

گزارش مرکز فارماکوویژیلانس ایران

«آبان ماه ۱۳۸۱»

دکتر خیرالله غلامی، دکتر گلوریا شلویوی، دکتر شیما هاشمی، دکتر نگار گلچین
واحد تحقیق و توسعه - معاونت غذا و داروی وزارت بهداشت

می باشد (۱). عوارض دارویی چهارمین عامل مرگ و میر در ایالات متحده تخمین زده شده است. مرگ و میر ناشی از عوارض دارویی در طول یک سال بیش از مرگ و میر سالانه ناشی از تصادفات با وسایل نقلیه، سرطان پستان و ایدز گزارش شده است (۲). هزینه‌های اقتصادی ناشی از مصرف نامناسب فرآورده‌های دارویی در این کشور حدود ۱۳۶/۸ میلیارد دلار در سال برآورد شده است (۳).

جهت انجام مطالعات و ارزیابی عوارض جانبی داروها بایستی بتوانیم از یک تعریف استاندارد استفاده نماییم، به این منظور سازمان جهانی بهداشت (WHO)، در ۳۰ سال گذشته تعریف زیر را در ارتباط با عوارض جانبی داروها مورد استفاده قرار داده است:

عوارض جانبی و کاربرد غیر صحیح داروها علاوه بر این که می‌توانند تهدید کننده حیات باشند، سبب کاهش اثرات درمانی، افزایش هزینه‌های درمان و افزایش طول مدت بستری بیماران در بیمارستان نیز می‌شوند، به طوری‌که: طی ۲۵ مطالعه در فاصله سال‌های ۱۹۷۰ - ۱۹۹۵ گزارش گردید، ۴/۲ - ۶/۲ درصد پذیرش‌های بیمارستانی (به طور متوسط ۵/۸ درصد) به علت یک عارضه دارویی بوده است. گزارشی از سازمان غذا و دارو در آمریکا در سال ۱۹۸۹ نشان داد که ۱۲۰۰۰ مورد مرگ و ۱۵۰۰۰ مورد بستری شدن به علت عارضه دارویی در این سازمان به ثبت رسیده است و این سازمان خود گزارش می‌نماید که ارقام به ثبت رسیده تنها ۱۰ درصد میزان واقعی تخمین زده

افزایش یافته، در نهایت استقاده سالم و منطقی فرآورده‌های دارویی حاصل می‌گردد. جهت تامین امنیت دارویی وجود سیستم فارماکوویژیلانس در هر کشور، به‌طور جدیگانه، مورد نیاز است زیرا در کشورهای مختلف تقاضاهای قابل توجهی در میزان و نحوه بروز عوارض ناخواسته و سایر مشکلات مربوط به دارو مشاهده می‌گردد. این تفاوت‌ها ممکن است ناشی از تفاوت‌های موجود در پروسه تولید، توزیع، مصرف، ژنتیک، رژیم غذایی، عادات و رسوم اجتماعی در هر منطقه، تنوع فرآورده‌های دارویی و دارو درمانی محلی رایج در منطقه باشد، که می‌تواند ارزش تصمیم‌گیری قانونی در ارتباط با داروهارا داشته باشد (۴، ۵، ۶).

توسعه یک سیستم فارماکوویژیلانس از مراحل ابتدایی به یک مرکز سازمان یافته و کارآمد پرسه‌ای تدریجی است که نیازمند همکاری حرف‌پزشکی در گزارش عوارض دارویی مشاهده شده می‌باشد. توسعه سیستم فارماکوویژیلانس در گرو بصیرت و آگاهی، مهارت و تداوم عملکرد حرف‌پزشکی می‌باشد. در حال حاضر در ایران مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها از واحدهای تابعه دفتر تحقیق و توسعه - معاونت غذا و داروی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به عنوان تنها مرکز ملی کشوری به جمع‌آوری و ثبت گزارش‌های عوارض دارویی مشاهده شده توسط جامعه محترم پزشکی می‌پردازد. این مرکز از سال ۱۳۷۷ به عنوان عضو کامل سازمان جهانی بهداشت (WHO) در برنامه بین‌المللی پایش فرآورده‌های دارویی پذیرفته

هر گونه پاسخ ناخواسته و زیان آور که با مصرف دارو در دوزهای معمولی مورد استفاده جهت تشخیص، پیشگیری، درمان و یا تغییر عملکرد فیزیولوژیکی اتفاق می‌افتد، یک عارضه ناخواسته (Adverse Drug Reaction or ADR) می‌باشد. عوامل مختلف از جمله دارو (مقدار مصرفی، روش مصرف، طول مدت مصرف و...) و بیمار (سن، جنس، بیماریهای زمینه‌ای و ...) در به وجود آمدن عارضه ناخواسته دارویی دخیل می‌باشند.^۴

از آنجاکه در مراحل انجام کارآزمایی بالینی (Clinical Trial) پیش از ورود به بازار دارویی محدودیت‌های قابل توجه‌ای جهت ردیابی، شناسایی و ارزیابی عوارض ناشی از داروها وجود دارد، فعالیت یک مرکز ملی جهت پایش و ارزیابی داروها بعد از ورود به بازار مورد نیاز می‌باشد.

شناسایی، ارزیابی و گزارش عوارض ناخواسته دارویی و همچنین پیشگیری از وقوع آنها در انسان را «فارماکوویژیلانس» می‌نامند. سیستم فارماکوویژیلانس اکثر کشورها، بر پایه گزارشات داوطلبانه عوارض دارویی می‌باشد و به منظور حفظ و ارتقاء هر چه بیشتر سلامتی بیماران، کلیه حرف‌پزشکی (پزشک، داروساز، پرستار و...) باید از این سیستم اطلاع داشته باشند. فواید عمده سیستم فارماکوویژیلانس شامل شناسایی سریع عوارض و تداخلات دارویی ناشناخته، شناسایی عوامل خطر مؤثر در بروز عوارض دارویی و اندازه‌گیری کیفیت فرآورده‌های دارویی می‌باشد. همچنین به کمک این سیستم سطح آگاهی حرف‌پزشکی و بیماران در مورد اثرات داروها و عوارض ناشی از آن‌ها

فرم‌های زرد رنگی توسط این مرکز تهیه شده که شامل تمامی مشخصات دموگرافیک بیمار، تاریخچه پزشکی و دارویی بیمار و کلیه اطلاعات کلینیکی و پاراکلینیکی تکمیلی می‌باشد (ضمیمه شماره ۱). در صورت تماس با مرکز این فرم‌ها

شده است و از آن زمان تاکنون با سازمان مذکور و سایر کشورهای عضو به تبادل اطلاعات در زمینه عوارض دارویی می‌پردازد. به منظور جمع آوری گزارش‌های عوارض دارویی با توجه به استانداردهای بین‌المللی،

Table 2. Drug classes responsible for reported ADRs to Iranian ADR monitoring center (08.81)*

Drug classes	No.	Percent
Anti-infective agents	46	29.11%
CNS agents	23	14.56%
Immunological products	16	10.13%
Cardiovascular agents	14	8.86%
Blood formation and coagulation	13	8.22%
Hormons and synthetic agents	9	5.69%
Autonomic agents	9	5.69%
Antineoplastic agents	8	5.06%
Smooth muscle relaxant	7	4.43%
Diagnostic agents	3	1.90%
Vitamines	3	1.90%
GI drugs	2	1.26%
Genitourinary drugs	2	1.26%
Skin agents	1	0.63%
Anti tussive,Expectorants,Mucolytics	1	0.63%
Electerolytic,Caloric and water balance	1	0.63%
Miscellaneous	1	0.63%
Total	158	

* مرجع مورد استفاده در این دسته‌بندی، کتاب 2001 American Hospital Formulary Service (AHFS Drug Information) می‌باشد.

بی اشتہای و...) می باشد (جدول شماره ۳). از ۲۳ مورد گزارش عوارض ناشی از مصرف داروهای سیستم اعصاب مرکزی (CNS) (جدول شماره ۴)، می توان به آمپول دیکلوفناک سدیم با بیشترین عارضه در این دسته دارویی اشاره نمود که در نتیجه مصرف آن، ۲ مورد نکریز در محل تزریق، ۱ مورد کونزکتیویت، ۱ مورد آلرژی و ۱ مورد آنتییادم و درد ناحیه تزریق به مرکز گزارش شده است. همچنین ۳ مورد گزارش مبنی بر قوع گیجی و کاهش فشار خون ناشی از مصرف ترامادول (ضد درد اپیوئیدی که به صورت انتخابی رسپتورهای مو را تحریک می کند) به مرکز ADR ارسال شده است.

جدول شماره ۱ - فراوانی گزارش‌های ارسالی به مرکز ADR ایران بر حسب شهرهای مختلف کشور، آبیان ۱۳۸۱

۱۰	اهواز	۱	آمل	۵۹	تهران
۱	قره ضیاءالدین	۹	بروجرد	۱	گناوه
۸	ساوه	۱	هرمزگان	۸	اردبیل
۱	کرمان	۶	شهریار	۱	کرج
۵	مشهد	۱	کرمانشاه	۵	بوشهر
۱	مراغه	۴	کاشان	۱	خلخال
۳	اندیمشک	۱	مرند	۴	خرم آباد
۱	نقده	۳	سبزوار	۱	مسجد سليمان
۲	بیزد	۱	ارومیه	۲	سقز
۱	ساری	۲	بنجورد	۱	پارس آباد
۲	نوشهر	۱	یاسوج	۲	اصفهان
		۲	ورامین	۱	Zahedan.

به صورت رایگان در اختیار حرف پزشکی قرار خواهد گرفت. ارسال گزارشات عوارض دارویی مشاهده شده توسط جامعه پزشکی به مرکز تحت عنوان گزارش داوطلبانه یا خود به خود عوارض دارویی (Spontaneous Reporting) نامیده می‌شود.

این گزارش‌ها پس از جمع آوری در مرکز ADR، ثبت و از نظر احتمال وقوع، پیش‌گیری و شدت عوارض مورد تجزیه و تحلیل، بررسی و ارزیابی قرار می‌گیرند.

گزارش عوارض دریافت شده توسط مرکز
ADR آبان ۱۳۸۱ آیان

در آبان ماه سال ۱۳۸۱ تعداد ۱۵۸ مورد
گزارش از نقاط مختلف کشور به مرکز ثبت و
بررسی عوارض ناخواسته داروها ارسال
گردیده است (جدول شماره ۱). در میان
گزارشات رسیده به این مرکز، بیشترین فراوانی
Anti - infectives مربوط به دسته دارویی (۱۱/۲۹ درصد) و داروهای مؤثر بر سیستم
اعصاب مرکزی (۵۶/۱۴ درصد) و کمترین
فراوانی مربوط به داروهای پوستی،
الکتروولیت‌ها، خلط آور و اکسپکتورانت‌ها و
داروهای متفرقه (۶۳/۰ درصد) می‌باشد (جدول
شماره ۲).

در دسته دارویی Anti - infectives، کوتريموکسازول با بيشترین تعداد عارضه گزارش شده می‌باشد و کوآموکسی کلاو و سپیروفلوكساسین در رده‌های بعدی قرار دارند. بيشترین عوارض گزارش شده با کوتريموکسازول شامل اختلالات پوستی (خارش، كهير و...) و اختلالات گوارشي (تهوع و

Table 3. Anti-infective drugs responsible for reported ADRs to Iranian ADR monitoring center (08.81)

Drugs	No.	Percent
Co-Trimoxazole	10	21.74
Co-Amoxiclav	5	10.9
Ciprofloxacin	4	8.7
Cephalexin	4	8.7
Amoxicillin	3	6.52
Doxycycline	2	4.35
Erythromycin	2	4.35
Cefotaxime	2	4.35
Nalidixic acid	2	4.35
Amoxicillin+Ampicillin	1	2.17
Cefixime	1	2.17
Ceftriaxone	1	2.17
Cephazolin	1	2.17
Clindamycin	1	2.17
Cephalexin+Metronidazol	1	2.17
Penicillin	1	2.17
Phenazopyridine	1	2.17
Quinidine	1	2.17
Rifampin+Isoniazide	1	2.17
Tetracycline	1	2.17
Vancomycin	1	2.17
Total	46	

Table 4. CNS drugs responsible for reported ADRs to Iranian ADR monitoring center (08.81)

Drug	No.	Percent
Diclofenac Sodium	6	26.10%
Tramadole	3	13.05%
Thiopental	2	8.71%
Fluoxetine	2	8.71%
Trazadone	2	8.71%
Alprazolam	1	4.34%
Chlordiazepoxide	1	4.34%
Lorazepam	1	4.34%
Naltrexone	1	4.34%
Naproxen	1	4.34%
Pethidine	1	4.34%
Promethazine	1	4.34%
Trifluoperazine	1	4.34%
Total	23	

جدول شماره ۵- مهمترین عوارض ارسال شده به مرکز ADR ایران در آبان ماه ۱۳۸۱
بر حسب سیستم یا عضو آسیب دیده در بدن.

درصد فراوانی	فراوانی	سیستم / عضو آسیب دیده
۲۲/۸۱	۴۷	اختلالات سیستم اعصاب مرکزی (سردرد، سرگیجه، آتاکسی، تشننج و...)
۱۹/۹	۴۱	اختلالات گوارشی (تهوع، استفراغ، اسهال و...)
۱۸/۴۵	۲۸	اختلالات پوستی (کهیر، راش، خارش و...)
۱۵/۰۵	۳۱	اختلالات عمومی بدن (تب، لرز، ادم و...)
۹/۷	۲۰	اختلالات قلبی - عروقی (هایپرتانسیون، هایپوتانسیون، طپش قلب و...)
۵/۲۴	۱۱	اختلالات تنفسی (سرغه، دیس پنه)
۱/۹۳	۴	اختلالات دستگاه تناسلی (واژینیت، ناتوانی جنسی...)
۱/۴۵	۲	اختلالات عضلات اسکلتی (کمر درد)
۱/۴۵	۲	اختلالات محل تزریق (آبسه محل تزریق، فلوبیت...)
۰/۹۷	۲	اختلالات بینایی (کونژیکتیویت)
۰/۹۷	۲	اختلالات کلیوی (دیس اوری، پلی اوری)
۰/۹۷	۲	اختلالات متابولیکی (هایپرگلیسمی، ژنیکوماستی)
۰/۹۷	۲	اختلالات خونی (کوپنی و...)
۱۰۰	۲۰۶	جمع کل

فراوانی را به خود اختصاص داده است.

در جدول شماره ۷ فراوانی سیستمها یا اعضاء آسیب دیده بدن ناشی از مصرف داروهای CNS که به مرکز ADR ارسال گشته است، مشاهده می‌گردد. همان گونه که ملاحظه می‌شود بیشترین عوارض مشاهده شده به صورت اختلالات سیستم اعصاب مرکزی بوده است.

- در میان گزارش‌های رسیده در ماه آبان ۱۲/۶ موارد گزارش شده شدید و جدی بوده است. از جمله این عوارض می‌توان به تشننج با سیمواستاتین، عوارض اکستراپیرامیدال ناشی از متوكلوپرامید و تشننج ناشی از اینترفرون آلفا اشاره نمود. قابل ذکر است ۲۳/۴۱ درصد موارد

از فرآورده ایمنولوژیکی نیز ۱۵ مورد گزارش عارضه متعاقب مصرف BIG به مرکز ارسال شده است. این عوارض شامل لرز، تب و کمر درد می‌باشد.

جدول شماره ۵ گزارش‌های دریافت شده را در ارتباط با سیستم یا عضو آسیب دیده نشان می‌دهد که در میان آن‌ها اختلالات عصبی بیشترین فراوانی را دارا می‌باشد.

جدول شماره ۶ بیانگر فراوانی سیستمها یا اعضاء آسیب دیده بدن می‌باشد که به دنبال مصرف Anti-infectives مشاهده شده و به مرکز ADR ارسال گشته است. همان گونه که ملاحظه می‌شود اختلالات پوستی در این جدول بیشترین

قرمزی و برافروختگی در ناحیه گردن و افت فشار خون همراه است. جهت جلوگیری از وقوع این عارضه، دارو باید حداقل در طی ۶۰ دقیقه انفوژیون شود.

گزارشات داوطلبانه عوارض دارویی معمول ترین روش ارسال گزارش به مرکز فارماکوویژنالنس در سراسر دنیا می باشد. در حال حاضر این دو روش به عنوان یکی از مؤثر ترین روش های جمع آوری اطلاعات در زمینه عوارض دارویی در بیش از ۶۰ کشور عضو WHO پذیرفته شده است و حتی کشورهای دارای سابقه طولانی ۲۰ الی ۴۰ ساله در بررسی ADR، هم چنان در تقویت این سیستم می کوشند. با استفاده از این روش می توان از مشاهدات کلیه حرف پزشکی مشغول به فعالیت در سراسر کشور بهره جست و به برآورده ای از میزان واقعی شیوع عوارض دست یافت.

جدول شماره ۷- مهم ترین عوارض ناشی از مصرف CNS Agents ارسال شده به مرکز ADR ایران در آبان ماه ۱۳۸۱ بر حسب سیستم یا عضو آسیب دیده در بدن.

سیستم / عضو آسیب دیده	فرم افی	درصد فرم افی
اختلالات سیستم اعصاب مرکزی	۴۲/۳	۱۱
اختلالات پوستی	۳۲/۳۳	۸
اختلالات محل تزریق	۱۱/۵۳	۲
اختلالات عمومی بدن	۱۱/۶	۱
اختلالات قلبی	۳/۸۲	۱
اختلالات متابولیکی	۳/۸۲	۱
اختلالات بینایی	۳/۸۲	۱
جمع کل	۱۰۰	۲۶

جدول شماره ۶- عوارض ناشی از مصرف Anti-infectives ارسال شده به مرکز ایران در آبان ماه ۱۳۸۱ بر حسب سیستم یا عضو آسیب دیده در بدن.

سیستم / عضو آسیب دیده	فرم افی	درصد فرم افی
اختلالات پوستی	۲۰	۱۸
اختلالات گوارشی	۲۵	۱۵
اختلالات عصبی	۲۳/۲۳	۱۴
اختلالات عمومی	۱۰	۶
اختلالات قلبی	۶/۶۷	۴
اختلالات تناسلی	۲/۲۳	۲
اختلالات کلیوی	۱/۶۷	۱
جمع کل	۱۰۰	۶۰

گزارش شده قابل پیشگیری بوده و باید متذکر شد که این دسته واکنش ها شدیدتر نیز بوده اند.

در گزارش های ارسالی در آبان ماه به چند

مورد قابل توجه اشاره می شود: یک مورد خونریزی و اکیموز ناشی از مصرف وارفارین گزارش شده است به طوری که پس از وقوع عارضه، PT بیمار ۳۳ بوده است، چنانچه می دانیم اندازه گیری PT در بیمارانی که به صورت طولانی مدت از داروهای ضد انعقاد خوراکی استفاده می کنند، جهت جلوگیری از وقوع خونریزی به خصوص خونریزی های داخلی، ضروری است.

Mورد دیگر عارضه Red man syndrome ناشی از تزریق سریع وریدی داروی و انکومایسین بوده است. این واکنش حساسیتی در اثر آزاد شدن هیستامین پس از تزریق سریع دارو رخ می دهد و با علایمی نظیر خارش،

مطالب

1. World Health Organization: H.R. Manasse. Am J Hosp Pharm. 1989; 46: 929-944.
2. World Health Organization: Lazarou et al. JAMA. 1998, 279(15), Apr 15, 1200-1205.
3. World Health Organization: Johnson JA & Bootman JL. Arch Intern Med. 1995;155:1949-1956.
4. Uppsala monitoring center (the UMC), WHO collaborating center for international drug monitoring. www.who-umc.org.
5. ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. Am J Health - sys Pharm. 1995; 52: 417-419.
6. Adverse drug reactions: Definition, diagnosis, and management. THE LANACET. 2000, VOL 7.
7. Pharmacovigilance as a screening tool for prescription perils. AGAH 2002 1:op003.
8. Internet:
www.uic.edu/pharmacy/services/di/redman.htm.

