عوارض ناشی از آنتی بیوتیک‌ها
گزارش شده به
مرکز ADR ایران

دکتر فاطمه تاجیک رستمی ، دکتر گلوریا شلویری

مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها، معاونت غذا و داروی وزارت بهداشت

آنتی بیوتیک ها یکی از پرمصرف ترین دسته های دارویی می‌باشند که معمولاً بر اساس شباهت ساختمان شیمیایی طبقه‌بندی می‌گردند. این دسته دارویی در پیشگیری و درمان عفونت های مختلف از جمله عفونت های باکتریال، وایرال و قارچی کاربرد دارند و در این خصوص با در نظر گرفتن عامل احتمالی عفونت آنتی‌بیوتیک موثر بر آن تجویز می‌گردد. دسته دارویی آنتی‌بیوتیک‌ها بر اساس کتاب AHFS به هشت گروه تقسیم می‌گردد (جدول ۱).

Table 1. Classification of Anti Infective agents

1- Anthelmintics
2- Antibacterials
3- Antifungals
4- Antimycobacterials
5- Antivirals
6- Antiprotozoals
7- Urinary Anti-infectives
8- Miscelleneous Anti infectives

اگرچه آنتی بیوتیک ها نقش نجات بخش در زندگی بشر ایفا می کنند لیکن در برخی موارد به دلایل متفاوت ممکن است سبب بروز عوارض شدید و جدی و چه بسا مرگ در افراد گردند مطالعات نشان می دهند که میزان بروز عوارض ناشی از آنتی بیوتیک ها در بیماران بستری ۵ درصد می باشد. در همین زمینه مطالعه ای در بخش های بیمارستان امام خمینی تهران انجام گردید، میزان بروز عوارض حاصل از مصرف آنتی بیوتیک ها در بیماران پذیرش شده ۲۵ درصد از کل عوارض دارویی ثبت شده بود. طی مطالعه دیگری که در بخش عفونی بیمارستان امام خمینی صورت گرفت عوارض ناشی از مصرف آنتی بیوتیک ها ۸/۲ درصد برآورد شد که این مقدار در مقایسه با میزان ۵ درصد اندکی بیشتر می باشد.

جدول ۲ـ محل جغرافیایی گزارش عوارض ناشی از مصرف آنتی بیوتیک ها به مرکز ADR ایران

استان گزارش دهنده	تعداد گزارشات	استان گزارش دهنده	تعداد گزارشات
تهران	۷۹۰	قزوین	۲۸
خراسان	۱۴۴	یزد	۲۸
مازندران	۶۹	قم	۲۵
اصفهان	۶۶	گلستان	۲۴
آذربایجان غربی	۵۸	کرمان	۲۳
همدان	۵۰	کرمانشاه	۲۳
فارس	۴۷	سیستان و بلوچستان	۲۳
اردبیل	۴۶	ایلام	۱۹
مرکزی	۴۲	زنجان	۱۶
آذربایجان شرقی	۴۰	کردستان	۱۶
خوزستان	۳۸	هرمزگان	۱۵
لرستان	۳۵	سمنان	۱۰
گیلان	۳۰	کهگیلویه و بویراحمد	۴
بوشهر	۲۹	چهارمحال و بختیاری	۴
نامشخص	۵۸	**کـــل**	**۱۸۰۰**

مرکز فارماکوویژیلانس ایران از سال ۱۳۷۷ رسماً به عضویت برنامه بین المللی پایش داروها در سازمان جهانی بهداشت پذیرفته شد و در معاوت غذا و داروی وزارت بهداشت مشغول فعالیت می باشد. اهم این فعالیت ها شامل ثبت و بررسی عوارض دارویی می باشد که اطلاعات لازم از طریق فرم های زرد گزارش دهی عوارض دارویی توسط کادر پزشکی به شکل داوطلبانه تکمیل شده و به این مرکز ارسال می گردد.

با توجه به مصرف انواع آنتی بیوتیک ها در کشور و چه بسا تجویز غیر منطقی آن ها، بر آن شدیم تا مطالعه ای در زمینه عوارض ناشی از مصرف آنتی بیوتیک ها که از سال ۱۳۷۷ تا شهریور ۱۳۸۴ به این مرکز گزارش شده است ارایه دهیم.

در این محدوده زمانی ۷۴۵۸ مورد گزارش عارضه به مرکز فارماکوویژیلانس ایران ارسال

شده است که در این میان ۱۸۰۰ مورد مربوط به آنتی‌بیوتیک‌ها بوده است. در بین آنتی‌بیوتیک‌ها داروی کوتریموکسازول با ۳۲۶ مورد بالاترین رقم را به خود اختصاص داده است و از میان آنتی‌بیوتیک‌های تزریقی داروی سفتریاکسون (IV) و داروی پنی‌سیلین (IM) بیشترین فراوانی را داشتند.

گزارشات مذکور از ۲۴ استان مختلف به مرکز ADR ایران ارسال گشته است که پراکندگی جغرافیایی آن‌ها در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

عوارض گزارش شده به مرکز ADR ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در تمام گروه‌های سنی مشاهده می‌شود. در بین گزارشات رسیده به این مرکز بیشترین عوارض در افراد ۳۹ ـ ۳۰ سال مشاهده شده است (جدول ۳).

در جدول شماره ۴ روش مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در گزارش‌های ارسال به مرکز ADR ایران نشان داده شده است. در میان این گزارش‌ها بیشترین عوارض گزارش شده (۶۸/۳۹ درصد) با تجویز خوراکی و پس از آن تزریق وریدی (۲۰/۱۷ درصد) اتفاق افتاده است.

جدول ۵ سیستم/ارگان آسیب‌دیده در عوارض حاصل از مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها نمایش داده شده است. همان گونه که مشاهده می‌فرمایید بیشترین نوع عوارض اختلالات پوستی می‌باشد.

در جدول شماره ۶ داروهای آنتی‌بیوتیک گزارش شده به مرکز فارماکوویژیلانس ایران بر اساس کتاب AHFS طبقه‌بندی شده است.

جدول شماره ۸ تعداد همکارانی که با مرکز ADR ایران در ارسال گزارش‌های مربوط به عوارض حاصل از مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها

جدول ۳ـ فراوانی عوارض آنتی‌بیوتیک‌ها در گروه‌های سنی مختلف در میان عوارض گزارش شده به مرکز ADR ایران

گروه سنی	تعداد عوارض	گروه سنی	تعداد عوارض
<۱ سال	۷۹	۵۰ـ۵۹ سال	۱۲۷
۱ـ۹ سال	۲۴۵	۶۰ـ۶۹ سال	۸۳
۱۰ـ۱۹ سال	۱۷۸	۷۰ـ۷۹ سال	۵۸
۲۰ـ۲۹ سال	۳۱۸	۸۰ـ۸۹ سال	۱۲
۳۰ـ۳۹ سال	۳۳۲	۹۰ـ۹۹ سال	۲
۴۰ـ۴۹ سال	۲۳۹	>۱۰۰ سال	۱

جدول ۴ـ راه‌های مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در عوارض گزارش شده به مرکز ADR ایران

روش مصرف	تعداد عوارض	درصد
خوراکی (PO)	۱۲۳۱	۶۸/۳۹
وریدی (IV)	۳۶۳	۲۰/۱۷
عضلانی (IM)	۱۵۱	۸/۳۹
زیرجلدی (SC)	۱۱	۰/۶۲
موضعی (Topical)	۱۰	۰/۵۶
داخل چشمی	۸	۰/۴۵
واژینال	۲	۰/۱
بوکال	۱	۰/۰۵
نامعلوم	۲۳	۱/۲۷

جدول ۵- عوارض ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها بر حسب سیستم/ارگان درگیر

سیستم یا عضو آسیب‌دیده	فراوانی	درصد
اختلالات پوستی	۷۵۲	۳۳/۸۲
اختلالات گوارشی	۴۴۱	۱۹/۸۳
اختلالات عمومی	۳۴۱	۱۵/۳۴
اختلالات عصبی	۲۱۴	۹/۶۳
اختلالات تنفسی	۱۱۷	۵/۲۶
اختلالات قلبی ـ عروقی	۵۷	۲/۵۷
اختلالات کبدی	۴۲	۱/۸۹
اختلالات ادراری	۳۵	۱/۵۸
اختلالات روانی	۳۱	۱/۳۹
اختلالات محل تزریق	۲۸	۱/۲۶
اختلالات عضلانی ـ اسکلتی	۲۵	۱/۱۳
اختلالات پلاکت	۲۳	۱/۰۳
اختلالات ارگان تناسلی ـ مونث	۲۱	۰/۹۴
اختلالات ریتم و ضربان قلب	۱۸	۰/۸۱
اختلالات عروقی	۱۶	۰/۷۲
اختلالات عضو شنوایی	۱۴	۰/۶۳
اختلالات ارگان تناسلی ـ مذکر	۱۲	۰/۵۴
اختلالات عضو بینایی	۱۰	۰/۴۵
اختلالات گلبول سفید و سیستم رتیکولواندوتلیال	۹	۰/۴۰
اختلالات متابولیک	۹	۰/۴۰
اختلالات حواس ویژه	۳	۰/۱۴
اختلالات مکانیزم دفاعی	۲	۰/۰۸
اختلالات گلبول قرمز	۱	۰/۰۴
اختلالات غدد درون‌ریز	۱	۰/۰۴
اختلالات الکترولیتی	۱	۰/۰۴
اختلالات انعقادی	۱	۰/۰۴
کـل	*۲۲۲۴	۱۰۰

* از آنجایی که در برخی موارد بیش از یک عارضه دارویی در یک فرد بیمار اتفاق افتاده است تعداد فراوانی کل مشاهده شده در این جدول بیش از ۱۸۰۰ مورد (تعداد کل گزارش‌های ناشی از داروهای آنتی‌بیوتیک) می‌باشد.

همکاری داشته‌اند را نشان می‌دهد.

در جدول شماره ۹ تعداد عوارض بر حسب جدی بودن عارضه (منظور عوارضی است که منجر به بستری شدن، ناتوانی یا مرگ بیمار شده است می‌باشد) یا غیرجدی نشان داده شده است.

در جدول شماره ۱۰ نمونه عوارض جدی حاصل از مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها نشان داده شده است. همان طور که مشاهده می‌فرمایید ایست قلبی ناشی از سفتریاکسون، شوک آنافیلاکسی با

جدول ۶ـ طبقه‌بندی داروهای Anti-infective در گزارشات ارسالی به مرکز ADR ایران

Anti infective Agents	Frequency	Percent
Antibacterials*	1604	89.11
Antiprotozoals	96	5.33
Antifungals	38	2.11
Miscellaneous	32	1.77
Antivirals	15	0.83
Urinary Anti-infectives	11	0.61
Antihilmintics	4	0.22
Total	1800	100

* همان گونه که مشاهده می‌شود داروهای آنتی‌باکتریال بیشترین فراوانی را به خود اختصاص داده‌اند.

جدول ۷ـ انواع آنتی‌بیوتیک‌های (عامل ایجاد عارضه) گزارش شده به مرکز ADR ایران و کلاس مربوطه

Drug	Drug Class	Drug Subclass	Frequency
Co- trimoxazole	Antibacterials	Sulfonamides	326
Penicillin	Antibacterials	Natural penicillin	162
Ceftriaxon	Antibacterials	3generation cephalosporins	138
Ciprofloxacin	Antibacterials	Quinolones	120
Co Amoxiclav	Antibacterials	Aminopenicillins	112
Metronidazol	Antiprotozoals	Amebicides	84
Cephalexin	Antibacterials	1generation cephalosporins	73
Amoxicillin	Antibacterials	Aminopenicillins	62
Erythromycin	Antibacterials	Macrolides	62
Cefixim	Antibacterials	3generation cephalosporins	61
Cefazolin	Antibacterials	1generation cephalosporins	61
Vancomycin	Antibacterials	Miscellaneous Glycopeptides	59
Ampicillin	Antibacterials	Aminopenicillins	49
Doxycycline	Antibacterials	Tetracyclines	43
Rifampin	Antimycobacterials	Antituberculosis Agents	39
Sulfasalazine	Antibacterials	Sulfonamides	36
Nalidixic Acid	Antibacterials	Quinolones	34
Isoniazid	Antibacterials	Antituberculosis Agents	30
Gentamicin	Antibacterials	Aminoglycosides	17
Tetracycline	Antibacterials	Tetracyclines	14
Amikacin	Antibacterials	Aminoglycosides	14
Azithromycin	Antibacterials	Macrolides	13

ادامه جدول ۷

Clindamycin	Antibacterials	Miscellaneous Lincosamides	13
Ofloxacin	Antibacterials	Quinolones	11
Ketoconazole	Antifungals	Azoles	11
Nitrofurantoin	Urinary Anti-infectives	-	11
Acyclovir	Antivirals	Nucleosides and nucleotides	11
Cefotaxime	Antibacterials	3generation cephalosporins	10
Chloroquine	Antiprotozoals	Antimalarials	9
Fluconazole	Antifungals	Azoles	9
Streptomycin	Antibacterials	Aminoglycosides	7
Chloramphenicol	Antibacterials	Miscellaneous	7
Ceftazidime	Antibacterials	3generation cephalosporins	7
Cloxacillin	Antibacterials	Penicillinase-resistant	6
Amphotericin B	Antifungals	Polyenes	6
Griseofulvin	Antifungals	Miscellaneous	5
Clarythromycin	Antibacterials	Macrolides	5
Cephalexin	Antibacterials	1generation cephalosporins	5
Ceftriaxone	Antibacterials	3generation cephalosporins	5
Ethambutol	Antimycobacterials	Antituberculosis Agents	4
Triple Sulfa	Antibacterials	Sulfonamid general statement	2
Sulfacetamid	Antibacterials	Sulfonamid general statement	2
Povidon Iodu	Antibacterials	Miscellaneous	2
Nystatin	Antifungals	Polyenes	2
Meglumine Antimoniate	Antibacterials	Miscellaneous	2
Levamisole	Antihelmintics	-	2
Itraconazole	Antifungals	Azoles	2
Clotrimazole	Antifungals	Azoles	2
Lamivudine	Antivirals	Nuc. And Nucl. RTI*	2
Spiramycin	Antibacterials	Macrolides	1
Quinidine	Antiprotozoals	Antimalarials	1
Quinacrine	Antiprotozoals	Antimalarials	1
Piperazine	Antihelmintics	-	1
Niclosamide	Antihelmintics	-	1
Iodoquinol	Antiprotozoals	Amebicides	1
Albendazole	Antifungals	Azoles	1
Mesalazine	Antibacterials	Anti Inflamatory Agents	1

*Nucleoside and Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors

پنی‌سیلین و سندرم استیونس جانسون با کوتریموکسازول از جمله عوارض بسیار شدید می‌باشد.

همان گونه که در جدول ۹ مشاهده می‌شود در میان گزارشات عوارض حاصل از مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها که به مرکز ADR ایران ارسال گشته است ۲۶۴ مورد (۱۴/۶۷ درصد) از موارد جدی و شدید بوده است، از این تعداد ۱۶ مورد (۶/۰۶ درصد) منجر به مرگ افراد شده است. لازم به توضیح است که در موارد منجر به مرگ ارتباط بروز عارضه با مصرف دارو به اثبات نرسیده است بلکه مشکوک می‌باشد. هرچند که با توجه به عدم دسترسی به کل جمعیت مصرف‌کننده آنتی‌بیوتیک نمی‌توان راجع به میزان شیوع عوارض به‌طور قطع سخن گفت، به هر حال این دسته دارویی هم می‌تواند

جدول ۸- گزارشگران عوارض ناشی از آنتی‌بیوتیک‌ها

گزارشگر	تعداد گزارش ارسالی	درصد
پزشک عمومی	۷۲۶	۴۰/۳۳
داروساز	۴۰۵	۲۲/۵
پرستار	۳۱۷	۱۷/۶۲
افرادی غیر از گروه نامبرده	۱۶۵	۹/۱۶
پزشک متخصص	۱۴۸	۸/۲۳
دندانپزشک	۴	۰/۲۲
نامعلوم	۳۵	۱/۹۴
کـــل	**۱۸۰۰**	**۱۰۰**

جدول ۹- تعداد عوارض جدی و غیر آن

نوع عارضه	تعداد	درصد
شدید یا جدی	۲۶۴	۱۴/۶۷
غیرجدی	۱۵۲۹	۸۴/۹۴
نامعلوم	۷	۰/۳۹
کـــل	**۱۸۰۰**	**۱۰۰**

عوارض مهم و غیرمهم ایجاد نماید. لذا با توجه به اهمیت مساله وظیفه جامعه پزشکی است که در کنار سایر تلاش‌هایی که در جهت درمان و ارتقای سلامت مردم انجام می‌دهند این موضوع را نیز مورد توجه قرار داده و به نکات زیر دقت فرمایند:

تهیه شرح حال کامل و مناسب از بیمار اغلب موارد راهنمای خوبی برای تشخیص بیماری می‌باشد، پس دقت و توجه به بیمار و شرح حال وی یکی از اصول پایه‌ای سلامت است. در تشخیص افتراقی بیماری‌ها عارضه دارویی را باید مد نظر قرار داد و باید به خاطر داشت که هر دارویی سم می‌باشد مگر این که بجا استفاده گردد. جهت پیشگیری از مقاومت دارویی و عوارض ناخواسته از تجویز بی مورد آنتی‌بیوتیک‌ها باید اجتناب گردد و قبل از تجویز آنتی‌بیوتیک از بیمار درباره سابقه قبلی حساسیت دارویی سوال شود. ضمناً در رابطه با احتمال ایجاد عارضه و مراجعه مجدد بیمار در صورت وقوع آن باید توضیحات لازم داده شود. به بیماران توصیه

گردد از مصرف خودسرانه دارو بپرهیزند.

در صورت مشاهده هر گونه عارضه دارویی هر چند معمول و غیرمهم گزارش عارضه فراموش نگردد چرا که برای ایجاد دارو درمانی safe گزارشات صحیح و مستند راهگشا خواهند بود.

جدول ۱۰ـ نمونه عوارض شدید و جدی ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها

دارو	عارضه شدید
پنی‌سیلین	ایست قلبی، شوک آنافیلاکسی، ایسکمی، نکروز
سفتریاکسون	تشنج، شوک آنافیلاکسی، ترومبوسیتوپنی، تنگی نفس، ایست قلبی
ایزونیازید	هپاتیت
کوآموکسی‌کلاو	تشنج، درد قفسه سینه
نالیدیکسیک اسید	نشنج، گلوکوم
آمیکاسین	آپنه، سیانوز، برونکواسپاسم
سفتی‌زوکسیم	لوکوپنی
وانکومایسین	Red Neck Syndrom
آمفوتریسین B	هیپوکالمی
ریفامپین	هپاتیت، ترومبوسیتوپنی
سیپروفلوکساسین	تنگی نفس، خونریزی گوارشی، بیماری سرم
سفیکسیم	تشنج، ترومبوسیتوپنی
سفازولین	سیانوز، افزایش فشار خون، درد قفسه سینه، ایست قلبی
کوتریموکسازول	سندرم استیونس‌جانسون، آنژیوادم، پان‌سیتوپنی
افلوکساسین	توهم
مترونیدازول	خونریزی گوارشی