialist ORL la ambulatoriul Spitalului Municipal Braşov. La aceasta institutie am lucrat timp de 12 ani, pentru ca în octombrie 1995 Spitalul Municipal a devenit ulterior o sectie a Spitalului Clinic Judetean de Urgenta Braşov, institutie in care mi am continuat activitatea profesionala mai departe, in Ambulatoriul Integrat ORL si al unicei Sectii ORL a acesteia.

În anul 1999 am devenit medic primar ORL (examen finalizat cu nota 9.74), continuindu-mi parcursul profesional in aceeaşi institutie. În anul 2007, în cadrul Spitalului Clinic Judetean de Urgenta Braşov, s-a înfiinţat Secţia Clinică Universitară ORL.

Educaţia medicală continuă a însemnat pentru mine perfecţionarea permanentă în cadrul cursurilor şi modulelor practice, si a fost finalizată periodic prin obţinerea a peste 37 de certificate si atestate de studii complementare si de perfectionare, in domeniile conexe specialitatii ORL:chirurgie cervicala, endoscopie, chirurgia estetica a fetei, somnoplastie, si cele mai multe in domeniul diagnosticului si tratamentului tulbirarilor de echilibru de cauza ORL, subdomeniu nereprezentat inca in nomenclatorul competentelor medico-chirurgicale din Romania (Otoneurologia).

Pe tot parcursul carierei mele medicale şi academice am participat permanent la numeroase congrese naţionale şi internaţionale, atât cu prezentări, postere dar mai ales in calitate de speaker.

Sunt membru al Societe Internationale D Otoneurologie-France, Societatea Română De OrL Si Chirurgie Cervico-Faciala, Societatea Română De Audiologie Si Patologie A Comunicarii, Alliance Francaise Brasov, Asociatia Forumul Medical Brasovean, Membru Fondator Societatea Română De Neuro-Otologie (2014-2020), Membru Fondator Asociatia Scleroza Multipla (Cluj-Napoca 1994).

Sunt membru ales al Comisiei de Disciplina a Colegiului Medicilor Braşov şi membru al Consiliului Facultatii de Medicina, precum si al Consiliului Etic al Facultatii de medicina din Universitatea Transilvania din Braşov.

Din anul 2016 figurez in lista expertilor ORL pentru stabilirea capacitaţii de munca (Medic expert ORL, in “Lista nationala de specialisti din domeniul medicinei, al psihologiei si al asistentei sociale ce pot participa la reevaluarea persoanelor adulte cu handicap...”/Ordin MS 1487 din 10 dec 2010).

Studiul meu doctoral s-a desfăşurat sub coordonarea Prof. Dr. Ermil Tomescu, în cadrul Universităţii de Medicină şi FarmacieIuliu Hatieganu Cluj napoca, cercetările fiind centrate pe manifestarile parestezice faringiene, un domeniu destul de controversat, si nu

foarte cercetat la momentul respectiv. Astfel, dupa terminarea studiilor mele doctorale, am devenit Doctor în Medicină din anul 2004, in urma susținerii tezei de doctorat cu titlul “Locul paresteziilor faringiene in practica ORL “.

Carierea mea universitară a debutat în anul 2014 (martie) când la invitatia decanului Facultatii de Medicina a Universitatii Transilvania din Brasov, dl prof. univ dr. Marius Alexandru Moga, intre 2014-2016 am ocupat postul de cadru didactic asociat, la Disciplinele ORL si Metodologia cercetarii stiintifice medicale din Catedra de Specialități Chirurgicale, precum si la disciplina Statistica medicala, din cadrul Scolii Doctorale Interdisciplinare din cadrul Universității Transilvania Brașov.

In anul 2016, după intrarea mea prin concurs ca sef de lucrari universitar în Facultatea de Medicină a Universității Transilvania Brașov, am parcurs ulterior rigorile etapelor de avansare in ierarhia acadmica: ca șef de lucrări prin concurs, pe o perioada determinata de trei ani, apoi în anul 2019 ca șef de lucrări prin concurs pe perioada nedeterminata. În anul 2021 am ocupat prin concurs postul de conferențiar universitar al Facultatii de medicina, unde functionez pana in prezent ca titular la Disciplinele ORL si Metodologia cercetarii stiintifice medicale din Catedra de Specialități Chirurgicale, precum si la disciplina Statistica medicala, din cadrul Scolii Doctorale Interdisciplinare din cadrul Universității Transilvania Brașov.

În ceea ce privește relevanța și impactul rezultatelor mele științifice, temele de cercetare pe care mi le-am asumat, sunt structurate pe mai multe direcții. Ele s-au concretizat în articolele publicate si comunicările prezentate in conferinte si congrese nationale si internationale, dovedindu-mi capacitatea de sinteză, încadrarea corecta în conceptul științific studiat, precum și atingerea nivelului științific adecvat. Toate acestea au dus in final la perfecționarea activității mele didactice și profesionale, scopul final al intregii mele activitati stiintifice.

Am participat la elaborarea a trei cărți: prima în calitatea de unic autor, a doua de coautor si colaborator la cea de a treia. Am in pregatire spre tiparire si introduse in elearning- pentru uzul studentilor- cursurile de otorinolarigologie, metodologia cercetarii stiintifice (pentru studentii Facultatii de Medicina, de la toate specializarile), precum si cursul Bazele statisticii medicale, pentru doctoranzii Scolii Doctorale Interdisciplinare ai Universitatii Transilvania din Brasov, unde imidesfasor o parte a activitatii didactice.

Am publicat sau prezentat un număr de 57 lucrări științifice, majoritatea articole ca autor principal sau în colaborare cu alți cercetători, în reviste științifice cotate ISI, cu factor de impact semnificativ, respectiv în reviste științifice BDI sau CNCSIS.

28 de articole publicate international, 21 in Web of Sciences, index Hirsh 8.

Am prezentat un număr important de lucrări la simpozioane, conferințe naționale cu participare internațională și manifestări științifice internaționale.

Activitatea de cercetare am desfășurat-o și în cadrul mai multor studii clinice naționale și internaționale, ca investigator principal. demonstrând, în egală măsură, capacitatea mea de a lucra în echipă și eficiența colaborărilor științifice în colective internaționale și naționale. Rezultatele acestora sunt materializate în numeroasele articolele publicate în colaborare cu specialiști de marcă din țară și din străinătate, în reviste internaționale.

Experiența profesională acumulată în alte instituții decât instituția la care lucrez a contribuit la dezvoltarea mea atât punct de vedere profesional, didactic dar și ca cercetător. Pot menționa participarea mea la cursuri de perfecționare naționale și internaționale susținute de prestigioși profesioniști din Franța, SUA, Olanda, Germania, etc.

CAPITOL 1. REALIZARI STIINTIFICE

A. REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE ÎN DOMENIUL ASPECTELOR PRACTICE DE DIAGNOSTIC SI TRATAMENT AL TULBURĂRILOR DE ECHILIBRU

Tulburările de echilibru reprezintă o problemă de sănătate semnificativă în patologia umană, având un impact major asupra calității vieții și capacitatea de funcționare a individului. Echilibrul este un aspect crucial al mișcării și coordonării motorii, și orice perturbare a acestuia poate duce la consecințe grave.

În primul rând, tulburările de echilibru pot fi cauzate de diverse afecțiuni medicale, precum infecțiile de ureche internă, leziuni cerebrale (tumori cerebrale sau boli neurologice). Aceste probleme pot provoca vertij, amețeli, greață sau dificultate în menținerea echilibrului în timpul mersului, ridicării sau schimbărilor de poziție. Acest lucru poate afecta în mod semnificativ capacitatea unei persoane de a-și desfășura activitățile zilnice și, în unele cazuri, poate duce chiar la accidente sau căderi.

Pe de altă parte, tulburările de echilibru pot avea un impact asupra întregului organism. Îndeosebi asupra sistemului cardiovascular, decompensând afecțiuni grave-preexistente- din

acest sector, generand complicatii indirecte, la distanta, cu potential si rasunet nefast asupra intregului organism.

Din punct de vedere psihologic, asupra individului, aceste tulburari determină anxietate, depresie sau izolare socială. Persoanele care se confruntă cu aceste probleme pot experimenta teama de a-și pierde echilibrul sau de a suferi căderi, ceea ce poate afecta în mod semnificativ starea lor emoțională și mentală. De aceea, este crucial ca tulburările de echilibru să fie diagnosticate și tratate cât mai curând posibil pentru a preveni complicațiile ulterioare și pentru a îmbunătăți calitatea vieții pacienților.

În concluzie, tulburările de echilibru reprezintă o problemă de sănătate importantă în patologia umană, iar diagnosticarea și tratamentul lor adecvat sunt esențiale pentru menținerea unei stări de sănătate optime și a unei calități de viață bune pentru pacient.

Acest lucru m-a determinat sa mi aleg ca una din principalele mele teme de cercetare sa fie din acest domeniu, reprezentand de fapt studiul aprofundat al patologiei urechii interne cu principalele sale afectiuni generatoare de vertij.

Tratamentul acestora este divers, poate varia în funcție de cauza specifică a tulburării de echilibru și poate include terapie de reabilitare fizică, medicatie, intervenții chirurgicale sau modificări ale stilului de viață.

Este important ca pacienții să beneficieze de cea mai buna asistență medicală de specialitate în cazul în care experimentează simptome de echilibru perturbat, pentru a primi o îngrijire adecvată, optima, pentru a preveni astfel consecințele negative pe termen lung.

***A.1 ARTICOLE ȘTIINȚIFICE ORIGINALE PUBLICATE ÎN
DOMENIUL TULBURĂRILOR DE ECHILIBRU DIN PATOLOGIA
ORL***

Importanța științifică a studiilor efectuate în domeniul practicii diagnosticului și tratamentului tulburărilor de echilibru din patologia ORL, a fost recunoscută la nivel național și internațional prin acceptarea spre publicare și comunicare a numeroase articole științifice din acest domeniu de cercetare.

A.1.1. Treatment of Meniere's disease with intratympanic dexamethazone plus high dosage of betahistine

Albu, S; Nagy, A; Doros, C; Marceanu, L; Cozma, S ; Musat, G; Trabalzini, F

*American journal of otolaryngology–head and neck medicine and surgery
volume 37 (2016), pages 225 – 230*

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0196070915002471?via%3Dihub>

Scopul studiului a fost de a evalua dacă terapia combinată a intratimpanic dexametazona (ITD) și dozele mari de betahistină (HDBH) sunt capabile să ofere un control sporit al vertijului în comparație cu ITD numai la pacienții care suferă de boala Meniere (MD) unilaterală. Materiale și metode: Pacienții MD consecutivi au fost înrolați și împărțiți aleatoriu în două grupuri, fiecare cuprinzând 33 de cazuri. Grupul A a primit o combinație de ITD și pastile placebo identice, în timp ce Grupul B a primit o combinație de ITD și HDBH. Protocolul ITD a constat în trei injecții zilnice consecutive. HDBH a cuprins 144 mg/zi (48 mg tid). Principalele măsurători de rezultat au fost: 1) clasa de vertij, media tonului pur (PTA), scorul de discriminare a vorbirii (SDS) și scorul de nivel funcțional (FLS) conform criteriilor Academiei Americane de Otolaringologie-Chirurgie cap și gât; 2) control complet și substanțial al vertijului conform metodei de supraviețuire Kaplan-Meier.

Conform experimentelor pe animale, betahistina este un agonist al receptorului H1 și un antagonist al receptorului H3 și astfel modulează transmisia sinaptică [5]. Mai mult, betahistina crește într-un mod dependent de concentrație fluxul de sânge în cohlee și în creier [6,7]. În plus, a demonstrat o acțiune inhibitorie dependentă de doză asupra generării de spike în neuronii localizați în nucleii vestibulari medial și lateral. [8]. De asemenea, se sugerează că betahistina îmbunătățește semnificativ recuperarea comportamentală și compensarea vestibulară în MD [1,2,9]. Cea mai recentă meta-analiză a 12 studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, a demonstrat clar un rezultat favorabil la pacienții cu MD tratați cu betahistină [1]. În plus, Strupp și colab. [2] a stabilit că în MD, HDBH este mai puternic decât dozele mici în scăderea numărului de vertij.

Efectele avantajoase ale corticoizilor IT în MD sunt legate de efectele lor imunosupresoare, ajustări în transportul apei și potasiului, modificarea expresiei genelor mediate de receptorii

mineralocorticoizi și reglarea acvaporinelor [8,9]. Conform recomandărilor clinice anterioare, am folosit ITD în studiul nostru.

Rezultate: Șaizeci și doi de pacienți au finalizat urmărirea de 24 de luni. Un control complet al vertijului a fost realizat la 14 pacienți (44%) din grupul A și la 22 de pacienți (73,3%) din grupul B, semnificativ statistic ($p = 0,01$). Ameliorarea completă a vertijului este, de asemenea, semnificativă conform metodei Kaplan-Meier: $p = 0,027$, test de rang log. Un control substanțial al vertijului a fost obținut la 21 de pacienți (65,6%) din grupul A și 27 de pacienți (90%) din grupul B. Diferența este semnificativă statistic, $p = 0,02$. Diferența este semnificativă conform metodei Kaplan-Meier: $p = 0,035$, test de rang log. Nu au fost demonstrate diferențe semnificative între nivelurile de auz și scorurile tinitus între grupuri.

Table 2 – Vertigo class and functional level in the two groups of patients following treatment.

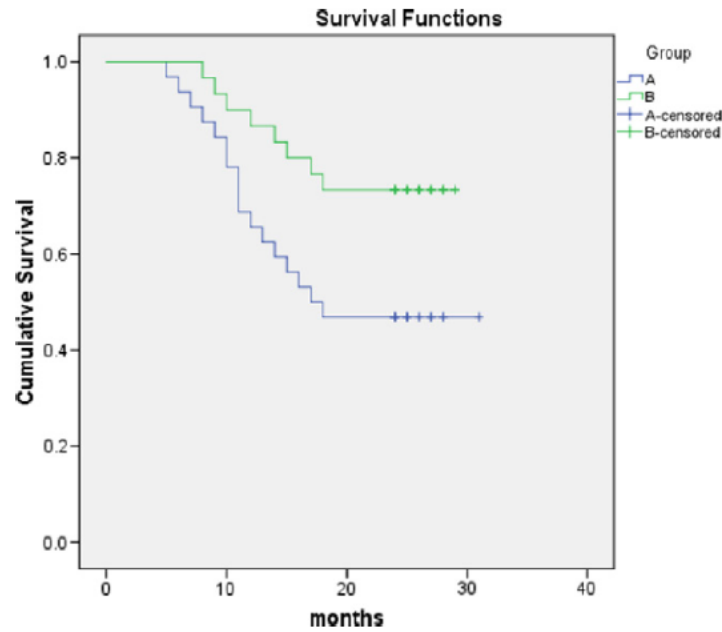
	Group A N = 32 (%)	Group B N = 30 (%)	p value chi square test
Class			
A	14 (44%)	22 (73.3%)	0.11
B	7 (22%)	5 (16.6%)	
C	6 (19%)	1 (3.3%)	
D	4 (12%)	1 (3.3%)	
E	1 (3%)	1 (3.3%)	
FLS			
1	15 (47%)	22 (73.3%)	0.04
2	8 (25%)	7 (23.3%)	
3	7 (22%)	1 (3.3%)	
4	2 (6%)	0 (0%)	

Group A: IT dexamethasone.
Group B: IT dexamethasone plus betahistine.

Table 3 – PTA, SDS and THI scores before treatment and at the end of the study in the two groups.

	Group A N = 32	Group B N = 30	p value student t test
PTA (Mean ± SD)			
Before treatment	51.4 ± 13.6	54.6 ± 15.2	0.47
After treatment	49.8 ± 16.7	51.2 ± 17.4	0.65
p value	0.38	0.73	
SDS (Mean ± SD)			
Before treatment	65.2 ± 18.6	68.4 ± 17.7	0.73
After treatment	63.6 ± 19.8	66.4 ± 20.2	0.68
p value	0.73	0.54	
THI (Mean ± SD)			
Before treatment	27.7 ± 16.7	28.3 ± 14.8	0.81
After treatment	25.4 ± 13.2	26.3 ± 12.7	0.72
p value	0.31	0.46	

Group A: IT dexamethasone
Group B: IT dexamethasone and betahistine
PTA: pure tone audiometry
SDS: speech discrimination score
THI: Tinnitus Handicap Inventory



Group A: IT dexamethasone

Group B: IT dexamethasone plus betahistine

Concluzii: Rezultatele noastre preliminare demonstrează că controlul complet și substanțial al vertijului este semnificativ mai mare la pacienții tratați cu o combinație de HDBH și ITD.

A.1.2. Intratympanic dexamethasone versus high dosage of betahistine in the treatment of intractable unilateral Meniere disease.

Albu, S; Chirtes, F ; Trambitas, V ; Nagy, A; Marceanu, L ; Babighian, G; Trabalzini, F

AmericanJournal of Otolaryngology, Volume 36, Issue 2, March–April 2015, Pages 205-209

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0196070914002622>

Obiectivul studiului nostru randomizat, dublu-orb a fost de a compara eficacitatea dexametazonei intratimpanice (IT) față de doze mari de betahistină în tratamentul pacienților cu boala Meniere (MD) unilaterală intratabilă.

Materiale și metode: Șaizeci și șase de pacienți cu MD unilateral clar au fost aleatoriu împărțit în două grupe: Grupul A a primit o combinație de dexametazonă IT (DX) și pastile placebo cu aspect identic, în timp ce Grupul B a primit o combinație de doze mari betahistină și soluție salină IT. Injecțiile intratimpanice au fost repetate timp de trei ori cu un interludiu de 3 zile. Doza mare de betahistină a presupus 144 mg/zi.

Măsurile de rezultat mediu au constat în: controlul vertijului, media tonului pur (PTA), vorbire scorul de discriminare, Scorul de nivel funcțional, Inventarul de handicap pentru amețeli și Inventarul de handicap pentru tinitus.

Table 1 – Distribution of baseline characteristics in the two treatment groups of patients with definite Menière disease.

	Group A N = 33			Group B N = 33			p value
Gender							
Males/Females	10/23			13/20			0.44 ^a
Stage	2	3	4	2	3	4	0.59 ^a
Patients (N)	5	20	8	7	21	5	
FLS	3	4	5	3	4	5	0.27 ^a
Patients (N)	3	21	9	5	14	4	
PTA (Mean ± SD)	57.4 ± 14.7			58.2 ± 13.9			0.69 ^b
SDS (Mean ± SD)	68.4 ± 20.5			67.7 ± 19.5			0.62 ^b
DHI (Mean ± SD)	53.2 ± 13.4			52.7 ± 12.8			0.58 ^b
THI (Mean ± SD)	28.6 ± 14.3			26.7 ± 13.5			0.76 ^b
Group A: IT dexamethasone and placebo pills.							
Group B: IT saline and betahistine.							
FLS: functional level score.							
PTA: pure tone audiometry.							
SDS: speech discrimination score.							
DHI: Dizziness Handicap Inventory.							
THI: Tinnitus Handicap Inventory.							
^a chi square test.							
^b Student t test.							

Rezultate: Cincizeci și nouă de pacienți au finalizat studiul și au fost disponibili la 12 luni pentru analiză. În grupul A, controlul complet al vertijului (clasa A) a fost obținut la 14 pacienți (46,6%) și un control substanțial (clasa B) la 7 pacienți (20%). În grupul B, 12 pacienți (41%) au obținut un control complet al vertijului (clasa A), 5 pacienți (17%) un control substanțial (clasa B). Nu există nicio diferență statistică în controlul vertijului între cele două grupuri de tratament. În grupul A, auzul a fost

nemodificat la 14 pacienți și s-a îmbunătățit la 4 pacienți, în timp ce în grupul B auzul a fost nemodificat la 16 pacienți și s-a îmbunătățit la 2 pacienți.

Table 3 – PTA, SDS, DHI and THI scores compared before and after therapy in the two treatment groups.

	Group A N = 30	Group B N = 29	p value student t test
PTA (Mean ± SD)			
Before therapy	57.4 ± 14.7	58.2 ± 13.9	0.69
After therapy	55.8 ± 15.5	56.1 ± 12.5	0.58
p value	0.57	0.61	
SDS (Mean ± SD)			
Before therapy	68.4 ± 20.5	67.7 ± 19.5	0.62
After therapy	67.2 ± 19.4	65.8 ± 18.7	0.58
p value	0.72	0.64	
DHI (Mean ± SD)			
Before therapy	53.2 ± 13.4	52.7 ± 12.8	0.58
After therapy	40.7 ± 16.5	42.3 ± 18.2	0.55
p value	<0.001	<0.001	
THI (Mean ± SD)			
Before therapy	28.6 ± 14.3	26.7 ± 13.5	0.76
After therapy	23.5 ± 12.4	21.6 ± 11.8	0.59
p value	<0.001	<0.001	

Group A: IT dexamethasone and placebo pills.
 Group B: IT saline and betahistine.
 PTA: pure tone audiometry.
 SDS: speech discrimination score.
 DHI: Dizziness Handicap Inventory.
 THI: Tinnitus Handicap Inventory.

Betahistina este un H1-agonist și H3-antagonist [10,11,1]. În experimentele pe animale, betahistina crește fluxul sanguin în urechea internă [2]. O perfuzie mai bună a urechii interne ar scădea ipotetic presiunea endolimfatică prin atingerea unei stabilități între producția și reabsorbția endolimfei. În experimentele pe animale, rezultatul betahistinei sa dovedit a fi dependent de concentrație: o concentrație crescută a fost legată de un flux sanguin îmbunătățit al urechii interne [10,11]. În acord cu aceste experimente, Strupp et al. [2] a demonstrat recent într-un studiu clinic acțiunea dependentă de doză a betahistinei. Studiul nostru este primul care compară IT DX și doza mare de betahistină în reducerea vertijelor în MD. Vertijul este o măsură subiectivă și, prin urmare, este predispus să fie afectat de efectele placebo și de părtinire voluntară. Prin utilizarea unei configurații standardizate și orbite a studiului, am încercat să eludăm părtinirile așteptărilor și părtinirile legate de placebo. Efectele din urmă sunt susceptibile de a favoriza grupul care are mai multe intervenții active și mai multe contacte cu personalul de sănătate. Prin urmare, tratamentele IT au fost incluse

în ambele grupuri. Nu s-a obținut nicio diferență semnificativă în controlul vertijului între cele două brațe de tratament. Am demonstrat că tratamentul oral are aceeași rată de succes ca și corticoidul IT și, astfel, dezavantajele asociate tratamentului IT pot fi ocolite: configurația chirurgicală cu costuri asociate și suferința asociată pacientului, complicații legate de intervenție chirurgicală, cum ar fi perforațiile membranei timpanice.

Concluzii: Rezultatele noastre preliminare demonstrează că tratamentul cu doze mari de betahistină a obținut rezultate similare cu dexametazona IT în controlul vertijului și conservarea auzului.

A.1.3. Effects and tolerability of betahistine in patients with vestibular vertigo: results from the Romanian contingent of the OSVaLD study.

*Ovidiu Băjenaru, Adina Maria Roceanu, Silviu Albu, Viorel Zainea, Alexandru Pascu, Mădălina Gabriela Georgescu, Sebastian Cozma, **Luigi Mărceanu**, Dafin Fior Mureșanu.*

International Journal of General Medicine 2014;7 531–538

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25506241/>

Studiul OSVaLD (Studiu observațional la pacienții care suferă de vertij vestibular periferic recurent pentru a evalua efectul betahistinei 48 mg/zi asupra calității vieții și simptomelor de amețelă) a documentat un efect pozitiv al terapiei cu betahistine asupra calității vieții (HRQoL) asociată sănătății într-o multinațională. populația de pacienți cu vertij vestibular periferic recurent.1,2 OSVaLD a fost efectuată în 13 țări, cu cel mai mare contingent de pacienți recrutat în România. Acest raport suplimentar al constatărilor de la OSVald examinează tendințele HRQoL la participanții români. Context și metode de studiu: O populație de eficacitate de 245 de pacienți cu vertij de origine vestibulară periferică a fost recrutată în România ca parte a unui studiu de supraveghere multinațional de 3 luni, după punerea pe piață, a betahistinei deschise 48 mg/zi (OSVaLD). Obiectivele au fost modificări ale indicelui de handicap al amețelii (obiectivul principal), studiul de rezultat medical în formă scurtă 36 (SF-36v2®) și scara de anxietate și depresie a spitalului.

Table I Demographic features of the Romanian efficacy and safety subpopulations of the OSVaLD study

	Efficacy population (n=245)	Safety population (n=259)
Sex, n (%)		
Male	87 (35)	93 (36)
Female	158 (65)	166 (64)
Age (years) (mean \pm SD)	54.6 \pm 14.9	54.4 \pm 15.1
Age class (years), n (%)		
18–29	11 (4.7)	13 (5.2)
30–39	30 (12.8)	33 (13.3)
40–49	42 (17.9)	44 (17.7)
50–59	66 (28.2)	68 (27.4)
60–69	46 (19.7)	49 (19.8)
70–79	28 (12)	30 (12.1)
80–89	9 (3.8)	9 (3.6)
\geq 90	2 (0.9)	2 (0.8)
Height (cm) (mean \pm SD)	166 \pm 8	167 \pm 8
Weight (kg) (mean \pm SD)	72.1 \pm 12.4	72 \pm 12.6
BMI (kg/m ²) (mean \pm SD)	26 \pm 4.2	25.9 \pm 4.2

Abbreviations: BMI, body mass index; SD, standard deviation; OSVaLD, Observational Study in patients suffering from recurrent peripheral vestibular Vertigo to Assess the effect of betahistine 48 mg/day on quality of Life and Dizziness symptoms.

Rezultate: În timpul tratamentului, scorul total al indicelui de handicap al amețelii sa îmbunătățit cu 41 de puncte (pe o scară de 100 de puncte). Au fost înregistrate îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic de 12-14 puncte în toate cele trei domenii ale scalei Dizziness Handicap Index (P, 0,0001). Terapia cu betahistină a fost, de asemenea, însoțită de îmbunătățiri progresive ale scorurilor medii de anxietate și depresie pentru anxietatea spitalului și depresie (P, 0,0001) și îmbunătățiri semnificative atât în rezumatul componentei fizice, cât și în cele mentale ale SF-36v2 (P, 0,0001). Betahistina a fost bine tolerată, doar o singură reacție adversă suspectată a fost înregistrată în populația de siguranță din România (n=259).

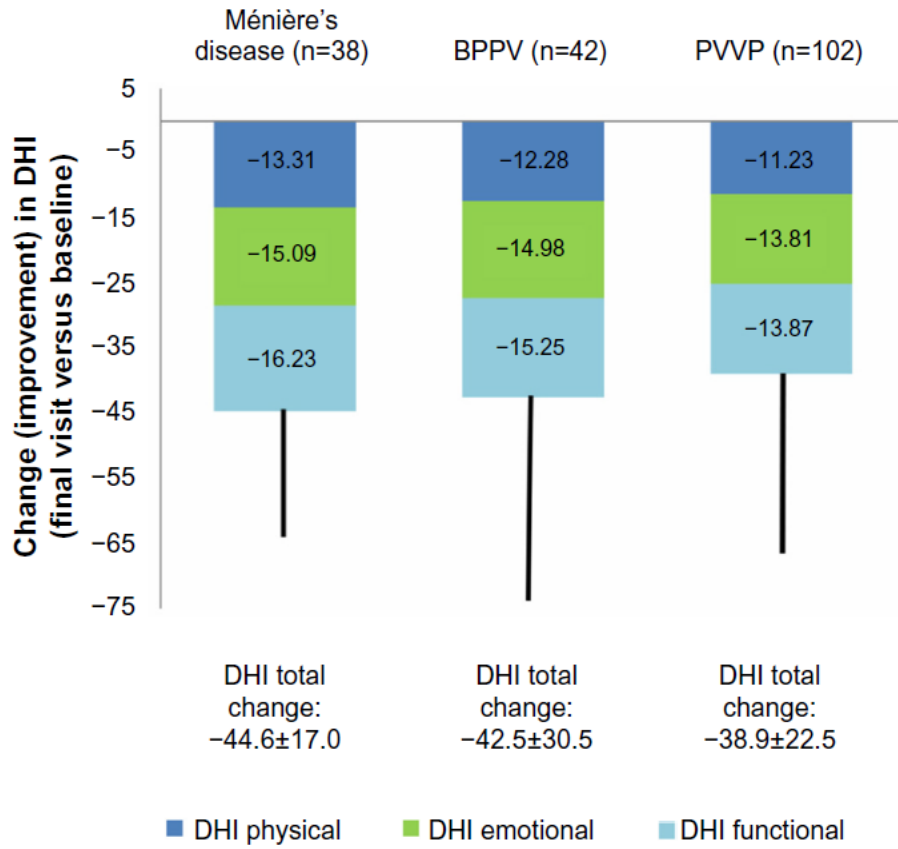
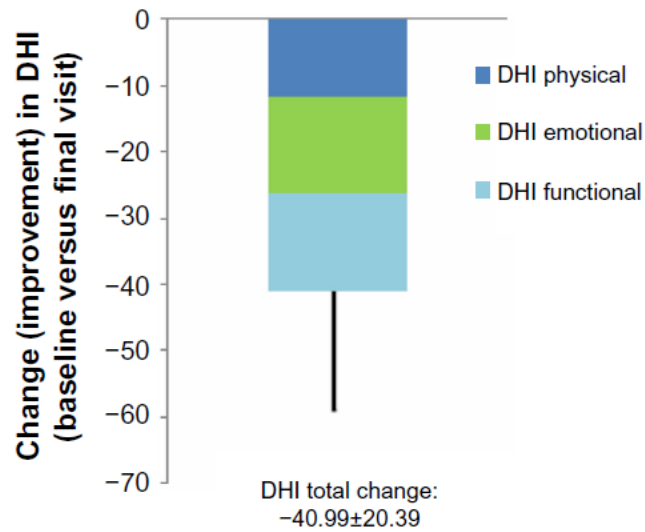


Figure 2 Mean changes in elements of the DHI score in patients with diagnoses of Ménière's disease, BPPV and PVVP. Total change (improvement) in DHI score is shown at the bottom of each column.

Abbreviations: BPPV, benign paroxysmal positional vertigo; DHI, Dizziness Handicap Index; PVVP, peripheral vestibular vertigo of unknown pathophysiology.



	DHI physical	DHI emotional	DHI functional	DHI total
Baseline	19.51 (5.22)	21.25 (7.47)	24.82 (6.38)	65.58 (14.66)
Final visit	7.72 (5.77)	6.52 (6.93)	10.11 (7.65)	24.35 (18.01)

Figure 1 Changes from baseline in components of the DHI and in total DHI score in the Romanian efficacy population of the OSVaLD study.

Notes: Negative change values signify reduced level of disability. $P < 0.0001$ for all intradomain comparisons.

Abbreviations: DHI, Dizziness Handicap Index; OSVaLD, Observational Study in patients suffering from recurrent peripheral vestibular Vertigo to Assess the effect of betahistine 48 mg/day on quality of Life and Dizziness symptoms.

Schimbările inițiale, la sfârșitul studiului și în cadrul studiului ale scorurilor HADS sunt rezumate în Tabelul 2. Modificările scorurilor medii HADS atât pentru anxietate, cât și pentru depresie între vizitele inițiale și cele finale au fost foarte semnificative din punct de vedere statistic ($P, 0,0001$). Aceste constatări au fost observate în mod constant la bărbați și femei și la pacienții cu diagnostice diferite pentru originile vertijului.

Table 2 Trends in HADS-anxiety and HADS-depression scores and distributions in the Romanian efficacy population of the OSVaLD study

	Baseline	Final visit	Change (final – baseline)
HADS-anxiety score	11±4.4	6.2±3.4	-3.9±4.8
HADS-anxiety level (%)			
Moderate	28.6	8.3	
Severe	25.3	0.9	
HADS-depression score	8±4.6	4.2±3.3	-3.5±4.9
HADS-depression level (%)			
Moderate	16.7	4.3	
Severe	9.8	0	

Notes: Unless indicated otherwise data are shown as the mean ± SD. Negatively change values signify a reduced level of disability.

Abbreviations: SD, standard deviation; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; OSVaLD, Observational Study in patients suffering from recurrent peripheral vestibular Vertigo to Assess the effect of betahistine 48 mg/day on quality of Life and Dizziness symptoms.

Table 3 On-study trends in the PCS and MCS subscales of the SF-36v2 in the Romanian efficacy population of the OSVaLD study

	Baseline	Final visit	Change (final – baseline)
PCS	40.2±7.9	49.4±7.4	9±7.4
PVVP	39.8±7.8	49±8.4	8.3±8.1
BPPV	41.5±6.8	49.6±6.3	7.9±6.2
Ménière's disease	42±8.3	51.3±6.3	9.5±7.2
MCS	35±11	47.6±8	12.6±10.5
PVVP	34.8±11.4	48.7±6.9	13.1±10.3
BPPV	33.6±10.8	47.7±7.6	13.4±12
Ménière's disease	36±11.1	48.1±9.1	12.8±10.6

Notes: Data are shown as the mean ± SD. Higher numbers signify a better level of functioning.

Abbreviations: PCS, Physical Component Summary; PVVP, peripheral vestibular vertigo of unknown pathophysiology; BPPV, benign paroxysmal positional vertigo; MCS, Mental Component Summary; SF-36v2, Medical Outcome Study Short-Form 36; OSVaLD, a three-month Observational Study in patients suffering from recurrent peripheral vestibular Vertigo to Assess the effect of betahistine 48 mg/day on quality of Life and Dizziness symptoms; SD, standard deviation.

Scorul SF-36v2, la vizita de referință, rezumatul componenteii fizice medii scorul (PCS) a fost de 40,2±7,9 și componenta mentală medie -scorul rezumat (MCS) a fost 35±11. Aceste scoruri au indicat starea HRQoL redusă (sub norma populația generală a SUA). Îmbunătățirile în ambele scoruri au fost înregistrate în timpul perioadei de tratament (P,0,0001 față de linie). Au fost consecvente îmbunătățiri în toate domeniile instrumentului SF-36v2.

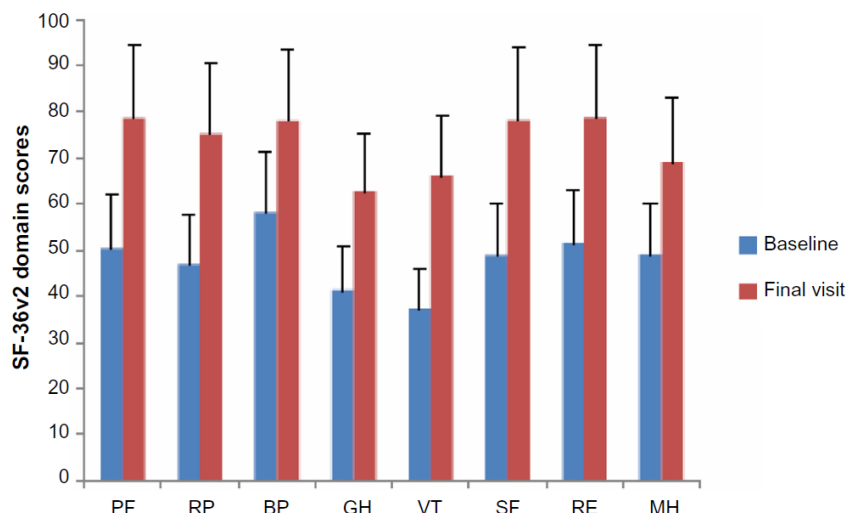


Figure 3 Changes from baseline in the domains of the SF-36v2 instrument in the Romanian efficacy population of the OSVaLD study (n=245).

Notes: Data are shown as the mean \pm SD. Higher numbers signify a better level of functioning. $P < 0.0001$ for all intradomain comparisons.

Abbreviations: PF, physical functioning; RP, role limitation physical; BP, bodily pain; GH, general health perception; VT, vitality; SF, social functioning; RE, role limitation emotional; MH, mental health; OSVaLD, Observational Study in patients suffering from recurrent peripheral vestibular Vertigo to Assess the effect of betahistine 48 mg/day on quality of Life and Dizziness symptoms; SD, standard deviation; SF-36v2, Medical Outcome Study Short-Form 36.

Descoperirile noastre sunt compatibile cu dovezile dintr-o meta-analiză care susțin efectele benefice ale betahistinei în boala Ménière și vertij vestibular și cu observațiile și constatările din studiile în care betahistina a fost folosită în mai multe cazuri ca terapie de referință. (12-14). potențialul de utilizare a betahistinei în asociere cu manevrele de reabilitare vestibulară a făcut recent obiectul unui raport de caz local (15) și trebuie remarcat, deși datele OSVald nu oferă experiențe directe în acest punct.

Constatarea unei îmbunătățiri a HRQoL în rândul pacienților cu VPPB care au primit betahistină în timpul acestui studiu a fost luată în considerare în detaliu în raportul constatărilor primare ale acestui studiu și pot fi oferite câteva remarci suplimentare pe acest subiect. Repoziționarea particulelor este tratamentul preferat și recomandat pentru BPPV, (16) și nimic din datele noastre prezente sau constatările generale ale OSVald nu contrazic acest sfat. Cu toate acestea, în OSVaLD în ansamblu, în subpopulația noastră și în registrul REVERT28, un procent ridicat de pacienți cu diagnostic de VPPB au fost tratați cu betahistină.

Concluzie: Betahistina 48 mg/zi a fost asociată cu îmbunătățiri în multiple măsuri ale calității vieții legate de sănătate și a avut un profil bun de tolerabilitate la acești pacienți români cu vertij vestibular periferic recurent.

*A.1.4. Practical Aspects In Central Paroxysmal Positional Vertigo**MARCEANU Luigi , BOBESCU Elena**© Filodiritto Editore – Proceedings, National ENT, Head and Neck
Surgery Conference (Sibiu, Romania, 17-20 May 2017)**www.orl2017.medical-congresses.ro*

Patologia vertiginoasă umană este dominată de vertijul paroxistic pozițional benign (BPPV) în aproximativ 39% din cazuri. Uneori, practicianul se confruntă cu forme similare, dar localizate central - vertijul paroxistic pozițional central (CPPV), generând interpretări clinice dificile. Scop: Acest articol prezintă aspecte practice ale atitudinii medicului față de acest tip de patologie. Prognosticul acestor afecțiuni ar putea fi sever, deoarece CPPV poate fi semnul inaugural al accidentului vascular cerebral posterior - cu origine cardiovasculară, sau este mărturia unei alte patologii grave a creierului - degenerative, tumori.

Diagnostic pozitiv:

CPPV este descris ca un „VPPB atipic”, un vertij pozițional paroxistic cu nistagmus pozițional la manevra Dix Hallpike / Roll Test care nu îndeplinește criteriile nistagmusului „clasic” din BPPV: nu are latență de apariție, nu este violent -este bine susținut, nu își schimbă direcția - nu inversează odată cu schimbarea poziției capului și nu se epuizează în maxim 60 de secunde. La anamneza pacienților s-au putut găsi și alte date care nu se corelează cu un posibil VPPB: coexistența cefaleei intense, semne neurologice mici, factori de risc cardiovascular și lipsa inhibării prin fixarea nistagmusului localizat detectat la examenul clinic oto-neurologic. [17-21],

CPPV poate fi sistematizat în trei tipuri de forme clinice diferite:

1. CPPV foarte „asemănător” cu BPPV:

Forme care imită BPPV al Canalului Posterior Semicircular (CSP): au fost descrise în hidrocefalie obstructivă (Watson1981), meduloblastom din fosa posterioară (Watson 1982), Wallenberg (Bordure 2005) și alte tumori ale fosei posterioare (Dunniway 1998)

- Forma care imită BPPV a canalului semicircular orizontal (HSC): cel mai frecvent a-geotropic, descris în cavernomul cerebelos hemoragic (Sauvage 2005), astrocitom (Watson 1981), chiste arahnoidiene (Sauvage 2006). Rar, apare cu nistagmus geotropic: a fost descris în infarctul ventriculului IV (Motomi 2005) .

În aceste cazuri, ne păstrăm atenția la rezistența CPPV la toate manevrele de re poziționare, semne neurologice generale mici, coexistența factorilor de risc cardiovascular [17] și istoricul adiacent acestor patologii prezente la pacienți. În cazurile dificile, o reexaminare neuro-cardiovasculară și RMN angio-cerebral sunt reorientative în diagnostic [17-21]

2. CPPV „ca BPPV”, dar cu nistagmus total atipic, adică „nistagmus în formă pură”:

- Forme CPPV care apar la manevre Dix Halppike: prezintă nistagmus vertical superior

Cu nistagmus (fără componentă de rotație), raportat de Bordure 2003: in meduloblastom vermian, sau cand prezintă nistagmus Vertical inferior „pur” (Büttner 1999: metastaze cerebeloase in tumori frontale), cazuri de patologie centrală (Bertholon 2006),

Forme CPPV care apar la testul de rulare (roll test):

3. CPPV cu semne neurovegetative foarte intense:

Metode de revizuire din articol și surse de date: revizuirea literaturii disponibile (Medpub, Biblioteca Cochraine, literatura de specialitate medicală).

Rezultate și concluzie: Testarea pozițională atenta pentru diagnosticul BPPV este capitala (prin efectuarea manevrelor diagnostice Dix Hallpike, Roll, Bow și Lean etc) rezultând „forma tipica sau atipică de BPPV”.

A.1. 5. Canalith Repositioning Procedures (CRP) in BPPV: Risks of BPPV Diagnostic Maneuvres; Indications, Contraindications, Complications and Follow-up of BPPV Treatment by CRP

MARCEANU Luigi , BOBESCU Elena

© Filodiritto Editore – Proceedings, National ENT, Head and Neck Surgery Conference (Arad, Romania, 06-09 June, 2018)

www.ori2018.medical-congresses.ro

Patologia vertiginoasă umană este dominată de vertijul paroxistic pozițional benign (BPPV) în aproximativ 30% din cazuri. BPPV apare atunci când cristalele de carbonat de calciu, numite otoconii, sunt dislocate din utricula și creează tulburări endolimfei la nivelul canalului semicircular afectat.

Mișcarea capului este urmată de schimbarea poziției otoconiilor în canale și creează simptomele de BPPV (vertij pozițional paroxistic benign) scurt, brusc și cu nistagmus.

Revizuirea literaturii disponibile (Medpub, Cochraine Library, literatură medicală specifică) duce la unele concluzii: manevre poziționale pentru diagnosticul BPPV (Dix Hallpike, Roll, Bow și Lean etc) și tratamentul CRP (manevre de repositionare otolitică) au indicații și contraindicații specifice.

Înainte de CRP, practicienii trebuie să fie atenți la patologia coloanei vertebrale colaterale a pacientului și mai ales la eventuale comorbidități cardio-vasculare.

Manevrele (procedurile) de repositionare (CRP) sunt în general sigure pentru pacienți, inclusiv la pacienții în vârstă și gravide. Contraindicațiile la aceste manevre includ următoarele afecțiuni și stări patologice [22-30]:

- Fracturi acute (care împiedică pacientul să se întindă rapid sau să se răstoarne)
- Fractură recentă a gâtului, intervenție chirurgicală sau instabilitate
- Istoricul disecției vertebrale
- boala carotidiană instabilă și stenoza carotidiană severă
- Dezlipire recentă de retină
- boală cardiacă instabilă (atenție la vârstnici): [31-33] sau afecțiuni cardiace acute: ex. infarct miocardic acut, angină instabilă cu risc ridicat, aritmii cardiace necontrolate care determină simptome de compromis hemodinamic endocardită activă, stenoză aortică severă simptomatică, simptomatică decompensată de insuficiență cardiacă, embolie pulmonară acută sau infarct pulmonar, o tulburare acută noncardiacă care poate afecta performanța la efort sau poate fi agravată de exerciții fizice (de exemplu, infecție, insuficiență renală, tireotoxicoză), miocardită acută sau pericardită, handicap fizic care ar împiedica o testare sigură și adecvată incapacitatea de a obține consimțământul, disecția aortică acută
- toate bolile respiratorii și cardiace cu ortopnee
- boală severă a gâtului (de ex. spondiloză cervicală cu mielopatie)
- poliartrită reumatoidă avansată
- teama de CRP

Complicațiile CRP:

1. Conversia vertijului pozițional paroxistic benign de canal posterior în cel de canal orizontal sau de canal anterior: Aceasta situație trebuie tratată folosind una dintre manevrele pentru BPPV pentru canal orizontal sau anterior. [32]. Dacă implică canalul anterior, tratamentul necesită aplicarea „manevrei Epley la urechea opusă”. [31,32] După ce conversia a fost tratată, manevra Dix-Hallpike nu trebuie repetată în aceeași sesiune, deoarece este probabilă reconversia.

2. Blocajul otolitilor in canale: O complicație foarte rară a manevrelor, blocajul de canale este identificat printr-o bruscă conversie dintr-un nistagmus pozițional paroxistic pozițional într-un „nistagmus persistent neafectat de poziția capului”. Se crede că mecanismul este blocarea canalelor pe măsură ce otoliti trec în masă dintr-o zonă dilatată a canalelor, cum ar fi ampula sau crus comun, în partea mai îngustă a canalului propriu-zis. Tratament: inversarea mișcării de CRP precedente sau „ruperea” blocajului otolitic cu ajutorul a unui vibrator de mână [31].

A.1.6. Most Frequent Posttraumatic Vertigo and Dizziness Syndromes

MARCEANU Luigi , BOBESCU Elena

© *Filodiritto Editore – Proceedings I, National ENT, Head and Neck Surgery Conference (22-25 May Craiova, Romania 2019)*

www.orl2019.medical-congresses.ro

Patologia traumatică a capului este adesea asociată cu vertiginoase sau amețeli manifestări. Cele mai frecvente sindroame de vertij și amețeli posttraumatice sunt cauzate (cauze) fie la afectarea traumatică directă sau indirectă a oaselor temporale, prin implicarea directă afectarea urechii medii sau interne. Articolul trece în revistă cele mai frecvente forme clinice de vertij și amețeli care pot apărea ca „imediat”, „întârziat” sau „întârziat”, consecință a patologia traumatică craniană, cu simptomatologia, diagnosticul și terapia lor particulară. Patologia traumatică a capului este frecvent asociată cu vertiginoase, periferice, manifestări centrale și/sau mixte datorate fie leziunii directe a parenchimului cerebral și/sau oasele craniene cu traumatismele oaselor temporale, care sunt sediul labirintului. Formele clinice de amețeli care apar în acest context post traumatic pot fi clasificate, după debutul său, în trei grupe mari: forme clinice cu debut imediat de vertij (mai puțin de 24 de ore), vertij întârziat (1-2 săptămâni) și tulburări cu debut relativ foarte târziu al vertijului și amețeli (ani după traumatismul cranian): Vertij imediat, cauze: vertij pozițional paroxistic benign (VPPB), concuzie labirint, fractură osului temporal, fistulă perilimfatică. Vertij întârziat cauze: vertij pozițional paroxistic benign (VPPB), labirintită acuta post-traumatica, hematoma intracranian posttraumatic și leziuni axonale difuze,

Debut foarte târziu al vertijului, cauze: epilepsie vestibulară post-traumatică, ureche internă post-traumatică hidrops

Concluzii: această revizuire confirmă existența unei asocieri strânse între patologia traumatică a capului și apariția fenomenelor vertiginoase. Deși traumatismele craniene sunt prezente în istorie dintre multe persoane cu vertij, trauma nu este întotdeauna cauza lor singulară. Etiologia vertijului în contextul post-traumatic este multiplu, complicat și complex. Alte surse secundare de nu trebuie neglijat în vertijul/ameteala posttraumatica: combinatia de labirintita-suprainfectie, tratament cu antibiotic vestibulotoxic iatrogen (motivată de indicația lor vitală în unele traumatisme craniene), vestibuloplegice-psiho-sedative, cauze traumatice secundare hemoragie cu anemie, vârsta înaintată a pacientului, mobilizare tardivă, preexistentă de comorbidități (afecțiuni cardiovasculare, metabolice, neuro-psiho-patologice), medicația anticoagulantă etc. (26,34,35).

A.1.7. Cranio-cervical traumatology and vertigo

MARCEANU Luigi , BOBESCU Elena

Bulletin of the Transilvania University of Braşov Series VI: Medical Sciences • Vol. 12 (61) No. 1 – 2019

<https://doi.org/10.31926/but.ms.2019.61.12.1.5>

Patologia traumatică a capului și gâtului este adesea asociată cu manifestări vertiginoase periferice sau centrale. Acestea se datorează fie unei leziuni traumatice directe sau indirecte ale oaselor temporale - locul labirintului - (care implică afectarea directă a urechii medii sau interne, fie prin afectarea vascularizației cervicale sau a scheletului osteo-muscular al zonei cervicale. Psihopatologic secundar). reacțiile asociate cu acest tip de traumatologie pot fi, de asemenea, sursa secundară de vertij Acest articol trece în revistă formele clinice de vertij care pot apărea ca o consecință imediată sau întârziată a patologiei traumatice cervicale și craniene. Patologia traumatică a capului și gâtului este frecvent asociată cu manifestări vertiginoase periferice, centrale și/sau mixte, fie din cauza leziunii directe a parenchimului cerebral și/sau a oaselor craniului (oasele temporale sunt centrul labirintului), fie a consecințelor leziunilor cervicale complexe cu interesarea vaselor cervicale regionale.

Vertijul care apare în contextul traumatologiei cranio-cervicale (TCC), și poate fi clasificat, după debut, în două mari grupe: clinic cu debut de vertij imediat (mai puțin de 24 de ore) și tulburări care provoacă vertij relativ tardiv (după cel puțin 24 de ore). În acest al doilea grup, manifestările vertiginose care apar târziu după episodul acut TCC, includ unele procese patologice ale căror semne se instalează lent, la câteva săptămâni după traumatism [35, 39-41].

Forme de vertij cu debut imediat pot fi: vertij pozițional benign paroxistic (VPPB), contuzie labirint, fractură osoasă temporală, fistulă perilinfatică, dehiscența canalelor semicirculare și ruperea membranei ferestrelor rotunde.

Forme de vertij cu debut târziu: labirintită posttraumatică, hidrops posttraumatic al urechii interne, „vertij” cervicogen și afectarea vaselor cervicale (după whiplash), epilepsie vestibulară posttraumatică, migrenă posttraumatică, vertij din hematoma intracranian posttraumatic și leziuni axonale difuze - vertij psihogen TCC (vechiul „sd.post-comoție”).

Această scurtă trecere în revistă confirmă existența unei asocieri strânse între patologia traumatică a capului și gâtului și apariția fenomenelor vertiginose. Deși TCC este prezent în istoria multor persoane cu vertij, ele nu sunt întotdeauna cauza lor singulară. În majoritatea cazurilor, etiologia vertijului în context post-traumatic este multiplă, complicată și complexă. Alte surse secundare de vertij/amețeli nu trebuie neglijate: combinația de labirint în suprainfecție, tratament cu antibiotic vestibulotoxic (motivată momentan de indicația lor vitală în unele TCC), vestibuloplegic-sedativ, hemoragie traumatică secundară, vârsta înaintată a pacientului, mobilizare tardivă, comorbidități și afecțiuni cardiovasculare cu tratament anticoagulant, metabolice și neuro-psihiopatologice preexistente pentru TCC. [35-39].

În cazul patologiei traumatice cranio-cervicale sunt afectate structurile anatomice vestibulare, neurologice, oftalmice și cervicale ale coloanei vertebrale; în eventualul caz de neparticipare a pacientului (coma), evaluarea anatomică și funcțională a organului acustic vestibular este necesară în scopul terapiei precoce, diagnosticului diferențial și în scopul evaluării medico-legale. Prin urmare, îngrijirea de urgență a acestor cazuri necesită examinări paraclinice moderne: potențial evocat auditiv, reflex stapediale, electronistagmografie computerizată (test ENG), videonistagmografie (test VNG) și alte teste de funcționare vestibulară, posibile doar în centre medicale supraspecializate.

*A.1.8. Cervical spondylosis and vertigo: between "myth" and reality**MARCEANU Luigi , BOBESCU Elena**Jurnal Medical Brasovean 2, 2018*https://webbut.unitbv.ro/index.php/jmb/issue/view/archives_2018_2

Prezența sindromului vestibular la pacienții cu tulburări concomitente ale coloanei cervicale este o apariție frecventă clinic în practica medicală. Problema diagnosticului diferențial cu patologia cervicală este o necesitate evidentă, cu atât mai mult cu cât adevăratele boli vestibulare ale urechii interne pot activa contracția unilaterală reflexă „compensatoare” a mușchilor cervicali. Cu toate acestea, există și o formă de tulburare de echilibru descrisă ca „vertij cervical”, care este proprie afecțiunilor musculoligamentare grave ale coloanei vertebrale cervicale. Acesta, (denumirea sa provoacă frecvent confuzie cu afecțiunile urechii interne) nu este asociat cu semnul obiectiv al nistagmusului spontan.

Forme clinice particulare

1. Anomaliile articulației occipitoatlantoidiene (malformația Arnold-Chiari) Este o anomalie malformativă a scheletului osos occipito-cervical care antrenează o iritație a mecanoreceptorilor cervicali alături de compresiune și suferință a centrilor trunchiului cerebral. Este vorba de o intricare a mecanismelor periferice și centrale. Clinic pacienții prezintă vertijge paroxistice de poziție atipice însoțite de semne neurologice (tulburări de deglutiție, de vorbire și mobilitate linguală), asociate prezenței semnelor de suferință cervico-occipitală (dureri nuchale agravate de efort). Pacienții prezintă ca semn clinic clasic o implantare nuchală joasă a piloziității capilare. Examenul obiectiv decelează uneori un semn clinic caracteristic: nistagmusul de poziție vertical geotrop, declanșat de extensia forțată a coloanei cervicale cu pacientul în decubit ventral (downbeat nistagmus). Diagnosticul este completat de bilanțul imagistic al articulației occipitoatlantoidiene, vizualizarea de profil a impresiunii bazilare și RMN (rezonanța magnetică nucleară) cervico-cerebrală pentru anomaliile nervoase asociate [42,44-50].

2. Mielopatia cervicartrozică, Afecțiunea survine aproape întotdeauna pe un canal medular îngustat congenital [48-53]. Peste aceasta se poate suprapune brusc la o persoană tânără, un accident traumatic (hernie cervicală, fractură, luxație) sau o patologie degenerativă artrozică, în cazul unui pacient vârstnic. Când leziunea medulară compresivă predomină în partea anterioară măduvei, simptomatologia se manifestă la nivelul membrelor inferioare prin episoade

de derobare a gambelor, asociate frecvent cu tulburări sfincteriene urinare. Când leziunea afectează partea posterioară a măduvei, prin afectarea fibrelor proprioceptive apare tulburarea de mers particulară, ataxică, însoțită de instabilitate marcată. La pacienții vârstnici această compresiune a măduvei poate fi legată și de prezenta elementelor artrozice degenerative care afectează partea mijlocie a vertebrelor cervicale, ceea ce adaugă simptomatologiei dureri nuchale și la nivelul mâinilor. Diagnosticul este confirmat prin RMN cervical care pune în evidență atât măduva cervicală comprimată de artroză cât și canalul medular îngustat. Potențialele evocate somestezice și motorii demonstrează afectarea senzitivă și motorie .

Tratamentul acestor afecțiuni este de regulă chirurgical (laminectomia posterioară-în cazul mielopatiei) și se adresează în general pacienților cu stare generală bună. În celelalte cazuri, mai ales la vârstnic, purtarea unui colier cervical asociat tratamentului antiinflamator clasic ca și celorlalte mijloace de tratament neurologic, psihiatric și de recuperare complexă (gen kinetoterapie multimodală somatică) poate reprezenta o bună opțiune [49-53].

Concluzii : prezența sindromului vestibular la pacienții cu afecțiuni concomitente ale coloanei vertebrale cervicale este frecvent întâlnită în practica medicală cotidiană. Fiziopatologic sunt descrise mecanisme (vascular, proprioceptiv și neurologic) care ar putea explica manifestările din acest tip de patologie. Intricarea acestora uneori și cu o stare psihopatologică particulară poate descrie cel mai pertinent realitatea clinică, iar supra-adăugarea unor traumatisme cervicale sau a herniilor coloanei cervicale produc cu certitudine precipitarea simptomatologiei.

Prezența concomitentă a mielopatiei cervicale este singura circumstanță, rară, în care artroza cervicală poate explica senzațiile vertiginoase poziționale. Artroza comună nu este niciodată responsabilă de vertij cu nistagmus.

A.1.9. Postural Instability syndrome - diagnostic correlations

MARCEANU Luigi, COVACIU Alexandru, BOBESCU Elena

Jurnal Medical Brasovean 2, 2017

https://webbut.unitbv.ro/index.php/jmb/issue/view/archives_2017_2

În grupul tulburărilor de echilibru, vertijul (senzația de rotație/deplasare) este cel mai frecvent simptom. Următoarea după vertij, apar senzații de instabilitate posturală – descrise generic de pacienți drept „amețeli”. Această simptomatologie poate fi un semnal de alarmă pentru pacient și pentru medic, indicând instalarea unei varietăți de tulburări, atât ale urechii interne, cât și ale altor organe și sisteme implicate în funcția de echilibru. Datorită multitudinii de cauze potențiale, sindromul de instabilitate posturală rămâne o patologie foarte greu de evaluat și diagnosticat.

Senzația de dezechilibru sau instabilitate posturală, non-vertiginoasă, se poate instala brusc, sau progresiv/cronic (lent) [42,44].

I. Afecțiuni ce pot produce instabilitate posturală cu debut acut (brusc):

În general este vorba de pacienți fără tulburări de echilibru anterioare. Pe primul loc ca frecvență se situează cauzele oftalmologice.

Cauzele cardiovasculare: hipotensiunea arterială ortostatică („posturală”), se însoțește cu senzații de dezechilibru/instabilitate apărute la ridicarea pacientului din pat (senzație de „negru în fata ochilor”) și se poate datora fie unui nou medicament cu important efect hipotensiv ortostatic sau medicației antihipertensive în asocieri și doze inadecvate, fie efectelor adverse sau încrucișate ale altor medicații concomitente. O alta cauză cardiovasculară poate fi reprezentată de prezența varicelor membrelor inferioare, care devin un veritabil rezervor de sânge, mai ales în ortostatism. Tulburările de ritm cardiac generatoare de stări presincope sau sincope (de tip bradicardie, tahicardie sau aritmia extrasistolice sistematizată), pierderea de sare prin transpirații excesive - prin efort fizic exagerat la serviciu, la sala de sport sau în climat fierbinte, sunt o serie de cauze ce se pot însoți de instabilitate „bruscă” .

Cauzele metabolice: hipoglicemia, sindromul de hiperventilație.

În afecțiuni digestive ca gastroduodenite acute sau alte afecțiuni însoțite de vărsături și diaree,

Cauzele toxice sunt reprezentate de efectele adverse ale diverselor medicamente (mai ales tranchilizante, antidepresive, anticon-vulsivante. Un alt toxic foarte întâlnit este alcoolul dar și consumul de droguri.

Cauzele traumatice sunt reprezentate de traumatismele craniului și ale gâtului (în zona laterocervicală [43-47].

Cauzele neurologice generatoare de instabilitate acută, cele mai frecvente, sunt reprezentate de accidentul vascular și migrenă. Accidentul vascular cerebral poate debuta cu o tulburare unică de echilibru tip instabilitate, instalată brusc, uneori prefigurată de mici tulburări de vedere (diplopie) unilaterale, parestezii într-un membru sau pe jumătatea feței, tulburări

motorii apărute în folosirea unui membru (pareze), tulburări de vorbire, de înghițire, etc. Cauzele mai frecvente a acestor accidente vasculare cerebrale (în mare parte o consecință a patologiei cardiovasculare) sunt reprezentate frecvent de ocluzia vaselor arteriale cerebrale cu diverse cauze: aterosclerotica, (prin progresia plăcii de aterom până la închiderea completă a vasului sau tromboza la nivelul unei plăci de aterom active – fisurată sau ulcerată), embolică - prin pătrunderea în circulația cerebrală a unui fragment de tromb din urechiușa atrialului stâng (la pacienții cu fibrilație atrială fără tratament anticoagulant sau cu control inadecvat al anticoagulării) ori prin embolizarea unui fragment dintr-o placă de aterom activă, direct de la nivelul arterelor carotide. Hipertensiunea arterială, datorită forțelor mari de forfecare de la nivelul bifurcațiilor arteriale și presiunii crescute de la nivelul arterelor este un factor favorizant al apariției accidentelor vasculare cerebrale ischemice cu transformare hemoragică și chiar al celor hemoragice (care sunt cele mai frecvente la pacienții hipertensivi, diabetici și cu tulburări de coagulare). [42-53].

Migrena este o afecțiune vasculară a arterei carotide externe, care la randul sau se poate însoți de instabilitate sau vertij (sd. Vertij migrenos).

Alte cauze care pot să se însoțească de instabilitate cu debut brusc sunt tulburările psihice de tip anxios ale adultului, reprezentate de atacul de panică.

II. Afecțiuni ce produc instabilitate cu debut progresiv/cronic (lent):

În cadrul afecțiunilor urechii interne se descrie areflexia - hiporeflexia vestibulară bilaterală, definită ca o afectare a urechii interne (a zonei de echilibru îndeosebi) bilaterală, produsă de obicei ca urmare a terapiei cu substanțe ototoxice (medicamente) dintre care menționăm: antibiotice aminoglicozidice, anti-inflamatoare nesteroidiene, unele diuretice, citostatice, etc. [3, 5, 8, 15, 16, 19].

Cauze toxice. O cauză frecventă - intoxicația cronică cu dioxid de carbon, Afecțiuni hematologice: Anemia cronică lent instalată, poliglobulia, lipsa vitaminei B12 (Anemia Biermer) ce apare însoțită de o afectare gastrică sau un deficit nutrițional legat de o tulburare de absorbție a alimentelor în intestin, poate produce o instabilitate posturală cu instalare lentă. [3, 8, 15, 19]. O serie de intoxicații cu diferite substanțe se pot releva prin efecte asupra sistemului nervos, gen instabilitate: alcoolismul cronic (prin atrofia cerebeloasă produsă), intoxicația cu litiu (folosită în tratamentul cronic psihiatric), anticonvulsivante (din tratamentul epilepsiei) și folosirea cronică a bronhodilatatoarelor, pot fi însoțite de senzația de instabilitate.

O largă serie de afecțiuni neurologice se pot manifesta cu instabilitate progresivă.

Scleroza multiplă, leucoaraiioza, maladii Parkinson, sindromul pseudo-bulbar de origine vasculară, ce asociază tulburării de mers lent instalate, modificări ale deglutiției (cu senzație de „înecare” frecventă), alături de semnele afecțiunii cardiovasculare (de bază). În general afecțiunile vasculare cerebrale sunt secundare unor afecțiuni cardiovasculare: insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială cronică, diverse tulburări de ritm cardiac, etc.

Mielopatia cervicartrozică și tumorile sistemului nervos central, în funcție de localizarea lor se pot însoți de instabilitate [59-67]. Tumorile fosei posterioare cerebrale sunt reprezentate în general de tumori benigne dintre care neurinomul de nerv acustic reprezintă cea mai frecventă situație. Unele maladii genetice sunt notate a evolua cu instabilitate lent instalată [47-56]:

Concluzie: O tulburare de echilibru de tip instabilitate posturală, cu debut brusc sau lent, poate reprezenta un semn cardinal al unei boli importante, ce trebuie rapid evaluată și diagnosticată prin consulturi medicale specializate. Datorită multitudinii de cauze potențiale, tulburarea de echilibru tip instabilitate posturală încă reprezintă un element de patologie dificil de evaluat și diagnosticat, antrenează energii și costuri socio-economice ridicate, constituind o reală provocare în fața oricărui medic.

A.1.10. Vertijul paroxistic benign de poziție în practica ORL,

Marceanu Luigi

Revista Română de ORL, Nr.3-4, 1998, 52-54

<https://sorlccf.ro/ro/revista>

Autorul prezintă și aduce la zi principalele date din literatura medicală internațională referitoare la vertijul paroxistic benign de poziție (VPBP), cea mai frecventă formă de vertij acut al adultului. În acest context se expun succint date etiopatologice, manifestările clinice și aspectele moderne de tratament ale VPBP-ului.

Concluzii: VPBP este definit printr-o hiperactivitate vestibulară brutală, unilaterală, de scurtă durată, declanșată prin schimbările bruște de poziție ale capului, în urma desprinderii accidentale sau patologice a otolitilor utriculari. VPBP se obiectivează printr-un nistagmus rotator care apare cu o latentă variabilă în momentul în care subiectul este culcat pe partea

vestibulului afectat. Nistagmusul bate de regulă spre urechea declivă, se epuizează în timp și se inversează la revenirea persoanei în poziția inițială (de plecare) (69,70).

Concluzii: ca tratament în VPPB, formele secundare necesită în principal tratamentul etiologic al afecțiunii cauzatoare. De regulă, la acest tip de tratament se vor asocia (în toate formele clinice sau primare) de elecție, manevre liberatorii (tip Halpike, Semont etc.), reeducarea vestibulară și terapia medicamentoasă specifică antivertiginoasă și tranchilizantă (23). Persoanele care suferă de VPBP trebuie să renunțe temporar la conducerea automobilului, la muncă în locurile cu pericolozitate mare, la sporturile riscante. Nu trebuie neglijată psihoterapia asociind la nevoie tratamentul de bază al VPPB și preparate cu efect în această sferă.

A.1.11. Epidemiological and etiological aspects of tinnitus

Marceanu Luigi

Jurnalul Medical Brasovean, Nr.2, 2005, 34-37
<https://webbut.unitbv.ro/index.php/jmb/issue/archive>

Acufenele sunt manifestări ale patologiei otice, pot insoti frecvent patologia vestibulara, reprezentând un motiv frecvent al consultațiilor din cabinetele O.R.L (18,8%).

Însumând o etiopatogenie extrem de diversă și totodată la fel de controversată, sfera etiologică a acestor fenomene otice reflectă și o mare parte din patologia organismului uman, cadrul lor de apariție rămânând încă incomplet elucidat .

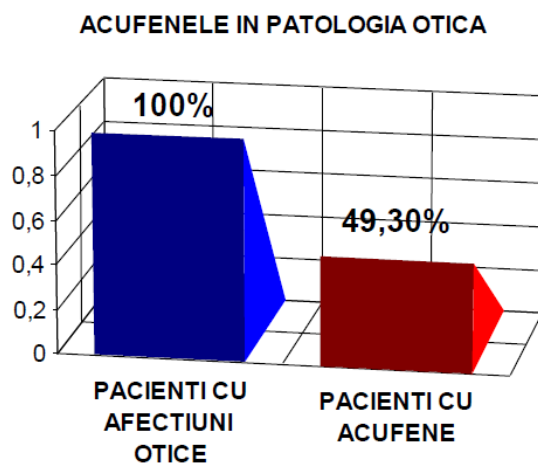
Material si metoda: studiul reprezintă o cercetare clinică, efectuată în cabinetul medical ORL-ambulatoriu II al Spitalului Judetean de Urgenta Brașov, în perioada septembrie 2002-septembrie 2003, cu scopul de a analiza incidența și factorii determinanți ai apariției acufenelor, încercând să apreciem locul acestora în patologia ORL de ambulatoriu.

Designul studiului (studiu longitudinal prospectiv cu lot selectionat) are ca baza urmărirea -in acest interval temporal -a câtorva colectivități dinamice, (în principal din mediul industrial) din rândul cărora, s-au prezentat la Cabinetul ORL pentru diverse acuze în sfera organelor ORL. În urma examinărilor, au fost retinuti ca avand patologie otica un numar de 1936 pacienti, iar dintre acestia au fost selecționați ca întrunind simptomatologia caracteristică acufenelor-și deci cuprinși în studiu-, un număr de 956 de subiecți. Lotul de investigat a cuprins

subiecți de ambele sexe, între 15-87 ani (vârstele extreme), de proveniența urbană și rurală, și de profesii variate.

Următoarea etapă a cercetării a constat în completarea -pentru fiecare pacient- a unui chestionar anamnestic prestabilit cuprinzând date de identitate, profesie, habitat, etiologie depistată etc, acestea reprezentând elementele și baza de date preliminară a studiului, pe baza cărora s-au structurat rezultatele.

Concluzii: pacienții cu acufene ocupă un loc foarte important în patologia de ambulatori ORL: 18,8% din totalul consultațiilor de specialitate, reprezentând o gravă și actuală problemă

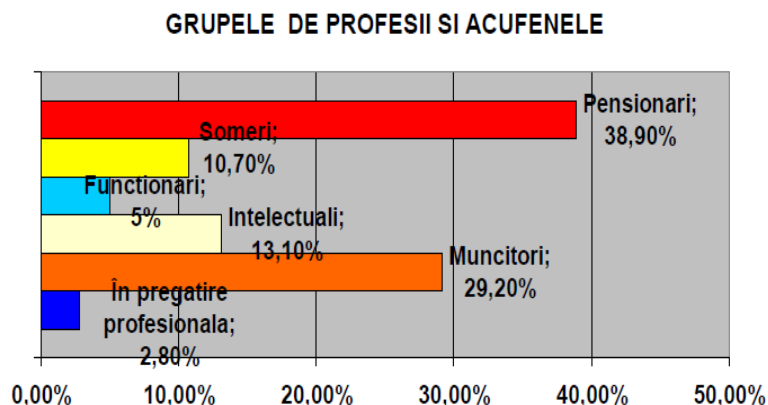


de sănătate.

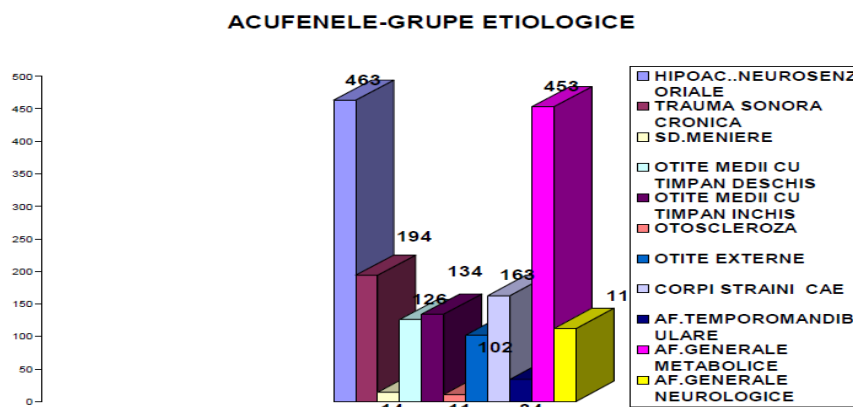
Acufenele sunt specifice adultului între 51 și 70 ani și afectează aproape egal ambele sexe. Se pare că vârful frecvenței afecțiunii ar fi situat în jurul vârstei de 65 de ani.

S-a observat o dominantă a acufenelor la populația din mediul urban, față de cea din mediul rural. Fenomenul este mai accentuat în zonele urbane industrializate. Noxele și poluarea sonică industrială joacă un rol deosebit în apariția acufenelor.

Există o predominanță a acestui tip de acuze la muncitorii din industriile grele unde zgomotul și noxele ototoxice aerogene sunt prezente constant. Presbiacuzia se însoțește de regulă cu acufene, și reprezintă principala cauză a acufenelor vârstnicului. Afecțiunile metabolice sunt o cauză adiacentă a acufenelor, deloc de neglijată și, de obicei coexistă cu afecțiunile otologice.



Etiopatogenic, cauzele acufenelor se regăsesc în întreaga patologie otologică, fiind reprezentate îndeosebi de grupa hipoacuziilor neurosenzoriale (inclusiv presbiacuzia) 48,4%, umate fiind de afecțiunile generale metabolice (diabet zaharat, hiperlipoproteinemii) 47,3%. Trauma sonoră cronică afectează un procent important de pacienți activi, 20,2%. S-a observat la mai mulți pacienți coexistența mai multor tipuri de patologie capabile a genera acufene.



Concluzii: Pacienții cu acufene ocupă un loc foarte important în patologia de ambulatori ORL: 18,8% din totalul consultațiilor de specialitate, reprezentând o gravă și actuală problemă de sănătate. Acufenele sunt specifice adultului între 51 și 70 ani și afectează aproape egal ambele sexe. Se pare că vârful frecvenței afecțiunii ar fi situat în jurul vârstei de 65 de ani. S-a observat o dominantă a acufenelor la populația din mediul urban, față de cea din mediul rural. Fenomenul este mai accentuat în zonele urbane industrializate. Noxele și poluarea sonoră se pare că joacă un rol important. Etiopatogenic, cauzele acufenelor se regăsesc în întreaga patologie otologică, fiind reprezentate îndeosebi de grupa hipoacuziilor neurosenzoriale.

*A.1.12. Vertijul in otoscleroza,**Marceanu Luigi, Moga M ,**Jurnalul Medical Brasovean nr. 4, an II, 2006, 48-49**<https://webbut.unitbv.ro/index.php/jmb/issue/archive>*

Otoscleroza sau otospongioza este o afecțiune a urechii medii și interne ce presupune apariția la acest nivel a unor focare paradoxale de osteogeneza patologică, ce va asocia în timp o hipoacuzie de transmisie, mixtă și vertij. După datele din literatură, în Franța 0,6 -1,2 milioane de oameni ar fi afectați de Otoscleroză declarată (între 1-2% din populație), adică otoscleroză aflată într-un stadiu clinic. Otoscleroză este o distrofie osoasă localizată la osul urechii interne (capsula otică) și se traduce printr-o creștere a remodelării osoase și inflamație. Metabolismul osos este un echilibru permanent între formarea (osteoblaste) și resorbția osoasă (osteoclaste). La femeie, diminuarea estrogenilor postmenopauză antrenează un dezechilibru al acestei balanțe, formarea de os devenind mult mai slabă decât resorbția, situație ce generează osteoporoză.

Vertijele pot surveni în evoluția naturală a afecțiunii, dar și în urma intervenției chirurgicale de corecție. Este posibil că focare de otoscleroză să apară și la nivelul aparatului vestibular astfel explicându-se apariția acestor vertije. Ca element de orientare, asocierea manifestării vestibulare cu hipoacuzia de transmisie, la o persoană cu otoscleroză în familie, pare relevantă pentru diagnostic. Otoscleroza sau otospongioza este o maladie genético-metabolică specifică omului, foarte frecventă (un caz la 200 persoane). Ea produce hipoacuzie de transmisie care poate debuta în adolescență, dar care în general se instalează în jur de 30-40 ani. Se poate însoți de manifestări vestibulare variate care apar în timpul evoluției afecțiunii sau în urma intervenției chirurgicale corectoare (stapedectomie).

Concluzii: tratamentul vertijului otosclerozei este medical, cel al afecțiunii, în cazul coafectării urechii interne, și consistă în administrarea sărurilor de fluor. Când afecțiunea este incipientă și se limitează doar la afectarea urechii medii. tratamentul este chirurgical- prin stapedectomie. Cele două tratamente pot ameliora semnificativ simptomatologia cohleovestibulara a acestor pacienți

A.1.13. Taking history for vertigo and dizziness – A practical approach (Review),

Roceanu, A, Muresanu, D.F., Popescu, B.O., Anghel, D., Georgescu, M., Cozma, S., Marceanu, L., Albu, S., Bajenaru, O.

Romanian Journal of Neurology/ Revista Romana de Neurologie, Volume 13, Issue 3, 2014, Pages 108-111

<https://rjn.com.ro/taking-history-for-vertigo-and-dizziness-a-practical-approach/>

Vertijul și amețelile sunt printre cele mai frecvente simptome de prezentare, nu numai în neurologie, ci și în clinicile ORL și de medicină internă. Vertijul este o senzație de învârtire sau senzația că împrejurimile se rotesc. Senzația de plutire, amețeala, înainte, înapoi – și senzația de cădere laterală, instabilitatea mersului, ezitarea sau instabilitatea mersului sunt un alt tip de amețeală. Mai multe tablouri clinice de diferite etiologii includ vertij și amețeli ca plângere de bază. Diagnosticul trebuie să se bazeze pe istoricul clinic și pe evaluarea neurotologică. O perspectivă comună a neurologilor, medicilor ORL și medicilor de medicină generală este necesară pentru un diagnostic și tratament mai bun al pacienților cu vertij și amețeli.

În numele Societății Române de Neuro-otologie s-a ajuns la un consens de specialist pentru a acoperi aspecte importante în anamneza pacientului de vertij și amețeli.

Istoricul unui pacient cu vertij și amețeli trebuie să evidențieze câteva caracteristici: modul de debut, descrierea vertijului, semne asociate, tulburări de echilibru, istoric preluat de la martorul atacului. Vertijul real este descris ca iluzie de mișcare a mediului și a corpului pacientului. De asemenea, pacienții descriu senzația de „încoace și încolo” și „sus și jos”.

Vertijul subiectiv este senzația de întoarcere a corpului în jurul mediului.

Vertijul obiectiv este iluzia mișcării mediului în jurul pacientului. Vertijul poate fi paroxistic, permanent, tranzitoriu sau pozițional. Pseudovertij – amețeli, amețeli – trebuie să fie se distinge prin vertij real – decât plângerile pacientului de amețeală, căderi de legănare, dezechilibru – dar fără obiective neurologice sau semne ORL. (69,71)

TABLE 1. History of a patient with vertigo and dizziness

<p>I. The mode of onset of symptomatology: – Abrupt onset – attacks of vertigo, or – Slow, progressive onset of dizziness</p> <p>Description of vertigo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>clinical course</i> <ul style="list-style-type: none"> • Vertigo attacks (unique, multiple), • “continue” – dizziness 2. <i>the description of the sensation felt by the patient – the type of vertigo:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Rotator like riding “merry-go-round (vestibular neuritis), • linear movement, • lateral deviation, • unsteadiness like in a “boat trip” (phobic postural vertigo), • numbness (drug intoxication) 3. <i>the duration of an attacks and the frequency of vertigo attacks;</i> <ul style="list-style-type: none"> • seconds – minutes – vestibular paroxysmia transient ischemic attacks; • hours – Menière disease, vestibular migraine, transient ischemic attacks; • days to weeks – vestibular neuritis 4. <i>factors that precipitates or exacerbates the vertigo attacks</i> <ul style="list-style-type: none"> • change in head position (VPPB – benign paroxysmal positioning vertigo), • coughing, pressing, loud sounds “Tulio Phenomenon” (perilymph fistula) • physical activity, walking (bilateral vestibulopathy) changes in altitude, diving (barotraumas) • stress (psychogenic vertigo) 5. <i>the presence of clinical signs between vertigo attacks</i> (neurological, cardiovascular) <p>III. The presence of signs associated to vertigo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. auditory signs – hypoacusis, tinnitus, fullness in one ear, ear pain 2. neurological signs; <ul style="list-style-type: none"> • cranial nerves – nystagmus, diplopia, strabismus, reduce hearing and reduced vision, trigeminal, facial nerve damage
--

- motor, sensitive, coordination pathways impairment
- other neurological signs – headache, loss of consciousness, autonomic nervous signs

IV. Patient history related to balance disturbance

1. history of cerebral trauma
2. ENT diseases
3. neurological disease
4. cardiovascular, metabolic, haematological diseases
5. local or general medications (amino glycosides, sedatives, anti-hypertensive drugs)
6. neurosurgery or otic surgery
7. infectious disease (ear, cerebral, general)
8. psychiatric illnesses
9. professional risk factors
10. genetic, familial diseases

V. History taken from the witness of vertigo attacks

- the presence of nystagmus
- falling
- loss of consciousness

După cauza vertijului și amețelii, în practica clinică putem identifica: vertijul non-vestibular și vertijul vestibular.

Vertijul non-vestibular („ameteala”) poate fi datorat hipotensiunii ortostatice, sindrom anemic, aritmii cardiace, intoxicație cu medicamente, hipoglicemie, vertij fobic, dar și cauze neurologice (epilepsie, oftalmoplegie acută, sindrom paraneoplazic, ischemie cerebeloasă, migrenă bazilară). Posturografia dinamică computerizată poate fi, de asemenea, utilizată în diagnosticarea prezbiatazei și în tratamentul tulburărilor de echilibru legate de vârstă, în reabilitarea vestibulară (71-73).

TABLE 3. *Causes of vestibular vertigo*

<p><i>1. labyrinthine lesions</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Menière disease – Benign positional vertigo – Vestibular neuronitis – Toxic and idiopathic bilateral vestibulopathy – Toxic, infectious labyrinthitis, – Serous labyrinthitis accompanying medium otitis – Post-traumatic labyrinthitis following withplash trauma, fracture of temporal bone – paroxysmal vertigo of childhood – Cogan syndrome (nonsyphilitic interstitial keratitis with vertigo, tinnitus, nystagmus, rapidly pregressive deafness) <p><i>2. acustico-vestibular nerve lesions</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – tumors of cerebello-pontine angle – acoustic neuroma (vestibular Schwannoma), – neurinoma of trigeminal (gasserian) ganglion or neighboring cranial nerves – meningioma of cerebello- pontine angle – cholesteatoma (epidermoid cyst) – glomus jugulare tumor – meningeal inflammations – vascular compressions <p><i>3. brainstem lesions</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – vascular – ischemic stroke in vertebro-basilar territory – demyelinating lesions – in multiple sclerosis – brainstem glioma <p><i>4. cerebellar lesions – vascular lesions (infarctions, hemorrhage)</i></p> <p><i>5. familial vestibulo-cerebellar syndrome(4)</i></p>
--

Am evaluat în clinica noastră 210 pacienți cu vertij, adresați unității noastre de amețeli pentru evaluarea posturografică statică computerizată (72). Am găsit diferite tipuri de sindroame de vertij. Frecvența relativă a diferitelor sindroame de vertij diagnosticate în clinica noastră:

- vertij psihogen (vertij postural fobic, atacuri de panică, vertij vizual – „supermarket sindrom” – 27,61%
- vertij vestibular central după accident vascular cerebral ischemic – 18,09%
- amețeli cronice (sindrom de deficiență senzorială multisistem) – 13,80%
- vertij benign de poziționare paroxistică 13,80%
- nevrita vestibulară – 9,04%
- boala Menière – 5,23%
- diverse alte tulburări (vestibulopatie toxică, epilepsie vertiginosă, scleroză multiplă, neurom acustic etc.) – 10,47%.

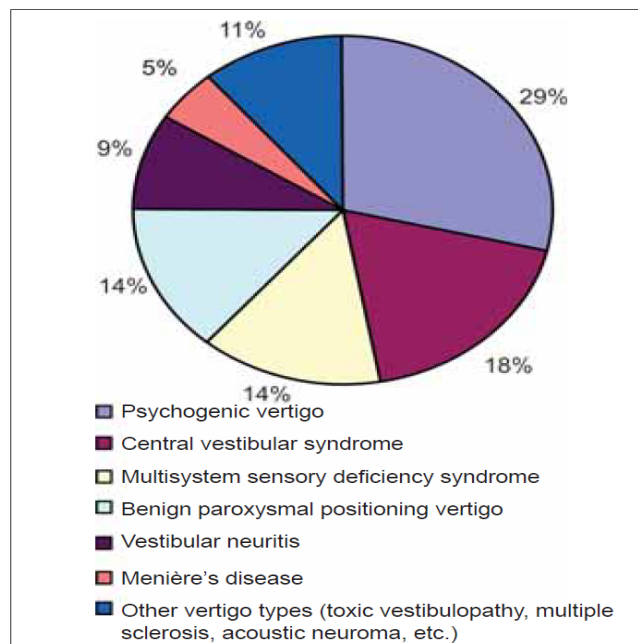


FIGURE 1. Relative frequency of different vertigo syndromes in neurological practice

Concluzii: Un pacient poate prezenta mai mult de un tip de vertij și amețeli. Nu există reguli definite în practica clinică cu privire la vertij și amețeli, raționamentul medical ar trebui să fie dinamic și flexibil, adecvat fiecărui caz în parte. (73)

A.1.14. Locul tratamentului prin kinetoterapie în sindroamele vestibulare

Marceanu Luigi

*Conferinta Nationala ORL cu participare internationala, CRAIOVA
2015*

Revista ORL.RO ,VIII, Nr.28, 3/2015, p 34 (rezumat)

<https://medichub.ro/reviste-de-specialitate/orl-ro/rezumate-conferinta-orl-ro-id-6662-cmsid-63>

Tratamentul sindroamelor vestibulare de fază acută sau cronică alături terapiei specifice (simptomatică, etiologică, facilitatoare a compensării vestibulare) și procedurile de reabilitare vestibulară (precoce și pe parcursul evoluției afecțiunii).

Reabilitarea vestibulară are la bază stimularea proceselor de compensare vestibulară prin kinetoterapie și cuprinde: exerciții fizice (protocoale) specifice de reeducare vestibulară (apanaj

al kinetoterapeutului) și manevre de re poziționare otolitică (MRO) destinate VPPB (proceduri terapeutice mai puțin cunoscute, efectuate exclusiv de medicul ORL). Acest tip de terapie prin mișcare se adresează unei largi categorii de afecțiuni generatoare de vertije și dezechilibru, reprezentând un ajutor încă insuficient cunoscut și fructificat în terapia acestor afecțiuni invalidante (51,60-70,73).

A.1.15. Vertijul pozitional la copil

Marceanu Luigi

Conferinta FORUM ORL cu participare internationala, IASI 2015

Revista ORL.RO ,VIII, Nr.27, 2/2015, p 46 (rezumat)

<https://medichub.ro/reviste-de-specialitate/orl-ro/abstracte-forum-orl-ro-2015-id-6196-cmsid-63>

Față de adult, patologia responsabilă de VPPB (vertij paroxistic pozitional benign) la copil este mult mai redusă , ea întâlnindu-se cu precădere la copilul mare (adolescent), sub forma VPPB posttraumatic, cu interesare mai frecventă a CSP (canal semicircular posterior), consecință a activităților sportive. Diagnosticul diferențial al manifestării trece în vedere eliminarea altor forme de vertije poroxistice rare, de obicei de cauza neurologica, malformativa sau vasculara. Nu este lipsita de importanta si diferentierea semiologica in sine a nistagnusului de pozitie din VPPB fata de cel spontan, mai greu de observat la copil, din celelalte afectiuni vertiginose (23,56,60).

A.1.16. Particularitati in evolutia neuronitei vestibulare:complicatii si vindecarea cu defect. Aspecte de diagnostic si tratament

Marceanu Luigi

Al II-lea Congres National ORL pediatrie, cu participare internationala, 2016,

Revista ORL.RO , IX, Nr.31, 2/2016, p 58 (rezumat)

<https://medichub.ro/reviste-de-specialitate/orl-ro/rezumate-id-654-cmsid-63>

Neuronita - sau nevrita vestibulară - este cea mai frecventă mononeuropatie de nerv cranian VIII generatoare de sindrom vestibular periferic din patologia umană . De cauză frecvent virală (herpes virus, zoster etc.), afectează de regulă adolescentul și adultul tânăr, iar de multe ori vindecarea sa este incompletă sau se complică.

Concluzii: in evoluția unei neuronite vestibulare în afara situației favorabile de vindecare „ad integrum”, putem întâlni frecvent apartia mai multor tipuri de manifestări, unele sechelare, altele reprezentând complicații , însoțite de compensarea vestibulară mai mult sau mai puțin instalată, Aceste complicații pot fi : sindromul Lindsay Hemenway (Vertij paroxistic pozițional benign de canal semicircular posterior secundar), sindrom otolitic, afectarea auditivă secundară („în doi timpi”); compensări parțiale ale funcției vestibulare, leziuni nervoase parțiale/diseminate; sechele de recuperare ale VOR (reflex vestibulo ocular) cu vertije vizuale-cinetice, afectări psihopatologice (de fază acută, subacută și cronică: anxietate, atac de panică, sindrom postural fobic și depresia). Aceste manifestări particulare din evoluția unei neuronite vestibulare ridică probleme delicate de diagnostic diferențial și o atitudine terapeutică adecvată (21,42,56,71).

A.1.17. Acufenele muzicale: psihiatrie sau ORL?

Marceanu Luigi

*Conferința FORUM ORL ed.XV, cu participare internațională,
BUCUREȘTI, 2023*

*Revista ORL.RO ,XVI, Nr.58, 1/2023, (rezumat)
<https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/orl-ro/forum-orl-ro-rezumat-id-7668-cmsid-63>*

Tinitusul – sau acufenele – reprezintă percepția sunetului în absența unei surse externe corespunzătoare. Tinitusul afectează populația de toate categoriile de vârstă, dar este predominant la vârstnici. Față de multiplele sale cauze organice – otologice/vestibulare, metabolice, neurologice, somatosenzoriale, cardiovasculare sau dentare –, tinitusul implică și componente psihologice/psihiatrice. Dintre toate fenomenele halucinate, fenomenele auditive necesită diagnostic diferențial. Printre acestea, halucinațiile verbale auditive sunt mai frecvente

decât cele muzicale. Ambele tipuri de fenomene halucinative au fost asociate cu modificări neurologice (cum ar fi accidentul vascular cerebral sau tumorile cerebrale), tulburări psihice (cum ar fi depresia și schizofrenia) sau cu consumul de droguri (cetamină, ranitidină, benzodiazepine, alcool, canabinoide etc.). Acufenele muzicale pot fi asociate și cu privarea senzorială auditivă, mecanismul presupus implicând dezinhibarea anumitor circuite neuronale, cu implicarea compensatorie a memoriei auditive. Tratamentul poate varia în funcție de cauza subiacentă. Prin urmare, diagnosticul adecvat și tratamentul tinitusului muzical necesită o abordare multidisciplinară. Articolul constituie un review din literatura actuală privind principalele cauze determinante și principiile de abordare terapeutică ale acestora.

A.1.18. Ophthalmologist and "computer vision syndrome"

Barar A, Apatachioaie ID, Apatachioaie C, Marceanu L.

Oftalmologia. 2007;51(3):104-9

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18064965/>

Autorii au colectat datele disponibile pe internet despre un subiect pe care îl considerăm total ignorat în literatura științifică românească și neașteptat insuficient tratat în literatura oftalmologică și ORL de specialitate.

Cunoscut în literatura de specialitate sub denumirea generică de "Sindromul vederii computerizate", este definit de Asociația Americană de Optometrie că un complex de probleme oculare și de vedere legate de activitățile care stresează vederea de aproape și care sunt experimentate în relație sau în timpul, utilizarea computerului.

În timpul consultațiilor auzim frecvent plângeri de amețeli și oboseală oculară - astenopie, dureri de cap, vedere încețoșată de la distanță și/sau de aproape, ochi uscați și iritați, refocalizare lentă, dureri de gât și spate, fotofobie, senzație de diplopie, sensibilitate la lumină și vedere dublă, dar din cauza din lipsă de informații, le-am trecut cu vederea prea ușor, fără a intra amănunțit în motivele reale.

În majoritatea țărilor dezvoltate, există recomandări emise de asociații medicale de renume cu privire la definirea, diagnosticul și metodele de prevenire, tratament și control periodic

al simptomelor întâlnite la utilizatorii de computere, în coroborare cu o ergonomie extrem de detaliată. legislație. Am aflat că aceste probleme stârnesc un interes mult prea scăzut pentru țara noastră.

Asociația Americană de Optometrie, in Guide to the clinical aspects of computer vision syndrome definește Computer Vision Syndrome (CSV) drept complexul de probleme oculare și vizuale referitoare la lucrul la apropiere, apărut în timpul său în legătură cu utilizarea computerului. Simptomele vizuale apar ca rezultat al interacțiunii cu ecranul monitorului său spațiul imediat înconjurător. În majoritatea cazurilor simptomatologia apare deoarece cerințele vizuale necesare acestor îndeletniciri depășesc performanțele vizuale individuale ale utilizatorului. (76-79).

Cefalea este probabil cel mai frecvent simptom dar particularitățile care să-i confere o oarecare specificitate pentru lucrul pe computer ar fi cu mici excepții localizarea frontală, iar dacă există totuși o tendință de lateralizare, aceasta este păstrată. Nu apare dimineată la trezire, ci în general în partea a doua a perioadei de lucru și nu se însoțește de scitilații vizuale. În zilele libere nu apare, sau are cu totul alte caracteristici.

Conform studiilor senzația de ochi uscat și iritat, apare mult mai frecvent la utilizatorii computerelor decât la alte îndeletniciri și produce senzații neplăcute de usturime și nisip sub pleoape. Vederea încețoșată pentru distanță sau aproape apare fie în condiții ergonomice improprii la locul de muncă, fie datorită unor vicii de refracție sau pe fondul unor tulburări vizuale cunoscute sau suspicionate. Adesea aceste simptome descrise de pacienți drept oboseala oculară, sunt catalogate cu un termen generic dar destul de vag, drept astenopie acomodativă. Ele apar de obicei după perioade de lucru îndelungat fără pauzele corespunzătoare. În aceste cazuri ridicând privirea, la distanță vederea este încețoșată pentru o perioadă de timp după care vederea se îmbunătățește, dar când se trece iarăși de la privirea la distanță la privirea la apropiere fenomenul apare din nou. Uneori utilizatorii computerelor acuză chiar diplopie sau distorsiunea culorilor după utilizarea îndelungată a monitorului.

Alți autori mai descriu ameteli, stări de nervozitate, tensiune psihică, dermatite faciale, afecțiuni dorsale, dureri și rigiditatea coloanei cervicale, brațe, mâini.

American Optometric Association afirmă că simptomatologia atribuită CVS este în general trecătoare și cedează sau se atenuază după încetarea activității la VDT, deși uneori neplăcerile pot să persiste sau chiar să se agraveze dacă nu se încearcă eliminarea cauzelor. Se reafirmă că discomfortul utilizatorilor de videoterminală se evidențiază mai ales când suprasolicitarile datorate activității intense și prelungite la VDT, depășesc posibilitățile

individuale ale persoanei respective. Problema s-ar putea rezolva fie depistând și tratând cauzele vizuale și ergonomice, fie diminuând suprasolicitările vizuale.(77-87)

Cel mai important lucru este un examen oftalmologic făcut de preferință într-un cabinet specializat sau cel puțin acordat de un medic avizat asupra ergonomiei utilizării VDT care după Național Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) trebuie efectuat la începerea activității de utilizator și apoi examen periodic anual. Se discută apoi regulile ergonomice de respectat pentru locurile unde se desfășoară activitățile pe computer.

Concluzii: recomandările specialistilor spun ca lumina ambientală să fie agreabilă, eliminând eventualele surse de lumină parazită, cum ar fi strălucirea finisajelor de pe pereți, mobilier, sursele de lumină artificială din interior sau naturală de la ferestre, etc prin metode specifice. Iluminarea încăperilor unde se utilizează VDT ar trebui să fie la jumătate față de birourile tradiționale prin reducerea surselor luminoase sau a intensității acestora. Pauzele constituie un moment important pe parcursul programului de activitate, și cel puțin pentru utilizatorii ce petrec tot programul de activitate în fața monitorului, o pauză de aproximativ 10 minute la fiecare ora ar fi salutară. În timpul acestor pauze se vor face exerciții de relaxare a acomodăției cu schimbarea privirii la distanță timp în care se pot face și diverse mișcări ale ochilor în diferite direcții. O atenție deosebită ar trebui să se acorde clipitului. S-a constatat că utilizatorii de computere clipesc mai puțin frecvent decât alte persoane. În condițiile unui climat mai uscat, curenți de aer provocați chiar și de ventilatoarele unităților computerelor vecine sau aerul condiționat dacă și clipitul este mai puțin frecvent se grăbește apariția sindromului de ochi uscat. Acesta este motivul pentru care utilizatorii vor trebui să se autocontroleze să clipească voluntar mai frecvent și / sau să folosească lacrimi artificiale. In timpul acestor pauze NIOSH recomandă exerciții fizice pentru articulații, spate, etc. Calitățile monitorului vor trebui atent verificate și reglate în funcție de parametrii recomandați de producător și studiile ergonomice pentru a asigura comodate activității. Se acordă importanță mare flickerului rezultat dintr-o rata de refresh sub 70 Hz și care este deosebit de obositor, ca și reglarea incorectă a luminozității, contrastului, lumina background, mărimea caracterelor afișate, culorile, etc. Pentru eliminarea sau cel puțin reducerea la maximum a surselor parazite de strălucire, se vor drapa ferestrele, eventual ecrane antistrălucire, ambient cu iluminare corectă, pereți și mobilier vopsiți în culori mate, plăcute, etc. Unde totuși nu se poate reduce iluminarea, lentilele antireflex se dovedesc utile.(84-87).

B. REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE ÎN DOMENII INTERDISCIPLINARE, IN RELATIE CU PRACTICA TULBURĂRILOR DE ECHILIBRU

Tulburările de echilibru au o vasta paleta de manifestari, datorata conexiunilor extrem de diverse ale sistemului vestibular cu celelalte organe, in primul rand cu sistemul nervos dar si cu sistemul cardiocirculator.

Aceste conexiuni importante le am observat in decursul cercetarilor mele in domeniu, mai ales ca nu am putut sa ignor influenta lor majoritara in determinarea calitatii vietii pacientilor cu tulburari vestibulare.

Totodata, numeroase tulburari de echilibru insotesc manifestari majore din sfera neurologica si cea cardiovasculara. In cursul practicii mele medicale am observat importanta pe care o are prezenta acestor afectiuni ca si comorbiditati ale pacientilor cu tulburari de echilibru, aspect care complica demersul diagnostic al afectiunii de baza, mobilizeaza resurse medicale ample si influenteaza mai departe in mod major calitatea vietii pacientilor cu tulburari de echilibru.

Astfel, aria tulburarilor de echilibru din sfera ORL este complicata de prezenta simptomatologiei neurologice, cardiovasculare sau endocrino-metabolice preexistente si/sau induse de tulburarea de echilibru in sine. Aceste aspecte, datorita frecventei lor de aparitie, interrelationeaza puternic si merita o cercetare atenta, deoarece complica diagnosticul si tratamentul afectiunii generatoare a tulburarii de echilibru.

Aceste domenii de cercetare sunt strâns interconectate interdisciplinar, atat în studiul mecanismelor fiziopatologice implicate in mentinerea echilibrului cat și in apariția unor efecte secundare majore, cum ar fi căderile și precipitarea unor evenimente cardiovasculare si sau neurologice la persoanele cu comorbiditatile respective.

B.1 ARTICOLE ȘTIINȚIFICE ORIGINALE PUBLICATE IN DOMENII INTERDISCIPLINARE, IN RELATIE CU PRACTICA TULBURARILOR DE ECHILIBRU

Importanța activității de cercetare științifică pe care am desfășurat-o în domeniul aspectelor interdisciplinare legate de practicarea tulburărilor de echilibru a fost recunoscută la

nivel național și internațional prin acceptarea spre publicare și comunicare a numeroase articole științifice din acest domeniu de cercetare.

Acestea au vizat îndeosebi aspecte de patologie comorbida de frecvență mare întâlnită la pacienții cu tulburări de echilibru, reprezentată îndeosebi de afecțiuni neurologice, cardiovasculare și endocrino-metabolice..

M-au interesat cu accent deosebit aspectele de calitate a vieții (corelate cu eficiența tratamentului afecțiunilor respective) și implicit impactul final al acestora asupra economiei generale a organismului, luând în calcul coexistența mai multor tipuri de afecțiuni, lucru extrem de comun mai ales pacienților vârstnici.

Studiul stresului oxidativ și impactul său general în patologia conexă a fost un alt domeniu particular de interes.

B.1.1. Influence of Clinical Factors on the Quality of Life in Romanian People with Epilepsy—A Follow-Up Study in Real-Life Clinical Practice

*Ionut-Horia Cioriceanu, Dan-Alexandru Constantin , Elena Bobescu ,
Luigi Geo Marceanu, Liliana Rogozea*

MDPI, J. Pers. Med. 2023, 13, 752

<https://doi.org/10.3390/jpm13050752>

Epilepsia este o afecțiune neurologică cronică identificată prin reapariția crizelor convulsive de diverse tipuri, însoțite și de tulburări de echilibru. Este o problemă importantă de sănătate publică care afectează 1–2% din populația globală și poate avea un impact semnificativ asupra calității vieții individuale. Dacă la pacienții cu epilepsie (PWE) crizele sunt bine controlate, percepția lor asupra calității vieții (QOL) este similară cu cea a sănătoșilor oameni; dacă acest lucru nu se întâmplă, percepția lor este mai proastă decât cea a populației generale sau comparabil mai rea decât cel al pacienților cu alte boli cronice. Nivelul de QOL este corelat negativ cu frecvența convulsiilor în majoritatea studiilor. Sunt numeroși factori clinici raportați de alți autori care au impact asupra QOL, cum ar fi ca durata bolii, vârsta de debut, tipul de convulsii sau numărul medicamentelor anticonvulsivante (ASM); cu toate acestea, rolul determinant al acestor variabile diferă între țări[88-93]. Studiul nostru inițial a inclus pacienți diagnosticați cu epilepsie conform criteriilor Ligii Internaționale Împotriva Epilepsiei (ILAE) trimiși pentru evaluare video-electroencefalografie (VEEG) la Spitalul

Clinic de Psihiatrie și Neurologie Brașov în perioada februarie 2018 – august 2021. Calitatea vieții ponderată în funcție de pacient a fost constatată în “Inventarul de epilepsie”— chestionarul QOLIE-31-P© [94-99,100-103].

El a fost utilizat pentru măsurarea QOL specifică epilepsiei, concepută pentru utilizare la adulții cu vârsta de 18 ani și peste. Chestionarul este compus din 38 de itemi care evaluează 7 domenii: energie, dispoziție (funcționare emoțională), activități zilnice (funcționare socială), cogniție (funcționare cognitivă), efecte ale medicamentelor, îngrijorarea convulsiilor și QOL general. Fiecare scară de domeniu are un element care se adresează nivelului de suferință pentru respondent legată de grijile asociate cu boala care este folosită ca ponderare. Procesul de notare corespunde cu cel din manualul de notare pentru QOLIE-31-P, iar scorurile variază de la 0 la 100, valorile mai mari indicând o calitate mai bună a vieții

Înainte de a aplica inventarul, am cerut permisiunea autorului Cramer J. care a furnizat și a returnat versiunea în limba română a QOLIE-31-P pe care am folosit-o în această cercetare. QOLIE-31-P a fost utilizat anterior în studiile clinice PWE românești.

Table 1. Sociodemographic and clinical aspects of epilepsy and QOLIE-31-P TS in the initial and final evaluations.

		Total Score	<i>p</i>
	Initial evaluation		
Age	18–44 (<i>n</i> = 23)/≥45 (<i>n</i> = 12)	69.54 (±14.79) vs. 66.61 (±18.35)	0.6119
Sex	Female (<i>n</i> = 21)/Male (<i>n</i> = 14)	68.18 (±15.50) vs. 69.08 (±17.02)	0.8724
Environment	Urban (<i>n</i> = 28)/Rural (<i>n</i> = 7)	68.74 (±16.26) vs. 67.74 (±15.47)	0.8842
Marital Status	Non-married (<i>n</i> = 16)/Married (<i>n</i> = 19)	70.01 (±15.07) vs. 67.29 (±16.85)	0.6211
Employment status	Employed (<i>n</i> = 19)/Unemployed (<i>n</i> = 16)	71.09 (±14.73) vs. 65.51 (±17.14)	0.3077
Education	University (<i>n</i> = 12)/Other (<i>n</i> = 23)	71.46 (±13.81) vs. 67.01 (±16.96)	0.4398
Age of onset (years)	<18 (<i>n</i> = 12)/≥18 (<i>n</i> = 23)	67.78 (±15.74) vs. 68.93 (±16.30)	0.8424
Seizure type	With (<i>n</i> = 32)/Without motor tonic-clonic (<i>n</i> = 3)	69.50 (±15.84) vs. 58.22 (±15.01)	0.2452
Seizures in sleep	Yes (<i>n</i> = 6)/No (<i>n</i> = 29)	77.72 (±12.88) vs. 66.64 (±15.97)	0.1215
Epilepsy type (onset)	Focal (<i>n</i> = 33)/Generalized (<i>n</i> = 2)	68.17 (±16.02) vs. 74.59 (±16.91)	0.5865
Etiology	Unknown (<i>n</i> = 14)/Structural (<i>n</i> = 20)/Genetic (<i>n</i> = 1)	69.16 (±18.64) vs. 68.40 (±14.56) vs. 63.63 (±0.00)	0.9268
Presence of aura	Yes (<i>n</i> = 16)/No (<i>n</i> = 19)	64.16 (±15.78) vs. 72.22 (±15.43)	0.1371
Epileptiform activity	With (<i>n</i> = 32)/Missing (<i>n</i> = 3)	67.59 (±16.31) vs. 78.61 (±1.160)	0.0007
Seizure control	Controlled (<i>n</i> = 5)/Uncontrolled (<i>n</i> = 30)	77.27 (±5.187) vs. 67.08 (±16.64)	0.0145
Seizure frequency	One or more seizures per month (<i>n</i> = 12)/other (<i>n</i> = 23)	54.20 (±14.53) vs. 76.02 (±10.67)	<0.0001
Number of ASM taken	One (<i>n</i> = 16)/≥2 (<i>n</i> = 14)/Without (<i>n</i> = 5)	75.39 (±12.29) vs. 55.99 (±13.63) vs. 81.72 (±4.385)	<0.0001

Table 2. QOLIE-31-P domain scores in the initial and final evaluation.

	Initial	Final	Difference Mean Values
Energy	37.41 (±28.78)	45.24 (±31.58)	7.83
Mood	38.33 (±25.49)	47.53 (±29.86)	9.20
Daily Activities	49.17 (±35.13)	56.08 (±34.67)	6.91
Cognition	51.71 (±35.40)	66.39 (±32.92)	14.68
Medication Effects	44.97 (±30.96)	60.40 (±35.75)	15.43
Seizure Worry	32.43 (±31.28)	47.46 (±35.11)	15.03
Overall Quality of Life	42.34 (±25.47)	55.31 (±27.71)	12.97

Table 3. Initial and final evaluation variables associated with QOLIE-31-P TS in linear regression.

	Estimate	Standard Error	95% CI	t	p Value
Parameter estimates					
Initial					
Seizure frequency	-17.11	5.568	-28.60 to -5.619	3.073	0.0052
Number of ASM taken	-15.95	7.139	-30.69 to -1.220	2.235	0.0350
Final					
Seizure frequency	-18.94	7.939	-35.32 to -2.550	2.385	0.0253
Number of ASM taken	-13.73	10.69	-35.80 to 8.344	1.284	0.2115

Concluzii : acest studiu de urmărire în practica clinică reală într-un spital public românesc a arătat cu instrumentul chestionar QOLIE-31-P ca TS (scorul total) este mai scăzut în PWE cu convulsii frecvente, în forma necontrolată, la cei care folosesc politerapie și cei cu activitate epileptiformă înregistrată pe VEEG.

Frecvența crizelor a fost un predictor invers semnificativ al QOL, pentru că epilepsia este o afecțiune cronică care necesită vizite regulate în ambulatoriu, profesioniștii din domeniul medical ar trebui să utilizeze instrumente pentru a evalua QOL, pentru a identifica modelele epileptice și apoi să țină cont de diversele forme clinice și alți factori, pentru ca să îmbunătățească rezultatele tratamentului PWE. Studiile viitoare ar trebui să includă o creștere numărului de participanți din toată țara, pentru a facilita comparațiile între diferite grupuri sau populații de pacienți și să ia în considerare și influența profilurilor psihologice ale acestora pentru mai multe rezultate precise.

B.1.2. Impact of Clinical and Socio-Demographic Factors on the Quality of Life in Romanian People with Epilepsy

Ionut-Horia Cioriceanu, Dan-Alexandru Constantin, Luigi Geo Marceanu, Costin-Vlad Anastasiu, Andreea Nicoleta Serbanica, Liliana Rogozea

MDPI, Healthcare 2022, 10, 1909

<https://doi.org/10.3390/healthcare10101909>

Acest studiu își propune să identifice efectul demografice și caracteristicile bolii privind calitatea vieții pacienților QOL cu epilepsie și tulburări de echilibru internă la Spitalul Clinic

de Psihiatrie și Neurologie Brașov, prin chestionarul QOLIE-31-P ca ulterior să reflecteze asupra oportunităților și limitărilor încorporării unui astfel de instrument în practica clinică curentă.

Material și metode: această cercetare a inclus nouăzeci și unu de pacienți cu vârsta cuprinsă între 18-79 de ani cu diagnostic de epilepsie conform criteriilor Clasificarea Internațională a Epilepsiilor și Sindroamelor Epileptice (Liga Internațională Împotriva Epilepsiei -ILAE) [101], internați la Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie Brașov, România, pentru evaluare prin video electroencefalografie (VEEG). În perioada februarie 2018 – august 2021, au fost înscrise persoanele care au acceptat să participe la cercetare.

Table 1. Socio-demographic and clinical characteristics of participants and QOLIE-31-P TS.

Variables	QOLIE-31-P TS Classification *			QOLIE-31-P TS **
	Low <i>n</i> (%)	Average <i>n</i> (%)	High <i>n</i> (%)	Mean (SD)
Age				
18–44	9 (17.6)	34 (66.7)	8 (15.7)	69.56 (15.30)
45–79	6 (15.0)	28 (70.0)	6 (15.0)	58.93 (18.97)
<i>p</i> -value	0.9330			0.0039
Sex				
Male	6 (15.4)	19 (48.7)	14 (35.9)	64.14 (16.24)
Female	10 (19.2)	38 (73.1)	4 (7.7)	65.52 (18.91)
<i>p</i> -value	0.0036			0.7155

Environment				
Urban	10 (14.5)	49 (71.0)	10 (14.5)	65.89 (18.25)
Rural	5 (22.7)	12 (54.6)	5 (22.7)	61.73 (15.94)
<i>p</i> -value	0.3593			0.3406
Marital status				
Single	5 (14.7)	26 (76.5)	3 (8.8)	67.49 (17.84)
Married	10 (17.5)	38 (66.7)	9 (15.8)	63.34 (17.63)
<i>p</i> -value	0.5547			0.2824
Employment status				
Without job	4 (25.0)	10 (62.5)	2 (12.5)	64.69 (17.72)
With job	6 (14.6)	29 (70.8)	6 (14.6)	72.79 (13.65)
Student	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	68.38 (10.45)
Ill-health retired	3 (33.3)	5 (55.6)	1 (11.1)	44.91 (16.66)
Retired	3 (14.3)	15 (71.4)	3 (14.3)	57.51 (17.63)
<i>p</i> -value	0.9340			0.0001
Level of education				
Primary	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	36.47 (4.865)
Secondary	2 (16.7)	8 (66.6)	2 (16.7)	58.56 (13.44)
High-school	7 (16.7)	29 (69.0)	6 (14.3)	66.15 (18.59)
Technical-school	2 (11.8)	13 (76.4)	2 (11.8)	64.04 (18.73)
Higher	2 (11.8)	12 (70.6)	3 (17.6)	72.10 (12.71)
<i>p</i> -value	0.9867			0.0123
Age of onset (years)				
<18	4 (14.8)	18 (66.7)	5 (18.5)	61.14 (19.88)
>18	14 (21.9)	41 (64.0)	9 (14.1)	66.47 (16.65)
<i>p</i> -value	0.6895			0.1917
Seizure frequency				
1/month	1 (16.7)	4 (66.6)	1 (16.7)	52.98 (19.78)
2 or >2/month	4 (16.7)	16 (66.6)	4 (16.7)	50.11 (15.00)
1–6/year	10 (19.2)	35 (67.3)	7 (13.5)	70.54 (14.82)
No seizure in the last year	1 (11.1)	7 (77.8)	1 (11.1)	79.57 (5.5)
<i>p</i> -value	0.9403			<0.0001
Epileptiform activity				
Right	4 (13.3)	21 (70.0)	5 (16.7)	62.49 (18.92)
Left	3 (13.6)	15 (68.2)	4 (18.2)	61.83 (17.78)
Bilateral	4 (13.3)	21 (70.0)	5 (16.7)	68.48 (16.51)
Without	1 (11.1)	7 (77.8)	1 (11.1)	68.36 (17.55)
<i>p</i> -value	0.9994			0.4322
Number of ASM taken				
Monotherapy	11 (21.6)	34 (66.7)	6 (11.8)	69.11 (17.47)
≥2	4 (15.4)	16 (61.5)	6 (23.1)	52.81 (15.50)
Without	3 (21.4)	9 (64.3)	2 (14.3)	72.21 (11.04)
<i>p</i> -value	0.7593			<0.0001
Epilepsy type (onset)				
Focal	15 (19.0)	50 (63.3)	14 (17.7)	64.26 (17.59)
Generalized	1 (8.3)	11 (91.7)	0 (0.0)	69.00 (18.80)
<i>p</i> -value	0.1320			0.3909
Etiology				
Unknown	9 (23.1)	26 (66.7)	4 (10.3)	68.16 (17.57)
Structural	10 (20.8)	28 (58.3)	10 (20.8)	63.37 (17.07)
Genetic	1 (25.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	52.06 (23.70)
<i>p</i> -value	0.6241			0.1519
Presence of aura				
Yes	5 (14.2)	22 (62.9)	8 (22.9)	61.12 (17.64)
No	11 (19.6)	37 (66.1)	8 (14.3)	67.24 (17.52)
<i>p</i> -value	0.5257			0.1094

Seizure type				
With motor tonic-clonic	15 (19.2)	51 (65.4)	12 (15.4)	65.01 (18.51)
Without motor tonic-clonic	3 (23.1)	7 (53.8)	3 (23.1)	64.13 (12.48)
<i>p</i> -value	0.6990			0.8694
Seizures in sleep				
Yes	4 (23.5)	12 (70.6)	1 (5.9)	72.09 (16.47)
No	12 (16.2)	51 (68.9)	11 (14.9)	63.23 (17.69)
<i>p</i> -value	0.5294			0.0627
Seizure control				
Uncontrolled	15 (18.3)	51 (62.2)	16 (19.5)	63.28 (17.87)
Controlled	1 (11.1)	7 (77.8)	1 (11.1)	79.57 (5.55)
<i>p</i> -value	0.6527			0.0081

* Chi-2 test. ** Independent *t*-test for 2 groups and ANOVA for >2 groups. The bold *p*-values (<0.05) represent significant difference between groups with regards to a domain score.

Calitatea vieții ponderată în funcție de pacient este relevată în Inventarul de epilepsie—QOLIE-31-P© [100-101], dezvoltat pentru a fi utilizat pentru adulții cu vârsta de 18 ani și peste și a fost creat și modificat din originalul Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31) versiunea 1. QOLIE-31-P include 30 de itemi despre concepte de sănătate, urmând șapte scale cu mai multe articole: bunăstare emoțională—5 itemi, funcționare socială—5 itemi, energie/oboseală—4 itemi, funcționare cognitivă—6 itemi, îngrijorare convulsivă—5 itemi, efectele medicamentelor—3 itemi și calitatea generală a vieții — 2 itemi și adaugă câte un element nou în fiecare subscală care se întreabă despre nivelul de suferință, asociat cu tema fiecărei subscale. Procedura de punctare este în conformitate cu Manualul de punctare pentru QOLIE-31-P și valorile scorurilor totale și ale subscalei variază de la 0 la 100, cu valori mai mari. Scorurile reflectă scopul instrumentelor de măsurare a calității vieții pacienților cu epilepsie este de a sprijini medicul în luarea deciziilor cu privire la tratamentul și gestionarea acestora. Pacienții. Împărțirea scorurilor totale QOLIE-31-P din acest studiu în QOL scăzută, QOL medie iar QOL ridicată folosind scorurile medii a fost încercată pentru a sprijini medicul în identificarea pacienții cu QOL slabă, în căutarea factorilor care contribuie la aceasta și apoi în luarea de măsuri pentru îmbunătățirea calității vieții acestor pacienți. Notarea chestionarului QOLIE-31-P poate fi o provocare în utilizarea de rutină, deoarece aceasta folosește un scor ponderat pe scară care poate fi dificil de procesat imediat după administrare [101]. Pentru a eficientiza întreaga procedură, chestionarul ar putea fi administrat după anamneza pacientului, înainte de pregătirea pentru înregistrarea VEEG, iar prelucrarea ar putea fi efectuată de către medic în timpul înregistrării, folosind un șablon în format electronic. Odată interpretarea finalizată, pacientul va primi recomandări și pe baza scorului QOL, cum ar fi: sfaturi pentru

sprijin psihologic pentru pacienții cu scoruri scăzute QOL și semne de anxietate adaptare la diferite locuri de muncă sau decizii de tratament. g QOL mai mare. [100-106],

Concluzii: până acum în țara noastră lipsesc studiile privind calitatea vieții pacienților cu epilepsie. Această cercetare a arătat că frecvența crizelor are un impact important asupra QOL de PWE. Utilizarea instrumentelor de măsurare validate pentru a evalua QOL-ul PWE, cum ar fi Chestionarul QOLIE-31-P, ar trebui să devină o practică clinică de rutină, pentru a standardiza abordările, chiar dacă aceasta poate fi o reală provocare.

Bolile cardiovasculare au un impact social și economic major, mortalitatea lor de 700/100000 de locuitori reprezentând cea mai mare din Europa. Pacienții varstnici cu tulburări de echilibru au în majoritatea lor și acest tip de comorbidități, iar o criză de vertij poate decompensa o boală cardiacă preexistentă (“O criză de vertij este o probă de efort pentru inimă”. Balogh și Zee 2001). Această realitate justifică includerea acestei patologii în domeniul de cercetare a aspectelor de interdisciplinaritate. În acest context, am participat la echipe complexe angajate în cercetarea și evaluarea agenților terapeutici validați ca având mecanisme complementare în reducerea stresului oxidativ, a reactivității trombocitelor și a statusului procoagulant din sindromul coronarian acut și a aritmiilor cardiace (comorbidități extrem de frecvent întâlnite la pacienții varstnici cu tulburări de echilibru). Expresia clinică majoră a aritmiilor cardiace este din păcate moartea subită cardiacă, responsabilă pentru mai mult de jumătate din decesele de cauze cardiovasculare.

B.1.3. Correlation of Cardiovascular Risk Factors and Biomarkers With Platelet Reactivity in Coronary Artery Disease.

Bobescu, Elena; Covaciu, Alexandru; Rus, Horatiu; Radoi, Mariana; Badea, Mihaela; Moga, Silvia N.; Benza, Valentina; Marceanu, Luigi G

AMERICAN JOURNAL OF THERAPEUTICS SEP-OCT 2019. 26

Issue: 5 Pages: E563-E569

https://journals.lww.com/americantherapeutics/Abstract/2019/10000/Correlation_of_Cardiovascular_Risk_Factors_and.1.aspx

În acest studiu efectuat asupra pacienților cu boala coronariană (o comorbiditate frecventă a pacienților vârstnici cu tulburări de echilibru) am realizat o analiză cuprinzătoare asupra lipsei de răspuns la blocarea agregării induse de acid arahidonic cu terapia cu aspirina, (denumiri similare: răspuns scăzut la aspirină, rezistență la aspirină, reactivitate mare a trombocitelor la tratamentul cu aspirina), procese frecvent întâlnite la acești pacienți, și care au un rol important în evoluția bolii coronariene (CAD) cu evenimente tromboembolice.

Scopul acestui studiu a fost de a evalua corelația dintre factorii de risc cardiovascular, biomarkeri și răspunsul scăzut la aspirină, la 400 de pacienți (pacienți) cu CAD și diverse tipuri de tulburări de echilibru, împărțiți în 8 grupuri de studiu, în concordanță cu tipul de BC și răspunsul scăzut la aspirină. Factorii de risc cardiovascular și biomarkerii - inclusiv unii de reactivitate plachetară ridicată, disfuncție endotelială, hipercoagulabilitate, stres oxidativ - au fost evaluați în corelație cu răspunsul scăzut la aspirină - definit ca la tratament cu testul cu aspirină (ASPItest) $> 30U$ prin agregometrie trombocitară cu electrozi multipli. Rezultatele acestei cercetări la pacienții cu boală coronariană au demonstrat că răspunsul scăzut la aspirină a fost corelat semnificativ cu vârsta mai mare de 65 de ani, fumatul, prezența diabetului zaharat, indicele de masă corporală > 25 , hipertensiunea arterială, tratamentul anterior cu aspirină, răspunsul scăzut la clopidogrel, creșterea volumului mediu al trombocitelor și activitatea factorului von Willebrand, vasodilatație mediată de flux scăzut și status antioxidant total ($p < 0,01$). La pacienții cu UA răspunsul scăzut la aspirină a fost corelat semnificativ cu sexul masculin ($p < 0,03$). Incidența altor biomarkeri de hipercoagulabilitate – proteina S, proteina C, antitrombina III, factorul V rezistența Leiden la proteina C activată – a fost scăzută și nu a fost corelată cu răspunsul scăzut la aspirină. Conform datelor publicate, rezultatele acestui studiu au demonstrat o creștere a stresului oxidativ la pacienții cu CAD cu un status antioxidant total scăzut ca măsură a epuizării apărării antioxidante, în corelație cu progresia aterosclerozei și creșterea semnificativă a rezultatelor. [107-109]. O incidență ridicată - mai mult de o treime - a răspunsului scăzut la aspirină a fost observată în acest studiu la pacienții cu sindrom coronarian acut (STEMI 34,1%, NSTEMI 33,9%, UA 36,1%) și o incidență mai mică, dar suficient de mare în angina pectorală stabilă 23,1% . Răspunsul scăzut la aspirină, rezistența la aspirină, reactivitatea plachetară ridicată la tratamentul cu aspirina și multe altele sunt denumiri similare pentru „lipsa răspunsului” pentru a bloca agregarea indusă de acid arahidonic cu terapia cu aspirină sub valoarea limită a ASPItest = 30U. [91,123-125, 127] Această constatare a fost corelată cu rezultatele altor studii deja publicate, cu un răspuns scăzut la incidența aspirinei de la 16 la 40% la pacienții cu CAD. În studiul nostru, incidența răspunsului scăzut la aspirină a

fost semnificativ mai mare la pacienții cu CAD peste 65 de ani, fumători, cu DZ, cu IMC > 25, cu hipertensiune arterială și tratament anterior cu aspirina. Această constatare poate explica, încă o dată, prognosticul rezervat și incidența mare a rezultatelor.[119-121]. Au fost publicate o mulțime de date despre corelația dintre răspunsul scăzut la aspirină și unul dintre factorii de risc menționați mai sus în multe boli, dar doar câteva date despre analiza corelației cu toți factorii de risc și biomarkerii în CAD. S-a demonstrat că testarea trombocitelor este foarte indicată la pacienții cu evenimente ischemice recurente sau cu angioplastie cu risc ridicat.[122-123] În acest studiu, răspunsul scăzut la aspirină la pacienții cu coronaropatie coronariană are o corelație semnificativă cu alți 2 biomarkeri de reactivitate plachetară ridicată: răspuns scăzut la clopidogrel și volum mediu mare de trombocite. Această constatare este o dovadă suplimentară că reactivitatea trombocitelor este mai complexă și nu poate fi evaluată individual doar prin răspuns la clopidogrel sau aspirină sau volum mare de trombocite, deoarece toate acestea au fost strâns legate între ele. Răspunsul scăzut la clopidogrel, rezistența la clopidogrel, reactivitatea trombocitară ridicată la tratamentul cu clopidogrel și multe altele sunt denumiri similare pentru „lipsa răspunsului” la blocarea inhibării agregării plachetare induse de ADP cu clopidogrel sub valoarea limită a ADPtest = 46 U. [113-119]. Răspunsul dublu scăzut la terapia cu antiagregante a fost de asemenea observat la pacienții cu SCA și alte boli.

Table 3. Baseline biomarkers in STEMI and NSTEMI groups.

Biomarkers	STEMI	STEMI	P	NSTEMI	NSTEMI	P
	ASPItest > 30U (n = 28)	ASPItest < 30U (n = 54)		ASPItest > 30U (n = 40)	ASPItest < 30U (n = 78)	
Cholesterol > 200 mg/dL	21 (75%)	30 (55.6%)	0.0850	30 (75%)	43 (55.1%)	0.0354
LDL cholesterol > 130 mg/dL	19 (67.9%)	30 (55.6%)	0.2813	31 (77.5%)	43 (55.1%)	0.0173
HDL cholesterol < 40 mg/dL	20 (71.4%)	34 (63%)	0.4433	31 (77.5%)	40 (51.3%)	0.0058
Triglycerides > 200 mg/dL	12 (42.9%)	24 (44.4%)	0.8907	16 (40%)	33 (42.3%)	0.8097
Troponin T > 0.1 ng/mL	27 (96.4%)	52 (96.3%)	0.9758	36 (90%)	72 (92.3%)	0.6700
CK-MB > 24 U/L	25 (89.3%)	50 (92.6%)	0.6113	34 (85%)	68 (87.2%)	0.7434
ADPtest > 46U	10 (35.7%)	5 (9.3%)	0.0329	10 (25%)	6 (7.7%)	0.0093
Platelets volume >11 fL	18 (64.3%)	16 (29.6%)	0.0025	27 (67.5%)	22 (28.2%)	0.0004
Flow-mediated vasodilation < 4.5%	18 (64.3%)	15 (27.8%)	0.0013	27 (67.5%)	24 (30.8%)	0.05
Von Willebrand factor activity > 169.7%	17 (60.7%)	13 (24.1%)	0.0108	25 (62.5%)	21 (26.9%)	0.0001
S protein < 72.2%	1 (3.6%)	1 (1.9%)	0.6321	1 (2.5%)	—	—
C protein < 70%	1 (3.6%)	—	—	1 (2.5%)	1 (1.3%)	0.6275
Antithrombin III < 71%	1 (3.6%)	1 (1.9%)	0.6321	2 (5%)	1 (1.3%)	0.2245
V factor Leiden resistance to APC < 2.18	—	—	—	1 (2.5%)	—	—
TAS < 1.3 mmol/L	18 (64.3%)	17 (31.4%)	0.0044	28 (70%)	21 (26.9%)	0.00007
Antimyeloperoxidase antibodies—MPO IgG > 20U	7 (25%)	8 (14.8%)	0.2579	8 (20%)	10 (12.8%)	0.3045

ADPtest, adenosine diphosphate test; APC, activated protein C; ASPItest, aspirin test; CK-MB, creatine kinase, muscle and brain (subunits); HDL cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol; LDL cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol.

Un volum mediu crescut al trombocitelor este un factor de prognostic pentru evenimentele cardiace acute majore după infarctul miocardic acut. Două meta-analize raportează că, în comparație cu pacienții sensibili la aspirină, pacienții cu răspuns scăzut la aspirina au un risc de 3,8 ori mai mare de apariție a unui eveniment vascular ulterior. Prescrierea clopidogrel la pacienții cu un răspuns scăzut la clopidogrel nu scade riscul lor mare de apariție a unui eveniment vascular ulterior.[124-126] În datele raportate deja, fiecare biomarker de reactivitate plachetar mare a fost analizat separat. Unul dintre avantajele acestei cercetări este demonstrarea unor corelații semnificative statistic între toți acești biomarkeri.

În studiul nostru, răspunsul scăzut la aspirină la pacienții cu CAD a avut o corelație semnificativă cu un nivel ridicat de stres oxidativ - evaluat ca valori serice scăzute ale statusului antioxidant total $<1,3$ mmol/l. De asemenea, cu biomarkeri de disfuncție endotelială și respectiv de hipercoagulabilitate: valori scăzute ale vasodilatației mediate de flux $< 4,5\%$, valoare ridicată a activității plasmatice vWf $>169,7\%$. Activitatea vWf ridicată a fost considerată a fi în același timp un biomarker pentru hipercoagulabilitate și pentru disfuncția endotelială deoarece este implicată în ambele mecanisme. Conform datelor publicate, rezultatele acestui studiu au demonstrat o creștere a stresului oxidativ la pacienții cu CAD cu un status antioxidant total scăzut ca măsură a epuizării apărării antioxidante, în corelație cu progresia aterosclerozei și creșterea semnificativă a rezultatelor. [114-121]

Acest lucru a demonstrat încă o dată că CAD este rezultatul unui proces foarte complex. Incidența nivelului seric ridicat de anticorpi Ig G mieloperoxidază - al doilea biomarker de stres oxidativ a fost foarte scăzut și nu a fost corelat cu răspunsul scăzut la aspirină și cu prognosticul la pacienții cu CAD. . O explicație ar putea fi aceea că anticorpii mieloperoxidază Ig G nu sunt biomarkeri cu o creștere mare a fazei acute a stresului oxidativ, cum ar fi starea antioxidantă totală. În mod similar, s-au observat rezultate pentru alți biomarkeri de hipercoagulabilitate cu o incidență foarte scăzută a – valori scăzute ale rezistenței Proteinei S, Proteinei C, Antitrombină III, Factorul V Leiden la proteina C activată.

Table 4. Baseline biomarkers in UA and SA groups.

Biomarkers	UA ASPItest > 30U (n = 44)	UA ASPItest < 30U (n = 78)	P	SA ASPItest > 30U (n = 18)	SA ASPItest < 30U (n = 60)	P
Cholesterol > 200 mg/dL	33 (75%)	43 (55.1%)	0.0296	12 (66.7%)	39 (65%)	0.8462
LDL cholesterol > 130 mg/dL	34 (77.3%)	42 (53.8%)	0.2408	12 (66.7%)	39 (65%)	0.3466
HDL cholesterol < 40 mg/dL	34 (77.3%)	43 (55.1%)	0.0149	12 (66.7%)	39 (65%)	0.9335
Triglycerides > 200 mg/dL	18 (40.9%)	34 (43.6%)	0.7737	8 (44.4%)	20 (33.3%)	0.3887
ADPtest > 46U	9 (20.5%)	6 (7.8%)	0.0392	5 (27.8%)	4 (6.7%)	0.0139
Platelets volume > 11 fL	25 (56.8%)	15 (19.2%)	0.0002	8 (44.4%)	10 (16.7%)	0.0141
Flow-mediated vasodilation < 4.5%	30 (68.2%)	20 (25.6%)	0.00004	12 (66.7%)	19 (31.7%)	0.0077
Von Willebrand factor activity > 169.7%	17 (60.7%)	14 (17.9%)	0.0117	11 (61.1%)	13 (21.7%)	0.0047
S protein < 72.2%	1 (2.3%)	1 (1.3%)	0.6790	–	–	–
C protein < 70%	1 (2.3%)	–	–	–	–	–
Antithrombin III < 71%	1 (2.3%)	1 (1.3%)	0.6790	–	1 (1.7%)	–
V factor (Leiden) resistance to APC < 2.18	–	–	–	–	–	–
TAS < 1.3 mmol/L	21 (47.7%)	15 (19.2%)	0.0092	7 (38.9%)	10 (16.7%)	0.0451
Antimyeloperoxidase antibodies – MPO IgG > 20U	10 (22.7%)	10 (12.8%)	0.1558	2 (11.1%)	5 (8.3%)	0.7176

ADPtest, adenosine diphosphate test; APC, activated protein C; ASPItest, aspirin test; CK-MB, creatine kinase, muscle and brain (subunits); HDL cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol; LDL cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol.

În acest studiu și în alte studii deja publicate, s-a observat că o proporție considerabilă de pacienți prezintă o reactivitate plachetară reziduală crescută. Acest fenomen, denumit în mod obișnuit „rezistența la medicamente antiplachetare”, poate fi de fapt o consecință fie a reactivității ridicate înainte de tratament, fie a unui răspuns redus la medicamente, fie a unei combinații a ambelor. HPR pe terapia antiplachetare a fost asociată cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare.[124-137]

Concluzii; in cercetările noastre, în boala coronariană, biomarkerii de reactivitate plachetar mare - trombocite mari înseamnă volum, răspuns scăzut la aspirină și clopidogrel au fost strâns corelați. La pacienții cu boală coronariană, răspunsul scăzut la aspirină a fost corelat semnificativ cu vârsta mai mare de 65 de ani, fumatul, prezența diabetului zaharat, indicele mas corporal > 25, presiunea arterială crescută, tratamentul anterior cu aspirină și, de asemenea, cu răspuns scăzut la clopidogrel, medie ridicată. volumul trombocitelor și activitatea factorului von Willebrand, vasodilație mediată de flux scăzut și statut antioxidant total.

B.1.4. Low Response to Clopidogrel in Coronary Artery Disease.

Elena Bobescu, Alexandru Covaciu, Horatiu Rus, Liliana Marcela Rogoza, Mihaela Badea, Luigi Geo Marceanu,

American Journal Of Therapeutics Mar-Apr 2020. 27;2: E133-E141
https://journals.lww.com/americantherapeutics/Abstract/2020/03000/Low_Response_to_Clopidogrel_in_Coronary_Artery.1.aspx

Am continuat cercetările în domeniul reactivității trombocitare cu evaluarea pacienților cu boală coronariană (CAD) și cu răspuns scăzut la clopidogrel, procese care au un rol important în evoluția nefastă a evenimentelor cardiovasculare acute. Rezultatele cardiovasculare au arătat o corelație clară cu factorii de risc și biomarkerii, inclusiv activarea trombocitelor la pacienții cu comorbidități cardiace.

În această cercetare am evaluat răspunsul scăzut la clopidogrel în boala coronariană și corelarea lor cu biomarkerii și factorii de risc. Astfel, 400 de pacienți (pacienți) cu CAD - SCA și angină pectorală stabilă (SA) – au fost împărțiți în 8 grupuri de studiu, în concordanță cu răspunsul scăzut la clopidogrel și tipul de CAD. Răspunsul scăzut la clopidogrel – definit ca test de adenzin difosfat – test ADP >46 U prin agregometrie plachetară cu electrozi multipli.- a fost evaluat în corelație cu factorii de risc cardiovascular și biomarkerii de stres oxidativ, disfuncție endotelială, hipercoagulabilitate, reactivitate trombocitară mare.

Am demonstrat deja în cercetări anterioare o creștere a stresului oxidativ la pacienții cu CAD cu o reducere a statusului antioxidant total ca măsură a epuizării apărării antioxidante, în corelație cu progresia aterosclerozei și creșterea semnificativă a rezultatelor, dar există câteva date despre interdependența dintre reactivitatea trombocitară și corelarea stresului oxidativ cu răspuns scăzut la terapia antiplachetă, majoritatea cu răspuns scăzut la aspirină.[107-112] . Multe studii au demonstrat deja o relație între lipsa de răspuns la clopidogrel și/sau reactivitatea trombocitară crescută la tratament, măsurată prin teste plachetare multiple și evenimentele ischemice clinice adverse la pacienții cărora li s-au plasat stent coronarian și mult mai puțin la pacienții cu altă boală coronariană.

Răspunsul scăzut la clopidogrel, rezistența la clopidogrel, reactivitatea plachetară mare (HPR) la tratamentul cu clopidogrel sunt denumiri similare pentru „lipsa răspunsului” la inhibarea agregării plachetare induse de ADP cu clopidogrel sub valoarea limită a ADPI_{test} = 46 U.[55,124- 126] În studiul nostru am evaluat răspunsul la tratamentul cu clopidogrel la

pacienții cu BC și s-a observat o incidență ridicată - în jur de un sfert - a răspunsului scăzut la clopidogrel la pacienții cu sindrom coronarian acut: STEMI -21 puncte (25,6%), NSTEMI 25 de puncte (23,1%), UA 26 de puncte (23,2%) și o incidență mai mică în angina pectorală stabilă - 16 de puncte (18,2%). Această constatare clasifică studiul nostru pe lângă incidența răspunsului scăzut la clopidogrel în comparație cu datele din alte studii deja publicate, cu un răspuns scăzut la incidența clopidogrelului de la 17 până la 25%, majoritatea la pacienții cu risc crescut care au fost supuși plasării de stent coronarian, inclusiv pacienți. cu infarct miocardic acut.[107-126] Ca urmare a acestor date menționate și a altor date similare, a fost publicată recomandarea de clasa IIB pentru testarea funcției trombocitelor (PFT) pentru a facilita alegerea terapiei antiplachetare în cazul selecționat, cu risc ridicat. pacienții supuși ICP. [143.144]

În acest studiu, incidența răspunsului scăzut la clopidogrel a fost semnificativ mai mare la pacienții cu CAD peste 65 de ani, fumători, cu DZ, cu IMC > 25, cu hipertensiune arterială și tratament anterior cu aspirină. Această constatare poate explica, încă o dată, prognosticul rezervat și incidența ridicată a rezultatelor. [127-144] Au fost publicate o mulțime de date despre corelația dintre răspunsul scăzut la clopidogrel și unul dintre factorii de risc menționați mai sus în multe boli, dar doar câteva date despre analiza corelației cu toți factorii de risc și biomarkerii în CAD. S-a demonstrat că testarea trombocitelor este foarte indicată la pacienții cu evenimente ischemice recurente, în tromboză de stent sau angioplastie cu risc ridicat. [130] Dovezile din studiile ARCTIC și GRAVITAS au fost folosite pentru a susține ipoteza conform căreia reactivitatea plachetară ridicată este un factor de risc nemodificabil.

În prezent, testarea funcției trombocitelor este utilă în identificarea pacienților cu risc crescut.În studiul nostru, răspunsul scăzut la clopidogrel la pacienții cu CAD are o corelație semnificativă cu alți 2 biomarkeri de reactivitate plachetară mare: răspuns scăzut la aspirină și volum mediu mare de trombocite. Această constatare este o dovadă suplimentară că reactivitatea trombocitelor este mai complexă și nu poate fi evaluată individual prin răspuns la clopidogrel sau aspirină sau la volum mare de trombocite, deoarece toți acești factori au fost strâns legați. Aceste rezultate pot fi explicate prin rolul colesterolului în biogeneza și activarea trombocitelor. hipercolesterolemia fiind un factor de risc pentru boala aterotrombotică, de asemenea, prin promovarea producției și activării trombocitelor, în timp ce HDL suprimă agregarea trombocitară indusă de trombină. O corelație semnificativă a fost de asemenea observată cu stresul oxidativ ridicat - măsurat ca valori scăzute în ser ale statusului antioxidant total. Este deja demonstrat o creștere a stresului oxidativ la pacienții cu CAD cu o reducere a

statusului antioxidant total ca măsură a epuizării apărării antioxidante, în corelație cu progresia și semnificația aterosclerozei. În creșterea rezultatelor, dar sunt câteva date despre interdependența dintre reactivitatea mare a trombocitelor și corelația stresului oxidativ cu răspunsul scăzut la terapia antiplachetă, majoritatea cu răspuns scăzut la aspirină. [70,71-73,75]

S-a observat, de asemenea, o corelație semnificativă a răspunsului scăzut la clopidogrel cu biomarkerii de hipercoagulabilitate și disfuncție endotelială: valori scăzute ale vasodilatației mediate de flux, valoare ridicată a activității plasmatice vWf. Este important de menționat că activitatea vWf ridicată a fost considerată a fi în același timp, biomarker pentru hipercoagulabilitate și pentru disfuncția endotelială deoarece este implicată în ambele mecanisme. Alte date au arătat că nivelul plasmatic de vWf este crescut în sindromul coronarian acut și prezic riscul de evenimente cardiovasculare, inclusiv decesul cardiovascular, sugerând rolul disfuncției endoteliale și al hipercoagulabilității în prognostic.

Table 4. Baseline biomarkers in UA and SA groups.

	UA		P	SA		P
	122	88		88	88	
Total	UA, ADPtest >46 U, n = 26 (23.2%)	UA, ADPtest <46 U, n = 86 (76.8%)		SA, ADPtest >46 U, n = 16 (18.2%)	SA, ADPtest <46 U, n = 72 (81.8%)	
Cholesterol >200 mg/dL	19 (73.1%)	33 (38.4%)	0.05	11 (68.8%)	24 (33.3%)	0.05
LDL cholesterol >100 mg/dL	20 (76.9%)	34 (39.5%)	0.05	11 (68.8%)	25 (35.2%)	0.05
HDL cholesterol <40 mg/dL	20 (76.9%)	33 (38.4%)	0.05	10 (62.5%)	24 (33.3%)	0.05
Triglycerides >200 mg/dL	10 (38.5%)	33 (38.4%)	NS	7 (43.8%)	27 (33.3%)	NS
ASPItest >30 U	6 (23.1%)	5 (5.8%)	0.05	4 (25%)	5 (6.9%)	0.05
Platelets volume >11 fL	16 (61.5%)	21 (24.4%)	0.05	10 (62.5%)	20 (27.8%)	0.01
Flow-mediated vasodilation <4.5%	17 (63.4%)	20 (23.4%)	0.01	11 (68.8%)	2 (2.2%)	0.05
Von Willebrand factor activity >169.7%	14 (53.8%)	17 (19.7%)	0.05	10 (62.5%)	20 (27.8%)	0.01
S protein <72.2%	1 (3.8%)	1 (1.2%)		1 (6.3%)	—	—
C protein <70%	1 (3.8%)	—	—	1 (6.3%)	2 (2.8%)	NS
Antithrombin III <71%	1 (3.8%)	1 (1.2%)	NS	1 (6.3%)	2 (2.8%)	NS
Von Willebrand factor Leiden resistance to APC <2.18	1 (3.8%)	2 (2.4%)	NS	1 (6.3%)	2 (2.8%)	NS
Total antioxidant status <1.3 mmol/L	16 (61.5%)	21 (24.4%)	0.05	9 (56.3%)	22 (30.6%)	0.05
Antimyeloperoxidase antibodies (Immunoglobulin G) >20 U	6 (23.1%)	11 (12.7%)	NS	3 (18.8%)	12 (16.7%)	NS

ADPtest, adenosine diphosphate test; ADPtest >46 U, low response to clopidogrel; ADPtest <46 U, normal response to clopidogrel; ASPItest >30 U, low response to aspirin; ASPItest, aspirin test; APC, activated protein C; CK-MB, creatine kinase, muscle and brain (subunits); HDL cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol; LDL cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol; NS, not significant.

În studiul nostru s-a observat o reactivitate plachetară reziduală crescută la tratamentul cu clopidogrel. Acest fenomen poate fi de fapt o consecință fie a reactivității ridicate înainte de tratament, fie a unui răspuns redus la medicamente, fie a unei combinații a ambelor. S-a demonstrat că HPR cu terapia anti-trombocite a fost asociată cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare. Măsurarea funcției trombocitelor este utilă în identificarea pacienților cu risc

ridicat și a terapiei antiplachetare pentru a evita apariția MACE, inclusiv în tromboza stentului și recurența SCA la pacienții cu terapie cardiovasculară optimă medicamentoasă, intervențională și chirurgicală. [113-118,143]

Unul dintre punctele forte ale cercetării noastre este demonstrarea unor corelații semnificative între toți acești biomarkeri de mare reactivitate plachetară în cadrul CAD.

Concluzii: rezultatele acestui studiu au demonstrat că la pacienții cu boală coronariană, incidența răspunsului scăzut la clopidogrel a fost mai mare și strâns legată de alți biomarkeri de reactivitate plachetară ridicată - trombocitele mari înseamnă volum și răspuns scăzut la aspirină. La pacienții cu sindrom coronarian acut și angină pectorală stabilă, răspunsul scăzut la clopidogrel a fost semnificativ corelat cu factorii de risc cardiovascular: vârsta peste 65 de ani, fumatul, prezența diabetului zaharat, indicele de masă corporală >25, hipertensiune arterială, tratament anterior cu aspirina, total crescut și Valori serice ale colesterolului LDL și ale colesterolului HDL scăzute. Răspunsul scăzut la clopidogrel are, de asemenea, o corelație semnificativă cu biomarkerii: reactivitate plachetară mare - răspuns scăzut la aspirină, volum mediu mare de trombocite, disfuncție endotelială și hipercoagulabilitate - vasodilatație mediată de flux scăzut, activitate ridicată a factorului von Willebrand și stres oxidativ - valoare scăzută a status antioxidant total. Aceste rezultate ar putea ajuta la alegerea terapiei antiplachetare optime în locul clopidogrelului la pacienții cu risc crescut.

B.1.5. Trimetazidine Therapy in Coronary Artery Disease: The Impact on Oxidative Stress, Inflammation, Endothelial Dysfunction, and Long-Term Prognosis

*Elena Bobescu, Luigi Geo Marceanu, Lorena Dima, Andreea Balan,
Christian Gabriel Stempel, Alexandru Covaciu,*

American Journal of Therapeutics 28, e540–e547 (2021)
https://journals.lww.com/americantherapeutics/abstract/2021/10000/trimetazidine_therapy_in_coronary_artery_disease_3.aspx

În boala coronariană (CAD), reducerea perfuziei în arterele coronare este urmată de creșterea stresului oxidativ și scăderea rezervei de adenzin trifosfat. În această afecțiune, trimetazidina (TMZ), un agent metabolic anti-ischemic, pare a fi un agent terapeutic ideal, deoarece crește producția de adenzin trifosfat mitocondrial. [113-118,129].

Studiul a dorit a evalua impactul TMZ asupra stresului oxidativ, inflamației, disfuncției endoteliale și prognosticul pe termen lung în CAD.

Designul studiului: Pacienții cu CAD cu simptome necontrolate în mod adecvat au fost înrolați consecutiv pentru o perioadă de 18 luni.

Material și metoda: Cinci sute șaptezeci de pacienți cu CAD au fost înrolați într-un studiu prospectiv și împărțiți în 4 grupuri în raport cu tipul de CAD și adăugarea TMZ la terapia medicală optimă (OMT). Impactul TMZ adăugat la OMT asupra stresului oxidativ (statutul antioxidant total, anticorpii antioxidanți de lipoproteine de joasă densitate și anticorpii antimieloperoxidază), disfuncția endotelială (dilatarea mediata de flux și activitatea factorului von Willebrand) și inflamația (proteina C reactivă și fibrinogenul) a fost evaluat la 6 luni și la 5 ani de urmărire, ca prognostic pe termen lung în CAD în comparație cu OMT.

Rezultate: La 6 luni, TMZ adăugat la OMT a scăzut semnificativ incidența stresului oxidativ în CAD ($P < 0,03$) și a redus disfuncția endotelială și inflamația numai în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST (NSTE-ACS, $P < 0,04$). TMZ adăugat la OMT cu sau fără vascularizație intervențională/chirurgicală a condus la scăderea readmisiei pentru NSTE-ACS și insuficiență cardiacă ($P < 0,05$) la toți pacienții cu CAD și o incidență semnificativ redusă a decesului cardiovascular, infarctului miocardic acut și accidentului vascular cerebral ($P < 0,05$) la pacienții cu NSTE-ACS la 5 ani de urmărire.

Table 4. Oxidative stress biomarkers.

	NSTE-ACS TMZ: 204	NSTE-ACS: 198	P	CCS TMZ: 79	CCS: 89	P
Baseline						
TAS <1.3 mmol/L	152 (74.5%)	146 (73.7%)	ns	31 (38.2%)	35 (39.3%)	ns
Antioxidized-LDL antibodies >150 UI/L	168 (82.4%)	155 (78.3%)	ns	33 (41.8%)	38 (42.7%)	ns
Anti-MPO antibodies IgG >20 U	50 (24.5%)	46 (23.2%)	ns	17 (21.5%)	21 (23.6%)	ns
At 6 mo						
TAS <1.3 mmol/L	45 (22.1%)	64 (32.3%)	<0.03	14 (17.7%)	30 (33.7%)	<0.02
Antioxidized-LDL antibody >150 UI/L	25 (12.3%)	41 (20.7%)	<0.02	7 (8.9%)	13 (14.6%)	0.25
Anti-MPO antibodies IgG >20 U	15 (7.4%)	25 (12.6%)	0.08	11 (13.9%)	14 (15.7%)	0.74

Antioxidized-LDL antibodies, antibodies against oxidized LDL cholesterol antibodies; anti-MPO IgG antibodies, anti-MPO immunoglobulins G antibodies; CCS TMZ, CCS with TMZ treatment in addition to OMT; CCS, CCS without TMZ treatment in addition to OMT; NSTE-ACS TMZ, NSTE-ACS with TMZ treatment in addition to OMT; NSTE-ACS, NSTE-ACS without TMZ treatment in addition to OMT.

Table 6. Inflammatory markers.

	NSTE-ACS TMZ: 204	NSTE-ACS: 198	P	CCS TMZ: 79	CCS: 89	P
Baseline						
CRP >0.5 mg/dL	141 (69.1%)	136 (68.7%)	ns	20 (25.3%)	23 (25.8%)	ns
Fibrinogen >400 mg/dL	128 (62.7%)	121 (61.1%)	ns	19 (24.1%)	22 (24.7%)	ns
At 6 mo						
CRP >0.5 mg/dL	50 (24.5%)	68 (34.3%)	<0.03	14 (17.7%)	23 (25.8%)	0.30
Fibrinogen >400 mg/dL	19 (9.3%)	32 (16.2%)	<0.04	12 (15.2%)	19 (21.3%)	0.40

CCS TMZ, CCS with TMZ treatment in addition to OMT; CCS, CCS without TMZ treatment in addition to OMT; NSTE-ACS TMZ, NSTE-ACS with TMZ treatment in addition to OMT; NSTE-ACS, NSTE-ACS without TMZ treatment in addition to OMT.

Concluzii: la pacienții cu NSTEMI-ACS, TMZ adăugat la OMT cu sau fără reperfuzie intervențională și/sau chirurgicală a redus stresul oxidativ, disfuncția endotelială, inflamația și evenimentele cardiovasculare acute majore, în timp ce la pacienții cu sindrom coronarian cronic, TMZ a scăzut stresul oxidativ și readmisie pentru SCA și insuficiență cardiacă.

B.1.6. PROGNOSTIC CORRELATION OF HIGH PLATELET REACTIVITY IN ISCHEMIC HEART DISEASE

At 56-lea Congres National de Cardiologie, 20-23 septembrie 2017, POSTER

Elena Bobescu, Horatiu Rus, Luigi Marceanu, Valentina Benza, Lilia Muntean Mahjoub, Alexandru Covaciu,

www.revistaromanadecardiologie.ro



PROGNOSTIC CORRELATION OF HIGH PLATELET REACTIVITY IN ISCHEMIC HEART DISEASE

Elena Bobescu^{1,2}, Horatiu Rus^{1,2}, Luigi Marceanu^{1,2}, Valentina Benza², Lilia Muntean Mahjoub², Alexandru Covaciu¹,
¹Transilvania University of Brasov, Faculty of Medicine, Department of Medical and Surgical Specialties,
²Clinic County Emergency Hospital Brasov, Department of Cardiology 1, Romania

Background: In patients with ischemic heart disease (IHD), high platelet reactivity (APR) endothelial dysfunction, hypercoagulability, and oxidative stress are some of the most important factors in evolution with major acute cardiovascular events.

Results 1: In patients with IHD significant higher aggregation values of on treatment ASPitest>30U were observed in IHD patients older than 65, smokers, with diabetes mellitus, with BMI>25 and previous aspirin treatment.

Table 1. Baseline demographic characteristics in STEMI and NSTEMI groups.

Demographic characteristics	STEMI ASPitest<30U n=64	STEMI ASPitest>30U n=64	p	NSTEMI ASPitest<30U n=64	NSTEMI ASPitest>30U n=64	p
Age (y)	62(7.5)	65(8.2)	0.008	59(7.6)	62(8.2)	0.008
Sex	100.0%	100.0%	1.000	100.0%	100.0%	1.000
Smoker	50(78%)	45(70%)	0.081	48(75%)	49(76%)	0.981
Diabetes	17(27%)	18(28%)	0.923	15(23%)	16(25%)	0.986
BMI (kg/m ²)	27.0(4.2)	27.1(4.2)	0.999	26.9(4.1)	27.0(4.2)	0.999
Previous aspirin treatment	1(2%)	1(2%)	0.999	1(2%)	1(2%)	0.999

STEMI - acute coronary syndrome, STEMI - ST elevation myocardial infarction, NSTEMI - non-ST elevation myocardial infarction.

Purpose: To evaluate in patients with IHD - stable angina (SA) and acute coronary syndromes (ACS): unstable angina (UA), ST and non ST elevation acute myocardial infarction (STEMI and NSTEMI) correlation between high platelet reactivity, endothelial dysfunction, hypercoagulability, oxidative stress and prognosis.

Table 2. Baseline demographic characteristics in UA and SA groups.

Demographic characteristics	SA ASPitest<30U n=64	SA ASPitest>30U n=64	p	UA ASPitest<30U n=64	UA ASPitest>30U n=64	p
Age (y)	62(7.5)	65(8.2)	0.008	59(7.6)	62(8.2)	0.008
Sex	100.0%	100.0%	1.000	100.0%	100.0%	1.000
Smoker	50(78%)	45(70%)	0.081	48(75%)	49(76%)	0.981
Diabetes	17(27%)	18(28%)	0.923	15(23%)	16(25%)	0.986
BMI (kg/m ²)	27.0(4.2)	27.1(4.2)	0.999	26.9(4.1)	27.0(4.2)	0.999
Previous aspirin treatment	1(2%)	1(2%)	0.999	1(2%)	1(2%)	0.999

SA - stable angina, UA - unstable angina.

Methods: In 400 patients (pts) with SA and ACS, correlation between biomarkers of: high platelet reactivity (on treatment ASPitest>30U, ADPtest>50U) by multiple electrode aggregometry, platelets volume>11 fl, platelets count>400000/mm³, endothelial dysfunction (flow mediated dilatation<4.5%, Von Willebrand factor activity >169.7%), hypercoagulability (5 Protein <72.2%, C Protein <2.10%, Antithrombin III <71%, V Factor Leiden resistance to APC <2.18), oxidative stress (Total antioxidant status< 1.3 mmol/l, Anti Myeloperoxidase antibodies -MPO IgG >20 U) and incidence of major acute cardiovascular events (MACE) were evaluated for 5 years. Statistic analysis: chi square test, multiple regression.

Results 2: Higher on treatment ASPitest values were significantly correlated with higher aggregation levels of on treatment ADPtest, higher mean platelets volume, lower values of flow mediated vasodilatation, lower serum values of total antioxidant status, and higher von Willebrand factor activity plasma values.

Table 3. Baseline biomarkers in STEMI and NSTEMI groups.

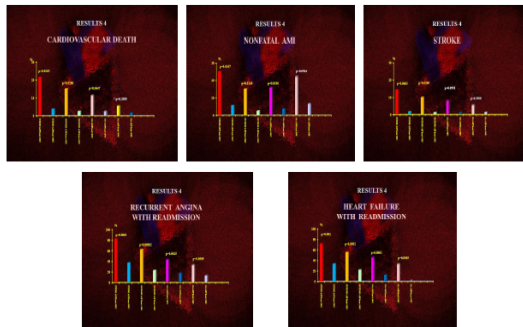
Biomarkers	STEMI ASPitest<30U n=64	STEMI ASPitest>30U n=64	p	NSTEMI ASPitest<30U n=64	NSTEMI ASPitest>30U n=64	p
Platelet reactivity	17(27%)	45(70%)	0.008	15(23%)	49(76%)	0.008
Platelet volume	10.5(1.5)	11.5(1.5)	0.008	10.5(1.5)	11.5(1.5)	0.008
Flow mediated dilatation	4.5(1.5)	4.0(1.5)	0.008	4.5(1.5)	4.0(1.5)	0.008
5 Protein	75(115%)	70(110%)	0.008	75(115%)	70(110%)	0.008
C Protein	2.1(0.2)	2.1(0.2)	0.008	2.1(0.2)	2.1(0.2)	0.008
Antithrombin III	71(110%)	71(110%)	0.008	71(110%)	71(110%)	0.008
V Factor Leiden resistance to APC	2.18(0.2)	2.18(0.2)	0.008	2.18(0.2)	2.18(0.2)	0.008
Total antioxidant status	1.3(0.2)	1.3(0.2)	0.008	1.3(0.2)	1.3(0.2)	0.008
Anti Myeloperoxidase antibodies -MPO IgG	20(30%)	20(30%)	0.008	20(30%)	20(30%)	0.008

ASPitest - platelet aggregation test, ADPtest - adenosine diphosphate test, APC - activated protein C, 5 Protein - Coagulation Factor 5, C Protein - C-reactive protein, Antithrombin III - antithrombin III, V Factor Leiden - Factor V Leiden, V Factor Leiden resistance to APC - Factor V Leiden resistance to activated protein C, Total antioxidant status - total antioxidant status, Anti Myeloperoxidase antibodies -MPO IgG - anti myeloperoxidase antibodies.

Table 4. Baseline biomarkers in UA and SA groups.

Biomarkers	SA ASPitest<30U n=64	SA ASPitest>30U n=64	p	UA ASPitest<30U n=64	UA ASPitest>30U n=64	p
Platelet reactivity	17(27%)	45(70%)	0.008	15(23%)	49(76%)	0.008
Platelet volume	10.5(1.5)	11.5(1.5)	0.008	10.5(1.5)	11.5(1.5)	0.008
Flow mediated dilatation	4.5(1.5)	4.0(1.5)	0.008	4.5(1.5)	4.0(1.5)	0.008
5 Protein	75(115%)	70(110%)	0.008	75(115%)	70(110%)	0.008
C Protein	2.1(0.2)	2.1(0.2)	0.008	2.1(0.2)	2.1(0.2)	0.008
Antithrombin III	71(110%)	71(110%)	0.008	71(110%)	71(110%)	0.008
V Factor Leiden resistance to APC	2.18(0.2)	2.18(0.2)	0.008	2.18(0.2)	2.18(0.2)	0.008
Total antioxidant status	1.3(0.2)	1.3(0.2)	0.008	1.3(0.2)	1.3(0.2)	0.008
Anti Myeloperoxidase antibodies -MPO IgG	20(30%)	20(30%)	0.008	20(30%)	20(30%)	0.008

Results 4: High on treatment ASPitest levels in IHD patients were correlated with significant increased incidence of cardiovascular death, nonfatal AMI, stroke, recurrent angina and heart failure with readmission, followed for 5 years.



Conclusions:

- ❖ In patients IHD high platelet reactivity biomarkers (high value of ASPitest, ADPtest, mean platelets volume) were closely interrelated.
- ❖ High ASPitest values were significant correlated with higher von Willebrand factor activity plasma value, lower values of flow mediated vasodilatation and lower serum values of total antioxidant status and also with significant increased incidence of cardiovascular death, nonfatal AMI, stroke, recurrent angina and heart failure with readmission, at 5 years of follow up.

B.1.6. Lifestyle factors related to bone mineral density in postmenopausal women

M. Moga, Gh. Preda, L. Marceanu, R. Miclaus, N. Bagiu

Journal of Environmental Protection and Ecology 9, No 1, 67–69 (2008)

<http://www.jepe-journal.info/vol-9-no-1>

Osteoporoza postmenopauză, pe lângă faptul că provoacă suferință pacientului, este una majoră povara pentru resursele medicale. Din punct de vedere medical și economic, acesta ar fi deci de dorit pentru a preveni pierderea masei osoase. Modificarile generale ale organismului se pot însoți cu numeroase tulburări nespecifice de echilibru.

Scopurile lucrării: a releva faptul că o abordare nutrițională ar fi un mijloc ieftin de a preveni pierderea masei osoase. Nutriția, stilul de viață și genetica contribuie la patogeniza osteoporozei, unii dintre factorii stilului de viață care ar putea influența în mod independent sănătatea oaselor și/sau interferează cu aportul și absorbția de nutrienți sunt alcoolul, cafeina și fumatul. Consumul de cafeină, fumatul de țigară și abuzul de alcool s-au dovedit ca fiind factorii de risc pentru pierderea osoasă la femeile aflate în postmenopauză. Osteoporoza, o boală caracterizată prin pierderea treptată a masei osoase scăzute, deteriorarea microarhitecturală a osului și susceptibilitatea la fracturi osoase, poate duce la durerea și deformarea debilitante. Boala reprezintă o problemă majoră de sănătate, în special la femeile în vârstă, deoarece osteoporoza apare cel mai frecvent în postmenopauză femeii în urma scăderii nivelului de estrogen. Osteoporoza este o boală vom vedea mult mai multe în deceniile următoare, deoarece vârsta medie a populația la nivel mondial va continua să crească.

Osteoporoza, ca și bolile cardiovasculare și diabetul, este asociată cu un risc crescut de a muri. Osteoporoza slăbește oasele până la punctul în care relative traume mici pot provoca o fractură. Există mulți factori de risc asociați cu osteoporoza. Pierderea unora masa osoasă pare a fi parțial o parte naturală a procesului de îmbătrânire în sine și a acestuia dezvoltarea este influențată de factori genetici. Cu toate acestea, dieta și alte stiluri de viață factorii pot încetini sau accelera pierderea rezistenței osoase care apare cu creșterea vârstei.

Vârsta, genetica și sexul sunt trei factori importanți. Alți factori de risc care putem controla include alegerile stilului de viață, unii dintre factorii stilului de viață care ar putea influențează în mod independent sănătatea oaselor și/sau interferează cu aportul și absorbția nutrienților sunt alcoolul, cofeina și fumatul (138-142). Cafeaua, ceaiul, cola și cacao sunt bogate în cofeină. Aportul de cofeină este un factor de risc pentru pierderea osoasă la om deoarece cofeina crește excreția urinară de calciu. Cu toate acestea, se pare că riscul poate fi compensat de un consum moderat de lapte. Cafeaua este una dintre cele mai consumate băuturi psihoactive disponibile și se știe că are efecte asupra stării de spirit, a performanței cognitive și a activității motorii. Consumul de cofeină și/sau consumul intens de cafea a fost considerat ca a factor de risc pentru osteoporoza. Datele epidemiologice care se adresează asociației între consumul de cafea și starea oaselor sunt destul de contradictorii. S-a demonstrat că aportul ridicat de cofeină crește excreția urinară de calciu, care poate favoriza pierderea osoasă atunci când aportul de calciu sau vitamina D este prea scăzut pentru a compensa aceste pierderi, dar există dovezi că aportul moderat de cofeină poate nu au un asemenea efect. Se pare că efectul nociv al cofeinei devine cel mai pronunțat când Ca dietetic este inadecvat și mai puțin nociv când Ca alimentar este înalt. Cei care consumă cantități foarte mari de cofeină ar trebui încurajați să bea lapte și/sau să obțină calciu din alte surse (142-144). Alcoolismul cronic duce la o DMO mai scăzută și un risc mai mare de fractură din cauza a combinație de factori: 1) alimentație deficitară și malabsorbție a nutrienților critici, în special calciu, magneziu și zinc; 2) boală hepatică, vitamina D anormală metabolizi și funcția paratiroidă; 3) toxicitate directă la osteoblaste (formarea osoasă celule) și 4) tendința crescută de cădere, crescând astfel șansele de fracturi.

Cu toate acestea, consumul moderat de alcool pare a fi benefic pentru oase. o posibilă explicație pentru care consumul moderat de alcool îmbunătățește starea osoasă poate fi că alcoolul stimulează conversia androstenedionei în estronă. De asemenea, alcoolul ar putea inhiba osteoclastele și prin aceasta resorbția osoasă, deosebit de importantă pentru persoanele în vârstă. Fumatul a fost de mult recunoscut ca un factor de risc pentru sănătatea multor personae probleme, inclusiv sănătatea oaselor. Conform meta-analizei recente, fumatul duce la scăderea DMO și efectul se cumulează cu vârsta și în postmenopauză pierderea osoasă este mai mare la fumători (142-144). Studiile observaționale care evaluează activitatea fizică au demonstrat o asociere între densitatea osoasă și activitatea fizică. Au găsit în mod semnificativ în comparație cu densitatea minerală osoasă crescută la femeile cu activitate fizică curentă cu femeile sedentare aflate în postmenopauză. Exercițiile ar trebui încurajate la

cei de la riscul de osteoporoză și cei cu osteoporoză, împreună cu alte măsuri de stil de viață (aport adecvat de calciu, renunțarea la fumat, consum modest de alcool, și menținerea unei greutate corporale adecvate).

Concluzii: incidența generală și incidentele legate de vârstă și sex ale osteoporozei sunt în creștere la nivel mondial. Prevenirea osteoporozei și a fracturilor de osteoporoză este o prioritate urgentă pentru a reduce povara impusă asistenței medicale și bunăstare socială sisteme. Masa osoasă în postmenopauză poate fi influențată de schimbarea individului mod de viață. Strategii de prevenire a osteoporozei la adulții tineri și de vârstă mijlocie includ: o dietă actuală de alimentație sănătoasă care asigură un aport de calciu de cel puțin 800 mg/zi; încurajarea unui stil de viață activ fizic; evitarea fumatului și a aportului mare de alcool și cofeină; scăderea aportului de sodiu, minimizarea utilizării glucocorticoizilor; promovarea aportului de vitamina D, proteine, vitamina K, vitamina C și potasiu, iar consumul de mai multe fructe și legume proaspete este puțin probabil să fie dăunătoare sănătății oaselor și poate fi benefică.

**C. REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE ÎN DOMENIUL MEDICINII
INTEGRATIVE: STUDIUL COMPUȘILOR NATURALI CU
CAPACITATE ANTIOXIDANTĂ ȘI ANTIVIRALĂ/ANTIBACTERIANĂ**

*C.1 ARTICOLE ȘTIINȚIFICE ORIGINALE, PUBLICATE ÎN
DOMENIUL MEDICINII INTEGRATIVE- STUDIUL
COMPUȘILOR NATURALI CU CAPACITATE ANTIOXIDANTĂ ȘI
ANTIVIRALĂ/ANTIBACTERIANĂ*

Medicina integrativă realizează interconexiunea dintre practica medicală convențională, medicina complementară și medicina alternativă în toate domeniile terapiei și cercetării. S-a demonstrat că abordările integrative în patologia umană și în special în patologia cardiovasculară joacă un rol important în îmbunătățirea prognosticului și a calității vieții pacienților. Compușii naturali joacă un rol important în medicina integrativă fiind primii agenți

terapeutici utilizați în terapie. Stresul oxidativ este implicat în declanșarea majorității bolilor din patologia umană și ar putea fi redus de o mulțime de compuși naturali cu efect antioxidant. Ca urmare a numeroaselor rezultate de cercetare în domeniile stresului oxidativ și în ultimii ani, am participat alături de cercetători din alte țări la lucrări în curs de dezvoltare în domeniul medicinei integrative în strânsă corelație cu stresul oxidativ și capacitatea antioxidantă, publicate în reviste cu înaltă calitate și cu impact științific internațional.

C.1.1. Ex vivo and in vivo studies of Viola tricolor Linn. as potential cardio protective and hypotensive agent: Inhibition of voltage-gated Ca⁺⁺ ion channels.

*Fatima Saqib, Khizra Mujahid, Muhammad Arif Aslam, Alotaibi Modhi, Marius Alexandru Moga, Elena Bobescu, **Luigi Marceanu.***

The FASEB Journal July 2020, 34;7:9102-9119.

<https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fj.202000658R>

În acest studiu am demonstrat efectele protectoare pentru stresul oxidativ și efectele hipotensive ale plantei Viola tricolor Inn, explicate prin capacitatea sa antioxidantă. Bolile cardiace au devenit o cauză majoră de morbidități și cresc rata de deces la nivel mondial, care este strâns legată de infarctul miocardic și remodelarea cardiacă [145-147].

Conform estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății, 17,9 milioane de decese se datorează bolilor cardiovasculare (BCV), care reprezintă 31% din totalul deceselor la nivel mondial [147]. Infarctul miocardic acut (IMA) oprind fluxul sanguin către o porțiune a inimii, acționează lezând mușchii cardiaci din cauza lipsei de oxigen. Hipertrofia ventriculară stângă (LVH) reprezintă îngroșarea și mărirea mușchilor cardiaci, unde ventriculul stâng hipertrofiat determină contrabalansarea sarcinii de lucru suplimentare în stadiile incipiente, dar, pe măsură ce trece timpul, disfuncția diastolică și în principal sistolică a ventriculului stâng conduce la insuficiența cardiacă. Este important dezvoltarea unui medicament activ, care să amelioreze atât infarctul miocardic acut (IMA) cât și hipertrofia ventriculară stângă (LVH).

Plantele medicinale sunt de o importanță primordială pentru tratarea bolilor existente, precum și a celor emergente, datorită eficienței costurilor, profilului de siguranță mai bun, surselor ușor accesibile și randamentelor mai mari. Indicațiile din noile cercetări arată că medicamentele pe bază de plante sunt utilizate pentru tratamentul afecțiunilor cardiace și se fac

în mod constant noi cercetări pentru explorarea noilor constituenți cu rol potențial în profilul bolilor cardiovasculare.

Viola tricolor L. este o plantă erbacee anuală, bienală sau perenă aparținând familiei *Violaceae*, originară din țările europene și asiatice și având rol în medicina cardiovasculară folclorică. *Viola tricolor* L. este folosită ca diuretic, hipotensiv prin creșterea nivelului de oxid nitric sintază (NOS) și hipolipidemic în studiile cardiovasculare, tratează infecțiile tractului respirator superior, antioxidant și anticonvulsivant [149-154]. *Viola tricolor* Linn. este folosită ca agent cardio-protector și antihipertensiv în medicina tradițională.

Scopul actual al studiului: a fost de a evalua efectele cardio-protectoare și hipotensive ale *Violen* *tricolor* L. în hipertrofia ventriculară stângă (LVH). *Vt.Cr* a scăzut enzimele de conversie a angiotensinei (ACE) și renina, creșterea guanozinei monofosfatului ciclic (cGMP) și oxidul nitric (NO), a dus la scăderea dimensiunii cardiomiocitelor și fibrozei, atribuită acidului galic, așa cum este detectată prin HPLC. Rezultate pozitive parțiale au fost observate hemodinamic și histologic în IAM.

În studiile privind infarctul miocardic acut (IMA), izoproterenolul a fost utilizat în doze mai mari, ceea ce a cauzat stres oxidativ sever asupra celulelor miocardice care dezvoltă necroză a celulelor miocardice, edem și apoptoză prin recrutarea celulelor inflamatorii, în principal neutrofile, care la activare eliberează specii reactive de oxigen (ROS), proteaze și alți factori de atracție chimio, toate provocând leziuni severe ale inimii. LDH, CK și CK-MB sunt enzime marcatoare cardiace importante ale căror niveluri sunt considerate a fi mult crescute în IMA, care sunt eliberate în fluxul sanguin din cauza scurgerilor din membranele celulelor miocardice atunci când aportul de oxigen sau glucoză este deficitar pentru celulele cardiace din cauza stresului oxidativ. [145-149]. Astfel s-a observat că extractul brut de *Viola tricolor* L. scade parțial valorile markerilor enzimelor cardiace CK, CK-MB și LDH decât grupul ISO și acest efect cardioprotector împotriva IMA poate fi atribuit datorită apariției acidului galic în *Viola tricolor* L. (găsit calitativ în timpul Studiile HPLC), deoarece acidul galic are efecte anti-lipo-per oxidative și antioxidante care previne deteriorarea lizozomală a celulelor miocardice, scade nivelurile de peroxizi lipidici, CK, CK-MB, LDH și speciile reactive de oxigen în IMA rezultând efecte cardioprotectoare. [157-159]

Studiile histopatologice privind infarctul miocardic acut (IMA) au arătat celule cardiace sever necrotice, edematoase și apoptotice, împreună cu incursiunea celulelor inflamatorii în grupul ISO, în timp ce grupurile de tratament cu extract brut din plante au fost observate cu celule inflamatorii mai puțin recrutate, mai puține celule necrotice și majoritatea celulelor

observate. cu nucleii intacte, împreună cu textura normală a celulelor cardiace, atribuită datorită scăderii markerilor enzimelor cardiace și prezenței acidului galic comparabile cu carvedilolul

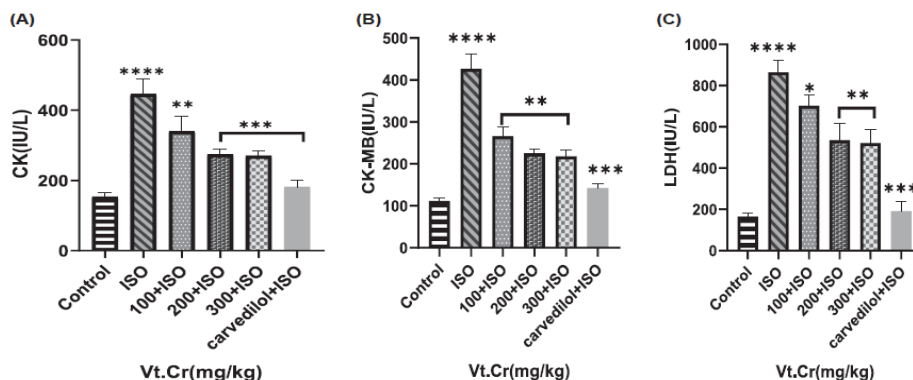


FIGURE 12 Effect of Vt.Cr (mg/kg) on (A) CK (IU/L) (B) CK-MB (IU/L) and (C) LDH (IU/L) in ISO-induced acute myocardial infarction (AMI) in wistar rat. * $P < .01$, ** $P < .001$, *** $P < .0001$ (one-way ANOVA followed by multiple comparison test)

standard.

Concluzia datelor acestei cercetări: extractul brut de *Viola tricolor* L. și fracțiile sale au prezentat un efect vasodilatator, cardio-depresiv și antihipertensiv în timpul studiilor in vitro care validează practica tradițională în tulburările cardiovasculare.

Screeningul fitochimic prin studii HPLC a arătat prezența acidului galic cu rol potențial în bolile cardiovasculare. Scăderea nivelurilor plasmatice ale markerilor de enzime cardiace, împreună cu mai puține necroze, edem și recrutare de celule inflamatorii în timpul studiilor histopatologice în infarctul miocardic acut (IMA) a fost observată, împreună cu reducerea mărimii cardiomiocitelor, a fibrozei cardiace și absența celulelor inflamatorii în studiile histopatologice- au fost demonstrate în studiile de hipertrofie ventriculară stângă (LVH).

Prin urmare, studiile in vitro și in vivo arată rolul potențial al *Violei tricolor* L. în bolile cardiovasculare și în viitor, consideram ca constituenții purificați obținuți pot fi transformați într-o formă de dozare adecvată și pot fi verificați prin studii clinic si pentru alte boli cardiovasculare.

*C.1.2. Studies to Elucidate the Mechanism of CardioProtective and Hypotensive Activities of *Anogeissus acuminata* (Roxb. ex DC.) in Rodents*

Fatima Saqib, Muhammad Arif Aslam, Khizra Mujahid, Luigi Marceanu, Marius Moga, Hanadi Talal Ahmedah, Liana Chicea

MDPI, *Molecules* 2020, 25, 3471;
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7436098/>

Bolile cardiovasculare (BCV), inclusiv hipertensiunea arterială, sunt factori de risc majori care duc la insuficiență cardiacă, insuficiență renală și chiar mortalitate.

Aceste afecțiuni grave sunt întâlnite tot mai frecvent de sine statatoare dar și ca numeroase comorbidități la pacienții vârstnici cu tulburări de echilibru, evoluția lor complicând și interferând major cu procesul de vindecare.

Există o estimare că, la fiecare 38 de secunde, apare un deces din cauza BCV și, în medie, în fiecare zi, decesele datorate BCV sunt în jur de 2303 [160]. Infarctul miocardic devine cea mai răspândită cauză de deces în lume; este o afecțiune acută cauzată de un dezechilibru al necesarului miocardic de oxigen și al aportului coronarian de sânge a celulelor miocardice, ducând la necroza miocardului [162]. Hipertrofia ventriculară stângă (HVS) este o altă cauză majoră de deces, care este de fapt răspunsul adaptativ la toate bolile inimii, cum ar fi infarctul miocardic, aritmiile cardiace, bolile valvulare și tulburările endocrine [163-165]. Calea pentru dezvoltarea infarctului miocardic acut la șobolani Sprague Dawley este similară cu cea la om. Un mecanism propus explică dezechilibrul dintre aportul de oxigen la miocitele cardio, care este responsabil pentru stresul oxidativ care provoacă un răspuns inotrop și cronotrop crescut al celulelor miocardice, ducând la leziunea acută [164]. De asemenea, deschide canalele Ca^{+2} ale celulelor cardiace, ceea ce duce la un stres oxidativ mai mare din cauza sarcinii de lucru crescute [6].

Un agonist beta-adrenergic neselectiv numit izoproterenol (ISO) provoacă un model de necroză, edem, infiltrare celulară, creșterea enzimelor marker cardiace și nivelurile de peroxid lipidic producând un efect cumulativ de infarct miocardic acut [166]. În mod similar, la doze mai mici, dar cronice, de 05 mg/kg/zi, ISO se leagă de receptorii beta-adrenergici și îi activează determinând o creștere a frecvenței cardiace și a nivelului plasmatic de angiotensină II și renina plasmatică, ceea ce duce, în consecință, la hipertensiune arterială cronică, determinând îngroșarea miocardică. hipertrofia ventriculară stângă, și duce în cele din urmă la infarct miocardic sau insuficiență cardiacă [167]. În mod similar, se poate obține la iepurii albinoși care sunt utilizați în cercetări, pentru a evalua efectul contractil sau relaxant în aortă și atri. Aorta cu aspect intact al endoteliului a fost utilizată pentru a evalua efectul fenilefrinei și K^{+} ridicat, iar motivul utilizării iepurilor în loc de șobolani în timpul studiilor in vitro este raportat ca studiile arată o receptivitate similară la fenilefrină în endoteliul intact și denudat, în timp ce aorta șobolanului are o capacitate de răspuns diferită în formă intactă și denudă. S-a văzut că iepurele are un profil mai asemănător cu oamenii pentru studiile in vitro [161-170].

Anogeissus acuminata (Combretaceae) este o plantă nativă găsită în țările din Asia de Sud-Est, inclusiv Pakistan, Bangladesh și India. În mod tradițional, planta este folosită pentru a vindeca diferite tulburări cardiovasculare și hiperlipidemia. Mai mult, are și uz etnic pentru a trata diabetul, tulburările gastro-intestinale, problemele legate de mușchii netezi, bolile de piele, durerile de dinți și leziunile gurii, tulburări ale stomacului, vindecarea rănilor, diabet, diaree, dizenterie, tuse, arsuri și răni de mușcătură de șarpe [167-176].

Activitățile farmacologice stabilite ale *Anogeissus acuminata* include efect hepatoprotector, potențial de vindecare a rănilor, tratamentul nefropatiei diabetice, activitate de captare a radicalilor liberi, efect anti-HIV, efect antibacterian, activitate inhibitoare PTP și activitate trombolitică [177-185]. Sistemele bazate pe plante continuă să joace un rol esențial în asistența medicală, iar utilizarea lor de către diferite culturi a fost documentată pe larg. Substanțele chimice profunde obținute în trecut din plante sunt acum medicamentele prestigioase de astăzi, care joacă un rol cheie în boli gastrointestinale, neuropsihiatrie, cardiovasculare și infecțioase, precum și în multe alte boli, cum ar fi digoxina, chinina, catechu, morfina și multe. Mai mult. În mod similar, plante renumite pentru utilizările lor tradiționale și folclorice sunt investigate în laboratoarele de cercetare pentru constituenții farmacologici activi.

Scop: având în vedere medicamentele descoperite pe bază de plante, prezentul studiu a fost realizat pentru a verifica rolul potențial al *Anogeissus acuminata* în bolile cardiovasculare [182]. *Anogeissus acuminata* este bogat în taninuri, flavonoide și compuși fenolici și este renumit în mod tradițional pentru scopuri curative în diabet, hiperlipidemie, mușcăături de șarpe și scorpion, dizenterie, arsuri și răni ale pielii, răni, furuncule și afecțiuni inflamatorii. Extract brut de *Anogeissus acuminata* a fost testat pentru activitățile sale anti-HIV, antioxidante, antibacteriene, antidiabetice și trombolitice [179–185]. Alte specii din familia *Anogeissus* sunt în mod tradițional renumite pentru potențialul lor de tratament diuretic, hipolipidic și a bolilor cardiovasculare. Astfel, cromatografia în strat subțire de înaltă performanță (HPTLC) cu amprenta digitală, studiile raportate fitochimic ale acuminatului de *Anogeissus* au evidențiat prezența flavonoidelor, fenolilor și taninurilor în abundență [170]. Ținând cont de proprietățile antioxidanților *Anogeissus acuminata*, prezența taninurilor, flavonoidelor și fenolicilor utilizarea sa este în strânsă corelație cu bolile cardiovasculare, bazându-se pe efecte vasorelaxante și cardiorelaxante in vitro, studii detaliate cantitative, precum și calitative, HPLC și boli cardiovasculare in vivo. Astfel pe modelele de hipertrofie ventriculară stângă și infarct miocardic acut, efectele tensiunii

arteriale au fost testate invaziv în raport cu potențialul terapeutic și curativ al acestei plante. [176-185].

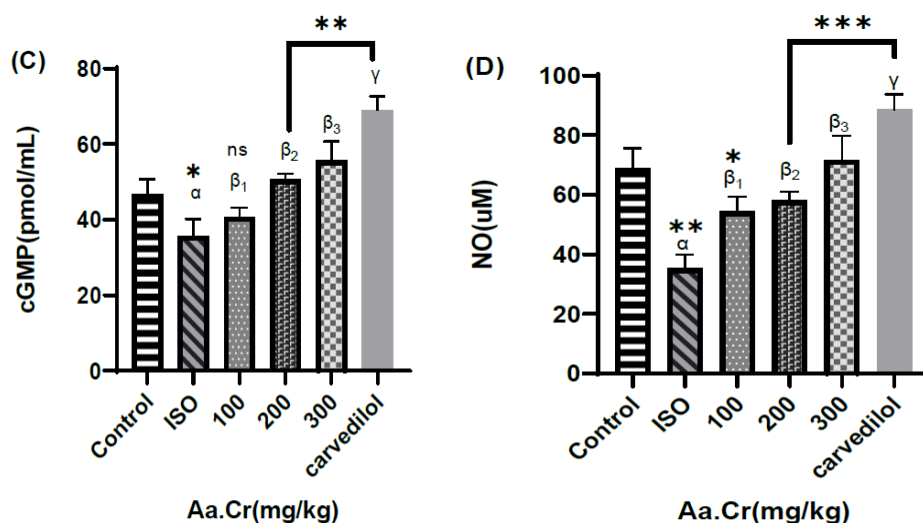


Figure 9. Effect of *Anogeissus acuminata* Cr on (A) ACE concentration, (B) Renin concentration, (C) cGMP concentration and (D) NO concentration in ISO-induced cardiac hypertrophied Sprague Dawley rats. One-way ANOVA was used for data analysis, coupled with Dunnett's multiple comparison test; α = ISO, β_1 = 100 mg/kg, β_2 = 200 mg/kg, β_3 = 300 mg/kg, γ = carvedilol; * $p < 0.02$, ** $p = 0.002$, *** $p = 0.0001$ and **** $p < 0.0001$. ($n = 6$).

Concluzii: extractul brut de *Anogeissus acuminata* a fost observat că produce efecte vasodilatatoare, cardio-depresive și antihipertensive în timpul studiilor in vitro. În timpul studiilor miocardice cardiace induse de ISO in vivo, s-a observat că Aa.Cr scade parțial profilul hemodinamic al enzimelor marker cardiac, cuplat cu scăderea țesuturilor cardiace necrotice și edematoase, împreună cu implicarea mai scăzută a celulelor inflamatorii, în special a neutrofilelor. În mod similar, în studiile pe model de hipertrofie cardiacă indusă de ISO, s-a observat că Aa.Cr scade vasoconstricția puternic și crește nivelurile de enzime vasodilatatoare, în timpul studiilor hemodinamice, și se asociază cu scăderea dimensiunii celulelor cardiace, fibroza miocardică și reducerea celulelor inflamatorii observate în timpul studiilor histopatologice.

Mai mult, extractul metanolic brut de *Anogeissus acuminata* la screeningul HPLC s-a dovedit a avea prezent în compoziție acid galic, acid clorogenic, catechină și acid sinapic, acestea având un rol potențial benefic în bolile cardiovasculare, în special hipertrofia cardiacă indusă de hipertensiune arterială și infarctul miocardic. În mod concludent, studiile in vitro și in vivo descriu și reconfirmă potențialul bun terapeutic al *Anogeissus acuminata* în bolile cardiovasculare și nu numai.

C.1.3. A Comprehensive Review of the Ethnotraditional Uses and Biological and Pharmacological Potential of the Genus Mimosa

*Ismat Majeed, Komal Rizwan, Ambreen Ashar, Tahir Rasheed, Ryszard Amarowicz, Humaira Kausar, Muhammad Zia-Ul-Haq, **Luigi Geo Marceanu***

MDPI, Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 7463

<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/14/7463>

Genul Mimosa aparține familiei de leguminoase Fabaceae și este format din aproximativ 400 de specii distribuite în întreaga lume. Formele de creștere ale plantelor aparținând genului Mimosa variază de la ierburi la arbusti și copaci. Mai multe specii din acest gen joacă roluri importante în medicina populară. În această recenzie, ne-am propus să prezentăm cunoștințele actuale despre distribuția etnogeografică, utilizările etnotradiționale, valorile nutriționale, potențialul farmaceutic și toxicitatea genului Mimosa pentru a facilita exploatarea potențialului său terapeutic pentru tratamentul afecțiunilor umane.

Lucrarea de față constă într-o recenzie sistematică a literaturii științifice referitoare la genul Mimosa publicată între 1931 și 2020, care a fost realizată prin consultarea diferitelor baze de date (Science Direct, Francis and Taylor, Scopus, Google Scholar, PubMed, SciELO, Web of Science), SciFinder, Wiley, Springer, Google, The Plant Database). Peste 160 de articole de cercetare au fost incluse în această revizuire cu privire la genul Mimosa.

Speciile de Mimoso sunt foarte importante din punct de vedere nutrițional și mai multe specii sunt folosite ca hrană pentru diferite soiuri de pui. Studiile privind potențialul lor biologic au arătat că speciile din genul Mimosa au proprietăți farmacologice promițătoare, inclusiv antimicrobiene, antioxidante, anticancerigene, antidiabetice, cicatrizante, hipolipidemiante, antiinflamatorii, hepatoprotectoare, antinociceptive, antiepileptice, neurofarmacologice, toxicologice, antialergice, antihiperuricemice, larvicid, antiparazitar, moluscicid, antimutagenic, genotoxic, teratogen, antispasmodic, activități antivirale și antivenin. Descoperirile referitoare la genul Mimosa sugerează că acest gen ar putea fi viitorul industriei medicinale pentru tratamentul diferitelor boli, deși în viitor ar trebui efectuate mai multe cercetări pentru a-și explora atributele etnofarmacologice, toxicologice și nutriționale.

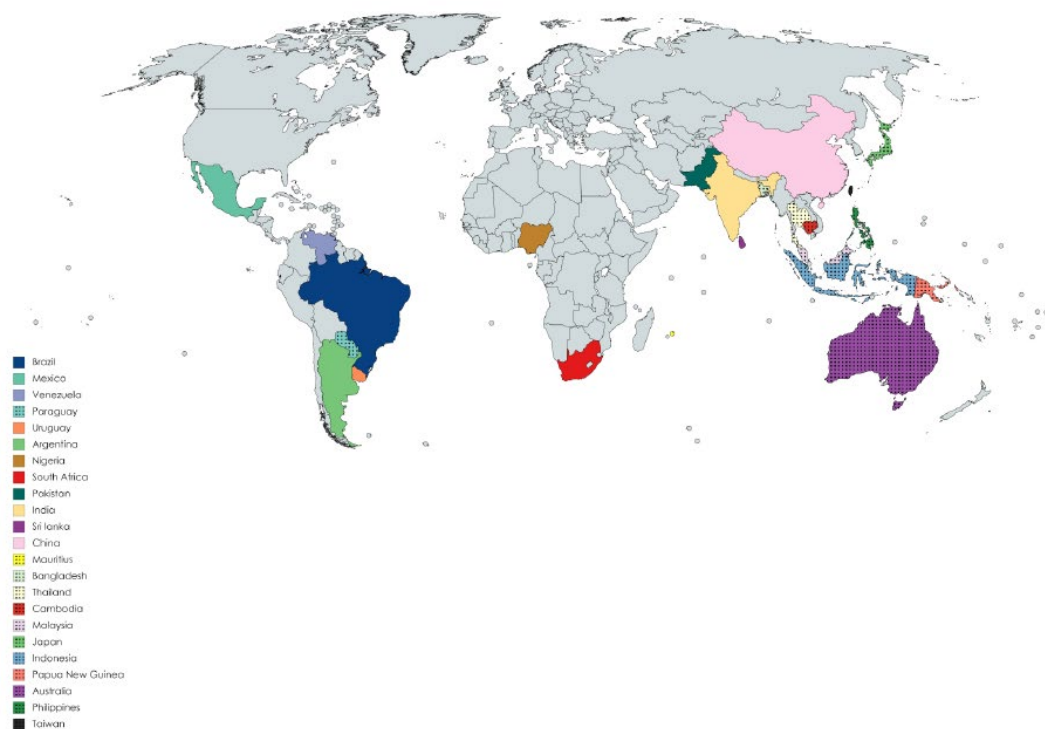


Figure 1. Ethnogeographical distribution of *Mimosa* species.

Materiale și metode: este un studiu bibliografic detaliat care a inclus lucrări publicate din 1931 până în 2020. Mai multe baze de date (Science Direct, Francis and Taylor, Scopus, Google Academic, PubMed, SciELO, Web of Science, SciFinder, Wiley, Springer, Google și Baza de date a plantelor) au fost explorate pentru a colecta informații despre acest gen. Diverse cărți, au fost consultate manuscrise cu text integral și rezumate. Numele genului și sinonimele iar numele științifice ale speciilor *Mimosa* au fost folosite ca cuvinte cheie. Numele științifice ale tuturor plantelor din genul *Mimosa* și sinonimele lor au fost validate folosind o bază de date standard (<http://mpns.kew.org/MPNS.kew.org> 2018; www.theplantlist.org 2017) (accesat pe 15 mai 2021).

În ultimele decenii, genul *Mimosa* a fost studiat pe larg pentru el potențial biologic și farmacologic larg. Diferite preparate și extracte din acest gen au demonstrat multiple beneficii pentru sănătate și efecte farmacologice, inclusiv antimicrobiene, antioxidante, anticancerigene, vindecarea rănilor, hipolipidemii, antiinflamator, hepatoprotector, antinociceptiv, antiepileptic, neurofarmacologic, Activități toxicologice, antialergice, antihiperuricemice, larvicide, antiparazitare, moluscicide, antimutagenice, genotoxic-teratogene, antispasmodice, antivirale și antiveninoase. [186-188]

Activitățile neurofarmacologice care ne au atras atenția:

Arunakumar și colab. a determinat potențialul anti-Alzheimer al extractului de MeOH al plantei întregi *M. tenuiflora* prin utilizarea terapiei inhibitoare a acetilcolinesterazei (AChEI). Rezultatele au arătat că *M. tenuiflora* este o sursă bogată de compuși cu potențial anti activitate Alzheimer. [187-188]

Ttiyavirah și Pullochalau măsurat activitatea antistres a extractului cu EtOH din planta *M. pudica* la șobolani albișori Wistar, prin efectuarea rezistenței la înot. Activitatea adaptogena a fost evaluat prin utilizarea de doze orale de 500 mg/kg de extract și 2 mg/kg diazepam ca standard compus la proba de duranță la înot. În celelalte trei teste, extractul s-a constatat că reduce efectiv stresul în comparație cu D-galactoză + piracetam standard.



Figure 3. Schematic illustration of the traditional uses of the genus *Mimosa*.

Au fost observate și îmbunătățiri semnificative ale memoriei .

Rezultatele studiului au indicat că extractul EtOH din *Mimosa pudica* a avut o activitate antistres semnificativă, împreună cu un efect protector potențial împotriva unui model cronic de Alzheimer. Mv și colab. Au măsurat efectele neuroprotectoare ale plantei *M. pudica* . Extrasul la doze de 100 și 300 mg/kg au scăzut SYN și au crescut celulele DAT și TH-pozitive.

Patro și colab. măsurat activitatea de coordonare motorie a extractului EtOAc de *M. pudica* frunze la șoarecii albișori elvețieni prin efectuarea testelor de activitate locomotorie, cu trei concentrații diferite de extract (100, 200 și 400 mg/kg), în timp ce diazepam la

Concentrația de 0,4 mg/kg a fost utilizată ca medicament standard. Scăderi semnificative ale activității locomotorii au fost observate. Kishore și colab. a analizat activitățile SNC ale Aq. extract de frunze de *M. Pudica* la șoareci albinoși adulți la o doză de 200 mg/kg. Procentul de modificări ale activității locomotorii au fost cauzate de extract (200 mg/kg = 56,33%) versus diazepam standard (0,5 mg/kg = 79,61%).

Mahadevan et al. a măsurat in vitro efectele neuroprotectoare ale Aq. extract de *M. pudica* plantă întreagă împotriva bolii Parkinson în liniile celulare de neuroblastom uman SH-SY5Y folosind viabilitatea celulară test sau test MTT. Extractul a reglat semnificativ TH și DAT și a reglat în jos -expresia sinucleinei în linii celulare intoxicate. Această boală apare din cauza scăderii neuronii dopaminergici și tirozin hidroxilaza (TH) și crește în -nivelul proteinei sinucleinei. Rejón-Orantes et al au raportat activitatea anxiolitică a Aq. extract de rădăcină de *M. albida* [186-190].

Concluzii : medicamentele pe bază de plante sunt folosite azi pe scara larga pentru a vindeca diferite afecțiuni din întreaga lume. Afecțiunile clasice devin rezistente la tratament, deci există o nevoie urgentă de a găsi noi surse naturale de compuși tradiționali.

În această recenzie, am prezentat distribuția etnogeografică și tradiția, valorile nutriționale și farmacologice ale speciilor *Mimosa*. Toate speciile s-au dovedit a avea versatile activități farmacologice potențiale, cum ar fi antimicrobiene, antioxidante, anticancerigene, antidiabetice, vindecarea rănilor, hipolipidemiante, antiinflamatorii, hepatoprotectoare, antinociceptive, antiepileptice, neurofarmacologice, toxicologice, antialergice, antihiperurizemice, larvicide, antiparazitare, molutagenicid, genotoxicogenic, efecte antispasmodice, antivirale și antivenin. În viitor, plantele din acest gen ar trebui să fie promițătoare în dezvoltarea de noi medicamente. Acest gen este format din 400 de specii, dar doar 20–25 sunt bine cunoscute, în timp ce restul nu au fost încă explorate; prin urmare, speciile din genul *Mimosa* pot deține potențial pentru descoperirea medicamentelor. Această recenzie ar putea fi un instrument util pentru a ajuta cercetătorii să descopere noi beneficii medicinale ale genului *Mimosa*.

C.1. 4. Achyranthes aspera Extracts as Adjuvants for the Redressal of Antibiotic Resistance

Hamna Ahmad, Umar Farooq Gohar, Hamid Mukhtar, Muhammad Zia-UI-Haq, Romina Alina Mar, Marius Irimie, Luigi Geo Marceanu, Claudia Mihaela Gavris

MDPI, Pharmaceutics 2022, 14, 2219

<https://www.mdpi.com/1999-4923/14/10/2219>

Scop: ipoteza de lucru a acestui studiu, fost observatia empirica că semințele și frunzele de *Achyranthes aspera* inversează rezistența la antibiotice și măresc eficacitatea medicamentelor actuale. [191-196, 211].

Semințele și frunzele de *Achyranthes aspera* conțin mulți metaboliți secundari necesari pentru remedierea rezistenței la antibiotice [197-211].

În studiul de față, șapte antibiotice diferite au fost utilizate împotriva a cinci tulpini diferite de bacterii, cum ar fi *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină, *Enterococcus faecalis*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa*. Pentru *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină, cefoxitina, penicilina și cotrimoxazolul au fost rezistente din șapte antibiotice. Zona de inhibiție pentru toate aceste trei antibiotice merge de la rezistent la intervalul sensibil după combinarea cu extracte de plante. Pentru *Enterococcus faecalis*, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Penicilina, Amoxicilină, Imipenem și Vancomicina au fost rezistente după tratamentul cu extracte de plante, iar zonele de inhibare Ciprofloxacina, Levofloxacina, Imipenem și Vancomicina au fost din intervalul rezistent la sensibil. O creștere a dimensiunilor zonelor a fost observată pentru penicilină, dar aceasta a rămas rezistentă, în timp ce nu a fost observată nicio zonă de inhibiție pentru amoxicilină. Pentru *Acinetobacter baumannii*, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Ceftriaxona, Ceftazidima și Imipenem au fost rezistente. După o combinație a acestor antibiotice cu extracte de plante, s-a observat o modificare a dimensiunilor zonei de inhibiție pentru Levofloxacina și Ceftriaxonă, dar nu a fost considerabilă deoarece a rămas în intervalele de rezistență și intermediare. Nu au fost observate zone de inhibiție pentru Ciprofloxacina, Ceftazidimă sau Imipenem. Pentru *Klebsiella pneumoniae*, toate antibioticele au fost rezistente. O creștere a dimensiunilor zonelor a fost observată după o combinație cu extracte de plante pentru Ceftazidimă și

Imipenem în *Klebsiella pneumoniae*, dar a rămas în categoria rezistenței. Nu a fost observată nicio zonă de inhibiție pentru *Pseudomonas aeruginosa* înainte sau după utilizarea extractelor de plante împotriva oricărui antibiotic.

Metoda: in studiul de față s-au efectuat analize fitochimice pentru fiecare extract de plantă pentru determinarea compușilor bioactivi. Potrivit OMS, *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină și VRE (enterococi rezistenți la vancomicină) au mare nevoie de noi agenți antimicrobieni.

Table 8. *Achyranthes aspera* seed AST (antibiotic susceptibility tests) results against selected bacterial strains.

<i>Achyranthes aspera</i> Seed Extracts	Zone of Inhibition MRSA (mm)	Zone of Inhibition <i>E. faecalis</i> (mm)	Zone of Inhibition <i>A. baumannii</i> (mm)	Zone of Inhibition <i>K. pneumoniae</i> (mm)	Zone of Inhibition <i>P. aeruginosa</i> (mm)
Methanolic extract	6 ± 0	6 ± 0	6 ± 0	6 ± 0	6 ± 0
Petroleum ether extract	6 ± 0	6 ± 0	6 ± 0	6 ± 0	6 ± 0
Chloroform extract	6 ± 0	6 ± 0	6 ± 0	6 ± 0	6 ± 0
Ethyl acetate extract	6 ± 0	6 ± 0	6 ± 0	6 ± 0	6 ± 0
Aqueous extract	6 ± 0	6 ± 0	6 ± 0	6 ± 0	6 ± 0

Standard deviation from mean indicated by ± sign.

O cale spre accelerarea proceselor de descoperire și extindere a medicamentelor antibiotice pentru contracararea rezistenței la antibioticele disponibile în prezent, este cea prin co-administrarea acestor antibiotice cu ruptoare de rezistență sau adjuvanți antibiotic din plante. Plantele conțin metaboliți precum alcaloizii, taninurile și polifenolii, iar acești compuși joacă un rol important ca ruptoare de rezistență, precum și în rezistența la agenți microbieni.

Rezultate : extractele de plante cercetate au oferit rezultate pozitive pentru redresarea rezistenței la antibiotice a acestor două bacterii. Pentru MRSA, extractele de plante au oferit activitate de inversare de la rezistent la sensibil pentru Cefoxitin, Penicilină și Co-trimoxazol, în timp ce rezultatele au fost de la rezistent la intermediar pentru Amikacin și Levofloxacin. Pentru VRE, extractele de plante au furnizat activitate de inversare pentru CIP, LEV, LZD, IMP și VA.

Concluzii: Acest studiu sugerează că extractele de semințe și frunze de *Achyranthes aspera* pot inversa rezistența la antibiotice fără efecte secundare asupra corpului uman și că pot inversa rezistența la antibiotice în mod natural. Extractele de plante pot fi folosite pentru remedierea rezistenței la antibiotice, iar acest lucru ne poate ajuta să folosim antibiotice vechi și să descoperim noi componente care pot acționa ca noi agenți antimicrobieni.

C.1. 5. N-Heterocycles as Promising Antiviral Agents: A Comprehensive Overview

Gulraiz Ahmad, Maria Sohail, Muhammad Bilal, Nasir Rasool, Muhammad Usman Qamar, Codrut Ciurea, Luigi Geo Marceanu, Catalin Misarca

MDPI, Molecules 2024, 29, 2232

<https://www.mdpi.com/1420-3049/29/10/2232>

Azotul, oxigenul și sulfurul sunt cei mai răspândiți heteroatomi încorporați în inelele heterociclice. Compușii heterociclici reprezintă o categorie de molecule organice ciclice, fiecare având cel puțin un heteroatom. Având în vedere rolul lor semnificativ în numeroase boli, ei dețin o poziție esențială printre substanțele chimice organice utilizate pe scară largă în diverse discipline biologice. Peste 90% dintre medicamentele noi conțin heterocicli și interfața dintre chimie și biologie este străbătută de compuși heterociclici [212-216]. Experiența a arătat că compușii cu activitate biologică sunt adesea derivați din structurile heterociclice și, în mod surprinzător, această clasă structurală nu a primit o atenție deosebită. Aceste structurile inelare, cuprinzând heteroatomi, servesc drept cadre fundamentale în numeroase compuși biologici, inclusiv hemoglobina, ADN, ARN, vitamine, hormoni și multe altele. Mai mult, mai multe medicamente aprobate de FDA pentru tratamentul diferitelor afecțiuni de asemenea, încorporează aceste structuri heterociclice în compoziția lor .

În plus, Compușii N-heterociclici prezintă un spectru divers de proprietăți biologice remarcabile. Acestea cuprind activități esențiale precum anti-HIV, antidiabetic, anticancer, insecticid, antiinflamator, antibacterian, antioxidant, anticonvulsivant, antialergic și efecte de inhibiție enzimatică. Aceste afirmații găsesc un sprijin amplu în literatura științifică [217–227]. Diverse tulburări cauzate de viruși, care afectează mai multe sisteme ale corpului cu căile respiratorii infecții, reprezintă o preocupare semnificativă pentru sănătatea globală. Viruși obișnuiți, cum ar fi adenovirusul, paramixovirusul, orthomyxovirusul și picornavirusurile (enterovirusuri și rinovirusuri) contribuie la boli respiratorii precum faringita, pneumonita și gripa [228]. În timp ce diverse medicamente antivirale folosesc diferite mecanisme pentru combaterea infecțiilor virale, nevoia de tratamente noi rămâne presantă din cauza unor factori precum răspândirea rapidă a virusului, mutația, rezistența la medicamente și lacune în opțiunile de tratament pentru anumite boli virale. Actual terapiile

antivirale se confruntă cu provocări, inclusiv dezvoltarea rezistenței la medicamente și medicamente cu limitată eficacitate în organism și efectele secundare potențial severe [229].

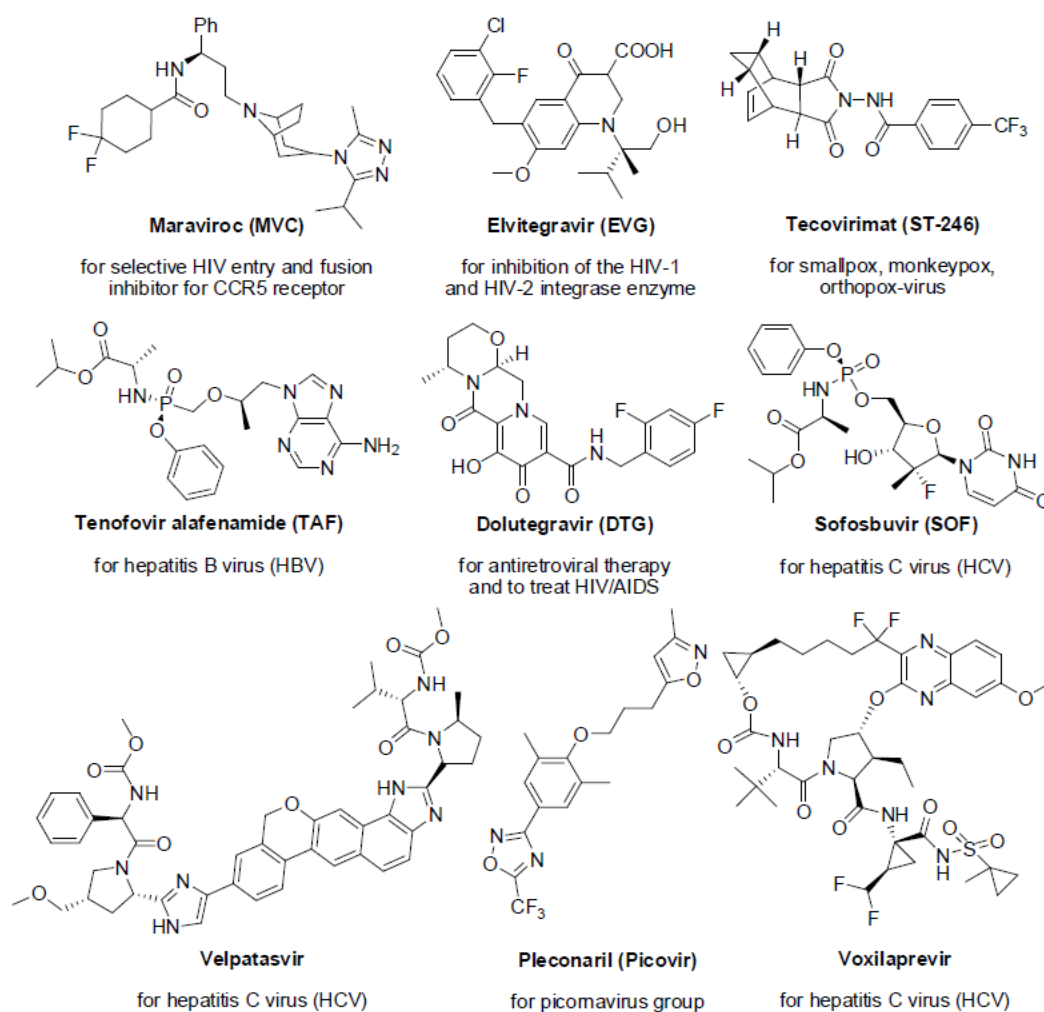


Figure 1. FDA-approved N-heterocyclic drugs.

Medicamentele antivirale sunt de obicei vizate, iar rezistența la ele se dezvoltă adesea atunci când sunt utilizate împotriva aceleiași infecții sau a virusurilor înrudite. Este crucial să se dezvolte noi antivirale cu diverse mecanisme de acțiune pentru a aborda problemele asociate cu medicamentele antivirale existente. Progresul în dezvoltarea medicamentelor antivirale este influențat de evoluția continuă în cercetarea din chimia medicinală. În prezent, antivirale cu acțiune directă (DAA) sunt utilizate pentru virusuri-tratamentul infecțiilor includ Boceprevir, Telaprevir, BI-201335, TMC-435, Vaniprevir (MK-7009), RG-7227 (Danoprevir), ABT-450, ACH-1625, BIT-225, BMS-650032, GS-9256 și MK-5172. Aceștia sunt compuși N-heterociclici care funcționează ca antivirucide virucide. În afara costului ridicat al tratamentului, aceste medicamente primesc în general feedback-ul pozitiv al pacientului [230-232]. Medicamentele antivirale împiedică replicarea virală prin

oprirea producției de proteine, a genomului replicare sau blocarea accesului la celula gazdă. Medicamentele antivirale inițiale au apărut în anii 1960. Vaccinurile au jucat un rol vital în eradicarea virusurilor precum poliomielita, rubeola și variola. Cu toate acestea, agenții antivirali actuali nu sunt întotdeauna pe deplin eficienți din cauza mutațiilor virale și pot duce la reacții adverse. Compușii antivirali naturali oferă avantaje, cum ar fi ușor degradare, toxicitate scăzută, specificitate, compatibilitate cu mediul și moduri unice de acțiune. Proteina nestructurală 5A (NS5A) joacă un rol distinctiv în replicarea virusul hepatitei C (VHC) ca componentă integrală a complexului de replicare a VHC . Introducerile recente ale inhibitorilor orali de NS5A, cum ar fi Ledipasvir, Ombitasvir, Daclatasvir, Elbasvir și Velpatasvir au dus la o reducere semnificativă a încărcăturii virale. Aceasta marchează a descoperire revoluționară în tratamentul hepatitei C. Medicamente curente maxime sunt compuși antivirali cu acțiune directă care vizează proteinele virale, în mod specific. Existența a virusurilor multirezistente este o problemă majoră în cercetarea științifică actuală care ar trebui să fie măsurată ca o prioritate pentru noile metode de cercetare [232-242].

Scop: acest studiu a efectuat o revizuire sistematică a diversilor compuși N-heterociclici, inclusive sisteme cu cinci și șase inele care au fost investigate pentru proprietățile lor antivirale (inclusive articole de cercetare și recenzii conexe, publicate recent pentru anumite tipuri de heterocicluri, virusi și durată mică, de exemplu, heterocicluri ca agenți antivirali împotriva SARS-CoV-2) [243, 244], N-heterociclice agenți antivirali din ultimii 5 ani, azot/ r Heterociclic Compuși cu activități antivirale selective și N-heterocicluri commune (5 tipuri) aplicate în scopuri antivirale în ultimii zece ani [235-248]. Comparativ cu articole publicate anterior, această revizuire cuprinzătoare evidențiază progresele recente în domeniul explorarea a douăzeci și două de tipuri de heterociclice sintetice și naturale care conțin azot compuși și nucleozide pentru potențialul lor antiviral împotriva tuturor tipurilor de virusuri, împreună cu evaluări aprofundate ale relației structură-activitate (SAR), în timpul ultimei perioade de 15 ani. Această revizuire va oferi cunoștințe detaliate despre N-heterociclicurile ca agenți antivirali pentru cititor sub un subiect. Au fost discutați începând cu N-heterociclicurile cu cinci membri cu derivați de pirazol- datorită activității antivirale principale și alți unsprezece compuși (imidazol, tiazol, tiazolidinonă, tiadiazol, triazol, oxazol/oxadiazol, pirol. Au fost studiați compuşii de pirolidină, indol, isatină și indolizidină. N-heterociclicurile fuzionate :imidazo-pirimidină, pirimidină, triazină, quinazolină/chinazolin-

one, pirazină, chinoxalină, piperazină, piperidină, piridină și chinoline. În cele din urmă, au fost studiați diverși derivați N-heterociclici cu fragmente diferite.

Compușii identificați în studiu sunt promițători pentru dezvoltarea de noi antivirale drept candidați la medicamente. Acest articol de revizuire contribuie la identificarea moleculară a compusilor care pot fi dezvoltati în continuare în noi medicamente eficiente pentru tratamentul infecțiilor virale, cu efecte adverse minime sau deloc.

Dintre cei studiați, promitatoare sunt derivații de pirazol. Moleculile de pirazol au fost folosite ca erbicide în produse agrochimice și conțin diverse proprietăți medicale și terapeutice, inclusiv inhibitorii ECA, antiinflamatorii, activități anticancerigene, antimicrobiene și antivirale [249]. Moleculile de pirazol sunt esențiale componentă a unei schele farmacoforice cu numeroase farmacologice și biologice aplicații. Cele mai multe sunt accesibile ca antivirale pentru hepatita A, HIV, gripa HPAI (H5N1), virusul, HSV-1, factorul inductibil de hipoxie și virusul hepatitei C [250-260].

Diversele pirazolo[4,3-d]pirimidină, pirazolo[4,3]pirimidină și pirazol ribonucleozide au fost evaluate pentru activitatea lor antivirală in vitro împotriva pestei porcine africane virusul (ASFV), virusul herpes simplex tip-1 (HSV-1), virusul poliomielitei, virusul stomatitei veziculoase (VSV), virusul Coxsackie și virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1). Compusul 1, una dintre aceste nucleozide pirazole (Figura 2), a redus multiplicarea HIV-1 în C8166 celule puternic infectate [48]. Chen și Schneller au creat hibrizi de 5'-deoxipirazofurină, care au fost investigați ca agenți antivirali împotriva virusurilor dintr-o gamă largă, inclusiv arena, toga, herpes, picon, mixo, pox, reo, rabdovirusuri și retro. La concentrații cuprinse între 4 până la 20 μg/mL, molecula 2 (Figura 2) a prezentat activitate notabilă față de virusul vaccinia în celule fibroblaste ale epidermei embrionare, virusul gripal A din rinichiul canin Madin-Darby celule, virusul stomatitei veziculoase în celulele HeLa și virusul sincițial respirator în Celulele HeLa [260].

Concluzii: domeniul cercetării antivirale a fost semnificativ îmbogățit prin acest studiu cuprinzător care explorează domeniul N-heterociclicurilor. Acest articol dezvăluie promițătorul aspect al numeroaselor proprietăți antivirale ale mai multor compuși N-heterociclici cu cinci și șase membri, și relațiile lor structură-activitate. De la pirazoli la nucleozide, gama largă de compuși explorați în acest studiu oferă o imagine clară a potențialului acestora. Corelația precisă dintre structura moleculară și potența antivirală este analizată în acest articol din perspectiva relațiilor structură-activitate. Descoperirile

prezentate nu oferă doar mecanismele complexe care stau la baza activităților acestor compuși, dar oferă și o foaie de parcurs pentru proiectarea de noi agenți antivirali în viitor.

Acest articol se remarcă prin perspectiva sa cuprinzătoare, care rezumă progresele realizate în ultimii 15 ani în sinteza și explorarea acestor molecule N-heterociclice. În lumea medicală, există speranță datorită potențialului pe care îl demonstrează aceste substanțe chimice, funcționând în diferite etape ale ciclului de viață viral. Este demn de încredere că compușii discutați în acest articol își vor găsi în cele din urmă un loc în arsenalul medical, deoarece istoria a demonstrat că unele dintre cele mai puternice medicamente antivirale își au rădăcinile în domeniul N-heterociclicurilor.

Astăzi, pe măsură ce virusii continuă să evolueze și să ofere o amenințare constantă pentru sistemele globale de asistență medicală, dezvoltarea de noi medicamente antivirale este nu numai un efort științific, ci și o necesitate socială globală.

D. REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE ÎN ALTE DOMENII DE CERCETARE

D.1 REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE ÎN DOMENIUL STUDIULUI FIZIOLOGIEI ȘI PATOLOGIEI FARINGIENE

D.1 ARTICOLE ȘTIINȚIFICE ORIGINALE PUBLICATE ÎN DOMENIUL STUDIULUI FIZIOLOGIEI ȘI PATOLOGIEI FARINGIENE

Patologia faringiană este o ramură a otorinolaringologiei care se ocupă cu diagnosticarea și tratamentul bolilor și afecțiunilor care afectează faringele și amigdalele. Această parte a tractului respirator superior este esențială pentru respirație, alimentare și vorbire, iar orice disfuncționalitate a faringelui poate avea un impact semnificativ asupra calității vieții pacientului.

Afecțiunile faringiene pot fi cauzate de diverse factori, cum ar fi infecțiile virale sau bacteriene, alergii, traumatisme sau iritații ale mucoasei faringiene. Printre simptomele comune ale patologiei faringiene se numără durerea în gât, dificultate la înghițire, disconfort la vorbire sau respirație, tuse persistentă.

Diagnosticarea corectă a afecțiunilor faringiene este crucială pentru a stabili un plan de tratament eficient și pentru a preveni complicațiile pe termen lung. În plus, managementul adecvat al bolilor faringiene poate contribui la îmbunătățirea calității vieții pacientului și la prevenirea recidivelor.

D.1.1 PhD Thesis

1998

Pharyngeal paresthesia in ENT

REZUMAT

Marceanu Luigi Geo

Sindromul paresteziilor faringiene grupează (după școala franceză) o întreagă gamă de senzații faringiene anormale și persistente, mai mult jenante decât dureroase, declanșate de deglutiția în gol și ameliorate temporar de alimentație. Paresteziile faringiene reprezintă între 3 și 10% dintre motivele de consultații O.R.L. din SUA. Senzații faringene anormale dar tranzitorii sunt descrise la aproape 50% dintre persoanele supuse unui stres psihic. Se susține existența unor afecțiuni psihice drept suport al paresteziilor faringiene. Astfel, manifestările hipocondriace, anxietatea patologică, accesele de panică, manifestările histeroide, depresive sau obsesionale sunt considerate a fi la baza manifestărilor parestezice din faringe. Există și factori etiologici organici, cu diversitate deosebită, locali, regionali sau generali. Semănă enționează a fi la originea senzațiilor parestezice, afecțiuni de tipul: faringo-amigdalite cronice, osteofitoza cervicală; sinuzite cronice anterioare și posterioare (însoțite de rinoree posterioară); deficiențe vitaminice și a anumitelor oligoelemente; refluxul gastro-esofagian cronic; hipertrofia amigdalelor linguale; anomalii congenitale ale aparatului stilohipoidian etc. Diagnosticul pozitiv al paresteziilor faringiene este dificil și impune un examen clinic, minuțios, divers și complet.

Ca material si metoda, studiul reprezinta o cercetare clinico-statistică complexă, efectuată în cabinetul medical O.R.L. al Ambulatoriului Spitalului Municipal Braşov, în perioada octombrie 1996-noiembrie 2002. Scopul principal al lucrării este de a analiza incidenţa, etiopatogenia, şi factorii determinanţi ai producerii paresteziilor faringiene, în acest mod încercând să apreciem locul pe care acest tip de patologie îl ocupă în cadrul specialităţii O.R.L. Designul studiului are la bază urmărirea în acest interval temporal a câteva colectivităţi dinamice, în principal din mediul industrial, (dar cu adresabilitate deschisă şi pentru alte medii profesionale sau de habitat), din rândul cărora, s-au prezentat la Cabinetul O.R.L. pentru diverse acuze în sfera organelor O.R.L., un număr total de 16734 pacienţi. Aceşti pacienţi au reprezentat materialul de bază al cercetării, dintre care ulterior au fost selecţionate grupurile ţintă şi cel de control (martor). Cercetarea s-a structurat ca un amplu studiu retrospectiv, longitudinal, pe loturi selecţionate, utilizând grupuri de subiecţi cu parestezii faringiene, selecţionaţi din populaţia de bază, după o serie de criterii includere/excludere prestabilite şi investigaţi în paralel cu grupurile de control-martor. Toate rezultatele obţinute au fost supuse comparaţiei cu rezultatele altor studii similare din literatura internaţională, obţinute în urma unor procedee de meta-analiză, urmărindu-se verificarea aspectelor de concordanţă sau corelare.

Concluzii:

1. Din cercetarea noastră a reieşit că paresteziile faringiene ocupă 5,1% din totalul patologiei de ambulator O.R.L. Fenomenul se pare că este specific adultului între 40 şi 65 ani, prezenţa lor la copii o menţionăm în mod excepţional. Predomină la sexul feminin, cu o frecvenţă de 2,3:1. Vârful frecvenţei afecţiunii este situat în jurul vârstei de 50 de ani. S-a observat o predominanţă a paresteziilor faringiene la populaţia din mediul urban (79,2%), faţă de cea din mediul rural, explicată probabil prin adresabilitatea mai mare pacienţilor din mediul urban, nivelul lor de educaţie mai ridicat şi de un orizont de aşteptare diferit în ce priveşte calitatea vieţii. Fenomenul pare mai accentuat în zonele urbane industrializate, unde s-a remarcat de noi o accentuare a simptomatologiei în mediile profesionale cu poluanţi industriali aerieni (explicată, credem, prin prezenţa noxelor din aerul inspirat, cauze a numeroase tipuri de afecţiuni cronice ale căilor aeriene superioare, substrat frecvent al paresteziilor faringiene). Consumul de toxice habituale (tutun, alcool) nu pare a avea o cauzalitate majoră în apariţia afecţiunii. Anotimpurile se pare că nu au o implicare deosebită. Există o predominanţă netă a acestei patologii la intelectuali şi funcţionari (38,5%), în general la profesioniştii vocali şi la persoanele cu funcţii de răspundere. Tipul de senzaţie parestezică faringiană cel mai des

întâlnit de noi a fost cel de "gobus" (37,9%), cu localizarea cea mai frecventă în zona hipofaringelui (47,7%).

2. Etiologia paresteziilor faringiene rămâne controversată, însă este evident caracterul multifactorial. Se vehiculează mai multe teorii etiopatogenice care încearcă să explice fenomenul. În urma studiului nostru, analizând rezultatele obținute, considerăm ca cele mai satisfăcătoare-prin prisma explicării mecanismelor fiziopatologice implicate în declanșarea paresteziilor faringiene-, următoarele două teorii: Teoria psihogenă: reprezintă probabil și cea mai susținută teorie în prezent. Menționăm ca suport al paresteziilor faringiene: manifestările hipocondriace, anxietatea patologică, accesele de panică, manifestările histeroide, depresive sau obsesionale. În studiul nostru am observat prezența fenomenelor depresive la 72% ($p < 0.001$) din subiecții studiați. Teoria refluxului esofagian apare atrăgătoare prin prisma explicațiilor fiziopatologice care incriminează la originea paresteziilor modificările de Ph esogastric și hipertensiunea sfincterelor esofagiene, consecință a refluării sucului gastric acid prin esofag până în faringe și laringe. În studiul nostru am observat că 25,5% ($p < 0,005$) din pacienții cu parestezii faringiene au avut drept cauză prezența bolii de reflux gastroesofagiană. În grupa paresteziilor faringiene de cauze organice se înscriu toate categoriile de afecțiuni generatoare de parestezii din sfera O.R.L. (cauze locale). Noi le-am întâlnit la 66,7% din subiecții studiați. Ele au fost reprezentate în studiul nostru cu frecvența cea mai mare de către faringitele cronice cu diverse etiologii (30,3% din cauzele locale O.R.L.).

Cauzele regionale au fost întâlnite la 68,65% dintre pacienți, reprezentate cu frecvența maximă de 25,5% prin boala de reflux gastroesofagian. Cauzele metabolice au fost consemnate doar la 12,33% din subiecții studiului fiind reprezentate cu frecvență maximă de grupa afecțiunilor metabolice (9,34%).

3. Paresteziile faringiene de origine psihosomatică, sunt simptome frecvente ce pot apărea în afecțiuni psihice. Ele sunt resortul specialistului psihiatru și reprezintă fie manifestări vegetative ale anxietății, fie o exagerare inconștientă a unor acuze minore faringiene somatice, apărute în cadrul afecțiunii psihice de bază. În urma acestei investigații a reieșit că un număr de 581 (67,9%) dintre pacienți acuzau în trecutul apropiat "stări de tensiune psihică" asimilate de noi (la recomandarea psihologului) cu posibile manifestări psihopatologice (tulburări de anxietate, de conversie, depresii) și care ar fi putut avea ca rezonanță organică (prin procesul de somatizare) parestezii faringiene. Incidența depresiei a fost întâlnită la 72% ($p < 0,001$) din pacienți, iar a anxietății patologice la 18%. Concluzionăm

pe baza rezultatelor studiului nostru că în mod frecvent etiologia paresteziilor faringiene este multifactorială,având multiple cauze generatoare ce pot să coexiste frecvent la același pacient

4. Tratamentul paresteziilor faringiene implică o cunoaștere amănunțită a factorilor favorizanți precum și a etiologiei. În practică acesta este profilactic (preventiv) și curativ (etiologic). Paresteziile considerate idiopatice suportă doar tratament simptomatic și măsuri de urmărire evolutivă pentru excluderea unui eventual debut al patologiei neoplazice de căi aero-digestive superioare

5. Prognosticul paresteziilor faringiene este în general benign (în privința gravității), el reflectând de fapt prognosticul substratului etiologic.

D.1.2. Rolul refluxului gastroesofagian si a patologiei digestive superioare in etiologia fenomenelor paretezeice faringiene

Luigi Geo Marceanu, Gabriel Moraru

Medical UPDATE, 2002, vol.X, nr.2 (44), 91-93

<https://www.mediasite.ro>

Sindromul paresteziilor faringiene grupeaza (dupa scoala franceza) o intreaga gamă de senzații faringiene anormale si persistente, mai mult jenante decât dureroase,declanșate de deglutiția in gol și ameliorate temporar de alimentație.

Sub acest termen ,sunt grupate in mod clasic ,toate senzatiile faringiene neobișnuite, percepute de un pacient ,fară, sau cu minime manifestări organice obiective.(261-268).Senzațiile anormale percepute la nivelul faringelui se traduc practic prin cateva tablouri clinice caracteristice :

1. Senzație de “nod in gât”(« globus simptom » –al autorilor anglosaxoni),mediană sau la nivelul joncțiunii tirocricoidiene.Este descrisă și ca o veritabilă senzație de corp străin la nivelul faringelui producând pacientului numeroase reprize de deglutiție in gol,manevră care accentueaza acuzele.
2. Senzații de” secreții” aderente pe fata posterioară a vălului palatin,(« postnasal drip » din literatura anglosaxona) insoțite de eforturi penibile de raclaj al faringelui;

3. Senzații de "jena" mai mult sau mai puțin dureroasă la deglutiția salivei, localizate imprecis, într-un teritoriu situat oriunde între cavum și gura esofagului, median sau lateral;
4. Senzații cu tenta bizară: "mâncărimi" sau "furnicăături" faringiene, mai rar senzația de "constricție" faringiană.

Paresteziile faringiene reprezintă între 3 și 10% dintre motivele de consultații ORL din SUA. La noi procentele frecvenței afecțiunii în cadrul consultațiilor ORL variază în jurul valorii de 6%. Paresteziile faringiene se pare că sunt specifice adultului între 40 și 65 ani, la copii fiind menționate în mod excepțional. Predomină la sexul feminin, cu o frecvență de 3:1. S-a observat o predominanță a paresteziilor la populația din mediul urban, față de cea din mediul rural și în mediile cu poluanți industriali aerieni. Există o predominanță netă a acestei patologii la intelectuali, profesioniști vocali, și la persoanele cu muncă solicitantă d.p.d.v. psihic (264-270).

În prezent, etiologia paresteziilor faringiene nu este bine cunoscută, însă este evident caracterul lor multifactorial. Se vehiculează mai multe teorii etiopatogenice (266, 268):

1. Teoria psihogena: consideră afecțiunile psihice (manifestările hipocondriace, anxietatea patologică, accesele de panică, manifestările histeroide, depresive sau obsesionale) ca suport al paresteziilor faringiene. S-au încercat chiar explicații de tip freudian în acest sens.
2. Teoria disfuncției musculare faringo-esofagiene: Susținută de autorii anglo-saxoni, sugerează că la originea paresteziilor faringiene (mai ales la formele tip "globus pharyngeus") ar sta refluxul gastroesofagian și o funcție musculară cricofaringiană anormală însoțită de tulburări ale motilității esofagiene.
3. Teoria durerilor musculare faringiene: consideră paresteziile faringiene ca fiind veritabile dureri musculare. Senzațiile faringiene sunt declanșate de cauze minime, dar deglutiția în gol, accesele de hemaj și eforturile penibile de "eliminare", pot la rândul lor produce în mod secundar fatigabilitatea musculaturii faringiene, însoțită de senzații parestezice.
4. Teoria originii organice: încearcă să explice proveniența paresteziilor faringiene doar prin factori organici, de o mare diversitate - osteofite cervicale; sinuzite cronice anterioare și posterioare, deficiențe vitaminice și de oligoelemente; hipertrofia amigdalelor linguale; anomalii congenitale ale aparatului stilohipoidian.

5. Teoria originii mixte (psiho-organice) : susținuta de autorii francezi afirmă că paresteziile faringiene sunt constituite dintr-o dualitate etiologică : o asociere dintre o tulburare de comportament (factorul psihopatologic) și o tulburare organică locală faringo-esofagiană „minimă” (factorul organic). După opinia acestor autori, factorul organic este rar observat la prima examinare ORL, iar factorul psihopatologic trece pe primul plan.

Metoda: au fost luate în studiu două grupe de pacienți: grupul celor care acuzau senzații parestezice faringiene PF (n =178) și grupul martor (n=140). Primul grup a cuprins 178 de pacienți care s-au prezentat spontan la cabinetul ORL pentru senzații de tip parestezie faringiană de diverse tipuri, și care la examenul ORL au avut sfera nas-faringe-laringe normală. Grupul de control a constat dintr-un număr de 140 de pacienți, prezentați spontan cu fenomene dispeptice neulceroase, localizate în zona căilor aero-digestive superioare dar fără modificări ale sferei ORL.

A fost stabilit un chestionar anamnestic simptomatic, standard, cu scoruri ale manifestărilor pentru ambele grupuri studiate. Pacienții au fost examinați complet din punct de vedere ORL și gastroenterologic.

Toți pacienții au avut examinări radiologice baritate digestive și ecografice abdominale normale. O bună parte din ei (104) au avut și examinări edoscopice de căi aerodigestive înalte. Orice medicație a fost oprită cu 48 h înainte de începerea studiului și pe toată durata desfășurării sale.

Examinările endoscopice și diagnosticarea bolii de reflux gastro-esofagian (BRE), precum și a celorlalte tipuri de afecțiuni digestive (conform criteriilor AMA) au fost făcute la cabinetul de endoscopie digestivă al Spitalului Municipal Brașov, cu un endoscop Olympus Gif Xq -200, recoltându-se în cazurile necesare și fragmente biotice de mucoasă, ulterior studiată histopatologic

Tabelul 1. Repartiția pe sexe a cazurilor studiate

	Grup de control (n = 140)		Grup cu parestezii faringiene (n = 178)	
◆ Total	140	100%	178	100%
◆ Femei	87	62,2%	106	59,9%
◆ Bărbați	53	37,8%	72	40,1%

Tabelul 2. Repartiția pe grupe de vârstă și număr de cazuri

	Grup de control (n = 140)		Grup cu parestezii faringiene (n = 178)	
Grupa de vârstă	Număr de cazuri	%	Număr de cazuri	%
0-20	5	3,5%	3	1,6%
21-30	15	10,7%	21	11,8%
31-40	43	30,7%	33	18,5%
41-50	23	16,4%	42	23,6%
51-60	34	24,2%	47	26,4%
> 60	20	14,2%	32	18,1%

Tabelul 3. Repartiția diferitelor tipuri de senzații parestezice faringiene

Tipul de parestezie faringiană	Număr de cazuri (n = 178)	Procent
◆ Senzație de nod în gât (globus)	87	48,8%
◆ Senzație de corp străin faringo-laringian	48	30%
◆ Jenă numai la deglutiția în gol	8	4,5%
◆ Senzație de uscăciune faringiană	7	4%
◆ Senzație de constricție faringiană și "sufocare"	5	2,8%
◆ Stop alimentar paradoxal	4	2,2%
◆ Senzație de secreții aderente în spatele vălului palatin	13	7,3%
◆ Senzații mixte sau dificil de explicat	6	3,3%

Tabelul 4. Prevalența patologiei digestive înalte la cazurile studiate

Tipul patologiei digestive	Grupul de control (fără fenomene parestezice faringiene) (n = 140)		Grupul cu parestezii faringiene (n = 178)	
◆ Reflux gastroesofagian	10	7%	46	26%
◆ Motilitate esofagiană anormală	21	15%	34	19%
◆ Esofagită cronică	37	24%	6	3,3%
◆ Gastrită antrală	7	9,8%	15	8,4%
◆ Ulcer duodenal necunoscut	2	2,8%	0	0%
◆ Sechele postulceroase	12	16,8%	0	0%
◆ Duodenită cronică	23	32,2%	2	2,5%
◆ Examen endoscopic normal	28	39,8%	75	42,1%

Concluzii: rezultatele statistice obținute indică o diferență semnificativă între cele două grupuri studiate ($p < 0.05$), încât putem conchide că pentru cazurile studiate poate exista o asociere între fenomenul PF și boala de reflux gastro-esofagiană. Rezultatele pozitive obținute pe lotul cu PF studiat, au fost în general - în cazul BRE - mai mici decât datele din literatură. Astfel, studii similare efectuate de Hill și colaboratorii în 1997 indică coexistența BRE la 30,7% din persoanele cu PF. Alții, precum Kaufman și colaboratorii, pe un studiu asemănător din 1991 au găsit date mai mari, de cca 58%. Wilson și colaboratorii, în studiul lor din 1987 au determinat coexistența celor două fenomene la un procent de 23% din cazurile studiate (265, 267).

Bineînțeles ,coexistența BRE si PF la peste 26% din cazurile studiate de noi nu indică în mod necesar și că refluxul ar sta-singur- la baza etiologiei fenomenului PF. Paresteziilor faringiene li se recunosc și alte cauze,îndeosebi din sfera psihopatologică, ele putând coabita cu BRE.

D.1.3. Psihopatologia si personalitatea pacientilor cu parestezii faringiene

Luigi Geo Marceanu, Simona Petca

Medical UPDATE, 2003, vol.X, nr.4 (46), 178-180

<https://www.mediasite.ro>

Paresteziile faringiene sunt manifestări patologice frecvent întâlnite în practică. Cunoscut de mai mult de 2000 de ani, descrise și de Hipocrate, etiopatogenia acestor manifestări rămâne încă dificil de explicat. Clasic, sub termenul de parestezii faringiene (sau disestezii faringiene) se grupează toate senzațiile faringiene neobișnuite percepute de un pacient, de obicei fără explicații obiective organice, declanșate de deglutiția în gol și ameliorate temporar de alimentație. Autorii anglo-saxoni le numesc în mod variabil "Jump in the throat", "globus pharyngeus" sau "post nasal drip". Senzațiile parestezice pot fi sistematizate semiologic în câteva tipuri (274-279):

- senzație de nod în gât (globus);
- senzație de corp străin faringolaringian;
- jenă la deglutiția în gol;
- senzație de constricție faringolaringiană;
- senzație de secreții aderente în spatele vălului palatin.

În prezent, etiologia paresteziilor faringiene nu este bine cunoscută, însă este evident caracterul lor multifactorial.

Paresteziile farungiene sunt deseori asociate cu stări de anxietate sau depresie și/sau cu modificări faringiene organice minime, ce scapă unui examen faringian de rutină.(271-274)

Scopul lucrării: să determinăm gradul de asociere între fenomenul paresteziilor faringiene și câteva afecțiuni psihice, în special depresia și tulburarea de panică. S-a încercat și evaluarea personalității acestor pacienți , căutându-se potențiale corelații între prezența unui anumit tip de personalitate și apariția paresteziilor faringiene.

Material și metodă: lucrarea de față reprezintă o cercetare clinică complexă, efectuată în cabinetul ORL al Ambulatoriului Spitalului Municipal Brașov, în perioada octombrie 1996 - mai 2000. Designul studiului (studiu retrospectiv cu lot selecționat) are la bază urmărirea în acest interval temporal a câtorva colectivități dinamice, în principal din mediul industrial, din care s-a selecționat lotul de investigat al pacienților cu paretezii faringiene.

Criteriile de selecție au fost următoarele: • anamnestic - prezența de acuze subiective sub forma unor senzații neobișnuite faringiene, în oricare etaj topografic și cu orice tip de "exprimare" subiectivă, de obicei diurne și cu accentuarea lor la deglutiția în gol, alături de antecedente personale patologice anodine, fără interesare faringoesofagiană;

• examen clinic obiectiv ORL normal - lipsa, la examinarea de rutină ORL, a vreunei stări patologice locale faringolaringiene vizibile, cu lipsa disfagiei adevărate.

Lotul de investigat a cuprins 224 de subiecți de ambele sexe, între 16-86 de ani (vârstele extreme), de proveniență urbană și rurală, și de profesii variate, care prezentau paretezii faringiene. Aceștia au fost chestionați ulterior cu ajutorul testelor de cuantificare a stării de anxietate sau de depresie (chestionarele pentru anxietate patologică Beck și, respectiv, Hamilton, pentru depresie - HDRS), fiind comparați cu un grup de control de 120 de pacienți cu alte tipuri de patologie ORL, eșantionat randomizat pe baza tabelor de numere aleatorii.

Rezultatele obținute au fost analizate statistic, cu programul Stat View 4.53.

Pacienții identificați cu scoruri sugestive pentru aceste afecțiuni psihice au fost îndrumați apoi către psihiatru sau psiholog - rezultatele obținute precizând diagnosticul și tratamentul adecvat. Examenul psihiatric a fost realizat la doar 42 de pacienți, din cauza temerii subiecților de repercusiuni sociale și profesionale. În ce privește relația paretezii faringiene-depresie prin prisma personalității, studiile efectuate până în prezent susțin existența unor trăsături de personalitate cu valoare predispozantă comună ambelor afecțiuni.

Tabelul 1. Scorurile depresiei și anxietății patologice la grupul cu parestezii faringiene (N = 224) comparativ cu lotul martor (N = 120)

Scoruri de depresie (BDI)			Scoruri de anxietate patologică (HDRS)		
Lot cu parestezii		Lot martor	Lot cu parestezii		Lot martor
◆ Depresie severă (scor > 42 p)	Absentă	Absentă	◆ Anxietate mare	Absentă	Absentă
◆ Depresie moderată (scor 25-42 p)	53 (24%)	Absentă	◆ Anxietate moderată	Absentă	Absentă
◆ Depresie ușoară (scor 11-25 p)	107 (48%)	19 (16%)	◆ Anxietate ușoară	25 (11%)	21 (18%)
◆ Fără depresie	64 (28%)	101 (84%)	◆ Fără anxietate	199 (89%)	99 (82%)

Prin evaluarea personalității cu ajutorul testului de personalitate NEO Inventory (272), s-au căutat corelații între prezența unui anumit tip de personalitate a pacienților și prezența paresteziilor faringiene. Profilul de personalitate al pacientului cu parestezii faringiene și cu depresie a fost realizat - conform teoriei trăsăturilor bazale ale personalității - prin evaluarea fiecăreia dintre trăsăturile corespunzătoare modelului "big five":

- N (Neuroticism) - neuroticism;
- E (Extraversion) extroversie;
- O (Openness) - caracter deschis;
- A (Agreeableness) - caracter agreabil;
- C (Conscientiousness) - conștiinciozitate

Sintetizând rezultatele obținute în urma analizei (luând în considerare și diferențele ne semnificative), se poate încerca realizarea profilului de personalitate probabil al pacientului cu parestezii faringiene:

- Senzitiv, emotiv, cu înclinație spre trăiri afective supărătoare, negative;
- Introvertit, rezervat, preferând singurătatea;
- Tradiționalist, în general având concepții bine stabilite și greu de schimbat;
- Aparent înțelegător și dornic de cooperare;
- Destul de organizat, având în general scopuri clare.

Tabelul 2. Etiologia paresteziilor faringiene de cauze psihosomatice (N = 42)

Diagnostic	Bărbați	Femei
◆ Tulburare hipocondriacă	6	8
◆ Tulburare de somatizare	2	3
◆ Tulburare anxioasă generalizată	3	4
◆ Tulburare mixtă anxios-depresivă	7	3
◆ Atac de panică cu agorafobie	1	–
◆ Tulburări emoționale minore	–	1
◆ Tulburări de conversie	1	3

Concluzii:

Pacienții cu parestezii faringiene cuprinși în prezentul studiu au prezentat o pondere mai mare a depresiei ușoare decât cei din lotul martor și scoruri relativ egale ale indicilor anxietății patologice. S-a putut observa că pacienții cu parestezii faringiene și cu depresie prezintă niveluri mai crescute ale neuroticismului și ale conștiințiozității, având, totodată, niveluri mai scăzute ale extroversiei, ale caracterului deschis și ale agreabilității. Aceste trăsături pot sugera un profil de personalitate probabil al pacientului cu parestezii faringiene.

D.1.4. Actualități în etiologia și diagnosticul paresteziilor faringiene

Luigi Geo Marceanu,

Revista Romana de ORL, 2002, vol XXIV, nr 2, 82-87

<https://sorlccf.ro/ro/revista>

În acest articol de review, în prima sa parte, autorul face o trecere în revista a principalelor teorii etiopatogenice care actual stau la baza interpretării acestui fenomen: în prezent, etiologia paresteziilor faringiene nu este bine cunoscută, însă este acceptat caracterul lor multifactorial. Pentru explicarea acestui tip de patologie, se vehiculează în prezent mai multe teorii etiopatogenice, după cum urmează:

- a) *teoria psihogenă*: reprezintă cea mai bine susținută teorie în prezent. Ea susține existența unor afecțiuni psihice drept suport al paresteziilor faringiene. Astfel, manifestările hipocondriace, anxietatea patologică, accesele de panică, manifestările histeroide, depresive sau obsesionale sunt considerate a fi la baza manifestărilor parestezice din faringe. Unii au propus și explicații de tip freudian, fiind evident terenul psihopatologic pe care paresteziile faringiene evoluează. Ipoteza implicării sexualității este vehiculată de scoala germană. Factorii declanșanți ai paresteziilor faringiene sunt adesea regăsiți în sfera vieții afectiv-emotionale, fiind reprezentați de șocuri emoționale: deces al unui apropiat prin cancer faringo-laringian; suportarea unor intervenții chirurgicale infructuoase în sfera O.R.L. (deseori pe fond de “supralicitări” diagnostice); concursuri și examene cu mare miză survenite pe plan profesional, procese în instanță sau alte evenimente personale (de obicei neplăcute) cu mare răsunet psihoafectiv, de obicei negativ. (294, 285, 297).
- b) *teoria durerilor musculare faringiene*: unii autori consideră paresteziile faringiene ca fiind la origine veritabile dureri musculare. Senzațiile faringiene sunt declanșate inițial de cauze obiective minime, dar deglutiția în gol, accesele de hemaj și eforturile penibile de “eliminarea” a “secrețiilor”, pot la rândul lor produce în mod secundar accentuarea lor prin fatigabilitatea musculaturii faringiene, însoțită de apariția de senzații parestezice. Apariția mișcărilor de deglutiție excesive, ca un veritabil automatism, în repetiție, asigură apoi întreținerea și amplificarea fenomenelor parestezice propriu-zise. (280-284)
- c) *teoria originii organice* : a ceasta încearcă să explice proveniența paresteziilor faringiene legându-le de o multitudine de factori organici, cu diversitate deosebită, locali, regionali sau generali. Se menționează a fi la originea senzațiilor parestezice, afecțiuni de tipul: faringo-amigdalite cronice, osteofitoza cervicală; sinuzite cronice anterioare și posterioare (însoțite de rinoree posterioară); deficiențe vitaminice și a anumitor oligoelemente; refluxul gastro-esofagian cronic; hipertrofia amigdalelor linguale; anomalii congenitale ale aparatului stilohipoidian etc. Mecanismul de acțiune exact al acestor factori este deosebit de divers și rămâne deseori obscur. (284-292)
- d) *teoria disfuncției musculare faringo-esofagiene* : susținută mai ales de autorii anglo-saxoni, sugerează că la originea paresteziilor faringiene (mai ales la formele tip “globus pharyngeus”) ar sta o funcție musculară cricofaringiană anormală, însoțită de tulburări ale motilității esofagiene și reflux gastro-esofagian. Acești autori consideră fenomenul parestezic ca un gen de durere proiectată, rezultată în urma unei hipertonii și a unui peristaltism esofagian necoordonat. Hipertonia sfincterului esofagian superior și prezența

refluxului gastro-esofagian sunt fenomene frecvent întâlnite la acest tip de bolnavi.(282, 289,295)

e) *teoria originii mixte (psihorganică)*: susținută de Guerrier și colaboratorii săi, (276) consideră că paresteziile faringiene sunt constituite dintr-o dualitate etiologică: o asociere dintre o tulburare de comportament (factorul psihopatologic) și o tulburare faringiană “minimă”, greu vizibilă și deci dificil de depistat la un examen O.R.L. de rutină (factorul organic). După opinia acestor autori, factorul organic este rar observat la prima examinare O.R.L., fiind de obicei ignorat; factorul psihopatologic trecând de regulă pe primul plan, astfel unele parestezii fiind interpretate ca forme exclusive de manifestare ale unor afecțiuni psihice.

În partea a doua a articolului, se prezintă cele mai importante concluzii, concretizate în date necesare diagnosticului și tratamentului acestei afecțiuni:

Concluzii: diagnosticul pozitiv al paresteziilor faringiene este dificil și impune un examen clinic, minuțios, divers și complet. Procesul de diagnosticare include succesiv trei mari etape (280): anamneza pacientului, examenul clinic: O.R.L., digestiv, neurologic, psihiatric etc., examinările paraclinice (indicația lor este ghidată de rezultatele și informațiile obținute în cursul anamnezei și examenului clinic).

Anamneza va trebui să precizeze:

1. Debutul, vechimea și evoluția fenomenului parestezic;
2. Localizarea, caracterele și eventualele modificări în timp ale simptomatologiei;
3. Antecedentele O.R.L.de orice tip, coexistența de afecțiuni generale și locale; alte afecțiuni de vecinătate prezente;
4. Tratamentele anterioare sau în curs, și rezultatele lor asupra afecțiunii;
5. Starea psihică actuală a pacientului și eventualul său trecut psihopatologic;
6. Statusul căilor digestive;
7. Condițiile de viață, muncă, profesie, obiceiurile alimentare, consumul de alcool, tutun; alte medicații folosite.

Examenul clinic O.R.L. trebuie să fie minuțios și complet. De cele mai multe ori nu descoperă nimic deosebit sau patologic, fapt care nu trebuie minimalizat. Examinarea pacientului trebuie să fie metodică și atentă, stabilindu-se statusul anatomic și funcțional normal sau patologic al regiunilor topografice examinate. Examinarea O.R.L. va insista asupra fiecărei zone topografice

Examinările complementare sunt orientate de datele anamnezei și examenului clinic. În general sunt necesare elaborării diagnosticului pozitiv următoarele grupe de explorări; (9, 10, 78, 108)

- Explorarea bilanțului sangvin: cu hemoleucograma completă; VSH, glicemie, acid uric, colesterol trigliceride, ionograma serica (calciu, magneziu), la nevoie dozarea unor vitamine (B12, A,) etc.;
- Examinări radiografice rinosinuzale, craniofaciale, ale rahisului cervical sau ale altor zone suspecte (inclusiv articulația temporomandibulară);
- Tranzitul faringoesofagian și esogastric, urmărit prin examinări baritate;
- PH-metria esofagiană de lungă durată, cuplată (în cazul suspiciunii existenței unui reflux gastro-esofagian) cu manometria esofagiană ;
- Endoscopia căilor aerodigestive superioare până la stomac, respectiv plămân, și la nevoie urmată de biopsia zonelor suspecte;
- Recoltări și examinări ale florei microbiene locale
- Explorări scintigrafice, ecografice și funcționale ale glandei tiroide și paratiroide;
- Examinare tomografică computerizată cervicală sau RMN a regiunii respective (în cazuri de suspiciune a debutului unei patologii tumorale în zona examinată).

Diagnosticul diferențial al paresteziilor faringiene devine mult simplificat.

Se vor exclude de la început, afecțiunile care se manifestă cu fenomene de disfagie “adeverată”, (280-282) după cum urmează:

- Afecțiunile acute ale sferei O.R.L. (virale, bacteriene sau de altă natură)
- Procesele tumorale ale căilor aerodigestive superioare
- Corpuri străini aero-digestivi
- Compresiunile arborelui faringo-eso-traheal
- Patologia inflamatorie și tumorală a glandei tiroide sau paratiroidelor
- Alte afecțiuni cervicofaciale organice, rare, însoțite de disfagie sau odinofagie.

În urma excluderii acestor grupe de afecțiuni, au rămas în discuție în cadrul diagnosticului diferențial, trei mari categorii de clasificare etiopatogenică a manifestărilor parestezice faringiene (287, 295-300),

- 1 Parestezii faringiene asociate cu anomalii minime ale mucoaselor O.R.L. (în a căror etiologie poate fi implicat un factor organic obiectiv local “minim”, de obicei greu de decelat la un examen O.R.L. de rutină

- 2 Paretezii faringiene cu mucoase O.R.L. normale (în a căror etiologie sunt implicați alți factori organici- regionali sau generali, precum și/sau cauze psihosomatice),
- 3 Paretezii faringiene idiopatice (rămân cele la care în etiologia lor nu se regăsesc factorii declanșanți din categoriile mai sus menționate)

D.1.5. Efectul tratamentului prin adenoamigdalectomie asupra calitatii vietii copiilor cu sindrom de apnee de somn obstructiva

Luigi Geo Marceanu, Valeriu Bronescu

Jurnal medical brasovean, nr.1, 2010, 44-50.

<https://webbut.unitbv.ro/index.php/jmb/article/view/7288/5535>

Apneea de somn se definește ca întreruperea intermitentă a fluxului de aer la nivelul nasului și gurii în timpul somnului. Prin convenție, apneea cu durată de cel puțin 10 secunde este considerată importantă dar, la majoritatea pacienților, perioadele de apnee sunt de 30 secunde - 3 minute. Majoritatea pacienților au 10-15 episoade de apnee pe oră. Apneea de somn a fost clasificată clinic în trei subtipuri: obstructivă (ASO), centrală și mixtă. Studiul prezent și-a propus focalizarea pe ASO. Elementul de bază în apneea de somn obstructivă este obstrucția căilor respiratorii superioare, orofaringiene. Acesta produce o asfixie progresivă, până la trezirea bruscă din somn, după care patenta căilor respiratorii se restabilește, fluxul respirator se reia și pacienții readorm. Aceste secvențe se repetă uneori până la 400-500 de ori pe noapte. La majoritatea pacienților copii, configurația căilor respiratorii este modificată structural de prezența patologiei adenoamigdaliană hipertrofică. Un alt factor este și obezitatea, care contribuie frecvent prin creșterea IMC la reducerea diametrului căilor respiratorii [301-303]. Sforăitul este manifestarea principală a celor trei sindroame clinice de obstrucție a CAS legate de somn la copil. Dar aproximativ 10% dintre copii sforăie în toate, sau aproape toate nopțile și cei mai mulți dintre aceștia au un sforăit primar/ primitiv. Acesta este sforăitul care apare fără asociere cu apneea și anomalii ale schimbului de gaze sau cu treziri din somn

excesive [303-304]. ASO, în schimb, produce alături de sforăit, o serie de tulburări neurocomportamentale cauzate de fragmentarea somnului prin trezirile frecvente. Manifestarea cea mai frecventă e somnolența diurnă excesivă, asociată cu reducerea capacității intelectuale, pierderea memoriei și tulburări de personalitate ale copilului. Celelalte manifestări majore ce pot apărea în timp sunt: aritmiile cardiace, hipertensiunea pulmonară, cordul pulmonar cronic și enurezisul [302]. Tratamentul actual recomandat în sindroamele obstructive nazofaringiene rezidă în îndepărtarea formațiunilor limfatice excesive, cu restabilirea filierei respiratorii și presionale normale, pentru o eficientă oxigenare cerebrală, prin diverse procedee chirurgicale ORL, dintre care, adenoamigdalectomia clasică ocupă locul primordial [303-314].

Scopul lucrării Studiul prezent dorește să stabilească efectul tratamentului chirurgical al sindroamelor obstructive adenoamigdaliene asupra calității vieții a două loturi de copii relativ identice, diagnosticați cu ASO (deci prezentând concomitant sindroame obstructive faringiene adenoamigdaliene), dintre care un lot a fost supus intervențiilor chirurgicale de adenoamigdalectomie, iar celălalt lot - lotul martor - nu a primit decât tratament medicamentos uzual.

Material și metodă: Lucrarea de față reprezintă, ca design al studiului, o cercetare analitică longitudinală, tip studiu clinic randomizat, asupra a două loturi de copii diagnosticați cu ASO prin sindroame obstructive adenoamigdaliene. Dintre aceștia, primul lot de 158 de copii au fost supuși tratamentului chirurgical al obstrucției faringiene, iar celălalt, format din 160 copii cu aceeași patologie, nesupus intervenției chirurgicale, a reprezentat lotul martor.

La demararea cercetării s-au luat în evidență, succesiv, toți copii cu patologie ORL prezentați la Secția ORL a SCJUBV și cabinetele medicale private ale autorilor, în perioada mai 2006 – iunie 2008, în număr de 655. Dintre aceștia, au fost înrolați în eșantionul de bază al cercetării un număr de 318 copii, cu vârste între 4 și 12 ani, 170 de sex feminin și 148 de sex masculin, de proveniență preponderant urbană (85%).

Selecția lor a avut la bază următoarele criterii de includere/excludere:

a. Criterii de includere în studiu:

- prezența sforăitului asociată somnolenței diurne;
- suspiciunea de ASO, prin confirmarea parentală a prezenței la pacientul copil de peste 5 episoade de apnee cu fragmentare a somnului și trezire concomitentă, efectuată prin completarea chestionarului de confirmare al Apnea-Hypopnea Index (AHI). Chestionarul a avut următoarea interpretare: <5 episoade apnee / noapte - normal, 5-15 ușoară, 15-30 moderată, >30 severă;

- patologie adenoamigdaliană obstructive confirmată prin examen clinic ORL și utilizând criteriile de diagnostic ORL clasice, uzuale.

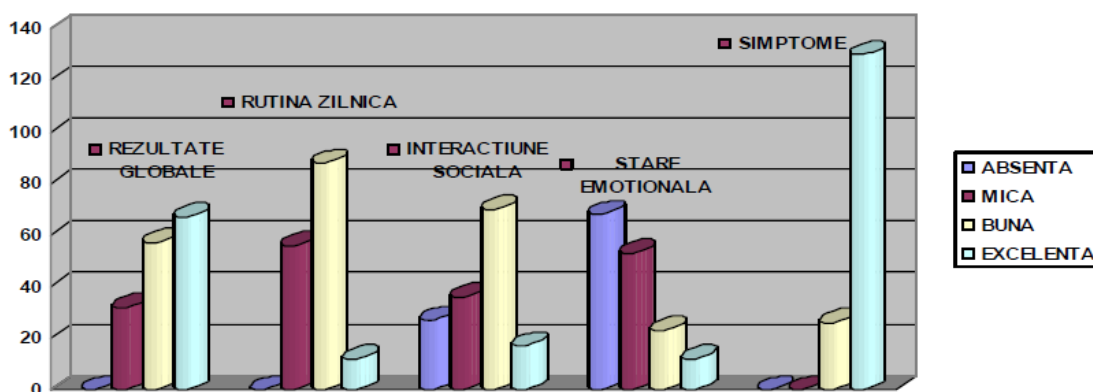
b. Criterii de excludere din studiu:

- prezența apneei de somn de tip central (prin diagnostic diferențial ORL);
- prezența snoringului primar (fără asociere cu apnee);

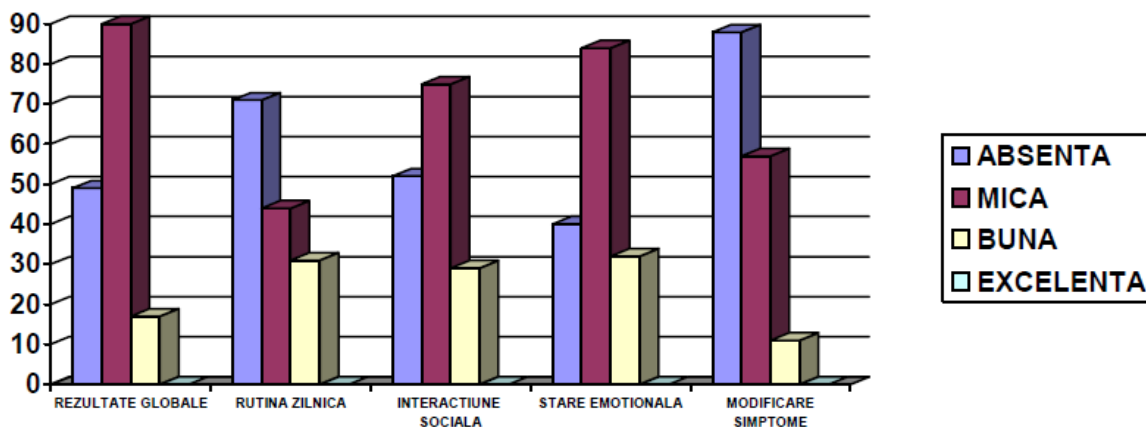
Pentru alocarea acestora în cele două loturi de cercetat (lot martor și lotul supus tratamentului chirurgical) s-a folosit randomizarea computerizată (efectuată orb cu ajutorul unui software specializat în generarea de numere aleatorii). Menționăm faptul că procesul randomizării a fost efectuat numai de al doilea autor care, pentru a asigura orbirea, nu s-a implicat în aplicarea tratamentului chirurgical, evaluând doar rezultatele și efectele acestuia.

Tratamentul chirurgical a fost reprezentat de adeno și/sau amigdalectomii clasice, efectuate prin tehnica coblației și sub anestezie generală, la un număr de 158 de copii din primul lot. Nu s-au notat incidente sau accidente majore intra sau postoperatorii. Variabila urmărită la toți subiecții din studiu a fost calitatea vieții copiilor, cuantificată prin completarea pentru aceștia a chestionarului Calgary Sleep Apnea Quality of Life Index (sau Calgary SAQLI), cu ajutorul părinților (309). Scorul de calitate a vieții a fost evaluat întâi inițial, preoperator și la un interval de 30 zile postoperator. Similar s-a procedat și la lotul martor. End pointul principal de urmărit al studiului a fost reprezentat de îmbunătățirea calității vieții copiilor din lotul supus tratamentului chirurgical. Calitatea vieții a fost cuantificată prin completarea chestionarului Calgary SAQLI, datele fiind comparate înainte și după intervenția chirurgicală, precum și cu cele ale lotului martor. Acest chestionar consacrat conține scorul a 35 de întrebări care permit evaluarea funcționalității a cinci domenii principale ale vieții zilnice (rezultate globale, rutine zilnice, interacțiuni sociale, stări emoționale plus prezența/absența simptomelor ori efectelor adverse ale tratamentului și care ar putea influența negativ calitatea vieții) [303,308,311,314].

Scor SAQLI lot ASO tratat chirurgical (n=156)



Grafic I: Îmbunătățirea calității vieții – scor SAQLI-al pacienților lotului cu ASO (n=156), după tratamentul chirurgical prin adenoamigdalectomie.



Grafic III. Calitatea vieții – scor SAQLI-al pacienților lotului cu ASO (n=156), anterior tratamentului chirurgical prin adenoamigdalectomie

Pentru aprecierea valorilor scorurilor obținute s-a considerat necesară în evaluarea procedurii, prezența unei Minime Diferențe Importante (IDM) standardizată de SAQLI, de 1,00 puncte, scor care indică în practică pragul minimei îmbunătățiri a calității vieții. Astfel sau calculat IDM pentru fiecare domeniu al vieții analizat în SAQLI, considerându-se că au apărut îmbunătățiri ale calității vieții „mici” la scorul 1,00-1,49; „bune” la 1,50-1,99 și „excelente” peste 2,00. Astfel, în urma aplicării SAQLI, s-au obținut două grupe de rezultate / scoruri: scorurile lotului martor și scorurile lotului operat. Pacienți care au suferit end pointul urmărit (considerându-se îmbunătățiri ale calității vieții minime la scorul IDM de cel puțin 1.00 punct de scor) au fost analizați global și statistic, prin comparare cu lotul martor.

S-au făcut comparații și analize statistice între scorurile SAQLI pre- și post-operatorii, precum și comparații cu lotul martor, utilizând testul Fisher exact și contingenta Chi pătrat. Prelucrarea statistică a datelor și exprimarea rezultatelor a fost făcută cu software-ul

Statview 4.5 pentru Windows XP, cu un interval de confidență de 95%.

Rezultate și discuții: S-a observat că au rămas în studiu până la sfârșit, un număr de 156 de copii în lotul cu tratament chirurgical și un număr de 149 copii în lotul martor, retrăgându-se din studiu un număr de 11 pacienți din lotul martor și 2 din lotul tratat chirurgical. Motivele retragerii lor: noncomplanța 7, pierdere din vedere definitive 4 (la lotul martor) și, respectiv 2 pierdere definitivă din vedere la lotul tratat chirurgical. Întrucât pierderile din studiu au fost sub 20%, am considerat că acestea nu au influențat semnificativ rezultatele și, în plus, am efectuat analiza statistică în intenția de tratament, luându-i în considerare și pe cei retrași.

Din dinamica datelor obținute se observă că, postoperator, pacienții cu ASO au avut o evoluție evident mai favorabilă, calitatea vieții lor fiind net îmbunătățită global, în raport, atât cu cea a lotului martor ($p \leq 0,001$), cât și cu cea preoperatorie. Se observă că, la toți pacienții lotului operat, au survenit îmbunătățiri ale calității vieții, per global, creșterile fiind preponderente de tip mediu/excelent (peste 79,5% dintre pacienți) și ameliorând îndeosebi sectoarele de activitate obișnuită zilnică (56,4%). În acest sector putem include performanța școlară, aspect modificat net spre favorabil în urma tratamentului. Putem considera, în fapt, că această zonă funcțională a cotidianului a fost intens afectată de prezența simptomatologiei (83,4%) apneei de somn și a obstrucției nazofaringiene permanente (anterioare intervenției chirurgicale) și care, ulterior, corectându-se chirurgical, prin restabilirea filiei respiratorii cu o oxigenare corespunzătoare cerebrală, permite o mai bună desfășurare a activităților zilnice / școlare ale copilului. Sfera interacțiunilor sociale și a afectelor, a emotivității au fost influențate în mod net spre favorabil de practicarea intervenției chirurgicale prin adenoamigdalectomie. S-au remarcat îmbunătățiri la cca. 34-44% dintre pacienți în sfera acestor domenii funcționale de calitate a vieții, lucru care, în cazul pacienților copii, reprezintă un câștig evident, cunoscându-se faptul că aceștia se află în perioada modelării personalității, când sfera emoțională are o valoare deosebită în creionarea dezvoltării lor ulterioare psiho-afective. Aceste rezultate se corelează semnificativ și cu cele obținute preoperator, confirmând ipoteza efectului benefic al adenoamigdalectomiei în cazurile selecționate de copii cu ASO prin sindroame obstructive nazofaringiene.

Concluzii: Rezultatele prezentului studiu sugerează că adenoamigdalectomia efectuată cazurilor selecționate de copii cu apnee de somn obstructivă și având sindroame de obstrucție nazofaringiene concomitente, îmbunătățește calitatea vieții acestor pacienți. Aceste date confirmă studiile existente în literatura de specialitate, care arată efectele benefice ale acestui tip de tratament, care corect aplicat îmbunătățește global calitatea vieții, afectând favorabil

creșterea și dezvoltarea psihosomatică a tinerilor pacienți .Bazându-ne pe tipurile de tratament disponibile pentru acest tip de afecțiuni, adenoamigdalectomia apare a fi o modalitate de tratament avantajoasă, eficientă practic, economică și cu minime riscuri, atunci când se aplică unei patologii de acest gen, atent selecționată.

D.1.6. Actualitati in etiopatogenia, diagnosticul si tratamentul apneei de somn asociata sindroamelor obstructive nazale

Luigi Geo Marceanu, Valeriu Bronescu

Jurnal medical brasovean, nr. 4 / 2009, 9-12

<https://webbut.unitbv.ro/index.php/jmb/issue/archive>

Patologia tractului respirator superior rinofaringian și a somnului este prezentă în practica ORL, prin apneea obstructivă în somn în asociere cu sindromul nazal obstructiv. Abordarea diagnosticului și a tratamentului este o problemă dificilă a medicului ORL în practica zilnică (303,304,311,312),

Scopul acestui studiu este de a reevalua pentru a reevalua locul adecvat al acestui tip de patologie în practica medicală și chirurgicală având în vedere cele mai recente progrese în acest sens, în pentru a clarifica prin înțelegerea mecanismului real producător, aspectele etiopatogeniei pentru un tratament corect și unitar al acestor boli

D.1.7. Epidemiologia sindromului de apnee de somn obstructivă a adultului si relația sa cu comorbiditățile de însoțire

Luigi Geo Marceanu, Valeriu Bronescu

Jurnal medical brasovean, nr. 1, 2010, 64-69.

<https://webbut.unitbv.ro/index.php/jmb/issue/archive>

Obstrucția căilor respiratorii superioare și apneea obstructivă în somn la adulți (SAOS) sunt recunoscute ca o problemă comună de sănătate în practica zilnică ORL. Dacă diagnosticul și tratamentul sunt întârziate, consecințele respirației nazale deficitare și tulburările de somn cu somnolenta diurna asupra adulților pot fi severe.

Scop: sindromul de apnee obstructivă în somn (SAOS) este o boală importantă și răspândită, care este asociată cu o calitate slabă a vieții la mulți pacienți. Înțelegerea mecanismelor apneei obstructive în somn și a sindroamelor asociate acesteia (sindromul de obstrucție nazo-faringiana) și a supraponderabilității face posibilă utilizarea tratamentelor chirurgicale cum ar fi amigdalectomia, reducția cornetelor nazale, uvulopalatoplastia, alături de scăderea ponderală. Acesta poate rezolva o mulțime de obstrucții ale căilor aeriene superioare, îmbunătățește respirația dereglată la adulți și copii și crește calitatea vieții (303,304,309, 311-313).

În acest studiu, 210 de pacienți adulți cu SAOS ușoară până la moderat au fost evaluați utilizând chestionarul Calgary SAQLI aplicat înainte și la patru săptămâni după tratamentul cu adenoamigdalectomie.

Concluzie: utilizarea sistematică a amigdalectomiei, reducerii cornetelor nazale și tratarea concomitentă a obezității indică o îmbunătățire clară a calității vieții globale, precum și a simptomelor pacienților cu SAOS.

D.1.8. Rezultatele tratamentului prin coblație versus terapia chirurgicală clasică în rinoadenoiditele cronice la copil

Luigi Geo Marceanu, Valeriu Bronescu

*Primul congres de ORL pediatria cu participare internațională,
Timisoara, 21-24 septembrie 2011*

Volum de rezumate

Rinoadenoiditele cronice reprezintă peste 45% din patologia respiratorie a copilului 2-10 ani. (303,304-308).

Scop: autorii au studiat prospectiv un lot selectionat de 49 de cazuri de rinoadenoidite cronice rezolvate chirurgical prin coblație, comparative cu un lot de 32 de cazuri cu același diagnostic, rezolvate prin rinoadenoidectomie clasică. S-a urmărit evoluția indicatorilor de calitate a vieții (SAQLI), eficacitatea respirației nazale prin rinomanometrie postoperatorie și aspecte psihometrice ale dezvoltării copiilor respective (prin indici de evaluare a performanțelor psihologice) (309-311, 314).

Rezultate: autorii comunica rezultate ce confirma o evolutie si o calitate a vietii mult mai buna dupa utilizarea coblatiei, in rezolvarea acestui tip de patologie, comparative cu atitudinea clasica. Se subliniaza insa necesitatea diagnosticului si a recomandarilor corecte in utilizarea coblatiei.

D.1.9. The treatment impact of the induction chemotherapy with paclitaxel and carboplatin on the quality of life in the patients with locoregional advanced tonsillar carcinoma

Daniel Ciurescu, Luigi Geo Marceanu

Bulletin of the Transilvania University of Brasov, Series VI: Medical Sciences. 2012, Vol. 5 Issue 1, p37-42

http://webbut2.unitbv.ro/BU2012/Series%20VI/BULETIN%20VI%20PDF/06_CIUURESCU_MARCEANU.pdf

Cancerul amigdalar este mai puțin frecvent în practica oncologică. La nivel mondial, cancerul amigdalian împreună cu cancerule orofaringe și hipofaringe reprezintă aproximativ 123.000 de cazuri noi pe an, cu o mortalitate estimată la 79.000 de decese/an [315]. De regulă, carcinoamele amigdaliane și orofaringiene sunt diagnosticate mai frecvent la pacienții de 50-70 de ani, bărbații fiind afectați de 3 până la 5 ori mai des decât femeile [316].

Obiectiv: scopul studiului a fost de a evalua impactul chimioterapiei de inducție cu paclitaxel și carboplatin asupra calității vieții și a stării mentale la pacienții cu carcinom amigdalian avansat locoregional. Principalul punct final al procesului a fost a evalua dacă există diferențe în calitatea vieții la pacienții tratați cu inducție chimioterapie a constat în paclitaxel și carboplatină sau în cisplatină cu 5-FU și versus chimioradioterapie curativă.

Materiale și Metode: 177 de pacienți cu carcinom epidermoid amigdalian au fost examinați la Secția de Oncologie și Otolaringologie a Spitalului Clinic de Urgență Brașov în perioada ianuarie 2005 – ianuarie 2011. Criteriile de includere în studiu au fost: diagnosticul histopatologic al carcinomului epidermoid amigdalian, stadiu avansat.

Cancerul amigdalian locoregional a fost stabilit cu ajutorul tomografiei clinice, capului și gâtului, lipsa metastazelor la distanță, pacienții inoperabili chirurgical. Criteriile de excludere au fost: carcinom amigdalian precoce sau boală metastatică, orice altă histopatologie a

cancerului amigdalian, pacient refuzul de a participa la studiu, pacienți operabili. Toți pacienții au dat consimțământ informat. În studiu au fost incluși 80 de pacienți: 29 de pacienți randomizați la radioterapie convențională (grupul de control sau grupul 1), 31 de pacienți randomizați pentru a primi paclitaxel și carboplatină ca terapie de inducție (Grupul 2) și 20 de pacienți randomizați să primească chimioterapie de inducție cu cisplatină și 5 fluorouracil (Grupul 3). Radioterapia (RT) a fost administrată în doză totală de 66-70 Gy pe locul tumorii, excluzând măduva spinării la 40 Gy, conform procedurilor standard specifice secțiilor de radio-oncologie.[317-324]. Chimioterapia cu paclitaxel și carboplatină au fost administrate în trei cicluri de chimioterapie de paclitaxel 175 mg/m² suprafață corporală și ASC6 cu carboplatină, urmate de secvența de radioterapie până la doza totală de 66-70 Gy, excluzând măduva spinării la 40 Gy (317-320).

Cisplatină și 5-FU (5-fluorouracil) sau chimioterapie au fost administrate în doze de 100 mg/m² cisplatină în perfuzie iv de 30 de minute în ziua 1 și 5-FU în doză de 1000 mg/m² I.V (perfuzie 24h) zilele 1-5. Au fost trei cicluri la fiecare 3 săptămâni, urmate de radioterapie standard conform protocoalelor standard. Durata studiului a fost de 12 luni. Toți pacienții au completat chestionarul SF 36 pentru evaluarea calității vieții.

Chestionarul SF-36 a fost utilizat inițial în Medical Outcome Study Short Form-36 Item Health Survey (318,323) și este acum utilizat pe scară largă în SUA pentru calitatea vieții evaluarea în diverse boli cronice. Apărut ca o consecință a teoriei psihometrice în evaluarea stării generale de sănătate a pacienților, formularul SF-36 este un instrument valid de evaluare a calității vieții constând într-un chestionar cu 36 de itemi. Scorul final este determinat de un algoritm inclus în scala de evaluare. Chestionarul este împărțit în 8 secțiuni care definesc parametrii majori ai sănătății fizice și psihice: limitarea activitate (cum ar fi mersul pe jos, sportul, înotul) (PF); probleme la locul de muncă sau în activitățile zilnice cauzate de boala de bază (RP); intensitatea durerii fizice și/sau existența oricărei limitări induse de boală subiacentă (BP); percepția propriei stări de sănătate (GH); tonul energetic / vital (VT); măsura în care sănătatea interferează cu statutul social normal (SF); probleme în activitatea zilnică cauzate de tulburări în zona emoțională (RE); starea de sănătate mintală. Am adus o modificare minoră la chestionar constând în faptul că acesta a fost adaptat și simplificat (pe subgrupe de itemi) pentru a permite o autoevaluare mai ușoară și mai rapidă atât pentru subiecți, cât și pentru examinatori. Fiecare sector de lucru ar putea fi urmărit și evaluat de către pacient pe trei niveluri, o variabilă (1-3 puncte) și în funcție de gradul de modificare a parametrilor specifici. Astfel, accidentarea gravă a fost observată cu 1 punct, accidentare moderată cu 2 puncte și nicio accidentare cu 3

puncte. Cel mai mare scor de stare normală (pentru o persoană sănătoasă) a fost stabilit la 24 de puncte. Valori minime: 8 puncte. În cele din urmă, scorurile medii au fost calculate pentru toți pacienții din cele trei grupuri și apoi au fost comparate rezultatele și constatările au fost incluse în tabelele și graficele de mai jos. Pacienții care au constatat modificări (având în vedere îmbunătățirea calității vieții o creștere a punctajului de cel puțin 1,00 puncte) au fost analizați global și prin comparație cu grupul de control. Scorul de calitate a vieții a fost evaluat la momentul inițial și la sfârșitul studiului. Au fost folosite comparații statistice și evaluarea între scorul mediu inițial și final SF 36, comparații între chimioterapie - dat grupuri și radioterapie de control - grup dat, folosind testul neparametric Kruskal-Wallis (pentru variabile ordinale multigrup) și coeficientul de corelație Pearson. Prelucrarea datelor statistice și exprimarea rezultatelor a fost realizată cu software-ul 4.5 pentru Windows XPSP3 statview la un interval de încredere de 95%.

Rezultate : ratele privind calitatea vieții după completarea chestionarelor SF 36 sunt:

Evoluția calității vieții, scor mediu QoL-SF 36 item în brațul de chimioradiere (n=29): Calitatea vieții evaluată prin chestionarul SF 36 a fost clar îmbunătățită la sfârșitul studiului la pacienții tratați cu chimioterapie de inducție paclitaxel -carboplatina în plus față de un răspuns oncologic mai bun la terapie observat la acești pacienți în comparație cu cei tratați cu chimio- și radioterapie convențională ($p < 0,001$) și cu cei tratați cu cisplatin-5FU. Se constată o îmbunătățire semnificativă a calității vieții în ansamblu, tipul de creștere predominant fiind stabilit la nivel mediu/excelent (peste 76,5% dintre pacienți). Este important de subliniat că s-au înregistrat îmbunătățiri în domeniile zilnice de activitate și muncă (54,4%). În acest domeniu putem include performanța fizică și percepția simptomelor precum durerea, unde se văd modificări favorabile după tratament.

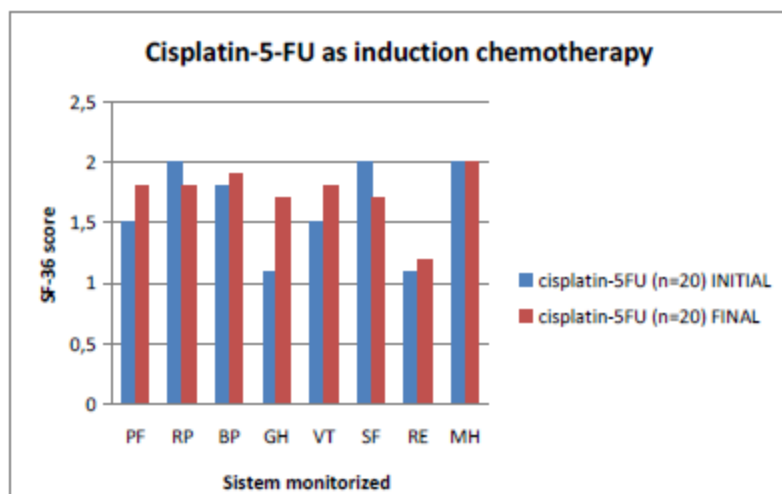


Fig. 2. Evolution of quality of life, QoL-SF 36 item mean score in cisplatin-5FU arm (n=20)

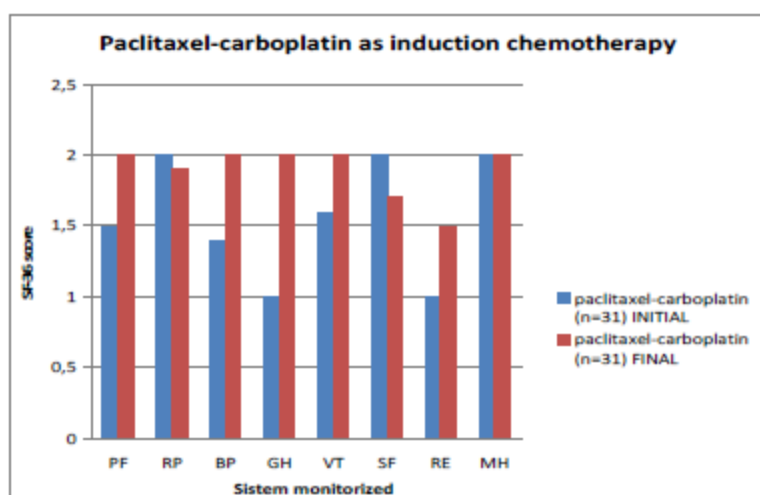


Fig. 3. Evolution of quality of life, QoL-SF 36 item mean score in paclitaxel-carboplatin arm (n=31)

Credem de fapt că această zonă funcțională a activității zilnice a fost puternic afectată de simptomele persistente (83,4%) care pot fi parțial corectate prin terapia țintă în intenția de a reduce dimensiunea tumorii, care poate fi urmată de ameliorarea disfuncției respiratorii cu creșterea creierului. oxigenare, permițând activități zilnice mai bune. Lipsa complicațiilor dureroase în timpul chimioterapiei cu paclitaxelcarboplatin și cisplatin-5FU ar fi un alt factor favorabil. Chimioterapia a dus la îmbunătățiri semnificative ale interacțiunilor sociale și ale zonei de afecțiune, precum și ale zonei sensibilității. Îmbunătățiri remarcate s-au înregistrat la aproximativ 34 - 44% dintre pacienți din aceste zone funcționale ale calității vieții, ceea ce la pacienții cu acest tip de patologie reprezintă un câștig important, știind faptul că se află în perioada în care zona emoțională este puternic afectată. de boală, generând o serie de reacții

psiho-laterale negative. În același timp, percepția generală a stării lor mentale nu a fost afectată în niciun grup de tratament.

Evoluția calității vieții, scor mediu QoL-SF 36 item în brațul paclitaxel-carboplatină (n=31): Aceste rezultate se corelează semnificativ cu cele obținute de alți autori în studii similare, confirmând ipoteza efectelor benefice asupra QOL în protocolul de tratament cu paclitaxel și carboplatin administrate ca chimioterapie de inducție la pacienții cu carcinom amigdalian avansat locoregional, dar numai în cazuri selectate [5]. Rezultatele acestui studiu sugerează că protocolul de administrare cu paclitaxel și carboplatin, administrat ca chimioterapie de inducție efectuată în cazuri selectate de carcinom amigdalian avansat locoregional, îmbunătățește calitatea vieții acestor pacienți. Aceste date confirmă studiile existente în literatura de specialitate [6,7] care arată efecte benefice ale acestui tip de tratament care, aplicat corespunzător, îmbunătățesc calitatea generală a vieții, afectând atât supraviețuirea, cât și starea psihosomatică a pacienților. Estimarea calității vieții (QoL) prin chestionarul SF-36 (Medical Outcome Study Short Form-36 Item

Health Survey) a apărut ca urmare a utilizării teoriei psihometrice de evaluare a stării generale de sănătate a pacienților cu diverse afecțiuni invalidante, printre alte chestionare precum cele utilizate în practica curentă (QCL HN35, SF 8, QOL AD etc). Credem că SF-36 este un instrument valid și ușor de apreciere a calității vieții la pacienții cu amigdala locoregională avansată. cancer supus radio/chimioterapie combinată. Bazându-se pe tipurile de tratament disponibile pentru acest tip de cancer amigdalian, efectul protocolului cu paclitaxel și carboplatin, dat ca chimioterapie de inducție pare a fi o modalitate de tratament benefică, eficientă în utilizare practică și cu minim efecte secundare atunci când sunt aplicate în cazuri atent selectate.

Concluzii: Chimioterapia de inducție cu paclitaxel și carboplatină în comparație cu cisplatină – 5 FU și cu chimioradioterapie convențională a fost asociată cu îmbunătățirea calității vieții la pacienții selectați cu carcinom amigdalian avansat locoregional.

D.2. STRATEGII TERAPEUTICE ÎN COVID-19 ȘI ALTE INFECȚII VIRALE SEVERE

***D.2. ARTICOLE STIINTIFICE ORIGINALE PUBLICATE ÎN
DOMENIUL STRATEGIILOR TERAPEUTICE DIN COVID-19 ȘI
ALTE INFECȚII VIRALE SEVERE***

Studiul maladiei COVID-19 și a altor boli infecțioase virale respiratorii este de o importanță crucială pentru sănătatea publică și bunăstarea societății în ansamblu. Aceste boli pot avea un impact devastator asupra sănătății umane, ducând la complicații severe și chiar la deces în unele cazuri.

Prin înțelegerea modului în care aceste virusuri se transmit, simptomele și complicațiile pe care le provoacă și cunoscând metodele de prevenire și tratament, putem să dezvoltăm strategii eficiente pentru controlul și combaterea acestor boli. De asemenea, cercetarea în acest domeniu ne poate furniza informații vitale pentru dezvoltarea de vaccinuri și tratamente mai eficiente.

Prin urmărirea și studiul COVID-19 și a altor boli infecțioase virale cu diverse porturi de intrare, putem să ne protejăm comunitățile, să reducem rata de infectare și să salvăm vieți. Este esențial să acordăm o atenție deosebită acestor studii și să investim în cercetarea medicală pentru a înțelege și combate cu mai mult succes aceste boli.

***D.2.1 Risk management strategies and therapeutic modalities to tackle
COVID-19/SARS-CoV-2.***

*Syed Muhammad Ali Shah, Tahir Rasheed, Komal Rizwan, Muhammad
Bilal, Hafiz M.N. Iqbal, Nasir Rasool, Sebastian Toma, Luigi Geo
Marceanu, Elena Bobescu.*

*Journal of Infection and Public Health 2021; 14 (3) 331-
346 [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034120307796
?via%3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034120307796?via%3Dihub)*

Apariția recentă a noului coronavirus (COVID-19) declanșată de sindromul respirator acut sever Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) a dus la o mortalitate substanțială la nivel mondial. În prezent, nu există un tratament aprobat pentru COVID-19. În consecință, autoritățile clinice,

științifice și de reglementare au eforturi comune pentru a reduce impactul sever al COVID-19. Până în prezent, există un arsenal minim fără medicamente curative clare, vaccinuri autorizate sau comportamente terapeutice pentru a combate infecțiile cu COVID-19. Având în vedere amenințările acestei pandemii, diverse organizații globale, medici, cercetători și oameni de știință încearcă să recunoască caracteristicile epidemiologice și mecanismele patogene ale COVID-19 pentru a descoperi potențiale regimuri de tratament, vaccinuri și moduri terapeutice pentru anticiparea viitoare.

Scop: autorii rezumă în review o imagine de ansamblu contemporană a metodelor curative și a vaccinurilor pentru COVID-19, pe baza informațiilor existente și luând în considerare coronavirusurile ARN similare anterioare. Informațiile analizate aici stabilesc o bază de date primordială pentru a promova cercetările în curs de dezvoltare pentru a dezvolta noi vaccinuri și agenți curativi. Această revizuire sugerează cele mai accesibile frontiere în dezvoltarea vaccinului pentru a aborda sau combate COVID-19/SARS-CoV-2. [324]

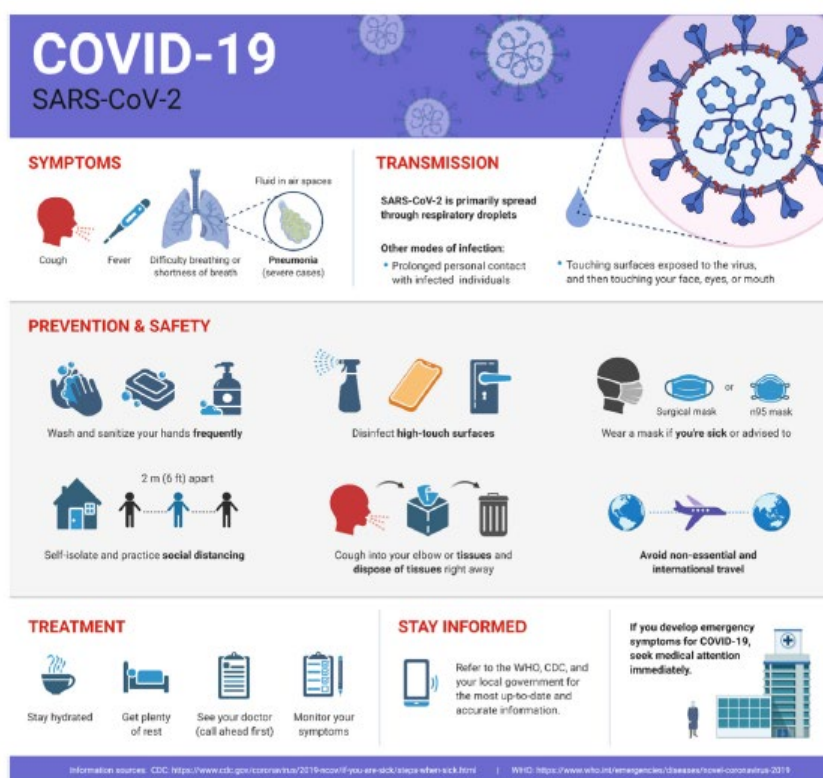


Fig. 1. Safety information and precautionary measures to put the current 2019-nCoV/COVID-19 outbreak in perspective. The Figure was created with the "BioRender.com" template and exported under the terms of premium subscription.

În concluzie, detaliile furnizate în această recenzie se bazează pe literatura și informațiile disponibile despre COVID-19 la data elaborării sale.

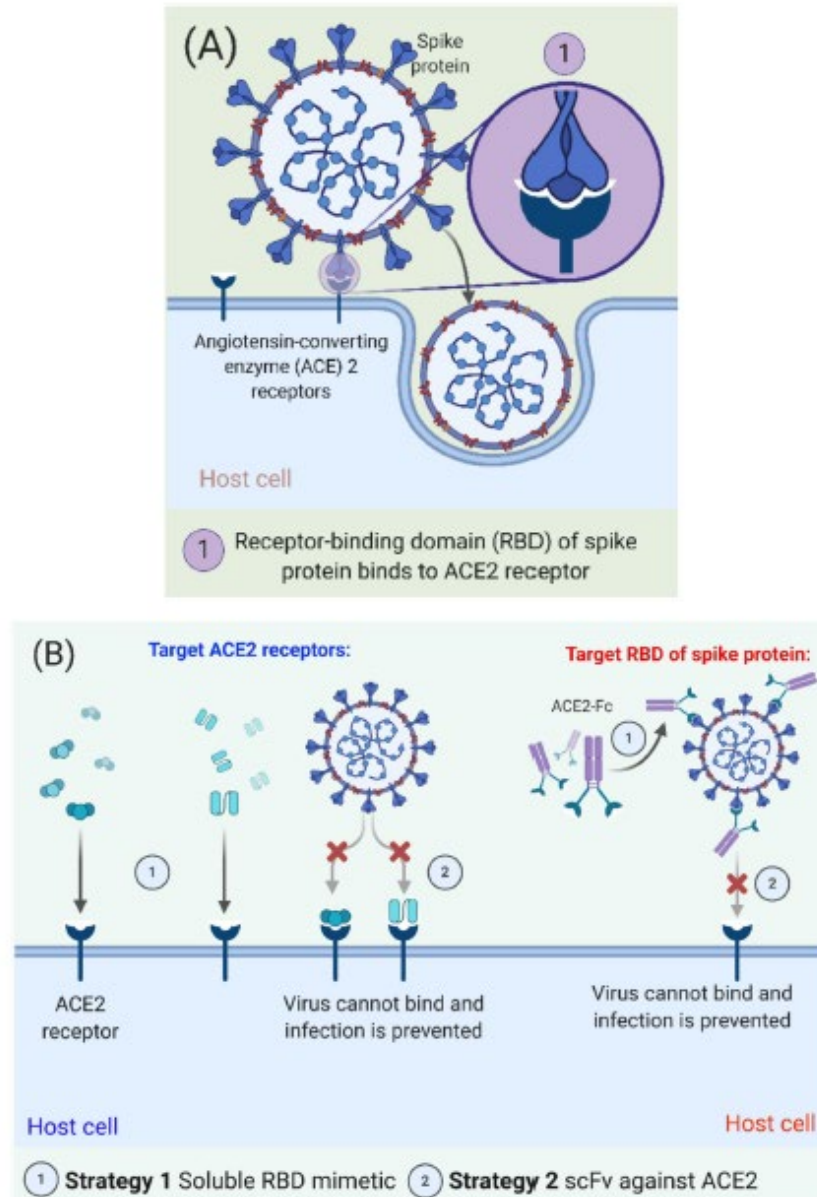


Fig. 2. (A) Viral entry mechanism of SARS-CoV-2, and (B) Proposed therapeutic treatments for COVID-19 targeting ACE2 receptors and RBD of spike protein. The Figure was created with "BioRender.com" template and exported under the terms of premium subscription.

Contribuțiile subiectului au fost solicitate de la virologi, microbiologi și experți în controlul infecțiilor, precum și de la persoanele care au cunoștințe practice mai bune despre apă, salubritate și gestionarea deșeurilor din domeniul sănătății.

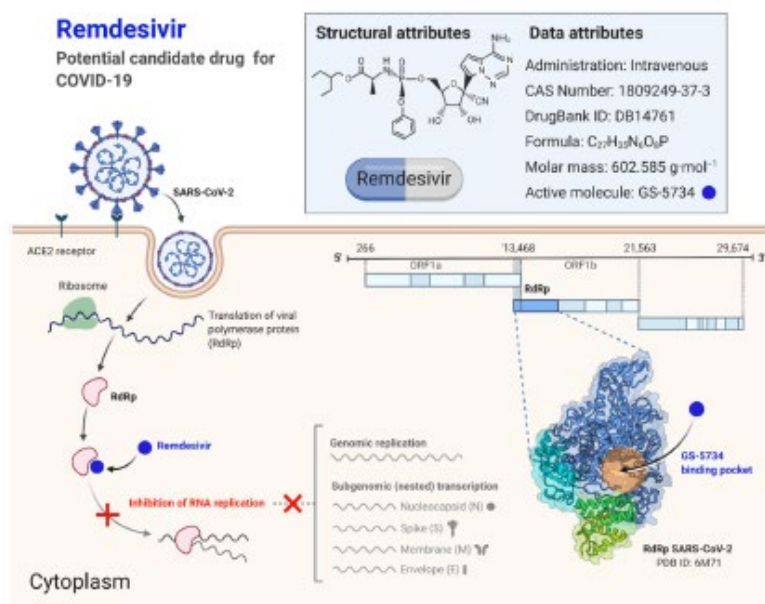


Fig. 5. Potential mechanisms of action of Remdesivir against Coronaviruses. The Figure was created with "BioRender.com" template and exported under the terms of premium subscription.

Mai mult, în situația actuală, colaborările la nivel mondial care se ocupă de soluționarea pandemiei de COVID-19 ar trebui să fie realizate urgent, în loc să rezolve problema în mod independent. Pandemia a subliniat din nou importanța dezvoltării agenților antivirali cu spectru larg pentru a lupta împotriva coronavirusurilor prezente și viitoare.[325, 326].

D.2.2. Thrombosis, an Important Piece in the COVID-19 Puzzle – From Pathophysiology to Therapy.

Elena Bobescu, Luigi Geo Marceanu, Alexandru Covaciu, Larisa Alexandra Vladau. Anatol. J Cardiol, in press

<https://anatoljcardiol.com/jvi.aspx?pdiref=anatoljcardiol&plng=eng&un=AJC-48280&look4=>

O mulțime de date despre COVID-19 au fost deja publicate, dar aceasta este doar o parte din piesele puzzle-ului pandemiei. Odată ce vom avea toate piesele împreună, vom putea trata cu succes această boală cu atât de multe provocări. Această boală infecțioasă are un potențial trombogen ridicat. Studiul își propune să revizuiască datele publicate despre tromboza asociată cu COVID-19, de la fiziopatologie la tratament și rolul în evoluția pacientului. Surse de date: Am căutat articole și studii publicate pe platformele online: baza de date MEDLINE/PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, Wiley Online Library, Nature Public

Health Emergency Collection. Rezultate: Am găsit numeroase articole referitoare la infecția cu COVID-19. Le-am selectat doar pe cele concentrate pe tromboză. D-dimerii au avut valoare predictivă în identificarea trombozei și nivelul ridicat s-a corelat cu severitatea infecției și deces. Cei mai mulți pacienți care urmau tratament anticoagulant cronic înainte de a contacta virusul au avut un prognostic mai bun. Heparina are și alte efecte favorabile, cum ar fi un efect antiviral și antiinflamator direct, pe lângă efectul său anticoagulant. [327-329]. În concluzie, infecțiile cu COVID-19 sunt frecvent complicate de patologia trombotică. D-dimerii pot fi folosiți ca instrument important în studiul clinic al fiecărui caz, având următoarele avantaje: valoare predictivă a identificării trombozei și, la nivel înalt, corelație semnificativă cu severitatea infecției și cu progresia spre sindromul de detresă respiratorie acută coronavirus 2 și, de asemenea, cu mortalitatea. Toate studiile au arătat beneficiul HBPM la pacienții cu factori de risc tromboembolici și internați pentru infecție cu COVID-19. Heparina are și alte efecte favorabile în afara de cel anticoagulant: activitate antivirală directă și efect antiinflamator. Riscul de sângerare trebuie evaluat în funcție de fiecare pacient. Pacienții care primesc deja terapie anticoagulantă cronică pentru alte patologii au un rezultat mai bun al infecției cu COVID-19 și au o rată mai mică de evenimente adverse. În timpul tratamentului infecției este indicată schimbarea medicației anticoagulante orale cu cea parenterală. Această criză a mobilizat sistemul medical să dezvolte telemedicina pentru un bun acces la serviciile medicale și pentru a monitoriza evoluția pacienților.[330-332].

D.2.3. Full-Length Genome and Partial Viral Genes Phylogenetic and Geographical Analysis of Dengue Serotype 3 Isolates

*Muhammad Amir, Abrar Hussain, Muhammad Asif, Sagheer Ahmed, Hina Alam, Marius Alexandru Moga, Maria Elena Cocuz, **Luigi Marceanu**, Alexandru Blidaru*

MDPI, Microorganisms 2021, 9, 323

<https://www.mdpi.com/2076-2607/9/2/323>

Febra dengue (DF) este una dintre cele mai frecvente și periculoase boli transmise prin vectori din lume, ce se găsește mai ales în regiunile tropicale și subtropicale. Virusul dengue (DENV), cel cauzator al DF și al febrei hemoragice dengue (DHF), este un membru

al Genul Flavivirus și aparține familiei Flaviviridae. Toate flavivirusurile conțin,ARN monocatenare cu sens pozitiv și infectează mai ales artropodele hematofage (căpușe sau tantari), care completează ciclul sau natural de transmisie orizontală [333]. Infecția cu flavivirusuri variază de la asimptomatic la letal și mai mult de 50% dintre viruși pot provoca boli umane. Boală asemănătoare gripei cu debut brusc de febră, artralgie, mialgie, dureri de cap retroorbitale, erupții cutanate maculopapulare, leucopenie și encefalită sunt în mare parte asociate cu infecții cu flavivirusuri [334]. Conține și genul flavivirus mai multe virusuri importante care cauzează boli, cum ar fi virusul febrei galbene (YFV), West Nile virusul (WNV) și virusul encefalitei japoneze (JEV), precum și virusul encefalitei transmise de căpușe (TBEV), asociat cu boli transmise de căpușe [335].

Materiale și metode: s-a utilizat analiza secvenței și ierarhia filogenetică pe genomii compleți ai 33 de tulpini DENV-3 ce au fost descărcați din GenBank . Acești genomi au fost selectați dintr-un fundal topografic distinct care înconjoară Regiunile din America Centrală, Asia Centrală de Sud și Asia de Est, unde focare de dengue au fost raportate anterior. Secvențe complete de genom de la fiecare tulpină au fost separate manual în 12 fragmente. Aceste fragmente includ 50 și 30 regiuni netraduse, trei gene structurale (capsidă (C), premembrană sau membrană (prM/M), plicul (E) și șapte gene nestructurale (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B și NS5). Secvențe de nucleotide ale tuturor genelor parțiale, 50 și 30 de regiuni netraduse (UTR), și nucleotidele complete ale genomului, precum și secvențele de aminoacizi au fost aliniat folosind programul Clustal W [336-341]. Filogeniile au fost generate folosind programul MEGA7 pe baza modelelor generale de substituție de nucleotide reversibile în timp (GTR)/GTR + I + G ale probabilitate maximă (ML). Punctele forte ale filogeniilor au fost evaluate prin reeșantionare 2.2. După ce secvențele genomurilor complete sau ale genelor parțiale au fost aliniat și analizate, același lucru a fost analizat în continuare pentru a determina lungimea evolutivă cuprinzătoare între tulpinile DENV-3. Acest lucru a fost realizat și folosind programul MEGA7 [342-344]. Revizuirea reeșantionării bootstrap a fost realizată prin 1000 de repetări cu 1000 de replicări bootstrap.

Rezultate: cele 33 de tulpini DENV-3 cu genom complet au variat în mărime de la 10.484 la 10.724 de nucleotide cu diverse medii topografice, inclusiv America Centrală, Sud Asia Centrală și Asia de Est. Cu toate acestea, lungimea cadrului deschis de citire (ORF) la ~ 10.240 a fost similară pentru tulpinile DENV-3.

Investigația noastră, prin analizarea genomilor întregi a 33 de tulpini DENV din jur lumea, a confirmat descoperirile anterioare privind plasarea tulpinilor pakistaneze de DENV

în genotipul DENV-3. Studii anterioare care utilizează secvențele complete ale genomului DENV-3 a dat rezultate similare [339-344]. Cu toate acestea, investigația noastră utilizând întregul genom furnizează informații suplimentare importante, analiza noastră a aminoacizilor secvențele întregului ORF au produs niște rezultate neașteptate, motiv pentru care vedem mai multe tulpini DENV schimbând clusterne după analiza secvenței de aminoacizi.

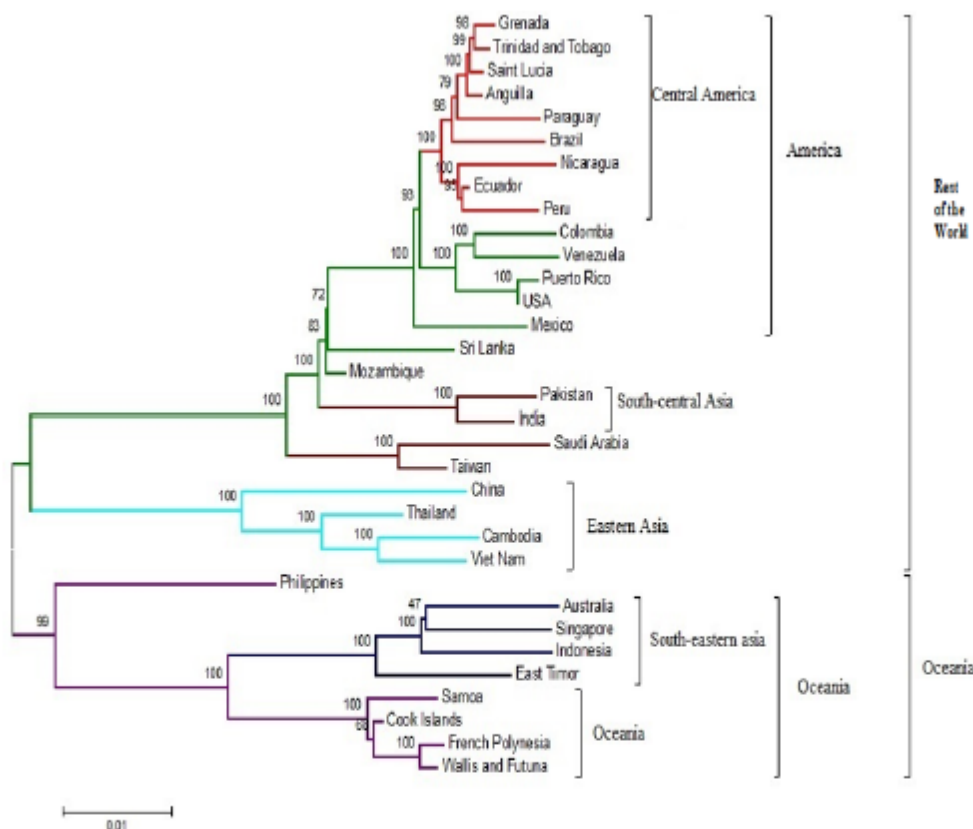


Figure 1. Phylogenetic maximum-likelihood tree of the DENV-3 full-genome nucleotide sequences. Trees were constructed using the MEGA v7 software with the bootstrap support of 1000 replicates. All nucleotide sequences were downloaded from the GenBank database for analysis as well as their respective DENV-3 isolates with their accession numbers listed.

Concluzii: studiul nostru arată că o analiză filogenetică bazată pe nucleotide complete ale genomului secvențe ale genotipurilor distincte DENV-3 din întreaga lume produce o filogenetică arborescentă, diferită de cea obținută când analiza este efectuată pe baza aminoacizilor. Investigația noastră arată, de asemenea, că atât părțile structurale, cât și cele nestructurale ale genomului probabil modelează evoluția genomului viral al DENV-3.

D.2.4. Challenges in the Prevention of Cervical Cancer in Romania

Raluca Dania Todor, Gabriel Bratucu , Marius Alexandru Moga, Adina Nicoleta Candrea, Luigi Geo Marceanu, Costin Vlad Anastasiu

MDPI, Int. J. Environ. Res. Public Health 2021, 18, 1721

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33578977/>

În Europa, cancerul de col uterin este a doua cauză de deces la femei, înregistrându-se aproape 24.000 de decese anual. La nivel mondial, aproape 500.000 de femei dezvoltă acest tip de neoplazie în fiecare an, majoritatea aparând în țările mai puțin dezvoltate, acolo unde este cazul programele de screening nu sunt disponibile [345-347].

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a declarat că „indiferent de testul utilizat, cheia unui program eficient este de a ajunge la cea mai mare proporție de femei cu risc de calitate screening și tratament. Bariera primară în scăderea morbidității și mortalității această boală rămâne lipsa de conștientizare a factorilor de risc, cauzelor, semnelor și simptomelor cancer de col uterin”

Infecția cu papilomavirus uman (HPV) este chiar și principala cauză a cancerului de col uterin deși riscul asociat cu diferite tipuri de HPV nu a fost evaluat în mod adecvat [349-352]. La nivel mondial, prevalența infecției cu HPV în cancerul de col uterin este de aproape 99,7%. Prezența a acestui virus în majoritatea neoplaziilor cervicale implică cea mai mare fracție raportată până acum pentru o cauză specifică a cancerului de col uterin uman. De asemenea, raritatea cazurilor HPV-negative întărește justificarea testării HPV în plus față de examinarea citologiei cervicale. Infecția cu tulpini HPV cu risc ridicat este un motiv necesar, dar nu suficient pentru cervicalcancer .

Alți factori de risc identificați implicați în dezvoltarea cancerului de col uterin sunt: fumatul, vârsta fragedă la primul act sexual, vârsta fragedă la prima naștere, nivel scăzut de educație și numărul de parteneri sexuali. Între timp, o operație anterioară de cezariană este considerată a factor de protecție [353-355].

Cancerul de col uterin este precedat de leziuni precanceroase, care conform curentului consensul poate fi împărțit în leziuni intraepiteliale scuamoase de grad scăzut (L-SIL) și

leziuni intraepiteliale scuamoase de grad înalt (H-SIL). Testul Papanicolau este un screening testarea pentru cancer și leziuni preinvazive, dar rezultatele anormale trebuie urmate de colposcopie, biopsie și examen histopatologic. În timp ce intraepitelial scuamos de grad scăzut leziunile se vindecă de obicei spontan și chiar leziunile de grad înalt regresează cu până la 40% dintre cazuri, riscul de progresie pe 30 de ani al cancerului invaziv este de 30% până la 50% pentru netratat.boala de grad înalt [362-366].

Progresia de la infecția cu HPV la cancer are loc în patru etape, după cum urmează: HPV transmitere, infecție acută cu HPV, modificări precanceroase și în final, cervical invaziv cancer. HPV tip 16 și HPV tip 18 sunt responsabile pentru aproape 70% din colul uterin cazuri de neoplazie. În timp ce infecția cu HPV și constatările anormale ale citologiei sunt normal în rândul femeilor tinere, cancerul de col uterin invaziv este rar la femeile tinere. Conform statisticilor americane privind cancerul, doar 0,2% din cazurile incidente de cancer de col uterin apar în femeile cu vârsta sub 20 de ani, în timp ce 19,5% apar la femeile cu vârsta de 65 de ani sau mai mult Dovezile indirecte indică faptul că screening-ul cancerului de col uterin ar trebui să reducă incidența iar mortalitatea acestei neoplazii cu aproximativ 90%. Screening-ul anual este indicat, dar screening-ul la fiecare 1 sau 2 ani comparativ cu o dată la trei ani îmbunătățește eficacitatea cu mai puțin de 5%. În absența screening-ului, o femeie are aproximativ 250:10.000 de șanse dezvoltă cancer de col uterin invaziv în timpul vieții și aproximativ 118:10.000 de șanse de a muri (367-371).

Materiale și metode: pornind de la scopul principal al acestei lucrări, au fost efectuate două tipuri de studii afară. Primul studiu s-a bazat pe date secundare. Aceste date au fost colectate de la liber surse statistice accesibile furnizate de OMS, Comisia Europeană și Ministerul Sănătății din România. Obiectivul principal a fost de a înțelege situația României, prin plasarea acesteia în contextul UE, și să identifice cele mai importante măsuri de prevenire pe care Ministerul Sănătatea le-a luat. De asemenea, ne-am propus să evaluăm eficacitatea acestor măsuri. În plus, am efectuat un studiu cantitativ pe un grup de 1945 de românce, care vizează identificarea atitudinilor și comportamentelor acestora în ceea ce privește screening-ul pentru cancerul de col uterin.

Scopul acestui studiu: a fost de a analiza opiniile și comportamentele femeilor românce privind prevenirea cancerului de col uterin prin screening regulat.

În primul rând, am măsurat nivelul de informare deținut de subiecții, cu privire la existența singurului program de screening care a fost organizat de Ministerul Sănătății din România.

prezintă situația răspunsurilor la întrebarea „Știați de existența program de screening pentru cancerul de col uterin, derulat în perioada 2012–2017 în România Rezultatele au arătat că mulți participanți nu știau despre existența acestui lucru program. Doar 644 de femei (33,1%) au susținut că știu despre existența acestui program. Rezultatele arată că cel mai important motiv este conștientizarea ”beneficiilor” diagnostic precoce”—78,50% sunt motivați de acest motiv. Aceasta este o altă dovadă a impactului a expunerii la mai multe informații cu privire la importanța prevenirii. O alta explicația acestei situații este că participanții sunt femei care locuiesc în mediul urban, cu niveluri înalte de educație care le-au îmbunătățit și educația medicală. Ulterior, cel „frica de a lua boala” pare să fie și ea importantă, 22,6% dintre respondenți recunoscând că acesta este motivul pentru care au efectuat analize de rutină. Un număr mic de femei au răspuns că medicul le-a sfătuit să efectueze controale de rutină pentru acest tip de cancer, doar 18% au fost motivate de medici să facă periodic testul Papanicolau. Printre cele mai interesante răspunsuri oferite de subiecții cercetării au fost: „Am avut cervical cancer înainte”, „Sunt medic ginecolog și înțeleg pe deplin necesitatea analizelor anuale”, „Am infecție cu HPV, care s-a dezvoltat după sarcină”. Și mai important a fost găsirea motivației pentru care femeile aleg să nu se prezinte la testele Papanicolau de screening. Având în vedere ratele ridicate de mortalitate pentru cancerul de col uterin din România, acest studiu a investigat cauzele potențiale care au condus la această situație. Rezultatele acestui studiu a indicat că majoritatea femeilor investigate nu știau despre existența primul program național de screening pentru cancerul de col uterin. Mai mult, rezultatele acestui studiu subliniază că cele intervievate aveau prea puține cunoștințe despre existența programului de screening pentru cancerului de col uterin și, prin urmare, puține participaseră la această inițiativă națională de screening (122 de respondenți—6,3% din totalul eșantionului). Motivată în principal de teama de a afla ca au boala și prin conștientizarea cu privire la beneficiile diagnosticului precoce, majoritatea respondenților au recunoscut că văd în mod regulat un medic pentru a efectua un control ginecologic de rutină care include și un test Papanicolau. Cu toate acestea, această constatare trebuie interpretată în contextul eșantionului studiului, format din femei informate din mediul urban, care sunt membre ale celei mai mari comunități de mame educate din România, și care rezultat arata ca au venituri peste medie, ceea ce le permite să plătească costul testului Papanicolau.

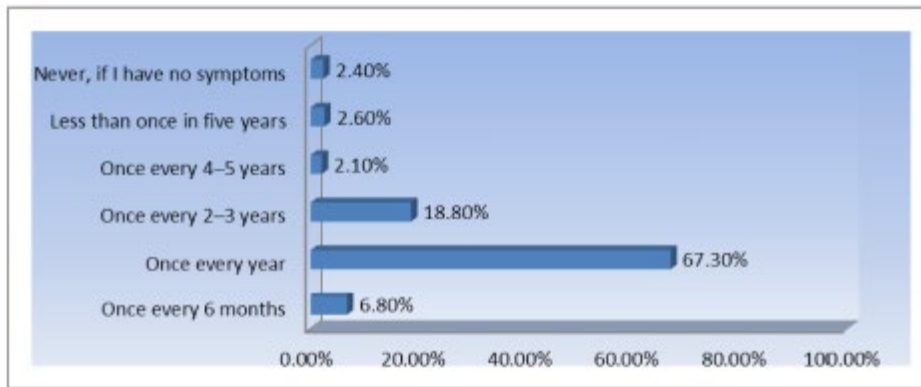


Figure 6. The frequency of routine Pap smear tests ($n = 1945$).

Concluzii: principalele motive care determină neprezentarea respondentelor la depistarea cancerului de col uterin (lipsa de timp și de resurse financiare) subliniază încă o dată importanța și necesitatea implementarea de programe naționale gratuite de screening, care trebuie promovate intens printre femeile române din mediul urban și rural, însoțite de conștientizări și campanii mai intense privind incidența și mortalitatea cancerului de col uterin în țară.

În plus, rezultatele acestui studiu trebuie să fie contextualizate în actuala situație Covid-19, care a oferit ocazia de a găsi soluții inedite, posibil a fi aplicate pentru a depăși unele bariere legate de vaccinarea HPV, prin educație, consiliere și utilizarea screening-ului HPV primar [371].

CAPITOLUL 2. REALIZĂRI PROFESIONALE ȘI ACADEMICE

A. PREZENTARE GENERALĂ A CARIEREI

A.1. Realizări profesionale

Cariera mea profesională și academică a început odată cu absolvirea Facultății de Medicină, secția Medicina Generală, a Institutului de Medicină și Farmacie din Cluj Napoca, în anul 1989.

Mi-am început activitatea profesională ca medic rezident, în anul 1991, admis ca urmare a examenului de rezidențiat susținut în noiembrie din același an. Am fost medic rezident ORL, la Clinica ORL Cluj Napoca, sub îndrumarea eminentului profesor univ. dr. Ermil Tomescu, prestigios profesionist al domeniului său, până în anul 1994.

Am susținut examenul de medic specialist în noiembrie 1994, obținând nota 9,98 (Sef promotie), și având Ordinul de confirmare ca medic specialist ORL nr. 2214 / 1994 (VIII/B/3980 din 26.01.1995).

Tot în cadrul Universității de Medicină și Farmacie Iuliu Hatieganu din Cluj Napoca (fostul Institut de Medicină și Farmacie) la data de 21.06. 1999, ca urmare a promovării examenului de primariat, am fost confirmat ca medic primar ORL, prin Ordinul MS 637/1999, obținând nota 9.77.

Am debutat în activitatea clinică din cadrul specialității ORL în anul 1994, la Spitalul Municipal Brașov, care ulterior, în anul 2003, a fost comasat cu Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov, unde mi am continuat activitatea în Ambulatoriul și Secția cu paturi ORL ale acestuia. Am desfășurat activitatea operatorie și de garzi, conform reglementărilor legale, până în anul 2016.

Începând din anul 2000, am desfășurat și o activitate de specialitate ORL în sistem privat, de cabinet, ca și colaborator la două mari spitale private (rețeaua Sf Constantin și Hiperdia din Brașov), precum și la cabinetul ORL personal. Detin expertiza a peste 30 de ani de activitate în specialitatea ORL.

Profesional și în urma acestor examinări susținute, a efectuării stagiilor clinice, m-am pregătit permanent, complet, inițial ca medic specialist și apoi în calitate de medic primar în specialitatea ORL.

Pentru dezvoltarea permanentă a carierei, am parcurs peste 21 de cursuri și module de perfecționare cu participare internațională și peste 15 naționale, pentru dezvoltarea mea profesională permanentă în cadrul specialității de bază ORL, dar și a dezvoltării în domeniile de graniță ale specialității mele, dezvoltări inexistente încă în țara noastră (otoneurologia).

A.2. Realizări academice

Dezvoltarea progresivă a carierei mele academice până la Profesor asociat, a început în 01.10. 2014, ca urmare a invitației d-lui prof. univ. dr. Alexandru Marius Moga -decanul Facultății de Medicină a Universității Transilvania din Brașov, de a participa la activitatea didactică, în calitate inițială de cadru didactic asociat, pentru disciplinele Metodologia cercetării medicale și ORL.

În urma bunei aprecieri a activității mele de cadru didactic asociat, din cadrul acestor discipline, ulterior am fost cooptat și în cadrul Scolii Doctorale Interdisciplinare a Universității Transilvania din Brașov, pentru disciplina Bazele statisticii medicale, activând în pregătirea viitorilor doctoranzi.

În următorii trei ani, am activat alături de domeniile menționate și în cadrul disciplinei de informatică și biostatistică medicală,

În anul 1996, colaborarea mea s-a finalizat prin promovarea examenului de Șef de Lucrări universitar, la Catedrele de Metodologie a cercetării științifice și ORL, a Facultății de Medicină, Universitatea Transilvania din Brașov (Departamentul Specialități Medicale și Chirurgicale). Inițial, examenul promovat a acoperit o durată de funcționare determinată de trei ani, după care un alt examen, în anul 2019, mi-a reconfirmat angajarea subsemnatului ca și cadru didactic titular (Șef lucrări univ.) pe perioadă nedeterminată, la Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania din Brașov.

Ascensiunea mea academică a continuat, iar în anul 2021 am susținut examenul care mi-a conferit titlul universitar de Conferențiar (promovat în baza Ordinului Rectorului nr. 23/21.07.2021), la Catedrele de Metodologie a cercetării științifice și ORL, ale Facultății de Medicină, Universitatea Transilvania din Brașov (Departamentul Specialități Medicale și Chirurgicale).

Totodata, mi am continuat activitatea ca si cadru didactic titular, in cadrul Scolii Doctorale Interdisciplinare a Universitații Transilvania din Brașov, pentru disciplina Bazele statisticii medicale, activand in pregatirea viitorilor doctoranzi in domeniul Medicina.

Am fost si sunt presedinte/membru în diferite comisii de specialitate, atat ale Universității Transilvania din Brașov cat și ale Universităților publice naționale.

Am activat ca referent pentru Teze de doctorat, pentru examinari in ocuparea diverselor pozitii, fie didactice-universitare, fie profesionale, în universități sau unitati sanitare publice, pentru ocuparea diverselor posturi de medici specialisti sau primari în specialitatea ORL, in intreaga țară.

Începând cu anul 2022 am fost numit în Comitetul de etica al Facultatii de medicina, si activez ca membru titular ales al comisiei de disciplina din cadrul CMR Brasov.

Începând cu anul 2000, am fost lector/speaker invitat în cadrul numeroaselor cursuri de perfectionare profesionale, organizate de Universitati publice sau entitati private (GSK, Schering Plough, ArMedica, Solvay, Antibiotice Iasi, Meda, Abbot, Pfizer, Mylan, Viatrix, SunWave, Sanoffi etc), pentru domeniul meu de expertiza.

Am condus pentru studenții la medicină peste 20 de lucrări de licenta, în domeniul Medicină (ORL). Am încercat să-i învăț pe studenți pe baza experienței mele științifice să înțeleagă datele importante din literatura medicală, să efectueze corect o revizuire medicală, să conceapă un studiu clinic. Ca urmare, multe dintre aceste studii/lucrari au fost prezentate în conferințe internaționale și în reviste de specialitate indexate.

În cadrul activității mele academice am publicat două cărți, scrise în domeniul Medicină, una in domeniul ORL (autor unic), cealalta in domeniul pregatirii pentru concursuri si examene in medicina. Am colaborat colegial si cu alti autori in cadrul unui proiect medical din cadrul altei specialitati.

Am participat la elaborarea a numeroase materiale informative destinate medicilor (cursuri EMC) si pacientilor, am avut totodata si o colaborare fructuoasa pentru popularizarea cunostintelor si a educatiei medicale de masa, concretizata prin participare la numeroase emisiuni televizate cu profil medical, la posturi TV locale (NOVA TV-“Pastila de sanatate” si RTT TV - “Sanatos tun”).

A.3. Realizări manageriale

Un pas important activitatea de management profesional a fost absolvirea cursului de perfectionare in Scrierea Proiectelor Europene Pentru Domeniul Cercetare In Perioada 2014 – 2020,(Proiect Contaplus®, Bucuresti) finalizat cu Certificatul de Expert accesare fonduri structurale si de coeziune europene (cor 242 213).

Totodata, am dobândit si abilitățile practice de coordonare, in calitate de Medic Coordonator al Ambulatoriilor de specialitate (ORL, oftalmologie, interne, nefrologie, oncologie si geriatrie) corp Marzescu / Spital Judetean Clinic De Urgenta Braşov, in perioada 2003-2014.

B. TEZA DE DOCTORAT, PROIECTE/GRANTURI/STUDII CLINICE

B.1. TEZA DE DOCTORAT

Teza de doctorat cu titlul „Locul paresteziilor faringiene in practica ORL” a fost coordonată de dl prof. univ dr. Ermil Tomescu și confirmată în baza Ordinului ministrului educației și cercetării nr. 3876 din 19.05.2004.

Activitatea mea doctorală s-a desfășurat în cadrul Școlii Doctorale a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” din Cluj-Napoca, ca institutie organizatoare de doctorat si sub atenta indrumare a prof.univ. dr. Ermil Tomescu in calitate de conducator de doctorat, o personalitate marcanta a otolaringologiei românești, de înalta probitate morala si profesionala, cu un talent didactic remarcabil si o activitate stiintifica impresionanta.

Principalele obiective ale tezei mele de doctorat au constat in evaluarea etiologiei, manifestarilor, a aspectelor de diagnostic si tratament a pacienților cu parestezii faringiene, alaturi de monitorizarea starii lor organice locale-faringiene, in corelatie cu modificarile de natura psiho-organice si observatii asupra eficientei diverselor tipuri de terapii asupra afectiunilor cauzatoare si implicit, asupra calitatii vietii acestora.

B.2.2. STUDII CLINICE NATIONALE SI INTERNATIONALE– INVESTIGATOR PRINCIPAL SI CO-INVESTIGATOR

Experiența de cercetare personală am îmbogățit-o și prin participarea la studii clinice internaționale ca investigator principal sau ca co-investigator.

Participarea la studiile de cercetare este menționată mai jos, împreună cu câteva articole de cercetare de impact în care au fost publicate rezultatele studiilor clinice. În unele dintre aceste articole importante am fost menționat ca și co-autor.

- 2000, Marceanu Luigi, investigator principal în studiul clinic “Utilizarea produselor Biazol și Iodosept în tratamentul din ambulatoriu al infecțiilor urechii externe”, studiu clinic de fază III, organizator Armedica SA –România
- 2008, Marceanu Luigi, investigator principal la studiul clinic “A three month observational study in patients suffering from recurrent peripheral vestibular vertigo to assess the effect of Betahistine 48mg/day on quality of life and dizziness symptoms”, în cadrul OSVaLD studiu clinic European, multicentric (studiu de fază III), organizator: Solvay – România.
- 2022, Marceanu Luigi, investigator principal în studiul clinic “Utilizarea produsului SINOSUN în tratamentul din ambulatoriu al infecțiilor rinosinusale”, studiu clinic de fază III, organizator SunWave -Romania

Articole publicate în relație cu rezultatele studiilor clinice menționate au fost publicate în reviste de impact, mai jos,

1. Effects and tolerability of betahistine in patients with vestibular vertigo: results from the Romanian contingent of the OSVaLD study
Ovidiu Băjenaru 1, Adina Maria Roceanu 2, Silviu Albu 3, Viorel Zainea 4, Alexandru Pascu 4, Mădălina Gabriela Georgescu 4, Sebastian Cozma 5, Luigi Mărceanu 6, Dafin Fior Mureșanu 7
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25506241/>
2. Effects of Betahistine on Patient-Reported Outcomes in Routine Practice in Patients with Vestibular Vertigo and Appraisal of Tolerability: Experience in the OSVaLD Study, Heike Benecke M.D.,1Herminio Pérez-Garrigues M.D.,2 Dinsuhaimi bin Sidek M.D.,3 Ingrida

Uloziene M.D.,⁴ Kuessner D M.D.,⁵ Eric Sondag M.D.,⁶ Ad Theeuwes M.D.,⁶ or the OSVaLD investigators (Final)

<https://www.tinnitusjournal.com/articles/effects-of-betahistine-on-patientreported-outcomes-in-routine-practice-in-patients-with-vestibular-vertigo-and-appraisal-of-tolera.pdf>


3. Aspecte ale tratamentului otitelor externe in ambulatoriul ORL, Mărceanu Luigi, Silvia Moga, Jurnal Medical Brasovean, nr 1, an III 2007, 53, (CNCSIS 781, categoria B)
<https://webbut.unitbv.ro/index.php/jmb/issue/archive>

A. RECUNOASTERE STIINTIFICA INTERNATIONALA

Activitatea mea științifică a fost completată de peste 57 de diverse lucrări științifice, majoritatea publicate în reviste, unele dintre ele cu factor de impact ridicat sau cotate ; 43 in extenso, 28 dintre ele publicate în reviste internationale; 21 indexate Web of Sciences, H-Index 8.

Relevanța și impactul rezultatelor științifice în cel mai important domeniu de cercetare al patologiei tulburarilor de echilibru și a aspectelor interdisciplinare (cardiovasculare, neurologice) precum și cercetarile din domeniul medicine integrative (preparate etno botanice traditionale cu effect in reducerea stresului oxidativ, reactivitatea trombocitelor) și in alte domenii de cercetare conexe ariei mele de expertiza ORL, au fost demonstrate prin prezentari permanente la manifestari stiintifice si cursuri de perfectionare, publicarea de materiale informative destinate medicilor și articole stiintifice în reviste internaționale de mare impact.

Toate aceste rezultate dovedesc capacitatea de sinteză, de conceptualizare științifică și un înalt nivel științific dobandit de subsemnatul in activitatea de cercetare. Rezultate stiintifice personale in Web of Science:




LUIGI MARCEANU ✓
(Marceanu, Luigi Geo)
Transylvania University of Brasov

Web of Science ResearcherID: AAA-6977-2019

Published names ⓘ Marceanu, Luigi Geo Marceanu, Luigi Marceanu, Luigi G. Marceanu, L.

Published Organizations ⓘ Transylvania University of Brasov, Obstet & Gynaecol Hosp

Subject Categories ^{BETA} Otorhinolaryngology; Pharmacology & Pharmacy; Biochemistry & Molecular Biology; Surgery; Health Care Sciences & Services

Other Identifiers ⓘ  <https://orcid.org/0000-0003-3988-1266>

Metrics ← Open dashboard

Profile summary

- 28 Total documents
- 21 Publications indexed in Web of Science
- 21 Web of Science Core Collection publications
- 0 Preprints
- 0 Dissertations or Theses
- 7 Non-indexed publications
- 2 Verified peer reviews
- 0 Verified editor records

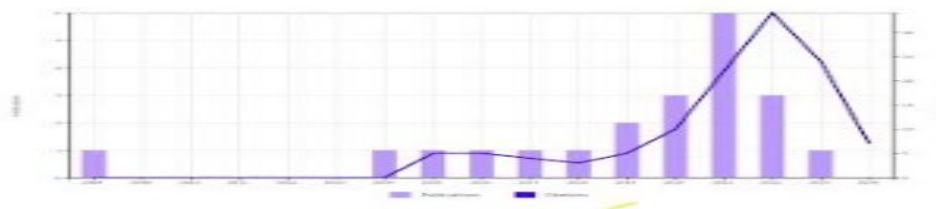
Web of Science Core Collection metrics ⓘ

8	21
H-Index	Publications
119	112
Sum of Times Cited	Citing Articles

8

H-Index

Times Cited and Publications Over Time DOWNLOAD



<https://www.webofscience.com/wos/author/record/1872552>

Sunt membru al mai multor societăți științifice naționale și internaționale : Societatea Română De Orl și Chirurgie Cervico-Facială, Societatea Română De Audiologie Si Patologie A Comunicării, Alliance Francaise Brasov, Asociația Forumul Medical Brasovean, Membru Fondator Societatea Română De Neuro-Otologie (2014-2020) și membru fondator Societatea de Scleroza multiplă (2004), membru al Societății Internaționale de Otoneurologie.

Sunt recenzor științific în mai multe reviste internaționale și naționale: American Journal of Therapeutics, Buletinul Universității Transilvania și Brașov Medical Journal Review.

Recunoașterea internațională este demonstrată și de capacitatea de a lucra în echipă de cercetare colaborând cu specialiști de top la nivel național și internațional prin participarea la studii clinice internaționale ca investigator principal și co-investigator. Toate acestea s-au concretizat în numeroasele lucrări publicate în colaborare cu cercetători din întreaga lume.

II.2. PLANURI DE EVOLUȚIE ȘI DEZVOLTARE ȘTIINȚIFICĂ, PROFESIONALĂ ȘI ACADEMICĂ

Obținerea certificatului de abilitare necesar pentru coordonarea tezelor de doctorat consider ca reprezintă cel mai important deziderat pentru viitoarea mea activitate academică și științifică, în cadrul comunității academice a Școlii Doctorale a Universității Transilvania din Brașov.

Abilitarea în domeniul medicinei îmi va permite o mai bună dezvoltare personală și, în plus, îmi va oferi posibilitatea de a coordona tinerii doctoranzi către o viitoare carieră academică, necesară pentru a intra în elita academică a Universității Transilvania din Brașov.

Pentru realizarea obiectivelor propuse, am elaborat următorul plan de evoluție viitoare a carierei mele, structurată pe mai multe etape și planșiere de dezvoltare. Domeniile profesionale și de studiu în care am excelat până acum, vor sta și pe viitor la baza dezvoltării mele și vor fi, în continuare o prioritate pentru viitoarea mea carieră academică.

CAPITOLUL 1. PLANURI DE EVOLUȚIE ȘI DEZVOLTARE ȘTIINȚIFICĂ

A. PLANURI DE DEZVOLTARE ȘTIINȚIFICĂ ÎN DOMENIUL PRACTICII TULBURĂRILOR DE ECHILIBRU

Domeniul tulburărilor de echilibru reprezintă pentru mine și pentru echipa mea de cercetare un continuum în activitatea științifică incluzând planuri de dezvoltare ulterioară cu următoarele direcții principale de cercetare:

1. Utilizarea realității virtuale în reabilitarea pacienților cu probleme de echilibru pentru a crea medii sigure și interactive pentru antrenamentul echilibrului.
2. Studiul efectelor exercițiilor de antrenament de putere asupra echilibrului și funcționării motorii la pacienții cu tulburări de echilibru.
3. Investigarea impactului terapiei cognitiv-comportamentale asupra anxietății și a echilibrului la persoanele cu vertij sau tulburări de echilibru.
4. Utilizarea sistemelor de monitorizare cu senzori pentru a evalua și monitoriza schimbările în echilibru și postură în timp real.
5. Studiarea efectelor terapiei muzicale și a dansului asupra funcției echilibrului și a calității vieții la persoanele cu tulburări de echilibru.
6. Investigarea rolului nutriției și suplimentelor alimentare în managementul și tratamentul tulburărilor de echilibru.
7. Evaluarea tehnologiilor inovatoare, sugerate a fi utilizate în tratamentele viitorului cum ar fi exoscheletele sau sistemele de stimulare electrică, în reabilitarea și îmbunătățirea diverselor funcții alterate la pacienții cu tulburări de echilibru.
8. Studiarea implicării sistemului vestibular în dezvoltarea și progresia tulburărilor de echilibru pentru a identifica noi modalități de tratament și intervenție.
9. Investigarea factorilor genetici și ereditari în apariția tulburărilor de echilibru pentru a determina riscul individual și a dezvolta strategii de prevenție personalizate.
10. Studiarea impactului stresului, anxietății și depresiei asupra echilibrului și funcției vestibulare pentru a îmbunătăți abordarea multidisciplinară a pacienților cu tulburări de echilibru.
11. Explorarea utilizării inteligenței artificiale și a tehnologiei blockchain pentru îmbunătățirea diagnosticului și managementului tulburărilor de echilibru.
12. Investigarea relației dintre tulburările de echilibru și alte afecțiuni neurologice sau sistemice, precum afecțiunile cardiovasculare sau diabetul, pentru a dezvolta strategii de tratament integrate.
13. Studiarea impactului stilului de viață și al factorilor de mediu asupra echilibrului și funcției vestibulare, pentru a promova abordarea holistică a managementului tulburărilor de echilibru.
14. Investigarea modalităților de prevenție a căderilor și a riscului de traumatisme asociate tulburărilor de echilibru, prin implementarea programelor de echilibrare și de antrenament motor.

15. Dezvoltarea de intervenții personalizate și adaptate pentru pacienții cu tulburări de echilibru, pe baza profilului clinic și a nevoilor individuale.

16. Studiarea efectelor terapiei cu lumina asupra ritmurilor circadiene și a echilibrului la pacienții cu tulburări de echilibru, pentru a identifica modalități non-invazive de îmbunătățire a simptomelor.

17. Evaluarea impactului factorilor psihologici și emoționali asupra echilibrului și a calității vieții în rândul persoanelor cu tulburări de echilibru, pentru a dezvolta strategii de îngrijire integrative.

18. Studiarea rolului terapiei ocupationale și a terapiilor de reabilitare bazate pe activități în îmbunătățirea echilibrului și a funcției motorii la pacienții cu tulburări de echilibru.

19. Investigarea impactului dietelor specifice și a suplimentelor alimentare în gestionarea inflamației și a stresului oxidativ asociate tulburărilor de echilibru.

20. Dezvoltarea unor strategii inovatoare de evaluare și intervenție în managementul tulburărilor de echilibru pe baza noțiunii de neuroplasticitate și de reabilitare neurologică.

B. PLANURI DE DEZVOLTARE ȘTIINȚIFICĂ ÎN DOMENIILE INTERDISCIPLINARE IN RELATIE CU PRACTICA TULBURARILOR DE ECHILIBRU

B.1 IN DOMENIUL MANIFESTARILOR SI COMORBIDITATILOR NEUROLOGICE

1.O idee de cercetare pentru viitor ar putea fi cea a conexiunilor dintre legăturile neurologice și echilibrul fizic și emoțional al individului cu tulburari de echilibru de cauze ORL. Studiul ar putea explora modul în care anumite regiuni ale creierului și conexiunile neuronale influențează capacitatea unei persoane de a-si menține echilibru în diverse situații, atat organice-patologice sau emoționale. Cercetarea ar investiga cum disfuncțiile sau leziunile cerebrale organice dar si psihologice, pot afecta echilibrul unei persoane și pot duce la probleme de coordonare și stabilitate. De asemenea, ar putea analiza modul în care terapia prin exercițiile de echilibru și practicile de mindfulness sau meditație pot contribui la îmbunătățirea conexiunilor neuronale și a echilibrului individului. Această cercetare ar putea oferi noi informații importante în domeniul neuroștiințelor și ar putea avea aplicații practice în îmbunătățirea sănătății și bunăstării si calitatii vietii umane.

2. Se cunoaste ca numeroase grupuri neuronale sunt implicate în controlul echilibrului. Ele sunt responsabile de procesarea și integrarea informațiilor senzoriale provenite din mai multe sisteme, cum ar fi sistemul vestibular (care detectează mișcările capului și poziția acestuia în spațiu), receptorii din ochi care monitorizează poziția și mișcările ochilor, precum și receptorii somestezici care detectează poziția și mișcările corpului în spațiu. Aceste sisteme senzoriale lucrează împreună pentru a trimite semnale către creier, care apoi coordonează mișcările musculare necesare pentru menținerea și reglarea echilibrului.

Grupurile neuronale din creier care sunt implicate în controlul echilibrului includ:

- Nucleii vestibulari: Aceste structuri sunt implicate în procesarea informațiilor senzoriale de la sistemul vestibular, care monitorizează mișcările capului și poziția acestuia în spațiu.
- Nucleii cerebelului: Cerebelul joacă un rol important în coordonarea mișcărilor și reglarea echilibrului prin integrarea informațiilor senzoriale și coordonarea activității musculare.
- Nucleii basal ganglionari: Aceste structuri sunt implicate în controlul mișcărilor voluntare și automatismele motorii, precum și în reglarea echilibrului.
- Căile nervoase ascendente și descendente: Aceste căi nervoase permit transmiterea semnalelor senzoriale de la periferie către creier și trimiterea de comenzi motorii către mușchi pentru a menține echilibrul și a controla mișcările.

Prin interacțiunea și coordonarea acestor structuri neuronale, creierul uman poate menține și regla echilibrul în diferite poziții și condiții de mediu. Orice dezvoltare anormală sau disfuncție a acestor grupuri neuronale poate duce la tulburări de echilibru și manifestări neurologice. Astfel se deschid perspectivele mai multor cercetari ulterioare in acesta directive, prin colaborarea pe mai departe cu echipa de cercetatori neurologi ai Facultatii noastre, in directia patologiei extrem de complexa a acestor zone cerebrale

3. O alta linie viitoare de cercetare in acest domeniu interdisciplinar vizeaza diversele intervenții terapeutice pentru tulburările de echilibru conexe manifestărilor neurologice, interventii ce pot varia în funcție de cauza subiacentă a afecțiunii. Unele opțiuni de tratament comune pot fi subiecte de cercetare si pot include:

- Terapia kineto-fizică: ea oferă exerciții specifice pentru a îmbunătăți echilibrul, coordonarea și forța musculară. Terapia kinetofizică poate fi utilă în tratarea atât a tulburărilor de echilibru, cât și a manifestărilor neurologice asociate.

- **Medicatii specifice:** Unele medicamente pot fi prescrise pentru a trata simptomele specifice asociate cu tulburările de echilibru și manifestările neurologice. De exemplu, anumite medicamente pot fi utilizate pentru a reduce amețelile sau tremurăturile.
- **Terapia ocupatională:** Această formă de terapie poate ajuta la îmbunătățirea capacității unei persoane de a-și desfășura activitățile zilnice în mod eficient și în condiții de siguranță, chiar în prezența unor deficiențe de echilibru sau neurologice.
- **Imbunatatirea dispozitivelor de asistență:** Unele persoane pot beneficia de utilizarea unor dispozitive clasice de asistență, cum ar fi bastoanele de mers, cărucioarele sau alte dispozitive cu role, pentru a sprijini echilibrul și a preveni căderile, dar si abordareav a noi modalitati de tratament (implantul vestibular).
- **Chirurgia:** În cazurile severe sau rezistente la alte forme de tratament, unele tulburări de echilibru și manifestări neurologice pot necesita intervenții chirurgicale pentru a corecta problema subiacentă.

Este foarte important să se ofere un diagnostic cat mai precis ca planul de tratament sa fie adecvat pentru nevoile individuale ale fiecarui pacient.

B.2 IN DOMENIUL MANIFESTARILOR SI COMORBIDITATILOR TULBURARILOR DE ECHILIBRU (CARDIOVASCULARE SI NEUROLOGICE ETC.)

O suma de teme viitoare de cercetare pe care le am in vedere, vizeaza o colaborare stransa cu colegii cardiologi

1. Ideea unui protocol clinic de evaluare a cauzelor cardiovasculare, contraindicațiilor și complicațiilor tratamentului la pacienții cu sindroame vestibulare: intenționez să elaborez-impreama cu colegii cercetatori cardiologi, un protocol pentru diagnosticarea cauzelor cardiovasculare, contraindicațiilor și complicațiilor tratamentului la pacienții cu sindroame vestibulare. Se știe deja că bolile cardiovasculare sunt implicate în apariția sindromului de instabilitate. In tulburarile de echilibru, dupa vertij, senzatiile de instabilitate sunt cele mai frecvente senzatii. Cauzele cardiovasculare ale instabilității acute de debut sunt: hipotensiunea ortostatică, prezența varicelor membrelor, bradicardia, tulburările de ritm cardiac, aritmiile extrasistolice (cele care generează stări presincope), tratamentele cronice cu anticoagulante și antiinflamatoare (acidul acetilsalicilic) care pot favoriza hematoamele, chiar și după traumatisme craniene minime. Cauzele cardiovasculare de instabilitate progresivă/declanșată

cronică sunt: sindromul pseudobulbar de origine cardiacă, fiind cauzat de insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială cronică, diverse tulburări de ritm cardiac

2. Continuarea cercetarilor in domeniul stresului oxidativ: corelații ale stresului oxidativ s au observant in relatie cu reducerea globală a deformarii longitudinale în sindromul coronarian acut. O parte a stresului oxidativ este produs de speciile reactive de oxigen (ROS), mesagerii secundari importanți în bolile cardiovasculare. Când producția de ROS depășește apărarea antioxidantă, apare stresul oxidativ, rezultând leziuni de ischemie-reperfuzie, hipertrofie urmată de hipertensiune arterială, moarte celulară urmată de disfuncție cardiacă și insuficiență cardiacă.

Deformarea longitudinală globală (GLS) s-a dovedit a fi cel mai robust și mai reproductibil parametru în ecocardiografie pentru analiza deformării miocardice. Există un interes deosebit în cercetarea variației acestui parametru în sindromul coronarian, hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă pentru depistarea disfuncției miocardice și evoluția acesteia. Prin urmare, determinarea GLS este esențială în evaluarea funcției cardiace. O creștere a nivelurilor de produse oxidate și apărarea antioxidantă redusă în sunt corelate cu o funcție sistolică mai proastă, măsurată prin scăderea tensiunii sistolice longitudinale globale a ventriculului stâng, chiar și cu fracția de ejeție a ventriculului stâng normal.

Markerii oxidativi sunt crescuți semnificativ în plasma pacienților cu hipertensiune arterială și acționează, de asemenea, influențând indirect semnalizarea angiotensinei II, semnalizarea oxidului nitric și alte procese celulare. ROS determină disfuncția endotelială, influențează sistemul renină/angiotensină/aldosteron și imuno-inflamația, toate aceste procese contribuind la hipertensiune arterială. ROS endogene din inimă sunt generate de mitocondrii, citocrom și enzimele pro-oxidative xantin oxidoreductaza, P450, NADPH oxidaza, oxid nitric sintaza necuplată și monoaminooxidaze. Terapiile de stres antioxidant au fost testate de la inhibarea producătorilor de stres oxidativ la antioxidanți exogeni. Rezultatele obținute folosind o combinație de medicamente precum nebivolol și zofenopril cu antiinflamator, stres antioxidant și reactivitate antiplachetă chiar și în studiile noastre anterioare par a fi mai promițătoare.

3. Cercetarea de noi abordari terapeutice la pacienții cu sindrom coronarian asociat cu fibrilație atrială și reactivitate trombocitară mare: reactivitatea plachetara ridicată a fost demonstrată la pacienții cu sindrom coronarian acut și, de asemenea, la pacienții cu fibrilație atrială. Acest fenomen poate fi de fapt o consecință fie a reactivității ridicate înainte de tratament, fie a unui răspuns redus la medicamente, fie a unei combinații a ambelor. S-a

demonstrat că HPR cu terapia anti-trombocite a fost asociată cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare. O abordare pe termen lung la acești pacienți-pe care dorim sa o cercetam mai profund-ar putea fi combinarea agentului terapeutic cu mecanisme complementare în reducerea stresului oxidativ, reactivitatea trombocitelor și disfuncția endotelială pe lângă medicamentele antitrombotice.

C. PLANURI DE DEZVOLTARE ȘTIINȚIFICĂ ÎN DOMENIUL MEDICINII INTEGRATIVE

1. Studiul rolului activității antioxidante a Violei tricolor L. în fiziologia echilibrului, în relație cu sindromul coronarian, ca morbiditate extrem de frecventă în populația cu tulburări de echilibru.

Viola tricolor L. este o plantă erbacee, familia *Violaceae*, originară din țările europene și asiatice și având rol în medicina tradițională cardiovasculară. *Viola tricolor* L. este folosită ca diuretic, hipotensiv prin creșterea nivelului de oxid nitric sintază (NOS) și hipolipidemic în studiile cardiovasculare, tratează infecțiile tractului respirator superior, antioxidant și anticonvulsivant. *Viola tricolor* L. are efecte antioxidante care previne deteriorarea lizosomală a celulelor miocardice, scade nivelul peroxidizilor lipidici, CK, CK-MB, LDH și speciile reactive de oxigen în IMA rezultând efecte cardioprotectoare. În plus, previne chemotaxia neutrofilelor în IAM pentru a preveni deteriorarea letală a celulelor inimii. În hipertrofia ventriculară stângă (LVH), *Viola tricolor* L are efecte antioxidante și antihipertensive prin scăderea enzimelor de conversie a angiotensinei (ACE) și renină, creșterea nivelului ciclic de guanozin monofosfat (cGMP) și oxid nitric (NO), scăderea dimensiunii cardiomiocitelor și fibroza atribuită galicului. acid.

2. *Anogeissus acuminata* (*Combretaceae*) este o plantă nativă găsită în țările din Asia de Sud-Est, inclusiv Pakistan, Bangladesh și India. În mod tradițional, planta este folosită pentru a vindeca diferite tulburări cardiovasculare, adică hiperlipidemie. Mai mult, are și uz etnic pentru a trata diabetul, bolile de piele, tulburările gastro-intestinale, problemele legate de mușchii netezi [11], bolile de piele [12], durerile de dinți și leziunile gurii [13], tulburări de stomac [14], vindecarea rănilor. , diabet, diaree, dizenterie, tuse, arsuri și răni de mușcătură de șarpe [11].

Activitățile farmacologice stabilite ale *Anogeissus acuminata* includ efecte diverse și omnipotente (hepatoprotectoare, potențial de vindecare a rănilor [16], tratamentul nefropatiei diabetice [17], activitate de captare a radicalilor liberi [18], efect anti-HIV [19], efect antibacterian [20], activitate inhibitoare PTP [21] și activitate trombolitică).

Sistemele bazate pe plante continuă să joace un rol esențial în asistența medicală, iar utilizarea lor de către diferite culturi a fost documentată pe larg. Substanțele chimice profunde obținute în trecut din plante sunt acum medicamentele prestigioase de astăzi, care joacă un rol cheie în boli gastrointestinale, neuropsihiatrie, cardiovasculare și infecțioase, precum și în multe alte boli, cum ar fi digoxina, chinina, catechu, morfina și multe. Mai mult.

În mod similar, plante renumite pentru utilizările lor tradiționale și folclorice sunt investigate în laboratoarele de cercetare pentru conținutul farmacologic activ, și dorim să găsim aplicabilitatea acestor compuși și în cadrul patologiei echilibrului, cunoscând faptul că aceasta are o diversitate etiologică remarcabilă și pacienții noștri de regulă prezintă mai multe categorii de comorbidități, afecțiuni care pot fi ținta acestor compuși din *Anogeissus acuminata*.

D. PLANURI DE DEZVOLTARE ȘTIINȚIFICĂ ÎN ALTE DOMENII DE CERCETARE

Ca planuri noi de cercetare în domeniul paresteziilor faringiene, intenționez să aprofundez explorarea paresteziilor faringiene printr-o analiză detaliată a cauzelor, diagnosticului și tratamentului, beneficiind la accesul larg al bazelor de date internaționale. Paresteziile faringiene reprezintă senzații anormale sau disconfort resimțite în zona faringelui, cum ar fi furnicăături, amorțeli sau senzații de arsură. Aceste simptome pot fi cauzate de o varietate de factori, precum iritarea nervilor din gât, inflamația sau alte afecțiuni ale sistemului respirator. Cu toate acestea, mecanismele precise care stau la baza paresteziilor faringiene și modul în care acestea ar putea fi tratate eficient rămân încă subiecte de cercetare și discuție. Obiectivele studiului ar fi reprezentate de:

- Identificarea principalelor cauze ale paresteziilor faringiene
- Evaluarea de metode noi, moderne, de diagnosticare a paresteziilor faringiene
- Analiza opțiunilor actuale de tratament disponibile pentru pacienții cu parestezii faringiene

Studiul va include initial o revizuire sistematică a literaturii existente privind paresteziile faringiene, concentrându-se pe studiile cele mai recente care examinează cauzele, diagnosticul și tratamentul acestor simptome. De asemenea, vor fi luate în considerare cazurile clinice particulare și studiile de cercetare experimentale relevante, pentru a obține o înțelegere mai profundă a acestui fenomen.

Anticipiez că această cercetare va evidenția mai bine diversitatea extremă de cauze posibile ale paresteziilor faringiene, inclusiv afecțiuni neurologice, inflamația sau iritarea nervilor din zona gâtului. De asemenea, se va explora eficacitatea diferitelor metode de diagnosticare, precum endoscopia sau teste funcționale specifice. Pe baza acestor informații, va fi elaborat un posibil algoritm de tratament pentru pacienții cu parestezii faringiene.

Rezultatele consideram ca ar putea contribui la o mai bună înțelegere a paresteziilor faringiene și la îmbunătățirea managementului pacienților care suferă de aceste simptome. Aceste informații ar putea fi utile pentru practicienii din domeniul medicinei care se confruntă cu diagnosticarea și tratamentul pacienților cu parestezii faringiene.

2. Studii și cercetări anterioare au sugerat că paresteziile faringiene pot fi asociate cu diverse afecțiuni și patologii, precum:

- Afecțiuni neurologice: Paresteziile faringiene pot fi un semn al unor boli neurologice, cum ar fi neuropatia periferică, scleroza multiplă sau sindromul de compresie nervoasă. Aceste afecțiuni pot afecta funcția nervilor care inervează faringele, provocând senzații anormale sau disconfort în această zonă.
- Afecțiuni inflamatorii: Inflamația gâtului sau a nervilor din zona faringiană poate cauza parestezii, de exemplu în cazul faringitei, laringitei sau bolii de reflux gastroesofagian. Inflamația persistentă poate irita nervii din gât și provoca senzații anormale sau de disconfort.
- Afecțiuni endocrine: Dezechilibrele hormonale sau afecțiunile glandelor endocrine pot influența funcționarea sistemului nervos și pot contribui la apariția paresteziilor faringiene. De exemplu, hipotiroidismul sau diabetul zaharat pot afecta nervii din zona gâtului și pot determina senzații anormale.
- Afecțiuni vasculare: Anomaliile vasculare sau problemele circulatorii pot reduce fluxul de sânge către nervii din gât, ceea ce poate duce la parestezii. De exemplu, ateroscleroza sau hipertensiunea arterială pot afecta vascularizarea gâtului și pot induce senzații anormale în această zonă.

- Afecțiuni psihologice: Stresul cronic, anxietatea sau depresia pot influența receptivitatea sistemului nervos și pot amplifica senzațiile de parestezii. Pacienții cu tulburări psihologice pot prezenta o sensibilitate crescută la anumite stimuli și pot resimți senzații anormale în zona faringiană.

Toate aceste categorii etiologice reprezintă pentru mine subiecte și teme ample de cercetare viitoare. Îndeosebi corelațiile între paresteziile faringiene și alte patologii sugerează că este important să se investigheze și să se trateze cauza subiacentă a acestor simptome pentru a obține o gestionare eficientă a afecțiunii.

Colaborarea dintre specialiști din domenii diverse (echipe de cercetare interdisciplinară) precum neurologia, endocrinologia, gastroenterologia sau psihiatria este extrem de utilă în abordarea pacienților cu parestezii faringiene asociate cu diverse patologii.

E. REZULTATELE ESTIMATE ALE PLANURILOR PERSONALE DE DEZVOLTARE ȘTIINȚIFICĂ:

1. Continuarea proiectelor de cercetare în care sunt implicat în prezent ca și coordonator sau membru al echipei de cercetare;
2. Publicarea rezultatelor obținute în urma cercetărilor personale și în echipă în reviste internaționale listate ISI Web of Science, cu factor de impact ridicat, în reviste de baze de date internaționale (BDI), în cărți și volume publicate la nivel internațional și național;
3. Participarea la concursuri pentru obținerea de proiecte/granturi internaționale și naționale în calitate de coordonator de proiect, partener sau membru în echipa de cercetare și publicarea rezultatelor cercetării;
4. Organizarea, participarea și susținerea de prezentări în calitate de speaker la conferințe naționale și internaționale, sporind prestigiul personal și științific al Universității Transilvania din Brașov;
5. Implicarea în echipele de cercetare din rețeaua de studii clinice, în registre naționale și internaționale, ca investigator principal, în domeniul de competență
6. Creșterea permanentă a calitatii și vizibilității la nivel național și internațional a activității mele de cercetare științifică;
7. Inițierea colaborărilor cu parteneri din alte universități, din țară și străinătate, precum și dezvoltarea de noi parteneriate de cercetare cu alte instituții de specialitate;

8. Diseminarea rezultatelor cercetării echipei în care lucrez, prin publicarea de lucrări științifice în reviste de specialitate cu recunoaștere națională și internațională și participarea la conferințe științifice de prestigiu în țară și străinătate;

CAPITOLUL 2. PLANURI DE EVOLUȚIE ȘI DE DEZVOLTARE PROFESIONALĂ ȘI ACADEMICĂ

Evoluția carierei mele profesionale este strâns legată de cea academică, urmând planuri de dezvoltare:

A. OBIECTIVE GENERALE:

- Obținerea de noi competențe, cunoștințe și calificări în activitatea profesională și academică din departamentul meu, din Școala Doctorală și din societățile profesionale din care sunt membru, printr-un proces de educație continuă;
- Adaptare și consolidare prin experiența profesională personală și dobândirea permanentă de noi cunoștințe profesionale prin formare continuă în programe EMC;
- Asigurarea permanentă a corelației dintre activitățile de cercetare, profesionale medicale și academice;
- Organizarea, participarea și susținerea prezentărilor în calitate de speaker la workshop-uri, conferințe naționale și internaționale, pentru popularizarea și diseminarea rezultatelor cercetării în domeniile menționate; participarea constantă la alte manifestări științifice reprezintă o modalitate de perfecționare permanentă, de colaborare, de creștere a vizibilității și prestigiului personal și instituțional.

B. STRATEGII PROPUSE PENTRU REALIZAREA OBIECTIVELOR:

- Desfasurarea activitatii academice se va baza pe procesul continuu de perfectionare a metodologiei de predare a disciplinei, pe sprijinirea, coordonarea, sprijinirea si implicarea permanenta a studentilor in procesul de aprofundare a cunostintelor medicale si a activitatii de cercetare, pentru asigurarea si furnizarea de informatii actualizate. , în conformitate cu ghidurile naționale, europene și mondiale acceptate, in diagnostic și tratament.
- Respectarea ghidurilor de bună practică medicală pentru a asigura inalta calitate a activităților academice și medicale, având posibilitatea de a alege terapia individuală optimă pentru fiecare pacient.

- Îmbunătățirea suportului multimedia, accesul la internet, accesul la baze de date internaționale (digitalizare) , cu echipamente de înaltă performanță pentru dobândirea de cunoștințe clinice performante, integrate cu date paraclinice de ultima generație
- Aplicarea metodelor moderne ale procesului de învățare în activitatea academică: abordare euristică, problematizare, învățare prin descoperire, modelare, experiment, formare/autoformare asistată de calculator, studiu de caz, joc de rol etc.
- Îmbunătățirea descrierii conceptelor, teoriilor și noțiunilor fundamentale privind bolile, semnele și simptomele caracteristice fiecărei afecțiuni necesare pentru buna stabilire a diagnosticului clinic
- Dezvoltarea abilităților de lucru în echipă, comunicare orală și scrisă cu respect și dezvoltare a valorilor profesionale și a eticii pentru luarea deciziilor terapeutice corecte.
- Identificarea rolurilor și responsabilităților într-o echipă multidisciplinară și aplicarea unor tehnici eficiente de relație și lucru în cadrul echipei și în relația cu pacientul.
- Utilizarea eficientă a resurselor de comunicare și formare profesională asistată (portale de internet, aplicații software specializate, baze de date, cursuri online etc.) atât în limba română, cât și într-o limbă de circulație internațională

C. REZULTATE AȘTEPTATE:

- Publicarea de articole științifice împreună cu studenții, doctoranzii și rezidenții din zona mea de coordonare și stimularea celor care dovedesc aptitudini pentru cercetarea medicală, prin incurajarea lor, prin activitate de mentorat, în a publica rezultatele cercetărilor în publicații naționale și internaționale;
- Publicarea in extenso atât a cercetărilor din cadrul proiectelor de cercetare propuse a fi realizate, cât și a rezultatelor din lucrările de disertație/doctorat în vederea popularizării rezultatelor cercetărilor acestora.
- Actualizarea periodică a materialului didactic din aria de expertiză, cu introducerea celor mai noi rezultate științifice, publicate în literatura națională și internațională
- Coordonarea eficientă a tezelor de licență, tezelor de doctorat , prezente și viitoare
- Contribuție permanentă la dezvoltarea cunoștințelor și inovației în disciplinele didactice de predare
- Asigurarea unei calități înalte a activității academice, cu accent pe student și doctorand și anticiparea rezultatelor, prin monitorizarea permanentă și evaluarea obiectivă a eficienței activităților acestora;

- Implicarea mai intensă a studenților și doctoranzilor în procesul de dezvoltare profesională și individuală
- Dezvoltarea de materiale didactice moderne, adaptate particularităților învățării digitale a studenților și doctoranzilor

II.3. BIBLIOGRAFIE

1. Nauta JJP. Meta-analysis of clinical studies with betahistine in Ménière's disease and vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:887–97.
2. Strupp M, Hupert D, Frenzel C, et al. Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Meniere's disease—comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial. *Acta Otolaryngol* 2008;128: 520–4.
3. Boleas-Aguirre MS, Della Lin FR, Santina CC, et al. Longitudinal results with intratympanic dexamethasone in the treatment of Meniere's disease. *Otol Neurotol* 2008; 29:33–8.
4. Casani AP, Piaggi P, Cerchiai N, et al. Intratympanic treatment of intractable unilateral Meniere disease: gentamicin or dexamethasone? A randomized controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;146:430–7.
5. Lacour M, van de Heyning PH, Novotny M, et al. Betahistine in the treatment of Ménière's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3:429–40.
6. Laurikainen E, Miller JM, Nuttall AL, et al. The vascular mechanism of action of betahistine in the inner ear of the guinea pig. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998;255:119–23.
7. Ihler F, Bertlich M, Sharaf K, et al. Betahistine exerts a dose-dependent effect on cochlear stria vascularis blood flow in guinea pigs in vivo. *PLoS ONE* 2012;7:e39086. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0039086>.
8. Valli P. Betahistine reduces the resting firing rate of vestibular receptors in the frog. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;544:8–10.
9. Lacour M. Betahistine treatment in managing vertigo and improving vestibular compensation: clarification. *J Vestib Res* 2013;23:139–51.
10. Lacour M, van de Heyning PH, Novotny M, et al. Betahistine in the treatment of Ménière's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3:429–43.
11. Lepcha A, Amalanathan S, Augustine AM, Tyagi AK, Balraj A. Flunarizine in the prophylaxis of migrainous vertigo: a randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. October 29, 2013. [Epub ahead of print.]
12. Scholtz AW, Steindl R, Burchardi N, Bogner-Steinberg I, Baumann W. Comparison of the therapeutic efficacy of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate with betahistine in vestibular neuritis: a randomized, double-blind, non-inferiority study. *Clin Drug Investig*. 2012;32:387–399.
13. Maslovara S, Soldo SB, Puksec M, Balaban B, Penavic IP. Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV): influence of pharmacotherapy and rehabilitation therapy on patients' recovery rate and life quality. *NeuroRehabilitation*. 2012;31:435–441.
14. Djelilovic-Vranic J, Alajbegovic A, Tiric-Campara M, et al. Betahistine or cinnarizine for treatment of Meniere's disease. *Med Arch*. 2012;66: 396–398. 25.
15. Georgescu M, Stoian S, Mogoantă CA, Ciubotaru GV. Vestibular rehabilitation – election treatment method for compensating vestibular impairment. *Rom J Morphol Embryol*. 2012;53:651–656.
16. Bhattacharyya N, Baugh RF, Orvidas L, et al; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation. Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139(5 Suppl 4):S47–S81.

17. Bordure P., Vertiges positionnels ou cinétiques autres que le VPPB, DU rééducation vestibulaire, Nantes, Déc 2007, <http://pbordure.free.fr/eber.pps>
18. Choung, Y.-H., Shin, Y. R., Kahng, H., Park, K. and Choi, S. J. (2006), 'Bow and Lean Test' to Determine the Affected Ear of Horizontal Canal Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *The Laryngoscope*, 116: 1776–1781
19. Furman Joseph M. , Stephen P. Cass, Susan L. Whitney; Vestibular Disorders: A Case Study Approach to Diagnosis and Treatment by, Oxford University Press, New York, (2010), p 107-116
20. Kim, C.-H., Kim, M.-B. and Ban, J. H. (2014), Persistent geotropic direction-changing positional nystagmus with a null plane: The light cupula. *The Laryngoscope*, 124: E15–E19. doi:10.1002/lary.24048
21. Sauvage Jean-Pierre ; Vertiges: manuel de diagnostic et de réhabilitation, éditeur Elsevier /Masson, collection ORL, (2014), p 89-93.
22. Amr Nabil Rabie, MD, MS; Chief Editor: Arlen D Meyers, MD, MBA Canalith- Repositioning Maneuvers. <https://emedicine.medscape.com/article/82945-overview#a2>
23. Bhattacharyya N, Baugh RF, Orvidas L, Barrs D, Bronston LJ, Cass S, Chalian AA, Desmond AL, Earll JM, Fife TD, Fuller DC, Judge JO, Mann NR, Rosenfeld RM, Schuring LT, Steiner WP, Whitney SL, Haidari J. Clinical Practice Guidelines: Benign paroxysmal positional vertigo. *OtolaryngologyHead and Neck Surgery*. 2008; 139(S47-S81).
24. Cakir BO, Ercan I, Cakir ZA, Turgut S. Efficacy of postural restriction in treating benign paroxysmal positional vertigo. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 May. 132(5): pp. 501-5. [Medline].
25. Casqueiro JC, Ayala A, Monedero G. No more postural restrictions in posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol*. 2008 Aug. 29(5): pp. 706-9. [Medline].
26. 14. Fife TD, Iverson DJ, Lempert T, Furman JM, Baloh RW, Tusa RJ, Hain TC, Herdman S, Marrow MJ, Gronseth GS. Practice Parameter: Therapies for benign paroxysmal positional vertigo (an evidencedbased review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.*Neurology*. 2008(70): pp. 2067-2073.
27. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al., Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association.*Circulation*. 2001 Oct 2;104(14): pp. 1694-740.
28. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, et al., ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol*. [Review]. 1997 Jul;30(1): pp. 260-311.
29. Humphriss RL, Baguley DM, Sparkes V, Peerman SE, Moffat DA. Contraindications to the Dix-Hallpike manoeuvre: A multidisciplinary review. *Int J Audiol*. 2003; 42: pp. 166-73. [PubMed]
30. Myers J, Arena R, Franklin B, Pina I, Kraus WE, McInnis K, et al., Recommendations for clinical exercise laboratories: a scientific statement from the american heart association. *Circulation*. [Practice Guideline].2009 Jun 23;119(24): pp. 3144-61.
31. Ruckenstein MJ, Shepard NT. The canalith repositioning procedure with and without mastoid oscillation for the treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2007.69(5): pp. 295-8. [Medline].
32. Shepard NT, Telian SA. Practical management of the dizzy patient. San Diego: Singular Publishing;1996.
33. Swartz R. Treatment of vertigo. *Am Fam Physician* 2005; 71: pp. 1115-22, 1129-30.
34. Tran Ba Huy, P. D W C. Les Vertiges et le praticien. Paris: Laboratoire Solvay Pharma; 1996.

35. Hain TC., <http://www.dizziness-and-balance.com/index.html>, updated 2019.
36. Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. *Journal of vestibular research: equilibrium & orientation*. 2009; 19(1-2):1-13.
37. Bobescu, E., Covaciu, A., Rus, H., Radoi, M., Badea, M., Moga, S.N., et al.: Correlation of Cardiovascular Risk Factors and Biomarkers With Platelet Reactivity in Coronary Artery Disease. *American journal of therapeutics*. 2018.
38. Brandt, T.: Cervical vertigo--reality or fiction? *Audiology & neuro-otology*. 1996;1(4):187-196.
39. Ernst, A., Basta, D., Seidl, R.O., Todt, I., Scherer, H., Clarke, A.: Management of posttraumatic vertigo. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2005; 132(4):554-8.
40. Fife, T.D., Kalra, D.: Persistent vertigo and dizziness after mild traumatic brain injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015; 1343: 97-105.
41. Hoffer, M.E., Gottshall, K.R., Moore, R., Balough, B.J., Wester, D.: Characterizing and treating dizziness after mild head trauma. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2004;25(2):135-138.
42. Baloh RW, Honrubia V, Kerber KA Baloh and Honrubia's Clinical Neurophysiology of the Vestibular System. In: Hardback, editor. Contemporary Neurology Series. Fourth Edition 2010,1,3, 86-89
43. Dietzek M, Finn S, Karvouniari P, Zeller MA, Klingner CM, Guntinas-Lichius O, et al. In Older Patients Treated for Dizziness and Vertigo in Multimodal Rehabilitation Somatic Deficits Prevail While Anxiety Plays a Minor Role Compared to Young and Middle Aged Patients. *Frontiers in aging neuroscience*. 2018; 10:345.
44. Dobler S. Les vertiges. Odile Jacob ed2005 24 février 2005.
45. Dolan RT, Butler JS, O'Byrne JM, Poynton AR. Mechanical and cellular processes driving cervical myelopathy. *World journal of orthopedics*. 2016; 7(1):20-9.
46. Fernández AA, Guerrero AI, Martínez MI, Vázquez ME, Fernández JB, Chesa i Octavio E, et al. Malformations of the craniocervical junction (Chiari type I and syringomyelia: classification, diagnosis and treatment). *BMC musculoskeletal disorders*. 2009;10 Suppl 1 (Suppl 1):S1.
47. Fukui M, Chiba K, Kawakami M, Kikuchi S, Konno S, Miyamoto M, et al. An outcome measure for patients with cervical myelopathy: Japanese Orthopaedic Association Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire (JOACMEQ): Part 1. *Journal of orthopaedic science: official journal of the Japanese Orthopaedic Association*. 2007;12(3):227-40.
48. Kalsi-Ryan S, Karadimas SK, Fehlings MG. Cervical spondylotic myelopathy: the clinical phenomenon and the current pathobiology of an increasingly prevalent and devastating disorder. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*. 2013;19(4): 409-21.
49. Lin SY, Sung FC, Lin CL, Chou LW, Hsu CY, Kao CH. Association of Depression and Cervical Spondylosis: A Nationwide Retrospective Propensity Score-Matched Cohort Study. *Journal of clinical medicine*. 2018; 7(11).
50. Tieppo Francio V. Syringomyelia and Arnold-Chiari malformation associated with neck pain and left arm radiculopathy treated with spinal manipulation. *BMJ case reports*. 2014.
51. Walther LE. Current diagnostic procedures for diagnosing vertigo and dizziness. *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery*. 2017;16:Doc02.

52. Wheeler-Kingshott CA, Stroman PW, Schwab JM, Bacon M, Bosma R, Brooks J, et al. The current state-of-the-art of spinal cord imaging: applications. *NeuroImage*. 2014; 84:1082-93.
53. Zhou H, Liu ZJ, Wang SB, Pan SF, Yan M, Zhang FS, et al. Laminoplasty with lateral mass screw fixation for cervical spondylotic myelopathy in patients with athetoid cerebral palsy: A retrospective study. *Medicine*. 2016;95(39):e5033.
54. American Geriatrics Society. British Geriatrics Society, American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. Guidelines for the prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:664-72.
55. Baird-Gunning JJD, Lueck CJ. Central control of eye movements. *Curr Opin Neurol*. 2018 Feb; 31(1): 90-95. doi: 10.1097/ WCO.0000000000000514.
56. Bronstein A, Lempert T. *Dizziness A practical approach to diagnosis and management*. Cambridge university press; 2007: 160-161.
57. Chen B, Lee YJ, Aruin AS, Standing on a sliding board affects generation of anticipatory and compensatory postural adjustments. *J Electromyogr Kinesiol*. 2017 Dec 28;38:168-174. doi: 10.1016/j.jelekin.2017.12.008.
58. Eber AM, Conraux C. Indications de la reeducation vestibulaire dans le traitement des vertiges. *J. Méd.Strasbourg* 1989;20:607-11. [6] Edlow A. J., *Managing Patients With Transient Ischemic Attack*, [http://dx.doi.org/ 10.1016/j.annemergmed.2017.06.026](http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.06.026)
59. Freyss G., Freyss M., Semont A., Vitte E., Miron C., Diard J.P. ; *L'équilibre du sujet age. Apport des explorations instrumentales. Aspects particuliers aux atteints vesti-bulaires*. În: *Vertiges* 93. Arnette Eds. 1994
60. Furman Joseph M., Stephen P. Cass, Susan L. Whitney; *Vestibular Disorders: A Case Study Approach to Diagnosis and Treatment* by, Oxford University Press, 2010, Canada, p 86-93
61. Macias JD, Massingale S, Gerkin RD. Efficacy of vestibular rehabilitation therapy in reducing falls. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:323-5.
62. Pierre Amarenco, Philippa C. Lavallée, Julien Labreuche, Gregory W. Albers, Natan M. Bornstein, Patrícia Canhão, Louis R. Caplan, Geoffrey A. Donnan, José M. Ferro, Michael G. Hennerici, Carlos Molina, Peter M. Rothwell, Leila Sissani, David Školoudík, Philippe Gabriel Steg, Pierre-Jean Touboul, Shinichiro Uchiyama, Éric Vicaut, Lawrence K.S. Wong, ; *One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke*, *N Engl J Med* 2016; 374:1533-1542 April 21, 2016 DOI: 10.1056/ NEJMoa1412981
63. Quek J, Treleaven J, Clark RA, Brauer SG. An exploratory study examining factors underpinning postural instability in older adults with idiopathic neck pain. *Gait Posture*. 2017 Nov 16; 60:93-98. doi: 10.1016/ j.gaitpost. 2017.11.016
64. Rektor I, Bohnen NI, Korczyn AD, Gryb V, Kumar H, Kramberger MG, de Leeuw FE, Pirtošek Z, Rektorová I, Schlesinger I, Slawek
65. Valkovič P, Veselý B. An updated diagnostic approach to subtype definition of vascular parkinsonism - Recommendations from an expert working group. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Dec 29. pii: S1353-8020 (17) 30869-6. Doi: 0.1016/j.parkreldis. 2017.12.030 [15] Sauvage Jean-Pierre; *Vertiges: manuel de diagnostic et de réhabilitation*, éditeur Elsevier / Masson, collection ORL, 2014, p 29, 161-162, 169.
66. Shim DB, Song MH, Park HJ. Typical sensory organization test findings and clinical implication in acute vestibular neuritis. *Auris Nasus Larynx*. 2017 Dec 16. pii: S0385-8146(17)30584-.doi:0.1016/j.anl.2017.11.018.
67. Song K, Rhodes E, Wikstrom EA. Balance Training Does Not Alter Reliance on Visual Information during Static Stance in Those with Chronic Ankle Instability: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Sports Med*. 2017 Dec 29. doi: 10.1007/s40279-017-0850-8.
68. Straube A., Bötzel K., Hawken M., Paulus W. Brandt Th.; *Postural control în the elderly: differential effects of visual, vestibular and somatosensory input*, Amblard B et al, ed. *Posture and gait: development, adaptation and modulation*. Amsterdam, Elsevier, 1988, p.105-14

69. Tran Ba Huy Patrice, Catherine de Waele; Les vertiges et le praticien-guide pratique, Édition. Montrouge J. Libbey Eurotext DL; 1996, p. 116-121
70. Wei Wang, Ke Li, Na Wei, Cuiping Yin, Shouwei Yue. Evaluation of postural instability in stroke patient during quiet standing. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2017 Jul; 2017:2522-2525.doi: 10.1109/EMBC.2017.8037370.
71. Sauvage J.P., Enaux M., Bories F., 1994, Diagnostic etiologique des vertiges, Editions Technique-EMC-ORL,20-200-A-10
72. Semont A., et Coll., 1994, Reeducation vestibulaire, Editions Technique-EMC-ORL,20-206-A-10
73. Ropper A H, R.H. Brown. Adams and Victor's Principales of Neurology, 2005.
74. Roceanu A, O. Băjenaru. Frecvența relativă a diferitelor tipuri de sindroame vertiginose în practica neurologică, al IV-lea Congres Național al Societății Naționale de Neurologie, 10-13 Mai 2006, București, publicată în Revista Română de Neurologie, ISSN 1583-4603, Cod CNCISIS 94, Vol. V, Supl., an 2006, pag. S53-S55,
75. Ganança MM, M.S. Lei Munhoz, H.H. Caovilla, M.L. Garcia da Silva. Managing vertigo, 2006
76. American Optometric Association <http://www.aoa.org> = <http://www.picosearch.com>
77. Jeffrey Anshel Corporate Vision Consulting <http://www.cvconsulting.com/articles.shtml>
78. Cosmo Salibello, Computer vision syndrome (CVS): how to treat the patients you may not know you have, Pacific University College of Optometry
79. The computer and health <http://library.thinkquest.org/C0123325/synd.htm>
80. Ergonomie Service Informatique Central <http://apcwww.epfl.ch/ergo/index.htm>
81. University of Toronto – Environmental Health and Safety <http://www.ehs.utoronto.ca/resources/manindex/policies/vdtpol.htm>
82. All About Vision is a registered service mark of Access Media Group, LLC. <http://www.allaboutvision.com/cvs>
83. European Computer Driving Licence Foundation <http://www.ecdl.com/publisher/index.jsp>
84. Francisc F, Peter B, Ergo-ophthalmologic problems of electronic display devices Oftalmologia. 1998;45(4):4-9. 1.
85. Securite et Sante au travail - Institut National de Recherche et de Securite [http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/INRS-FR/\\$FILE/fset.html](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/INRS-FR/$FILE/fset.html)
86. Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail http://www.cchst.ca/reponsesst/ergonomics/office/eye_discomfort.html
87. Video Display Terminal Guidelines, <http://www.state.nj.us/health/eoh/peoshweb/vdtguide.pdf>
88. Falco-Walter, J. Epilepsy—Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. Semin. Neurol. 2020, 40, 617–623. [CrossRef] [PubMed]
89. Berto, P. Quality of Life in Patients with Epilepsy and Impact of Treatments. Pharmacoeconomics 2002, 20, 1039–1059. [CrossRef][PubMed]
90. Tombini, M.; Assenza, G.; Quintiliani, L.; Ricci, L.; Lanzone, J.; Di Lazzaro, V. Epilepsy and quality of life: What does really matter? Neurol. Sci. 2021, 42, 3757–3765. [CrossRef] PubMed
91. Strzelczyk, A.; Aledo-Serrano, A.; Coppola, A.; Didelot, A.; Bates, E.; Sainz-Fuertes, R.; Lawthom, C. The impact of epilepsy on quality of life: Findings from a European survey. Epilepsy Behav. 2023, 142, 109179. [CrossRef]
92. Baranowski, C.J. The quality of life of older adults with epilepsy: A systematic review. Seizure 2018, 60, 190–197. [CrossRef]
93. Mehta, S.; Tyagi, A.; Tripathi, R.; Kumar, M. Study of inter-relationship of depression, seizure frequency and quality of life of people with epilepsy in India. Ment. Illn. 2014, 6, 5169. [CrossRef]

94. Piperidou, C.; Karlovasitou, A.; Triantafyllou, N.; Dimitrakoudi, E.; Terzoudi, A.; Mavraki, E.; Trypsianis, G.; Vadikolias, K.; Heliopoulos, I.; Vassilopoulos, D.; et al. Association of demographic, clinical and treatment variables with quality of life of patients with epilepsy in Greece. *Qual. Life Res.* 2008, 17, 987–996. [CrossRef]
95. Edefonti, V.; Bravi, F.; Turner, K.; Beghi, E.; Canevini, M.P.; Ferraroni, M.; Piazzini, A. Health-related quality of life in adults with epilepsy: The effect of age, age at onset and duration of epilepsy in a multicentre Italian study. *BMC Neurol.* 2011, 11, 33. [CrossRef]
96. Bujan Kovač, A. Quality of life in patients with epilepsy—Single centre experience. *Acta Clin. Croat.* 2021, 60 (Suppl. S3), 16–23. [CrossRef]
97. Grinalds, M.S.; Yoder, C.; Krauss, Z.; Chen, A.M.; Rhoney, D.H. Scoping review of rational polytherapy in patients with drug-resistant epilepsy. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* 2023, 43, 53–84. [CrossRef]
98. Cioriceanu, I.H.; Constantin, D.A.; Marceanu, L.G.; Anastasiu, C.V.; Serbanica, A.N.; Rogozea, L. Impact of Clinical and Socio-Demographic Factors on the Quality of Life in Romanian People with Epilepsy. *Healthcare* 2022, 10, 1909. [CrossRef][PubMed]
99. Scheffer, I.E.; Berkovic, S.; Capovilla, G.; Connolly, M.B.; French, J.; Guilhoto, L.; Hirsch, E.; Jain, S.; Mathern, G.W.; Moshé, S.L.; et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017, 58, 512–521. [CrossRef] [PubMed]
100. Cramer, J.A.; Van Hammée, G.; N132 Study Group. Maintenance of improvement in health-related quality of life during long-term treatment with levetiracetam. *Epilepsy Behav.* 2003, 4, 118–123. [CrossRef] [PubMed]
101. Cramer, J.; The QOLIE Development Group. Scoring Manual for the QOLIE-31-P: Patient-Weighted Quality of Life in Epilepsy; The QOLIE Development Group: Houston, TX, USA, 2013.
102. Zadeh, W.W.; Escartin, A.; Byrnes, W.; Tennigkeit, F.; Borghs, S.; Li, T.; Dedeken, P.; De Backer, M.; SP0954 Study Group. Efficacy and safety of lacosamide as first add-on or later adjunctive treatment for uncontrolled partial-onset seizures: A multicentre open-label trial. *Seizure* 2015, 31, 72–79. [CrossRef]
103. Klein, P.; Schiemann, J.; Sperling, M.R.; Whitesides, J.; Liang, W.; Stalvey, T.; Brandt, C.; Kwan, P. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia* 2015, 56, 1890–1898. [CrossRef]
104. Cramer, J.A.; Perrine, K.; Devinsky, O.; Bryant-Comstock, L.; Meador, K.; Hermann, B. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1998, 39, 81–88. [CrossRef]
105. Ogunbare, T.; Adebowale, T.O.; Okonkwo, O.A. Quality of life among patients with epilepsy in Nigeria: Predictors and barriers to routine clinical use of QOLIE-31. *Qual. Life Res.* 2021, 30, 487–496. [CrossRef] [PubMed]
106. Lin, J.J.; Mula, M.; Hermann, B.P. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet* 2012, 380, 1180–1192. [CrossRef]
107. Bobescu E, Radoi M, Datcu G, et al. Selective inhibition of long chain 3-ketoacyl-coenzyme-A-thiolase by Trimetazidine MR in coronary heart disease induced reduction of inflammatory syndrome and oxidative stress in concordance with recovery of ECG and echocardiographic changes. *Revista Romana de Medicina de Laborator*, Vol 11, Nr. 2, iunie 2008, p 29-38
108. Freedman J. Oxidative Stress and Platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:s11-s16

109. Kuliczkowski W, Golanski R, Bijak M, et al. Relationship between high on aspirin platelet reactivity and oxidative stress in coronary artery by-pass grafted patients *Blood Coagulation & Fibrinolysis*: March 2016; 27 – 2; 151–155
110. Ruggeri ZM, Orje JN, Habermann R et al. Activation-independent platelet adhesion and aggregation under elevated shear stress. *Blood*. 2006; 108:1903–1910.
111. Sibbing D1, Morath T, Braun S et al. Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of-care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting. *Thromb Haemost*. 2010 Jan;103(1):151-9.
112. Hartwig JH, Barkalow K, Azim A et al. The elegant platelet: signals controlling actin assembly. *Thromb Haemost*. 1999 Aug;82(2):392-8.
113. Bobescu E. Platelet function monitoring tests in the evaluation of platelet antagonists efficacy *Revista Română de Medicină de Laborator* 2008, Dec 13,
114. Bobescu E. Platelet function monitoring tests in the evaluation of platelet antagonists efficacy *Revista Română de Medicină de Laborator* 2008, Dec 13, 7-16
115. Paniccia R, Priora R, Alessandrello Liotta A et al. Platelet function tests: a comparative review, *Vasc Health Risc Manag*. 2015; 11:133-148
116. Würtz M, Hvas AM, Christensen KH et al. Rapid evaluation of platelet function using the Multiplate® Analyzer. *Platelets*. 2014;25(8):628-33
117. Lenk E, Spannagl M. Platelet function testing-guided anti-platelet therapy. *JIFCC* 2013, Vol 24, n.3-4, 1-7.
118. Gori, AM, Grifoni, E, Valenti R et al. High on-aspirin platelet reactivity predicts cardiac death in acute coronary syndrome patients undergoing PCI. *European Journal of Internal Medicine*. May 2016, Volume 30, 49–54
119. Xu ZH, Jiao JR, Yang R et al. Aspirin resistance: clinical significance and genetic polymorphism. *J Int Med Res*. 2012;40(1):282-92.
120. Yaturu S, Dier U, Cui H et al. Aspirin resistance in young men with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Mellitus* (2014)Vol.4, No.1, 72-76
121. Liu XF, Cao J, Fan L et al. Prevalence of and risk factors for aspirin resistance in elderly patients with coronary artery disease. *J Geriatr Cardiol*. 2013 Mar; 10(1): 21–27.
122. Amsallem M, Manzo-Silberman S, Dillinger JG et al. Predictors of high on-aspirin platelet reactivity in high-risk vascular patients treated with single or dual antiplatelet therapy. *Am J Cardiol*. 2015 May 1;115(9):1305-10.
123. D'Ascenzo F, Barbero U, Bisi M et al. The prognostic impact of high on-treatment platelet reactivity with aspirin or ADP receptor antagonists: systematic review and meta-analysis. *BioMed Research International* 2014; 2014: 610296.
124. Aradi D, Tornoyos A, Pintér T et al. Optimizing P2Y12 receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 25;63(11):1061-70.
125. Aradi D, Storey RF, Komócsi A et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2014 Jan;35(4):209-15.
126. Bobescu E, Radoi M, Datcu G et al. Evaluation of platelets hyperactivity, hypercoagulability status and oxidative stress biomarkers and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 2010 Sep Volume: 31 Supplement: 1 Pages: 971-972
127. Sibbing D, Braun S, Morath T et al. Platelet Reactivity After Clopidogrel Treatment Assessed With Point-of-Care Analysis and Early Drug-Eluting Stent Thrombosis. *JACC* Vol. 53, No. 10, 2009, March 10, 2009:849–56
128. Sibbing D1, Schulz S, Braun S et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost*. 2010 Feb;8(2):250-6.

129. Tantry US1, Bonello L2, Aradi D3 et al. Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 17;62(24):2261-73. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.101. Epub 2013 Sep 27.
130. Bonello L1, Tantry US, Marcucci R, et al; Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 14;56(12):919-33. doi: 10.1016/j.jacc.2010.04.047.
131. D'Ascenzo F, Barbero U, Bisi M et al. The prognostic impact of high on-treatment platelet reactivity with aspirin or ADP receptor antagonists: systematic review and meta-analysis. *BioMed Research International* 2014; 2014: 610296.
132. Althoff TF, Fischer M, Langer E et al. Sustained enhancement of residual platelet reactivity after coronary stenting in patients with myocardial infarction compared to elective patients *Thrombosis research*, May 2010 Volume 125, Issue 5, Pages e190-e196.
133. Wang N and Tall AR. Cholesterol in platelet biogenesis and activation. *Blood*. 2016 Apr 21;127(16):1949-1953
134. Meeran, M. N., Jagadeesh, G. S., and Selvaraj, P. (2016). Thymol, a dietary monoterpene phenol abrogates mitochondrial dysfunction in β -adrenergic agonist induced myocardial infarcted rats by inhibiting oxidative stress. *Chem. Biol. Interact.* 244, 159-168.
135. World health organization (WHO). (2019) Fact Sheet. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
136. Piana, M., Zadra, M., de Brum, T. F., Boligon, A. A., Gonçalves, A. F. K., da Cruz, R. C., and Athayde, M. L. (2013). Analysis of rutin in the extract and gel of *Viola tricolor*. *J. Chromatogr. Sci.* 51(5), 406-411.
137. Chatterjee, S. K.; Saha, S.; Munoz, M. N. M., Molecular Pathogenesis, Immunopathogenesis and Novel Therapeutic Strategy Against COVID-19. *Frontiers in Molecular Biosciences* 2020, 7, 196.
138. Birkhäuser M H: Preservation of Postmenopausal Health by Changing Individual Lifestyle. *J. Menopause*, 7, 6 (2000).
139. Rapuri B P , C. J. Gallagher , K. H. Kin yamu , K. L. Ryschon : Caffeine Intake Increases the Rate of Bone Loss in Elderly Women and Interacts with Vitamin D Receptor Genotypes. *Am. J. Clin. Nutr.*, 74, 694 (2001).
140. Whiting J S, H. Vatanparast: Nutritional Interventions in Osteoporosis. *Geriatrics Aging*, 8, 14 (2005).
141. Ilich Z , Jasminka , A. R. Brownbill , L. Tamborini , Z. Crncevic -Orlic : To Drink or Not to Drink: How Are Alcohol, Caffeine and Past Smoking Related to Bone Mineral Density in Elderly Women? *J. Am. Coll. Nutr.*, 21, 536 (2002).
142. Bjarnason N H, C. Christiansen : The Influence of Thinness and Smoking on Bone Loss and Response to Hormone Replacement Therapy in Early Postmenopausal Women. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 85, 590 (2000).
143. Law M R, A. K. Hackshaw: A Meta-analysis of Cigarette Smoking, Bone Mineral Density and Risk of Hip Fracture: Recognition of a Major Effect. *BMJ*, 315, 841 (1997).
144. Todd JA , R. J. Robinson : Osteoporosis and Exercise. *Postgrad. Med. J.*, 79, 320 (2003)
145. Meeran, M. N., Jagadeesh, G. S., and Selvaraj, P. (2016). Thymol, a dietary monoterpene phenol abrogates mitochondrial dysfunction in β -adrenergic agonist induced myocardial infarcted rats by inhibiting oxidative stress. *Chem. Biol. Interact.* 244, 159-168.
146. World health organization (WHO). (2019) Fact Sheet. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

147. Lu, L., Liu, M., Sun, R., Zheng, Y., and Zhang, P. (2015). Myocardial infarction: symptoms and treatments. *Cell. Biochem. Biophys.* 72(3), 865-867.
148. Doggrell, S. A., and Brown, L. (1998). Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc. Res.* 39(1), 89-105.
149. Grzeszczuk, M., Stefaniak, A., and Pachlowska, A. (2016). Biological value of various edible flower species. *Acta Sci. Pol. Hortorum Cultus* 15(2), 109-119.
150. Vukics, V. I. K. T. Ó. R. I. A. (2009). Antioxidant flavonoid glycosides in *Viola Tricolor* L. Graduate, Semmelweis University, 222.
151. Kirichenko, T. V., Sobenin, I. A., Nikolic, D., Rizzo, M., and Orekhov, A. N. (2016). Anti-cytokine therapy for prevention of atherosclerosis. *Phytomedicine* 23(11), 1198-1210.
152. Jahantab, E. (2018). Ethnobotanical study of medicinal plants of Boyer Ahmad and Dena regions in Kohgiluyeh and Boyer Ahmad province, Iran. *Adv. Herb. Med.* 4(4), 12-22.
153. Vukics, V., Kery, A., and Guttman, A. (2008). Analysis of polar antioxidants in heartsease (*Viola tricolor* L.) and garden pansy (*Viola x wittrockiana* Gams.). *J. Chromatogr. Sci.* 46(9), 823-827.
154. Rahimi, V. B., Askari, V. R., Hosseini, M., Yousefsani, B. S., and Sadeghnia, H. R. (2019). Anticonvulsant Activity of *Viola tricolor* against Seizures Induced by Pentylene-tetrazol and Maximal Electroshock in Mice. *Iran. J. Med. Sci.* 44(3), 220.
155. Ardjmand, A., Shahaboddin, M. E., Mazoochi, T., and Ghavipankeh, G. (2019). Ameliorative effects of cerebrolysin against isoproterenol-induced myocardial injury in male rats. *Life Sci.* 227, 187-192.
156. Meeran, M. F. N., Prince, P. S. M., and Basha, R. H. (2012). Preventive effects of N-acetyl cysteine on lipids, lipoproteins and myocardial infarct size in isoproterenol induced myocardial infarcted rats: an in vivo and in vitro study. *Eur. J. Pharmacol.* 677(1-3)116-122.
157. Prince, P. S. M., Priscilla, H., and Devika, P. T. (2009). Gallic acid prevents lysosomal damage in isoproterenol induced cardiotoxicity in Wistar rats. *Eur. J. Pharmacol.* 615(1-3), 139-143.
158. Cheng, Y., Zhao, J., Tse, H. F., Le, X. C., and Rong, J. (2015). Plant natural products calycosin and gallic acid synergistically attenuate neutrophil infiltration and subsequent injury in isoproterenol-induced myocardial infarction: a possible role for leukotriene B4 12-hydroxydehydrogenase? *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015.
159. Piana, M., Zadra, M., de Brum, T. F., Boligon, A. A., Gonçalves, A. F. K., da Cruz, R. C., ... and Athayde, M. L. (2013). Analysis of rutin in the extract and gel of *Viola tricolor*. *J. Chromatogr. Sci.* 51(5), 406-411.
160. Benjamin, E.J.; Blaha, M.J.; Blaha, M.J.; Chiuve, S.E.; Cushman, M.; Das, S.R.; Gillespie, C. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2017, 135, 146–603.[CrossRef] [PubMed]
161. Prince, P.S.M.; Rajakumar, S.; Dhanasekar, K. Protective effects of vanillic acid on electrocardiogram, lipid peroxidation, antioxidants, proinflammatory markers and histopathology in isoproterenol induced cardiotoxic rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2011, 668, 233–240. [CrossRef] [PubMed]
162. Inagaki, K.; Iwanaga, Y.; Sarai, N.; Onozawa, Y.; Takenaka, H.; Mochly-Rosen, D.; Kihara, Y. Tissue angiotensin II during progression or ventricular hypertrophy to heart failure in hypertensive rats; diferential effects on PKC" and PKC . *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2002, 34, 1377–1385. [CrossRef] [PubMed]
163. Zhang, G.-X.; Ohmori, K.; Nagai, Y.; Fujisawa, Y.; Nishiyama, A.; Abe, Y.; Kimura, S. Role of AT1 receptor in isoproterenol-induced cardiac hypertrophy and oxidative stress in mice. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2007, 42, 804–811. [CrossRef]

164. Zhang, G.-X.; Kimura, S.; Nishiyama, A.; Shokoji, T.; Rahman, M.; Yao, L.; Abe, Y. Cardiac oxidative stress in acute and chronic isoproterenol-infused rats. *Cardiovasc. Res.* 2005, 65, 230–238. [CrossRef] [PubMed]
165. Ferreira, N.; Sousa, R.; Carvalho, E.; Lobo, P. Experimental model of myocardial infarction induced by isoproterenol in rats. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2011, 26, 469–476. [CrossRef]
166. Yogeeta, S.K.; Gnanapragasam, A.; Kumar, S.S.; Subhashini, R.; Sathivel, A.; Devaki, T. Synergistic interactions of ferulic acid with ascorbic acid: Its cardioprotective role during isoproterenol induced myocardial infarction in rats. *Mol. Cell. Biochem.* 2006, 283, 139–146. [CrossRef]
167. Syed, A.A.; Lahiri, S.; Mohan, D.; Valicherla, G.R.; Gupta, A.P.; Kumar, S.; Gayen, J.R. Cardioprotective effect of *Ulmus wallichiana* Planchon in α -adrenergic agonist induced cardiac hypertrophy. *Front. Pharmacol.* 2016, 7, 510. [CrossRef]
168. Weir, C.J.; Gibson, I.F.; Martin, W. Effects of metabolic inhibitors on endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation of rat and rabbit aorta. *Br. J. Pharmacol.* 1991, 102, 162–166. [CrossRef]
169. Milani-Nejad, N.; Janssen, P.M. Small and large animal models in cardiac contraction research: Advantages and disadvantages. *Pharmacol. Ther.* 2014, 141, 235–249. [CrossRef]
170. Singh, D.; Baghel, U.S.; Gautam, A.; Baghel, D.S.; Yadav, D.; Malik, J.; Yadav, R. The genus *Anogeissus*: A review on ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology. *J. Ethnopharmacol.* 2016, 194, 30–56. [CrossRef]
171. Yadav, V.K.; Irchhiaya, R.; Ghosh, A. Phytochemical and Pharmacognostical Studies of *Anogeissus acuminata*. *JDDT* 2019, 9, 450–457. [CrossRef]
172. Rahmatullah, M.; Hossan, M.S.; Hanif, A.; Roy, P.; Jahan, R.; Khan, M.; Rahman, T. Ethnomedicinal applications of plants by the traditional healers of the Marma tribe of Naikhongchhari, Bandarban district, Bangladesh. *Adv. Nat. Appl. Sci.* 2009, 3, 392–401.
173. Sinha, R.; Lakra, V.; Mahanta, P. Traditional use of plants in curing stomach ailments by tribals of Jharkhand, Orissa and West Bengal. *J. Dairy. Foods Home Sci.* 2007, 26, 223–225.
174. Hemamalini, K.; Preethi, B.; Bhargav, A.; Vasireddy, U. Hepatoprotective activity of *Kigelia africana* and *Anogeissus acuminata* against paracetamol induced hepatotoxicity in rats. *Int. J. Pharm. Biomed. Res.* 2012, 3, 152–156.
175. Hemamalini, K.; Ramu, A.; Mallu, G.; Srividya, V.V.; Sravani, V.; Deepak, P.; Reddy, U.V. Evaluation of wound healing activity of different crude extracts of *Anogeissus acuminata* and *Gymnosporia emerginata*. *Rasayan J. Chem.* 2011, 4, 466–471.
176. Navale, A.M.; Paranjape, A. Antidiabetic and renoprotective effect of *Anogeissus acuminata* leaf extract on experimentally induced diabetic nephropathy. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2018, 29, 359–364. [CrossRef] [PubMed]
177. Jagetia, G.C. Detection of free radical scavenging activity of dhaura *Anogeissus acuminata* roxb wall ex bed in vitro. *J. Altern. Complement. Med.* 2019, 12, 141–147. [CrossRef]
178. Rimando, A.M.; Pezzuto, J.M.; Farnsworth, N.R.; Santisuk, T.; Reutrakul, V.; Kawanishi, K. New lignans from *Anogeissus acuminata* with HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activity. *J. Nat. Prod.* 1994, 57, 896–904. [CrossRef] *Molecules* 2020, 25, 3471 23 of 25
179. Mishra, M.P.; Padhy, R.N. Antibacterial activity of green silver nanoparticles synthesized from *Anogeissus acuminata* against multidrug resistant urinary tract infecting bacteria in vitro and host-toxicity testing. *J. Appl. Biomed.* 2018, 16, 120–125. [CrossRef]
180. Navale, A.M.; Paranjape, A.N. In vitro antioxidant and PTP inhibitory activity of methanolic extract of *Anogeissus acuminata* leaf and bark. *J. Pharm. Res.* 2016, 10, 65–68.

181. Hasan, M.; Kader, S.M.A.; Haque, M.I.; Khan, E.; Barua, J. Comparative analysis of thrombolytic activity of ethanol extract and its different fractions of *Anogeissus acuminata* leaves. *Infection* 2017, 9, 10. [CrossRef]
182. Cragg, G.M.; Newman, D.J. Natural products: A continuing source of novel drug leads. *BBA* 2013, 1830, 3670–3695. [CrossRef] [PubMed]
183. Khan, A.S. Trees with Hepatoprotective and Cardioprotective Activities. In *Medicinally Important Trees*; Springer: Cham, Switzerland, 2017; pp. 133–157.
184. Manosroi, J.; Moses, Z.Z.; Manosroi, W.; Manosroi, A. Hypoglycemic activity of Thai medicinal plants selected from the Thai/Lanna Medicinal Recipe Database MANOSROI II. *J. Ethnopharmacol.* 2011, 138, 92–98. [CrossRef] [PubMed]
185. Ramachandran, S.; Naveen, K.R.; Rajinikanth, B.; Akbar, M.; Rajasekaran, A. Antidiabetic, antihyperlipidemic and in vivo antioxidant potential of aqueous extract of *Anogeissus latifolia* bark in type 2 diabetic rats. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* 2012, 2, S596–S602. [CrossRef]
186. Rejón-Orantes, J.P.; Perdomo Suárez, D.; Rejón-Rodríguez, A.; Hernández Hernández, S.; García Liévano, O.E.; López Rodríguez, D.; Perez de la Mora, M. Aqueous root extracts from *Mimosa albida* Humb. & Bonpl. ex Willd display antinociceptive activity in mice. *J. Ethnopharmacol.* 2013, 149, 522–526. [CrossRef] [PubMed]
187. Patro, G.; Bhattamisra, S.K.; Mohanty, B.K. Analgesic, antiepileptic, and behavioral study of *Mimosa pudica* (Linn.) on experimental rodents. *Int. J. Nutr. Pharmacol. Neurol. Dis.* 2015, 5, 144. [CrossRef]
188. Zhu, Y.; Zhang, S. Antibacterial activity and mechanism of lacidophilin from *Lactobacillus pentosus* against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Front. Microbiol.* 2016, 34, 71–79. [CrossRef]
189. Kishore, R.N.; Sri, A.T.; Anjaneyulu, N.; Ramanikanth, C.; Divya, A.; Sainath, K.; Suri, L.S. Study of the CNS Activities of *Mimosa Pudica* Linn. in animals model. *Indo Am. J. Pharm. Sci.* 2017, 4, 760–764. [CrossRef]
190. Mahadevan, M.V.; Ramaswamy, R.S.; Banumathi, V. *Mimosa pudica* exerts Neuroprotection against MPP⁺ induced neurotoxicity in SHSY5Y cell lines-An in vitro model of anti-parkinsonism. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2016, 9, 21–26. [CrossRef]
191. Carver, D.C.; Kuehn, S.B.; Weinlein, J.C. Role of Systemic and Local Antibiotics in the Treatment of Open Fractures. *Orthop. Clin. N. Am.* 2017, 48, 137–153. [CrossRef] [PubMed]
192. Hollyer, I.; Ison, M.G. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transpl. Infect. Dis.* 2018, 20, e12828. [CrossRef] [PubMed]
193. Katz, L.; Baltz, R.H. Natural product discovery: Past, present, and future. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2016, 43, 155–176. [CrossRef] [PubMed] 4. Bebell, L.M.; Muiru, A.N. Antibiotic Use and Emerging Resistance: How Can Resource-Limited Countries Turn the Tide? *Glob. Hear.* 2014, 9, 347–358. [CrossRef]
194. Prescott, J.F. The resistance tsunami, antimicrobial stewardship, and the golden age of microbiology. *Veter. Microbiol.* 2014, 171, 273–278. [CrossRef]
195. Ahmad, A.; Ghosh, A.; Schal, C.; Zurek, L. Insects in confined swine operations carry a large antibiotic resistant and potentially virulent enterococcal community. *BMC Microbiol.* 2011, 11, 23. [CrossRef]
196. Silbergeld, E.K.; Graham, J.; Price, L.B. Industrial Food Animal Production, Antimicrobial Resistance, and Human Health. *Annu. Rev. Public Health* 2008, 29, 151–169. [CrossRef]
197. Wielinga, P.R.; Schlundt, J. Combating the Risk of Antimicrobial Resistance in Animals for the Benefit of Human Health in Denmark. A Case Study of Emerging Risks

- Related to AMR for the International Risk Governance Council. 2012. Available online: <http://www.irgc.org/wp-content/uploads/2012/04/P> (accessed on 25 December 2021).
198. Richet, H.M.; Mohammed, J.; McDonald, L.C.; Jarvis, W.R. Building communication networks: International network for the study and prevention of emerging antimicrobial resistance. *Emerg. Infect. Dis.* 2001, 7, 319. [CrossRef]
 199. Gupta, P.D.; Birdi, T.J. Development of botanicals to combat antibiotic resistance. *J. Ayurveda Integr. Med.* 2017, 8, 266–275. [CrossRef]
 200. Davies, J.; Davies, D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2010, 74, 417–433. [CrossRef]
 201. Kumar, S.; Singh, B.R. An overview of mechanisms and emergence of antimicrobials drug resistance. *Adv. Anim. Vet. Sci.* 2013, 1, 7–14.
 202. Wenzel, M.; Prochnow, P.; Mowbray, C.; Vuong, C.; Höxtermann, S.; Stepanek, J.J.; Albada, H.B.; Hall, J.; Metzler-Nolte, N.; Bandow, J.E. Towards Profiles of Resistance Development and Toxicity for the Small Cationic Hexapeptide RWRWRW-NH₂. *Front. Cell Dev. Biol.* 2016, 4, 86. [CrossRef] [PubMed]
 203. Mendelson, M. Role of antibiotic stewardship in extending the age of modern medicine. *S. Afr. Med. J.* 2015, 105, 414. [CrossRef]
 204. Grundmann, H.; Aires-De-Sousa, M.; Boyce, J.; Tiemersma, E. Emergence and resurgence of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet* 2006, 368, 874–885. [CrossRef]
 205. Todar, K. *Todar's Online Textbook of Bacteriology Listeria monocytogenes*. 2011. Available online: <http://textbookofbacteriology.net> (accessed on 25 December 2021). *Pharmaceutics* 2022, 14, 2219 37 of 40
 206. Bolla, J.M.; Alibert, S.; Handzlik, J.; Chevalier, J.; Mahamoud, A.; Boyer, G.; Kiec-Kononowicz, K.; Pagès, J.-M. Strategies for bypassing the membrane barrier in multidrug resistant Gram-negative bacteria. *FEBS Lett.* 2011, 585, 1682–1690. [CrossRef]
 207. McCusker, M.P.; Ferreira, D.A.; Cooney, D.; Alves, B.M.; Fanning, S.; Pagès, J.M.; Martins, M.; Davin-Regli, A. Modulation of antimicrobial resistance in clinical isolates of *Enterobacter aerogenes*: A strategy combining Combining antibiotics and Chemosensitizers. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2019, 16, 187–198. [CrossRef]
 208. Wright, G.D. Antibiotic Adjuvants: Rescuing Antibiotics from Resistance. *Trends Microbiol.* 2016, 24, 862–871. [CrossRef]
 209. Arzanlou, M.; Chai, W.C.; Venter, H. Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Essays Biochem.* 2017, 61, 49–59.
 210. Sully, E.K.; Geller, B.L. Antisense antimicrobial therapeutics. *Curr. Opin. Microbiol.* 2016, 33, 47–55. [CrossRef]
 211. Shendkar, C.D.; Chandrachud, P.S.; Pawar, A.B.; Lavate, S.M.; Deshpande, N.R. Quantitative estimation of macro, micro nutrients and trace elements by X-ray fluorescence spectroscopy (XRF) from *Achyranthes aspera* Linn. *Int. J. Chem. Tech. Res.* 2011, 9630, 610–613.
 212. Arora, P.; Arora, V.; Lamba, H.; Wadhwa, D. Importance of heterocyclic chemistry: A review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2012, 2947–2954.
 213. Gribble, G.; Joule, J. *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2009.
 214. Dua, R.; Shrivastava, S.; Sonwane, S.; Srivastava, S. Pharmacological significance of synthetic heterocycles scaffold: A review. *Adv. Biol. Res.* 2011, 5, 120–144.
 215. Saini, M.S.; Kumar, A.; Dwivedi, J.; Singh, R. A review: Biological significances of heterocyclic compounds. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2013, 4, 66–77.
 216. Franzén, R.G. Recent advances in the preparation of heterocycles on solid support: A review of the literature. *J. Comb. Chem.* 2000, 2, 195–214. [CrossRef] [PubMed]

217. Taylor, A.P.; Robinson, R.P.; Fobian, Y.M.; Blakemore, D.C.; Jones, L.H.; Fadeyi, O. Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery. *Org. Biomol. Chem.* 2016, 14, 6611–6637. [CrossRef] [PubMed] *Molecules* 2024, 29, 2232 50 of 67
218. Wang, S.; Yuan, X.-H.; Wang, S.-Q.; Zhao, W.; Chen, X.-B.; Yu, B. FDA-approved pyrimidine-fused bicyclic heterocycles for cancer therapy: Synthesis and clinical application. *Eur. J. Med. Chem.* 2021, 214, 113218. [CrossRef] [PubMed]
219. Mermer, A.; Faiz, O.; Demirbas, A.; Demirbas, N.; Alagumuthu, M.; Arumugam, S. Piperazine-azole-fluoroquinolone hybrids: Conventional and microwave irradiated synthesis, biological activity screening and molecular docking studies. *Bioorg. Chem.* 2019, 85, 308–318. [CrossRef] [PubMed]
220. Mermer, A.; Demirbas, N.; Demirbas, A.; Colak, N.; Ayaz, F.A.; Alagumuthu, M.; Arumugam, S. Synthesis, biological activity and structure activity relationship studies of novel conazole Egues via conventional, microwave and ultrasound mediated techniques. *Bioorg. Chem.* 2018, 81, 55–70. [CrossRef] [PubMed]
221. Mermer, A.; Demirbas, N.; Sirin, Y.; Uslu, H.; Özdemir, Z.; Demirbas, A. Conventional and microwave prompted synthesis, antioxidant, anticholinesterase activity screening and molecular docking studies of new quinolone-triazole hybrids. *Bioorg. Chem.* 2018, 78, 236–248. [CrossRef]
222. El-Sherief, H.A.; Youssif, B.G.; Bukhari, S.N.A.; Abdel-Aziz, M.; Abdel-Rahman, H.M. Novel 1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer agents: Design, synthesis, molecular docking and mechanistic studies. *Bioorg. Chem.* 2018, 76, 314–325. [CrossRef]
223. Kurkin, A.V.; Curreli, F.; Iusupov, I.R.; Spiridonov, E.A.; Ahmed, S.; Markov, P.O.; Manasova, E.V.; Altieri, A.; Debnath, A.K. Design, Synthesis, and Antiviral Activity of the Thiazole Positional Isomers of a Potent HIV-1 Entry Inhibitor NBD-14270. *ChemMedChem* 2022, 17, e202200344. [CrossRef] [PubMed]
224. Barreca, M.; Ingarra, A.M.; Raimondi, M.V.; Spanò, V.; Piccionello, A.P.; De Franco, M.; Menilli, L.; Gandin, V.; Miolo, G.; Barraja, P. New tricyclic systems as photosensitizers towards triple negative breast cancer cells. *Arch. Pharmacol. Res.* 2022, 45, 806–821. [CrossRef] [PubMed]
225. Becerra, D.; Abonia, R.; Castillo, J.-C. Recent applications of the multicomponent synthesis for bioactive pyrazole derivatives. *Molecules* 2022, 27, 4723. [CrossRef] [PubMed]
226. Grillone, K.; Riillo, C.; Rocca, R.; Ascizzzi, S.; Spanò, V.; Scionti, F.; Polerà, N.; Maruca, A.; Barreca, M.; Juli, G. The new microtubule-targeting agent SIX2G induces immunogenic cell death in multiple myeloma. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 10222. [CrossRef] [PubMed]
227. Oniciuc, L.; Amăriucăi-Mantu, D.; Diaconu, D.; Mangalagiu, V.; Danac, R.; Antoci, V.; Mangalagiu, I.I. Benzoquinoline Derivatives: An Attractive Approach to Newly Small Molecules with Anticancer Activity. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 8124. [CrossRef]
228. Rozhon, E.; Cox, S.; Buontempo, P.; O’Connell, J.; Slater, W.; De Martino, J.; Schwartz, J.; Miller, G.; Arnold, E.; Zhang, A. SCH 38057: A picornavirus capsid-binding molecule with antiviral activity after the initial stage of viral uncoating. *Antivir. Res.* 1993, 21, 15–35. [CrossRef] [PubMed]
229. Chaudhuri, S.; Symons, J.A.; Deval, J. Innovation and trends in the development and approval of antiviral medicines: 1987–2017 and beyond. *Antivir. Res.* 2018, 155, 76–88. [CrossRef] [PubMed]
230. Gundala, R.; Balutia, H.; Lavanya, R.; Velayutham, R.; Roy, K.K. HCV NS3 serine protease as a drug target for the development of drugs against hepatocellular carcinoma (liver cancer). In *Cancer-Leading Proteases*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2020 pp. 243–263.

231. Kappus, M.R.; Wolfe, C.R.; Muir, A.J. Direct-Acting Antivirals and Organ Transplantation: Is There Anything We Can't Do? *J. Infect. Dis.* 2020, 222 (Suppl. S9), S794–S801. [CrossRef] [PubMed]
232. He, S.; Lockart, I.; Alavi, M.; Danta, M.; Hajarizadeh, B.; Dore, G.J. Systematic review with meta-analysis: Effectiveness of direct-acting antiviral treatment for hepatitis C in patients with hepatocellular carcinoma. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020, 51, 34–52. [CrossRef]
233. Deval, J.; Symons, J.A.; Beigelman, L. Inhibition of viral RNA polymerases by nucleoside and nucleotide analogs: Therapeutic applications against positive-strand RNA viruses beyond hepatitis C virus. *Curr. Opin. Virol.* 2014, 9, 1–7. [CrossRef]
234. da Silva, C.M.; da Silva, D.L.; Modolo, L.V.; Alves, R.B.; de Resende, M.A.; Martins, C.V.; de Fátima, Â. Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *J. Adv. Res.* 2011, 2, 1–8. [CrossRef]
235. Sriram, D.; Yogeewari, P.; Myneedu, N.S.; Saraswat, V. Abacavir prodrugs: Microwave-assisted synthesis and their evaluation of anti-HIV activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 2127–2129. [CrossRef]
236. Qian, X.; Lee, P.W.; Cao, S. China: Forward to the Green Pesticides via a Basic Research Program; ACS Publications: Washington, DC, USA, 2010.
237. Seiber, J.N. Sustainability and Agricultural and Food Chemistry; ACS Publications: Washington, DC, USA, 2011.
238. Tellinghuisen, T.L.; Marcotrigiano, J.; Rice, C.M. Structure of the zinc-binding domain of an essential component of the hepatitis C virus replicase. *Nature* 2005, 435, 374–379. [CrossRef]
239. Gitto, S.; Gamal, N.; Andreone, P. NS 5A inhibitors for the treatment of hepatitis C infection. *J. Viral Hepat.* 2017, 24, 180–186. [CrossRef]
240. Nakamura, H.; Akagi, Y.; Terui, T.; Fujioka, S.; Komoda, Y.; Kinoshita, W.; Maeda, K.; Ukaji, Y.; Inaba, T. Discovery of a novel unsymmetrical structural class of HCV NS5A inhibitors with low picomolar antiviral activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2020, 30, 126932. [CrossRef]
241. Richman, D.D. Antiviral drug resistance. *Antivir. Res.* 2006, 71, 117–121. [CrossRef] [PubMed]
242. Colman, P.M. New antivirals and drug resistance. *Annu. Rev. Biochem.* 2009, 78, 95–118. [CrossRef] *Molecules* 2024, 29, 2232 51 of 67
243. dos Santos, G.C.; Martins, L.M.; Bregadiolli, B.A.; Moreno, V.F.; da Silva-Filho, L.C.; da Silva, B.H.S.T. Heterocyclic compounds as antiviral drugs: Synthesis, structure–activity relationship and traditional applications. *J. Heterocycl. Chem.* 2021, 58, 2226–2260. [CrossRef]
244. Hagar, M.; Ahmed, H.A.; Aljohani, G.; Alhaddad, O.A. Investigation of some antiviral N-heterocycles as COVID 19 drug: Molecular docking and DFT calculations. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 3922. [CrossRef]
245. Dinodia, M. N-heterocycles: Recent Advances in Biological Applications. *Mini Rev. Org. Chem.* 2023, 20, 735–747. [CrossRef]
246. Mermer, A.; Keles, T.; Sirin, Y. Recent studies of nitrogen containing heterocyclic compounds as novel antiviral agents: A review. *Bioorg. Chem.* 2021, 114, 105076. [CrossRef] [PubMed]
247. Mutalabisin, F.; Ghafarikhaliq, M.; Mihankhah, P.; Khaligh, N.G. Recent developed nitrogen/sulfur heterocyclic compounds with marked and selective antiviral activities (microreview). *Curr. Org. Chem.* 2023, 27, 741–746. [CrossRef]
248. Tran, T.N.; Henary, M. Synthesis and applications of nitrogen-containing heterocycles as antiviral agents. *Molecules* 2022, 27, 2700. [CrossRef] [PubMed]

249. Chauhan, A.; Sharma, P.; Kaushik, N. Pyrazole: A versatile moiety. *Int. J. ChemTech Res.* 2011, 3, 11–17.
250. Ramadan, S.K.; Abou-Elmagd, W.S. Synthesis and anti H5N1 activities of some novel fused heterocycles bearing pyrazolyl moiety. *Synth. Commun.* 2018, 48, 2409–2419. [CrossRef]
251. Abou-Elmagd, W.S.; EL-Ziaty, A.K.; Elzahar, M.I.; Ramadan, S.K.; Hashem, A.I. Synthesis and antitumor activity evaluation of some N-heterocycles derived from pyrazolyl-substituted 2 (3 H)-furanone. *Synth. Commun.* 2016, 46, 1197–1208. [CrossRef]
252. Shih, S.-R.; Chu, T.-Y.; Reddy, G.R.; Tseng, S.-N.; Chen, H.-L.; Tang, W.-F.; Wu, M.-s.; Yeh, J.-Y.; Chao, Y.-S.; Hsu, J.T. Pyrazole compound BPR1P0034 with potent and selective anti-influenza virus activity. *J. Biomed. Sci.* 2010, 17, 13. [CrossRef] [PubMed]
253. El-Sabbagh, O.I.; Baraka, M.M.; Ibrahim, S.M.; Pannecouque, C.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; Rashad, A.A. Synthesis and antiviral activity of new pyrazole and thiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 3746–3753. [CrossRef]
254. Rashad, A.E.; Hegab, M.I.; Abdel-Megeid, R.E.; Micky, J.A.; Abdel-Megeid, F.M. Synthesis and antiviral evaluation of some new pyrazole and fused pyrazolopyrimidine derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 7102–7106. [CrossRef]
255. Hashem, A.I.; Youssef, A.S.; Kandeel, K.A.; Abou-Elmagd, W.S. Conversion of some 2 (3H)-furanones bearing a pyrazolyl group into other heterocyclic systems with a study of their antiviral activity. *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 934–939. [CrossRef]
256. Ouyang, G.; Chen, Z.; Cai, X.-J.; Song, B.-A.; Bhadury, P.S.; Yang, S.; Jin, L.-H.; Xue, W.; Hu, D.-Y.; Zeng, S. Synthesis and antiviral activity of novel pyrazole derivatives containing oxime esters group. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 9699–9707. [CrossRef]
257. Riyadh, S.M.; Farghaly, T.A.; Abdallah, M.A.; Abdalla, M.M.; El-Aziz, M.R.A. New pyrazoles incorporating pyrazolylpyrazole moiety: Synthesis, anti-HCV and antitumor activity. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 1042–1050. [CrossRef]
258. Perez-Fernandez, R.; Goya, P.; Elguero, J. A review of recent progress (2002–2012) on the biological activities of pyrazoles. *ARKIVOC* 2013, 2014, 233–293. [CrossRef]
259. Manfredini, S.; Bazzanini, R.; Baraldi, P.G.; Guarneri, M.; Simoni, D.; Marongiu, M.E.; Pani, A.; La Colla, P.; Tramontano, E. Pyrazole-related nucleosides. Synthesis and antiviral/antitumor activity of some substituted pyrazole and pyrazolo [4,3-d]-1,2,3-triazin-4-one nucleosides. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 917–924. [CrossRef]
260. Chen, X.; Schneller, S.W.; Ikeda, S.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Balzarini, J.; De Clercq, E. Synthesis and antiviral activity of 5'-deoxy pyrazofurin. *J. Med. Chem.* 1993, 36, 3727–3730. [CrossRef]
261. Corso MJ, Pursnani KG, Mohiuddin MA, Gideon RM, Castell A, Castell D. Globus sensation is associated with hypotensive upper esophageal sphincter but not with gastroesophageal reflux. *Clin Otolaryngol* 1996; 3: 228-3.
262. Curran AJ, Barry MK, Callanan V, Gormley PKA. Prospective study of acid reflux and globus pharyngicus using a modified symptom index. *Clin Otolaryngol* 1995; 6: 552-4.
263. Crampene L, Et Jurrieu J-Ph. *Semiologie pharyngee, examen psychique du pharynx.* Edition Techniques. EMC (Paris-France), ORL. 20-490-A-10. 1994. 12p.
264. Gelder M, Gath D, Mayou R. *Oxford Textbook of Psychiatry.* GIP Amsterdam I 994: 123.
265. Hill J and colab. Gastroesophageal reflux, motility disorders and psychological profiles in etiology of globus pharyngeus. *Laryngoscope* 1997; 107: 1373-7.
266. Klossek JM. Et Fourcroy PJ. *Paresthesies pharyngees.* EMC (Elsevier, Paris). ORL, 20-531-A-10, 1996, 7p.
267. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical study of 225 patients using: 24hour ambulatory pH monitoring and an

- experimental investigation of the role of acid and pH in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101(suppl 53): 1-7S.
268. Lacau ST, Guily J, Chaussade S. Les troubles de la déglutition de l'adulte. Monographie Wagram 1994; 20: 1-5.
269. Malcolmson KG. Radiological findings in globus hystericus. *J RadioI.* 1996; 39: 53-6.
270. Olson NR. Laryngopharyngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Otolaryngol.Clin. North Am.* 1998; 5: 1201-13.
271. Bernstein DA, Roy EJ, Snull TK, Wickens CD. *Psychology*. Second edition. Houghton Mifflin Company, Boston, 1991.
272. Costa PT Jr, McCrae RR. Personality in adulthood: a six-year longitudinal study of self-reports and spouse ratings on the Neo Personality Inventory. *J Personal Soc Psychol* 1988; 54: 853-863.
273. Deary IJ, Smart A, Wolson JA. Depression and "hassles" in globus pharyngis. *Br J Psychiatry (England)* 1992; 161: 115-7.
274. Deary IJ, Wilson JA, Harris MB et al. Globus pharyngis: development of a symptom assessment scale. *J Psychosom Res (England)* 1995; 39(2): 203- 13.
275. Garcin M. Paresthesies pharyngées. EMC, Editions Techniques, Sect ORL 1972: 200610: AJ0-9.
276. Guerrier Y. Les pharessthesies pharyngées. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier. Paris). Oto-rhino-laryngologie* 1984; 20531 A-10: 6.
277. Jahnke V. Diagnostic approach to dysphagia from the ENT viewpoint. *Ther Umsch (Switzerland)* 1991; 48(3): 177-81.
278. Kellerhals B. Globus of the pharynx? Differential diagnostics. *Ther Umsch (Switzerland)* 1991; 48(3): 188-92.
279. Klossek JM, Paresthesics pharyngées. EMC (Elsevier, Paris). ORL 1996: 20-531-A-10: 7,
280. Deary IJ & Wilson JA - Problems in treating globus pharyngis. *Clin Otolaryngol*, 1994, 19, p. 55-60.
281. Dubreuil CH - Patologie neurologique du pharynx. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris). Otorhinolaryngologie*, 20610, A-10, 1989.
282. Dubreuil CH, Haguenaer JP, Morgon A- Paresthesies pharyngées. *ORL pour le praticien*, 1987, p. 147-149.
283. Flores TC, Cross FS, Jones RO - Abnormal esophageal manometry in globus hystencus. *Ann ORL*, 1981, 90, p. 383-386.
284. Gaillard J, Haguenaer JP - Pharyngites et amygdalites chroniques. *J Fr ORL*, 1978, 27, p. 423-432.
285. Gelder M, Gath O, Mayou R - *Oxford Textbook of Psychiatry*. GIP Amsterdam, 1994, p. 123-231 .
286. Gras R, Peragut JC, Cannoni M, Pech A- La- nevralgie essenlielle du glosso-pharyngien. *J FrORL*, 1990, 39, p. 140-148. . .
287. Lacau ST, Guily J, Chaussade S - Les troubles de la déglutition de l'adulte. Monographie Wagram, 1994, 20, p. 1-5.
288. Legent F, Narcy PH - Les douleurs et paresthesies pharyngées: *Concours Med*, 1971, p. 65-66.
289. Mairaws, Schroder BM, Maurer HS -Aetiological aspects of the globus symptom. *J Laryngol Otol*, 1974, p. 1033-1040.
290. Marshall JN, McGann G, Cook JA, Taub A- Proespective controlled study high-resolution thyroid ultrasound in patients with globus pharyngeus. *Clin Otolaryng*, 1996, Jun 21, 3, p. 228.87
291. Nishijima W, Talcoda S, Hasegawa M - Occult gastrointestinal tract

- lesions associated with the globus syndrome. *Arch Otolaryngol, Head Neck Surg*, 1984, 110, p. 246-247.
292. Olsen NR - Laryngopharyngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Otolaryngol Clin North Am*, 1991, Oct 24, 5, p. 1201.
 293. Perin Ph, Mayot D, Bene MC - Pharyngites chroniques et amygdalites: EMC (Elsevier, Paris), Otorhinolaryngologie, 20530 A-10, 1990.
 294. Pfauwadel MC, Le Huche F - Psychosomatique OAL. *Encycl Med Clin*. (Elsevier, Paris), Otorhinolaryngologie, 20960 A-10, 1981.
 295. Piette E, Harkemanne JM - L'apophyse styloïde et syndrome de Eagle. *J Fr ORL*, 1986, 35, p. 483-484.
 296. Rowley H, O'Dwyer TP, Jones AS, Timon CI - The natural history of globus pharyngeus. *Laryngoscope*, 1995, Oct. 105, 10, p. 1118-1121.
 297. Schmidt AJM, Roosmalen R van, Van Der Beek JMH, Lousberg R - Hypochondriasis in ENT practice. *Clin Otolaryngol*, 1993, 18, p. 508-511.
 298. Watson WC, Sullivan SN - Hypertonicity of the Cricopharyngeal sphincter: a cause of globus sensation. *Lancet*, 1974, 2, p. 1417-1419.
 299. Wilson JA, Pryde A, Piris J, Allan PL, McIntyre CC, Maran AG et al - Pharyngoesophageal dysmotility in globus sensation. *Arch Otolaryngol, Head Neck Surg*, 1989, 115, p. 1086-1109.
 300. Wilson JA, Deary IJ & Maran AGD - The persistence of symptoms in patients with globus pharyngis. *Clin Otolaryngol*, 1991, 16, p. 202-205.
 301. Ali N.J., Pitson D.J., Stradling J.R. – Natural history of snoring and related behavior problems between the ages of 4 and 7 years. *Arch Dis Child*, 1994, 71, 74-76.
 302. Ali N.J., Pitson D.J., Stradling J.R. – Snoring sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds. *Arch Dis Child*, 1993, 68, 360-366.
 303. American Sleep Disorders Association. International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. Rochester (MN): American Sleep Disorder Association, 1997, 195-197.
 304. Bridgman S.A., Dunn K.M. - Surgery for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001004.
 305. Brouillette R., Hanson D., David R. et al – A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *J Pediatr*, 1984, 105, 10-14.
 306. De Serres L.M., Derkay C., Sie K. et al - Impact of adenotonsillectomy on quality of life in children with obstructive sleep disorders. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002, 128, 489-496.
 307. Downey III R., Perkin R.M., MacQuarrie J. - Upper airway resistance syndrome: sick, symptomatic but underrecognized. *Sleep*, 1993, 16, 620-623.
 308. Flemons W.W., Reimer M.A. – Development of a disease-specific health-related quality of life questionnaire for sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158, 494-503.
 309. Flemons W.W., Reimer M.A. – Measurement properties of the Calgary sleep apnea quality of life index. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165, 159-164.
 310. Goldstein N.A., Fatima M., Campbell T.F. et al - Child behavior and quality of life before and after tonsillectomy and adenoidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002, 128, 770-775.
 311. Heitman S.J., Flemons W.W. – Evidence based medicine and sleep apnea. *Respir Care*, 2001, 46, 1418-1432.
 312. Lacassi Y., Godbout C., Series F. – Independent validation of the sleep apnoea quality of life index. *Thorax*, 2002, 57, 483-488.
 313. Yang E.H., Hla K.M., McHorney C.A., Havighurst T., Badr M.S., Weber S. – Sleep apnea and quality of life. *Sleep*, 2000, 23, 535-541.

314. Zucconi M., Strambi L.F., Pestalozza G. et al – Habitual snoring and obstructive sleep apnea syndrome in children: effects of early tonsil surgery. *Int J Ped. Otorhinolaryngol*, 1993, 26, 235-243.
315. Alkureishi, L.W., Ross, G.L., MacDonald, D.G., et al.: Sentinel node in head and neck cancer: use of size criterion to upstage the no neck in head and neck squamous cell carcinoma. In: *Head Neck* 2007; 29:95–103.
316. Katz, M.R., Kopek, N., Waldron, J., Devins, G.M., Tomlinson, G.: Screening for depression in head and neck cancer. In: *Psychooncology* 2004;13:269–280.
317. Perry, M.C.: *The Chemotherapy Source Book*. 4th edition. 2007. Lippincott Williams and Wilkins.
318. Pharmaceutical Press. *British National Formulary*. 62nd edition. 2011. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
319. Rogers, S.N., Lowe, D., Brown, J.S., Vaughan, E.D.: A comparison between the University of Washington Head and Neck Disease-Specific measure and the Medical Short Form 36, EORTC QoL-C30 and EORTC Head and Neck 35. In: *Oral Oncol* 1998;34:361–72.
320. Schwarz, R., Hinz, A.: Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QoL-C30 in the general German population. In: *Eur J Cancer* 2001;37:1345–1351.
321. Sloan, J., Symonds, T., Vargas-Chanes, D., et al.: Practical guidelines for assessing the clinical significance of health-related quality of life changes within clinical trials. In: *Drug Inf J* 37:23-31, 2003.
322. Sweetman, et al.: *Martindale: The Complete Drug Reference*. 37th edition. 2011.
323. Ware, J.E., Jr., and Sherbourne, C. D.: “The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and item Selection,” In: *Medical Care*, 30:473-483, 1992
324. Xu, Z.; Shi, L.; Wang, Y.; Zhang, J.; Huang, L.; Zhang, C.; Liu, S.; Zhao, P.; Liu, H.; Zhu, L., Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine* 2020, 8, (4), 420-422.
325. Lippi, G.; Sanchis-Gomar, F.; Henry, B. M., Coronavirus disease 2019 (COVID-19): the portrait of a perfect storm. *Ann Transl Med* 2020, 8, (7), 497
326. Chatterjee, S. K.; Saha, S.; Munoz, M. N. M., Molecular Pathogenesis, Immunopathogenesis and Novel Therapeutic Strategy Against COVID-19. *Frontiers in Molecular Biosciences* 2020, 7, 196.
327. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res*. Aug 2020;192:152-60.
328. Becker RC COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50: 54–67
329. Bassam Atallah, Saad I Mallah, Wael AlMahmeed. Anticoagulation in COVID-19, *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy* July 2020, 6(4), 260–1.
330. Zamboni P. COVID-19 as a Vascular Disease: Lesson Learned from Imaging and Blood Biomarkers. *Diagnostics* 2020, 10(7), 440.
331. Marchandot, B.; Sattler, L.; Jesel, L.; Matsushita, K.; Schini-Kerth, V.; Grunebaum, L.; Morel, O. COVID-19 Related Coagulopathy: A Distinct Entity? *J. Clin. Med.* 2020, 9, 1651.
332. Gavioli E, Sikorska G, Man A, Rana J, Vider E. Current Perspectives of Anticoagulation in Patients With COVID-19, *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2020; 76(2):146-50.
333. Lindenbach, B.D.; Rice, C.M. Genetic interaction of flavivirus nonstructural proteins NS1 and NS4A as a determinant of replicase function. *J. Virol.* 1999, 736, 4611–4621. [CrossRef]
334. Seligman, S.J. Constancy and diversity in the flavivirus fusion peptide. *Virol. J.* 2008, 5, 1. [CrossRef] [PubMed]

335. Vasilakis, N. *Sylvatic Dengue: Evolution, Emergence, and Impact on Human Health*. Ph.D. Thesis. 2007. Available online: <https://utmb-ir.tdl.org/handle/2152.3/299> (accessed on 3 January 2020).
336. Weaver, S.C.; Vasilakis, N. Molecular evolution of dengue viruses: Contributions of phylogenetics to understanding the history and epidemiology of the preeminent arboviral disease. *Infect. Genet. Evol.* 2009, 9, 523–540. [CrossRef]
337. Lanciotti, R.S.; Lewis, J.G.; Gubler, D.J.; Trent, D.W. Molecular evolution and epidemiology of dengue-3 viruses. *J. General. Virol.* 1994, 75, 65–75. [CrossRef]
338. Aquino, V.H.; Amarilla, A.A.; Alfonso, H.L.; Batista, W.C.; Figureido, L.T.M. New genotype of dengue type 3 virus circulating in Brazil and Colombia showed a close relationship to old Asian viruses. *PLoS ONE* 2009, 4, e7299. [CrossRef] [PubMed]
339. Lemmon, A.R.; Milinkovitch, M.C. The metapopulation genetic algorithm: An efficient solution for the problem of large phylogeny estimation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, 99, 10516–10521. [CrossRef] [PubMed]
340. Lewis, J.A.; Chang, G.J.; Lanciotti, R.S.; Kinney, R.M.; Mayer, L.W.; Trent, D.W. Phylogenetic relationships of dengue-2 viruses. *Virology* 1993, 197, 216–224. [CrossRef] [PubMed]
341. Thompson, J.D.; Higgins, D.G.; Gibson, T.J. CLUSTAL W: Improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res.* 1994, 22, 4673–4680. [CrossRef] [PubMed]
342. Kumar, S.; Stecher, G.; Tamura, K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0 for bigger datasets. *Mol. Biol. Evol.* 2016, 33, 1870–1874. [CrossRef]
343. King, C.-C.; Chao, D.-Y.; Chien, L.-J.; Chang, G.-J.J.; Lin, T.-H.; Wu, Y.-C.; Huang, J.-H. Comparative analysis of full genomic sequences among different genotypes of dengue virus type 3. *Viol. J.* 2008, 5, 63. [CrossRef] [PubMed]
344. Sessions, O.M.; Andreas, W.; Kamaraj, U.S.; Choy, M.M.; Chow, A.; Chong, Y.; Ong, X.M.; Nagarajan, N.; Cook, A.R.; Ooi, E.E. Analysis of dengue virus genetic diversity during human and mosquito infection reveals genetic constraints. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2015, 9, e0004044. [CrossRef]
345. Ferlay, J.; Steliarova-Foucher, E.; Lortet-Tieulent, J.; Rosso, S.; Coebergh, J.W.W.; Comber, H.; Forman, D.; Bray, F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer* 2013, 49, 1374–1403. [CrossRef] [PubMed]
346. Stuver, S.; Adami, H.-O. *Cervical Cancer*; Oxford University Press: Oxford, UK, 2002.
347. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. Available online: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/cervical-cancer-statistics> (accessed on 9 January 2021).
348. Chinn, J.; Runge, A.; Dinicu, A.; Chang, J.; Ziogas, A.; Maher, J.; Naaseh, A.; Lucas, A.; Zezoff, D.; White, K.; et al. Feasibility of visual inspection with acetic acid (VIA) screening for cervical cancer in Tanzania with emphasis on special populations. *J. Clin. Oncol.* 2019, 37, 5527. [CrossRef]
349. Walboomers, J.M.; Jacobs, M.V.; Manos, M.M.; Bosch, F.X.; Kummer, J.A.; Shah, K.V.; Snijders, P.J.; Peto, J.; Meijer, C.J.; Muñoz, N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.* 1999, 189, 12–19. [CrossRef] *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 1721 12 of 13

350. Whitlock, E.; Vesco, K.; Eder, M.; Lin, J.; Senger, C.; Burda, B. Liquid-Based Cytology and Human Papillomavirus Testing to Screen for Cervical Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *DARE* 2011, 155, 687–697. [CrossRef]
351. Arbyn, M.; Castellsagué, X.; de Sanjosé, S.; Bruni, L.; Saraiya, M.; Bray, F.; Ferlay, J. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann. Oncol.* 2011, 22, 2675–2686. [CrossRef] [PubMed]
352. Bosch, F.X.; Muñoz, N.; de Sanjosé, S.; Izaizugaza, I.; Gili, M.; Viladiu, P.; Tormo, M.J.; Moreo, P.; Ascunce, N.; Gonzalez, L.C.; et al. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *Int. J. Cancer* 1992, 52, 750–758. [CrossRef]
353. Darragh, T.M.; Colgan, T.J.; Thomas Cox, J.; Heller, D.S.; Henry, M.R.; Luff, R.D.; McCalmont, T.; Nayar, R.; Palefsky, J.M.; Stoler, M.H.; et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: Background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2013, 32, 76–115. [CrossRef] [PubMed]
354. The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: Baseline data from a randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000, 92, 397–402. [CrossRef]
355. Castle, P.E.; Schiffman, M.; Wheeler, C.M.; Solomon, D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet. Gynecol.* 2009, 113, 18–25. [CrossRef] [PubMed]
356. McCreddie, M.R.; Sharples, K.J.; Paul, C.; Baranyai, J.; Medley, G.; Jones, R.W.; Skegg, D.C.G. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: A retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008, 9, 425–434.
357. Vesco, K.; Whitlock, E.; Eder, M.; Burda, B. Risk Factors and Other Epidemiologic Considerations for Cervical Cancer Screening: A Narrative Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2011, 155, 698–705. [CrossRef] [PubMed]
358. Burger, R.A.; Monk, B.J.; Kurosaki, T.; Anton-Culver, H.; Vasilev, S.A.; Berman, M.L.; Wilczynski, S.P. Human papillomavirus type 18: Association with poor prognosis in early stage cervical cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996, 88, 1361–1368. [CrossRef]
359. David, M. Screening for Cervical Cancer. *Ann. Intern. Med.* 1990, 113, 214–226. [CrossRef]
360. European Week for Cervical Cancer Prevention, 11th ed.; Institute of Public Health of Serbia: Serbia, Balkans, 22–28 January 2017. Available online: <http://insp.gov.ro/sites/cnepss/wp-content/uploads/2016/01/INFORMARE-CAMPANIE-SEPCCU-2017.pdf> (accessed on 26 August 2020).
361. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2018: Romania. Available online: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-fact-sheets.pdf> (accessed on 14 September 2020).
362. Arbyn, M.; Weiderpass, E.; Bruni, L.; de Sanjosé, S.; Saraiya, M.; Ferlay, J.; Bray, F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020, 8, 191–203. [CrossRef]
363. Cervical Cancer Death Rate by Country. Available online: <https://www.worldlifeexpectancy.com/cause-of-death/cervicalcancer/by-country/female> (accessed on 20 January 2021).
364. Moldovan, A. Rezultatele programului de Screening de cancer de col uterin, evaluat de OMS. *Health Mag.* 2017, 44, 4–5.

365. Ilisiu, M.B.; Hashim, D.; Andreassen, T.; Støer, N.C.; Nicula, F.; Weiderpass, E. HPV Testing for Cervical Cancer in Romania: High-Risk HPV Prevalence among Ethnic Subpopulations and Regions. *Ann. Glob. Health* 2019, 85, 89. [CrossRef]
366. Bruni, L.; Albero, G.; Serrano, B.; Mena, M.; Gomez, D.; Munoz, J.; Bosch, F.X.; De Sanjosé, S. Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). In *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report*; Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre): Barcelona, Spain, 17 June 2019.
367. OECD/European Union. Screening, survival and mortality for cervical cancer. In *Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle*; OECD Publishing, Paris/European Union: Brussels, Belgium, 2018. [CrossRef]
368. Strategia Nationala de Sanatate 2014–2020. Available online: <http://www.ms.ro/wp-content/uploads/2016/10/Anexa-1-Strategia-Nationala-de-Sanatate-2014-2020.pdf> (accessed on 9 November 2020).
369. Eniu, A.; Dumitrascu, D.; Geanta, M. Romania, Attempting to Catch Standards of Care for Cancer Patients in Book *Cancer Care in Countries and Societies in Transition*; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2016; pp. 361–374.
370. Calfa, G.; Popa, E.; Pletea, D.; Grigore, M.; Pavalean, I. O analiza SWOT a rezultatelor screeningului de cancer de col uterin (2012–2016). In *Proceedings of the SNMF Congress, Iasi, Romania, 26–29 October 2016*.
371. Feldman, S.; Haas, J.S. How COVID may improve care: Rethinking cervical cancer prevention. *J. Nat. Cancer Inst.* 2020, djaa089. [CrossRef]