



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

ANEMIILE MEGALOBLASTICE LA ADULT

**Protocol Clinic Național
(ediția III)**

PCN-39

Chișinău, 2026

**Aprobat în cadrul ședinței Consiliului de experți al Ministerului Sănătății
din 22. 12.2025, proces verbal nr. 4
Aprobat prin Ordinul MS al RM nr. 216 din 23.03.2026 Cu privire la aprobarea
Protocolului clinic național „Anemiile megaloblastice la adult”, ediția III**

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
SUMARUL RECOMANDĂRILOR.....	4
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....	4
A.1. Diagnosticul:	4
A.2. Codul bolii (CIM 10):.....	4
A.3. Utilizatorii:	4
A.4. Obiectivele protocolului:	5
A.5. Elaborat:	5
A.6. Actualizat:	5
A.7. Următoarea revizuire:.....	5
A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului	5
A.9. Definițiile folosite în document.....	6
A.10. Informație epidemiologică	6
B. PARTEA GENERALĂ	7
B.1. Nivel de asistență medicală primară	7
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	8
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată	10
C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ.....	13
C 1.1. Algoritm diagnostic de AM.....	13
C 1.2. Algoritm de tratament al anemiei megaloblastice.....	14
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	15
C.2.1. Clasificarea	15
C.2.2. Factorii de risc	15
C.2.3. Profilaxia	16
C.2.3.1. Profilaxia primară	16
C.2.3.2. Profilaxia secundară	16
C.2.4. Screening-ul.....	17
C.2.5. Caseta 9. Grupul de risc al deficitului de vitamina B ₁₂	17
C.2.5. Caseta 10. Grupul de risc al deficitului de Acid folic	17
C.2.5. Conduita pacientului cu AM.....	17
C.2.5.1. Anamneza	18
C.2.5.2. Examenul fizic (datele obiective)	18
C.2.5.3. Investigații paraclinice.....	19
C.2.5.4. Diagnosticul diferențial	19
C.2.5.5. Criteriile de spitalizare.....	20
C.2.5.6. Tratamentul AM	20
C.2.5.7. Evoluția și prognosticul	22
C.2.5.8. Supravegherea pacienților cu AM	22
C.2.6. Stările de urgență	22
C.2.7. Complicațiile	22
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	24
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	24
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu	24

D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale	24
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească specializată.....	25
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	26
ANEXE	27
Anexa 1 Ghidul pentru pacientul cu anemia megaloblastică	27
Anexa 2. Recomandări pentru implementare în conduita pacienților cu AM.....	29
Anexa 3. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii.....	30
Anexa 4. Clasificarea puterii aplicative a gradelor de recomandare.....	32
Anexa 5. Componente sanguine și proprietățile acestora.....	33
Anexa 6. Alternative pentru transfuzia de componente sangvine	35
BIBLIOGRAFIE	37

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AM	anemiile megaloblastice
AMP	Asistența medicală primară
AMS	Asistența medicală spitalicească
AMSA	Asistența medicală specializată de ambulator

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

1. Evaluarea inițială a pacientului cu suspiciune de anemia B₁₂-deficitară, care include acuzele, istoricul simptomelor clinice, examenul fizic.
2. Investigațiile paraclinice pentru confirmarea diagnosticului.
3. Investigațiile pacienților pentru stabilirea cauzei deficitului de vitamina B₁₂.
4. Metoda principală de tratament al anemiei B₁₂-deficitare. Rolul tratamentului de menținere.
5. Depistarea crizei reticulocitare, care confirmă definitiv diagnosticul.
6. Supravegherea ulterioară a pacientului cu anemia B₁₂-deficitară.
7. PCN a fost actualizat. Au fost incluse metode noi contemporane în diagnosticul și tratamentul pacienților cu anemia B₁₂-deficitară.

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost actualizat în anul 2026 de grupul de lucru, constituit din specialiști ai Disciplinei de hematologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și a IMSP Institutul Oncologic.

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

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Anemia megaloblastică (anemia B₁₂-deficitară și anemia prin deficit de Acid folic)

Exemple de diagnostic clinic:

1. Anemia B₁₂-deficitară
2. Anemia prin deficit de Acid folic

A.2. Codul bolii (CIM 10): D51 – Anemia B₁₂-deficitară

D51.1 – Anemia B₁₂-deficitară congenitală

(CIM 10): D52 – Anemia prin deficit de Acid folic

D52.0 – Anemia nutrițională prin deficit de Acid folic

(CIM 10): D53.1 – Anemia megaloblastică

(CIM 10): O99.0 – Anemia complicând sarcina, nașterea și lăuzia

(CIM 10): D53.0 – Anemia prin acidurie orotică

(CIM 10): D51.1 – Anemia megaloblastică ereditară

(CIM 10): D53.1 – Alte anemii megaloblastice, neclasificate la alte

locuri(refractoră; fără specificare)

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de AMP (oficiile medicilor de familie: medici de familie și asistente medicale de familie).

- Prestatorii serviciilor de AMSA (centrele consultative raionale, asociațiile medicale teritoriale (medici hematologi, oncologi)).
- Prestatorii serviciilor de AMS.

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

A.4. Obiectivele protocolului:

1. A spori proporția persoanelor din grupul de risc pentru dezvoltarea AM care beneficiază de tratamentul profilactic cu vitamina B₁₂ și cu Acidum folicum;
2. A îmbunătăți diagnosticarea anemiei B₁₂-deficitare și anemiei prin deficit de Acid folic;
3. A optimiza tratamentul anemiei B₁₂-deficitare și anemiei prin deficit de Acid folic;
4. A micșora frecvența recidivelor AM prin efectuarea profilaxiei secundare cu vitamina B₁₂ și Acid folic.

A.5. Elaborat:

2008

A.6. Actualizat:

2026

A.7. Următoarea revizuire:

2031

A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

Prenume, nume	Funcția, instituția
<i>Larisa Musteață</i>	dr. șt. med., conf. univ., Departamentul Medicină Internă, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Maria Robu</i>	dr. șt. med., conf. univ., Departamentul Medicină Internă, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Vasile Musteață</i>	dr. șt. med., conf. univ., Departamentul Medicină Internă, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, specialist în managementul sanitar, Departamentul de Hematologie, IMSP Institutul Oncologic
<i>Irina Mocanu</i>	medic hematolog, secția hematologie nr.1, IMSP Institutul Oncologic
<i>Nina Sghibneva-Bobeico</i>	medic hematolog, IMSP Institutul Oncologic

Recenzenți:

Prenumele, numele	Funcția, instituția
<i>Eugen Tcaciuc</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Valentin Țurea</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Clinică Hematologie și Nefrologie pediatrică, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost examinat, avizat și aprobat de:

Structura/instituția	Prenume, nume, funcția
Disciplina de hematologie USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Sanda Buruiană</i> , dr. șt. med., conf. univ., șef Disciplină
Comisia științifico-metodică de profil Medicină internă USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Livi Grib</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., președinte
Catedra de Medicină de familie, USMF „Nicolae	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt. med.,

Testemițanu”	prof. univ., șef catedră
Comisia de specialitate farmacologie clinică. Catedra de Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Nicolae Bacinschi</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef catedră
Catedra de Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef catedră
Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Iuliana Albu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	<i>Valentin Mustea</i> , director
Centrul Național de Transfuzie a Sângelui	<i>Silvia Roșca</i> , director
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., președinte

A.9. Definițiile folosite în document

Anemiile megaloblastice: sunt stări patologice având la bază o tulburare a diviziunii celulare prin sinteza scăzută a acizilor nucleici, caracterizată hematologic prin transformarea megaloblastică și hematopoieză inefficientă, datorate în majoritatea cazurilor deficitului de vitamina B₁₂ sau acid folic la adult.

Obligatoriu – poartă un caracter indispensabil, are puterea de a obliga.

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

A.10. Informație epidemiologică

Anemiile megaloblastice au o incidență mult mai joasă decât cea fierodeficientă. Frecvența lor variază după regiuni geografice, fiind mult mai mare (până la 0,13% din populație) în țările populate de „rase nordice” (Olanda, Țările Scandinave, SUA, Canada) decât în sudul și estul Europei și foarte redusă în Extremul Orient [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Ea se dezvoltă preponderent după vârsta de 40-50 de ani și foarte rar afectează persoanele până la 30 de ani [1, 2, 3, 4]. Nu se exclude că această anemie se întâlnește mai frecvent decât noi o înregistrăm. Probabil, ea nu este diagnosticată în toate cazurile de aceea că medicii, deseori fără a preciza diagnosticul administrează „tratamentul antianemic” cu folosirea și a Cyanocobalaminum, care după prima injecție transformă hematopoieza megaloblastică în normoblastică și în așa fel dispare criteriul de bază de stabilire a diagnosticului de anemie prin deficitul vitaminei B₁₂ [1, 2, 3, 4, 5]. Se dezvoltă cu aceeași frecvență la bărbați și femei.

Anemia megaloblastică prin deficit de folați este frecvent întâlnită în țările slab dezvoltate economic [1, 2, 3, 4] cu nivelul scăzut de viață și alimentație insuficientă.

Anemia prin deficitul de Acid folic se dezvoltă la persoanele de toate vârstele și cu aceeași frecvență la bărbați și femei [1, 2, 3, 4, 5, 6].

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară

Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	<p>Administrarea de Cyanocobalaminum la persoanele după gastrectomie totală, rezecția vastă a ileonului previne dezvoltarea anemiei B₁₂-deficitară (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 3, 4, 5].</p> <p>Administrarea de Acidum folicum la persoanele din grupul de risc previne dezvoltarea anemiei prin deficit de Acid folic (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 3, 4, 5].</p>	<p>Standard/Obligatori (C/D):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrarea Cyanocobalaminum în doză de 1000 μg parenteral o dată în lună pe tot parcursul vieții la persoanele după gastrectomie totală, rezecția vastă a ileonului (<i>casetele 3, 5</i>). • Administrarea Acidum folicum pe cale orală în doză de 5 mg/zi la persoanele din grupul de risc atât timp cât persistă cauza deficitului vitaminei (<i>casetele 4, 6</i>). • Acidum folicum nu trebuie administrat înainte de excluderea unui deficit de vitamina B₁₂, deoarece poate agrava sau masca afectarea neurologică.
1.2. Profilaxia secundară	<p>Administrarea Cyanocobalaminum persoanelor tratate de anemie B₁₂-deficitară la care persistă cauza de dezvoltare a deficitului vitaminei B₁₂ permite preîntâmpinarea recidivelor anemiei B₁₂-deficitare [1, 2, 3, 4, 5].</p> <p>Administrarea Acidum folicum după finisarea tratamentului de bază nu este prevăzută [1, 2, 3, 4].</p>	<p>Standard/Obligatori (C/D):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrarea Cyanocobalaminum în doză de 500 μg o dată în săptămână pe tot parcursul vieții (<i>caseta 7</i>). • Tratamentul de menținere nu este necesar (<i>caseta 8</i>).
1.3. Screening-ul selectiv	<p>Depistarea precoce a pacienților, care intră în grupul de risc de dezvoltare al deficitului de vitamina B₁₂ și al deficitului de Acid folic permite prevenirea dezvoltării AM (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 4, 5]</p>	<p>Standard/Obligatori (D):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinarea în grupul de risc al populației: <ul style="list-style-type: none"> ✓ analiza generală a sângelui cu determinarea trombocitelor și reticulocitelor (<i>casetele 9, 10</i>)
2. Diagnostic		

<p>2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de AM</p>	<p><i>Anamneza</i> permite suspectarea AM la persoanele cu simptome ale sindromului anemic, gastroenterologic și neurologic.</p> <p><i>Sindromul neurologic</i> este specific numai pentru anemia B₁₂-deficitară</p> <p><i>Analiza generală a sângelui</i> permite determinarea anemiei hiperchrome și macrocitare</p>	<p>Standard/Obligatoriu (D):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (<i>casetele 13,14</i>) • Examenul fizic (<i>casete 15</i>) • Investigațiile paraclinice obligatorii (<i>casete 16</i>) <ul style="list-style-type: none"> ✓ analiza generală a sângelui determinarea trombocitelor și reticulocitelor <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigațiile paraclinice recomandabile (la necesitate) (<i>casete 16</i>)
<p>2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Recomandarea consultului specialistului hematolog • Aprecierea necesității spitalizării (<i>casete 19</i>)
<p>3. Tratamentul</p>		
<p>3.1. Tratamentul medicamentos</p>	<p>Tratamentul se efectuează după consultul și recomandările specialistului hematolog (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 4, 5].</p>	<p>Standard/Obligatorii (D):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul se efectuează după consultul și recomandările specialistului hematolog (<i>casetele 20, 21</i>)
<p>4. Supravegherea</p>	<p>Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de către medicul hematolog și depistarea precoce a recidivelor.</p>	<p>Standard/Obligatoriu (D):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analiza generală a sângelui, trombocite și reticulocite la fiecare 6 luni pe tot parcursul vieții. • Fibrogastroscoopia o dată în an în caz de anemie B₁₂-deficitară (<i>casetele 22, 23</i>)

**B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator
(hematolog – nivel municipal, republican – centrele consultativ-diagnostice)**

Descriere	Motive	Pași
<p>1. Profilaxia</p>		
<p>1.1. Profilaxia primară</p>	<p>Administrarea de Cyanocobalaminum la persoanele după gastrectomie totală, rezecția vastă a ileonului previne dezvoltarea anemiei B₁₂-deficitară (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]</p> <p>Administrarea de Acidum folicum la persoanele din grupul de risc previne dezvoltarea anemiei prin deficit de Acid folic (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].</p>	<p>Recomandat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrarea Cyanocobalaminum în doză de 1000 μg intramuscular, sublingual sau per or, o dată în lună pe tot parcursul vieții la persoanele după gastrectomie totală, rezecția vastă a ileonului (<i>casetele 3, 5</i>) • Administrarea de Acidum

		folicum pe cale orală în doză de 5 mg/zi la persoanele din grupul de risc atâta timp cât persistă cauza deficitului vitaminei (casetele 4, 6)
1.2. Profilaxia secundară	Administrarea Cyanocobalaminum persoanelor tratate de anemie B ₁₂ -deficitară la care persistă cauza de dezvoltare a deficitului de vitamina B ₁₂ permite preîntâmpinarea recidivelor anemiei B ₁₂ -deficitare (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 3, 4, 5]. Administrarea Acidum folicum după finisarea tratamentului de bază nu este prevăzută (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 3, 4]	Standard/Obligatoriu (D): <ul style="list-style-type: none"> • Administrarea Cyanocobalaminum în doză de 500 μg o dată în săptămână pe tot parcursul vieții (casete 7) • Tratamentul de menținere nu este necesar (casete 8)
1.3. Screening-ul selectiv	Depistarea precoce a pacienților, care intră în grupul de risc de dezvoltare al deficitului de vitamina B ₁₂ și al deficitului de Acid folic permite preîntâmpinarea dezvoltării AM (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 3, 4, 5]	Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> • Determinarea în grupul de risc al populației: ✓ Analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite
2. Diagnostic		
2.1. Confirmarea diagnosticului de AM	<i>Anamneza</i> permite suspectarea AM la persoanele cu simptome ale sindromului anemic, gastroenterologic și neurologic. <i>Sindromul neurologic</i> este specific numai pentru anemia B ₁₂ -deficitară <i>Analiza generală a sângelui</i> permite determinarea anemiei hiperchrome și macrocitare <i>Analiza biochimică a sângelui</i> permite determinarea concentrației vitaminei B ₁₂ și a folaiților	Standard/Obligatoriu (D): <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetele 13, 14) • Examenul fizic (casete 15) • Investigațiile paraclinice obligatorii pentru confirmarea AM (casete 16) ✓ analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite ✓ punctatul medular (hematolog) ✓ Investigațiile obligatorii pentru determinarea cauzei AM • Diagnosticul diferențial (casetele 17, 18) Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> • Investigații suplimentare speciale (indicate de medicii hematologi) (casete 16)
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării		<ul style="list-style-type: none"> • Recomandarea consultului hematologului. • Consultul altor specialiști în dependență de necesitate

		<ul style="list-style-type: none"> • Aprecierea necesității spitalizării (caseta 19)
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos	<p>Tratamentul se efectuează după consultul și recomandările specialistului hematolog și constă în normalizarea conținutului hemoglobinei, numărului de eritrocite. Pentru anemia B₁₂-deficitară – tratament de menținere toată viața (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].</p>	<p>Standard/Obligatorii (D):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienților cu anemia B₁₂-deficitară la prezența sindromului neurologic se indică Cyanocobalaminum câte 1000 μg intramuscular, sublingual sau per os, zilnic în decurs de 10 zile, câte 500 μg zilnic până la normalizarea conținutului hemoglobinei și numărului de eritrocite (în cazurile când lipsește sindromul neurologic tratamentul se începe cu doza de 500 μg). Ulterior tratamentul de menținere cu Cyanocobalaminum câte 500 μg o dată în săptămână toată viața (casetele 20). • În anemia prin deficit de acid folic, se indică Acidum folicum câte 10-15 mg/zi pe cale orală până la normalizarea conținutului hemoglobinei și numărului de eritrocite. La pacienții cu malabsorbție a Acidului folic, se indică Acidum folicum (vitamina B₉) soluție injectabilă* administrată intramuscular (casetele 21).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată		
Descriere	Motive	Pași
1. Spitalizarea	Tratamentul corect previne complicațiile AM	<p>Criterii de spitalizare în secții de profil terapeutic general (raional, municipal):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienții în stare gravă care necesită investigări în plan de diagnostic al AM care nu pot fi efectuate în condiții de ambulator. • Pacienții în vârstă cu conținutul hemoglobinei mai jos de 7,0 g/dL cu patologii concomitente

		grave. Secții hematologice (nivel republican) <ul style="list-style-type: none"> Pacienții în stare gravă ce necesită investigații în plan de diagnostic AM care nu pot fi efectuate în condiții de ambulator (caseta 19)
2. Diagnostic		
2.1. Confirmarea diagnosticului de AM	<p>Anamneza permite suspectarea AM la persoanele cu sindromul anemic, gastroenterologic și neurologic (sindromul neurologic este caracteristic numai pentru anemia B₁₂-deficitară).</p> <p><i>Analiza generală a sângelui</i> permite determinarea anemiei hiperchrome și macrocitare</p> <p><i>Analiza biochimică a sângelui</i> permite determinarea concentrației vitaminei B₁₂ și a folaiților</p> <p><i>Medulograma</i> permite depistarea hematopoeziei megaloblastice</p>	<p>Standard/Obligatori (D):</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (casetele 13, 14) Examenul fizic (caseta 15) Investigațiile paraclinice obligatorii (caseta 16) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pentru confirmarea AM ✓ Pentru determinarea cauzei AM Diagnosticul diferențial (casetele 17, 18) <p>Recomandat:</p> <ul style="list-style-type: none"> Investigații recomandate Investigații suplimentare speciale (indicate de medicii hematologi) (caseta 16) Consultul altor specialiști, la necesitate
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos	<p>Tratamentul anemiei B₁₂-deficitare constă în normalizarea conținutului hemoglobinei, numărului de eritrocite prin etapa de saturare a organismului cu vitamina B₁₂ și etapa de menținere (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 4, 5]</p> <p>Tratamentul anemiei prin deficit de Acid folic constă în normalizarea conținutului hemoglobinei și numărului de eritrocite. Tratamentul de menținere nu este necesar (Grad A, Nivel Ia și Ib) [5]</p>	<p>Standard/Obligatori (D):</p> <ul style="list-style-type: none"> În cazurile cu prezența sindromului neurologic se administrează Cyanocobalaminum în doză de 1000 μg intramuscular, sublingual sau per os, timp de 10 zile, după ce se folosesc dozele obișnuite 500 μg în zi. Dacă sindromul neurologic lipsește de la început se indică Cyanocobalaminum în doze obișnuite (500 μg) în decurs de 2-3 săptămâni după care tratamentul va fi prelungit în condiții de ambulatoriu. Pentru tratamentul anemiei prin deficit de Acid folic se folosește Acidum folicum intern câte 5 mg în 2-3 prize timp de 4-6 săptămâni, din care 2-3

		<p>săptămâni în condiții de staționar. La pacienții cu malabsorbție a Acidului folic, se indică Acidum folicum (vitamina B9) soluție injectabilă* administrată intramuscular.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La ambele forme de anemii se administrează transfuzii de concentrat eritrocitar după indicații vitale (precomă, comă anemică, conținutul hemoglobinei mai jos de 7,0 g/dL la pacienții în vârstă cu patologii concomitente grave (<i>casetele 20, 21</i>)).
<p>4. Externare cu îndreptarea la nivelul primar pentru continuarea tratamentului și supraveghere</p>	<p>La externare este necesar de elaborat și recomandat pentru medicul de familie tactica ulterioară de management al pacientului.</p>	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Diagnosticul precizat desfășurat; ✓ rezultatele investigațiilor ✓ tratamentul efectuat; ✓ recomandări explicite pentru pacient; ✓ recomandări pentru medicul de familie.

Produsele medicamentoase însemnate cu (*) nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor, însă conform standardelor și ghidurilor internaționale servesc drept tratament de prima sau a doua linie.

C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ

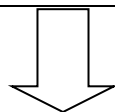
C 1.1. Algoritm diagnostic de AM

I. Suspectarea AM

Sindromul anemic (*slăbiciuni generale, vertijuri, dispnee la efort fizic, palpitații, tahicardie, paloarea tegumentelor cu nuanță icterică etc.*)

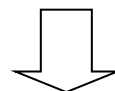
Sindromul gastroenterologic (*anorexie, senzații de greutate și dureri în regiunea epigastrală, dureri în limbă, constipații, diaree etc.*)

Sindromul neurologic (*senzații de amorțeală, de răceală în mâini și picioare, senzație de picioare „de vată”, diminuarea simțului mirosului, auzului, vederii etc.*) care este specific numai pentru deficitul vitaminei B₁₂.



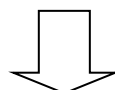
II. Confirmarea AM

- 1 Analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite (*tendința spre pancitopenie, hipercromie și macrocitoza eritrocitelor, anizocitoza, poichilocitoza, inele Kebot, corpusculi Jolly, hipersegmentarea nucleului granulocitelor*).
- 2 În măduva osoasă – *hematopoieză megaloblastică cu densitate celulară mare cu creșterea raportului eritrocite:granulocite – 1:1.*
- 3 Analiza biochimică a sângelui *la vitamina B₁₂ și a foliaților.*



III. Diagnosticul diferențial al AM

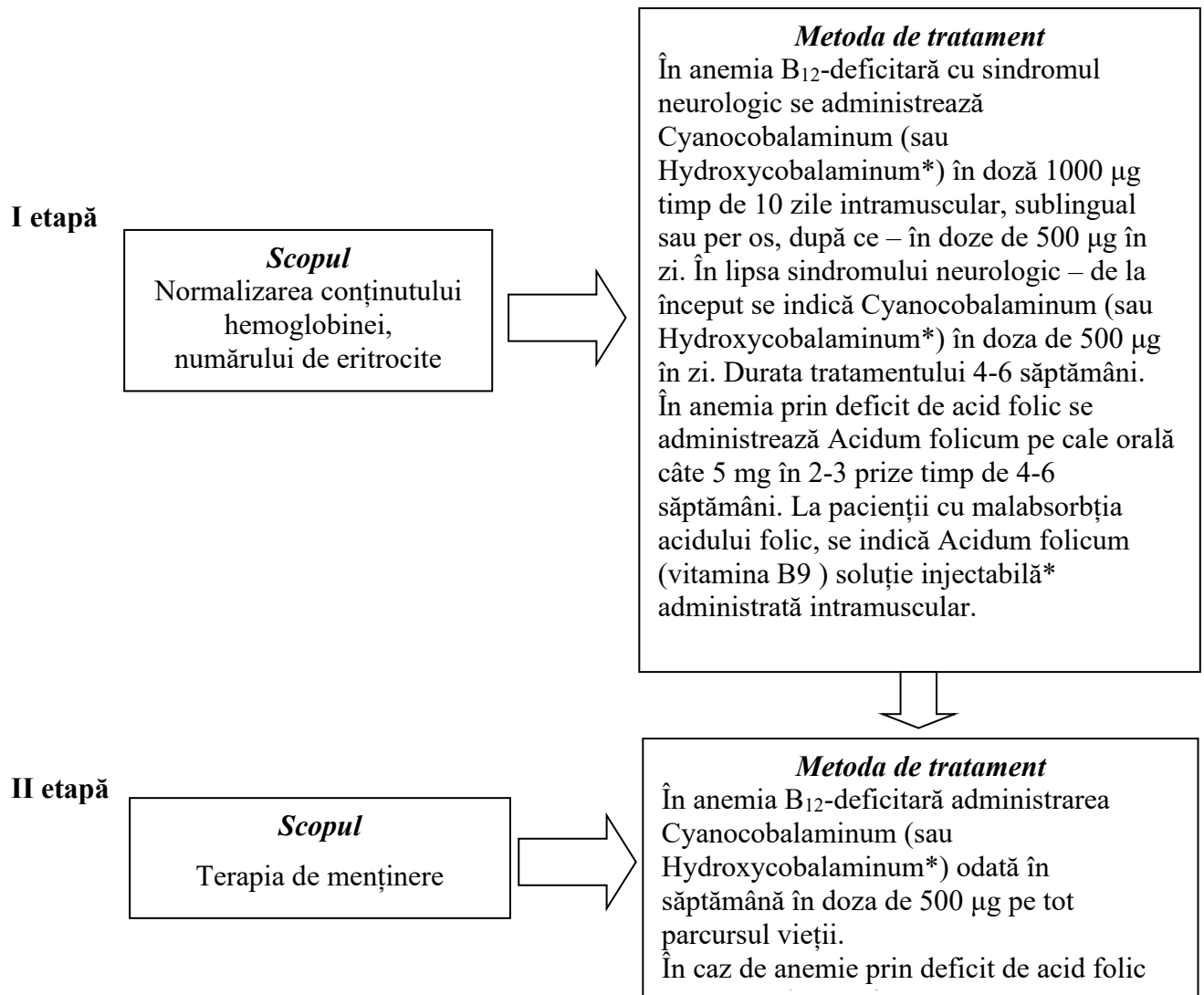
1. Prezența „crizei reticulocitare” peste 4-5 zile de tratament cu Cyanocobalaminum confirmă anemia B₁₂-deficitară. La persoanele cu anemia prin deficit de Acid folic lipsește „criza reticulocitară” peste 4-5 zile de tratament cu Cyanocobalaminum și ulterior la tratamentul cu Acidum folicum apariția „crizei reticulocitare” la a 4-5 zi confirmă diagnosticul de anemie prin deficit de Acid folic.
2. Determinarea conținutului vitaminei B₁₂ și homocisteinei în ser, conținutului acidului metilmalonic în ser, conținutului Acidum folicum în ser și eritrocite.



III. Determinarea cauzei AM

1. Anamneza (*aportul insuficient de vitamina B₁₂ sau Acid folic, dereglarea absorbției, consum sporit*).
2. Radioscopia stomacului cu pasaj pe intestinul subțire.
3. Examinarea materiilor fecale la helminți.
4. Fibrogastroscopie.

C 1.2. Algoritmul de tratament al anemiei megaloblastice



Produsele medicamentoase însemnate cu (*) nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor, însă conform standardelor și ghidurilor internaționale servesc drept tratament de prima sau a doua linie.

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. Clasificarea AM după formele etiopatogenice

- **Anemia B₁₂-deficitară**
- **Anemia prin deficit de Acid folic**
- **Anemii megaloblastice de alte cauze** (aciduria orotică, sindromul Lesch-Nyhan, anemia megaloblastică cu răspuns la tiamină).

Notă: anemii megaloblastice de alte cauze se întâlnesc la copii.

Caseta 2. Clasificarea AM după gradul de anemizare

- **Gradul I** – conținutul hemoglobinei 9,1-11,0 g/dL
- **Gradul II** – conținutul hemoglobinei 7,1-9,0 g/dL
- **Gradul III** – conținutul hemoglobinei < 7,0 g/dL

C.2.2. Factorii de risc

Caseta 3. Factori de risc ai anemiei B₁₂-deficitare

- Aport insuficient al vitaminei B₁₂ (malnutriție severă prelungită, regimuri vegetariene absolute, nou-născuții de la mamele cu anemia B₁₂-deficitară).
- Disociație inadecvată a vitaminei B₁₂ din proteinele alimentare (gastrită atrofică, gastrectomie parțială cu hipoclorhidrie).
- Deficit ereditar de factorul intrinsec (factorul intrinsec absent sau funcțional anormal).
- Atrofia sau pierderea sectorului mucoasei care produce factorul intrinsec (gastrectomia parțială și totală, distrucția autoimună – maladia pernicioasă la adulți și juvenilă, cancer gastric, distrucția de substanțe chimice – arsuri, etanol nediluat etc.).
- Administrarea de lungă durată a metforminei la pacienții cu diabet zaharat tip II, administrarea de lungă durată a antisecretoarelor gastrice (în special inhibitorii pompei protonice)
- Situații patologice în intestinul subțire (insuficiența pancreatică, sindromul Zollinger-Ellison, diverticuloza, stricturi, fistule, anastomoze, anse excluse, sclerodermie, pseudoobstrucție, infestare cu botriocefal).
- Diminuarea sau absența receptorilor factorului intrinsec – intervenții chirurgicale (rezeecția vastă a ileonului, anastomoze jejunocolice sau gastrocolice).
- Patologii morfofuncționale ale mucoasei intestinale (sprue, boala Crohn, enteropatia glutenică, ileită tuberculoasă, afectare în limfoame).
- Defect genetic al receptorilor factorului intrinsec și al receptorilor post-factorului intrinsec (sindromului Immerslund-Gräsbeck, deficit de transcobalamina II).
- Dereglări de transport plasmatic (deficit genetic al transcobalaminei II, transcobalamina anormală).
- Dereglări metabolice prin defecte enzimatice congenitale (deficit de metilmalonil – CoA mutază, deficit de CH₃-FH₄ homocistein transferază etc.) și prin analogi structurali ai vitaminei B₁₂ (experimental): cobaloxime, derivați cu substituiri amidice și anilice).

Caseta 4. Factori de risc ai anemiei prin deficit de Acid folic

- Deficit nutrițional în cazul consumului numai al produselor vegetale prelucrate termic și în cazurile de alimentare insuficientă, la copii nou-născuți alimentați preponderent cu lapte de capră
- Cerințele sporite ale organismului în Acid folic (sarcina, multiparitatea cu interval mic între sarcini, gemelaritatea).
- Consum sporit de Acid folic pentru eritropoieza hiperactivă compensatorie la persoanele cu anemii hemolitice, la pacienții cu maladii mieloproliferative, dermatite exfoliative (psoriazis).
- Distrucția Acidului folic în organism la persoanele care timp îndelungat folosesc medicamente

antiepileptice (Phenytoinum, Phenobarbitalum ș.a.), antituberculoase (Cycloserinum, Isoniazidum), anticoncepționale orale ș.a.

- Folosirea medicamentelor antifolice (Methotrexatum, Pentamidinum, Trimetoprimum, Triamterenum, Pirimetaminum).
- Dereglarea de absorbție al Acidului folic (enterită cronică, sprue tropicală, sindromul de malabsorbție, enteropatie glutenică, rezecții vaste de jejun proximal, malabsorbție ereditară de foliați, consum de alcool, hepatite, ciroză hepatică).

C.2.3. Profilaxia

C.2.3.1. Profilaxia primară

Caseta 5. Profilaxia primară a anemiei B₁₂-deficitare

- Administrarea de Cyanocobalaminum în doză de 1000 μg intramuscular o dată în lună pe tot parcursul vieții la persoanele după gastrectomia totală, rezecția vastă a ileonului.

Caseta 6. Profilaxia primară a anemiei prin deficit de Acid folic

- Alimentarea corectă care include legume, fructe neprelucrate termic, poate preveni anemia prin deficit de Acid folic.
- Administrarea de Acidum folicum intern în doză de 5 mg/zi la persoanele din grupul de risc atât timp cât persistă cauza.
- Profilaxia acestei anemii la gravide trebuie efectuată cu Acidum folicum intern în doza de 5 mg/zi pe toată perioada sarcinii și lactației.
- Combaterea alcoolismului va contribui la profilaxia primară a deficitului de Acid folic.

C.2.3.2. Profilaxia secundară

Caseta 7. Profilaxia secundară a anemiei B₁₂-deficitare

- După finisarea tratamentului când etiologia anemiei B₁₂-deficitare nu este lichidată se administrează Cyanocobalaminum în doză de 500 μg o dată în săptămână pe tot parcursul vieții.

Caseta 8. Profilaxia secundară a anemiei prin deficit de Acid folic

- Nu este necesară profilaxia secundară

C.2.4. Screening-ul

Caseta 9. Grupul de risc al deficitului de vitamina B₁₂

- Persoanele cu malnutriție severă prelungită, regimuri vegetariene absolute;
- Persoanele cu gastrita atrofică, gastrectomie parțială cu hipoclorhidrie;
- Persoanele cu gastrectomie parțială și totală;
- Persoanele cu distrucția sectorului mucoasei gastrice de substanțe chimice (arsuri), etanol nediluat
- Persoanele care suferă de insuficiența pancreatică, sindromul Zollinger-Ellison, fistule, anastomoze, anse excluse ale intestinului subțire, sclerodermie, pseudoobstrucție, infectate cu botriocefal;
- Persoanele cu diabet zaharat tip II, cu administrarea de lungă durată a metforminei.
- Persoanele cu rezecția vastă a ileonului, anastomoze jejunocolice sau gastrocolice;
- Persoanele care suferă de sprue, boala Crohn, enteropatia glutenică, ileita tuberculoasă, afectare în limfoame;
- Persoanele care sunt tratați cu antisecretoare gastrice utilizate pe termen lung (inhibitori ai pompei de protoni (IPP) sau blocați ai receptorilor H₂ histaminici).

Notă: Se va determina analiza generală a sângelui, trombocite și reticulocite o dată la 6 luni.

Caseta 10. Grupul de risc al deficitului de Acid folic

- Persoanele cu aport alimentar insuficient (consumarea numai a produselor vegetale prelucrate termic și alimentare insuficientă);
- Gravidele;
- Persoanele care suferă de ciroză hepatică;
- Persoanele care suferă de anemii hemolitice, maladii mieloproliferative, dermatite exfoliative (psoriazis);
- Persoanele care timp îndelungat folosesc medicamente antiepileptice, antituberculoase, anticoncepționale orale etc;
- Persoanele care timp îndelungat folosesc medicamente antifolice (metotrexat, pentamidină, trimetoprim, triamteren, pirimetamină);
- Persoanele care suferă de enterită cronică;
- Persoanele care suferă de sprue tropicală;
- Persoanele care suferă de alcoolism;
- Persoanele care suferă de enteropatie glutenică;
- Persoanele cu rezecții vaste de jejun proximal;
- Persoanele care suferă de hepatită.

Notă: Se va determina analiza generală a sângelui, trombocite o dată la 6 luni, cu excepția gravidelor cărora li se vor efectua analiza generală a sângelui, trombocite o dată la 3 luni.

C.2.5. Conduita pacientului cu AM

Caseta 11. Obiectivele procedurilor de diagnostic în AM

- Constatarea anemiei
- Precizarea elementelor megaloblastozei în analiza generală a sângelui
- Confirmarea hematopoiezei megaloblastice în punctatul medular
- Determinarea cauzei dezvoltării AM

Caseta 12. Procedurile de diagnostic în AM

- Anamnestic
- Examenul clinic
- Analiza generală a sângelui + trombocite + reticulocite, cu aprecierea morfologiei eritrocitelor și

- celulelor granulocitare
- Investigarea măduvei osoase
 - Investigarea obligatorie privind factorii de risc (anexa nr.1)

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 13. *Întrebările ce trebuie examinate la suspecția AM*

- Depistarea semnelor clinice ale sindromului anemic (slăbiciune, fatigabilitate, dispnee la efort fizic, vertijuri, palpitații)
- Depistarea semnelor clinice ale sindromului gastroenterologic (anorexie, senzații de greutate și dureri în regiunea epigastrală, dureri în limbă (glosita Hunter), constipații, diaree)
- Depistarea semnelor clinice ale sindromului neurologic (senzație de amorțeală, de răceală în mâini și picioare, senzație de picioare „de vată”, la o parte de bolnavi diminuează simțul mirosului, auzului, vederea) specific numai pentru deficitul vitaminei B₁₂. La pacienții cu deficitul de Acid folic sindromul neurologic lipsește

Caseta 14. *Recomandări pentru evaluarea cauzei AM*

- Determinarea caracterului alimentației (malnutriție severă prelungită de cauze economice, în diverse stări patologice, regimuri vegetariene absolute, prepararea inadecvată a alimentelor – fierbere prelungită, consum de alcool, la copiii nou-născuți alimentarea preponderent cu lapte de capră)
- Prezența sarcinilor multiple și multiparitatea cu interval mic între sarcini, gemelariitatea (pentru deficitul de Acid folic)
- Concretizarea caracterului intervențiilor chirurgicale (gastrectomia parțială sau totală, rezecția vastă a ileonului, anastomoze jejunocolice sau gastrocolice, rezecția vastă de jejun proximal)
- Excluderea diverselor stări patologice (gastritei atrofice sau autoimune, insuficienței pancreatice, cancerului gastric, sindromului Zollinger-Ellison, sindromului de stază, dereglării peristaltice intestinale subțire), specifice pentru deficitul vitaminei B₁₂.
- Excluderea patologiei morfofuncționale ale mucoasei ileonului (sprue, boala Crohn, ileita tuberculoasă, afectare în limfoame, enterite cronice, sindromului de malabsorbție)
- Excluderea folosirii în timp îndelungat a medicamentelor antiepileptice, antituberculoaselor, medicamentelor antifolice (pentru deficitul de Acid folic)
- Depistarea anemiilor hemolitice, maladiilor mieloproliferative, dermatitei exfoliative (pentru deficitul de Acid folic)
- Depistarea infestării de botriocefal (pentru deficitul vitaminei B₁₂)

C.2.5.2. Examenul fizic (datele obiective)

Caseta 15. *Datele obiective în AM*

- Semne clinice ale sindromului anemic (paliditatea tegumentelor cu nuanță icterică, tahicardie, suflu sistolic la apex), caracteristice pentru deficitul vitaminei B₁₂ și de acid folic.
- Semne clinice ale sindromului gastroenterologic (anorexie, senzații de greutate și dureri în regiunea epigastrală, dureri în limbă, constipații, diaree) caracteristice pentru deficitul vitaminei B₁₂ și a Acid folic.
- Semne clinice ale sindromului neurologic (senzații de amorțeală, de răceală în mâini și picioare, senzație de picioare „de vată”, diminuarea simțului mirosului, auzului, vederii etc.) specific numai pentru deficitul vitaminei B₁₂.

C.2.5.3. Investigații paraclinice

Caseta 16. Investigațiile în AM

Investigații pentru confirmarea AM (investigații obligatorii)

- Analiza generală a sângelui periferic cu reticulocite și trombocite
- Puncția măduvei osoase (*depistarea hematopoiezei megaloblastice*) (se va efectua de hematologi)
- Investigarea reticulocitelor la a 4-5-a zi de tratament cu Cyanocobalaminum pentru determinarea „crizei reticulocitare” care ne confirmă definitiv diagnosticul de anemie B₁₂-deficitară. În cazurile lipsei „crizei reticulocitare” ce exclude anemia B₁₂-deficitară se indică Acidum folicum și la a 4-5-a zi de tratament se cercetează reticulocitele și prezența „crizei reticulocitare” ne confirmă diagnosticul de anemie prin deficit de Acid folic.
- Determinarea conținutului vitaminei B₁₂ în ser (*norma vitaminei B₁₂ 197-779 pg/μL, norma homocisteinei 5-12 μmol/L*)
- Determinarea conținutului Acidului folic în ser (*norma 4-34,8 ng/μL*) și eritrocite (*norma 95-570 ng/μL*)

Investigațiile pentru determinarea cauzei AM (investigații obligatorii)

- Examinarea fecalelor la botriocofal
- Radioscopia stomacului cu pasaj pe intestinul subțire
- Fibrogastroduodenoscopie

Investigații recomandate

- Analiza generală a urinei
- Ureea, creatinina, bilirubina, transaminazele, amilaza, glucoza în sânge
- Apartenența de grup sanguin în corespundere cu algoritmele aprobate în acest scop
- Examinarea la HIV/SIDA până la hemotransfuzie, când ultima va fi indicată
- Determinarea antigenelor hepatitei B și C până la hemotransfuzie, când ultima va fi indicată

Investigații suplimentare speciale (pentru medicii hematologi)

- Trepanobiopsia măduvei oaselor (la necesitate)
- Testul Ham (la necesitate)
- Analiza urinei la hemosiderină (la necesitate)

Analiza generală a sângelui permite determinarea anemiei. Se observă micșorarea conținutului de hemoglobină și a numărului de eritrocite. O importanță deosebită are studierea morfologică a eritrocitelor pe frotiul sanguin. Se depistează macrocite, megalocite (până la 15μ și mai mult), hiperchromia, anizocitoza, poichilocitoza, corpusculi Jolly, inele Keboț. Numărul de reticulocite este redus. Tabloul leucocitar se caracterizează prin leucopenie, granulocite mai mari, cu tendința la hipersegmentarea nucleului. Trombocitele sunt scăzute moderat.

În **măduva osoasă** se depistează hematopoieză megaloblastică cu densitate celulară mare și creșterea raportului eritrocite:granulocite – 1:1.

În **analizele biochimice** se determină o hiperbilirubinemie moderată din conținutul fracției neconjugate din cauza hiperdistrucției moderate a eritrocitelor în măduva osoasă. Conținutul vitaminei B₁₂ în ser este scăzut, conținutul acidului metilmalonic în ser – scăzut, conținutul Acidum folicum în ser și eritrocite – scăzut.

C.2.5.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 17. Diagnosticul diferențial al AM de alte anemii care se caracterizează prin hiperchromia

eritrocitelor sau pancitopenia în analiza generală a sângelui

- Anemia prin deficit de Acid folic
- Anemiile hemolitice
- Anemia aplastică
- Eritroleucemia

Caseta 18. Momente cheie în diagnosticul diferențial

- **Anemia prin deficit de Acid folic**
 - ✓ Spre deosebire de anemia B₁₂-deficitară lipsește sindromul neurologic
 - ✓ Conținutul acidului metilmalonic în ser este normal
 - ✓ Conținutul Acidului folic în ser și eritrocite este micșorat
 - ✓ Lipsa „crizei reticulocitare” pe fond de tratament cu vitamina B₁₂ exclude anemia B₁₂-deficitară
- **Anemiile hemolitice**
 - ✓ La pacienții cu anemii hemolitice pot fi semne de hematopoieză megaloblastică ca rezultat al consumării excesive a Acidum folicum în timpul crizelor hemolitice
 - ✓ Semne pronunțate de hemoliză manifestate prin hiperbilirubinemie asociată de reticulocitoză până la tratament
- **Anemia aplastică**
 - ✓ La pacienții cu anemie aplastică este prezent sindromul hemoragic, iar cel neurologic și gastroenterologic – lipsesc
 - ✓ Pancitopenia în analiza generală a sângelui este mai profundă cu limfocitoza pronunțată în formula leucocitară
 - ✓ Hematopoieza în aplazie nu este megaloblastică
 - ✓ Rolul decisiv îi aparține trepanobiopsiei osului iliacal
- **Eritroleucemia**
 - ✓ La pacienții cu eritroleucemie hematopoieza deseori este megaloblastică, însă în punctatul medular se depistează și celulele blastice, mai frecvent de tip mieloblastic
 - ✓ Lipsește „criza reticulocitară” la administrarea Cyanocobalaminum și de Acidum folicum

C.2.5.5. Criteriile de spitalizare

Caseta 19. Criteriile de spitalizare a pacienților cu AM

- Conținutul hemoglobinei mai jos de 7,0 g/dL (anemie de gradul III) la persoanele în vârstă de peste 60 ani cu maladii concomitente grave ale sistemului cardiovascular, respirator etc.
- Dificultăți în stabilirea diagnosticului.

C.2.5.6. Tratamentul AM

Caseta 20. Principiile de tratament medicamentos în anemia B₁₂-deficitară

- Principiile de tratament al anemiei B₁₂-deficitare în condiții de ambulator și staționar sunt identice.
- Metoda principală de tratament a anemiei B₁₂-deficitare constă în administrarea parenterală de Cyanocobalaminum în două etape: etapa de saturare a organismului cu vitamina B₁₂ și etapa tratamentului de menținere [4, 7, 8, 9]. Acidum folicum nu trebuie administrat înainte de excluderea unui deficit de vitamina B₁₂, deoarece poate agrava sau masca afectarea neurologică.

- Tratatamentul deficitului de vitamina B₁₂ trebuie efectuat cu medicamente autorizate (forme parenterale și, dacă este cazul, forme orale clasice), iar preparatele cu vitamina B₁₂ comercializate ca suplimente alimentare (inclusiv forme sublinguale, aerosol oral etc.) nu substituie tratamentul medicamentos standard și nu sunt recomandate în scop terapeutic în deficitul de vitamina B₁₂.
- În deficitul sever de vitamina B₁₂ administrarea parenterală este prioritară.
- Dacă este prezent sindromul neurologic zilnic, se administrează Cyanocobalaminum în doză de 1000 μg timp de 10 zile, după ce se folosesc dozele obișnuite de 500 μg pe zi. Dacă sindromul neurologic lipsește, de la început se indică Cyanocobalaminum în doze obișnuite
- Normalizarea hemoglobinei în majoritatea cazurilor are loc peste 4-6 săptămâni. După normalizarea indicilor hematologici se efectuează tratamentul de menținere, care constă în administrarea parenterală a Cyanocobalaminum o dată în săptămână în doză de 500μg pe tot parcursul vieții.
- Există două forme injectabile de vitamina B₁₂: Cyanocobalaminum și Hydroxycobalaminum*. Hydroxycobalaminum* mai repede și mai bine se include în metabolismul celulei și mai bine se reține în circulație datorită fixării mai puternice de proteinele tisulare și transportorii plasmatici. Aceste priorități permit de a administra Hydroxycobalaminum* în tratamentul de menținere (câte 500 μg la 6-8 săptămâni).
- La persoanele care nu suportă Cyanocobalaminum în injecții ori care refuză tratamentul parenteral cu Cyanocobalaminum se administrează sublingual în doză de 1000 μg/zi la etapa de saturare și de menținere.

Notă: * la momentul elaborării protocolului preparatul nu este înregistrat în RM

Caseta 21. Principiile de tratament medicamentos în anemia prin deficit de Acid folic

Principiile de tratament al anemiei prin deficit de Acid folic în condiții de ambulator și staționar sunt identice.

- Pentru tratament se folosește Acidum folicum intern câte 10-15 mg/zi timp de 4-6 săptămâni. Doza de 15 mg/zi este suficientă pentru situațiile de diminuare a absorbției. La pacienții cu malabsorbția sau imposibilitatea administrării orale a Acidum folicum, se indică Acidum folicum (vitamina B9) soluție injectabilă* administrată intramuscular.
- Acidum folicum nu trebuie administrat înainte de excluderea unui deficit de vitamina B₁₂, deoarece poate agrava sau masca afectarea neurologică.
- Tratamentul de menținere nu este necesar.
- Tratamentul anemiei prin deficit de Acid folic la gravide se efectuează cu Acidum folicum intern câte 15mg/zi până la normalizarea hemoglobinei, ulterior Acidum folicum se administrează câte 5 mg/zi pe toată perioada sarcinii și lactației

C.2.5.7. Evoluția și prognosticul

Evoluția și prognosticul sunt favorabile – vindecare (reabilitare completă).

C.2.5.8. Supravegherea pacienților cu AM

Caseta 22. Supravegherea pacienților cu anemia B₁₂-deficitară

- Pacienții se află sub supravegherea medicului de familie, fiind examinați la fiecare 6 luni
- O dată în an se efectuează fibrogastroscopia deoarece anemia B₁₂-deficitară se consideră o stare precanceroasă
- Analiza generală a sângelui se va efectua fiecare 6 luni

Caseta 23. Supravegherea pacienților cu anemia prin deficit de Acid folic

- Pacienții se află sub supravegherea medicului de familie, fiind examinați în primii 2-3 ani peste fiecare 6 luni
- Analiza generală a sângelui se va efectua în primii 2-3 ani la fiecare 6 luni

C.2.6. Stările de urgență

Caseta 24. Stările de urgență în AM

- Coma anemică. În plan de tratament se va efectua transfuzie de concentrat eritrocitar (la posibilitate). La aplicarea hemotransfuziilor în terapia de substituție și sindromul hemoragic se vor consulta proprietățile componentilor sanguini în anexa nr. 5. Obligatoriu înainte de transfuzie se va efectua compatibilitatea sanguină, în corespundere cu algoritmul aprobat în acest scop și proba biologică. Este important de știut, că în caz de lipsă în stoc a componentului sanguin de același grup sanguin ca la pacient, se va recurge la transfuzia componentului sanguin de grup alternativ (anexa nr.6), urmând același algoritm de compatibilitate sanguină pretransfuzională.
- Precoma anemică. În plan de tratament se va efectua transfuzie de concentrat eritrocitar (la posibilitate).
- Conținutul hemoglobinei mai jos de 7,0 g/dL la bolnavii în vârstă avansată cu maladii concomitente grave ale sistemului cardiovascular, respirator etc. În plan de tratament se va efectua transfuzie de concentrat eritrocitar.

C.2.7. Complicațiile

Caseta 25. Complicațiile AM

Anemia B₁₂-deficitară frecvent este asociată cu:

- Cancer gastric
- Polipoza gastrică
- Tiroidita Hashimoto
- Diabet zaharat

Anemia prin deficit de Acid folic frecvent este asociată cu:

- Psihoză
- Demența secundară
- Boala tromboembolică

La gravide

- Defectul tubul spinării la făt și alte anomalii ereditare

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	Personal:
	Aparate, utilaj:
	Medicamente pentru prescriere:
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu	Personal:
	Aparate, utilaj:
	Medicamente pentru prescriere:
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale	Personal:
	Aparate, utilaj:

	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cyanocobalaminum în comprimate, 500 µg ✓ Cyanocobalaminum 500 µg în fiole pentru administrarea parenterală ✓ Hydroxycobalaminum* 500 µg în fiole pentru administrarea parenterală ✓ Acidum folicum în comprimate câte 5 mg ✓ Acidum folicum soluție injectabilă * <p>Concentrat de eritrocite (în stările de urgență)</p>
<p>D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească specializată</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medici hematologi • medici în laborator specialiști în hematologie • medici în laborator în biochimie • medici imagiști • medici endoscopiști • asistente medicale • laboranți cu studii medii în laboratorul hematologic • laboranți cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic
	<p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • acul pentru punția sternală • acul pentru trepanobiopsie • tonometru • fonendoscop • electrocardiograf • ultrasonograf • cabinet radiologic • cabinet endoscopic • laborator hematologic
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cyanocobalaminum în comprimate, 500 µg ✓ Cyanocobalaminum 500 µg în fiole pentru administrarea parenterală ✓ Hydroxycobalaminum* 500 µg în fiole pentru administrarea parenterală ✓ Acidum folicum în comprimate câte 5 mg ✓ Acidum folicum soluție injectabilă * <p>Concentrat de eritrocite (în stările de urgență)</p>

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A spori proporția persoanelor din grupul de risc pentru dezvoltarea AM care beneficiază de tratamentul profilactic cu Cyanocobalaminum și Acidum folicum	1.1. Proporția persoanelor/pacienților cu factori de risc pentru dezvoltarea AM cărora li s-a administrat tratamentul profilactic cu Cyanocobalaminum și cu Acidum folicum pe parcursul unui an	Numărul persoanelor/pacienților cu factori de risc pentru dezvoltarea AM cărora li s-a administrat tratamentul profilactic cu Cyanocobalaminum și cu Acidum folicum pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane/pacienți cu factori de risc pentru dezvoltarea AM care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A îmbunătăți diagnosticarea pacienților cu AM	2.1. Proporția persoanelor/pacienților din grupul de risc pentru dezvoltarea AM cărora li s-a efectuat screening-ul AM conform recomandărilor „PCN AM la adulți” pe parcursul unui an	1.1. Numărul persoanelor/pacienților din grupul de risc pentru dezvoltarea AM cărora li s-a efectuat screening-ul AM conform recomandărilor „PCN AM la adulți” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane/pacienți din grupul de risc pentru dezvoltarea AM care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
3.	A îmbunătăți tratamentul pacienților cu AM	3.1. Proporția pacienților cu AM la care s-a efectuat tratamentul de menținere cu Cyanocobalaminum în decurs de 12 luni după normalizarea Hb (terapia de menținere), pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu AM la care s-a efectuat tratamentul cu Cyanocobalaminum și Acidum folicum în decurs de 12 luni după normalizarea Hb (terapia de menținere) pe parcursul ultimului an X 100	Numărul total de pacienți cu AM supuși tratamentului de către medicul de familie pe parcursul ultimului an
4.	A reduce recidivele AM prin efectuarea profilaxiei secundare cu Cyanocobalaminum și Acidum folicum	4.1 . Proporția pacienților cu AM, la care persistă cauza deficitului vitaminei B ₁₂ și Acid folic și cărora li s-a administrat tratamentul profilactic cu Cyanocobalaminum și Acidum folicum	Numărul pacienților cu AM, la care persistă cauza deficitului vitaminei B ₁₂ și Acidului folic și cărora li s-a administrat tratamentul profilactic cu Cyanocobalaminum și Acidum folicum pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu AM, la care persistă cauza deficitului vitaminei B ₁₂ și Acidului folic supravegheați de către medicul de familie pe parcursul ultimului an

ANEXE

Anexa 1 Ghidul pentru pacientul cu anemia megaloblastică

Anemia megaloblastică la adult (*ghid pentru pacient*)

Cuprins

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați
Anemia megaloblastică
Diagnosticul anemiei megaloblastice
Tratamentul anemiei megaloblastice

Introducere

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul persoanelor cu anemii megaloblastice în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. Aici se explică indicațiile, adresate persoanelor cu anemie megaloblastică, dar ghidul poate fi util și pentru familiile acestora și pentru cei care doresc să afle mai multe despre această afecțiune.

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

Indicațiile din ghidul pentru pacient acoperă:

- ✓ modul în care medicii trebuie să stabilească dacă o persoană are anemie megaloblastică
- ✓ modul în care cauzele deficitului vitaminei B₁₂ și Acid folic în organism pot să influențeze evoluția anemiei megaloblastice
- ✓ prescrierea medicamentelor pentru tratarea anemiei megaloblastice
- ✓ modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu anemie megaloblastică

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați trebuie să fie în deplin volum. Aveți dreptul să fiți informat și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații pe care să le înțelegeți și care să fie relevante pentru starea Dvs. Toate cadrele medicale trebuie să vă trateze cu respect, sensibilitate, înțelegere și să vă explice simplu și clar ce este anemia megaloblastică și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

Anemiile megaloblastice

Anemiile megaloblastice sunt maladii având la bază o tulburare a diviziunii prin sinteza cauzată a acizilor nucleici. Sinteza redusă a acizilor nucleici este cauzată de deficitul vitaminei B₁₂ sau de deficitul Acid folic. Reieșind din cele spuse deosebit două forme de maladii din grupul anemiilor megaloblastice: anemia B₁₂-deficitară și anemia prin deficit de Acid folic. Anemia B₁₂-deficitară este rar întâlnită cu afectarea preponderentă a persoanelor în vârstă de peste 40 de ani. Fiind depistată tardiv poate avea consecințe grave din partea sistemului nervos cu invalidizarea pacienților. Anemia prin deficit de Acid folic se întâlnește la persoanele de toate vârstele. Tratamentul contemporan și oportun al anemiilor megaloblastice are eficacitatea înaltă cu reabilitarea completă a pacienților.

Cauzele dezvoltării deficitului vitaminei B₁₂ și de Acid folic în organism pot fi următoarele:

I Conținutul insuficient al vitaminei B₁₂ și a acidului folic în produsele alimentare consumate

- ✓ dieta vegetariană, dieta preponderentă cu lactate, consumul numai al produselor vegetale prelucrate termic
- ✓ alimentarea necalitativă a populației în țările cu nivel scăzut de viață

II Cerințe sporite ale organismului în Acid folic

- ✓ sarcina, multiparitatea cu interval mic între sarcini, gemelariitatea

III Dereglarea absorbției vitaminei B₁₂ și a Acidului folic

- ✓ rezecții vaste ale intestinului subțire
- ✓ enterită cronică
- ✓ sindromul de malabsorbție
- ✓ consum de alcool
- ✓ hepatite și ciroză hepatică

IV Distrucția Acidului folic în organism la persoanele care timp îndelungat folosesc unele preparate medicamentoase:

- ✓ medicamente antiepileptice (Phenytoinum, Phenobarbitalum ș.a.)
- ✓ antituberculoase (Cycloserinum, Isoniazidum)
- ✓ anticoncepționale orale ș.a.

V Consum sporit de Acid folic pentru celulele seriei eritroidă a măduvei osoase

- ✓ persoanele cu anemii hemolitice
- ✓ pacienții cu maladii mieloproliferative
- ✓ pacienții cu psoriazis

IV Diferite procese patologice ale tractului gastrointestinal

- ✓ gastrită atrofică
- ✓ gastrectomie parțială și totală
- ✓ arsuri gastrice
- ✓ cancer gastric
- ✓ infestarea cu botriocefal
- ✓ insuficiența pancreatică

Cunoașterea cauzelor dezvoltării deficitului vitaminei B₁₂ și a acidului folic are o mare importanță practică, deoarece acestea se află la baza planului de investigare a pacientului în scopul depistării cauzei în fiecare caz concret. Lichidarea cauzei dezvoltării anemiei megaloblastice, de rând cu tratamentul specific contribuie la vindecarea completă.

Manifestările anemiei megaloblastice

Anemiile megaloblastice *se manifestă* prin trei sindroame clinice: anemic, gastroenterologic și neurologic (în caz de anemia B₁₂-deficitară).

1. Sindromul anemic se caracterizează prin slăbiciuni generale, oboseală, amețeli, dispnee la efort fizic, palpitații, paliditatea tegumentelor cu nuanță icterică, tahicardie.
2. Sindromul gastroenterologic se evidențiază prin anorexie, senzații de greutate și dureri în regiunea epigastrală, dureri în limbă, constipații, diaree.
3. Sindromul neurologic se caracterizează prin senzații de amorțeală, de răceală în mâini și picioare, senzație de picioare „de vată”, diminuarea simțului mirosului, auzului, vederii etc.

Diagnosticul anemiilor megaloblastice cu concretizarea formei date se stabilește în baza anamnezei, manifestărilor clinice și se confirmă prin examenul de laborator: analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite, investigarea tabloului medular, proba terapeutică cu Cyanocobalaminum intramuscular și ulterior, la necesitate, cu Acidum folicum.

După obținerea rezultatelor investigațiilor efectuate medicul trebuie să discute rezultatele cu Dvs. și să vă comunice modalitatea tratamentului.

Tratamentul

Tratamentul anemiei B₁₂-deficitare constă în administrarea Cyanocobalaminum i.m., doza căreia în primele 10 zile constituie 1000 μg/zi. Ulterior ea se utilizează câte 500 μg/zi (timp de 4-6 săptămâni) până la normalizarea conținutului hemoglobinei. Cyanocobalaminum se utilizează câte

500 μg o dată în săptămână pe tot parcursul vieții (profilaxia recidivelor). Pacienții cu anemia B₁₂-deficitară se află sub supravegherea medicului de familie fiind examinați la fiecare 6 luni. O dată în an se efectuează fibrogastroscopia.

În cazurile cu anemia prin deficit de acid folic se administrează Acidum folicum intern câte 10-15 mg/zi în 2-3 prize până la normalizarea conținutului hemoglobinei (timp de 4-6 săptămâni). Tratamentul de menținere nu este necesar.

Efecte adverse: Reacțiile adverse la tratamentul cu vitamina B₁₂ și Acidum folicum sunt rare și, de obicei, ușoare (de exemplu reacții locale la locul injectării, manifestări alergice ușoare, tulburări digestive). În caz de erupții cutanate, prurit, dificultăți de respirație sau alte simptome neobișnuite, pacientul trebuie să se adreseze imediat medicului.

Administrarea de doze mari de Acidum folicum fără excluderea unui deficit de vitamina B₁₂ poate masca sau agrava manifestările neurologice ale acestuia.

Pacienții cu anemiile megaloblastice se vindecă cu reabilitarea lor completă.

Anexa 2. Recomandări pentru implementare în conduita pacienților cu AM

Considerăm necesară aprovizionarea pacienților cu anemie B₁₂-deficitară și anemia prin deficit de acid folic cu Cyanocobalaminum și Acidum folicum.

Anexa 3. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii

FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEICAL BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN ANEMIILE MEGALOBLASTICE LA ADULT		
	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	denumirea oficială
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact
4	Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/lui	data (ZZ-LL-AAAA); necunoscut = 9
5	Sexul pacientei/lui	masculin = 1; feminin = 2
6	Mediul de reședință	urban = 1; rural = 2
INTERNAREA		
7	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	AMP = 1; AMU = 2; secția consultativă = 3; instituție medicală privată = 4; staționar = 5; adresare directă = 6; alte instituții = 7; necunoscut = 9
8	Numărul internărilor	primară = 1; secundară = 2; mai mult de două ori = 3;
9	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA:); ora (00:00); necunoscut = 9
10	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut = 9
11	Transferul în alte secții	nu = 0; da = 1; terapie intensivă = 2; alte secții = 3; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
12	Respectarea criteriilor de internare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
DIAGNOSTICUL		
13	Gradul de anemizare/forma de gravitate a AM la pacient/a la internare	forma ușoară = 1; de gravitate medie = 2; gravă = 3; foarte gravă = 4; necunoscut = 9
14	Efectuarea metodelor de depistare a caracterului procesului în SP și MO	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
15	Efectuarea metodelor pentru determinarea cauzei AM	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
16	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
17	Consultat de alți medici specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
18	Investigații indicate de către alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR		
19	Modul prin care s-a stabilit diagnosticul	adresare directă = 1; screening = 2; centrul consultativ = 3; spitalul raional = 4; hematologul municipal = 6; necunoscut = 9

20	Efectuarea profilaxiei primare și secundare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
21	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce = 1; tardivă = 2; necunoscut = 9
22	Face parte pacient/a din grupul de risc	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
23	Managementul stărilor de urgență	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
24	Maladii concomitente înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
	TRATAMENTUL	
25	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP = 1; secția consultativă = 2; staționar = 3; instituție medicală privată = 4; alte instituții = 5; la domiciliu = 6; necunoscut = 9
26	Tratamentul etiopatogenetic	nu = 0; da = 1; terapie cu preparatele vitaminei B ₁₂ = 2; terapie cu preparatele acidului folic = 3; necunoscut = 9
27	Tratamentul simptomatic	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
28	Complicații înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
29	Efecte adverse înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
30	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
31	Rezultatele tratamentului	vindecare completă = 1; recidivă = 2; complicații = 3; necunoscut = 9
32	Efectuarea măsurilor de reabilitare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
33	Respectarea criteriilor de externare	nu = 0; da = 1; recomandări = 2; consilierea pacientei/lui = 3; consilierea rudelor = 4; necunoscut = 9
34	Supravegherea pacientei/lui	nu = 0; da = 1; medicul AMP = 2; hematologul municipal = 3; Institutul Oncologic = 4; centrele consultativ-diagnostice = 5; necunoscut = 9
35	Data externării/transferului sau decesului	data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9
		data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9

Anexa 4. Clasificarea puterii aplicative a gradelor de recomandare

**Grade de recomandare și nivele ale dovezilor pentru PCN „Anemiile megaloblastice la adult”
Puterea aplicativă a gradelor de recomandare**

Puterea aplicată	Cerințe
Standard (obligatoriu)	Standardele sunt norme care trebuie să fie aplicate strict și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare (recomandabil)	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiune (opțional)	Opțiunile sunt neutre din punctul de vedere al alegerii unei conduite, indicând faptul că sunt posibile mai multe tipuri de intervenții și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

Gradul	Cerințe	Corespundere
Grad A	În baza a cel puțin unui studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi I a sau I b
Grad B	În baza unor studii clinice bine controlate, dar non-randomizate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi II a, II b sau III
Grad C	În baza unor dovezi obținute din rapoarte sau din opinii ale unor comitete de experți, sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu, atunci când lipsesc studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.	Nivel de dovezi IV
Grad D	În baza unor recomandări bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid sau protocol.	Nivel de dovezi V

Nivele de dovezi/de evidențe

Nivel de dovezi/ de evidențe	Cerințe pentru corespundere
Nivel I a	Dovezi obținute din meta-analiza unor reviuiri sistematice, studii randomizate și controlate.
Nivel I b	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel II a	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel III	Dovezi obținute din studii descriptive, bine concepute, cu metodologie riguroasă, studii comparative, de corelație și caz-control.

Anexa 5. Componente sanguine și proprietățile acestora

Nr. d/o	Denumire	Proprietăți
1. Componente sanguine eritrocitare		
1.1 Informații generale. Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, RhD, Kell (după caz fenotipat), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea soluției de anticoagulant, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		
1.2 Proprietăți specifice:		
1.2.1	Concentrat eritrocitar (CE)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 ⁹ celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 280±50 gr.
1.2.2	Concentrat eritrocitar cu soluție aditivă (CEAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 ⁹ celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 330±50 gr
1.2.3	Concentrat eritrocitar deleucocitat (CEDL)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 sau 0,50 - 0,70, Hb un minim de 40 g - 43 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,2x10 ⁹ sau 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 250±50 gr.
1.2.4	Concentrat eritrocitar deleucocitat cu soluție aditivă (CEDLAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7 și Hb un minim de 43 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,2x10 ⁹ sau 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 300±50 gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat (CEA)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 40 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 250±50 gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat cu soluție aditivă (CEAAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7, Hb un minim de 40 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 300±50 gr.
1.2.6	Concentrat eritrocitar deplasmalizat (CED)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 40 g. Produsul conține eritrocite din unitatea de sânge din care a fost produsă, iar conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 200±50 gr.
2. Componente sanguine plachetare		
2.1 Informații generale. Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO (RhD și Kell pentru CPL standard), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		

2.2 Proprietăți specifice:		
2.2.1	Concentrat de plachete doza standard (CPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite cuprins între $45 - 85 \times 10^9$, mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite este de până la $0,05 \times 10^9$ și de eritrocite de până la $0,2 \times 10^9$ pe unitate. Cantitatea unei doze este de 50 ± 5 gr. O doză terapeutică includ 6-8 doze standard.
2.2.2	Concentrat de plachete de afereză (CPLA)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^9 , mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $0,3 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 150 ± 50 gr.
2.2.3	Concentrat de plachete de afereză deleucocitat (CPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind soluția aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 150 ± 50 gr.
2.2.4	Amestec de concentraet de plachete (ACPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 200 ± 50 gr.
2.2.5	Amestec de concentrat de plachete deleucocitat (ACPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 200 ± 50 gr.
3. Componente sanguine plasmatice		
3.1 Informații generale. Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea „validat”.		
3.2 Proprietăți specifice:		
3.2.1	Plasmă proaspăt congelată (PPC)	O unitate de component sanguin conține, la valori plasmatice normale, factori stabili de coagulare, albumina și imunoglobuline, în mediu, nu mai puțin de 50 g/l din concentrația totală de proteine. 100 gr de produs conține nu mai puțin de 70 UI de factor VIII și cantități cel puțin similare de alți factori de coagulare, precum și inhibitori naturali prezenți. Greutate 300 ± 50 gr.
3.2.2	Crioprecipitat (CPF8)	O unitate (doză) de produs conține cea mai mare parte din factorul VIII, factorul Willebrand, fibrinogen, factorul XIII și fibronectină, prezente în plasma proaspăt prelevată și/sau separată Fiecare unitate conține factorul VIII nu mai puțin de 70 UI la unitate și fibrinogen nu mai puțin de 140 mg la unitate. Cantitatea unei doze este de $10-20 \pm 5$ gr.

Anexa 6. Alternative pentru transfuzia de componente sangvine

A) Componente eritrocitare

Informație despre pacient	Componente eritrocitare și gradul de prioritate în aplicarea alternativă							
<i>AB0/Rh/Kell pacient</i>	<i>1-a</i>	<i>a 2-a</i>	<i>a 3-a</i>	<i>a 4-a</i>	<i>a 5-a</i>	<i>a 6-a</i>	<i>a 7-a</i>	<i>a 8-a</i>
0 Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg						
0 Rh negativ Kell negativ/pozitiv	0 Rh neg Kell neg	0 Rhpoz * Kell neg						
A Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	A Rh poz Kell neg	A Rh neg Kell neg	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg				
A Rh negativ Kell negativ/pozitiv	A Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	A Rhpoz * Kell neg	0 Rhpoz * Kell neg				
B Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	B Rh poz Kell neg	B Rh neg Kell neg	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg				
B Rh negativ Kell negativ/pozitiv	B Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	B Rhpoz * Kell neg	0 Rhpoz * Kell neg				
AB Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	AB Rh poz Kell neg	A Rh poz Kell neg	B Rh poz Kell neg	AB Rh neg Kell neg	A Rh neg Kell neg	B Rh neg Kell neg		
AB Rh negativ Kell negativ/pozitiv	AB Rh neg Kell neg	A Rh neg Kell neg	B Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	AB Rhpoz * Kell neg	A Rhpoz * Kell neg	B Rhpoz * Kell neg	0 Rhpoz* Kell neg

Consultați directorul medical sau persoana autorizată în acest scop

* În situații care pun în pericol viața pacientului, la decizia medicul/clinician autorizat unitatea de component eritrocitar Rh pozitiv poate fi eliberat pacienților de Rh negativ.

* Rolul directorului medical este să se discute cu medicul/clinician autorizat pentru a determina dacă este nevoie să se administreze imunoglobulina umană anti Rhesus.

B) Componente plasmatice, inclusiv crioprecipitat

Informație despre pacient	Componente plasmatice și crioprecipitat și gradul de prioritate în aplicarea alternativă	
<i>AB0 pacient</i>	<i>1-a</i>	<i>a 2-a</i>
0	0	AB
A	A	AB
B	B	AB

AB	AB	
----	----	--

C) Componente plachetare

Informație despre pacient	Componente trombocitare și gradul de prioritate în aplicarea alternativă			
<i>Concentrat de plachete doza standard</i>				
<i>ABO/Rh/Kell pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0 Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	0 Rh pozitiv Kell negativ	0 Rh negativ Kell negativ		
0 Rh negativ Kell pozitiv/negativ	0 Rh negativ Kell negativ			
A Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	A Rh pozitiv Kell negativ	A Rh negativ Kell negativ		
A Rh negativ Kell pozitiv/negativ	A Rh negativ Kell negativ			
B Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	B Rh pozitiv Kell negativ	B Rh negativ Kell negativ		
B Rh negativ Kell pozitiv/negativ	B Rh negativ Kell negativ			
AB Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	AB Rh pozitiv Kell negativ	AB Rh negativ Kell negativ		
AB Rh negativ Kell pozitiv/negativ	AB Rh negativ Kell negativ			
<i>Concentratul de plachete de afereză în plasmă sau amestecul de concentrat de plachete în plasma*</i>				
<i>ABO pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB		
A	A	AB		
B	B	AB		
AB	AB			
<i>Concentratul plachetar de afereză în soluție aditivă sau amestecul de concentrate de plachete în soluție de aditiv*</i>				
<i>ABO pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB	A	B
A	A	AB	B	0
B	B	AB	A	0
AB	AB	A	B	0

*Nu se va lua în considerație apartenența de grup sanguin după sistemul Rhesus și Kell.

BIBLIOGRAFIE

1. Guidelines and Protocols B₁₂ Deficiency. Investigation. Management of Vitamin B₁₂ and Folate Deficiency, 2006.
2. Rodgers G. P., Young N. S. (eds.) The Bethesda Hand book of Clinical Hematology, 2013.
3. Green J. P, Rodgers G. M., Glader B. (eds.) Wintrobe's Clinical Hematology, 14th ed. 2019.
4. Coriu D. Hematologie clinică în practica medicală. EDITURA MEDICALĂ, București, 2024. ISBN 978-973-39-0967-5
5. Musteață L., Corcimaru I., Robu M., Musteață V. Protocol Clinic Național PCN-39 „Anemiile megaloblastice la adult”. 2020, PP 31.
6. Baddam S., Khan K.M., Jialal I. Folic Acid Deficiency. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. Last Update: June 25, 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535377/>
7. Dutta T.K. Megaloblastic Anemia. Annals of Clinical and Medical Case Reports. 2023. 10 (15): 1-5. ISSN 2639-8109
8. Abdelwahab, O.A., Abdelaziz, A., Diab, S. *et al.* Efficacy of different routes of vitamin B12 supplementation for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency: A systematic review and network meta-analysis. *Ir J Med Sci.* 2024; 193: 1621–1639. <https://doi.org/10.1007/s11845-023-03602-4>
9. Obeid, R., Andrès, E., Češka, R., Hooshmand, B., Guéant-Rodriguez, R. M., Prada, G. I., Sławek, J., Traykov, L., Ta Van, B., Várkonyi, T., Reiners, K., & The Vitamin B Consensus Panelists Group (2024). Diagnosis, Treatment and Long-Term Management of Vitamin B12 Deficiency in Adults: A Delphi Expert Consensus. *Journal of clinical medicine.* 2024. 13(8): 2176. <https://doi.org/10.3390/jcm13082176>