Volume 1, No 1, July 2007

DESPRE FARMACOVIGILENŢA VETERINARĂ
ABOUT VETERINARY PHARMACOVIGILANCE

Prof. univ. dr. Maria Crivineanu

Facultatea de Medicină Veterinară Bucureşti

Cuvinte cheie: *farmacovigilentă veterinară, reacţii adverse*
Key words: *veterinary pharmacovigilance, adverse reactions*

Rezumat

Articolul face o intrudere elementară în conceptul de Farmacovigilenţa veterinara făcând o concisa prezentare a reacţiilor nedorite la medicamente (reactiile adverse toxice, reacţiile adverse dismorfogene şi teratogene, mutagene, cancerigene).

Se face de asemenea prezentarea reacţiilor adverse idiosincrazice şi alergice.

Abstract

The present paper makes an intrusion in veterinary Pharmacovigilance conncept, making a concise presentation of unvanted reactions to veterinary drugs (toxic adverse reactions, dismorphogen adverse reactions, theratogenic, mutagenic and carcinogenic ones).

Also are presented idiosincrazic and alergic adverse reactions.

Farmacovigilenţa reprezintă o parte a farmacologiei care studiază reacţiile adverse şi efectele nedorite ale medicamentelor.

Reacţiile adverse sunt efecte cu caracter nociv pentru sănătatea animalelor, care apar la dozele obişnuit folosite în terapeutică.

Majoritatea reacţiilor adverse la medicamente sunt puţin importante şi sunt reversibile. Există însă şi reacţii adverse grave, unele putând duce la infirmităţi iar altele chiar la moarte, astfel încât astăzi se vorbeşte de o întreagă patologie generată de medicamente, numită patologie iatrogenă.

Cele mai întâlnite situaţii sunt atunci când medicamentele scad frecvenţa şi gravitatea bolilor, scad frecvenţa complicaţiilor unor boli, produc chiar modificări favorabile sub aspect semiologic, dar asistăm de asemenea la apariţia de boli noi, generate, din păcate, chiar de medicamente.

Atunci când frecvenţa reacţiilor adverse este relativ mare, acestea sunt depistate înaintea introducerii medicamentelor în terapeutică; cele cu frecvenţă mai mică de 1/1000 nu pot fi decelate decât ulterior, printr-un sistem de supraveghere continuă a produselor medicamentoase.

Acest sistem poartă denumirea de farmacovigilenţă. În cadrul său, fiecare medic veterinar are obligaţia de a semnala orice reacţie adversă constatată în practica medicală.

Practic, nu se poate spune că există vreo corelaţie între frecvenţa şi gravitatea reacţiilor adverse produse de medicamente.

Există reacţii adverse grave şi frecvente, cum sunt cele produse de medicamentele anticanceroase, precum există reacţii adverse grave şi foarte rare.

În funcţie de mecanismele de producere, există trei categorii de reacţii adverse: reacţii adverse toxice, reacţii adverse idiosincrazice şi reacţii adverse alergice.

Reacţiile adverse toxice sunt reacţii dependente de doză. Ele sunt cu atât mai frecvente şi cu atât mai grave cu cât dozele sunt mai mari.

Aceste reacţii adverse pot fi depistate înainte de introducerea medicamentelor în terapeutică, unele chiar din faza de cercetare pe animale de laborator.

Normele internaţionale prevăd ca indicele terapeutic să fie mai mare decât 10, adică doza letală să fie de cel puţin 10 ori mai mare decât doza eficace, ceea ce se consideră că dă o siguranţă în utilizare, astfel încât medicamentele se pot folosi în terapeutică.

Pentru unele medicamente utilizate în boli grave pentru care nu există alternative, cum sunt medicamentele anticanceroase, se acceptă însă indici terapeutici mai mici decât 10.

De o mare importanţă pentru cercetarea siguranţei unui medicament este de asemenea determinarea toxicităţii cronice.

Uneori este vorba de o exagerare a efectului terapeutic, în urma acţiunii medicamentului prin acelaşi mecanism şi asupra aceloraşi receptori ca în cazul efectului terapeutic.

Spre exemplu, medicamentele care scad frecvenţa cardiacă pot fi utile pentru tratamentul tahicardiei, dar la doze mari pot produce o bradicardie excesivă ca reacţie adversă.

Alteori, reacţiile adverse se produc prin acţionarea aceloraşi receptori farmacologici ca şi în cazul efectului terapeutic, dar este vorba de receptori situaţi în alte organe decât cele a căror afecţiune se tratează.

Spre exemplu, medicamentele care stimulează receptorii adrenergici produc bronhodilataţie prin stimularea unor receptori adrenergici la nivelul bronhiilor şi sunt utile în tratamentul astmului bronşic, dar acestea pot acţiona şi asupra receptorilor adrenergici de la nivelul cordului, crescând activitatea inimii şi consumul de oxigen al miocardului şi pot astfel să agraveze o cardiopatie ischemică.

În fine, există situaţii de medicamente care produc reacţii adverse printr-un alt mecanism decât cel prin care se produce efectul terapeutic. Spre exemplu, aminoglicozidele, medicamente al căror efect terapeutic constă în distrugerea specifică a anumitor microbi, pot fi toxice pentru rinichi şi pentru nervul acustico-vestibular.

Există mai multe situaţii care pot explica apariţia de reacţii adverse de tip toxic, chiar dacă medicamentele se administrează în doze terapeutice.

Uneori este vorba de indivizi mai sensibili la medicamente, care prezintă fenomene toxice la doze terapeutice mari. Alteori este vorba de o sensibilitate crescută a anumitor organe. Un organ bolnav este de regulă mai sensibil la medicamente decât un organ sănătos. Din aceste considerente nu este bine să se administreze, de exemplu, antibiotice aminoglicozide, care sunt toxice pentru rinichi, unui pacient care prezintă o patologie renală asociată infecţiei pentru care se administrează aminoglicozidele, sau nu este bine să se administreze medicamente care pot fi toxice pentru ficat unui individ cu suferinţă hepatică.

Alteori pot apărea probleme de ordin farmacocinetic care cresc nivelul plasmatic al medicamentului, cum ar fi împiedicarea eliminării unui medicament din organism.

De asemenea, pot interveni fenomene de inhibiţie enzimatică ce determină scăderea metabolizării şi creşterea implicită a nivelului seric al medicamentului a cărui metabolizare este inhibată.

În alte situaţii se întâlneşte o creştere a concentraţiei formei libere a medicamentului, nelegată de proteinele plasmatice.

Astfel, scăderea proteinelor plasmatice (cum se poate întâlni în insuficienţa hepatică) poate creşte forma liberă a medicamentelor care se leagă de aceste proteine.

Reacţiile adverse de tip toxic sunt, de obicei, mult mai puţin grave decât intoxicaţiile propriu-zise, iar măsurile aplicate sunt în funcţie de gravitatea manifestărilor.

În marea majoritate a cazurilor, aceste măsuri se limitează la oprirea administrării medicamentului, fenomenele clinice fiind reversibile.

Reacţiile adverse dismorfogene şi teratogene constau în apariţia de anomalii sau malformaţii congenitale la nou-născuţi, consecutiv efectuării unor tratamente la mame. Este o reacţie adversă care poate fi decelată în cercetarea de farmacologie experimentală. Cercetarea teratogenităţii este obligatorie, însă, din păcate, uneori există diferenţe importante între specii.

Reacţiile adverse mutagene constau în producerea de mutaţii genetice în urma administrării medicamentelor. Expresia fenotipică a unei mutaţii genetice produsă de un medicament se poate uneori manifesta după mai multe generaţii de la administrarea medicamentului, ceea ce face foarte dificilă cercetarea epidemiologică a acestui tip de reacţii adverse. Reglementările actuale impun cercetarea obligatorie a efectului mutagen prin studii experimentale efectuate de obicei pe culturi celulare.

Reacţiile adverse cancerigene constau în producerea de cancere sub efectul medicamentelor. Este de asemenea obligatorie cercetarea cancerogenităţii la

animale de laborator, iar medicamentele dovedite ca fiind cancerigene nu sunt permise în terapie.

Reacţiile adverse idiosincrazice apar de obicei la doze mici, dar numai la anumite persoane care prezintă o sensibilitate crescută la unele substanţe. De regulă, această sensibilitate este determinată genetic.

În funcţie de deficitul genetic, aceste reacţii adverse se pot manifesta ca şi o intoxicaţie cu medicamente, deşi s-au administrat doze mici, sau se pot manifesta complet diferit faţă de efectele obişnuite ale medicamentului. Cele care se manifestă ca o intoxicaţie se datorează de obicei unui deficit genetic în enzima care intervine în metabolismul medicamentului.

Reacţiile alergice sunt efecte nedorite datorate intervenţiei unor mecanisme imune. Ele se produc la doze foarte mici de medicament dacă pacientul a fost sensibilizat în prealabil la medicamentul respectiv. Aceste reacţii implică un mecanism imun antigen-antiorp.

De regulă, medicamentele nu sunt antigenice ca atare.

Cel mai adesea, ele funcţionează ca haptene, cuplându-se cu proteinele organismului şi modificându-le structura astfel încât nu mai sunt recunoscute ca self, devin antigene. Aceste proteine modificate determină sinteza de anticorpi specifici.

Ca haptene pot funcţiona şi unii metaboliţi ai medicamentelor.

Alergia la medicamente este încrucişată pe grupe chimice, un pacient alergic la un medicament fiind adesea alergic la mai mulţi produşi înrudiţi structural cu medicamentul respectiv.

Prin farmacovigilenţă se înţelege totalitatea activităţilor de detectare, evaluare, validare şi prevenire a reacţiilor adverse la produsele medicamentoase.

Scopurile activităţii de farmacovigilenţă sunt:

- detectarea precoce a reacţiilor adverse şi a interacţiunilor produselor medicamentoase;
- monitorizarea frecvenţei reacţiilor adverse cunoscute;
- identificarea factorilor de risc şi a mecanismelor fundamentale ale reacţiilor adverse;
- estimarea aspectelor cantitative privind factorii de risc;
- analiza şi difuzarea informaţiilor necesare prescrierii corecte şi reglementării circulaţiei produselor medicamentoase;
- utilizarea raţională şi în siguranţă a produselor medicamentoase;
- evaluarea şi comunicarea raportului risc-beneficiu pentru toate produsele medicamentoase existente pe piaţă.

Comitetul pentru Produse Medicinale Veterinare acţionează în cooperare cu sistemul naţional de farmacovigilenţă stabilit în conformitate cu prevederile Normei Sanitare Veterinare privind transpunerea Codului Comunitar referitor la produse medicinale veterinare şi trebuie să primească toate informaţiile relevante privind reacţiile adverse suspecte pentru produsele medicinale veterinare care au fost autorizate.

Atunci când Comitetul consideră necesar, formulează opinii cu privire la măsurile ce se impun pentru a asigura folosirea efectivă şi sigură a acestor produse medicinale veterinare.

Autoritatea veterinară centrală a României trebuie să se asigure că toate reacţiile adverse severe care apar la utilizarea unui produs medicinal veterinar autorizat sunt înregistrate şi transmise Comitetului şi persoanei responsabile ce comercializează produsul.

Deciziile de a acorda, refuza, modifica, suspenda, retrage sau anula autorizaţia de comercializare se iau în conformitate cu prevederile legale şi trebuie să prezinte motivele pe care se bazează.

Absolutizarea acţiunilor principale ale substanţelor medicamentoase şi ignorarea efectelor secundare nedorite ale acestora – într-o perioadă de mare avânt al chimiei de sinteză – a costat omenirea mult prea scump, drama talidomidei fiind încă proaspătă în memorie, şi va continua să fie atât timp cât în lume vor mai exista victime ale unor accidente terapeutice.