



# FORME FARMACEUTICE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL MALADII-LOR HEPATICE

## INDUSTRIAL PHARMACEUTICAL FORMS USED IN THE TREATMENT OF LIVER DISEASES

## ПРОМЫШЛЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ГЕПАТОЛОГИИ

Alexandru Znagovan<sup>1</sup>, Iulianna Lupașco<sup>2</sup>, Vlada-Tatiana Dumbrava<sup>2</sup>, Ludmila Ceban<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – Catedra de tehnologie a medicamentelor, USMF "Nicolae Testemițanu"

<sup>2</sup> – Disciplina de Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF "Nicolae Testemițanu"

### Summary

In this scientific article the author has presented an analysis of the pharmaceutical preparations and their forms used for treatment of liver disorders based on those recorded in the State Nomenclature of the Republic of Moldova until the 31st march 2016 according to Anatomical Therapeutic Chemical classification, dose, division, country and industrial pharmaceutical company producing, producer price, terms of validity.

**Key words:** pharmaceutical forms, liver disease, hepatic disease, preparations, dose, accessibility.

### Резюме

Представлен анализ лекарственных форм используемых для лечения заболеваний печени на основе зарегистрированных в Государственном Реестре РМ до 31.03.2016 в соответствии с классификацией АТС, дозировкой, разделением, страны и фармацевтической компании промышленного производства, цены производителя, срока годности.

**Ключевые слова:** лекарственные формы, болезни печени, гепатиты, препараты, дозировка, доступность

### Introducere

Actualitatea temei este direct legată de incidența afecțiunilor hepatice, și în special a hepatitelor virale atât pe întreaga planetă, cât și în Republica Moldova [1]. Pe glob se atestă peste 500 mln de bolnavi cu afecțiuni ale ficatului, care variază după severitate de la stări cu recuperare integrală pînă la stări periculoase pentru viață sau boală pentru tot restul vieții [3]. Prevenirea și tratamentul lor dintotdeauna a fost, este și va rămîne o problemă actuală și dificilă. Motivul răspîndirii acestor boli periculoase, este și absența informației clare despre metodele de protecție, profilaxie și tratament. O problemă rămîne și accesibilitatea la un tratament eficient, deseori legat de costul ridicat al medicamentelor, care nu pot fi ieftine, deoarece multe dintre ele sunt complexe, înalt tehnologizate.

Noi credem că mediatizarea și cunoașterea particularităților de răspîndire, cauzelor apariției simptomelor maladiilor hepatice, hepatitelor, a tacticilor și a formelor farmaceutice pentru prevenire și tratament le poate direct reduce incidența și optimiza tratamentul.

### Materiale și metode

În calitate de materiale au servit datele privind înregistrarea formelor farmaceutice în Nomenclatorul de Stat al RM, rezultatele analizei producătorilor și producerii

din segmentul dat de medicamente, a prețurilor pentru medicamentele fabricate și a termenului lor de valabilitate declarat de către producător.

Metodologia cercetării științifice a fost elaborată în baza publicațiilor autorilor autohtoni [2, 11], utilizînd metodele: analitică, statistică descriptivă, de comparație, analiza prețurilor, analiza canonică. Studiul a fost efectuat în perioada pînă la 31.03.2015.

### Rezultate și discuții

Patologia ficatului poate fi provocată de diferiți factori: virali (B, C, D, E, A, G), alcool, metabolic, tumoral, toxici, parazitari, etc [4, 5, 6].

Profilaxia hepatitelor include: respectarea strictă a igienei personale, vaccinarea obligatorie (hepatita A și B), vaccinuri (sterile suspension for intramuscular injection): Vaccin pentru prevenirea hepatitei A – HAVRIX, 2, Vaccin pentru prevenirea hepatitei B – Sci-B-Vac™, SciGen IL, Israel, H-B-Vax II, Schering-Plough Central East AG (prod.: Merck Sharp & Dohme B.V., Olanda; Merck Sharp & Dohme Corp., SUA), Elveția, Hepatitis-B Vaccine (rDNA) Adult, Serum Institute of India Ltd, India, Shanvac®-B, Shantha Biotechnics Private Limited, India, Engerix™-B, GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belgia. Vaccinarea împotriva virusului hepatitei B nu este pe toată viața! Schemele uzuale presupun o vaccinare cu

trei doze, care asigură protecția pentru un interval cuprins între 5 și 10 ani [7].

Multitudinea de stări patologice ale ficatului presupune utilizarea în tratamentul și profilaxia lor a unui arsenal la fel de variat de forme farmaceutice și substanțe active.

În Republica Moldova, conform listei ATC, subcodul – A 05 Terapia hepatică (dar și subcodurile – J05 Antivirale, – A 07 Antidiareice, antiinflamatoare/antiinfecțioase intestinale, subcodul – A16AA02 Alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, și subcodul – L Antineoplazice și imunomodulatoare, ș.a.), include peste 10 subsubcoduri, după cum urmează [8, 9]:

A 05 AA 02 Acidum ursodeoxicolicum

A 05 AX 02 Hymecromonum

A 05 AX N1 Cynara scolymus

A 05 B Phosphatidylcholine + Glycyrrhizinate trisodium

A 05 BA Phospholipidum, Phosphatidylcholine,

Essentiale, Liv. 52

A 05 BA 01 Arginini aspartas

A 05 BA 03 Silymarinum, Legalon

A 05 C Lipoidum PPL-400 + Methioninum, Chophytol,

A 07 Antidiareice, antiinflamatoare/antiinfecțioase intestinale

A16AA02 Alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, Ademetoninum

J05 Antivirale, Simeprevir, Ribavirina, ș.a.

L 03 Antineoplazice și imunomodulatoare, Pegasys®, Imuheptin, ș.a.

Astfel, tratamentul patologiilor ficatului este un tratament complex, și în afară de vaccinare, include administrarea de diverse preparate medicamentoase: antivirale, hepatoprotectoare, diuretice, imunomodulatoare și imunosupresoare, antiinflamatoare, enterosorbenți, dezintoxicante, anabolice nesteroidiene, vitamine, ș.a.

Preparatele utilizate în tratamentul patologiilor ficatului, înregistrate în RM sunt prezente în 12 forme farmaceutice: [9, 10]

– picături orale/soluție – 3, granule/sol. orală – 1, produs vegetal fragmentat – 7, suspensie orală – 2, siropuri – 5, drajeuri – 7, uleiuri – 2, supozitoare – 2, capsule – 77 (incl. caps. gastrorez. – 1), comprimate – 29 (incl. comprimate filmate – 9, comprimate filmate gastrorezistente – 2), soluții injectabile în fiole – 10, pulbere/soluție injectabilă – 6, pulbere liofilizată și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector preumplut – 10, soluție injectabilă în seringă preumplută – 7, liofilizat./sol. inj. – 5, soluție perfuzabilă – 7, concentrat/soluție perfuzabilă – 1.

Conform datelor din Nomenclatorul de stat al RM ponderea preparatelor și a formelor lor farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor hepatice, subcod – A 05 Terapia hepatică în raport cu preparatele incluse în codul – A Tract digestiv și metabolism constituie aproximativ 12,39%. Dintre care soluții injectabile (sumar) – 23,59% (46), supozitoare – 1,02% (2), comprimate – 14,87% (29), capsule – 39,49% (77), drajeuri – 3,59% (7), produse vegetale – 3,59% (7), soluții orale – 6,67% (13), ș.a.

Formele farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor ficatului, conform Nomenclatorului de stat al RM sunt prezentate în figura 1.

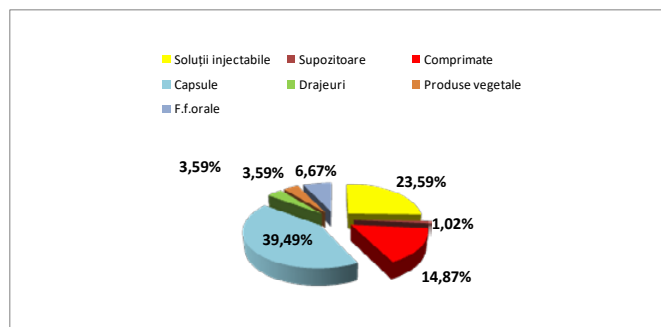


Figura 1. Formele farmaceutice utilizate în tratamentul afecțiunilor hepatice, conform Nomenclatorului de stat al RM

Datele din figura 1 demonstrează faptul că, capsulele, soluțiile injectabile și comprimatele sunt în topul formelor farmaceutice înregistrate în RM, utilizate în tratamentul patologiilor ficatului [9, 10].

## Producători de medicamente

### A. Țări (fig. 2)

Din 23 de țări producătoare de forme farmaceutice utilizate în tratamentul afecțiunilor ficatului prima poziție revine – Republicii Moldova cu – 19,49% (38 forme înregistrate), urmată de – Ucraina cu – 11,79% (23 de forme înregistrate), – Rusia cu – 7,69% (15 forme), – Germania cu – 7,18% (14 forme), – România cu – 6,67% (13 forme), – Marea Britanie cu – 6,15% (12 forme), – Elveția și India cu câte – 5,13% (10 forme), – Austria cu – 3,08% (6 forme), – Franța cu – 2,56% (5 forme), Bulgaria, Egipt, Republica Belarusi și Vietnam cu câte – 1,54% (3 forme), – Armenia, Cehia, Italia, Japonia, Luxemburg, Pakistan cu câte – 1,02% (2 forme), Belgia, Polonia, Thailanda cu câte – 0,51% (1 formă).

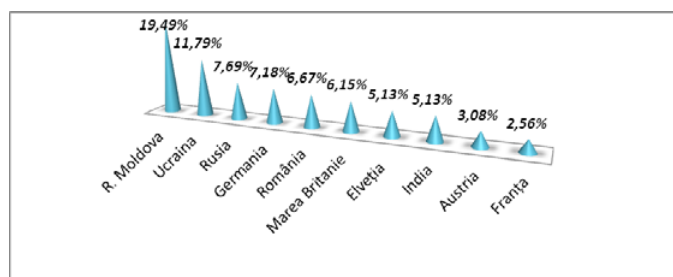


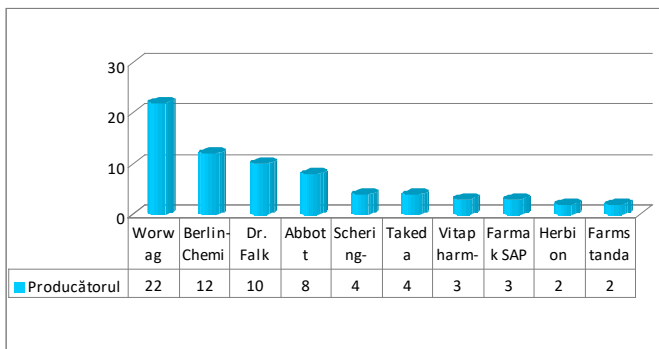
Figura 2. Top 10 țări producătoare de forme farmaceutice utilizate în tratamentul afecțiunilor hepatice, înregistrate în RM.

După cum se observă din datele din figura 2 producătorii autohtoni acoperă producerea de forme farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor ficatului cu circa 19,49 la sută.

### B. Intreprinderea farmaceutică industrială producătoare

Top 10 întreprinderi farmaceutice industriale producătoare de preparate farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor hepatice (fig. 3), înregistrate în Republica Moldova este condus de 1. Worwag Pharma GmbH&Co.KG (prod.: Solupharm Pharmazeutische Erzeugnisse GmbH, Germania; Worwag Pharma GmbH&Co.KG, Germania) cu 22 preparate; 2. Berlin-Chemie AG (Menarini Group) (prod.: Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Germania; Menarini-Von Heyden

GmbH, Germania; RP Scherer GmbH & Co. KG, Germania) **cu 12** preparate; 3. Dr. Falk Pharma GmbH (prod.: Dr. Falk Pharma GmbH, Germania; Vifor AG, Elveția) **cu 10** preparate; 4. Abbott Healthcare Products B.V. (prod.: Abbott Biologicals B.V., Olanda) **cu 8** preparate înregistrate; 5. Schering-Plough Central East AG (prod.: Merck Sharp&Dohme BV, Olanda; Merck Sharp&Dohme Limited, Marea Britanie) și 6. Takeda GmbH (prod.: Takeda GmbH Betriebsstatte Oranienburg, Germania) **cu câte 4** preparate; 7. Vitapharm-Com SRL, ÎM, Republica Moldova și 8. Farmak SAP, Ucraina **cu câte 3** preparate; 9. Herbion Pakistan Pvt.Ltd și 10. Farmstandart-Leksredstva SAD, Rusia, Pro.Med.CS.Praha a.s, Cehia **cu câte 2** preparate.

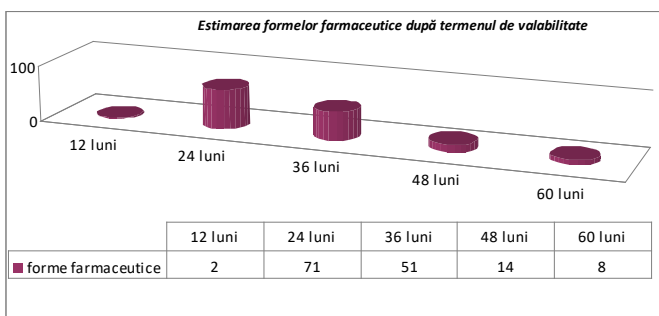


**Figura 3.** Top 10 întreprindere de producere a formelor farmaceutice utilizate în tratamentul afecțiunilor ficatului, înregistrate în Republica Moldova

Dintre întreprinderile farmaceutice industriale producătoare de medicamente autohtone cele mai multe preparate au fost înregistrate: 1. Vitapharm-Com SRL, ÎM; 2. Ficotehfarm SRL (prod.: Vermodje SRL, SC, Republica Moldova); 3. Balkan Pharmaceuticals SRL, SC și Farmaco SA, ÎM.

### Termenul de valabilitate

Unul din factorii decisivi ai asigurării competitivității medicamentelor este calitatea lor. Numeroase forme farmaceutice se găsesc în echilibru nativ, dar se degradează pe măsura cedării energiei libere, stare în care valoarea lor terapeutică scade. De aceea, un parametru important al calității formelor farmaceutice este termenul de valabilitate, determinat prin metode experimentale, ca de ex. met. de "îmbătrânire accelerată" sau prin alte metode de degradare [9].



**Figura 4.** Termenul de valabilitate al formelor farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor ficatului, înregistrate în Republica Moldova

După cum se observă din fig.4 cel mai mare termen de valabilitate declarat de către producător – **60 luni**, îl au 8 forme farmaceutice (Hepa-Merz, conc./sol. perf., 500 mg/ml, 10 ml N10, A05BA, Ornitinum, Merz Pharma GmbH&Co.KG&A, Germania; Legalon 140, caps., 140 mg, N10x2, A05BA03, Silymarinum, Madaus GmbH, Germania (2 preparate), Ursofalk®, caps., 250 mg, N25x2, A05AA02, A05B, Acidum ursodeoxycholicum, Dr. Falk Pharma GmbH (prod.: Dr. Falk Pharma GmbH, Germania; Klocke Pharma - Service GmbH, Germania; Losan Pharma GmbH, Germania), Germania (3 preparate), Flamin-Zdorovie, comprimate, 50 mg, N10x3, A05AX, Helichrysum arenarium L., Zdorovie SRL, Companie farmaceutică, Ucraina (2 preparate)); – 14 forme farmaceutice au declarat termenul de valabilitate – **48 luni** (ex. Ursosan, caps., 250 mg, N10, A05AA02, Acidum ursodeoxycholicum, PRO.MED.CS Praha a.s., Cehia; Sargenor®, sol. orală, 1 g/5 ml, N10x4, A05BA01, Arginini aspartas, MEDA Pharma (prod.: MEDA Manufacturing, Franța), Franța); – 51 de forme farmaceutice au declarat termenul de valabilitate – **36 luni** (ex. Heptral, comprimate filmate gastrorezistente, 500 mg, N10x2, A16AA02, Ademetioninum, Abbott Laboratories GmbH (prod.: AbbVie S.r.l., Italia), Germania); – 71 de forme farmaceutice au declarat termenul de valabilitate – **24 luni** (ex. Essentiale® N, sol. inj., 250 mg, 5 ml N5, A05BA, Combi-nație, A.Nattermann & Cie GmbH (prod.: A.Nattermann & Cie GmbH, Germania; Sanofi Aventis S.A., Spania; Sanofi-Aventis Zrt, Ungaria), Germania); – 2 forme farmaceutice au declarat termenul de valabilitate – **12 luni** (ex. Essentīcaps, caps. moi, 300 mg, N10x5, A05BA, Combi-nație, Minskintercaps ÎU, Republica Bielarusi) [9].

### Prețurile producătorilor

Un indice deosebit de important care descrie accesibilitatea la un tratament adecvat și eficient (și coraportul „cost-eficiență”), este prețul la medicamente declarat de către producător. Astfel, 10 dintre formele farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor ficatului cu cel mai mare preț declarat de către producător sunt:

1. Concentrat/sol. perf., **Berlithion® 600 UA**, 600 mg/24 ml, 24 ml N5, A16AX01, Acidum thiocticum, Berlin-Chemie AG (Menarini Group) (prod.: Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Germania; hameln pharmaceuticals GmbH, Germania), Germania, Termen de valabilitate – 36 luni, Preț producător (ex works) MDL -226,14, EUR - 11,65.

2. Soluție perfuzabilă **Dialipon®**, 3%, 20 ml N5, A16AX01, Acidum thiocticum, Farmak SAD, Ucraina, Termen de valabilitate – 24 luni, Preț producător (ex works) MDL -270,38, USD – 15,01.

3. Concentrat/sol. perf., **Thiogamma® 600**, 30 mg/ml, 20 ml N5, A16AX01, Acidum thiocticum, Worwag Pharma GmbH&Co.KG (prod.: Solupharm Pharmazeutische Erzeugnisse GmbH, Germania), Germania, Termen de valabilitate – 60 luni, Preț producător (ex works) MDL – 329,02, EUR – 15,53.

4. Capsule **Fosfogliv®**, N10x5, A05AX, Combi-nație, Farmstandart-Leksredstva SAD, Rusia, Termen de valabilitate – 36 luni, Preț producător (ex works) MDL – 367,99, USD – 20,50.

5. Capsule **Imuheptin**, 150 mg, N10x3, A05BA, L03AX,

Imuheptinum, Newton Laboratories SRL (prod.: Arena Group SA, SC, România; Farmaprim SRL, Republica Moldova), Republica Moldova, Termen de valabilitate – 24 luni, Preț producător (ex works) MDL – 398,73, EUR – 19,26.

6. Comprimate **Bicyclol**, 25 mg, N9x2, A05BA, Bicyclolum, Miltonia Health Science Ltd (prod.: Beijing Union Pharmaceutical Factory, China), Marea Britanie, Termen de valabilitate – 36 luni, Preț producător (ex works) MDL – 431,5, EUR – 19,54.

7. Liofilizat+solv./sol. inj., **Fosfogliv**<sup>®</sup>, 0,5 g + 0,2 g/2,5 g, N5 + 10 ml N5, A05BA, Phospholipidum + Acidum glycyrrhizicum, Farmstandart-UfaVITA SAD, Rusia, Termen de valabilitate – 24 luni, Preț producător (ex works) MDL – 554,27, EUR – 30,77.

8. Comprimate filmate gastrorezistente **Heptral**<sup>®</sup>, 400 mg, N10x2, A16AA02, Ademe-tioninum, Abbott Laboratories SA (prod.: Abbott Srl, Italia; Hospira SpA, Italia), Elveția, Termen de valabilitate – 36 luni, Preț producător (ex works) MDL – 619,66, USD – 34,40.

9. Soluție inject. seringă preumplută **Pegasys**<sup>®</sup>, 180 mcg/0,5 ml, N1, L03AB11, Peginter-feronum alfa-2a, Roche Registration Ltd (prod.: F.Hoffmann-La Roche Ltd, Elveția; Roche Diagnostics GmbH, Germania), Elveția, Termen de valabilitate – 36 luni, Preț producător (ex works) MDL – 2952,41, EUR – 137,23.

10. Pulbere+solv./sol. inj., **PegIntron**<sup>®</sup>, 120 mcg/0,5 ml, N1+0,7 ml N1, L03AB10, Peg-interferonum alfa-2b, Schering-Plough Central East AG (prod.: Schering-Plough (Brinny) Company, Irlanda; Schering-Plough Labo NV, Belgia), Elveția, Termen de valabilitate – 36 luni, Preț producător (ex works) MDL – 3965,24, EUR – 204,28.

Cel mai mic preț se atestă la forma farmaceutică – comprimate filmate **Allcohol**, N10, A05AX, Farmstandart-Leksredstva SAD, Rusia, Termen de valabilitate – 24 luni, Preț producător (ex works) MDL – 2,34, USD – 0,13,

comprimate gastrorezistente **Cycloferon**<sup>®</sup>, 150 mg, N10, L03AX, Methylglucaminum acridonacetatum, Polisan SRL, FFȘT, Rusia, Termen de valabilitate – 24 luni, Preț producător (ex works) MDL – 45,84, RUB – 129,28, și la comprimate filmate **Alfa-lipon**, 300 mg, N10x3, A16AX01, Acidum thiocticum, Uzina de vitamine din Kiev SAP, Ucraina, Termen de valabilitate – 24 luni, Preț producător (ex works) MDL – 110,22, USD – 6,14, ș.a. [8, 10].

### Concluzii

1. În Republica Moldova conform clasificării ATC, subcodul – A 05 Terapia hepatică include 8 subsubcoduri cu peste 150 de preparate înregistrate.

2. Dintre formele farmaceutice înregistrate în Nomenclatorul de Stat al RM, utilizate pentru tratarea maladiilor hepatice, cel mai mare număr revine a) capsulelor, b) soluțiilor injectabile și c) comprimatelor.

3. Republica Moldova se situează în fruntea celor 23 țări producătoare, care au înregistrate forme farmaceutice utilizate în tratamentul afecțiunilor ficatului, dar totuși producătorii autohtoni de medicamente acoperă doar 19,49 la sută din acest segment.

4. Cele mai multe preparate, utilizate în tratamentul patologiilor ficatului, înregistrate în Republica Moldova revin întreprinderii de fabricație a medicamentelor industriale din Germania – Worwag Pharma GmbH&Co.KG.

5. Termenul de valabilitate declarat de către producător al formelor farmaceutice utilizate pentru tratarea maladiilor ficatului variază în funcție de natura substanței active și mai puțin, de forma farmaceutică, de la – 60 de luni până la – 12 luni.

6. Prețul de producător la formele farmaceutice utilizate pentru tratarea maladiilor ficatului variază între – 2,34 MDL și – 3965,24 MDL.

### Bibliografie

1. Sănătatea publică în Moldova, aa. 2005, 2006, 2007, 2008, MS, Centrul Național de Management în Sănătate.
2. Safta V. et. a. Piața medicamentelor fabricate în Republica Moldova: situația, probleme, soluții., Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale, Revistă științifico-Practică, 1(24)/2010, p.6
3. www.hepato.ro/raspandirea-transmiterea-si-tratamentul-hepatitei
4. Lista tabelară a bolilor ICD-10-AM vol.1 al clasificării internaționale și statistice a bolilor și problemelor de sănătate înrudite, Revizia 10, modificarea australiană (ICD-10-AM), ed. 3-a, iulie 2002.
5. Vlada-Tatiana Dumbrava., Medicină Internă Vol. II. Gastroenterologie Hepatologie Reumatologie, Ediția II-a, Chișinău: 2008, 748 pag.
6. Lupașco Iu. et al, Ficatul și alcoolul, Chișinău, 2008, 297p
7. Зайцев И.А., Заплатная А.А. Вирусный гепатит В в вопросах и ответах. - Киев, 2006. - 112 с.
8. www.amed.md
9. Nomenclatorul de Stat al RM, varianta electronică., 2016
10. Matcovschi C., Safta V. Ghid farmacoterapeutic: (Medicamente omologate în Republica Moldova), Chișinău, 2010, 1296 p.
11. Bivol A. Aspecte medico-sociale ale maladiilor tractului gastro-intestinal la adulți în Republica Moldova. Autoreferatul tezei de doctor în medicină, Chișinău, 2006, 32p