

گزارش مرکز فارماکوویژیلاانس ایران

« مهر ماه ۱۳۸۱ »

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

مصرف دارو در دوزهای معمولی مورد استفاده جهت تشخیص، پیشگیری، درمان 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.

شناسایی، ارزیابی، گزارش عوارض ناخواسته دارویی و پیشگیری از وقوع آنها در انسان را «فارماکوویژیلاانس» می‌نامند. اهداف عمده فارماکوویژیلاانس شامل شناسایی سریع عوارض و تداخلات دارویی ناشناخته، شناسایی افزایش ناگهانی در میزان وقوع عوارض دارویی شناخته شده، شناسایی ریسک فاکتورهای مؤثر در بروز عوارض دارویی، تخمین جنبه‌های کمی زیانهای ناشی از مصرف دارو، تحلیل و انتشار اطلاعات جمع‌آوری شده در نهایت استفاده سالم و منطقی فرآورده‌های دارویی می‌باشد. وجود سیستم فارماکوویژیلاانس در هر کشور، به طور جداگانه، جهت تامین امنیت دارویی مورد نیاز

طی ۲۵ مطالعه در فاصله سال‌های ۷۰-۱۹۹۵ گزارش گردید که 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 (FDA) 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 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).

براساس تعریف سازمان جهانی بهداشت (WHO)، هرگونه پاسخ ناخواسته و زیان‌آور که با

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 و مصرف دارو، ژنتیک، رژیم غذایی، عادات و رسوم اجتماعی در هر منطقه، تنوع فرآورده‌های دارویی و دارو درمانی محلی رایج در منطقه باشد. در هر حال اطلاعات جمع‌آوری شده از هر منطقه می‌تواند دارای ارزش آموزشی باشد و یا منجر به تصمیم‌گیری قانونی در ارتباط با داروها گردد.

توسعه یک سیستم فارماکوویژیلانس از مراحل ابتدایی به یک مرکز سازمان یافته و کارآمد پروسه‌ای تدریجی است که نیازمند همکاری حرف پزشکی در گزارش عوارض دارویی مشاهده شده، بصیرت و آگاهی، مهارت و تعاون عملکرد آنان می‌باشد. در حال حاضر در ایران مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها از واحدهای تابعه دفتر تحقیق و توسعه - غذا و دارو - 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 شده است و از آن زمان تاکنون با سازمان مذکور و سایر کشورهای عضو به تبادل اطلاعات در زمینه عوارض دارویی می‌پردازد. به منظور جمع‌آوری 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 مختلف 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 در مرکز ADR جمع‌آوری شده، ثبت و مورد تجزیه و تحلیل و ارزیابی قرار می‌گیرد.

گزارش عوارض دریافت شده توسط مرکز ADR ایران در مهر ماه ۱۳۸۱

در مهر ماه سال ۱۳۸۱ تعداد ۱۱۵ مورد گزارش از نقاط مختلف کشور به مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها ارسال گردیده است. در میان گزارشات رسیده به این مرکز، بیشترین فراوانی مربوط به دسته دارویی Anti-infectives (۳۹ درصد) و داروهای موثر بر سیستم اعصاب مرکزی (۲۳/۵ درصد) و کمترین فراوانی مربوط به واکسن‌ها و ویتامین‌ها (۱ درصد) می‌باشد (جدول ۱).

در دسته دارویی Anti-infectives، کوتریموکسازول با بیشترین عارضه، پنی‌سیلین و سیپروفلوکسازین بعد از آن گزارش شده‌اند. بیشترین عوارض گزارش شده با کوتریموکسازول شامل اختلالات پوستی (خارش، کهیر و ...) و اختلالات گوارشی (تهوع و استفراغ) می‌باشد. از ۲۷ مورد گزارش عوارض ناشی از مصرف

هم چنین از سایر داروهای موجود در این دسته دارویی می‌توان به آمپول دیکلوفناک سدیم اشاره نمود که در نتیجه مصرف آن، سه مورد Foot Drop به مرکز گزارش شده است.

داروهای سیستم اعصاب مرکزی (CNS)، ۴ مورد در اثر مصرف نالتروکسان (آنتاگونیست اوپیوئیدی) رخ داده است که شامل یک مورد سندرم قطع و واکنشهای آلرژی می‌باشد.

Table 1. Drug classes responsible for reported ADRs (07.81)*

Drug Class	NO	Percent
Anti infective agents	45	39.16
CNS agents	27	23.48
Miscellaneous agents	8	6.95
Hormones and synthetic substitute	7	6.08
Cardiovascular agents	5	4.35
Smooth muscle relaxant	4	3.48
Blood formation and coagulation	3	2.61
Skin and Mucous Memberane agents	3	2.61
Antineoplastic agents	2	1.74
GI agents	2	1.74
Anti infective agent, Hormones and synthetic agents	1	0.87
CNS agent, Anti infective agents	1	0.87
CNS agent, Hormones and substitute agent, Cardiovascular agents	1	0.87
CNS agent, Hormones and synthetic agents	1	0.87
EENT agents, Hormones	1	0.87
Electrolytic, Caloric, and Water Balance	1	0.87
Oxytocin	1	0.87
Vaccin	1	0.87
Vitamins	1	0.87
Total	115	100%

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

Table 3. CNS drugs responsible for ADRs.

Drugs	No	Percent
Naltrexone	4	7.04
Diclofenac sodium	3	8.1
Diclofenac sodium(Voltaren)	3	8.1
Tramadol	3	8.1
Indomethacin	2	7.4
Naproxen	2	7.4
Others	10	37
Total	27	100

جدول شماره ۴ نشان می‌دهد که در میان گزارش‌های دریافت شده توسط مرکز، اختلالات پوستی بیشترین فراوانی را دارا می‌باشند. این

Table 2. Anti infective drugs responsible for ADRs.

Drug	No	Percent
Co-Trimoxazole	13	28.88
Penicillin	4	8.88
Ciprofloxacin	3	6.66
Co-amoxiclav	3	6.66
Cefazolin	2	4.44
Doxycycline	2	4.44
Metronidazole, Amikacin	2	4.44
Nalidixic Acid	2	4.44
Vancomycin	2	4.44
Others	12	26.6
Total	45	100

جدول شماره ۴ - مهمترین عوارض ارسال شده به مرکز ADR ایران در مهرماه ۱۳۸۱ بر حسب سیستم یا عضو آسیب دیده در بدن

سیستم / عضو آسیب دیده	فراوانی	درصد فراوانی
اختلالات پوستی (نکروز، کهیر، راش، خارش و...)	۴۲	۲۸/۸
اختلالات سیستم اعصاب مرکزی (Foot drop، سردرد، سرگیجه، آتاکسی، تشنج و...)	۲۸	۱۹/۲
اختلالات گوارشی (تهوع، استفراغ، اسهال و...)	۲۴	۱۶/۴
اختلالات عمومی بدن (تب، لرز، ادم و...)	۱۲	۸/۲
اختلالات قلبی - عروقی (هایپرتانسیون، هایپوتانسیون، طپش قلب و...)	۱۱	۷/۵
اختلالات تنفسی (تنگی نفس، خس خس سینه، سرفه و...)	۹	۶/۲
اختلالات محل تزریق (آبسه محل تزریق)	۵	۳/۴
اختلالات خونی (پان سیتوپنی، آنمی، اختلالات پلاکتی و...)	۳	۲
اختلالات بینایی (کونژکتیویت)	۲	۱/۴
اختلالات کبدی (هپاتیت دارویی، افزایش آنزیم‌های کبدی)	۲	۱/۴
اختلالات عضلانی اسکلتی (کرامپ عضلانی)	۲	۱/۴
سایر اختلالات (اختلالات شنوایی، جنینی، تولید مثلی و...)	۸	۵/۵
جمع کل	۱۴۶	۱۰۰

جدول شماره ۶ - مهم‌ترین عوارض ناشی از مصرف CNS Agents ارسال شده به مرکز ADR ایران در مهر ماه ۱۳۸۱ برحسب سیستم یا عضو آسیب دیده در بدن

سیستم / عضو آسیب دیده	فروانی	درصد فروانی
اختلالات سیستم اعصاب مرکزی	۱۳	۳۰/۲
اختلالات پوستی	۹	۲۰/۹
اختلالات گوارشی	۶	۱۳/۹
اختلالات عمومی بدن	۵	۱۱/۶
اختلالات دیگر	۴	۹/۳
اختلالات قلبی	۲	۴/۶
اختلالات تنفسی	۲	۴/۶
اختلالات اعصاب خودکار	۲	۴/۶
جمع کل	۴۳	۱۰۰

در میان گزارش‌های رسیده در ماه مهر ۲۷ درصد عوارض شدید و جدی بوده است. از این عوارض می‌توان به تشنج با واکسن آنفولانزا، پان سیتوپنی و سندرم استیونس جانسون با کوتریموکسازول و تراتوژنیسیتی با فنوباریتال اشاره نمود.

قابل ذکر است ۱۵/۶ درصد موارد گزارش شده قابل پیشگیری بوده و باید متذکر شد که این دسته واکنشها شدیدتر نیز بوده‌اند.

در گزارشهای ارسالی در مهرماه به چند مورد جالب اشاره می‌کنیم:

۳ مورد Foot drop با آمپول دیکلوفناک سدیم که دو مورد آن در کودکان ۸ و ۱۳ ساله اتفاق افتاده است، علی‌رغم اینکه مصرف این دارو در کودکان ممنوع اعلام شده است.

اختلالات شامل مواردی نظیر راش، کهیر، خارش، نکروز و ... بوده است.

جدول شماره ۵ 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 فراوانی را به خود اختصاص داده است.

جدول شماره ۵ - عوارض ناشی از مصرف Anti-infectives ارسال شده به مرکز ADR ایران در مهر ماه ۱۳۸۱ برحسب سیستم یا عضو آسیب‌دیده در بدن

سیستم / عضو آسیب دیده	فروانی	درصد فروانی
اختلالات پوستی	۲۷	۵۲/۹
اختلالات گوارشی	۸	۱۵/۷
اختلالات عصبی	۳	۵/۹
اختلالات خونی	۳	۵/۹
اختلالات تنفسی	۲	۳/۹
اختلالات اعصاب خودکار	۲	۳/۹
اختلالات دیگر	۶	۱۱/۸
جمع کل	۵۱	۱۰۰

در جدول شماره ۶ 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.

مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها (ADR)

<p>۲- نوع عارضه دارویی مشاهده شده و اقدامات انجام شده:</p>	<p>۱- مشخصات بیمار:</p> <p>نام:</p> <p>نام خانوادگی:</p> <p>سن:</p> <p>وزن:</p> <p>جنس: <input type="checkbox"/> مذکر <input type="checkbox"/> مؤنث <input type="checkbox"/> باردار</p> <p>محل سکونت:</p>
--	---

<p>۴- سابقه حساسیت و عارضه دارویی بیمار:</p>	<p>۳- تاریخ شروع عارضه دارویی: / /</p> <p>مدت عارضه:</p>
--	--

۵- سابقه بیمار (آلرژی، بیماری رثی، نقص آنزیمی، بیماریهای فمسی و...):

۶- آیا عارضه مشاهده شده بعد از قطع مصرف دارو، کاهش یافته است؟ بله خیر دارو قطع نشده است

۷- آیا بعد از تکرار مصرف دارو، عارضه مجدداً ظاهر شده است؟ بله خیر دارو مجدداً مصرف نگردید

۸- سرانجام عارضه دارویی: بهبودی عده بهبود نقص عضو مرگ سایر موارد:

۹- آیا عارضه دارویی منجر به بستری شدن بیمار گردیده است؟ بله خیر

۱۰- یافته های آزمایشگاهی مرتبط با عارضه مشاهده شده:

۱۱- داروهای مشکوک به عارضه:

نام دارو	شکل دارویی	مقدار مصرف روزانه	طریقه مصرف	مورد مصرف	تاریخ شروع مصرف	تاریخ پایان مصرف	کارخانه سازنده و شماره سری ساخت

۱۲- سایر داروهای مورد مصرف بیمار در زمان ایجاد عارضه:

نام دارو	شکل دارویی	مقدار مصرف روزانه	طریقه مصرف	مورد مصرف	تاریخ شروع مصرف	تاریخ پایان مصرف	کارخانه سازنده و شماره سری ساخت

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.

پان سیتوپنی با مصرف طولانی مدت داروی کوتریموکسازول، که باید توجه نمود در مصارف طولانی مدت این دارو تست CBC انجام گردد و با ظهور اولین علائم کاهش سلولهای خونی، دارو قطع گردد.

گزارشات داوطلبانه عوارض دارویی معمولترین روش ارسال گزارش به مراکز فارماکوویژیلانس در سراسر دنیا می‌باشد. در حال حاضر این 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،

منابع

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.

