

ACTUALITATEA IMPLEMENTĂRII ȘI FORTIFICĂRII SISTEMULUI DE FARMACOVIGILENȚĂ

Membbru corespondent al AȘM

Victor GHICAVÎ

Dr. Lucia ȚURCAN

Dr. Lilia PODGURSCHI

USMF „Nicolae Testemițanu”

THE ACTUALITY OF IMPLEMENTATION AND STRENGTHENING OF PHARMACOVIGILANCE SYSTEM IN REPUBLIC OF MOLDOVA

The problems relating to the use of medicines are manifold. They may differ in pharmacological, epidemiological and legal respects, and may have different consequences, for example, regarding drug regulation or rational use. Pharmacovigilance is concerned with all such problems as: adverse effect of medicines, drug interactions, as well as problems relating to ineffectiveness, inappropriate use, dependence and poisoning. Spontaneous reporting system for adverse drug reactions (ADRs) remain a cornerstone of pharmacovigilance. The main aim of this article is to inform our society about medicine-related problems and solutions: importance of implementing the Pharmacovigilance system in Moldova and further improvement of national campaigns to intensify, encourage adverse drug reactions reporting.

Key words: medicine, side effects, pharmacovigilance, spontaneous reaction, monitoring of adverse drug reactions

Problema asigurării inofensivității preparatelor medicamentoase (PM) a apărut odată cu unul dintre cele mai vechi principii medicale „primum non nocere” – „mai întâi nu dăuna” sau principiul non-vătămării, dar se impune și mai acut în zilele noastre, când există un număr considerabil de medicamente, utilizarea cărora este însoțită de numeroase efecte adverse. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), 10-20% dintre pacienții expuși unui tratament medicamentos dezvoltă o reacție adversă, mai mult sau mai puțin gravă. Reacțiile adverse medicamentoase (RAM) se situează pe locurile 4-6 printre cauzele deceselor în Statele Unite ale Americii [9]. Astfel, complicațiile farmacoterapiei au devenit o problemă majoră atât medicală, cât și socio-economică. Cheltuielile în legătură cu lichidarea RAM constituie miliarde de dolari [3,11].

Conform definiției OMS, reacțiile adverse (ne-

favorabile) medicamentoase reprezintă reacții dăunătoare, periculoase pentru organism, apărute la administrarea substanțelor medicamentoase în doze terapeutice (recomandate), utilizate la om pentru prevenirea, diagnosticarea și/sau tratarea afecțiunilor, precum și pentru corecția și modificarea funcțiilor fiziologice. Reacții adverse la medicamente sunt considerate toate consecințele nefavorabile ale medicamentului cu excepția: erorilor terapeutice; intoxicației ocazionale; intoxicației voluntare; abuzului de medicamente [1,2].

Actualmente este cert că investigațiile preclinice și clinice nu pot asigura inofensivitatea completă a medicamentelor. Studiile clinice pre-marketing nu cuprind un număr suficient de mare de pacienți, iar aceștia nu sunt tratați suficient de mult timp pentru a avea garanția detectării tuturor efectelor adverse ale medicației studiate: incidență rară, efecte tardive, cele care pot rezulta doar din interacțiuni medicamentoase sau se pot semnala doar la anumite grupuri populaționale cu risc mărit. Astfel de RAM, care au o incidență destul de rară, dar pot fi foarte periculoase sau chiar fatale, se depistează numai la utilizarea largă a medicamentului în practica medicală. În acest scop a și fost creat Sistemul de Farmacovigilență, sistem care asigură depistarea, colectarea, analiza, înregistrarea, validarea și evaluarea sistematică a reacțiilor adverse la medicamente. Organizarea eficientă a sistemului de asigurare a inofensivității preparatelor medicamentoase constituie o măsură de determinare precoce a riscului de apariție a RAM legate de utilizarea medicamentelor și evitarea acestora [8].

Sistemul de farmacovigilență, conform directivei CE 2001/83 a Parlamentului și Consiliului European din 6.11.2001 „despre legile în domeniul medicamentelor de uz uman”, capitolul IX art.101-108, reprezintă un sistem statal de colectare a datelor, care în baza informației obținute despre RAM în condiții de utilizare obișnuită asigură adoptarea deciziilor în domeniul reglementării medicamentelor autorizate în Uniunea Europeană.

Obiectivele și sarcinile farmacovigilenței sunt următoarele:

- depistarea cât mai precoce a unui nou efect advers;
- cunoașterea tipurilor de reacții adverse pentru fiecare medicament în parte;
- elaborarea celor mai bune metode de prevenire și tratare a RAM;
- monitorizarea utilizării PM în practica cotidiană cu scopul depistării RAM, necunoscute până în prezent, precum și studierii incidenței RAM cunoscute;
- stabilirea cauzalității RAM, a factorilor de risc și mecanismelor de dezvoltare a RAM;

- determinarea corelației beneficiu/risc la utilizarea PM;
- determinarea calitativă a riscului ce ține de administrarea PM studiat în raport cu cel al tratamentului alternativ;
- soluționarea situațiilor urgente/critice;
- distribuirea informației necesare pentru ameliorarea utilizării medicamentelor;
- informarea și familiarizarea medicilor, farmaciștilor și pacienților cu privire la RAM [3,9].

Monitorizarea inofensivității preparatelor medicamentoase se efectuează la toate etapele de implementare a PM în practică: începând cu cercetările preclinice și clinice, continuând în perioada de utilizare largă după autorizarea de punere pe piață a medicamentului. Trebuie de menționat că profilul de siguranță al medicamentului poate fi stabilit pe deplin doar în urma aplicării acestuia în practica medicală reală, unde nu sunt restricții caracteristice investigațiilor clinice (criterii de includere și excludere a pacienților, terapia asociată etc.). În afară de aceasta, studiile clinice se efectuează pe un contingent de subiecți umani limitat, fapt care nu permite depistarea RAM întâlnite rar. De exemplu, pentru depistarea RAM, incidența cărora este 1:10 000, e necesar de a administra medicamentul la peste 30 000 de oameni. Prin urmare, investigațiile preclinice și clinice vor permite doar cunoștințe preliminare despre profilul inofensivității PM.

Necesitatea monitorizării medicamentelor după lansarea lor pe piață și colectarea reacțiilor adverse a impus utilizarea metodelor de studii epidemiologice. Astfel, a fost înființată o nouă știință interdisciplinară – farmacoepidemiologia, care a preluat obiectul de studiu de la farmacologia clinică și metodele de studiu de la epidemiologie.

Actualmente contribuțiile potențiale ale farmacoepidemiologiei au depășit hotarele farmacovigilenței, și anume prin: studiul prescrierii raționale a preparatelor medicamentoase, studiul efectelor benefice ale medicamentelor, metodelor și schemelor de utilizare a medicamentelor, evaluării economice a preparatelor medicamentoase etc.

Sursele de colectare a informației despre reacțiile adverse constau din studiile de farmacovigilență și farmacoepidemiologie. Metodele de supraveghere în farmacovigilență sunt comunicările spontane și farmacovigilență intensivă, inclusiv studiile clinice postmarketing, la scară largă [3].

Farmacovigilența spontană constă în raportări voluntare, individuale, făcute de medici, farmaciști și pacienți. Farmacovigilența intensivă constă în colectarea datelor de către o echipă de specialiști în urma unor studii organizate asupra tuturor bolnavi-

lor dintr-unul sau mai multe spitale într-o anumită perioadă. Farmacovigilența la scara populațională constă în înregistrarea consumului de medicamente și RA semnalate la o populație și în analizarea asocierilor probabile între diferite medicamente și diferite tipuri de reacții adverse [4]. Iată de ce este atât de oportun monitoringul administrării PM la etapa de utilizare largă, când apare posibilitatea de obținere a noilor date despre beneficiul și riscul PM.

Cu toate acestea, actualmente principala modalitate de colectare a informației privind efectele adverse la medicamente rămâne metoda comunicărilor spontane, prin care lucrătorii medicali sunt obligați să înștiințeze despre reacțiile adverse la medicamente autoritățile centrale de monitorizare.

La nivel internațional, colectarea RAM 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. Dezvoltarea tehnologiei informaționale a permis globalizarea informației: accesul și transmiterea ei în cel mai optimal și rapid mod. Cu toate acestea, sunt încă foarte multe obstacole în colectarea datelor [8].

Astăzi Programul internațional de colectare a RAM cuprinde peste 144 de țări, Republica Moldova fiind a 71-a țară – membră din anul 2003.

Centrele de monitorizare a inofensivității preparatelor medicamentoase există în majoritatea țărilor lumii, fiind conectate într-o rețea informațională globală. Aceste centre sunt împuternicite să monitorizeze RAM. Concluziile expertizei efectuate de către aceste instituții contribuie la întocmirea măsurilor administrative în vederea reglementării managementului medicamentos.

În urma analizei tuturor datelor recepționate, OMS elaborează și publică periodic Lista Medicamentelor pentru care au fost introduse restricționări în utilizare, s-a modificat statutul de eliberare din farmacia, care au fost interzise (medicamente suspendate) sau cărora li s-a refuzat autorizarea sau re-autorizarea de către Autoritățile de Reglementare în domeniul medicamentului din diferite țări.

În acest context prezentăm câteva măsuri întreprinse la nivel internațional în temeiul activității de farmacovigilență [5,6].

În urma analizei situației la nivel internațional referitor la siguranța medicamentelor, s-a constatat că în Republica Moldova se mențin în circulație, inclusiv cu statut de eliberare din farmacia OTC, un șir de medicamente, cum ar fi: Metamizolul, Nimesulida, Nifuroxazina, produsele utilizate în răceală și gripă cu conținut de bromfeniramină, clorfenira-

Preparatul, grupa farmacoterapeutică / Măsura*	Cauza	Țara /Anul
Astemizol, antihistaminic sistemic, inhibitor H ₁ -receptori / S	RA cardiovasculare serioase, prelungirea intervalului QT, aritmii ventriculare	SUA și alte țări unde produsul a fost pe piață /1999
Cisaprid, prokinetic / S	RA cardiovasculare serioase, inclusiv aritmii	SUA și alte țări unde produsul a fost pe piață / 2000
Dequalinium, antiseptic / S	RAS	Bulgaria / 1998
Erythritil tetranitrat, antianginos / S	Lipsa datelor referitoare la eficiența preparatului în tratamentul și profilaxia anginei pectorale	SUA / 1998
Metamizol și produsele medicamentoase combinate cu conținut de metamizol, analgezic-antipiretic / S sau NA	Agranulocitoză și alte RAS raportate	Armenia, Columbia, Marocco /2000 Suedia /1999 Siria, Yemen /1998 Lituania /2000 Filipine /2009
Mibefradil, antagonist al canalelor de Ca / S	Corelație beneficiu/risc nesatisfăcătoare	SUA și alte țări unde produsul a fost pe piață/ 1998
Nandrolon, anabolizant steroidian / S	Corelație beneficiu/risc nesatisfăcătoare	Franța / 1998
Oxeladin, antitusiv central/ NA	Risc potențial de carcinogenitate	Armenia / 2000
Fenolftalein, laxativ și produsele cu conținut de fenolftalein / S	Risc potențial de carcinogenitate	Canada, Marocco / 1997 Oman / 1998 Singapore / 1999
Fenilbutazona, anti-inflamator nesteroidian / S	Toxicitate sporită	Armenia / 2000
Prometazina, antihistaminic / MS	Contraindicat copiilor cu vârsta sub 2 ani	Marocco / 2000
Rituximab, anticorp monoclonal / R	Uz spitalicesc	Marea Britanie /1999
Sertindole, antipsihotic atipic / S	RAS, aritmii cardiace și decese asociate cu utilizarea preparatului	Marea Britanie, Bulgaria / 1998
Sibutramin, anorexigen central / MS și S	Reevaluarea corelației beneficiu/risc	SUA / 1998 și 2009; Armenia, Belarus, Brazilia, Egipt, UE, Sudan, Elveția, Ucraina, Moldova / 2010
Terfenadine, antihistaminic sistemic, inhibitor H ₁ -receptori / S	Risc sporit de aritmii ventriculare	Franța, Islanda /1999 Marocco, Oman /1997 Singapore, SUA / 1998
Tolcapone, inhibitor COMT / S	Hepatotoxicitate severă	Australia, Bulgaria EMA / 1998-1999
Normatens, antihipertensiv combinat (Clopamid, reserpin și dihidroergocristin) / NA	Refuzul reautorizării în temeiul reevaluării corelației beneficiu risc și prezența altor produse de alternativă mai eficiente și inofensive.	Lituania /2000
Aliskiren, inhibitor direct al reninei / R.: MI	Corelația beneficiu/risc. Contraindicații noi: nu se va asocia cu IEC și BRA (Inhibitorii Enzimei de Conversie și Blocanții Receptorilor Angiotenzinei II) la pacienții cu diabet zaharat și în afecțiunile renale moderate și severe-rata filtrației glomerulare mai mică de 60 ml/min.	UE / 2009 - 2012
Clopidogrel, antiagregant plachetar / R.: MI	Interacțiuni medicamentoase: de evitat administrarea concomitentă cu IPP-inhibitorii pompei protonice	UE /2009
Clozapina (Leponex), antipsihotic atipic / R.: MI	Necesitatea monitoringului în vederea evitării agranulocitozei și cardiotoxicității	Franța / 2010
Efalizumab (Raptiva), anticorp monoclonal / S	Corelație beneficiu/risc nefavorabilă	Canada, UE, Ucraina /2009

Etoricoxib, anti-inflamator nesteroidian / R.: MI	Risc sporit de reacții adverse cardiovasculare	UE / 2008
Flecainid, antiaritmie / R.: MI	Efect aritmogen	Noua Zeelandă / 2009
Gadoline (Omniscan, Optimark), remediu de contrast / R.: MI	Afecțiuni renale severe	UE / 2009
Moxifloxacin (Avelox), antimicrobian / R.: MI	Afecțiuni hepatice severe	UE / 2008
Mycofenolat mofetil (CellCept), imunosupresor R.: MI	RAS (pierderea sarcinii, embriotoxicitate, infecții, etc.)	SUA / 2009
Nifuroxazin, antimicrobian / S	Corelație beneficiu/risc nefavorabilă	Belgia / 2008
Nimesulid, antiinflamator nesteroidian / S; R.: MI	Reevaluarea Corelației beneficiu/risc, toxicitate hepatică	Argentina, Brazilia, Egipt, Malaiezia, Mexic, Singapore Ucraina / 2008-2009
Orciprenaline (Alupent, sirop), antiastmatic / S	Eficacitate scăzută comparativ cu Salbutamolul	Marea Britanie / 2009
Produce utilizate în răceala și gripă cu conținut de bromfeniramină, clorfeniramină, dextrometorfan, difenhidramină, doxylamină, quaifenesin, fenilefrină, folcodină, prometazină și pseudoefedrină /S, R.: MS	Contraindicate copiilor cu vârsta sub 6 ani.	Noua Zeelandă, Marea Britanie, SUA / 2008-2010

*Notă: S – suspendat; G – restricționarea utilizării; MS – modificarea statutului; NA – refuzul autorizării sau reautorizării.

mină, dextrometorfan, difenhidramină, doxylamină, quaifenesin, fenilefrină, prometazină, pseudoefedrină și altele, pentru care în alte țări a fost modificat statutul de eliberare, s-au aplicat modificări ale instrucțiunilor de utilizare la compartimentul indicații, contraindicații, interacțiuni și atenționări, precum și suspendarea de pe piața farmaceutică.

Reieșind din cele relatate putem menționa că pe măsură ce utilizarea medicamentelor devine tot mai excesivă, deficitară sau neadecvată, sistemul de sănătate trebuie să asigure metode moderne și eficiente de supraveghere a medicamentelor.

Actualmente în majoritatea țărilor funcționează programe de supraveghere a folosirii medicamentelor la nivel de țară și de spital. Totodată, se caută în perspectivă noi căi de dezvoltare privind analiza raportărilor spontane despre reacțiile adverse medicamentoase, precum și stabilirea unui algoritm cât mai sigur de diagnosticare a acestora. Medicamentele utilizate, în special medicamentele noi, inclusiv produsele biologice și cele obținute prin inginerie genetică, sunt tot mai sofisticate și cu o acțiune mai țintită, dar ele posedă, de asemenea, din ce în ce o potență tot mai mare și deci devin tot mai dificil de manevrat. Astfel, specialistul în farmacologia clinică deține rolul major în depistarea și prevenirea efectelor adverse, este membru indispensabil al echipei de lucru ce urmărește îmbunătățirea asistenței medicale prin activitatea de farmacovigilență.

Activitatea sistemului de farmacovigilență în Republica Moldova a fost stabilită prin ordinul MS

nr. 75 din 1999, actualizat în anul 2006, conform ordinului MS nr.20 din 20.01. 2006, care a aprobat instrucțiunea de raportare a RAM și Fișa Model de comunicare de către medici, farmaciști și pacienți. Toate aceste prevederi legislative și măsuri întreprinse cu referire la supravegherea RAM în ultimii ani (2008-2012) nu au contribuit la implementarea ulterioară și buna funcționare a monitorizării efectelor adverse medicamentoase în țară, activitatea sistemului de farmacovigilență fiind practic ineficientă.

Rolul centrului informațional unic de colectare a rapoartelor despre RAM îl joacă Agenția Medicamentului, însă rețeaua națională, despre care am putea să vorbim ca despre un sistem național eficient și important de evidență a efectelor adverse a medicamentelor, practic s-a destrămat și nu mai există. Informații despre RAM ale medicamentelor parvin în Republica Moldova preponderent pe linia programului OMS de monitorizare la nivel internațional a preparatelor medicamentoase, însă comunicările reacțiilor adverse din instituțiile medico-sanitare publice (IMSP) locale, din păcate, sunt mult mai modeste. Totodată, este de menționat că date despre RAM la utilizarea preparatelor de fabricație autohtonă practic lipsesc, în timp ce rata medicamentelor fabricate în Moldova și prezența lor pe piața farmaceutică este în continuă creștere. În același timp, în țară aproximativ 92% din medicamente prezintă copii reproduse (medicamente generice), autorizarea cărora deseori se efectuează în lipsa studiilor de bioechivalență sau a studiilor clinice comparative.

Din aceste considerente necesitatea funcționării unui sistem de farmacovigilență și pregătirea specialiștilor în domeniul respectiv pentru Republica Moldova rămâne un imperativ al zilei.

Astfel, prin intermediul studiilor clinice pre-marketing reacțiile adverse determinate de proprietățile farmacodinamice (tip A, dependente de medicament) vor fi tot mai bine cunoscute din punct de vedere al diagnosticării și incidenței, iar reacțiile adverse ideosincrazice (tip B, dependente de pacient) vor fi în continuare în mare parte depistate prin intermediul supravegherii postmarketing – raportarea spontană rămânând una din metodele farmacoepidemiologice de bază, prin fluxul de informații oferit atât pentru pacienții spitalizați, cât și pentru cei tratați ambulatoriu [4, 10].

De asemenea, este actuală și optimizarea activității de supraveghere a medicamentelor eliberate fără prescripție medicală (OTC), din punct de vedere al eficienței și, mai ales, din cel al posibilității de inducere a unor iatrogeni.

Întrucât practic nu există medicament fără reacții adverse, farmacovigilența poate cel puțin să depisteze aceste reacții cât mai curând posibil, să îi familiarizeze pe medici, farmaciști și pacienți cu privire la conștientizarea importanței problemei date, prevenind astfel alte noi dezastru iatrogene, iar farmacologul clinician rămâne instrumentul principal în realizarea acestei sarcini.

Bibliografie

1. Ghicavii V.I. Medicamentul: beneficiu sau prejudiciu. FEP „Tipografia centrală”, Chișinău, 2009, pp 61-98.
2. Ghicavii V.I. et al. Farmacologia clinică, CEPMA al USMF, Chișinău, 2009, pp 61-98.
3. Bates D.W. et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: Implications for prevention. JAMA. 1995; 274:29-34.
4. Brian L. Strom: Pharmacoepidemiology, ediția a II-a. University of Pennsylvania, 1994.
5. „Consolidated List of Products whose Consumption and/or Sale have been Banned, Withdrawn, Severely Restricted or Not Approved by Governments”, WHO/EMP/QSM/2001.3.
6. „Consolidated List of Products whose Consumption and/or Sale have been Banned, Withdrawn, Severely Restricted or Not Approved by Governments”, WHO/EMP/QSM/2010.3.
7. Drug Monitoring. The role of the hospital. WHO Technical Report Series 425. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1969.
8. Edwards IR, Biriell C.. Harmonization in pharmacovigilance. Drug saf 1994; 10: 93-102.
9. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalised patient: a meta-analysis of prospective studies. Journal of the American Medical Association, 1998, 279:1200-1205.
10. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanism of adverse drug reactions. In: Davies DM, editor. Textbook of adverse drug reactions. IVth ed. Oxford: Oxford University Press, 1991: 18-45.
11. The safety of Medicines in Public Health Programmes: Pharmacovigilance an essential tool. World Health Organization, 2006.



Eudochia Zavtur. *Dorin*. 1980, 500×600 mm, pastel