

گزارش مرکز فارماکوویژیلانس ایران

«دی ماه ۱۳۸۱»

دکتر خیراله غلامی، دکتر کلوریا شلویری، دکتر شیما هاشمی، دکتر نگار گلچین
واحد تحقیق و توسعه - معاونت غذا و داروی وزارت بهداشت

برقراری تعادل میان فواید و زیان‌های ناشی از مصرف داروهاست. به‌عنوان مثال پرواضح است که داروهای ضدسرطان دارای عوارض بالقوه شدید با فراوانی بالا می‌باشد ولی در عین حال این داروها در بسیاری موارد نجات بخش جان انسان‌ها می‌باشند.

مطالعات نشان می‌دهند که سالانه ۷۷۰۰۰۰ بیمار در بیمارستان‌ها دچار آسیب و حتی مرگ ناشی از عوارض دارویی می‌گردند، هزینه حاصل از این عوارض، بسته به وسعت

همراه با بهره‌مندی از فواید درمانی ناشی از مصرف فرآورده‌های دارویی، وقوع عوارض ناخواسته و زیان آور اجتناب‌ناپذیر است. ایمنی دارویی (Drug Safety) یکی از مسایل مهم در حوزه فعالیت‌های دارویی می‌باشد که به‌خصوص در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود معطوف داشته است. ایمنی دارویی به معنای حذف کامل اثرات ناخواسته و زیان آور داروها نیست، چه این آرزو حداقل با دانش دارویی امروز دست نیافتنی است، بلکه به معنای

بیمارستان، تا ۵/۶ میلیون دلار به ازای هر بیمارستان در سال تخمین زده شده است. باید در نظر داشت که این برآورد هزینه بدون در نظر گرفتن عوارضی است که منجر به بستری شدن گذشته‌اند.

طول مدت بستری شدن بیماران مبتلا به عارضه دارویی در بیمارستان به‌طور متوسط ۸-۱۲ روز بیشتر از بیماری‌رانی است که دچار عارضه دارویی نمی‌گردند، در عین حال هزینه بستری برای بیماران مبتلا به عارضه دارویی ۱۶۰۰۰ الی ۲۴۰۰۰ دلار بیشتر از سایر بیماران است. بر اساس مطالعات صورت گرفته ۲۸-۹۵ درصد عوارض دارویی با کاهش اشتباهات دارویی قابل پیشگیری می‌باشد و بیمارستان‌ها می‌توانند با استفاده از سیستم‌های کامپیوتری هزینه‌های مستقیم ناشی از عوارض دارویی (ADR or Adverse Drug Reactin) را سالانه تا حدود ۵۰۰۰۰۰ دلار کاهش دهند.

بدیهی است گام اول در کاهش یک معضل سلامتی، شناسایی ماهیت و ابعاد آن است. به این منظور در بسیاری از کشورهای دنیا از دهه ۱۹۶۰ میلادی مراکز ملی ADR تشکیل شده عهده‌دار جمع‌آوری گزارش‌های عوارض دارویی، تجزیه و تحلیل داده‌ها و انتشار اطلاعات حاصل به منظور برقراری و حفظ امنیت دارویی در سطح ملی گشته‌اند.

در حال حاضر در ایران مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها از واحدهای تابعه دفتر تحقیق و توسعه - معاونت غذا و دارو - وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به‌عنوان تنها مرکز ملی کشوری به جمع‌آوری 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 گزارش‌های عوارض دارویی با توجه به استانداردهای بین‌المللی، فرم‌های زرد رنگی توسط این مرکز تهیه شده (ضمیمه شماره ۱) که در صورت تماس با مرکز به‌صورت رایگان در اختیار حرف مختلف پزشکی قرار خواهد گرفت.

جدول ۱ - فراوانی گزارش‌های ارسالی به مرکز ADR ایران از شهرهای مختلف کشور، دی ماه سال ۱۳۸۱

تهران	۵۲	اهواز	۱۱	ساوه	۱۰
دزفول	۸	شهرری	۷	بجنورد	۵
تبریز	۴	طارم	۴	ایلام	۳
یزد	۳	لرستان	۳	فسا	۳
آستانه	۲	آذربایجان غربی	۲	همدان	۲
بوشهر	۲	مازندران	۲	کرج	۲
مشهد	۲	شیراز	۲	سیرجان	۲
نقده	۱	مشکین شهر	۱	نیشابور	۱
یاسوج	۱	بندرعباس	۱	آمل	۱
بهبهان	۱	بروجرد	۱	گلوگاه	۱
قم	۱	گناوه	۱	کاشان	۱
کاشمر	۱	کرمانشاه	۱	لنگرود	۱
ازنا	۱	مسجد سلیمان	۱	سلماس	۱
زاهدان	۱	شهرکرد	۱	شاهرود	۱

مرکز، بیشترین فراوانی مربوط به دسته دارویی Anti-infectives (۳۷/۷ درصد) و داروهای CNS (۱۸/۲ درصد) و کمترین فراوانی مربوط به داروهای الکترولیت، ضد سرطان، بی‌حس کننده‌های موضعی و فرآورده‌های پوستی (۰/۶۵ درصد) می‌باشد (جدول شماره ۲).

گزارش عوارض دریافت شده توسط مرکز ADR ایران در دی ماه ۱۳۸۱:

در دی ماه سال ۱۳۸۱ تعداد ۱۵۴ 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

Table 2. Drug classes responsible for reported ADRs to*
ADR monitoring center (10/81) Iranian

Drugs	No	Percent
Anti-infective agents	58	37.66
CNS agents	28	18.18
Cardiovascular agents	17	11.04
Gastrointestinal agents	10	6.49
Blood formation and Coagulation	8	5.19
Autonomic agents	5	3.24
Vitamins & minerals	5	3.24
Antihistamine agents	4	2.59
Hormones & synthetic substitutes	4	2.59
Eye, Ear, Nose and Throat agents	2	1.29
Miscellaneous agents	2	1.29
Anti_infective agents, Hormones & synthetic substitutes	1	0.65
Anti-infective agents, CNS agents	1	0.65
Electrolytic, caloric, water balance agents	1	0.65
Gastrointestinal agents, CNS agents	1	0.65
Antineoplastic agents	1	0.65
Hormones & synthetic substitutes, Gastrointestinal agents	1	0.65
Local Anesthetics	1	0.65
Respiratory smooth muscle relaxant	1	0.65
Skin and mucous membrane agents	1	0.65
Smooth muscle relaxants	1	0.65
Vaccines	1	0.65
Total	154	100

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

گزارش شده می‌باشد و پنی‌سیلین و کوآموکسی‌کلاو در رده‌های بعدی قرار دارند. بیشترین عوارض گزارش شده با کوتریموکسازول شامل ۱۶ مورد اختلالات پوستی (کهیر، راش، استیونس جانتسون و...)، ۲ مورد اختلالات عمومی بدن (ادم)، ۲ مورد

Table 4. CNS agents responsible for reported ADRs to Iranian ADR monitoring center (10/81)

Drugs	No	Percent
Pethidine	4	14.28
Fluoxetine	2	7.14
Piroxicam	2	7.14
Tramadol	2	7.14
Voltaren	2	7.14
Celecoxib	1	3.57
Clomipramine, Imipramine	1	3.57
Clonazepam	1	3.57
Desipramide	1	3.57
Diclofenac sodium	1	3.57
Diclofenac sodium, Naproxen	1	3.57
Phenytoin	1	3.57
Ibuprofen	1	3.57
Indomethacine	1	3.57
Lamotrigine, Valproate Na	1	3.57
Lithium	1	3.57
Morphine	1	3.57
Nortriptyline	1	3.57
Pentazocin	1	3.57
Tranlycypromine	1	3.57
Trazodone	1	3.57
Total	28	100

Table 3. Anti-infectives responsible for reported ADRs to Iranian ADR monitoring center (10/81)

Drugs	No	Percent
Co-trimoxazole	18	31.03
Penicillins	6	21.42
Co-amoxiclav	5	17.85
Ampicillin	3	5.17
Cephalexin	3	5.17
Ciprofloxacin	3	5.17
Amoxicillin	2	3.44
Cefotaxime	2	3.44
Ceftriaxone	2	3.44
Erythromycin	2	3.44
Metronidazole	2	3.44
Vancomycin	2	3.44
Acyclovir	1	1.72
Cefazolin	1	1.72
Chloroquine	1	1.72
Furazolidone	1	1.72
Gentamicin	1	1.72
Nalidixic acid	1	1.72
Ofloxacin	1	1.72
Tetracyclin	1	1.72
Total	58	100

در دسته داروهای Anti-infectives، کوتریموکسازول با بیشترین تعداد عارضه

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

سیستم / عضو آسیب دیده	فراوانی	درصد فراوانی
اختلالات پوستی (کهیر، راش، خارش و...)	۵۵	۲۶/۶۹
اختلالات گوارشی (تهوع، استفراغ، دیس پپسی و...)	۳۶	۱۷/۴۷
اختلالات سیستم اعصاب مرکزی (تشنج، سردرد، سرگیجه، Foot drop و...)	۳۱	۱۵/۰۴
اختلالات عمومی (ادم، فلاشینگ، لرز و...)	۳۱	۱۵/۰۴
اختلالات قلبی - عروقی (تاکیکاردی، هایپوتانسیون، طپش قلب و...)	۱۴	۶/۷۹
اختلالات تنفسی (سرفه، دیس پنه و...)	۱۴	۶/۷۹
اختلالات دستگاه تناسلی (واژینیت و لکه بینی)	۶	۲/۹۴
اختلالات محل تزریق (فلبیت، درد محل تزریق و...)	۵	۲/۴۲
اختلالات اسکلتی - عضلانی (میالژی)	۵	۲/۴۲
اختلالات کلیوی (احتباس ادرار، دیس اوریا و...)	۴	۱/۹۴
اختلالات بینایی (تاری دید و ریزش اشک)	۳	۱/۴۵
اختلالات خونی (خونریزی و...)	۲	۰/۹۷
جمع کل	۲۰۶	۱۰۰

می‌دهد که در میان آن‌ها اختلالات پوستی بیشترین فراوانی را دارا می‌باشد.

جدول شماره ۶ بیانگر فراوانی سیستم‌ها یا اعضا 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 فراوانی را به خود اختصاص داده است.

در جدول شماره ۷ فراوانی سیستم‌ها یا اعضا آسیب دیده بدن ناشی از مصرف داروهای CNS که به مرکز ADR ارسال گشته است،

اختلالات گوارشی (تهوع و استفراغ) و... می‌باشد (جدول شماره ۳).

از ۲۸ مورد گزارش عوارض ناشی از مصرف داروهای CNS (جدول شماره ۴)، می‌توان به داروی پتیدین با بیشترین عارضه در این دسته دارویی اشاره نمود که در نتیجه مصرف آن، ۳ مورد عارضه پوستی شامل راش و کهیر و ۱ مورد فلبیت محل تزریق به مرکز گزارش شده است.

جدول شماره ۵ گزارش‌های دریافت شده را در ارتباط به سیستم یا عضو آسیب دیده نشان

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

سیستم / عضو آسیب دیده	فروانی	درصد فراوانی
اختلالات پوستی	۳۶	۴۳/۹
اختلالات گوارشی	۱۱	۱۳/۴۱
اختلالات عمومی بدن	۱۱	۱۳/۴۱
اختلالات عصبی	۷	۸/۵۳
اختلالات تنفسی	۵	۶/۰۳
اختلالات قلبی - عروقی	۵	۶/۰۳
اختلالات دستگاه تناسلی	۳	۳/۶۵
اختلالات کلیوی	۲	۲/۴۳
اختلالات اسکلتی - عضلانی	۱	۱/۲۱
اختلالات محل تزریق	۱	۱/۲۱
جمع کل	۸۲	۱۰۰

مشاهده می‌گردد. همان گونه که ملاحظه می‌شود بیشترین عوارض مشاهده شده به صورت اختلالات گوارشی بوده است.

در میان گزارش‌های رسیده در دی ماه ۲۰/۱ درصد موارد گزارش شده شدید و جدی بوده است. از جمله این عوارض می‌توان به تاری دید با داروی کلروکین، سندرم استیونس جانسون با کوتریموکسازول، شوک و ایست قلبی با بوپیواکائین و عوارض اکستراپیرامیدال با داروی متوکلوپرامید اشاره نمود. قابل ذکر است ۱۶/۹ درصد موارد گزارش شده قابل پیشگیری بوده است.

در گزارش‌های ارسالی در دی ماه به چند مورد قابل توجه اشاره می‌شود:

یک مورد نکرولیز اپیدرمال سمی یا TEN در اثر مصرف هم زمان لاموتریزین و والپروات سدیم در یک کودک ۷ ساله، به مرکز گزارش شده است. باید توجه داشت که راش با لاموتریزین در ۱۰ درصد بیماران مصرف کننده دارو اتفاق می‌افتد. در بیشتر موارد راش ناشی از مصرف لاموتریزین با افزایش غلظت پلاسمایی این دارو همراه است که به خصوص در طی هفته‌های اولیه درمان و یا در اثر مصرف هم زمان با والپروئیک اسید اتفاق می‌افتد. والپروئیک اسید باعث کاهش کلیرانس لاموتریزین و افزایش غلظت پلاسمایی آن می‌گردد. در مواردی که این دارو با داروی والپروات به طور هم زمان مصرف می‌شود (به خصوص در درمان صرع به صورت ۲ دارویی) احتمال بروز راش‌های خطرناک و تهدید کننده حیات که منجر به TEN و یا سندرم استیونس جانسون و یا... می‌شوند وجود دارد. در نتیجه در موارد مصرف هم زمان این دو دارو باید به اولین علایم بروز راش توجه نمود و دوز یک یا هر دو دارو را تقلیل داد و یا حتی یکی از آن دو را قطع و داروی دیگری جایگزین نمود.

گزارش دیگر عارضه نکروز ناشی از مصرف وارفارین می‌باشد که در بیمار سالمندی اتفاق افتاده است. این عارضه معمولاً در ۳-۶ روز اولیه مصرف دارو ممکن است مشاهده گردد، جهت به حداقل رساندن این عارضه خطرناک بهتر است در ۳-۵ روز اولیه مصرف داروی وارفارین از هپارین به صورت هم‌زمان استفاده کرد.

گزارشات داوطلبانه عوارض دارویی (Spontaneous Reporting) معمول‌ترین روش

به عنوان یکی از مؤثرترین روش‌های جمع‌آوری اطلاعات در زمینه 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، هم چنان 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. Reducing and preventing Adverse Drug Events to Decrease Hospital Costs, Research in Action, Issue 1. AHQR Publication Number 01-0020. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
http://www.ahrq.gov/qual/aderia.htm.
2. American Hospital Formulary Service (AHFS) Drug-Information 2001.
3. Mary Anne Koda - Kimble and Lloyd - Yee - Young, Applied Therapeutics, the clinical use of drugs. 7th edition, 2001.

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

سیستم / عضو آسیب دیده	فروانی	در صد فروانی
اختلالات گوارشی	۸	۲۶/۶۷
اختلالات عصبی	۷	۲۳/۳۳
اختلالات عمومی بدن	۵	۱۶/۶۷
اختلالات قلبی - عروقی	۳	۱۰
اختلالات محل تزریق	۲	۶/۶۷
اختلالات تنفسی	۲	۶/۶۷
اختلالات کلیوی	۲	۶/۶۷
اختلالات خونی	۱	۳/۳۳
جمع کل	۳۰	۱۰۰

ارسال گزارش به مراکز فارماکوویژیلاس در سراسر دنیا می‌باشد. در حال حاضر این روش

