

CÂND MEDICAMENTELE OBIȘNUTE  
DEVIN PERICULOASE SAU SUNT INEFICIENTE?

Victor GHICAVÎI, Tatiana CHIRIAC,  
Ecaterina STRATU

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu”

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1\(92\).10](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2022.1(92).10)

### Rezumat

Iraționalitatea prescrierilor și utilizarea ineficace a medicamentelor provoacă daună sănătății pacientului, sporește cheltuielile pacientului și ale instituției medicale pentru a înlătura consecințele tratamentului incorect, contribuie la apariția „bolii medicamentoase”, grevează în mod inutil costul tratamentului, crește rezistența microorganismelor (la antibioticoterapia irațională) și letalitatea bolnavilor din cauza bolilor infecțioase grave, determină, de regulă, o creștere a frecvenței reacțiilor adverse și complicațiilor tratamentului medicamentos. Este important de subliniat faptul că medicamente inofensive nu există, de aceea trebuie să cunoaștem și să informăm despre cele mai importante momente, apărute în procesul de utilizare a medicamentelor, cu posibilele măsuri de prevenire a acestora prin intermediul răspunsurilor la întrebarea «Când medicamentele obișnuite devin periculoase sau nu exercită acțiune?». Cunoașterea mecanismelor de bază ale interacțiunilor substanțelor medicamentoase, evidența factorilor riscului acestora în efectuarea farmacoterapiei, precum și un sistem clar aranjat de informare despre comportamentele clinice importante ale medicamentelor în diverse situații contribuie la majorarea eficienței și inofensivității farmacoterapeutice efectuate.

**Cuvinte-cheie:** medicament, farmacoterapie, utilizare rațională, polipragmazie, politerapie, farmacovigilență

### Summary

**When do common medicines become dangerous or inefficient?**

Irrational prescriptions and ineffective use of drugs cause harm to the patient's health, increase the financial costs of both the patient and the medical institution to remove the consequences of incorrect treatment, contribute to the occurrence of „drug disease”, unnecessarily burden the cost of treatment, increase the resistance of microorganisms (due to irrational antibiotic therapy) and the lethality of patients due to serious infectious diseases usually lead to an increase in the frequency of side effects and complications of drug treatment. Realizing that harmless drugs do not exist, important and logical in rational pharmacotherapy, quite desirable, but also without unpleasant consequences, would be to know and inform with the most important moments, appeared in the process of using drugs, with the possible measures to prevent (avoid) them by answering the question „When do ordinary drugs become dangerous or do not work?”. Knowledge of the basic mechanisms of drug interactions, evidence of risk factors in performing pharmacotherapy, and a clearly arranged system of information on important clinical behaviors of drugs in various situations contribute to increasing the efficacy and harmless pharmacotherapeutic effect.

**Keywords:** drug, pharmacotherapy, rational use, polypragmasia, polytherapy, pharmacovigilance

### Резюме

**Когда обычные лекарства становятся опасными или неэффективными?**

Нерациональное назначение и неэффективное использование лекарственных средств наносят вред здоровью больного, увеличивают финансовые затраты как больного, так и лечебного учреждения на устранение последствий неправильного лечения, способствуют возникновению «лекарственной болезни», неоправданно обременяют стоимость лечения, повышение резистентности микроорганизмов (нерациональная антибактериальная терапия) и летальность больных вследствие тяжелых инфекционных заболеваний обычно приводят к увеличению частоты побочных эффектов и осложнений медикаментозного лечения. Важно отметить, что безвредных лекарств не существует, поэтому необходимо знать и быть информированными о самых важных моментах, возникающих в процессе применения лекарств, о возможных мерах профилактики (предотвращения) их, отвечая на вопрос «Когда обычные лекарства становятся опасными или не действуют?». Знание основных механизмов взаимодействия лекарственных средств, выявление факторов риска при проведении фармакотерапии, четко организованная система информации о важных клинических особенностях поведения лекарственных средств в различных ситуациях способствуют повышению эффективности и безвредности проводимой фармакотерапии.

**Ключевые слова:** лекарство, фармакотерапия, рациональное использование, полипрагмазия, политерапия, фармаконадзор

Asigurarea farmacoterapiei eficiente și inofensive prin promovarea reformelor în domeniul sănătății și medicamentului prevede revizuirea și elaborarea listei medicamentelor esențiale și vital importante, regulilor de prescriere și livrare a medicamentelor, promovarea în practica medicală a DCI (Denumiri Comune Internaționale) a preparatelor medicamentoase, standardelor de tratament și protocoalelor clinice, a sistemului de formular, a activităților de supraveghere și farmacovigilență, a conceptului selectării și utilizării raționale a medicamentelor etc. [20, 30].

Conform principiilor medicinei bazate pe dovezi, utilizarea rațională a medicamentelor presupune și argumentarea științifică a administrării acestora în diferite maladii, în funcție de caracteristicile individuale ale pacientului- farmacoterapia personalizată. Această activitate are o importanță deosebită, deoarece ea poate fi adecvată doar printr-o analiză minuțioasă a proprietăților farmacodinamice și farmacocinetice ale medicamentului, inclusiv în funcție de maladie și starea patologică a pacientului. O astfel de utilizare rațională a medicamentelor sau tratamentul medicamentos de calitate, în mare măsură, se datorează capacității medicului de a evidenția momentele-cheie în evoluția bolii la pacient personalizat, urmată de o prescriere corectă a medicamentului, selectare sau substituie eficientă a preparatului (medicamentul-P), respectarea cerințelor și recomandărilor protocoalelor și standardelor clinice cu cooperarea pacientului în respectarea schemelor tratamentului declanșat, prin stabilirea dozei și regimului de dozare a medicamentului (tratamentul-P), prevenirea posibilelor fenomene adverse nefavorabile ale incompatibilităților, inclusiv cele provocate de interacțiunea medicamentelor, precum și de a preveni dublarea neargumentată a substanțelor medicamentoase, prin excluderea polipragmaziei și politerapiei [4, 19, 23], depistarea la timp și prevenirea utilizării medicamentelor falsificate și, în general, revocarea tuturor provocărilor și consecințelor iraționale ale acestora în diminuarea responsabilității medicilor practicieni.

Practica medicală mondială distribuie și utilizează medicamente cu mai mult de 50.000 de denumiri cu activitate biologică înaltă. Actualmente, industria farmaceutică mondială produce zeci de mii de preparate medicamentoase prezentate în diferite forme farmaceutice de înaltă tehnologie. Medicul contemporan dispune de un arsenal enorm de medicamente pentru profilaxia și tratamentul celor mai diverse afecțiuni. Mai mult de 5.000 de medicamente sub multiple denumiri sunt înregistrate și autorizate pentru utilizarea în practica medicală și în Republica Moldova [14, 15, 25]. În consecință, s-a creat un volum științific, farmacologic și medicamentos enorm, dar, cu regret, nu toate aceste medicamente sunt de o eficacitate sporită, nu toate își găsesc utilizare largă. Deja s-a demonstrat că administrarea rațională a acestora nu este chiar atât de simplă, deoarece:

- ◆ medicilor le revine să selecteze, din această mare bogăție, acele medicamente, care corespund în cea mai mare măsură etiologiei, patogenezei și tabloului clinic al bolii, adică pe cele mai potrivite pentru tratarea pacientului concret;

- ◆ grupele farmacologice de medicamente se prezintă prin mai multe preparate, apropiate după

proprietățile lor farmacodinamice, dar foarte diferite după cele farmacocinetice, toleranță și alți parametri;

- ◆ actualmente medicamentele sintetice sau de altă origine sunt mult mai active, posedă mai multe proprietăți farmacologice, mecanisme de acțiune, precum și reacții adverse, sunt utile în mai multe scopuri farmacoterapeutice (de exemplu, beta-adrenoblocantele; antagoniștii  $Ca^{++}$  - hipotensive, antiaritmice, antianginoase; glucocorticoizii – antiinflamatoare, imunosupresive, antialergice, antișoc etc.);

- ◆ un șir de probleme stringente prezintă și interacțiunile medicamentoase, posibile la administrarea concomitentă a mai multor medicamente, precum și influența lor asupra diferitor parametri biochimici și de laborator;

- ◆ posibilitatea de a procura liber medicamente, lipsa prescrierii medicale, nerespectarea ordinilor cu privire la prescrierea medicamentelor, acestea fiind concomitent și motivele principale ale auto-tratamentului;

- ◆ pacienții pot reacționa în mod diferit la unul și același medicament.

Totodată, e de menționat că iraționalitatea prescrierilor și utilizarea ineficace a medicamentelor, indiferent de indicații sau contraindicații:

- ◆ provoacă daună sănătății pacientului;
- ◆ sporește cheltuielile pacientului și ale instituției medicale pentru a înlătura consecințele tratamentului incorect;
- ◆ contribuie la apariția „bolii medicamentoase”;
- ◆ grevează în mod inutil costul tratamentului;
- ◆ crește rezistența microorganismelor la antibioticoterapia irațională și letalitatea bolnavilor din cauza bolilor infecțioase grave;

- ◆ determină, de regulă, o creștere a frecvenței reacțiilor adverse și complicațiilor tratamentului medicamentos. E de specificat că și aparenta economie a mijloacelor financiare la substituirea necorespunzătoare a preparatelor originale cu cele generice poate avea consecințe imprevizibile pentru pacient, prin majorarea frecvenței efectelor adverse și reducerea calității vieții bolnavilor, precum și prin atragerea după sine a creșterii considerabile a cheltuielilor [10, 11, 12, 15, 32].

În momentul de față, este stringentă problema administrării (utilizării) raționale a medicamentelor, deoarece situația este destul de complicată. Astfel, în baza analizei a 420 de fișe de boală în secții de profil terapeutic ale spitalelor (republicane și raionale), cel mai des au fost depistate următoarele lacune: polipragmazia – 71%, politerapia – 42%, prescrierea ineficace a medicamentelor – 40%, neconsiderarea contraindicațiilor – 32%, cazuri de administrare concomitentă a medicamentelor incompatibile terapeu-

tic (farmacodinamic – antagoniste sau intensificarea efectelor adverse) – 15% [12, 15, 16, 18].

Așadar, important și logic în farmacoterapia rațională, destul de dorită, dar totodată și lipsită de urmări neplăcute, ar fi să cunoaștem **Când medicamentele obișnuite devin periculoase sau nu exercită acțiune?**

S-a constatat că unele medicamente sunt periculoase din cauza acțiunilor nedorite pe care le manifestă, iar altele devin periculoase la administrarea asociată prin:

- ✧ interacțiunea medicamentelor sau incompatibilitatea lor la nivel farmacocinetic, farmacodinamic, farmaceutic;
- ✧ interacțiunea medicamentelor cu:
- ✧ produse alimentare (cașcaval, ficat de pasăre etc.),
- ✧ băuturi (lapte, cafea, ceai, bere, alcool, sucuri (grapefruit)),
- ✧ fumul de țigară (benzopiren – inductor enzimatic puternic),
- ✧ plante medicinale, ABA – adausurile biologice active (aditivii alimentari) [1, 13, 16, 17, 18, 21, 27].

Este bine cunoscut faptul că practic nu există medicament absolut inofensiv, deoarece niciunul nu are acțiune absolut selectivă. Orice medicament este o substanță biologic activă, de regulă străină (xenobiotic) pentru organism, indiferent de proveniență (sintetică, vegetală, animală, entomologică), nimerind în „țintă”, influențează concomitent și alte structuri, organe, sisteme ale organismului, crescând riscul reacțiilor adverse. Totodată, creșterea volumului medicamentelor utilizate de către populație, de asemenea, contribuie la apariția diverselor reacții adverse și a complicațiilor tratamentului medicamentos [1, 14, 15, 28].

Este stabilit că, în medie, reacțiile adverse neprevăzute apar la ≈10-20% de pacienți spitalizați; în țările avansate – la ≈30-40%. Pacienții spitalizați din cauza reacțiilor adverse constituie de la 3-5% până la 28% din numărul total al bolnavilor spitalizați. [2, 3, 5, 26, 32].

Reacțiile adverse grave ale medicamentelor cu sfârșit letal cauzat de acestea reprezintă – 0,1%, iar cele din cauza intervențiilor chirurgicale – 0,01%.

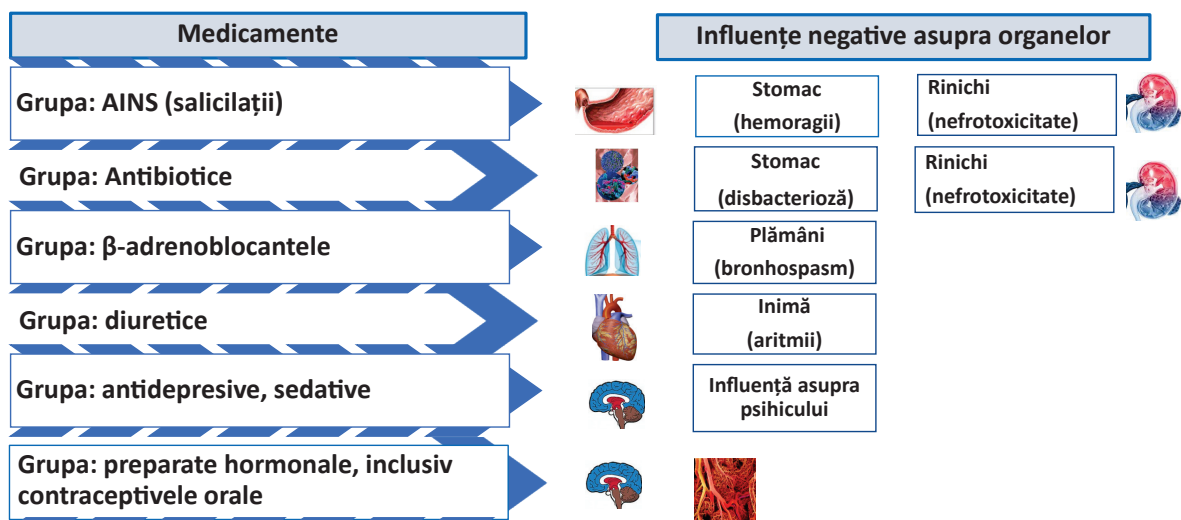
Mortalitatea cauzată de acțiunea adversă a medicamentelor (cu excepția erorilor medicale și a abuzului) ocupă locul cinci după afecțiunile cardiovasculare, cancer, afecțiunile pulmonare, traume. Din 100 de complicații farmaceutice 50% au fost cele greu de prevăzut, 30% au reprezentat erori medicale și farmaceutice, 9% s-au datorat controlului insuficient, iar 9% autotratementului [12, 14, 16, 19, 27].

În Schema ce urmează sunt prezentate cele mai răspândite reacții adverse la medicamente: disbacterioză de la antibiotice, inhibiție psihică de la sedative, hemoragii gastrice de la antiinflamatoare nedestruite.

**Principalele motive de apariție a RAN (neprevăzute) sunt:**

- ✓ implementarea în practica medicală a preparatelor noi,
- ✓ polipragmazia,
- ✓ utilizarea irațională a medicamentelor,
- ✓ erorile medicale și farmaceutice,
- ✓ sporirea sensibilității populației față de substanțele biologice active și chimice,
- ✓ utilizarea preparatelor falsificate, ineficace și necalitative,
- ✓ factorii genetici – enzimopatiile și modificările funcționale ale transportorilor de medicamente - glicoproteina-P [3, 5, 8, 10, 12].

## Medicamente inofensive nu există



## Medicamente ce produc cele mai periculoase reacții adverse

### Antibiotice:

Reacții toxice, infecții micotice, alergii. Utilizarea în stadiile incipiente ale IRVA la copii de 2 ori crește riscul dezvoltării astmului bronșic



### Antivirale:

risc crescut al complicațiilor hepatotoxice, nefrotoxice, fetotoxicitate



### Glucocorticoizii:

Preparatele hormonale cresc riscul dezvoltării hipertensiunii arteriale și a diabetului zaharat



### Imunomodulatoare:

Utilizarea lor permanentă poate induce hipofuncționalitatea propriei imunități, cu risc de dezvoltare a tumorilor



Vasoconstrictoarele locale (picături nazale): Utilizarea lor mai mult de 3-5 zile contribuie la dezvoltarea toleranței, cu ulterioară cefalee, insomnie și hipertensiune arterială



### Antiinflamatoarele nesteroidiene:

Utilizarea lor timp îndelungat contribuie la dezvoltarea complicațiilor din partea tractului gastrointestinal, cardiovascular, nefrotoxicitate



**Reacțiile adverse la medicamente** pot fi cauzate de:

a) din partea medicamentului

Medicamente care posedă, în afară de acțiunea lor de bază, multe efecte nedorite (secundare), inclusiv dezvoltarea dependenței față de ele [15, 27].

Medicamente care nu au fost cercetate multilateral și ale căror eventuale efecte nocive nu au fost identificate.

Calitatea joasă a medicamentelor și nerespectarea condițiilor de păstrare a medicamentelor (în încăperi nepotrivite pentru aceasta sau împreună cu alte substanțe nocive).

Excipienți necalitativi sau în stare să provoace reacții adverse.

Numărul mare de medicamente suspecte (dubioase).

Medicamentele contrafăcute.

Medicamente cu termen de valabilitate expirat [10, 15, 32].

b) din partea pacientului

Variabilitatea reacțiilor pacienților la medicament.

Intoleranța la unele medicamente.

Cauze genetice - enzimopatiile și modificările funcționale ale transportorilor de medicamente - glicoproteina-P.

Administrarea medicamentelor cu termen de valabilitate expirat.

Autotratarea [10, 12, 14].

c) din partea medicului

Utilizarea nerațională a medicamentelor.

Complianța necorespunzătoare a bolnavului (45%).

Erori de posologie (supradozare) și în modul de administrare (42%).

Selecția incorectă și utilizarea inadecvată a medicamentelor (22%).

Întârzierea nejustificată a tratamentului (14%).

Utilizarea asociată a medicamentelor, interacțiunile medicamentoase (8%). Polipragmazia (chiar și în condițiile financiare grele - pe contul pacientului).

Lipsa de competență a personalului medico-sanitar (5%).

Abuzul (sau înclinația) spre medicamentele noi, puțin studiate în clinică, însă destul de popularizate (Herbalaif, picăturile Beres).

Limitarea medicului și farmacistului numai la instrucțiunea prezentată de către firma farmaceutică, care nu întotdeauna reflectă obiectiv informația despre reacțiile adverse.

Folosirea medicamentelor retrase din utilizare în alte țări.

Prescrierea medicamentelor din ajutoarele umanitare cu termen expirat.

Utilizarea medicamentelor inutile, promovate intens la TV, radio, mass-media.

Insistența și interesul de a prescrie pacientului medicamente produse de anumite firme (medici care obțin un comision de la vânzătorii de medicamente) [3, 10, 12, 14, 16, 25].

Factorii predispozanți care determină o frecvență crescută a apariției efectelor adverse ale medicamentelor:

- ◆ polipragmazia,
- ◆ automedicația empirică,
- ◆ imaturitatea enzimatică (la copii) sau reducerea activității enzimatică (la vârstnici),
- ◆ stări patologice preexistente sau coexisten-

te administrării medicamentelor (afecțiuni renale, digestive, hepatobiliare, cardiovasculare, defecte ale unor căi metabolice),

◆ prezența unor factori toxici: alcool, tutun, noxe chimice din mediu,

◆ malnutriție, reactivitate și sensibilitate individuală la un medicament (enzimopatii genetice sau dobândite),

◆ medicamente expirate ca termen sau păstrate în condiții necorespunzătoare [10, 12, 14, 16, 25].

### **Automedicația necontrolată**

Posibilitatea de a procura liber medicamente, eliberarea lor fără rețete, nerespectarea ordinelor și dispozițiilor cu privire la prescrierea medicamentelor sunt motivele principale ale automedicației. Conform OMS, automedicația este administrarea cu rațiune (chibzuință) de către pacient a medicamentelor, aflate în libera achiziționare (vânzare) care are ca scop profilaxia sau tratarea dereglărilor ușoare ale sănătății până la acordarea asistenței medicale profesionale. Există tratament empiric și responsabil. Este cunoscut faptul că majoritatea oamenilor preferă să se trateze de sine stătător. Dar erorile în selectarea medicamentelor deseori duc la tergiversarea tratamentului și la agravarea stării pacientului. Din aceste considerente este greșit ca pacientul să se conducă și să fie influențat de astfel de mituri referitoare la medicamente, precum: „medicamentul nou este mai inofensiv și eficient decât cel vechi”, „cu cât mai multe medicamente administrez, cu atât mai repede te vei trata”, „cu cât medicamentul este mai scump, cu atât acesta este mai eficient”, „dacă medicamentul a fost eficient în cazul altor persoane, mă va ajuta și pe mine” etc.

Recomandările și momentul de conduită în aceste situații pot fi obținute prin examinarea atentă a rezultatelor cercetărilor clinice și comportamentul în continuu al medicamentelor, a datelor nesatisfăcătoare ale polipragmăziei, prin argumentele că genericele, fiind și mai ieftine, ajută la fel de bine ca și cele originale, scumpe și faptul că același medicament la diferiți oameni poate acționa în mod diferit [10, 12, 14, 16, 25].

Trebuie de menționat că orice medicament înregistrat este un preparat cu eficacitate demonstrată. Cele inutile sau dăunătoare sunt scoase din producție. Consumatorul are posibilitate să-și determine de sine stătător medicamentul maximal eficient. În acest fel, pe lângă faptul înregistrării oficiale a preparatului și existența informației despre acesta în Registrul de Stat al substanțelor medicamentoase, unde sunt expuse datele cercetărilor clinice, mai există și alte modalități ce contribuie la relevarea/constatarea preparatelor reale care acționează. Ca

reper poate servi „Lista – model a medicamentelor esențiale a OMS” sau „Lista Națională a medicamentelor esențiale”. În aceste liste sunt incluse numai preparatele cu eficacitate înaltă și garanție calitativă [20, 30, 32]. Alte repere de orientare pot servi multiplele tratate, compendii cu recomandări referitoare la utilizarea clinică a medicamentelor. Este esențial să nu fie administrate fără discernământ toate medicamentele pe care le propun și recomandă rudele, cunoscuții sau farmaciștii – este scump și nu prea eficient. Totodată, nu este recomandată folosirea medicamentelor în lipsa indicațiilor respective. În această ordine de idei, prescripția medicului este necesară [14, 16, 20, 30].

Important este și cunoașterea existenței și utilizării medicamentelor contrafăcute (falsificate). Deschiderea piețelor, comerțului intracomunitar, aparent o oportunitate pentru extinderea și facilitarea accesului la produse diferite, aduce cu sine efecte nedorite, precum medicamente contrafăcute, care sunt în creștere în Europa. Evoluția tehnologică face ca falsificările să devină mai sofisticate, iar riscul ca medicamentele falsificate să ajungă la pacienții din Uniunea Europeană crește cu fiecare an. Până nu demult, cele mai frecvent falsificate medicamente în țările bogate erau medicamentele scumpe, așa-zisele medicamente ce țin stilul de viață (life-style), cum ar fi hormonii, contraceptivele, steroizii și antihistaminicele, medicamentele pentru disfuncția erectilă etc. În țările în curs de dezvoltare, cel mai frecvent sunt falsificate medicamentele folosite pentru a trata afecțiuni care pun în pericol viața, precum malaria, tuberculoza și HIV/SIDA. Fenomenul medicamentelor falsificate a crescut în ultimii ani și s-a extins în foarte multe țări europene. Amenințarea pentru sănătatea publică este recunoscută și de OMS, care a constituit Grupul Operativ Internațional împotriva Medicamentelor Contrafăcute (IMPACT). IMPACT a dezvoltat principii și elemente pentru legislația națională împotriva medicamentelor contrafăcute, care au fost avizate de Adunarea Generală IMPACT de la Lisabona, la 12 decembrie 2007 [29, 31, 32].

În 2011, conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), cifra de afaceri pentru medicamente la nivel mondial a fost de 880 de miliarde de dolari, iar aproximativ 15% din acestea erau contrafăcute. Conform statisticilor, 16% din medicamentele falsificate conțin ingrediente greșite, 17% sunt dozate incorect, 60% nu conțin substanțe active [30, 31, 32].

Au fost depuse eforturi mari în actualizarea cadrului legislativ privind medicamentele falsificate. Cu toate acestea, doar în 2011 la frontierele UE au fost confiscate aproximativ 30 de milioane de medicamente falsificate. OMS estimează că unul din zece medicamente din țările cu venituri mici și medii sunt

falsificate. În prezent, medicamentele contrafăcute nu ajung la pacienți numai prin mijloace ilegale, ci și prin intermediul lanțului de aprovizionare legal ca parte a unui proces de distribuție de medicamente care implică mai mulți distribuitori. Cu toate acestea, este important de recunoscut faptul că activitatea infrațională de a introduce medicamente contrafăcute în lanțul de distribuție poate să apară la orice nivel al sistemului de distribuție, astfel încât sunt necesare măsuri de protecție la toate etapele [30, 31, 32].

Medicament falsificat este considerat preparatul care, premeditat și în scopuri frauduloase, este furnizat cu o marcare falsă referitoare la autenticitatea și/sau sursa de proveniență a lui. Directiva 2011/62/UE oferă o primă definiție a medicamentelor falsificate și face o distincție clară între următoarele:

✓ **medicament falsificat:** un produs medicamentos este considerat falsificat în cazul în care prezentarea farmaceutică include o prezentare falsă privind:

✓ **identitatea**, inclusiv ambalajul și etichetarea, denumirea sau compoziția sa, iar acest lucru se aplică la toate componentele medicamentului, inclusiv excipienți și/sau la dozarea acestor componente,

✓ **sursa**, referitoare la producătorul, țara de fabricație, țara de origine sau titularul autorizației de punere pe piață sau

✓ **istoricul**, inclusiv înregistrările și documentele referitoare la canalele de distribuție utilizate.

✓ **medicament contrafăcut** desemnează un medicament care nu este în conformitate cu legislația Uniunii Europene în ceea ce privește drepturile de proprietate intelectuală și de proprietate industrială, în special a denumirilor comerciale înregistrate și a brevetelor [30, 31, 32].

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că aproximativ 10% din medicamentele comercializate la nivel global sunt contrafăcute. De fapt, acest procent variază între mai puțin de 1% pe piețele din țările dezvoltate și până la 30% în unele țări în curs de dezvoltare. Industria farmaceutică este una dintre cele mai profitabile industrii la nivel global (a treia după cea a armamentului și alcoolului). Prin urmare, piața medicamentului a devenit atractivă pentru falsificatori [29, 31, 32].

Falsificarea medicamentelor este o problemă reală și o amenințare gravă pentru sănătatea publică. Atunci când se procură medicamente online din surse neautorizate persoanele se supun unui risc crescut de a achiziționa medicamente falsificate [31, 32]. Ultimele măsuri luate la nivelul UE reglementează, începând cu februarie 2019, aplicarea unui cod de bare și a unui dispozitiv de protecție împotriva modificărilor ilicite pe cutia medicamentelor elibe-

rate. Aceasta a reprezentat finalizarea măsurilor prevăzute în cadrul „Directivei privind medicamentele falsificate” (Directiva 62/2011/UE), adoptată în anul 2011, care vizează garantarea siguranței și a calității medicamentelor comercializate în cadrul statelor UE.

Falsificarea poate afecta o gamă largă de medicamente, în general medicamente originale scumpe, inclusiv cele utilizate pentru tratamentul unor afecțiuni grave ce pun în pericol viața pacientului (cancer, hepatita C, infecții cu HIV sau antibiotice).

Cele mai frecvent falsificate medicamente în practica medicală sunt preparatele sezoniere, substanțele antiinflamatoare, analgezicele, benzodiazepinele nedeclarate în extracte vegetale, inhibitorii inofensivi ai apetitului, pentru micșorarea masei corporale, anabolizantele (în cluburile sportive), antidepresivele, antibioticele, preparatele hormonale – corticosteroizii nedeclarați și neindicați pe eticheta unguentelor, cremelor, spray-urilor și comprimatelor, substanțele antineoplazice, medicamentele utilizate în tratamentul patologiilor tractului gastrointestinal, substanțele metabolice. Sunt bine cunoscute cazurile, când au fost depistate pe piață medicamente falsificate, conținând inhibitori de 5-fosfodiesterază sau amfetamine anorexigene [16, 25, 31, 32].

Factorii ce facilitează contrafacerea medicamentelor sunt legați de natura complexă a lanțurilor de aprovizionare, extinderea comerțului online cu medicamente, respectiv, lipsa sau „blândețea” măsurilor de sancționare. Medicamentele falsificate conțin ingrediente inferioare standardelor de calitate în vigoare sau ingrediente falsificate, ingrediente care includ alte substanțe active sau situații în care substanțele active lipsesc sau, dacă sunt prezente, acestea sunt în doze incorecte, fiind subdozate sau supradozate [10, 12, 22, 30, 31, 32]. Așadar, cauzele apariției medicamentelor falsificate sunt:

- ◆ obținerea profitului;
- ◆ neconformitatea bazei legislative ce reglementează preparatele medicamentoase;
- ◆ aplicarea ineficientă a legislației în vigoare;
- ◆ absența organului național de reglementare a preparatelor medicamentoase sau insuficiența împuternicirii lui;
- ◆ resurse financiare și umane reduse;
- ◆ neconformitatea pedepsei aplicate pentru nerespectarea legislației în domeniul circulației preparatelor medicamentoase;
- ◆ prezența unui număr mare de intermediari pe piața farmaceutică;
- ◆ prețurile exagerat de mari pentru medicamente;
- ◆ colaborarea ineficientă dintre organul național de reglementare a medicamentelor, poliție, serviciul vamal și organele judecătorești;

◆ posibilitatea de perfecționare a producerii ilegale a medicamentelor (accesibilitatea utilajului tehnologic modern, inclusiv a celui poligrafic) [29, 31, 32].

Variante de falsificare a medicamentelor (medicamente contrafăcute):

- ✓ preparatul nu conține substanțele active, indicate în etichete – în 50% de cazuri;
- ✓ preparatul conține ingrediente de calitate îndoielnică sau doze necorespunzătoare;
- ✓ preparatul conține substanța activă indicată în etichetă, însă în alte cantități (mai mari sau mai mici), cu efectele respective ulterioare – în 11%;
- ✓ preparatul conține alte ingrediente active și nu cele indicate pe etichetă (ingrediente greșite);
- ✓ preparatul conține substanța activă, care nu este indicată în etichetă și care nu trebuie să fie în preparat (preparat cu ingrediente incorecte) – 10%;
- ✓ preparatul, conține substanța activă conform componenței și în cantitățile indicate, dar falsificarea ține de producătorul medicamentului (tehnologia fabricării);
- ✓ indicarea necorespunzătoare pe eticheta produsului a identității și sursei de proveniență, în mod deliberat și fraudulos;
- ✓ preparatul cu împachetare falsă (ambalaj falsificat - aceeași serie ca preparatul original);
- ✓ imitarea medicamentului – ceai, bere, suc etc. [13, 15, 29, 31, 32].

### De ce sunt periculoase medicamentele falsificate?

Medicamentele falsificate nu pot avea efectul terapeutic dorit sau pot dăuna sănătății. Ingerarea de medicamente falsificate poate produce efecte secundare severe sau neașteptate, precum și inter-

acțiuni periculoase cu alte medicamente pe care pacientul deja le administrează. Sau, mai rău, nu tratează afecțiunile, deoarece nu conțin ingrediente active sau ingredientele active conținute sunt în doze greșite, sau pot conține chiar ingrediente toxice, ducând la eșecul tratamentului.

Medicamentele falsificate cresc rezistența la medicamente atunci când conțin doze mai mici de ingrediente active. De asemenea, sunt fabricate, depozitate și transportate dintr-o țară în alta fără autorizație și fără un control al calității [15, 29, 31, 32].

Depistarea medicamentelor falsificate este posibilă prin introducerea și respectarea unor elemente de siguranță obligatorie pe ambalajul exterior al medicamentelor eliberate pe baza de prescripție medicală și a unui sistem de autentificare a medicamentelor.

În calitate de indici de bază pentru diferențierea medicamentelor contrafăcute de cele originale pot servi:

- ◆ deteriorarea integrității ambalajului;
- ◆ necorespunderea codului de bare a țării producătoare;
- ◆ greșeli ortografice în instrucțiune;
- ◆ deosebiri în caractere (litere);
- ◆ lipsa datelor fabricii producătoare;
- ◆ lipsa numărului de înregistrare;
- ◆ gravarea neclară;
- ◆ lipsa indicării termenului de valabilitate.

Adăugarea sistemelor de siguranță adiționale pe ambalaje confirmă că produsul nu a fost reambalat, iar ambalajul original este intact.

Medicamentele falsificate reprezintă o amenințare serioasă pentru sănătatea globală și necesită

## Cel mai des sunt contrafăcute:

- preparatele sezoniere
- substanțele antiinflamatoare
- analgezicele

- substanțele antineoplazice
- substanțele metabolice
- medicamentele utilizate în tratamentul tractului gastrointestinal

- antidepresivele
- antibioticele
- preparatele hormonale

## Cum recunoști medicamentele contrafăcute



o strategie cuprinzătoare la nivel european și internațional. Sistemele și cadrul legislativ (Directiva UE pentru medicamente falsificate – FMD2011/62 UE) clar reglementat sunt necesare pentru a scăpa de medicamentele falsificate din cadrul lanțului de aprovizionare și de a urmări și dezvălui criminalii care pun viața oamenilor în pericol. Directiva include condițiile minime care trebuie îndeplinite de către farmaciile online, în scopul de a combate vânzarea ilegală a medicamentelor către public prin intermediul internetului. Directiva respectivă, privind medicamentele contrafăcute, de rând cu alte direcții importante, vizează și comercializarea medicamentelor în mediul online – „reglementări privind farmaciile online” [8, 13, 15, 29, 31, 32].

În tratamentul unor maladii medicul deseori recurge la asocierea mai multor medicamente, administrate bolnavului concomitent. Administrarea simultană a două sau mai multe medicamente poate determina modificări în intensitatea și tipul efectelor terapeutice sau a efectelor secundare, determinând în consecință rezultate terapeutice favorabile sau, de multe ori, nefavorabile. Prescrierea științifică argumentată și rațional combinată a remediilor medicamentoase constituie parte pozitivă în realizarea farmacoterapiei contemporane. Medicul, ținând cont de diagnostic, evoluția bolii, combină rațional remediile terapiei etiologice, patogenetice și simptomatice. Totodată, urmărește scopul de a intensifica și prelungi acțiunea terapeutică asupra diferitor verigi etiologice și patogenetice, obținerea complexului de efecte pozitive constituit din particularitățile de acțiune a diferitor medicamente. Farmacoterapia asociată permite micșorarea dozei unor preparate, înlăturarea sau corijarea substanțială a proprietăților toxice nedorite, intensificarea acțiunii terapeutice a medicamentelor, excluderea toleranței etc. Necesitatea de tratament asociat crește în prezența a două și mai multe procese patologice, fiecare impunând efectuarea farmacoterapiei. Numeroase asocieri sunt utile în sensul că ameliorează efectul terapeutic și pot reduce efectele adverse. Din aceste considerente, în tratamentul unor afecțiuni medicii solicită astăzi mai insistent elaborarea, fabricarea și administrarea medicamentelor contemporane sub forme fixe, care asigură o eficiență mai calitativă, de mai lungă durată și inofensivitate pronunțată [9, 13, 15, 29, 31, 32].

Dar, totodată, studiile în clinici au demonstrat, că pacientului în medie îi sunt administrate 6-8 medicamente, mai rar 1-2, iar uneori 10-12 și mai multe preparate. În afară de aceasta, industria chimico-farmaceutică livrează în rețeaua farmaceutică mai mult de cinci mii de denumiri de preparate medicamentoase, dintre care multe sunt combinate.

Toate acestea în mod inevitabil conduc la apariția reacțiilor, determinate de acțiunea simultană a preparatelor indicate. Cu părere de rău, în cazurile de farmacoterapie combinată nu întotdeauna se iau în considerare interacțiunile complicate ale substanțelor medicamentoase care se dezvoltă în organism la prescrierea simultană. Cunoașterea insuficientă a rezultatelor finale de utilizare a câtorva preparate deseori constituie cauza erorilor la selectarea acestora. Prescrierile de medicamente, insuficient argumentate, complică frecvent evoluția afecțiunii de bază, aduc prejudicii întregului complex de tratament sau nu oferă efectul terapeutic dorit. De aceea, interacțiunea medicamentoasă poate fi considerată drept unul din factorii principali în etiologia apariției reacțiilor adverse medicamentoase, iar incidența și gravitatea reacțiilor adverse cresc în dependență de numărul de medicamente asociate [6, 11, 13, 15, 29, 31, 32].

Așadar, în practica medicală este necesar să se țină cont de interacțiunile medicamentoase din următoarele motive:

- ☐ fiecare pacient administrează câteva preparate (4-5 sau uneori 10-12);
- ☐ multe preparate sunt combinate (2 sau mai mulți componenți);
- ☐ o parte din bolnavi, în condiții de ambulatoriu, administrează un șir de preparate (laxative, analgezice, hipnotice etc.), despre care medicul poate afla întâmplător după o anamneză riguroasă;
- ☐ un șir de pacienți pot consulta mai mulți medici fără a informa despre recomandările făcute de alții;
- ☐ pacienții de vârstă înaintată deseori necesită utilizarea câtorva preparate, însă ei sunt mai mult predispuși la reacțiile adverse [13, 15, 29, 31, 32].

**Interacțiunea medicamentelor** este un fenomen de creștere sau diminuare a efectului terapeutic ce apare la administrarea concomitentă sau succesivă a două sau mai multe preparate și desfășoară un efect care semnificativ se deosebește de efectul fiecăruia din ele în parte.

Prin noțiunea de interacțiune medicamentoasă se subînțelege modificarea calitativă și/sau cantitativă a efectelor unui sau a unor medicamente sub influența altui sau altor preparate.

În funcție de rezultatul manifestat, interacțiunile medicamentelor pot avea:

- ✓ efect pozitiv, când crește eficacitatea și inofensivitatea farmacoterapiei, ce stă la baza asocierilor raționale ale medicamentelor;
- ✓ efect negativ, când se reduce eficacitatea farmacoterapiei – asocierii raționale ale medicamentelor;

✓ efect potențial periculos, când se reduce inofensivitatea farmacoterapiei cu dezvoltarea unor reacții adverse periculoase pentru pacient – asocieri potențial periculoase ale medicamentelor [10, 12, 14, 25, 32].

Majoritatea reacțiilor determinate de interacțiunea medicamentoasă au acțiune terapeutică pozitivă. De exemplu, administrarea combinată a spasmoliticelelor, b-adrenoblocantelor și diureticelor în tratamentul hipertensiunii arteriale este eficientă și mai bine tolerată decât administrarea în parte a remediilor din grupele respective în doze mult mai mari, necesare pentru acest scop. Acțiunea sinergică se folosește și în alegerea combinației medicamentelor antibacteriene cu scop de majorare a efectului terapeutic. Ușurarea captării aminoglicozidelor de către microorganisme în prezența inhibitorilor sintezei peretelui celulei bacteriene este importantă pentru administrarea lor concomitentă cu antibioticele beta-lactamice și glicopeptide [10, 12, 16, 19, 32]. Însă, în paralel cu efectele pozitive, în procesul de interacțiune a medicamentelor administrate simultan este posibilă dezvoltarea fenomenelor opuse și chiar a reacțiilor neprevăzute. Frecvența dezvoltării reacțiilor nedorite este direct proporțională cu numărul remediilor medicamentoase administrate simultan. Uneori la prescrierea combinată a medicamentelor se pot dezvolta crize hipertensive, sindrom hemoragic, paralizia respirației, hipoglicemia, aritmii cardiace, efect ototoxic și altele. Mai puțin dramatică este slăbirea sau lipsa totală a efectului unuia din preparate, dar această

variantă de interacțiune, de asemenea, este nedorită, deoarece în acest caz practic se exclude valoarea terapeutică a medicamentelor și a farmacoterapiei efectuate în general.

În urma interacțiunii medicamentelor administrate simultan se modifică farmacocinetica, farmacodinamia și activitatea farmacologică a preparatelor, care, în consecință, se pot manifesta prin acțiuni mai puternice sau să nu exercite influențe [10, 12, 16, 19, 24, 25].

Interacțiunile medicamentoase mai des întâlnite se clasifică în funcție de nivelul desfășurării lor, mecanismul și valoarea clinică a interacțiunii. Nivelurile de desfășurare a interacțiunii medicamentelor pot fi: tehnologia farmaceutică (procesul de fabricare); lumenul și peretele intestinal; metabolismul hepatic; procesul de legare și deplasare de pe proteinele plasmatiche; sistemul transportor celular; receptorii; excreția renală etc. Așadar, interacțiunile sunt de două tipuri:

- ❖ interacțiuni și incompatibilități farmaceutice care se produc in vitro, mai ales în cazul asocierilor în soluție a două sau mai multe medicamente;

- ❖ interacțiuni farmacologice care se produc în organism. Unele din aceste interacțiuni măresc pericolul medicamentelor sau le lipsesc de acțiune. Astfel de interacțiuni farmacodinamice la nivelul organelor efectoare sunt prezentate în tabelul de mai jos și indică necesitatea de a evita administrarea concomitentă a substanțelor medicamentoase ce provoacă acțiune toxică asupra aceluiași organ [10, 12, 16, 26, 27].

Hepatotoxicitate	Nefrotoxicitate	Ototoxicitate	Hematotoxicitate	Ulcerogenă
Alcool	Aminoglicozide	Aminoglicozide	Derivații pirazolonei	Glucocorticoizi
Grizeofulvină	Fenilbutazonă	Furosemid	Tiamazol	Antiinflamatoare nesteroidiene
Fenitoină	Grizeofulvină	Acid etacrinic	Cloramfenicol	Rezerpină
Izoniazid	Sulfamide		Ticlopidină	
Inhibitorii MAO	Fenacetină		Fenotiazine	
Itraconazol	Furosemid		Citostatice	
Cloramfenicol	Cefalosporine			
Metotrexat				
Mercaptopurin				
Oxacilină				
Paracetamol				
Fenotiazine				
Rifampicină				
Tetraciline				
Fenacetină				
Fluconazol				
Cloralhidrat				

## Substanțele medicamentoase ce posedă efecte organotoxice

Așadar, teoretic și clinic aspectele interacțiunii remediilor medicamentoase sunt foarte actuale. Din acest motiv în ultimii ani s-au întesit comunicările despre interacțiunea lor, sunt descrise mai multe cazuri de apariție a complicațiilor, uneori chiar cu sfârșit letal. În practica medicală aceste probleme sunt mai rare, deoarece majoritatea preparatelor sunt livrate sub forme industriale și ele se rezolvă înainte ca preparatul să ajungă în farmacie. Totuși, astfel de interacțiuni pot fi comise de medici la prescrierea formelor magistrale, iar de farmaciști la prepararea lor.

Interacțiunea farmacologică a medicamentelor administrate simultan poate interesa toate efectele unui medicament sau numai efectele terapeutice ori adverse [1, 10, 12, 16, 17, 27]. După mecanismul de dezvoltare, interacțiunea farmacologică a medicamentelor se împarte în două grupe:

Interacțiunea farmacocinetică, unde unele medicamente influențează procesele farmacocineticii altor medicamente. În urma acestei interacțiuni se modifică procesul de absorbție a preparatelor din tractul gastrointestinal sau legarea lor cu proteinele plasmatiche, biotransformarea sau excreția medicamentelor. În rezultat, are loc modificarea concentrației substanțelor medicamentoase în plasma sangvină și, prin urmare, în regiunea moleculelor-țintă specifice (receptori, enzime, canale ionice).

Interacțiunea farmacodinamică, atunci când un medicament influențează activitatea farmacologică a altui preparat administrat concomitent. Concentrația preparatelor în sânge poate să rămână neschimbată.

Așadar, în interacțiunea de tip farmacocinetic, un preparat modifică activitatea și metabolismul altui preparat. În interacțiunea de tip farmacodinamic a două sau mai multe preparate administrate concomitent, acestea acționează direct asupra țesuturilor organului-țintă [2, 8, 10, 11, 12, 16, 19, 27]. Complicațiile de tip farmacocinetic, după cum arată practica, apar pe neașteptate și sunt mult mai greu de prevăzut. Complicațiile, ce se dezvoltă în urma acțiunii farmacodinamice directe a preparatului asupra receptorilor, pot fi prevăzute și preîntâmpinate mult mai ușor.

Luând în considerare că omul constant întrebuințează diverse xenobiotice (conservanți, remedii cosmetice, suplimente alimentare, cafeină, hidrocarburați policiclici), ce influențează esențial asupra farmacocineticii și interacțiunii medicamentelor, actualmente e destul de clară necesitatea de a acorda o atenție înaltă și deosebit de semnificativă problemei

altor interacțiuni medicamentoase. Astfel, în continuarea descrierilor situațiilor, când medicamentul devine periculos sau nu acționează, prezintă și interacțiunile medicamentelor cu alimentele, băuturile, fitopreparatele și componentele fumului de tutun, administrarea medicamentelor în dependență de timpul luării meselor, deoarece este știut că efectul terapeutic optim al remediilor medicamentoase depinde de mai mulți factori, printre care și caracterul alimentației, prezența pasiunii față de fumat, alcool, cafea și alte băuturi.

Caracterul alimentației, hrana, componentele ei pot să manifeste influențe semnificative asupra farmacocineticii, farmacodinamiei, precum și asupra proprietăților toxice posibile ale medicamentului. Din aceste considerente, deseori se prezintă întrebarea: **ce să folosim la început – medicamentele sau alimentele?** Există anumite recomandări: pe nemâncate, după mese, în timpul mesei etc. [1, 5, 7, 9, 17, 21]. Cu regret, indicațiile medicului referitor la consecutivitatea administrării medicamentelor și alimentelor, de obicei, nu se respectă. Dar prescrierea corectă a medicamentelor, respectarea dietei corespunzătoare cu luarea în considerație a timpului de administrare a preparatului contribuie la sporirea eficacității medicamentului și evitarea acțiunii adverse (nedorite). Astfel, este obligatorie consultarea și respectarea indicațiilor din instrucțiunea medicamentului referitor la modul de administrare a lui în dependență de timpul alimentării, cu respectarea meselor și a unui orar fix de administrarea a medicamentului (întotdeauna la o anumită oră). În caz contrar, medicamentul va fi ineficient sau periculos [1, 7, 9, 13, 21, 32].

Atunci, când este mai favorabilă administrarea medicamentelor? S-a stabilit că activitatea diferitor preparate oscilează semnificativ în dependență de timpul zilei. O atenție deosebită la acest compartiment merită preparatele hormonale. Astfel, nivelul cortizonului în organism atinge maximumul între orele 6 și 9 dimineața. Din această cauză, administrarea acestor medicamente este indicată pentru orele matinale (ora 8). Persoanele astmatice mai des suportă accese de sufocare seara. De aceea preparatele bronhodilatatoare sunt recomandate pentru administrare la orele 21-22. Pacienții ce suferă de gastrită cronică și boală ulceroasă trebuie să administreze preparatele ce reduc activitatea gastrică pe parcursul zilei și obligatoriu, seara, iar omeprazolul ce inhibă secreția acidului clorhidric, trebuie administrat dimineața. În anemie, preparatele fierului trebuie administrate în a două jumătate a zilei, deoarece fierul se absoarbe și se asimilează mai bine în orele de seară [1, 13, 17].

### **O altă întrebare este: cu ce se beau medicamentele?**

Administrarea orală a medicamentelor trebuie însoțită cu folosirea lichidelor. Apa, laptele, cafeaua, ceaiul, sucurile și compoturile sunt deseori folosite cu acest scop. Însă nu toate băuturile (lichidele) „prietenesc” sau sunt compatibile cu medicamentele și pot influența asupra farmacocineticii, activității și toxicității medicamentelor. Este de dorit să se folosească apa. Celelalte băuturi, așa-zisele „incorecte” pot exercita acțiuni de diminuare sau intensificare a efectelor medicamentelor, inclusiv de supradozare [13, 21]. Dacă în instrucțiune nu este indicată băutura concretă, atunci cel mai indicat este să se folosească apa la temperatura camerei. Sucurile citrice, în special cel de grapefruit conțin substanțe care măresc de mai multe ori acțiunea medicamentelor prin:

creșterea gradului de asimilare a medicamentelor în organism și contribuie la supradozarea medicamentelor utilizate în tratamentul afecțiunilor cardiace și hipertensiunii arteriale, antibioticelor, hormonilor și altor preparate numeroase, sporind esențial absorbția acestora din intestin;

flavonoizii sucului de grapefruit inhibă izoenzima citocrom P-450 3A4. Un pahar de suc de grapefruit micșorează clearance-ul nifedipinei de două ori, ceea ce poate contribui la o hipotensiune arterială pronunțată și tahicardie [13, 12, 15, 16, 19, 22].

Alcoolul poate iniția cu substanțele medicamentoase interacțiuni farmacocinetice și farmacodinamice. Interacțiunea medicamentelor cu alcoolul are câteva niveluri și provoacă reacții adverse grave. Administrarea antidepresantelor, antibioticelor, analgezicelor și antipireticelor, în asociere cu alcoolul, necesită o deosebită strictețe. Astfel, paracetamolul în combinație cu alcoolul este foarte toxic pentru ficat [1, 13, 16, 19]. Alcoolul, modificând farmacocinetica sau activitatea medicamentelor, este factorul care contribuie la apariția reacțiilor adverse ale acestora. În farmacoterapia cu medicamentele enumerate este necesară informarea pacientului despre inadmisibilitatea administrării băuturilor și formelor medicamentoase ce conțin alcool pe parcursul perioadei de tratament și în următoarele trei zile după terminarea lui. Așadar, medicamentele și alcoolul sunt incompatibile!

La efectuarea tratamentului medicamentos medicul trebuie să țină cont de posibilitatea utilizării de către pacient și a fitopreparatelor. Interacțiunea medicamentelor cu fitopreparatele poate fi de ordin farmacocinetic și farmacodinamic și evolua la diverse niveluri. De menționat, că majoritatea fitopreparatelor, îndeosebi „comprimatele pentru slăbire”, conțin plante medicinale purgative (sena, sabur, crușin, verigar), de aceea la administrarea lor, din cauza

intensificării peristaltismului intestinal este posibilă micșorarea absorbției multor substanțe medicamentoase și, în consecință, diminuarea eficacității farmacoterapiei.

Interacțiuni potențial periculoase pot provoca și produsele ce se află la hotarul dintre medicamente și alimente, și anume suplimentele alimentare de origine vegetală, animalieră, minerală sau combinate, destinate persoanelor sănătoase care necesită un aport exogen mai ridicat, datorită unor cerințe nutriționale specifice și menite ameliorării stării fizice și intelectuale prin creșterea rezistenței, concentrației, capacității și randamentului muncii, și, desigur, a calității vieții. Sporirea interesului față de suplimentele alimentare și consumul tot mai abuziv și necontrolat impun o atitudine tot mai riguroasă din partea autorităților de reglementare și control a elaborării, producerii, autorizării și promovării acestei categorii de produse, eficacitatea cărora deseori rămâne discutabilă, pe când pericolul asociat cu administrarea necontrolată și abuzivă a suplimentelor este cât se poate de real. Suplimentele alimentare naturale conțin în compoziție diverse substanțe chimice care pot declanșa un șir de reacții adverse grave, precum și interacțiuni medicamentoase potențial periculoase [1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 13].

Așadar, interacțiuni dintre suplimentele alimentare și medicamente există și pot avea consecințe clinice grave. Pentru evitarea pericolelor ascunse la administrarea suplimentelor alimentare, de rând cu multe alte măsuri esențiale, medicul se va informa dacă pacientul utilizează suplimente alimentare, înainte de prescrierea unui tratament medicamentos. Totodată, se va ține cont de posibilitatea apariției reacțiilor adverse, în special în cazul administrării concomitente a mai mult de 4-5 suplimente alimentare. Utilizarea necontrolată a acestor doze inadecvate, cure nelimitate etc., crește considerabil riscul apariției reacțiilor adverse și a interacțiunilor supliment - medicament potențial periculoase. Numai respectarea tuturor rigorilor față de această categorie de produse poate garanta rezultatul scontat [1, 2, 6, 8, 13].

### **Interacțiunea substanțelor medicamentoase cu componentele fumului de tutun**

Există numeroase interacțiuni medicamentoase cu fumul de țigară. Fumatul este foarte răspândit în Moldova și constituie pentru populația masculină 63%, iar cea feminină 9%. Fumul de țigară, prin compoziția sa chimică, poate afecta modul de dispunere a unui medicament sau poate modifica răspunsul și condițiile medicale ale pacienților. Interacțiunile fum de țigară-medicament sunt de ordin farmacocinetic, farmacodinamic și farmacocinetic/farmacodinamic.

Este necesară să se țină cont de acestea la realizarea farmacoterapiei în cazul pacienților fumători:

- ❖ hidrocarburile aromatice policiclice ale fumului de tutun sunt inductori ai izoenzimelor citocromului P450 1A1 (în plămâni) și 1A2 (în ficat), intensifică metabolismul substraturilor acestei izoenzime - teofilinei, cafeinei, propranololului, estradiolului, unor preparate psihotrope cu reducerea concentrației lor în sânge și, respectiv, diminuarea acțiunii lor;

- ❖ nicotina micșorează acțiunea hipotensivă și antianginoasă a  $\beta$ -adrenoblocanților în rezultatul stimulării N-colinoreceptorilor stratului medular al suprarenalelor și eliminării adrenalinei;

- ❖ benzopirina este un inductor enzimatic.

Altfel de interacțiuni cu alte medicamente pot reduce eficacitatea acestora și aduce rezultatul terapiei în zona impredictibilului. Prin urmare, fumătorii care urmează un tratament medicamentos pot necesita doze mai mari decât nefumătorii. Și invers, la încetarea fumatului, fumătorii pot necesita o reducere a dozei unui medicament care interacționează cu fumatul. În acest sens, este necesară ajustarea dozelor la fumători și la cei care renunță la fumat [8, 13, 14, 19, 23, 24].

### La ce pacienți apar mai frecvent reacții ale interacțiunilor medicamentoase?

Riscul apariției interacțiunilor medicamentoase periculoase depinde de mai mulți factori:

- vârsta pacientului – la bătrâni și nou-născuți – se datorează particularităților farmacocinetice ale medicamentelor la aceste grupe de vârstă (imperfecțiunea proceselor de absorbție, metabolizare, distribuție și eliminare a substanțelor medicamentoase la nou-născuți și modificările de vârstă ale funcțiilor TGI, ficatului, rinichilor la senili). La cei vârstnici, de regulă, sunt mai multe boli intercurrente și, respectiv, lor li se prescrie un număr mai mare de medicamente (polipragmazia);

- afecțiuni recurente (concomitente) – un șir de afecțiuni (insuficiența cardiacă cronică, afecțiuni ale ficatului, rinichilor, TGI) și alte boli cronice (epilepsia, diabetul zaharat, tuberculoza etc.);

- polipragmazia neargumentată (administrarea concomitentă a mai multor preparate);

- utilizarea substanțelor medicamentoase cu marja terapeutică mică (diapazonul terapeutic mic);

- polimorfismul genetic al metabolismului medicamentelor [2, 4, 5, 6, 8, 12, 19, 26].

În mod frecvent, interacțiunile medicamentoase nedorite sunt caracteristice pentru următoarele grupe de medicamente: anticoagulante orale, glicozide cardiace, xantine (aminofilină/teofilină), citostatice, antidepresante, neuroleptice etc.

Complicațiile sunt cauzate de utilizarea medicamentelor care nu exercită acțiune benefică sau aceasta lipsește în totalitate (utilizate irațional și nu tratează). De ce medicamentul procurat în farmacie nu acționează? Cauzele, în urma cărora medicamentul „nu lucrează”, sunt multiple, cele mai frecvente și tipice fiind următoarele:

- ✓ administrarea medicamentului neconform cu indicațiile;

- ✓ nerespectarea schemelor de administrare a medicamentelor;

- ✓ utilizarea medicamentelor cu termen de valabilitate expirat;

- ✓ ignorarea posibilităților de interacțiune a alimentelor și băuturilor asupra medicamentului;

- ✓ toleranță la medicamentul administrat.

Cele mai importante sfaturi în astfel de situații sunt următoarele:

- ◆ nu contactați pe opinia persoanelor incompetente în domeniul medicamentului – cumpărați medicamentul numai conform prescripției medicului;

- ◆ procurați medicamentele doar în farmaciile mari și nu în farmaciile din spațiul virtual (online) etc.;

- ◆ excludeți omiterea administrării medicamentului;

- ◆ nu procurați și nu utilizați medicamente cu termenul de valabilitate expirat;

- ◆ consultați un medic în privința administrării medicamentului în dependență de modalitățile alimentației și produsele ingerate;

- ◆ modificați tratamentul stabilit, fie acesta chiar și permanent (de ex., în afecțiunile cardiovasculare necesită a fi modificat treptat) [10, 13, 14, 16, 19, 24, 25, 27, 29, 31, 32].

Prevenirea reacțiilor adverse la medicament trebuie să se bazeze pe respectarea următoarelor recomandări:

- ✓ un medicament niciodată nu va fi prescris în absența indicațiilor clare pentru utilizarea lui;

- ✓ utilizarea medicamentelor la gravide este recomandată numai în cazuri de urgență extremă;

- ✓ o analiză amănunțită a istoricului alergic este necesară pentru a preveni dezvoltarea reacțiilor alergice și idiosincrazice;

- ✓ medicii, înainte de a prescrie un anumit medicament, ar trebui să clarifice ce fel de medicamente a administrat pacientul, inclusiv medicamentele pentru automedicație, fitopreparatele și suplimentele nutritive. Este necesar să cunoaștem acest lucru, deoarece interacțiunea lor este posibilă, ceea ce duce la consecințe nedorite;

- ✓ medicii trebuie să țină cont de vârsta pacientului, prezența bolilor hepatice și renale, deoarece aceste condiții pot modifica metabolismul și excreția

medicamentelor din organism, ceea ce, la rândul său, duce la necesitatea de a selecta o doză individuală de medicament. De asemenea, trebuie luați în considerare factorii genetici care pot fi responsabili pentru variabilitatea metabolismului medicamentelor;

✓ este necesar, dacă este posibil, să se evite prescrierea concomitentă a mai multor medicamente și să se consulte clar pacienții, în special cei vârstnici, cu privire la modul de administrare a medicamentelor, și să-i orienteze către respectarea strictă a instrucțiunilor de utilizare a acestora;

✓ la prescrierea medicamentelor noi pacienții trebuie informați despre posibilele reacții adverse;

✓ pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilitatea apariției reacțiilor adverse grave. Aceste informații sunt disponibile în instrucțiunile de utilizare a medicamentelor. Din aceste considerente, actualmente medicii propun medicamente contemporane sub formă de combinații fixe, capabile timp de 24 de ore, de exemplu, să mențină nivelul normal al tensiunii arteriale, să regleze nivelul de colesterol, să reducă evoluția complicațiilor cardiovasculare. Din punct de vedere psihologic este mult mai ușor să administrez un comprimat decât două sau trei [4, 12, 16, 19, 29].

Acestea și multe altele vor permite medicului să sesizeze în mod corespunzător problema efectelor adverse ale medicamentelor și să asigure utilizarea unei/unui SM mai inofensive/inofensiv.

Așadar, invazia medicamentoasă, această „junglă” de denumiri, care creează astăzi dificultăți serioase pentru medic, polipragmazia, cât și automedicația răspândită sunt principalele cauze ale intoxicației, alergizării și îmbolnăvirii treptate a populației, apariției diverselor boli genetice (ereditare) și congenitale și, desigur, a complicațiilor farmacoterapeutice, inclusiv a așa-numitei boli medicamentoase (iatrogene prin medicament).

Tratamentul și profilaxia tuturor acestor fenomene nedorite menționate mai sus se realizează prin cultura și responsabilitatea pacienților, respectarea tuturor cerințelor în conlucrarea cu medicamentul, precum și selectarea și utilizarea rațională a medicamentelor [9, 28, 31, 32].

## Concluzii

În condițiile resurselor limitate ale sistemului de sănătate din țară, a unei industrii naționale farmaceutice slab dezvoltate și a unui import de medicamente vital importante, esențiale și de bază (VEN) mai mare de 95-96%, selectarea și utilizarea rațională a medicamentelor cu eficacitatea și inofensivitatea clinică bine argumentate este o problemă de importanță statală. Medicii sunt responsabili de tratamentul declanșat prin: prescrierea corectă a me-

dicamentului; evitarea polipragmaziei; cunoașterea și realizarea conceptului de Medicament-P; informarea permanentă despre noile realizări în prescrierea și utilizarea rațională a medicamentelor combinate; cunoașterea faptului existenței medicamentelor contrafăcute și a pericolului utilizării acestora.

Tratamentul medicamentos eficient și de calitate poate fi asigurat prin determinarea momentelor-cheie în evoluția bolii și considerarea stării individuale a pacientului concret, cunoașterea profundă a particularităților medicamentelor originale și generice cu posibilitățile bioechivalenței de substituție a lor, selectarea și utilizarea rațională a medicamentelor, respectarea cerințelor și recomandărilor protocoalelor și standardelor clinice cu implicarea productivă a pacientului în respectarea schemelor tratamentului declanșat. Importante sunt, de asemenea, excluderea și prevenirea dublărilor neargumentate (polipragmazia, politerapia) și a posibilelor incompatibilități medicamentoase, a utilizării medicamentelor contrafăcute și revocarea tuturor încercărilor ostile de diminuare a responsabilității medicilor.

**Conflict de interese:** nu este.

## Bibliografie

1. Barone Gary W., Gurley Bill J. et al. Herbal Supplements: a potential for drug interactions in transplant recipients. In: Clinical transplantology. 2001, vol. 71, issue 2, pp. 239-241.
2. Brunton L., Lazo J., Parket K. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Goodman & Gilman's, 11<sup>th</sup> Edition, International McGraw-Hill. New York, 2006, 2021 p.
3. Lucas C., Martin J. Smoking and drug interactions. Aust Presct, 2013, pp. 36, 3, 102-104.
4. Cristea A.N.. Tratat de Farmacologie. București, 2005, 1332 p.
5. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. In: Lancet, 2000, nr. 355, pp. 1019-1020.
6. Fulga I. Farmacologie, ediția a II –a revizuită și adăugată, București: Editura Medicală, 2017, 828 p.
7. Gorban G., Florescu N. Suplimente alimentare. Ghid, ediția I-a, București, 2013.
8. Gail D. Anderson. Lingtak-Neander Chan, Pharmacokinetic Drug interactions with Tobacco Cannabinoids and Smoking Cessation Products. Clin Pharmacokinet. 2016, Disponibil pe: doi 10.1007/s40262-016-0400-9.
9. Gardiner P. et al. Factors associated with dietary supplement use among prescription medication users. In: Arch. Intern Med. 2006, nr. 166(18), pp. 1968-1974.
10. Ghicavii V. Medicamentul: beneficiu sau prejudiciu, Chișinău: Tipografia Centrală, 2009, 455 p.
11. Ghicavii V., Bacinschi N., Gușuică Gh., Farmacologie. Ed. a III-a (revizuită și competată). Chișinău, 2019, 1000 p.
12. Ghicavii V., Gușuică Gh. Compendiu privind selectarea rațională a medicamentelor. Farmacologie. Chișinău, 1999, 28 p.
13. Ghicavii V., Pogonea I., Corețchi I., Podgurschi L. Farmacoterapia modernă a dereglărilor digestive. Chișinău, 2017, 355 p.

14. Ghicavii V., Stratu E. Selectarea rațională a medicamentului și a strategiei farmacoterapeutice – un imperative al timpului. În: *Arta Medica*. 2018, nr. 1 (66), pp. 9-12.
15. Ghicavii V., Țurcan L., Podgurschi L. Medicina personalizată – medicina viitorului. În: *Akademios. Revistă de știință, inovare, cultură și artă*. 2013, nr. 3 (30), pp. 67-71.
16. Ghicavii V. Medicamentele – baza farmacoterapiei raționale, coord. principal m.c.AȘM, prof.univ. Ghicavii V. Chișinău: Tipografia Centrală. 2013, 1399 p.
17. Ghicavii V. Utilizarea irațională a medicamentelor și consecințele ei. Rolul medicului în selectarea și utilizarea rațională a medicamentelor. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2020, nr. 2(84), pp. 21-28.
18. Jin H. Yoon, Scott D. Lane. Michael F. Weaver. Opioid Analgesics and Nicotine More Than Blowing Smoke. *Journal of Pain&Palliative Care Pharmacotherapy*. 2015, pp. 29, 281-289.
19. Katzung Bertram G. Basic & Clinical Pharmacology. Tenth Edition, Lange Medical Books, McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, USA. 2007, Vol I, 612 p.; Vol II, 670 p.
20. Ordin al Ministerului Sănătății nr. 144 din 28 februarie 2011 „Cu privire la aprobarea regulamentului și listei medicamentelor esențiale”, 2011.
21. Preet Ramadoss, Craig Marcus, Gary H. Perdew. Role of the aryl hydrocarbon receptor in drug metabolism. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2005, pp. 1, 9-31.
22. Stratu E., Corețchi I. Farmacologia clinică națională (evenimente, realizări și imagini). Chișinău: Tip. Print-Caro. 2019, 337 p.
23. Stroiescu V. Bazele farmacologice ale practicii medicale, ed. a VI-a, București: Editura Medicală. 2000, 945 p.
24. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г. Клиническая фармакология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2014, 976 с.
25. Гикавий В.И., Цуркан Л.М. Роль клинического фармаколога в обеспечении рационального использования лекарств. Сбор. тез. докл. XXI Российского Национального конгресса „Человек и лекарство”, Москва. 2014, сс. 222.
26. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. Под редакцией академика Кукеса В.Г РАМН. Москва: ГЭОТАР – Медиа. 2004, 994 с.
27. Петров В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике мастер-класс. Москва: ГЭОТАР – Медиа. 2015, 880 с.
28. Nomenclatorul de Stat al medicamentelor, reactualizat la data de 15.02.2022, [www.amdm.gov.md](http://www.amdm.gov.md).
29. Directiva-FMD2011/62 UE, <https://op.europa.eu>.
30. Lista OTC, [www.amdm.gov.md](http://www.amdm.gov.md).
31. Produse medicale substandard și falsificate. OMS, <https://www.who.int>.
32. Noi elemente de siguranță pentru medicamentele vândute în UE-Întrebări și răspunsuri, Bruxells, 2019. [https://ec.europa.eu/info/index\\_ro](https://ec.europa.eu/info/index_ro).

**Victor Ghicavii**, acad., prof.univ.  
 IP USMF *Nicolae Testemițanu*,  
 tel.: +37379406323,  
 e-mail: [pharmclin@yahoo.com](mailto:pharmclin@yahoo.com).

Aplicat pentru publicație: 14.03.2022  
 Acceptat spre publicare: 14.04.2022