

جنسیت، عامل خطری در بروز اثرات ناخواسته داروها

ترجمه: دکتر نسترن نفیسی ورچه، دکتر محمدعلی فرامرزی

مقدمه

طبق تعریف سازمان جهانی بهداشت (WHO)، واکنش ناخواسته دارو (Adverse Drug Reaction) عبارت از هرگونه اثر مضر، ناخواسته یا نامطلوب دارو به دنبال دوز مصرفی آن در انسان به منظور پیشگیری، تشخیص یا درمان است.

در تعریف سازمان نظارت بر غذا و دارو (FDA)، واکنش ناخواسته دارو از گستردگی بیشتری برخوردار است و بروز تمامی واکنش‌های جانبی به همراه مصرف دارو در انسان، مثل عوارض ناخواسته به دنبال مصرف دارو و براساس تجویز پزشک، وقایع ناخواسته ناشی از مسمومیت دارویی اعم از تصادفی یا عمدی، رویدادهای نامطلوب به دنبال سوءاستفاده از دارو، اتفاقات نامطلوب حاصل از قطع دارو و نیز هرگونه عدم موفقیت معنی دار در دستیابی به اثرات فارماکولوژیک مورد انتظار را شامل می‌گردد.

در ارزیابی ADR، احتمال بروز و نیز شدت آن باید تعیین گردد. احتمال وجود ارتباط بین یک

واکنش ناخواسته با یک دارو را می‌توان با واژه‌های قطعی (Definite)، احتمالی (Probable)، امکان‌پذیر (possible) یا مشکوک و مورد تردید (Doubtful) رده‌بندی نمود. شدت ADR را با معیارهای خفیف (Mild)، متوسط (Moderate) یا شدید (severe) رده بندی می‌کنند. واکنش خفیف واکنشی است که نیاز به درمان علامتی یا تغییر دوز دارویی دارد ولی برای رفع آن نیازی به تغییر نوع دارو نیست. در واکنش متوسط ممکن است ایجاد تغییراتی در روش دارو درمانی ضروری باشد، و بالاخره واکنش شدید، واکنشی غیرمنتظره یا ناخواسته است که به ناتوانی دایمی یا مرگ بیمار منتهی می‌شود.

تخمین می‌زنند که تقریباً ۳۰ درصد بیماران بستری در بیمارستان در طول مدت اقامت خود لاقلاً یک مورد ADR را تجربه کرده‌اند؛ که از این تعداد ۳۱٪ درصد دچار ADR کشنده شده‌اند. از طرفی علت ۲ تا ۵ درصد از کل موارد پذیرش بیماران در بیمارستانها، بیماریهای ثانویه حاصل از ADR گزارش شده است. همچنین شایعترین علت شکایت بیماران بستری، اثرات

ناخواسته داروهابوده است.

با چند مطالعه غیر اپیدمیولوژیک میزان خطر ADR در مورد ترکیبات خاصی تعیین شده است. براساس این مطالعات، خطر ADR در مورد مهارکننده‌های منوآمینو اکسیداز و ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای در دو جنس تفاوتی نداشته ولی در مورد متوکلوپرامید، جنسیت به عنوان فاکتوری مستقل برای ADR مطرح گردیده است.

جنسیت و انواع ADR

کمیته بررسی واکنش‌های دارویی سوئد ضمن بررسی موارد ثبت شده، در یافتن هرگونه ارتباط بین تفاوت جنسی و نوع ADR، ناموفق بوده است ولی سایر گروه‌های تحقیقاتی چنین تفاوتی را مشاهده کرده‌اند. طبق این مطالعات جنس مؤنث یک ریسک فاکتور مستقل از سن و طول مدت اقامت در بیمارستان بوده و عوارض دارویی که دستگاه گوارش را گرفتار می‌کنند در زنان شیوع بیشتری داشته است؛ از سوی دیگر مشخص گردید که مردان بیشتر دچار دیسکرازی‌های خونی می‌شوند. واکنش‌های نامطلوب شدید و تهدیدکننده حیات بیمار، نادر بوده ولی در مردان بیشتر گزارش گردیده است. در یک مطالعه بیمارستانی آینده‌نگر، استعداد ابتلا به واکنش‌های گوارشی هم دیده شده است؛ همچنین در زنان واکنش‌های آلرژیک پوستی ظاهر شده حال آنکه مردان دارای وضعیت مشابه، بیشتر از اختلالات الکترولیتی رنج می‌برده‌اند. در این مطالعه سن، مدت اقامت در بیمارستان و تعداد داروهای تجویز شده در هر دو گروه مشابه بوده ولی بیماری زمینه‌ای کبد یا کلیه در مردان، به‌طور معنی داری بیشتر

ADR، وقوع بیماری و میزان مرگ و میر را افزایش می‌دهد و بدین ترتیب بر هزینه مراقبت‌های بهداشتی می‌افزاید. پایه‌ریزی یک برنامه مناسب نظارت بر ADR، بخش مهمی از بررسی فرآورده‌های دارویی به‌منظور اطمینان از کیفیت آنهاست. یکی از اهداف چنین برنامه‌ای کاهش ADR از طریق ردیابی و شناسایی گروه‌های در معرض خطر، پایه‌گذاری الگوهای راهنمای دارو درمانی و بالاخره آموزش است. چند مشخصه‌ای که به‌عنوان فاکتور خطر برای بروز واکنش‌های ناخواسته معرفی شده‌اند بدین قرارند: افزایش سن، جنس مؤنث، سابقه بروز واکنش‌های ناخواسته در گذشته، درمان چند دارویی، مدت اقامت در بیمارستان، بیماریهای کلیوی و کبدی.

این مقاله بر جنسیت به‌عنوان ریسک فاکتوری در بروز واکنش‌های نامطلوب دارویی تأکید دارد.

* * *

در چندین مطالعه اجتماعی و بیمارستانی و نیز گزارشات داوطلبانه ارسالی به کمیته واکنش‌های دارویی سوئد مربوط به هر دو نوع بیماران بستری و سرپایی، جنسیت به‌عنوان یک فاکتور خطر برای واکنش‌های ناخواسته دارو ارزیابی شده است. مشخص شده که زنان بیش از مردان گرفتار ADR می‌شوند. این مسئله در مورد تمامی گروه‌های سنی صدق می‌کند، ولی در گروه سنی ۱۵ تا ۴۴ سال بیشتر به چشم می‌خورد. همچنین گفته می‌شود که زنان بیش از مردان دارو مصرف می‌کنند ولی این مطلب به‌طور کامل توجیه‌کننده تفاوت موجود نیست.

بوده است.

به طور خلاصه، مطالعات فوق الذکر دخالت جنسیت به عنوان یک ریسک فاکتور برای ADR را تأیید می‌کنند. در موارد خاص سن یا مصرف چند دارو ممکن است با فاکتور جنس تداخل داشته باشد، ولی هر یک از آنها - به تنهایی - عاملی مستقل هستند.

به منظور توجیه دخالت جنسیت به عنوان عامل خطر ADR، عوامل مختلفی را می‌توان در نظر گرفت از جمله: تفاوت جنسی در فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک، تفاوت در سطوح هورمونهای در گردش و مصرف داروهای مهار کننده متابولیسم دارویی در کبد (مثلاً هورمونهای اگزوزن)، مقادیر نامتناسب دارو درمانی در زنان و بالاخره تفاوت در گزارش موارد بروز اثرات ناخواسته دارویی.

فاکتورهای فارماکوکینتیک

الف - جذب: فاکتورهای فارماکوکینتیک ممکن است استعداد فردی برای ADR را تحت تأثیر قرار دهند. طی مطالعه ای که اخیراً انجام گرفته مشخص شده است که روی هم رفته زنان نسبت به مردان مشابه خود به غلظت‌های پلاسمایی بالاتری از دارو دست می‌یابند. ساده‌ترین توجیه این است که زنان عموماً دوزهای بیشتری از دارو را بر اساس mg/kg دریافت می‌دارند، زیرا از توده بدنی کمتری برخوردارند. در برخی موارد مثل تعیین دوزیک آنتی بیوتیک در بیماریهای عفونی، وزن بدن در نظر گرفته می‌شود ولی در سایر موارد مثلاً در اختلالات روانی، این عامل به ندرت در تعیین مقدار مصرف به حساب می‌آید.

میزان جذب دارو هم غلظت‌های پلاسمایی آن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. از طرفی جذب یک دارو از دستگاه گوارش بستگی به خواص اسیدی/بازی و لیپوفیلیسیته آن و نیز فیزیولوژی لوله گوارش دارد. در ترشح اسید و سرعت تخلیه معده، تفاوت‌هایی بین مردان و زنان وجود دارد که احتمالاً جذب را تحت تأثیر قرار می‌دهد. هر چند که نتایج مطالعات با هم در تضادند، ولی به نظر می‌رسد که در زنان میزان ترشح اسید معده کمتر و زمان تخلیه معده نیز کندتر باشد که احتمالاً ناشی از سطوح مختلف هورمونهای جنسی است؛ بنابراین بارداری و یا مصرف هورمونهای اگزوزن، سرعت تخلیه معده را تغییر می‌دهد.

ب - توزیع: توزیع یک دارو تحت تأثیر خواص فیزیکی شیمیایی، حجم بافتی - عروقی منطقه توزیع و نسبت توده بدنی چربی به توده بافت چربی است. در زنان این نسبت پایین تر است بنابراین داروهای دارای تمایل زیاد به بافت چربی (مثل دیازپام) در آنان حجم اولیه توزیع بیشتر و غلظت سرمی کمتری دارند؛ با تجویز دراز مدت، دارو دچار ذخیره و توزیع مجدد می‌شود که به طور بالقوه طولانی شدن نیمه عمر و افزایش غلظت‌های سرمی را به دنبال دارد و ممکن است تنظیم دوز را بر اساس نمایه درمانی دارو ضروری باشد.

اندام هدف دارو هم اهمیت دارد. طی مطالعه‌ای پیشنهاد گردید که جریان خون مغزی در زنان بیشتر است که می‌تواند برای توزیع یک ترکیب در این اندام، مطلوب باشد؛ چنین مکانیسمی علاوه بر تأثیر بر کارایی دارو، استعداد ایجاد ADR را هم تحت تأثیر قرار می‌دهد.

ج - متابولیسم: داروها به طور اولیه در کبد متحمل اکسیداسیون، احیا، هیدرولیز، گلوکوروئیداسیون یا سولفوناسیون شده، متابولیزه می‌گردند. عمل اکسیدکنندگی کبد را می‌توان با تعیین نیمه عمر ترکیبات قابل ردیابی، مثل فنازون (آنتی پیرین) ارزیابی نمود. مطالعاتی که بر این اساس به منظور بررسی تفاوت‌های موجود در دو جنس انجام گرفته، نتایج متفاوت و متغیری را به دنبال داشته است. به هر حال تعدادی از آنزیم‌های کبدی از جمله ایزو آنزیم‌های P₄₅₀ در متابولیسم داروها دخیلند. تفاوت‌های ژنتیکی در فعالیت آنزیم‌ها احتمالاً بیشترین تأثیر را بر متابولیسم دارویی دارد و فاکتورهای وابسته به جنس که متابولیسم داروهای مثل پروپرانولول را تحت تأثیر قرار می‌دهند، نیز یافت شده‌اند. مشخص شده که اکسیداسیون زنجیره جانبی و گلوکوروئیداسیون در مردان شدیدتر است ولی اکسیداسیون حلقه در زنان و مردان یکسان است. مثال دیگر متابولیسم الکل است. به نظر می‌رسد که فعالیت الکل دهیدروژناز در زنان کمتر است. بنابراین با مصرف دوز مساوی از الکل، غلظت‌های پلاسمایی بالاتری نسبت به مردان ایجاد می‌شود و نیز می‌تواند مسئول پیشرفت بسیار سریع بیماریهای ناشی از الکل در زنان باشد.

تأثیرات هورمونهای جنسی

سطح هورمونهایی مثل استروژن، پروژسترون و تستوسترون می‌تواند اثرات متفاوتی بر پتانسیل بروز ADR داشته باشد. این هورمونها منجر به تغییراتی در فعالیت آنزیم‌ها در طول

سیکل ماهانه می‌گردند. به عنوان مثال فعالیت الکل دهیدروژناز در فاز لوتئینی سیکل ماهانه کمتر است که منجر به ایجاد غلظت‌های پلاسمایی بالاتر الکل می‌شود. همگام با تغییر سطوح پروژسترون و استروژن، فعالیت آنزیم‌های منواکسیداز میکروزومال کبدی هم دچار نوسان می‌گردد. واکسیداز تأثیر سیکل قاعدگی بر غلظت‌های لیتیموم و ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای در چندین گزارش تأیید شده، در حالیکه به نظر نمی‌رسد غلظت‌های پلاسمایی فلوکستین در دوره‌های مختلف سیکل تغییری کند.

تصور می‌شود تفاوت در شیوع دیسکینزی دیررس (Tardive Dyskinesia) (TD) بین مردان و زنان با سطوح هورمونی در ارتباط باشد. در یک مقاله مروری، شیوع TD در مردان ۶/۲۱ درصد و در زنان ۶/۲۶ درصد برآورد شده است و یادآوری شده که TD متناسب با سن در زنان افزایش یافته ولی در مردان تغییری نمی‌کند. یک توجیه احتمالی این است که زنان در دوران پیش یائسگی توسط استروژن در برابر این بیماری محافظت می‌شوند ولی بعد از یائسگی زمانی که سطح استروژن کاهش می‌یابد، احتمال خطر افزایش پیدا می‌کند.

بر اساس گزارش هامیلتون، مصرف هورمونهای اگزوژن ممکن است باعث تغییر متابولیسم داروها شود. مشخص شده که تجویز کنتراستپتوهای خوراکی در زنانی که بنزودیازپین مصرف می‌کنند، می‌تواند رفتار معمول روزمره را تحت تأثیر قرار دهد.

یک گروه تحقیقاتی به غلظت‌های پلاسمایی چنان بالایی از ایمی‌پرامین در تجویز همزمان با کنتراستپتوهای خوراکی دست یافته که برای

پرهیز از سمیت، کاهش دوز ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای را به $\frac{1}{3}$ مقدار معمول توصیه نموده است.

تفاوت‌های بین مردان و زنان در مصرف داروها و گزارش موارد اثرات ناخواسته:

تقریباً $\frac{1}{3}$ تمامی زنان در سنین قبل از یائسگی، لااقل یک داروی خوراکی جلوگیری از بارداری مصرف می‌کنند که خود می‌تواند مصرف بیشتر دارو در آنان را مطرح سازد. به هر حال در زنان مصرف داروهای عمومی و نیز دسته‌های خاصی از داروها مثل عوامل سایکوتروپیک بیشتر است.

یک هورمون اگزوژن توانایی تداخل با سایر داروها و ایجاد سمیت یا ADR را دارد و از طرفی پلی فارماسی هم احتمال بروز ADR را افزایش می‌دهد. برخی محققین بر این عقیده‌اند که نقش زنان در تولیدمثل، احتمال مصرف دارو در آنان را افزایش می‌دهد، زیرا علاوه بر کنتراسپتیوهای خوراکی، احتمالاً از داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی، آهن، دیورتیک‌ها و سایر ترکیبات در حالات خاص ناشی از قاعدگی استفاده می‌کنند. از طرفی زنان بیشتر به پزشک مراجعه می‌کنند و در مقام مقایسه، احتمال دریافت نسخ دارویی در آنان بیش از مردان مشابه است. برخی شرایط و حالات مثل عفونتهای مجاری ادرار، آرتريت و اختلالات افسردگی و اضطراب در زنان شایع‌تر است که شانس بیشتر زنان در دریافت نسخ دارویی را به دنبال دارد، بنابراین مصرف بیشتر داروها به صورت منفرد یا چندگانه در زنان، بر احتمال بروز ADR می‌افزاید.

عده‌ای معتقدند که میزان گزارش موارد بروز ADR توسط دو جنس متفاوت است و زنان، از این موارد بیشتر شکایت می‌کنند. در یک مطالعه جمعیتی بر روی زنانی که مصرف دارو در آنان تحت کنترل بوده است، گزارش ADR در گروه‌های سنی زیر ۳۰ و بالای ۶۰ سال زیادت‌ر دیده شده ولی در مردان، میزان آن در گروه سنی بین ۳۰ تا ۳۹ سال، بیشتر بوده است.

درک ماهیت ADR و جهت گیریهای آینده

یکی از فاکتورهایی که در پیشگیری جنبه‌های فارماکوکینتیک و ADR در زنان مشکل ایجاد می‌کند، کمبود اطلاعات حاصل از مطالعات فارماکولوژی بالینی بر روی ترکیبات جدید است. بر اساس راهنمای سال ۱۹۷۷ سازمان نظارت بر غذا و دارو، زنان به علت قابلیت تولید مثل از فاز I و فاز II اولیه مطالعات دارویی، حذف شدند و فقط در مطالعاتی شرکت داده می‌شدند که کارآیی ترکیب مشخص شده و مطالعات ترانسژنیسیته حیوانی کامل شده بود. این محدودیت‌ها به دنبال فاجعه تالیدومید و دی‌اتیل استیل بسترول و به علت فشارهای موجود برای جلوگیری از بروز چنین مشکلاتی در آینده طرح‌ریزی گردید؛ ولی متأسفانه در طی فازهای I و II مطالعات بالینی است که ایمنی فارماکوکینتیک یک ترکیب مشخص می‌شود. بنابراین با اجرای این مقررات، اطلاعاتی در مورد فارماکوکینتیک دارو در زنان و احتمال تفاوت‌هایی در دوز و کارآیی یا دوز و ADR از نظر تاریخی در دسترس نخواهد بود.

انستیتو ملی بهداشت ایالات متحده (NIH) توصیه نموده که محققین مطالعاتشان را به

منظور لحاظ کردن شرایط و بیماریهای منحصر به زنان یا شایع‌تر در نزد آنان در تمامی گروههای سنی گسترش دهند. FDA هم به لزوم در نظر گرفتن زنان در فازهای اولیه مطالعات دارویی پی برده و الگوهای راهنمای جدیدی برای انجام مطالعات دارویی ارائه نموده است که در آنها در نظر گرفتن تعداد مناسب و معقولی از زنان را در مطالعه بر روی داروهای جدید، لازم شمرده است. همچنین بر نیاز به آنالیز داده‌ها با توجه به زیر گروههای خاص مثل جنس مؤنث، اقلیت‌های نژادی و سالخوردگی تأکید شده است. در این رابطه خصوصاً سه طرح فارماکوکینتیکی ارائه گردیده است:

الف - اثرات سیکل قاعدگی و شرایط یائسگی بر فارماکوکینتیک دارو.

ب - اثرات استروژن‌ها و کنتراسپتیوهای خوراکی بر فارماکوکینتیک دارو.

ج - تأثیر یک دارو بر کارایی کنتراسپتیوهای خوراکی.

اجرای این راهنمایی‌ها در جهت دستیابی به اطلاعات با ارزش در مورد تأثیر تفاوت‌های جنسی در بروز اثرات ناخواسته و نیز در مورد فارماکوکینتیک و کارایی داروها راهگشاست. طریقهٔ سریع‌تر دستیابی به اطلاعات مورد لزوم، نظارت دقیق بعد از ورود دارو به بازار است. معمولاً این گونه اطلاعات در بانکهای اطلاعاتی تشکیلات بهداشتی کشورها جمع‌آوری می‌شوند و کشورهای مثل سوئد و کانادا از بانکهای اطلاعاتی ملی، برای جمع‌آوری گزارشات مربوط به ADR و ارتباط آنها با مصرف همزمان هورمونهای اگزوژن، برخوردارند. چنین داده‌هایی می‌توانند آموزنده بوده و نهایتاً

اطلاعاتی به منظور یافتن طریقهٔ مناسب دارو درمانی فراهم آورند.

نتیجه‌گیری

بر اساس اطلاعات موجود به نظر می‌رسد که زنان با مصرف داروها، بیشتر از مردان در معرض خطر اثرات ناخواسته قرار می‌گیرند و همچنین نظریه‌ای وجود دارد که در زنان احتمال بروز اثرات نامطلوب گوارشی بیشتر است.

تصور می‌شود که این مسئله می‌تواند ناشی از فاکتورهای فارماکوکینتیکی (مثلاً دوز نسبی بالاتر دارو برحسب mg/Kg وزن بدن) باشد؛ هر چند که دلایل قطعی آسیب‌پذیری وابسته به جنس در برابر ADR، ناشناخته مانده‌اند. سایر فرضیه‌های موجود عبارتند از: تفاوت در فارماکودینامیک، تفاوت در سطوح هورمونهای در گردش، مصرف کنتراسپتیوهای خوراکی که با مهار متابولیسم برخی داروها منجر به ایجاد غلظت‌های پلاسمایی بالاتر می‌شود و بالاخره مصرف بیشتر داروها بطور همزمان در زنان.

این فاکتورها را باید طی تجویز و بررسی کارایی دارو درمانی در نظر داشت تا میزان بیماریها و مرگ و میر ناشی از واکنش‌های دارویی کاهش یابد. الگوهای راهنمای جدید FDA، با وارد کردن زنان در مطالعات فاز I و II، اطلاعاتی را برای دستیابی به الگوی مناسب مصرف دارو در زنان و محدود کردن اثرات نامطلوب دارویی فراهم می‌آورند.

منبع:

Kando, J. c., yonkers, k. A. & Cole, J. O.: Gener as a risk factor for adverse events to medications; Drugs, 1995; 50(1): 1 - 6