



# IMPORTANȚA PREGĂTIRII CONTINUE A FARMACIȘTILOR

**Prof. dr. Simona Negreș**  
Disciplina de Farmacologie și  
Farmacie clinică  
Facultatea de Farmacie  
UMF "Carol Davila" București

# AGENDA

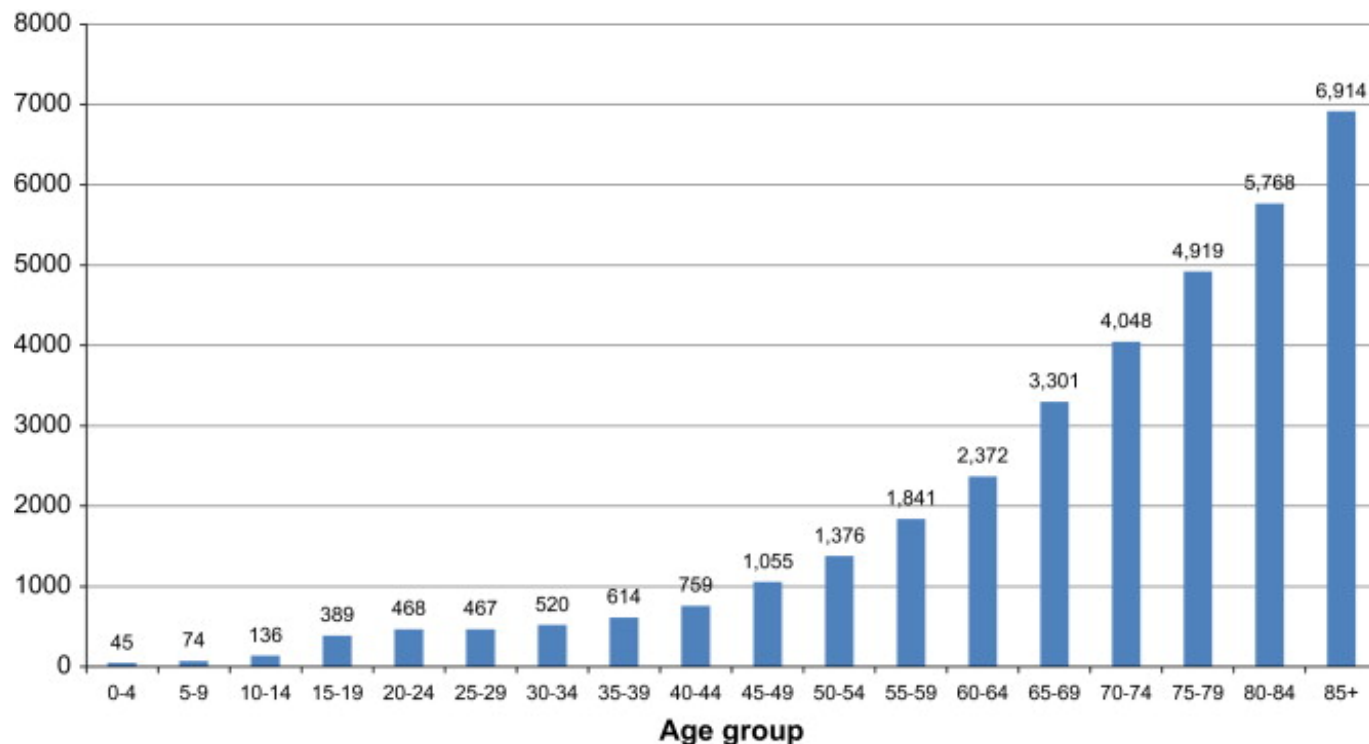
- I. Inovația – punct cheie în dezvoltarea de noi medicamente
- II. Modificarea ghidurilor de terapie pe baza noilor evidențe: HTA, insuficiența cardiacă
- III. Evoluția antibioterapiei și a rezistenței microbiene
- IV. Concluzii

# INOVAȚIA A CRESCUT SPERANȚA DE VIAȚĂ

I. Inovația-punct cheie în dezvoltarea de noi medicamente

## *Prin creșterea speranței de viață:*

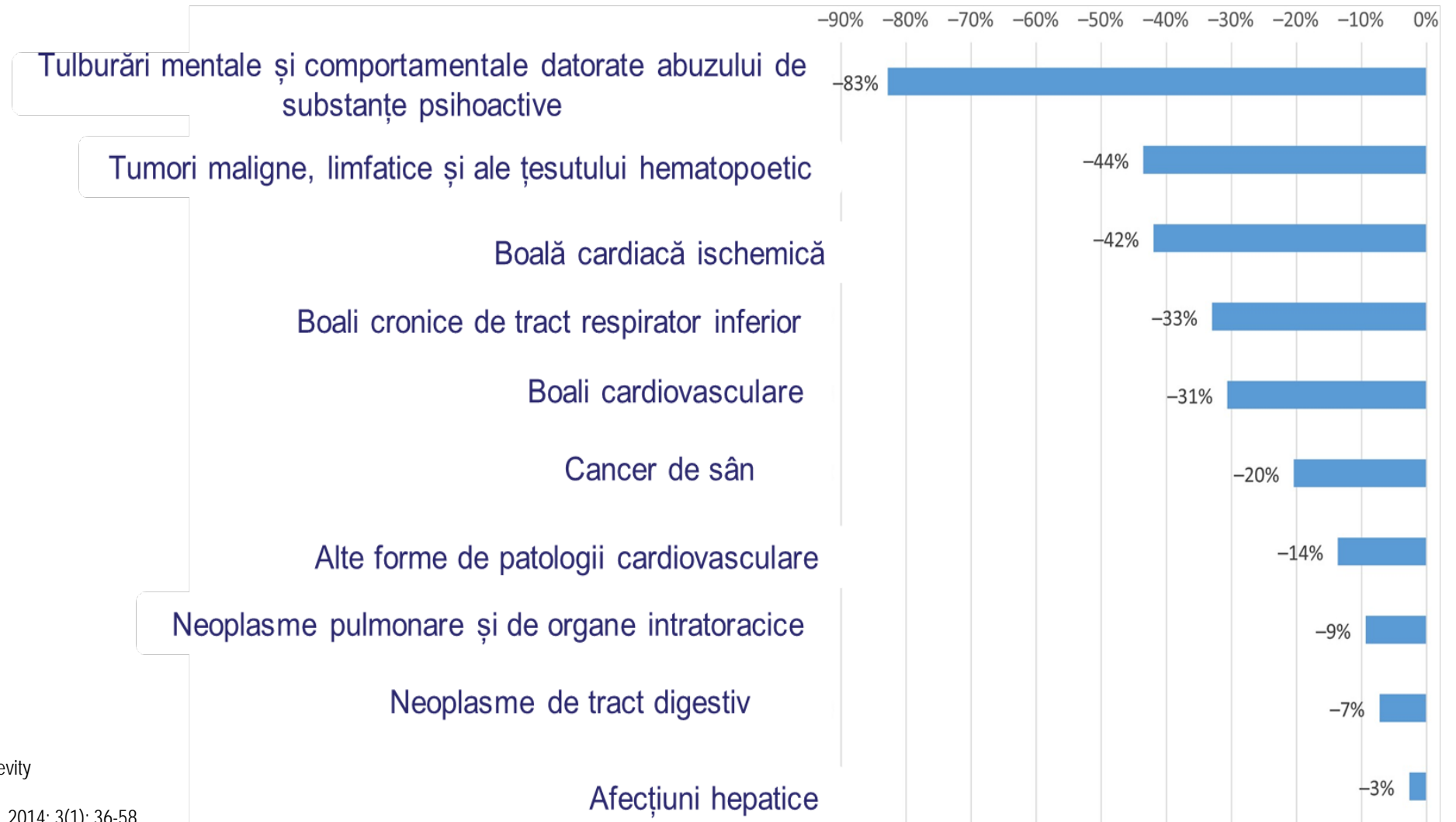
- Inovației farmaceutice i se datorează 73% (15 luni) din totalul creșterii speranței de viață la naștere între anii 2000-2009 (studiu efectuat în 30 de țări).



Consumul mediu de medicamente (doze zilnice definite la o mie de locuitori pe zi), pe grupe de vârstă, Danemarca, 2011.

Sursa: <http://medstat.dk/en>

# MODIFICAREA PROCENTUALĂ A RATEI MORTALITĂȚII PREMATURE (ÎNAINTE DE VÂRSTA DE 75 DE ANI), 1998-2011 [PATÓLOGII CU CELE MAI MARI RATE MEDII DE MORTALITATE PREMATURĂ]



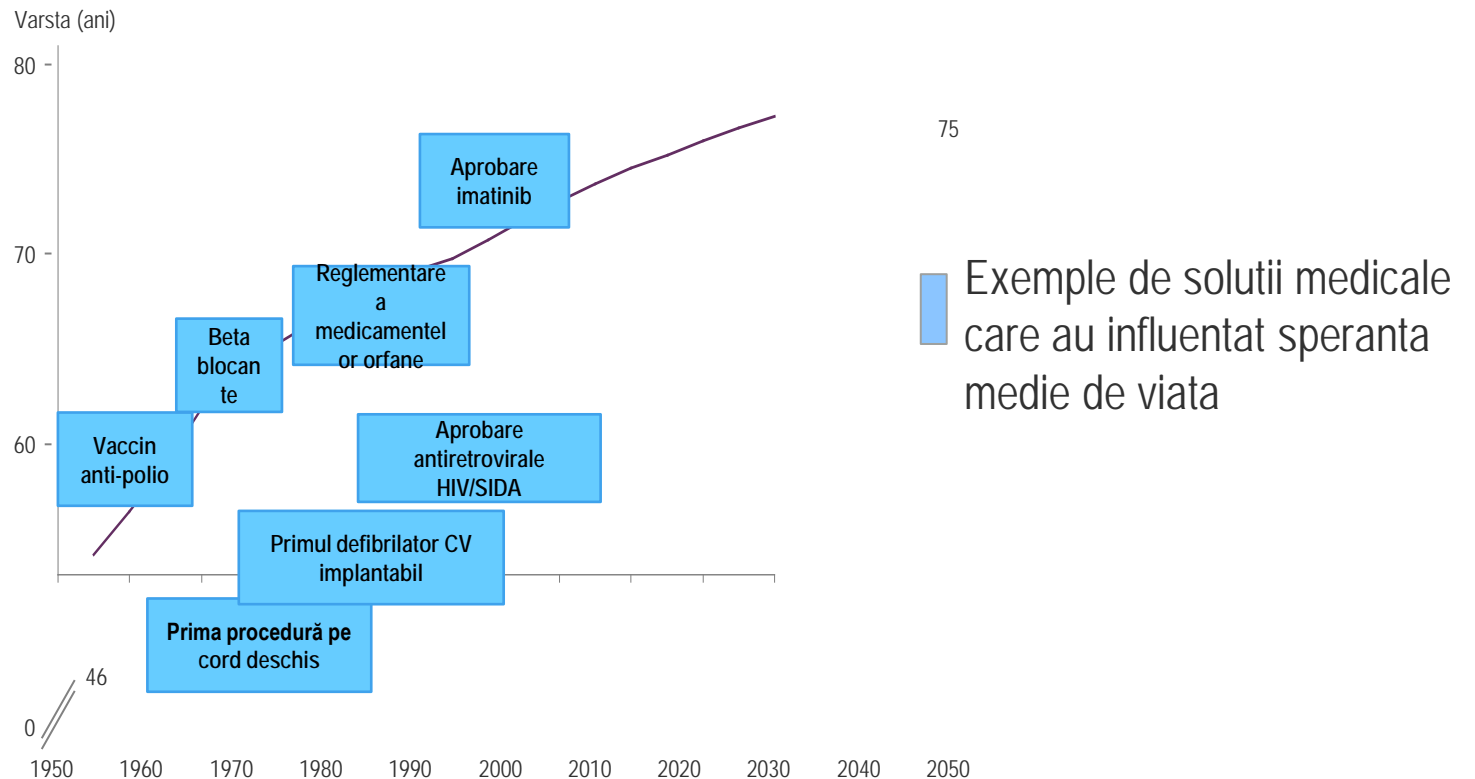
# La nivel global, speranța medie de viață crește

Datorită noilor medicamente din aria cardiovasculară s-a redus cu 40% mortalitatea cauzată de bolile cardiovasculare:<sup>1</sup>

Într-un singur an statinele au redus cu 60.000 numărul de infarcte de miocard și cu 22.000 nr de accidente vasculare cerebrale, salvând 40.000 de vieți.<sup>2</sup>(US)

- Terapia antihipertensivă reduce cu spitalizările cu 833.000/an<sup>3</sup> (US)

## Speranța de viață medie la naștere



Source: World Population Prospects: The 2006 Revision Population Database, United Nations Population Division, BCG Analysis BCG document: 80-KM-Demographics-20Jan2006-AS-BOS, Jan 2006

1. Cutler D. and S. Kadiyala, The Return to Biomedical Research: Treatment and Behavioral Effects. In: Murphy KM & Topel RH eds. Measuring the Gains from Medical Research. Chicago, Ill.: The University of Chicago Press: 2003
2. Grabowski, David C., et al. (2012). The Large Social Value Resulting From Use Of Statins Warrants Steps To Improve Adherence And Broaden Treatment. Health Affairs, 31;10 2276-2285
3. Miller, R.D. (2002) The Productivity of Health Care and Pharmaceuticals: Quality of Life, Cause of Death and the Role of Obesity,

## FIZIOPATOLOGIE

Hipertensiunea arterială poate fi:

- de etiologie necunoscută (hipertensiune primară sau esențială)
- sau poate avea o cauză specifică (hipertensiune secundară).

**Hipertensiunea secundară** (<10% din cazuri) este de obicei cauzată de boala cronică renală (BCR) sau de boala renovasculară.

Alte cauze de HTA secundară pot fi:

- sindromul Cushing,
- coarctația de aorta, apneea obstructivă de somn,
- hiperparatiroidismul,
- feocromocitomul,
- aldosteronismul primar
- hipertiroidismul.

## II. Modificarea Ghidurilor de terapie: HTA

Tabel 10-1

Clasificarea tensiunii arteriale la adult

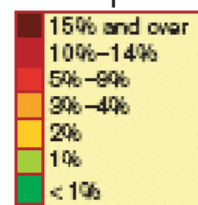
Clasificare	Sistolice (mm Hg)		Diastolică (mm Hg)
Normală	<120	și	<80
Prehipertensiune	120-139	sau	80-89
Hipertensiune stadiul 1	140-159	sau	90-99
Hipertensiune stadiul 2	≥160	sau	≥100

# HARTA SCORE PENTRU REGIUNILE CU RISC ÎNALT: EXTINDEREA CALCULULUI DE RISC PÂNĂ LA VÂRSTA DE 70 DE ANI

Se recomandă utilizarea hărții SCORE pentru evaluarea riscului CV la pacienții:

- Fără boală cardiovasculară
- Fără diabet
- Fără boală cronică renală
- Cu hipercolesterolemie familială
- Sau cu valori foarte crescute ale unui singur factor de risc

## SCORE



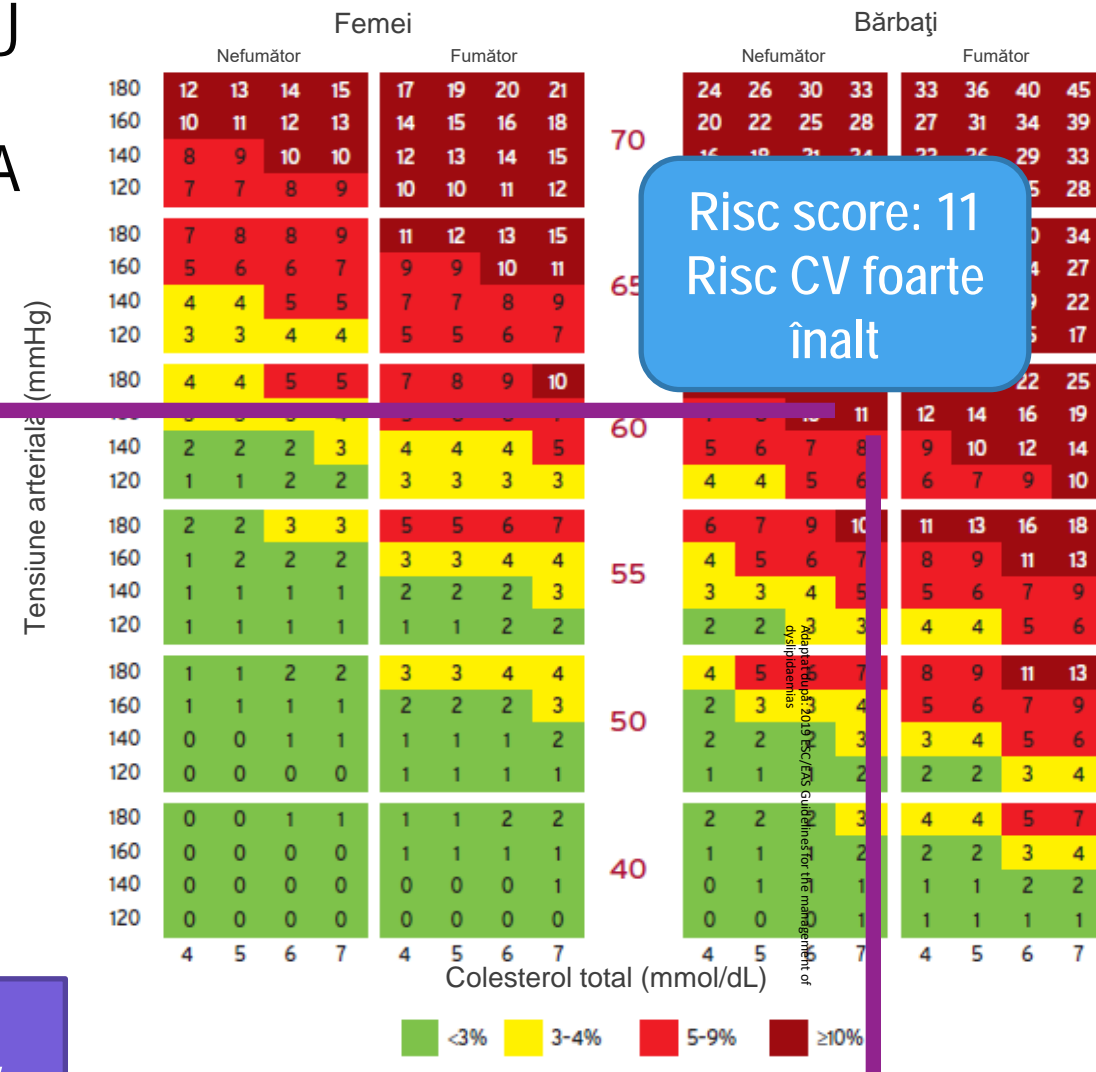
10-year risk of fatal CVD in populations at high CVD risk

### Există 4 categorii de risc:

- scăzut: <1%
- mediu: 1-5%
- înalt: 5-10%
- foarte înalt > 10%



Riscul de eveniment CV fatal sau non-fatal la 10 ani



### Conversia unităților de colesterol:

Mg colesterol = mmol/L x 38,66 = 7x 38,66 = 270,62 mg/dL  
Mmol/L = mg/dL x 0,026

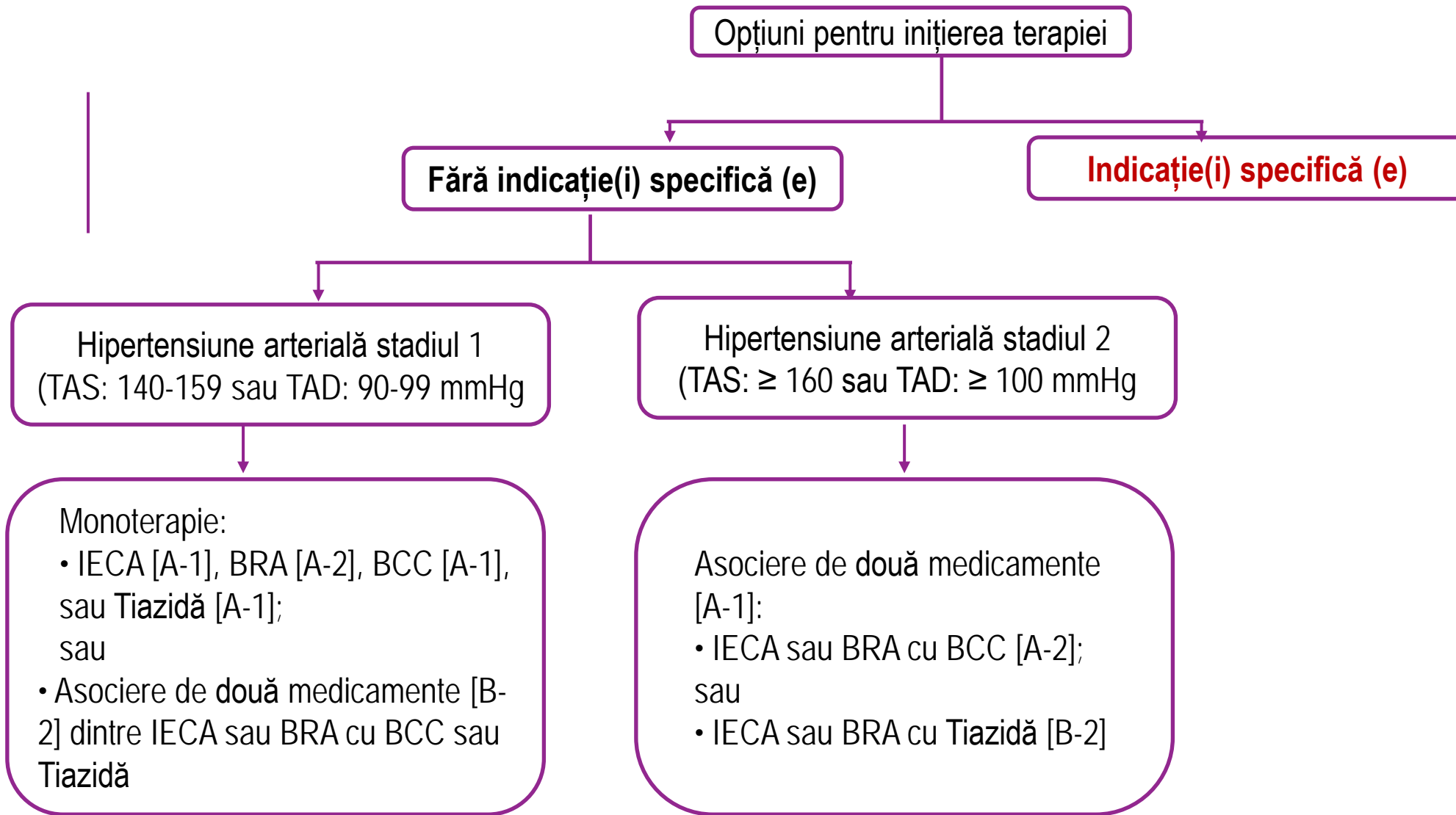
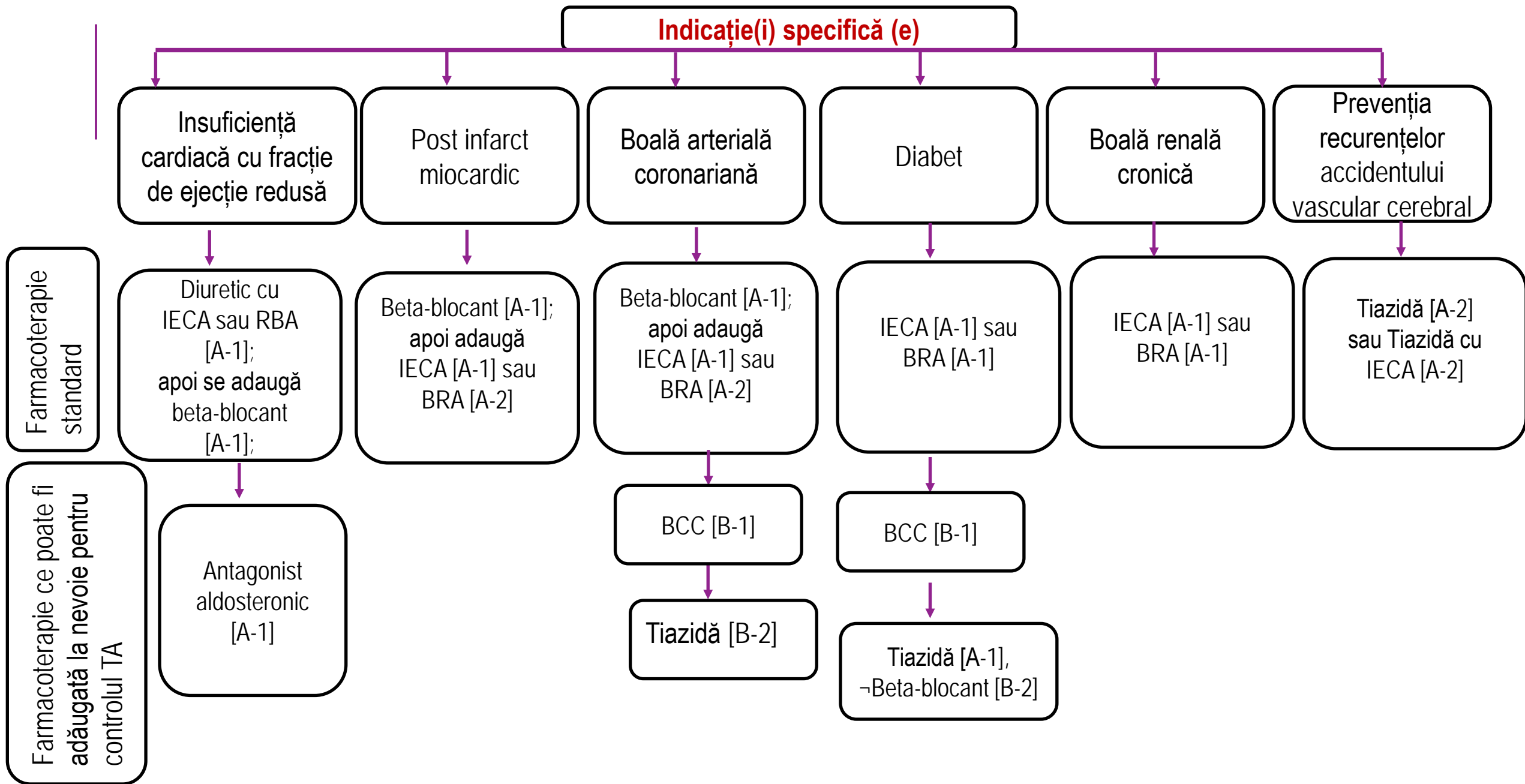


FIGURA 1. Algoritm pentru tratamentul hipertensiunii. Recomandările de terapie sunt gradate în funcție de puterea recomandării și de calitatea dovezilor în paranteze.



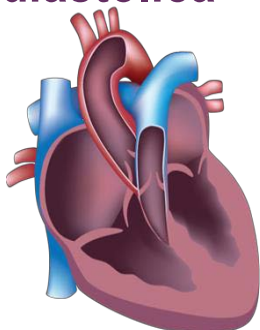


# 1. Insuficiența cardiacă (IC) - Definiție

## II. Modificarea Ghidurilor de terapie: IC

- „IC reprezintă un sindrom clinic caracterizat de simptomatologie tipică (dispnee, edeme gambiere, fatigabilitate la eforturi mici) care pot fi însoțite de semne (distensia venelor jugulare, raluri pulmonare subcrepitante și edeme gambiere) cauzate de o anomalie cardiacă structurală/funcțională, care determină un debit cardiac scăzut cu presiuni intracardiace crescute, în repaus sau la stres suplimentar.”<sup>1</sup> (ESC 2016)
- „Insuficiența cardiacă este un sindrom clinic complex care rezultă din afectarea structurală sau funcțională a umplerii ventriculare sau a ejecției sângelui.”<sup>2</sup> (ACCF/AHA 2013)

### Disfuncție diastolică



Deficit de umplere

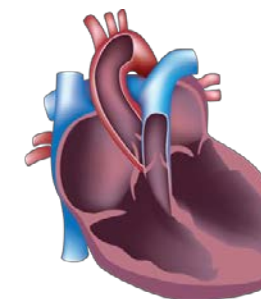
**ICFEp**  
fracție de ejecție >50%

### Diferență între IC diastolică (ICFEp) și IC sistolică (ICFEr)

\*Pacienții cu FEVS în intervalul 40–49% reprezintă o ‘zonă gri’, definită, în prezent, IC cu FE intermediară (ICFEi)

Fracția de ejecție este, de regulă, evaluată ecocardiografic.

### Disfuncție sistolică



Funcția de pompă este afectată

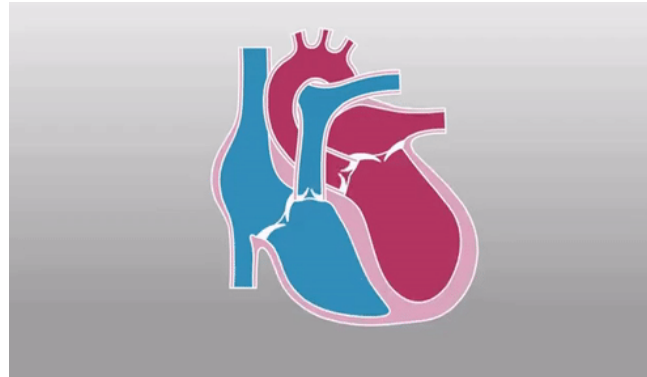
**ICFEr**  
fracție de ejecție ≤35–40%\*

IC = insuficiență cardiacă, ICFEp = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată, ICFEr = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă, ICFEi = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție intermediară, FEVS = fracție de ejecție a ventriculului stâng  
1. Ponikowski et al. Eur Heart J. 2016;37:2129–200; 2. Yancy et al. JACC 2013;62:e147–e239

# MECANISME DEREGLATE ÎN IC

## Activarea sistemelor compensatoare:

- Crește activitatea SRAA
- Crește activitatea simpatică
- Crește secreția de ADH



## Scade activitatea peptidelor active natriuretice:

- ANP (peptid natriuretic de tip A sau atrial),
- BNP (peptid natriuretic de tip B sau cerebral)
- CNP (peptid natriuretic de tip C).

Peptidele natriuretice au rol în menținerea homeostaziei circulatorii. Peptidul natriuretic A și B au acțiuni: natriuretice, diuretice, dar și de antagoniști ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, influențând balanța hidro-electrolitică din organism.

Peptidul natriuretic B este sintetizat sub forma unor precursori pre-proBNP și pro-BNP și eliberat din miocardul ventricular în circulație ca urmare a stresului parietal prelungit. Pro-BNP este clivat într-o formă biologic activă – BNP și într-un fragment inactiv – NT-proBNP.

**BNP și NT-proBNP** reprezintă standardul de aur în ceea ce privește biomarkerii de diagnostic și prognostic la pacienții cu IC, deoarece acești bio-markeri:

- o Cresc ca reacție la stresul asupra peretelui miocardic și congestia cardiacă
  - o Sunt modificați de tratamentul pentru IC
  - o Sunt susținuți de ghidurile clinice privind IC
  - o Pot fi utilizați pentru a prezice rezultatele viitoare, în stadializarea IC și în monitorizarea tratamentului pentru IC
- Nivelurile înalte de BNP și NT-proBNP sunt semne de congestie cardiacă și anticipează riscul CV (mortalitate și agravarea IC)

# Algoritmul terapeutic european al ICFe<sup>a</sup> (GHID ESC 2021)

## Managementul pacienților cu ICFe<sup>a</sup>

Pentru a reduce mortalitatea - la toți pacienții

iECA/BRA/ARNi

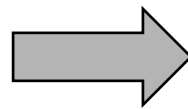
Beta-Blocant

Antagonist de receptor  
de aldosteron

SGLT2i

### Stadiul A

Tratamentul factorilor  
de risc cardiovascular

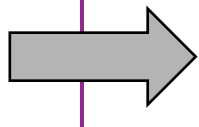


Medicamentele pentru insuficiența cardiacă nu sunt recomandate de rutină.

- Se tratează factorii de risc: HTA, dislipidemie, diabet zaharat.

## Stadiul B

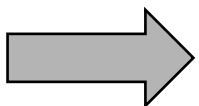
### Tratamentul inițial în IC



Orice pacient cu ICFer

*Administrare IEC (enalapril, lisinopril, ramipril);*

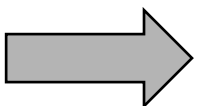
*Monitorizare: TA, funcția renală și potasiu 1-2 săptămâni după inițierea sau modificarea dozei;*



**Pacienți cu intoleranță la IEC (tuse uscată)**

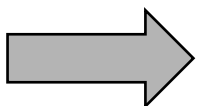
*Administrare ARB (candesartan, losartan, valsartan);*

*Monitorizare: TA, funcția renală și potasiu 1-2 săptămâni după inițierea sau modificarea dozei;*



**BB – adăugat la pacientul stabil la IEC. Se evită la pacientul cu decompensare până la stabilizare.** Administrare BB (bisoprolol, carvedilol, metoprolol);

*Monitorizare: pentru a titra lent doza până la obținerea țintei sau a dozei maxime tolerate. Dacă apare hTA se ia în considerare reducerea dozei de IEC pentru a putea titra doza de beta-blocant.*

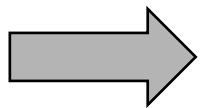


**ARNI-Blocanți ai receptorilor de angiotensină și inhibitori de neprilizină: Valsartan-Sacubitril (asociere fixă).**

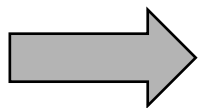
*Se oprește administrarea IEC (risc crescut de angioedem). Se administrează ARNI nu mai devreme de 36 de ore după ultima doză de IEC.*

*Se monitorizează hipotensiunea, amețeala, tusea, hiperkaliemia (teste de laborator).*

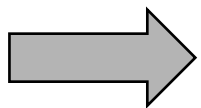
## Stadiul C Tratamentul inițial în HF



**HFrEF, pacienți cu NYHA II – IV și LVEF <35%, HFpEF;**  
Se adaugă antagoniștii aldosteronului: spironolactona, eplerenona. Se monitorizează frecvent kaliemia.



Toți pacienții cu retenție de lichide. Se începe tratamentul cu diuretice de ansă (furosemid, torasemid, bumetanid) pentru a trata supraîncărcarea de volum.  
Tiazidele (clortalidona, hidroclorotiazida, metolazona) se adaugă pentru efect sinergic.  
Se titrează doza în funcție de greutate și volum (edem). Se verifică regulat electroliții.



**Isosorbid dinitrat și hidralazină. Pacienți care nu tolerează IEC sau ARBsau unii pacienți africani din US cu HFrEF.**  
Se poate administra asocierea fixă sau medicamentele separat.  
Se monitorizează depleția de volum și hipotensiunea arterială.

## Dovezi de eficacitate clinică ale inhibitorilor SGLT2 în tratamentul insuficienței cardiace (GHID ESC 2021)

Ghidul ESC din 2021 privind managementul insuficienței cardiace recomandă *empagliflozin*, *dapagliflozin*, *canagliflozin*, *ertugliflozin* și *sotagliflozin* pentru pacienții cu **DZ 2 care sunt expuși riscului de evenimente CV**, cu scopul reducerii spitalizărilor datorate IC, evenimentelor cardiovasculare majore, disfuncția renală în stadiu terminal și decesul de cauză cardiovasculară.

**Dapagliflozin, empagliflozin și sotagliflozin** (neaprobat în acest moment de FDA) sunt recomandate pentru pacienți cu DZ 2 și ICFer pentru a reduce spitalizările pentru insuficiență cardiacă și deces CV.

*Dapagliflozin și empagliflozin se utilizează în doză de 10 mg/zi.*

# ALTE MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN IC

## VERICIGUAT

Insuficiența cardiacă este asociată cu *afectarea sintezei oxidului nitric (NO) și scăderea activității receptorului său, GCs*. Deficitul de GCs derivată din guanozină monofosfat ciclic (GMPc) - **contribuie la disfuncția miocardică și vasculară.**

### VERICIGUAT

Este un **stimulator de guanilat ciclază solubilă (GCs) care corectează deficitul de NO în insuficiența cardiacă.**

## OMECAMTIV mecarbil

- Omecamtiv mecarbil (OM) este un **activator selectiv de miozină cardiacă**, ce **se leagă de domeniul catalitic al miozinei și crește contractilitatea cardiacă** în modelele preclinice **fără a afecta concentrațiile de calciu intracelular, sau consumul de oxigen miocardic.**



# BRA (BLOCANT AL RECEPTORILOR ANGIOTENSINEI) / INHIBITOR AL NEPRILIZINEI (ARIN)

## COMBINAȚIA VALSARTAN / SACUBITRIL

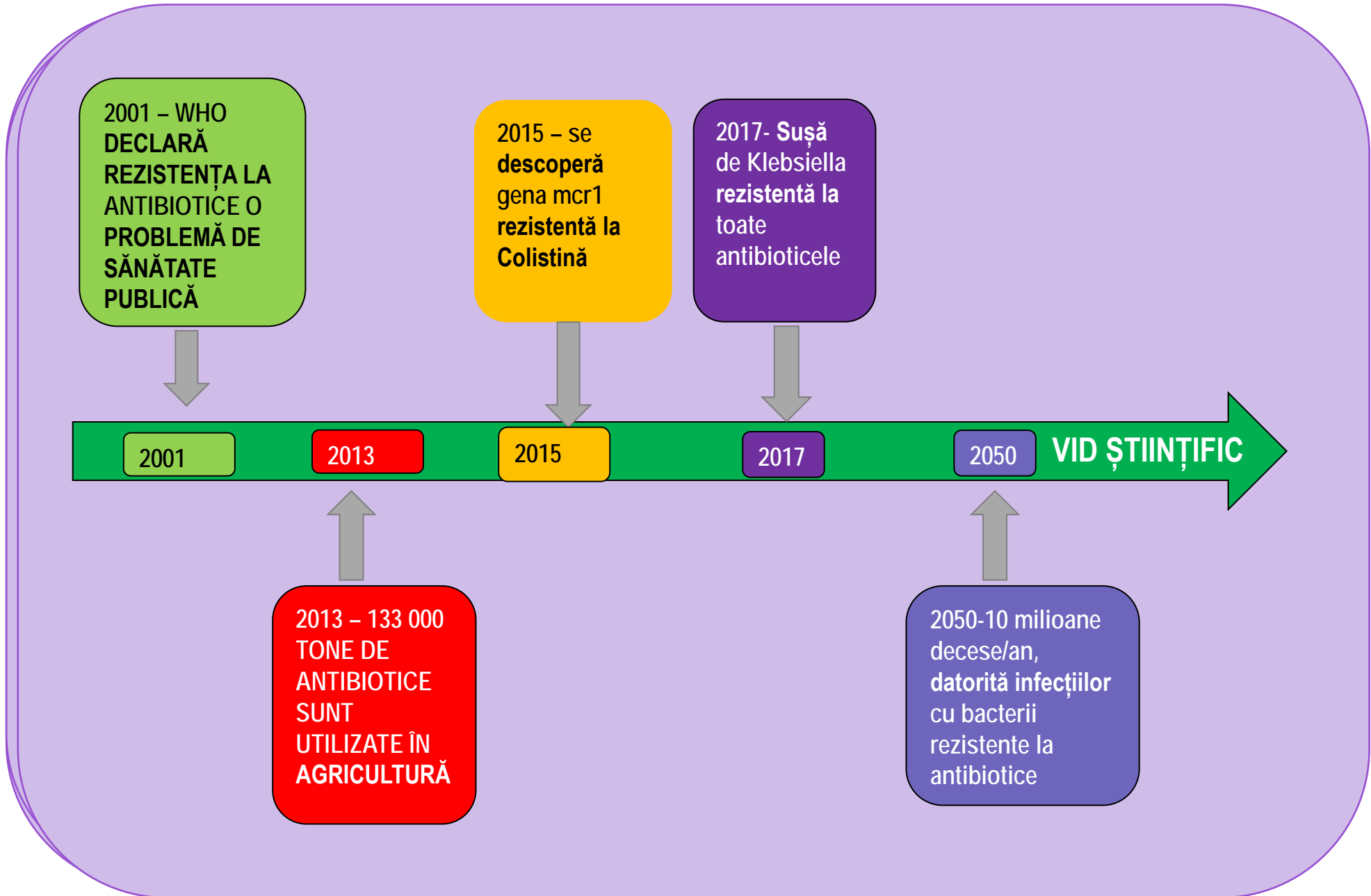
- conține un inhibitor al receptorilor angiotensinei (valsartan) și un inhibitor al neprilizinei (sacubitril este prodrug și se scindează în formă activă);
- combinația este aprobată pentru tratarea IC FEr;
- neprilizina este una dintre enzimele care degradează peptidele natriuretice endogene;
- peptide natriuretice sunt benefice deoarece produc:
  - vasodilatație,
  - cresc filtrarea glomerulară,
  - cresc natriureza,
  - cresc diureza.

Combinația cu valsartan anulează nivelele crescute de  $AT_2$  care ar rezulta în urma utilizării doar a neprilizinei.

Combinația este indicată în reducerea riscului de deces cardiovascular și a spitalizărilor la pacienți cu IC clasa II-IV NYHA și FEVS redusă.

Administrarea se face prin titrare până la doza țintă: 200 mg (97 mg sacubitril/ 103 mg valsartan) X 2/zi (reduce cu 20% riscul de deces cardiovascular, cât și spitalizările datorate IC, față de enalapril 10 mg X 2/zi la pacienți cu IC simptomatică și FEVS redusă.

# III. EVOLUȚIA ANTIBIOTERAPIEI- PAȘI URIAȘI ÎN DEZVOLTARE



# MICROORGANISMELE REZISTENTE SUNT CU UN PAS ÎNAINTEA INTRODUCERII ÎN TERAPIE DE NOI ANTIBIOTICE

## ENTEROBACTERIACEAE

- ❑ 1990 – *K. pneumoniae* și *E. coli*: sporadic, producția de metallo- $\beta$ -lactamaze (MBL);
- ❑ 2000 - *K. pneumoniae* a produs carbapenemaze (KPC);
- ❑ *K. pneumoniae* producătoare de oxacilinază (OXA) –48 carbapenemaze în Turcia;
- ❑ *E. coli* producătoare de MBL din New Delhi metallo- $\beta$ -lactamază (NDM) în India;

- ❑ *Pseudomonas aeruginosa*:
  - ❑ penicilinaze (PASE): creșterea CMI pentru carboxipeniciline și ureidopeniciline;
  - ❑ Hiperproducția de cefalosporinază cromozomială (CzH);
  - ❑ diferite tipuri de  $\beta$ -lactamaze cu spectru extins (BLSE). Acestea aparțin clasei A (penicilinazelor), clasei B (metalo-enzimelor) sau clasei D (oxacilinazelor);
  - ❑ Dezvoltarea pompelor de eflux;
  - ❑ Dezvoltarea de biofilme;

Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:5046–54.

Yohei Doi. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 69, Issue Supplement\_7, 1 December 2019, Pages S565–S575, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz830>

Askoura M et al. Efflux pump inhibitors (EPIs) as new antimicrobial agents against *Pseudomonas aeruginosa*. *Libyan J Med* 2011, 6: 5870

# RECOMANDĂRI PENTRU UTILIZAREA AB ÎN INFECȚIILE CU ENTEROBACTERIACEAE REZISTENTE LA CARBAPENEMI

Agent	Enterobacteriaceae						Indicații
	Carbapenemaze Clasa A (KPC)	Carbapenemaze clasa B (NDM)	Carbapenemaze clasa D (OXA-48)	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>	
Ceftazidimă-avibactam	DA	NU	DA	DA	NU	NU	Infecții complicate de tract urinar (cUTI) /infecții intra abdominale complicate (cIAI), pneumonie achiziționată în spital (HABP), pneumonie asociată ventilației (VABP)
Ceftolozanetazobactam	NU	NU	NU	DA	NU	NU	cUTI/ pielonefrită acută (AP), cIAI, pneumonie nosocomială (NP)
Cefiderocol	DA	DA	DA	DA	DA	DA	cUTI/AP, HABP/ VABP

# RECOMANDĂRI PENTRU UTILIZAREA AB ÎN INFECȚIILE CU ENTEROBACTERIACEAE REZISTENTE LA CARBAPENEMI

Agent	Enterobacteriaceae						Indicații
	Carbapenemaze Clasa A (KPC)	Carbapenemaze clasa B (NDM)	Carbapenemaze clasa D (OXA-48)	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>	
Meropenem-vaborbactam	DA	NU	NU	NU	NU	NU	cUTI/AP
Imipenem- cilastatin-relebactam	DA	NU	NU	DA	NU	NU	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP
Plazomicin	DA	VARIABIL	DA	VARIABIL	NU	NU	cUTI/AP
Eravaciclina	DA	DA	DA	NU	DA	DA	cIAI
Fosfomicina	DA	DA	DA	VARIABIL	NU	NU	cUTI/AP

# STRATEGII TERAPEUTICE

Asocieri de cefalosporine cu inhibitori de beta-lactamază

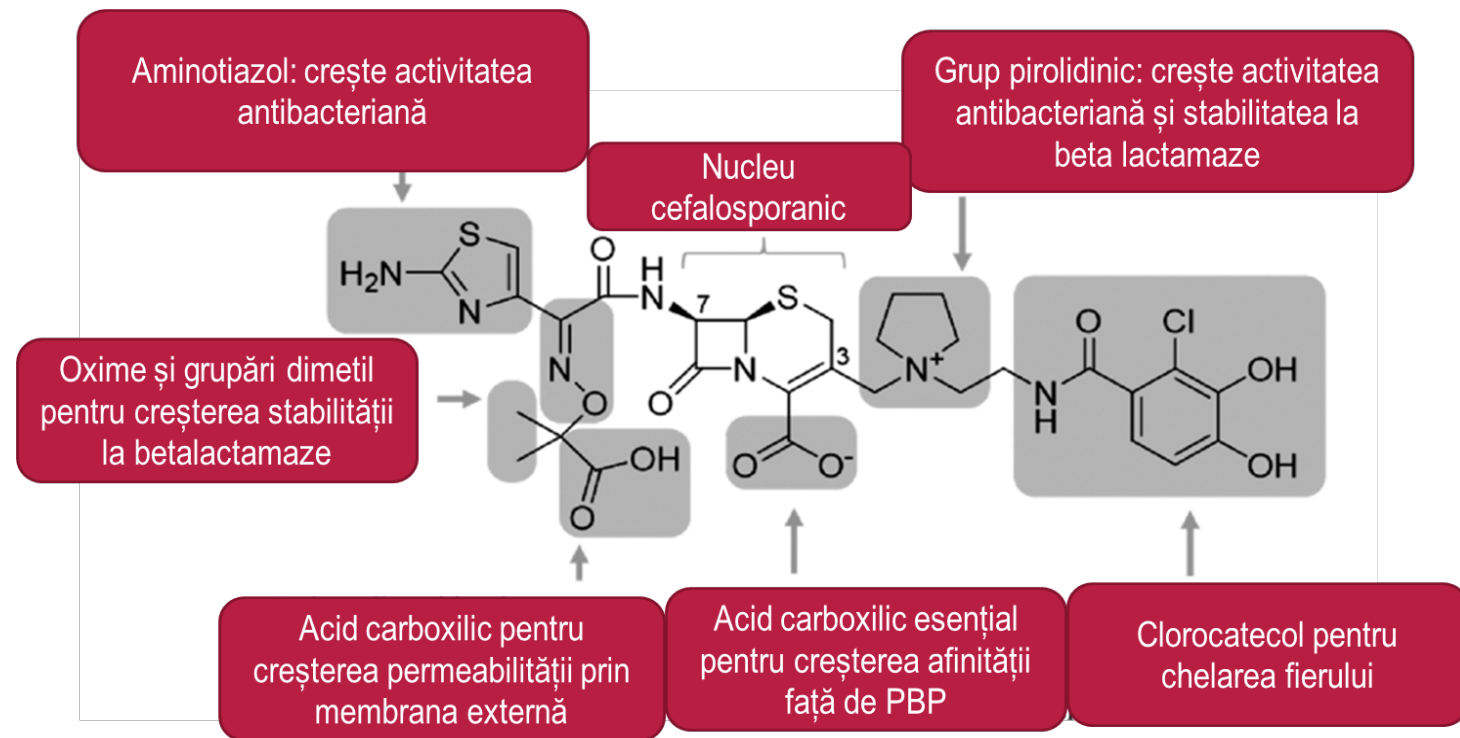
- Ceftazidimă pentahidrat echivalent cu ceftazidimă 2 g și avibactam sodic echivalent cu 0,5 g avibactam – Zavicefta;
- Meropenem trihidrat echivalent cu meropenem 1 g și vaborbactam 1 g – Vaborem;
- Imipenem monohidrat, echivalent cu imipenem 500 mg, cilastatină sodică, echivalent cu cilastatină 500 mg și relebactam monohidrat, echivalent cu relebactam 250 mg – Recarbrio;

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information_ro.pdf)

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaborem-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaborem-epar-product-information_ro.pdf)

[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200213147035/anx\\_147035\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200213147035/anx_147035_ro.pdf)

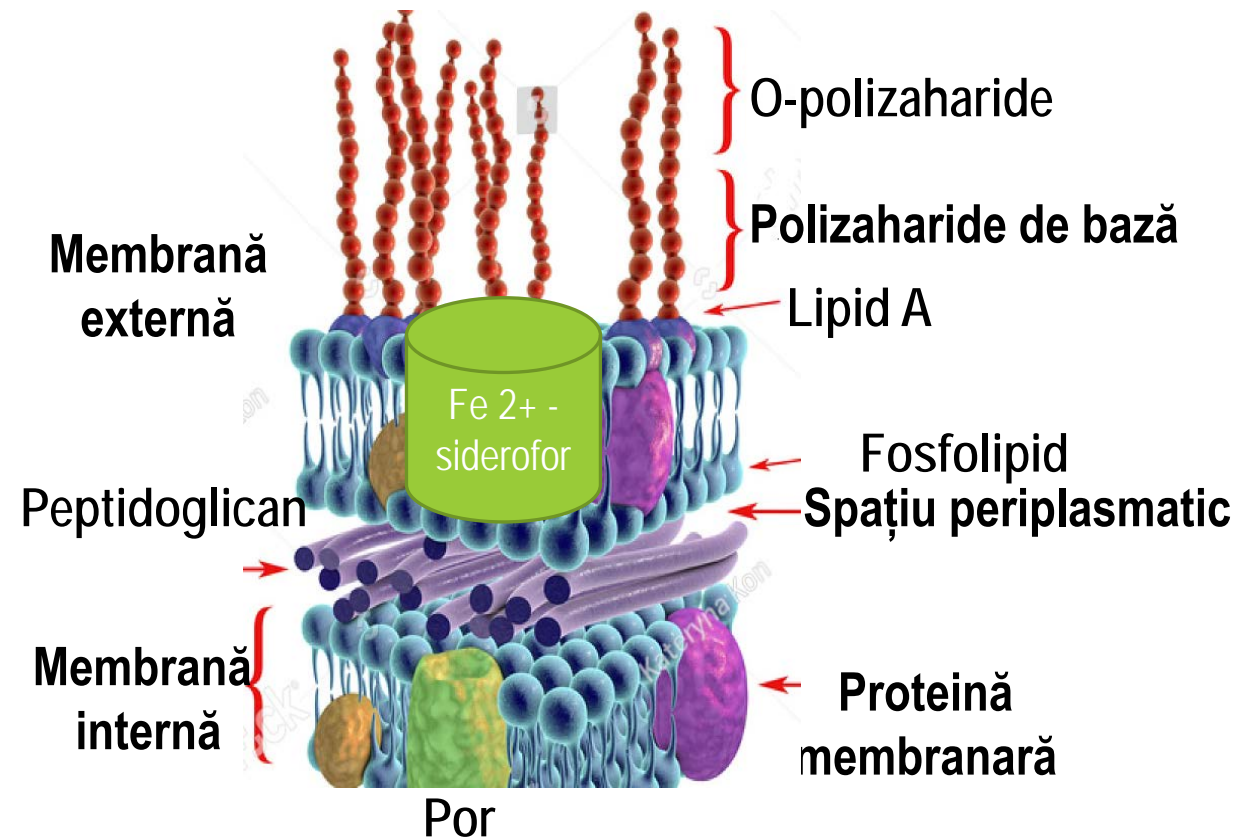
## Introducerea de antibiotice noi: CEFIDEROCOL



# CEFIDEROCOL

Utilizează calea complexului siderofor-fier pentru a penetra membrana exterioară a organismelor gram-negative, în plus față de difuzia pasivă normală prin porinele membranei.

## STRUCTURA MEMBRANELOR CELULARE PENTRU BACTERIILE GRAM NEGATIVE



## Concluzii

Pregătirea farmacistului este indispensabilă pentru evoluția bolii pacientului

Colegiul Național al Farmaciștilor din România are un grup de lucru care se ocupă cu definirea și implementarea serviciilor farmaceutice.

1. Demersuri pentru definirea serviciilor farmaceutice:

Consilierea pacientului care se externează din spital (după un eveniment acut: AVC, I.M.) cu privire la medicația nou prescrisă și returnarea medicației anterioare internării.

SFA01

Evaluarea medicației și monitorizarea polipragmaziilor

Optimizarea tratamentului medicamentos al pacientului cronic care are prescrise 5 sau mai multe substanțe medicamentoase cu scopul creșterii siguranței și eficienței tratamentului	Farmacistul va evalua tratamentul medicamentos al pacientului și va identifica dacă fiecare medicament are indicație precisă. Farmacistul va evalua aderența la tratament și administrarea conform prescripției. Farmacistul va evalua dacă fiecare medicament prescris este monitorizat în mod corespunzător (analize de laborator, funcții vitale, investigații suplimentare ex. EKG). Farmacistul va discuta cu pacientul dacă fiecare medicament prescris este eficient și dacă pacientul prezintă reacții adverse. Farmacistul va evalua dacă există interacțiuni între medicamentele administrate de pacient (prescrise, OTC și suplimente) sau duplicarea lor. Consilierea pacientului privind optimizarea tratamentului prin decizii comune farmacist-pacient. Informarea medicului cu acordul acestuia în cazul medicamentului ineficient, înlocuirea medicamentului sau apariția reacțiilor adverse.
---	--

Evaluarea interacțiunilor de pe prescripții paralele.  
Ex. Pacient aflat în tratament cu anticoagulante orale, primește inhibitori COX2 pentru afecțiuni reumatice.



## Concluzii

Colegiul Național al Farmaciștilor din România are un grup de lucru care se ocupă cu definirea și implementarea serviciilor farmaceutice.

1. Demersuri pentru definirea serviciilor farmaceutice în farmacia de comunitate:

Pregătirea farmacistului este indispensabilă pentru evoluția bolii pacientului

Evaluarea gradului de risc cardiovascular pe baza diagramelor SCORE și consilierea pentru atingerea țintelor terapeutice. Consilierea privind automonitorizarea la domiciliu.

SFA02

Gestionarea pacientului cronic  
SFA02-1 Gestionarea pacientului cronic hipertensiv  
SFA02-2 Gestionarea pacientului cronic diabetic  
SFA02-3 Gestionarea pacientului cronic cu afecțiuni pulmonare  
SFA02-4 Gestionarea pacientului cronic cu dislipidemie, **osteoporoză**

Procesul de analiză a medicației, consiliere și monitorizarea pacienților cronici, cu sau fără tratament (pr

Evaluarea medicației pacientului cronic și a semnelor vitale/parametrilor biologici dacă este necesar.

Pentru toate:

- evaluarea medicației și/sau
- evaluarea simptomelor

Distinct:

- SFA02-1 – măsurarea tensiunii sau evaluarea istoricului măsurărilor personale
- SFA02-2 – (opțional) măsurarea glicemiei sau evaluarea istoricului măsurărilor personale

Evaluarea interacțiunilor de pe prescripții paralele.  
Ex. Pacient aflat în tratament cu anticoagulante orale, primește inhibitori COX2 pentru afecțiuni reumatice.



*Vă mulțumesc pentru  
atenție!*