

## PROBLEMA EVALUĂRII, VALIDĂRII ȘI PREVENȚIEI REACȚIILOR ADVERSE

Scutari Corina<sup>1</sup>, Gonciar Veaceslav<sup>1</sup>, Galeanu Corina<sup>1</sup>, Bodrug Elena<sup>1</sup>,  
Mogoșanu Cristina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",  
<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca

### Rezumat

Farmacovigilența este disciplina științifică ce studiază siguranța medicamentelor prin detectarea, evaluarea, raportarea/monitorizarea și prevenirea reacțiilor adverse și a altor probleme legate de medicamente. Una dintre activitățile importante în cadrul procesului de farmacovigilență este colectarea informațiilor despre siguranță raportate de către profesioniștii din domeniul sănătății și de către consumator. Informația acumulată în urma raportărilor contribuie la dezvoltarea profilului de siguranță a produselor medicamentoase, având ca scop final utilizarea corectă și inofensivă a medicamentelor.

**Cuvinte cheie:** farmacovigilență, reacții adverse, medicamente, evaluarea.

### Abstract

#### PROBLEM OF ASSESSMENT, VALIDATION AND PREVENTION OF ADVERSE EFFECTS

Pharmacovigilance is a scientific discipline that studies the safety of drugs through the detection, assessment, reporting / monitoring and prevention of adverse effects and other drug problems. One of the important activities in the process of pharmacovigilance is to collect the information about the drug safety reported by professionals in the health domain and consumers. The accumulated information from the reports contributes to the development of safety profile of medicinal products with the ultimate aim of correct and safe drug utilisation.

**Keywords:** pharmacovigilance, adverse reactions, drugs, evaluation.

Problema asigurării inofensivității preparatelor medicamentoase a apărut odată cu unul dintre cele mai vechi principii medicale „*primum non nocere*” – „mai întâi nu dăuna” sau principiul nonvătămării, dar se impune și mai acut în zilele noastre, când există un număr considerabil de medicamente, utilizarea cărora este însoțită de numeroase efecte adverse [1, 5]. Farmacovigilența este disciplina științifică ce studiază siguranța medicamentelor prin detectarea, evaluarea, raportarea/monitorizarea și prevenirea reacțiilor adverse și a altor probleme legate de medicamente, având ca scop monitorizarea frecvenței reacțiilor adverse cunoscute pentru a evalua și comunica raportul risc-beneficiu pentru cel mai des utilizate produse medicamentoase [1, 2]. Obiectivele farmacovigilenței sunt: cunoașterea tipurilor de reacții adverse pentru fiecare medicament în parte; monitorizarea utilizării medicamentelor în practica cotidiană și depistarea celor mai frecvente reacții adverse; de asemenea, determinarea corelației beneficiu/risc la utilizarea preparatelor medicamentoase; distribuirea informației necesare pentru ameliorarea utilizării medicamentelor [8].

Una dintre activitățile importante în cadrul procesului de farmacovigilență este colectarea informațiilor despre siguranță raportate de către profesioniștii din domeniul sănătății și de către consumator. Informația acumulată în urma raportărilor contribuie la dezvoltarea profilului de siguranță a produselor medicamentoase având ca scop final folosirea corectă și inofensivă a produselor medicamentoase [3].

Trebuie de evidențiat faptul, că detectarea unei reacții adverse face parte din procesul de stabilire a diagnosticului unui pacient [6, 7]. Dacă pacientul administrează me-

dicamente, trebuie luată în considerație posibilitatea unei reacții adverse. Pentru aceasta se vor examina medicamentele pe care le ia pacientul, inclusiv cele din grupul OTC, produse medicamentoase administrate pe termen lung sau suplimente naturale și dacă complicația descrisă de către pacient se datorează acestora sau afecțiunilor pacientului se vor efectua investigații pentru:

- determinarea concentrațiilor plasmatice ale medicamentului,
- biopsia,
- testele alergologice,
- determinarea afectării anumitor funcții (renală, hepatică, tiroidiană)
- reexpunerea pacientului la medicamentul suspectat.

În practica medicală pentru diagnosticarea corectă și evaluarea unei reacții adverse, inclusiv în cadrul cercetărilor /studiilor clinice, medicul, conform protocolului de studiu, este obligat să stabilească relația de cauzalitate pentru toate fenomenele adverse detectate. În stabilirea relației de cauzalitate se evaluează:

- momentul apariției reacției adverse,
- diagnosticul diferențial (ce exclude alte cauze),
- se identifică medicamentul incriminat pe baza plauzibilității farmacologice sau prin excluderea altor medicamente,
- efectul la retragerea medicamentului
- efectul la o eventuală reexpunere.

Putem enumera un șir de factori care favorizează apariția reacțiilor adverse la medicament, ce pot depinde de: acțiunea medicului prescriptor, care decide asupra nevoii administrării unui anumit medicament unui anu-

me pacient; acțiunea farmacistului care eliberează medicamentul; acțiunea asistentului medical sau pacientului (după caz) care administrează medicamentul [1, 8].

Raportările privind înregistrarea reacțiilor adverse vor fi denunțate de profesioniștii din domeniul sănătății (medici, medici dentiști, farmaciști, asistenți), companii farmaceutice, pacienți. În urma colectării și analizării acestor raportări poate fi generat un semnal care poate duce la: atenționări referitoare la acel medicament; restricții ale utilizării; chiar și la retragerea lui de pe piață. Într-un studiu care a evaluat sistemul de raportare spontană a reacțiilor adverse în Europa între anii 2010-2012, pe baza analizei situației din 26 de țări din cele 30 de țări europene s-au tras anumite concluzii: proporția raportărilor față de numărul populației dintr-o țară (PBRR-population based reporting ratio) calculat pentru mai multe țări din Europa a constatat, că la 12 dintre acestea este mai mare de 300 (Danemarca, Suedia, Irlanda, Islanda, Norvegia, Olanda, Malta, Marea Britanie, Franța, Austria, Belgia, Spania) [4]. Pe ultimele locuri dintre țările evaluate se află Bulgaria și România, unde în 2012 PBRR era 22, respectiv 17.

Posibilitatea de raportare directă oferită pacienților, de asemenea, nu crește semnificativ statistic activitatea de raportare. În 18 țări din cele 26 studiate, pacienții pot raporta reacțiile adverse conform legislației: în acele țări, în care există centre regionale de Farmacovigilență, nivelul raportărilor este crescut, întrucât prin aceste centre se transmit informații importante despre farmacovigilență în țările unde acestea nu există. În primii doi ani de la lansarea pe piață a unui medicament, numărul de raportări este mai mare, fiind înregistrate atât reacții adverse ușoare, cât și grave. Apoi, numărul de reacții adverse raportate tinde să scadă, fiind stabilite în deosebi reacțiile adverse grave [3, 4].

Potrivit datelor înregistrate de Agenția Medicamentului din Moldova, în 2012 au fost raportate 180 de cazuri de reacții adverse la medicamente, pe când în 2011 au fost înregistrate doar 72 astfel de cazuri. În 2010, numărul acestora era de puțin peste 50. Circa 82 la sută din cazuri au fost raportate de medici, 7 la sută – de companiile farmaceutice și doar în 5 la sută din cazuri pacienții s-au adresat Agenției Medicamentului [9].

Pe măsură ce se cunosc riscurile unui medicament, modul său de prescriere se poate schimba în direcția reducerii reacțiilor adverse (doze mai mici, limitarea utilizării la anumite grupe de pacienți). Reacțiile adverse foarte bine cunoscute nu mai sunt raportate de către medici. Se raportează mai des reacțiile adverse acute, față de cele cu latență lungă sau care apar la suspendarea terapiei [8]. De asemenea, există anumite perioade în care raportarea efectelor secundare, din diferite motive, are o tendință de creștere evidentă față de alte perioade, precum momentul introducerii medicamentului pe piața farmaceutică. Numărul de raportări tinde să crească, când atenția medicilor este centrată spre problema siguranței medicamentului. La fel pot exista particularități distincte între medicamentele din aceeași clasă. De exemplu, au fost raportate mai multe reac-

ții respiratorii la atenolol decât la propranolol. Factorii care influențează raportarea ar putea fi ignorarea regulilor de raportare, neîncrederea vis-a-vis de raportare, indiferența față de rolul medicului ca investigator clinic, lipsa de încredere în diagnosticarea unor reacții adverse particulare, lipsa de timp, lipsa de interes, lipsa de formulare pentru raportare accesibile, răsplata financiară pentru timpul alocat raportării unei reacții adverse, frica de răspundere legală, confidențialitatea relației medic-pacient și sentimentul de vină că ar fi prescris pacientului un medicament care îi face rău [5, 6]. Astfel, pentru majorarea numărului de raportări spontane trebuie: încurajarea și educarea profesioniștilor din sănătate și a pacienților, flash-uri informative, prezența buletinului de Farmacovigilență, creșterea atenției publice asupra acestor probleme de sănătate, implementarea unor strategii pentru ameliorarea raportării spontane, realizarea unor modalități de raportare cât mai simple, stimularea comunicării între medici, farmaciști și pacienți, efectuarea campaniilor de informare, vizite în spitale a persoanelor care cunosc și sunt implicate în sistemul de Farmacovigilență [6, 8].

Pentru raportarea unei reacții adverse minimumul necesar prezintă:

- un raportor (cu calificare medicală) identificabil: nume, date contact (telefon), calificare;
- un pacient identificabil: inițiale, numărul pacientului, data de naștere, vârsta, decada de vârstă, sexul;
- cel puțin un medicament sau o substanță activă suspectat/suspectată;
- cel puțin o reacție adversă suspectată.

La nivel internațional, colectarea reacțiilor adverse a medicamentelor este sub responsabilitatea Centrului OMS de monitorizare a reacțiilor adverse, fondat în 1968, apoi transferat în Suedia, Uppsala (UMC) și dezvoltat ca să gestioneze volumul informațional global. Numărul de comunicări anuale atinge peste 250 000. Astăzi Programul internațional de colectare a RAM cuprinde peste 144 de țări, Republica Moldova fiind a 71-a țară membră din anul 2003 [9].

Un alt „pas”, pentru soluționarea problemelor ce țin de domeniul reacțiilor adverse reprezintă implementarea „Programului educațional de farmacovigilență în practica clinică în țările francofone din Europa de Est” – proiect finanțat de Agence Universitaire de la Francophonie, fiind coordonat de Conf. Dr. Mogoșan Cristina împreună cu partenerii:

- Universitatea «Victor Segalen», Centrul Regional de Farmacovigilență, Bordeaux, Franța;
- Universitatea din Rouen, Centrul Regional de Farmacovigilență și de Informare asupra Medicamentului Rouen, Franța;
- Universitatea de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu», catedra de Farmacologie și Farmacie clinică, Chișinău, Moldova.

Proiectul are ca scop crearea unei echipe de specialiști în farmacovigilență care să-și asume rolul de formatori

și care să formeze profesioniști din domeniul medical în această direcție ca împreună să contribuie la ameliorarea stării de sănătate a populației cât și reducerea consecințelor economice legate de spitalizare sau prelungirea spitalizării prin reacții adverse [8].

Specialiștii francezi în farmacovigilență din Bordeaux și Rouen au format 12 formatori din Cluj-Napoca și Chișinău timp de trei zile. Formatorii au elaborat materiale de curs și un ghid în farmacovigilență pentru formarea profesioniștilor din domeniul medical care vor fi instruiți. Scopul proiectului este promovarea Centrului de Cercetări privind Informarea asupra Medicamentului (CCIM) ca un reper regional pentru activitatea de farmacovigilență; creșterea numărului de raportări spontane a reacțiilor adverse; implicarea medicilor, farmaciștilor, precum și studenților, masteranzilor și rezidenților în activitatea de farmacovigilență [8].

În practica medicală de zi cu zi limita dintre cauză și

corelație este neclară, termenul „cauză” fiind utilizat mai frecvent și cu o mai mare ușurință. Lipsa certitudinii în utilizarea conceptului de „cauză” nu constituie nici o problemă atâta timp cât se conștientizează faptul că între presupusa cauză și efectul descris există o relație, care poate fi una foarte puternică, sau una mai puțin puternică. Trebuie de ținut cont, că nici un medicament nu este în mod inerent sigur. În consecință, nici o terapie cu medicamente nu este lipsită de posibilitatea de a dăuna pacienților. O persoană ce utilizează medicamente este expusă nu doar presupuselor beneficii ale terapiei, ci și riscului apariției efectelor adverse nedorite care pot varia, de la efecte adverse ușoare, ce nu cauzează sechele permanente, la efecte adverse severe, uneori fatale. Ramâne de datoria fiecăruia de a participa la detectarea, evaluarea, validarea și prevenirea reacțiilor adverse sau a altor probleme relaționate cu medicamentele.

Fiți vigilenți!

---

### **Bibliografie**

- Agentia Națională a Medicamentului. Bulentin informativ, 2008. nr. 1(37), trim. I. HOTĂRÎREA Nr. 24/28.09.2007 referitoare la apropierea Ghidului privind procedura care trebuie urmată de către autoritățile componente în desfașurarea activității de farmacovigilență.
- Bate A., Lindquis M., Edwards I., Olsson S. et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. Eur J of Clin Pharmacol. 2008, nr 54, p. 315-321.
- Brewer T., Colditz C. Postmarketing Surveillance and Adverse Drug Reactions. Current Perspectives and Future Needs. JAMA. 1999, nr. 281 (9), p.824-829.
- European Medicines Agency, Guideline on Risk Management System for Medicinal Products for Human Use, London, 14 November 2005, Doc. Ref. EMEA/CHMP/96268/2005.
- Jordan S., Knight J., Poiton D. Monitoring adverse drug reactions: scales, profiles, and checklists. Int Nurs Rev. 2004, nr. 51, p.208-221.
- Lindquis M. Seeing and Observing in International Pharmacovigilance. Achievements and Prospects in Worldwide Drug Safety. Uppsala (Sweden), Kopingningshuset, 2003.
- Mann R.D. Prescription-event monitoring: recent progres and future horizons. Br J Clin. Pharmacol. 1998, nr. 46, p. 195-201.
- Mogoșan C., Farcaș M., Bucșa C. Introducere în farmacovigilență. Cluj-Napoca, editura Risoprint, 2013, 149 p. <http://www.e-sanatate.md/News/443>.

---

*Depus în redacție – 15 noiembrie 2013*

*Acceptat pentru publicație – 10 ianuarie 2014*