

# گزارش مرکز فارماکوویژیلاانس ایران

« آذرماه ۱۳۸۱ »

دکتر خیراله غلامی، دکتر کلوریا شلویری، دکتر شیما هاشمی، دکتر نگار گلچین

واحد تحقیق و توسعه - معاونت غذا و داروی وزارت بهداشت

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 ۳۰/۱ الی 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:

هر گونه پاسخ ناخواسته و زیان آور که با مصرف دارو در دوزهای معمولی مورد استفاده

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 طوری که طی ۲۵ مطالعه در فاصله سال‌های ۱۹۹۵ - ۱۹۷۰ گزارش گردید، ۶/۲ - ۴/۲ 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 می‌باشد (۱). عوارض دارویی چهارمین عامل مرگ و میر در

جهت تشخیص، پیشگیری، درمان و یا تغییر عملکرد فیزیولوژیکی اتفاق می‌افتد، یک عارضه ناخواسته [Adverse Drug Reaction (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 آنجا که 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، گزارش عوارض ناخواسته دارویی و پیشگیری از وقوع آنها در انسان را «فارماکوویزیلانس» می‌نامند. سیستم فارماکوویزیلانس اکثر کشورها، بر پایه گزارشات داوطلبانه عوارض دارویی می‌باشد و به منظور حفظ و ارتقاء هر چه بیشتر سلامتی بیماران، کلیه حرف پزشکی (پزشک، داروساز، پرستار و ...) باید از این سیستم اطلاع داشته باشند. فواید عمده سیستم فارماکوویزیلانس شامل شناسایی سریع عوارض و تداخلات دارویی ناشناخته، شناسایی عوامل خطرزای مؤثر در بروز عوارض دارویی و اندازه‌گیری کیفیت فرآورده‌های دارویی می‌باشد. همچنین به کمک این سیستم سطح آگاهی حرف پزشکی و بیماران در مورد اثرات داروها و عوارض ناشی از آنها افزایش یافته، در نهایت استفاده سالم و منطقی فرآورده‌های دارویی حاصل می‌گردد.

جهت تامین امنیت دارویی وجود سیستم فارماکوویزیلانس در هر کشور، به‌طور جداگانه، مورد نیاز است زیرا در کشورهای مختلف تفاوت‌های 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 داروها را داشته باشد. (۴، ۵ و ۶)

توسعه یک سیستم فارماکوویزیلانس از مراحل ابتدایی به یک مرکز سازمان یافته و همکاری حرف پزشکی در گزارش عوارض دارویی مشاهده شده می‌باشد. توسعه چنین سیستمی در گرو بصیرت و آگاهی، مهارت و تداوم عملکرد حرف پزشکی 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 به‌عنوان تنها مرکز ملی کشوری به جمع آوری و ثبت گزارش‌های عوارض دارویی مشاهده شده توسط جامعه محترم پزشکی می‌پردازد. این مرکز از سال ۱۳۷۷ به‌عنوان عضو کامل سازمان جهانی بهداشت (WHO) در برنامه بین‌المللی پایش فرآورده‌های دارویی پذیرفته 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، 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 به صورت رایگان در اختیار حرف پزشکی قرار خواهد گرفت. ارسال گزارشات عوارض دارویی مشاهده شده توسط جامعه پزشکی به مرکز ADR 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 ایران در آذر ماه ۱۳۸۱

در آذر ماه سال ۱۳۸۱ تعداد ۱۳۳ 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 مربوط به دسته دارویی Blood and Coagulation agents (۲۷/۸۲ درصد) و داروهای Anti-infectives (۲۲/۵۶ درصد) و کمترین فراوانی مربوط به داروهای شل‌کننده عضلانی، ویتامین‌ها و آنتی‌هیستامین‌ها (۷۵ درصد) می‌باشد (جدول شماره ۲).

در دسته دارویی Blood and Coagulation agents،

استرپتوکیناز با بیشترین تعداد عارضه گزارش شده می‌باشد و هپارین و وارفارین در رده‌های بعدی قرار دارند. بیشترین عوارض گزارش شده با استرپتوکیناز شامل اختلالات عمومی بدن (لرز، تب، کوما و مرگ)، اختلالات عصبی (تشنج و...) و اختلالات گوارشی (تهوع و استفراغ...) می‌باشد (جدول شماره ۳).

از ۳۰ مورد گزارش عوارض ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها (جدول شماره ۴)، می‌توان به داروی کوتریموکسازول با بیشترین عارضه در این دسته دارویی اشاره نمود که در نتیجه مصرف آن، ۷ مورد عارضه پوستی شامل راش، خارش، ۲ مورد عارضه گوارشی شامل تهوع و استفراغ، ۱ مورد سرگیجه و ۱ مورد تنگی نفس به مرکز گزارش شده است.

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

تهران	۴۵	زاهدان	۲	تبریز	۲۰
زنجان	۲	قزوین	۷	آذربایجان شرقی	۱
مشهد	۶	شاهرود	۵	بندرکناره	۱
درود	۱	رفسنجان	۴	اصفهان	۱
یزد	۴	فارس	۱	کرج	۴
گناباد	۱	کرمان	۴	کاشان	۱
بوشهر	۳	خرم‌آباد	۱	ساوه	۳
مراغه	۱	اردبیل	۲	میانه	۱
بروجرد	۲	ارومیه	۱	همدان	۲
سبزوار	۱	شیراز	۲	خوزستان	۱
نامشخص	۲	کاشمر	۱		

Table 2. Drug classes responsible for reported ADRs to Iranian\*  
ADR monitoring center (09.81)

Drug Class	No	Percent
Blood and coagulation agents	37	27.82
Anti-infective agents	30	22.56
CNS agents	20	15.04
Hormones and systematic substitutes	12	9.02
Cardiovascular agents	10	7.52
GI agents	8	6.02
Autonomic agents	5	3.76
Unclassified therapeutic agents	4	3
EENT agents	2	1.5
Antihistamines	1	0.75
Smooth muscle relaxants	1	0.75
Vitamins	1	0.75
GI agents, CNS agents	1	0.75
Autonomic agents ,CNS agents	1	0.75
Total	133	100

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

**Table 4. Anti-infectives responsible for reported ADRs to Iranian ADR Iranian ADR monitoring center (09.81)**

Drug	No	Percent
Co- trimoxazole	11	36.67
Ciprofloxacin	4	13.33
Amoxicillin(susp)	3	10
Gentamicin	3	10
Cefixime	2	6.66
Cefazolin	1	3.33
Cefotaxime	1	3.33
Cephalexin	1	3.33
Metronidazole	1	3.33
Rifampin, Isoniazid	1	3.33
Vancomycin	1	3.33
Doxycycline	1	3.33
Total	30	100

استرپتوکیناز، عوارض اکستراپیرامیدال با داروی ترمادول اشاره نمود. قابل ذکر است ۲۲/۴۱ درصد موارد گزارش شده قابل پیشگیری بوده و باید متذکر شد که این دسته واکنش‌ها شدیدتر نیز بوده‌اند. در گزارش‌های ارسالی در آذر ماه به چند مورد قابل توجه اشاره می‌شود: یک مورد مرگ در اثر نفریت بینابینی خونریزی دهنده ناشی از مصرف اشتباه سرم حیوانی به

**Table 3. Blood and Coagulation agents responsible for reported ADRs to Iranian monitoring center (09.81) ADR**

Drug	NO	Percent
Streptokinase	33	89.2
Heparin	3	8.1
Warfarin	1	2.7
Total	37	100

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

جدول شماره ۶ بیانگر فراوانی سیستم‌ها یا اعضا آسیب دیده بدن می‌باشد که به دنبال Blood and coagulation agents مصرف شده مشاهده شده و به مرکز ADR ارسال گشته است. همان گونه که ملاحظه می‌شود اختلالات عمومی بدن در این جدول بیشترین فراوانی را به خود اختصاص داده است.

در جدول شماره ۷ فراوانی سیستم‌ها یا اعضا آسیب دیده بدن ناشی از مصرف داروهای Anti-infectives که به مرکز ADR ارسال گشته است، مشاهده می‌گردد. همان گونه که ملاحظه می‌شود بیشترین عوارض مشاهده شده به صورت اختلالات پوستی بوده است. در میان گزارش‌های رسیده در آذرماه ۱۳۹۰ درصد موارد گزارش شده شدید و جدی بوده است. از جمله این عوارض می‌توان به تشنج با

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

سیستم / عضو آسیب دیده	فروانی	درصد فروانی
اختلالات عمومی بدن (لرز، فلاشینگ، ادم، تب، آلرژی و...)	۴۹	۲۴/۷
اختلالات سیستم اعصاب مرکزی (تشنج، سردرد، هالوسنسیون، Foot drop و...)	۴۱	۲۰/۹
اختلالات گوارشی (تهوع، استفراغ، اسهال و...)	۳۴	۱۷/۲
اختلالات پوستی (کهیر، راش، خارش، آلورپیسی، کلوآسما و...)	۲۹	۱۴/۶
اختلالات قلبی - عروقی (تاکیکاردی، هایپوتانسیون، طپش قلب و...)	۱۷	۸/۶
اختلالات تنفسی (سرفه، دیس پنه، آپنه، رینیت و...)	۸	۴
اختلالات خونی (ترمبوسیتوپنی، اکیموزیس و...)	۴	۲
اختلالات بینایی (تاری دید، فنوفوبی، کونژیکتیویت)	۴	۲
اختلالات اسکلتی - عضلانی (میالژی، استئوپروزیس)	۴	۲
اختلالات متابولیکی (هایپرکلسمی، بیلی روبینمیا)	۳	۱/۵
اختلالات کبدی (هپاتیت، کلستازیس)	۲	۱
متفرقه (اختلالات کلیوی اختلالات دستگاه تناسلی و...)	۳	۱/۵
جمع کل	۱۹۸	۱۰۰

جای سرم انسانی در بیمار ۱۶ ساله، به مرکز گزارش شد. این مورد تحت عنوان اشتباهات دارو - درمانی یا Medication Error شناسایی می‌گردد. این مقوله هر گونه پدیده قابل پیشگیری که موجب مصرف نامناسب فرآورده‌های دارویی یا القا اثرات زیان آور دارو در بیمار را شامل می‌شود.

مورد دیگر هپاتیت دارویی ناشی از مصرف هم‌زمان دو داروی ایزونیاژید و ریفامپین می‌باشد. بروز این عارضه تأخیری با هر کدام از این داروها به تنهایی اتفاق می‌افتد ولی مصرف هم‌زمان این دو دارو، احتمال بروز آسیب کبدی و نیز شدت آن را افزایش می‌دهد. انجام تست‌های

جدول شماره ۶- عوارض ناشی از مصرف Blood and coagulation agents ارسال شده به مرکز ADR ایران در آذر ماه ۱۳۸۱ بر حسب سیستم یا عضو آسیب دیده در بدن

سیستم / عضو آسیب دیده	فروانی	درصد فروانی
اختلالات عمومی بدن	۳۴	۶۱/۸
اختلالات گوارشی	۹	۱۶/۴
اختلالات قلبی - عروقی	۵	۹/۱
اختلالات تنفسی	۳	۵/۵
اختلالات عصبی	۳	۵/۴
اختلالات خونی	۱	۱/۸
جمع کل	۵۵	۱۰۰

جدول شماره ۷ - مهم‌ترین عوارض ناشی از مصرف Anti-infectives ارسال شده به مرکز ADR ایران در آذر ماه ۱۳۸۱ بر حسب سیستم یا عضو آسیب دیده در بدن

سیستم / عضو آسیب دیده	فروانی	در صد فروانی
اختلالات پوستی	۱۸	۴۳/۹
اختلالات عصبی	۷	۱۷
اختلالات گوارشی	۵	۱۲/۲
اختلالات عمومی بدن	۳	۷/۳
اختلالات قلبی - عروقی	۲	۴/۹
اختلالات بینایی	۲	۴/۹
متفرقه	۴	۹/۸
جمع کل	۴۱	۱۰۰

عوارض دارویی در بیش از ۶۰ کشور عضو WHO پذیرفته شده است و حتی کشورهای دارای سابقه طولانی ۳۰ الی ۴۰ ساله در بررسی ADR، همچنان در تقویت این سیستم می‌کوشند. با استفاده از این روش می‌توان از مشاهدات کلیه حرف پزشکی مشغول به فعالیت در سراسر کشور بهره جست و به برآوردی از میزان واقعی شیوع عوارض دست یافت.

#### منابع

1. Manasse H.R. World Health Organization. Am J Hosp Pharm. 1989; 46: 929-944.
2. Lazarou et al. World Health Organization. JAMA. 1998; 279(15): 1200-1205.
3. Johnson JA, Bootman JL. World Health Organization. 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. Aam J Health - sys Pharm. 1995; 52: 417-419.
6. Adverse drug reactions: Definition, diagnosis, and management. LANACET. 2000, VOL 7.
7. Pharmacovigilance as a screening tool for prescription perils. AGAH 2002 1:op003.

مداوم کبدي در طول مصرف هر کدام از این داروها (به خصوص در مصرف توام) می‌تواند از وقوع این عارضه جلوگیری کند. گزارشات داوطلبانه عوارض جانبی دارویی معمول‌ترین روش ارسال گزارش به مراکز فارماکوویژلانس در سراسر دنیا می‌باشد. در حال حاضر این روش به‌عنوان یکی از موثرترین روش‌های جمع‌آوری اطلاعات در زمینه

