

عوارض جانبی داروها

دکتر نیلوفر خوشنام‌راد^۱، دکتر شهیدیه امینی^۲

۱. دستیار گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

با ADE^2 (رویداد جانبی دارویی) اشتباه می‌شود. طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO)، هر رویداد نامناسب پزشکی حین درمان با یک فرآورده دارویی، ADE در نظر گرفته می‌شود. در این تعریف نیازی به وجود رابطه علت و معلولی وجود ندارد. در مقابل تعریف ADR یک پاسخ نامناسب و ناخواسته به دارو است که در مقدار مصرف دارویی که به طور طبیعی برای پیشگیری، تشخیص، درمان بیماری یا اصلاح عملکرد فیزیولوژیک تجویز شده است، بروز می‌کند. در واقع، ADR نوعی از ADE است که علت آن می‌تواند مستقیماً به دارو و خواص فیزیولوژیک آن مرتبط باشد.

یک تفاوت عمده بین ADR و ADE این نکته است که ADR علی‌رغم تجویز مقدار مصرف مناسب اتفاق می‌افتد، اما ADE ممکن است در پی مصرف نامناسب دارو باشد و همچنین خطاهای دارویی را نیز در بر می‌گیرد.

هر چند در مقاله‌ها و کتاب‌ها گاهی این اصطلاحات به جای هم به کار برده می‌شوند، اما توصیه می‌شود از تعاریف استاندارد استفاده شود. واکنش جانبی دارویی قابل توجه طبق تعریف

واکنش ناخواسته دارویی (ADR^1) یک اثر ناخواسته و نامطلوب در پی مصرف معمول بالینی دارو است. این واکنش‌ها تقریباً هر روز اتفاق می‌افتند و منجر به کاهش کیفیت زندگی بیماران و موربیدیتی و مورتالیتی قابل توجه می‌شوند. افزایش تعداد داروهای موجود در بازار، افزایش جمعیت سالمندان و روند درمان چند دارویی (پلی‌فارماسی) عوامل افزایش دهنده ADR در جهان هستند. در حقیقت هر فرآورده‌ای که می‌تواند یک اثر درمانی ایجاد کند، قادر به ایجاد اثر ناخواسته جانبی نیز هست.

حدود ۵ درصد پذیرش‌های بیمارستان در نتیجه ADR است و حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران بستری حداقل یک ADR را طی بستری تجربه می‌کنند. مقدار واقعی عوارض جانبی ممکن است بیش‌تر باشد، چرا که برخی از این عوارض ماهیت طبیعی بیماری را تقلید کرده و تشخیص داده نشده یا گزارش نمی‌شوند.

■ تعریف ADR

اصطلاح ADR (عارضه ناخواسته دارویی) اغلب

یک پاسخ غیرمنتظره، ناخواسته، نامطلوب یا زیاد به دارو است که منجر به قطع دارو یا تغییر مقدار مصرف آن می‌شود و یا بیمار نیازمند بستری، افزایش طول بستری شده و یا درمان حمایتی شده و یا منجر به آسیب موقت یا دائمی، ناتوانی و یا مرگ می‌شود.

به‌طور مثال، در صورتی که بیماری به‌دلیل آمبولی ریه وارفارین را با هدف درمانی (INR = 2-3) دریافت کرده و به‌علت خون‌ریزی مازو به اورژانس مراجعه کند، در صورتی که INR بیمار در محدوده درمانی باشد، این خون‌ریزی ADR تعریف می‌شود، در این شرایط وارفارین باید قطع شود. در صورتی که بیماری مثلاً به‌دلیل تداخل دارویی و INR بالای محدوده درمانی (مثلاً ۶) دچار خون‌ریزی شود و با کاهش مقدار مصرف یا قطع موقت وارفارین خون‌ریزی درمان شود، این رویداد یک ADE است و وارفارین می‌تواند مجدداً در این بیمار شروع شود.

در حدود ۸۰ درصد موارد ADR که در بیمارستان اتفاق می‌افتند، نوع A هستند. این عوارض قابل پیش‌بینی بوده و اغلب اجتناب‌پذیر هستند. در افراد بالغ عوارض دارویی با کورتیکواستروئیدها، آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای ضدانعقاد، داروهای قلبی - عروقی، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی و اویپات‌ها معمول‌تر بوده است. در اطفال شایع‌ترین عوارض دارویی در پی مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای تنفسی و واکسن‌ها گزارش شده است. در ادامه در سایر عناوین این شماره دسته‌بندی‌های دیگری نیز توضیح داده خواهد شد.

■ یافتن عوارض ناخواسته دارویی

چه در بیماران سرپایی و چه در بیماران بستری، نخستین نشانه ADR بروز علائم جدید یا تشدید علائم قبلی است. در داروخانه‌ها، بیماران به داروساز مراجعه کرده و در مورد کنترل این علائم در منزل راهنمایی می‌خواهند. این یک موقعیت برای

یک پاسخ غیرمنتظره، ناخواسته، نامطلوب یا زیاد به دارو است که منجر به قطع دارو یا تغییر مقدار مصرف آن می‌شود و یا بیمار نیازمند بستری، افزایش طول بستری شده و یا درمان حمایتی شده و یا منجر به آسیب موقت یا دائمی، ناتوانی و یا مرگ می‌شود.

به‌طور مثال، در صورتی که بیماری به‌دلیل آمبولی ریه وارفارین را با هدف درمانی (INR = 2-3) دریافت کرده و به‌علت خون‌ریزی مازو به اورژانس مراجعه کند، در صورتی که INR بیمار در محدوده درمانی باشد، این خون‌ریزی ADR تعریف می‌شود، در این شرایط وارفارین باید قطع شود. در صورتی که بیماری مثلاً به‌دلیل تداخل دارویی و INR بالای محدوده درمانی (مثلاً ۶) دچار خون‌ریزی شود و با کاهش مقدار مصرف یا قطع موقت وارفارین خون‌ریزی درمان شود، این رویداد یک ADE است و وارفارین می‌تواند مجدداً در این بیمار شروع شود.

■ طبقه‌بندی عوارض ناخواسته دارویی

به‌طور کلی عوارض ناخواسته دارویی به دو زیرگروه تقسیم می‌شوند. نوع A که واکنش‌های وابسته به مقدار مصرف و قابل پیش‌بینی هستند، این عوارض به‌دلیل تشدید یک اثر فارماکولوژیک دارو هستند، به‌طور مثال، افت فشار ارتوستاتیک به‌دنبال مصرف داروهای ضدفشارخون یک عارضه جانبی از نوع A است (A برگرفته از augmented یا شدت یافته است). در مقابل نوع B ناشایع و غیرقابل پیش‌بینی بوده و ارتباطی با اثر شناخته شده فارماکولوژیک دارو ندارند. این

جدول ۱ - طبقه‌بندی عوارض ناخواسته دارویی

مدیریت	مثال	ویژگی	نوع عارضه
کاهش مقدار مصرف هولد کردن موقت دارو در نظر گرفتن درمان همزمان با یک دارو دیگر	خشکی دهان به‌دنبال مصرف ضداسفردگی‌های سه‌حلقه‌ای، دپرسیون تنفسی با اویپوئیدها، سندروم سروتونینی به‌دنبال مصرف داروهای SSRI	شایع، در ارتباط با فارماکولوژی دارو، قابل پیش‌بینی، مورتالیتهی پایین	A، مرتبط با مقدار مصرف
قطع دارو و عدم شروع مجدد آن مگر در موارد حساسیت‌زدایی	واکنش‌های ایمنولوژیک: آنافیلاکسی با پنی‌سیلین واکنش‌های ایدیوسینکراتیک: هیپرترمی بدخیم با هوش‌برهای عمومی	ناشایع، عدم ارتباط با فارماکولوژی دارو، غیرقابل پیش‌بینی، مورتالیتهی بالا	B، غیرمرتبط با مقدار مصرف
کاهش مقدار مصرف یا قطع دارو	اوستونکروز آرواره با بیس‌فسفونات‌ها، سرکوب محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال به‌دنبال مصرف استروئیدها	ناشایع، مرتبط با مقدار مصرف تجمعی	C، وابسته به مقدار مصرف و زمان
معمولاً قابل مدیریت نیست.	کارسینوژنیسیتهی، دیسکینزی تأخیری، تراوتوژنیسیتهی	ناشایع، ممکن است در برخی موارد مدتی پس از قطع دارو بروز کند	D، مرتبط با زمان، تأخیری
شروع مجدد دارو و قطع تدریجی	سندروم قطع مصرف بنزودیازپین‌ها و اویپوئیدها	ناشایع، به‌دنبال قطع دارو بروز می‌کند.	E، قطع مصرف
افزایش مقدار مصرف، درمان جایگزین، اضافه کردن سایر داروها به درمان	شکست درمان با OCP به‌علت مصرف القاکننده‌های آنزیمی مقاومت به درمان آنتی‌بیوتیکی	شایع، مرتبط با مقدار مصرف، معمولاً به‌علت تداخل‌های دارویی اتفاق می‌افتد.	F، شکست غیرمنتظره درمان

می‌کند و از شما در مورد درمان اسهال سؤال می‌کند. در این شرایط یکی از سؤال‌های داروساز از بیمار باید تعیین ارتباط بین مصرف داروها توسط

داروساز است تا در رابطه با علایم بیمار سؤال کند و تعیین کند که آیا این علایم مرتبط با ADR است یا خیر. به طور مثال، بیماری به داروخانه مراجعه

یا عوامل ضداسهال می‌توانند نشانه‌ای از درمان عارضه دارویی باشد.

خواندن یادداشت‌های پیشرفت وضعیت بیمار یک روش دیگر برای یافتن عارضه دارویی است. مثلاً لتارژی، خواب‌آوری و افتادن می‌تواند به دلیل عارضه جانبی به دنبال مصرف ضددردها، خواب‌آورها یا شل‌کننده‌های عضلانی باشد. بروز راش نیز ممکن است ناشی از مصرف دارو باشد. انتقال بیمار از یک بخش به سطح مراقبت‌های بالاتر، مثلاً انتقال از بخش عمومی به بخش مراقبت‌های ویژه می‌تواند به دنبال بروز عارضه جانبی دارویی باشد. در این موارد داروساز باید تمامی داروهای موجود در کاردکس بیمار را بررسی کند و دارویی را که می‌تواند متهم باشد، پیدا کند.

هرچند این موارد به تشخیص عارضه دارویی کمک می‌کند اما تعیین قطعی عوارض سخت است، تعیین روابط علت و معلولی به افزایش اطمینان کمک می‌کند.

■ ارزیابی رابطه علت و معلولی عارضه دارویی

از آنجایی که اغلب بیماران چندین دارو مصرف می‌کنند، تعیین این که کدام یک از این داروها علت عارضه دارویی است نیز دشوار است. تهیه فهرست داروهایی که بیمار دریافت می‌کند نه تنها در یافتن علت بروز ADR کمک‌کننده است بلکه از درمان duplicate (به این معنی که بیمار دارویی مشابه با دارویی که خود مصرف می‌کرده در بیمارستان دریافت کند)، جلوگیری

بیمار و بروز اسهال باشد. مثلاً در صورتی که بیمار آنتی‌بیوتیک مصرف می‌کند، ممکن است مصرف داروی OTC برای کنترل اسهال ضروری نباشد و با ادامه درمان اسهال بهبود یابد.

در بیماران بستری، بیمار پزشک یا پرستار خود را از علایم جدید آگاه می‌کند و ممکن است منجر به تماس تلفنی به داروساز شود. پرسیدن سؤال‌های جزئی در ارتباط با علایم و نشانه‌های بیمار به جای توصیه سریع درمانی، می‌تواند یک ADR را مشخص کند و از درمان اضافی جلوگیری کند.

پایش آزمایشگاهی می‌تواند در تعیین سمیت‌های دارویی و یا شناسایی غلظت بالای دارو، کمک‌کننده باشد. یافته‌های آزمایشگاهی در تعیین عملکرد پایه اندام می‌تواند در تعیین مقدار مصرف شروع داروها و در تشخیص بروز عوارض جانبی مفید باشد. مثلاً در مورد استاتین‌ها تعیین عملکرد اولیه کبدی می‌تواند در تعیین افزایش آنزیم‌های کبدی به دنبال مصرف دارو کمک‌کننده باشد.

اختلال در نتیجه آزمون‌های آزمایشگاهی لزوماً به معنی بروز عارضه جانبی نبوده و متخصصان باید ارزیابی دقیق‌تری از بیمار کنند.

نگاه کردن به دستور پزشک در بیمارستان می‌تواند روشی برای یافتن عوارض جانبی تلقی شده و قطع ناگهانی و غیرمنتظره داروها یا تغییر در مقدار مصرف می‌تواند به دنبال عوارض دارویی باشد. تجویز داروهایی نظیر نالوکسون، فلومازنیل، دیفن‌هیدرامین، ویتامین K، سدیم پلی‌استایرن سولفونات، کورتیکواستروئیدها و

می‌کند. این روش‌ها نمی‌توانند تعیین‌کننده قطعی باشند. علی‌رغم این که روش‌های متعددی برای تعیین رابطه علی معرفی شده است، هیچ‌کدام از فارماکوویژیالانس است و می‌تواند تا حدودی

جدول ۲ - طبقه‌بندی علیت بر اساس WHO-UMC^۳

<p>قطعی (certain):</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ رویداد بالینی یا آزمون آزمایشگاهی مختل که در ارتباط زمانی قابل قبول با تجویز دارو باشد. ❖ با بیماری زمینه‌ای یا دیگر داروها قابل توضیح نباشد. ❖ پاسخ به قطع دارو دیده شود. ❖ در صورت نیاز، مواجه مجدد با دارو پاسخ قابل قبول ایجاد کند. ❖ رویداد یک پدیده فارماکولوژیک قطعی باشد.
<p>محتمل (probable):</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ رویداد بالینی یا آزمون آزمایشگاهی مختل که در ارتباط زمانی قابل قبول با تجویز دارو بروز کرده باشد. ❖ ارتباط با بیماری زمینه‌ای یا سایر داروها نامحتمل باشد. ❖ پاسخ به قطع دارو از نظر بالینی منطقی باشد. ❖ نیازی به مواجه مجدد با دارو نیست.
<p>ممکن (possible):</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ رویداد بالینی یا آزمون آزمایشگاهی مختل که در ارتباط زمانی قابل قبول با تجویز دارو باشد. ❖ هم‌چنین می‌تواند با بیماری زمینه‌ای یا دیگر داروها قابل توضیح باشد. ❖ اطلاعات در مورد قطع دارو ناواضح بوده یا موجود نباشد.
<p>نامحتمل (unlikely):</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ رویداد بالینی یا آزمون آزمایشگاهی مختل که از نظر زمانی نامحتمل است اما ناممکن نیست. ❖ هم‌چنین می‌تواند با بیماری زمینه‌ای یا دیگر داروها قابل توضیح باشد.
<p>طبقه‌بندی نشده (Conditional/Unclassified):</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ رویداد بالینی یا آزمون آزمایشگاهی مختل ❖ به‌عنوان ADR گزارش شده است. ❖ نیاز به اطلاعات بیشتر برای بررسی عارضه وجود دارد.
<p>غیرقابل ارزیابی یا طبقه‌بندی (Unassessable/Unclassifiable):</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ گزارش پیشنهاددهنده یک ADR است. ❖ به‌علت اطلاعات ناکافی یا متناقض قابل ارزیابی نیست. ❖ امکان کامل کردن اطلاعات وجود ندارد.

جدول ۳ - مقیاس Naranjo در تعیین احتمال ADR

امتیاز	نامعلوم	خیر	بله	پرسش
	۰	۰	+۱	۱ - آیا گزارش قبلی در رابطه با بروز این عارضه وجود دارد؟
	۰	-۱	+۲	۲ - آیا عارضه پس از تجویز دارو بروز کرده است؟
	۰	۰	+۱	۳ - آیا عارضه دارویی با قطع دارو یا تجویز آنتاگونیست بهبود یافته است؟
	۰	-۱	+۲	۴ - آیا با تجویز مجدد دارو عارضه مجدداً بروز کرده است؟
	۰	+۲	-۱	۵ - آیا علل دیگری به جز دارو می‌توانند به خودی خود موجب بروز عارضه شوند؟
	۰	+۱	-۱	۶ - آیا عارضه با تجویز دارونما دوباره بروز کرده است؟
	۰	۰	+۱	۷ - آیا دارو در خون یا سایر مایعات بدن در غلظت‌های سمی شناسایی شده است؟
	۰	۰	+۱	۸ - آیا با تجویز مقدار مصرف بالاتر عارضه شدت یافته یا با کاهش مقدار مصرف، شدت عارضه کم شده است؟
	۰	۰	+۱	۹ - آیا بیمار در مواجهه قبلی با دارو یا داروی مشابه واکنش مشابه داشته است؟
	۰	۰	+۱	۱۰ - آیا عارضه دارویی با شواهد عینی تأیید شده است؟
				امتیاز کل
				طبقه‌بندی احتمال ADR
				با احتمال بالا
				محمتم
				ممکن
				مشکوک
				۹
				۵ - ۸
				۰ - ۴
				۰

راهنما هستند. یکی از پرمصرف‌ترین این مقیاس Naranjo است (جدول ۳).

احتمال ارتباط مصرف دارو با عارضه جانبی را مشخص کند. معیارهای WHO برای تعیین رابطه علیتی میان مصرف دارو و بروز عارضه در جدول (۲) نشان داده شده است.

چندین مقیاس و الگوریتم برای تعیین احتمال عوارض دارویی طراحی شده است، هر چند هیچ کدام از این مقیاس‌ها صددرصد قطعی نیستند و فقط

زیرنویس

1. Adverse drug reaction
2. Adverse drug event
3. United States is the World Health Organization - Uppsala Monitoring Centre