

Disciplina de farmacologie (cond.: prof. dr. Gh. Feszt, doctor în medicină)  
a I.M.F. din Tirgu-Mures

## PROBLEME ACTUALE DE FARMACOVIGILENȚĂ

dr. Gh. Feszt

Dezvoltarea uriașă a industriei de medicamente și progresele remarcabile ale științelor medico-farmaceutice, înregistrate în ultimele decenii, au dus la îmbogățirea arsenalului terapeutic cu un număr impresionant de noi remedii chimice dotate cu acțiuni farmacologice deosebit de puternice. Este semnificativ faptul că dintre medicamentele existente astăzi în circulație aproximativ 70% au fost obținute în cursul ultimilor 15—20 de ani, cifră la care se mai adaugă acele produse cu viață efemeră, care au și dispărut în acest interval de timp relativ scurt. Beneficiile de care se bucură terapeutică în urma acestei dezvoltări rapide sînt incontestabile, de multe ori chiar spectaculare. Dar nu este mai puțin adevărat că noile achiziții terapeutice sînt grevate și de o serie de efecte nedorite, accidentele iatrogene, mai mult sau mai puțin severe, ajungînd în unele situații la proporții de-a dreptul îngrijorătoare. Astfel o statistică din S.U.A., cuprinzînd 6.199 de bolnavi internați în același timp în diferite servicii spitalicești a arătat că 0,44% dintre ei au decedat din cauza medicamentelor, ce le-au fost administrate, această mortalitate constituind 3,6% din numărul total de decese în spitalele respective. După diferiți autori incidența globală a reacțiilor medicamentoase adverse se cifrează la valori cuprinse între 5% și 35% din totalul cazurilor tratate cu medicamente. Practica a dovedit că, în cele mai multe cazuri, există o relație directă între intensitatea acțiunilor farmacodinamice a substanțelor utilizate și riscul apariției efectelor adverse; totodată riscul acestor efecte crește proporțional cu numărul medicamentelor administrate aceluiași bolnav (Hurwitz și Wade 1969, Borda și colab. 1968).

Cifrele menționate ni se par surprinzătoare la prima vedere, cunoscînd faptul că în ultimul timp introducerea în practică a noilor medicamente se face cu multă precauție și circumspecție, în urma unor cercetări experimentale și clinice rigurose științifice. Dar problema care ne interesează constă tocmai în aceea că anumite efecte adverse ce apar la oameni, în cursul terapiei medicamentoase, nu pot fi puse în evidență nici cu ocazia verificării experimentale a activității și toxicității substanțelor, nici prin evaluările clinice și studiile de farmacologie umană, care se efectuează pe loturi restrînse de bolnavi înaintea lansării unui medicament nou. Wintrobe, în 1963, încercînd să dea o definiție a noțiunii de reacție adversă a sesizat tocmai acest aspect, considerînd ca efecte adverse acele acțiuni nedorite ale medicamentelor care nu sînt previzibile pe baza cer-

cetărilor farmacologice și toxicologice efectuate la animale de experiență. Chiar dacă nu acceptăm această definiție ca atare, trebuie să subliniem că pe lângă efectele secundare-toxice semnalate în perioada experimentării unui medicament, pot fi observate eventual o serie de acțiuni adverse, neașteptate, după utilizarea largă și îndelungată a produsului. Astfel: efecte toxice tardive (cum a fost cazul degenerescențelor retiniene după clorochină sau al nefropatiei fenacetinice); sensibilizarea alergică; reacțiile particulare ale unor bolnavi în funcție de propriul lor teren patologic, depinzând de vîrstă, sex, leziuni asociate bolii tratate; predispoziția individuală cu determinante variate de natură genetică, imunologică, biochimică; interacțiuni încă neprecizate cu alte medicații aplicate concomitent etc. Reducerea și evitarea riscurilor terapeutice impun stringerea și valorificarea observațiilor de acest gen făcute zi de zi, completarea datelor inițiale de farmacologie umană cu observațiile rezultate din urmărirea unui număr mare de bolnavi; observații ale căror prelucrare poate duce la concluzii de mare utilitate practică, rod al experienței colective a corpului medical.

Iată împrejurările și motivele care au determinat apariția în ultimul deceniu, pe plan mondial, a unei noi preocupări medico-farmaceutice, activitatea de *farmacovigilență*.

Înainte de a trece la prezentarea obiectivelor și metodelor acestei activități, doresc să mă opresc asupra unei probleme de terminologie, privind noțiunea de acțiune sau reacție adversă. Potrivit definiției adoptate în mai multe documente ale O.M.S., *prin reacția adversă la un medicament înțelegem toate reacțiile (efectele) nedorite, dăunătoare care apar la doze utilizate în mod normal la om*. Astfel noțiunea de reacție adversă este largă, cuprinde fenomenele de intoleranță, reacțiile alergice imediate și întârziate, reacțiile toxice, fenomenele de dependență și toleranță, de teratogenitate etc.

*Obiectul activității de farmacovigilență* îl constituie depistarea, notificarea, validarea, interpretarea și înregistrarea sistematică a reacțiilor medicamentoase adverse, în vederea luării unor măsuri eficace pentru prevenirea și combaterea acestora. În principiu, semnalarea acestor reacții contribuie la stabilirea incidenței lor, servește apoi la identificarea cît mai rapidă a unor reacții grave, neașteptate, cauzate de medicamentele noi, încă insuficient cunoscute, precum și la furnizarea unor elemente importante privind stabilirea condițiilor și a mecanismelor răspunzătoare pentru producerea anumitor efecte adverse. Pentru ca din prelucrarea datelor centralizate să se poată deduce concluzii veridice sub toate aspectele menționate, este de importanță fundamentală ați organizarea chibzuită a întregului sistem de informare, cît și conținutul faptic real al raportărilor primare.

Din partea acelor ce fac notificările, este necesară urmărirea cu grijă a tuturor cazurilor suspecte de a fi reacții medicamentoase adverse, pentru a stabili pe cît posibil relația de la cauză la efect (nu numai relația *post hoc*, ci și *propter hoc*) între administrarea medicamentului și apariția reacției observate, precum se cere și notarea tuturor condițiilor incriminate în declanșarea evenimentului studiat. Cu alte cuvinte, se impune completarea cu grijă și circumspecție a datelor solicitate pe fișele de sem-

nalare, date referitoare la substanța administrată, bolnav, condițiile de mediu și reacția adversă observată.

În acest context accentuez necesitatea de a obține de la bolnavi datele anamnestice referitoare la eventualele reacții adverse față de medicația care dorim să o instituiem, o măsură importantă de altfel și în vederea prevenirii accidentelor terapeutice. Menționez că pe fișe trebuie trecut diagnosticul complet (inclusiv afecțiunile asociate bolii care a necesitat medicația suspectă) ca și toate medicamentele administrate concomitent. Precizarea localizării și diagnosticul clinic al reacției observate se face cu termeni clari, care permit prelucrarea în formă codificată a datelor consemnate.

Organul care centralizează semnalările, în urma evaluării unui număr suficient de informații și eventual după efectuarea unor studii speciale, are posibilitatea de a aprecia riscul real al anumitor reacții adverse, a detecta cauzele și factorii favorizanți ai acestora (condiții patologice, genetice, geografice, incompatibilități farmacodinamice etc.) și a stabili profilul „patogen” al diferitelor substanțe medicamentoase. Pe baza concluziilor sale, organul central informează corpul medico-farmacologic asupra reacțiilor adverse validate sau probabile, propunând totodată producătorilor de medicamente și autorităților sanitare înlăturarea preparatelor care s-au dovedit nocive.

Din punct de vedere al *surselor de informare și al metodelor de semnalare* a efectelor adverse, în diferite țări s-au adoptat diverse sisteme de farmacovigilență, dintre care menționez următoarele forme fundamentale:

1. Raportarea individuală, spontană, izolată a cazurilor suspecte de către medicii practicieni.

2. Raportarea cazurilor individuale în mod organizat pe spitale. Acest sistem s-a dovedit a fi de mare utilitate, deoarece spitalele reprezintă o sursă potențială de informații masive. În încinta lor se practică o farmecoterapie intensă, chiar și cu medicamente cu riscuri mai mari; iar pe de altă parte ele oferă posibilitatea urmării competente a cazurilor din punct de vedere clinic și prin metode de laborator adecvate, pretențioase. (În acest context clinicile universitare pot aduce o contribuție deosebit de importantă).

3. Farmacovigilența intensivă sau cuprinzătoare se desfășoară la nivelul unităților spitalicești sau clinicilor mai mari, sub forma unor acțiuni dirijate în vederea elucidării problemelor legate (a) fie de un anumit medicament, (b) fie de o anumită categorie de bolnavi, (c) fie de o anumită formă de reacție adversă. Farmacovigilența intensivă se caracterizează prin faptul că se extinde asupra tuturor cazurilor din categoria stabilită, luând în considerare atât bolnavii prezentînd reacții adverse după un anumit tratament cît și totalitatea bolnavilor supuși aceluiași tratament. Numărul persoanelor expuse medicamentului formează numitorul unei fracții, iar a celor care manifestă simptome de reacție adversă numărătorul, raportul celor două cifre indicînd frecvența respectiv caracteristicile reacției studiate.

4. A patra modalitate constă în supravegherea prin metode epidemiologice a reacțiilor adverse la întreaga populație stabilă pe un teritoriu determinat, deservit de către unități sanitare bine organizate.

La a 18-a adunare a O.M.S., statele membre au fost invitate să înființeze sisteme de farmacovigilență pentru detectarea fenomenelor adverse cauzate de medicamente, cu scopul de a lua parte la un sistem internațional sub egida Organizației Mondiale a Sănătății.

Urmind această recomandare, Ministerul Sănătății al R. S. România a organizat un sistem de farmacovigilență național, bazat în primul rînd pe spitale respectiv clinici universitare. Printr-un Ordin al Ministrului Sănătății s-a instituit Comisia medicamentului și pentru farmacovigilență (în locul fostei Comisii a medicamentului), s-a precizat organizarea rețelei de farmacovigilență, cu următoarea structură ierarhică:

- Comisia centrală, avînd sediul la institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și de Cercetări Farmaceutice;
- Centrele de referință, la sediul institutelor de medicină și farmacie, în frunte cu o comisie prezidată de rectorul I.M.F.;
- Nucleele de farmacovigilență din spitalele județene;
- Responsabilii desemnați din secțiunile spitalelor și ale clinicilor.

Ordinul prevede clar sarcinile fiecărei verigi, dintre care mă voi referi doar la următoarele:

În fiecare secție din spitalele antrenate în activitatea de farmacovigilență este desemnat cite un medic pentru a coordona notificarea reacțiilor adverse. Aceștia urmăresc și completează fișele de semnalare cu reacțiile adverse observate la administrarea fiecărui medicament. De asemenea, analizează legătura între reacțiile adverse observate și medicamentele administrate, urmărind reapariția reacțiilor la repetarea aceluiași tratament.

Nucleele de farmacovigilență sînt alcătuite din directorul Direcției sanitare sau al spitalului (președinte), farmacistul șef din spital și cite un medic de specialitate, interne, pediatrie, boli infecțioase, anestezie-reanimare, ftiziologie. Nucleul de farmacovigilență organizează supravegherea tratamentelor cu medicamente pentru detectarea reacțiilor adverse pe care le consemnează în fișele de semnalare primite de la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și de Cercetări Farmaceutice și pe care le înaintează Centrului de referință. Efectuează sub îndrumarea Centrului de referință studii de farmacovigilență dirijată. Semnalează telefonic Centrului de referință reacțiile adverse severe cauzate de medicamente. Înaintează la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și de Cercetări Farmaceutice probe din medicamentele care au provocat reacții adverse severe.

Dintre sarcinile Centrelor de referință menționez că ele urmăresc primirea fișelor completate de secțiunile clinice și din spitale, pe care le analizează, le validează și le transmit Comisiei medicamentului și pentru farmacovigilență, cu observațiile respective. Organizează instructaje periodice cu responsabilii pentru farmacovigilență din secțiunile clinice și cu nucleele de farmacovigilență din spitale. Fac propuneri de îmbunătățire a metodologiei de detectare a reacțiilor adverse și de înregistrare a acestora în fișe. Stabilesc lista clinicilor și a secțiilor din spitale, desemnate pentru farmacovigilență intensivă și organizează supravegherea administrării medicamentului în aceste unități. Efectuează studii pentru precizarea mecanismului patogen al unor reacții adverse, ameliorarea diagnosticului, prevenirea și tratamentul acestora. Organizează manifestări știin-

țifice pe linie de farmacovigilență și contribuie la acțiunile de educație sanitară în scopul combaterii abuzului de medicamente. Recomandă spitalelor măsurile ce trebuie luate în prezența unor reacții severe, comunicate telefonic.

Dintre numeroasele atribuții ale Comisiei medicamentului și pentru farmacovigilență subliniez doar unele sarcini care îi revin ca organ central al sistemului național de farmacovigilență. Astfel, în urma analizei și evaluării reacțiilor adverse semnalate, precum și pe baza documentației din literatura de specialitate, Comisia indică Ministerului Sănătății măsurile preconizate pentru îmbunătățirea calității medicamentelor și reducerea toxicității lor; ea recomandă îmbogățirea cu date noi a prospectelor preparatelor medicamentoase și difuzează prin Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și de Cercetări Farmaceutice materiale documentare pentru informarea corpului medical și farmaceutic asupra diferitelor reacții adverse și a prevenirii acestora; propune instituțiilor competente înscrierea în planul de cercetare științifică a unor teme privind problemele recunoașterii și combaterii reacțiilor adverse provocate de diferite grupe de medicamente.

După cum reiese din cele expuse, în zilele noastre, activitatea de farmacovigilență are un rol important în depistarea, cunoașterea și prevenirea reacțiilor adverse medicamentoase, contribuind astfel la sporirea eficacității farmacoterapiei și la reducerea riscurilor legate de administrarea medicamentelor. Realizarea acestor deziderate depinde în mare măsură de activitatea conștientă și competentă a medicilor și farmaciștilor antrenați în cadrul sistemului de farmacovigilență. Participarea la această activitate este o datorie profesională și etică, nu mai puțin semnificativă decât oricare altă latură a muncii medico-sanitare. Sînt convins că medicii și farmaciștii din clinici și spitale, participînd cu tot simțul de răspundere la activitatea de farmacovigilență, vor contribui și prin aceasta la îndeplinirea misiunii lor nobile în slujba ocrotirii sănătății populației.

*Sosit la redacție: 18 decembrie 1973.*

---