

# علل اهمیت توجه به بررسی عوارض دارویی

دکتر مسعود مهدوی نیا، دکتر مریم سله‌چه، دکتر مهرانوش موسوی، دکتر امیر جلالی

گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز

## ■ خلاصه

مهمترین عوارض دارویی، علل و اهمیت توجه به آنها و نیز آخرین یافته‌های جدید، در این بررسی مروری، ارائه شده است. عوارض دارویی به دو دسته قابل پیش‌بینی و غیرقابل پیش‌بینی تقسیم می‌شوند. در این مقاله آلرژی دارویی، تفاوت جنسی واکنش‌های حساسیتی، تفاوت پلی‌مورفیسم، تأثیر ژنتیک و آخرین یافته‌های جدید در عوارض جانبی دارو مورد بحث و بررسی قرار گرفته است.

## ■ عوارض جانبی دارو کدامند؟

عوارض جانبی داروها، به دو دسته قابل پیش‌بینی و غیرقابل پیش‌بینی تقسیم‌بندی می‌شوند (۱، ۲).

عوارض جانبی قابل پیش‌بینی شامل:

- ۱ - سمیت ناشی از درمان ۲ - اثرات جانبی غیرقابل پیش‌گیری ۳ - اثرات فارماکولوژیک و ۴ - تداخل دارو - دارو می‌باشد.
- عوارض جانبی غیرقابل پیش‌بینی شامل:
  - ۱ - عدم تحمل دارو در مقادیر اندک دوزها و غلظت‌های خونی بالاتر از حد نرمال دارو.
  - ۲ - واکنش‌های ایدیوسینکراتیک که معمولاً ناشی از ساختار ژنتیکی یا پاسخ‌های فارماکوکینتیک است.

- ۳ - واکنش‌های آلرژیک (با واسطه IgE) یا پسودوآلرژیک (بدون واسطه IgE) می‌باشد (۳).

## ■ طبقه‌بندی واکنش‌های دارویی

واکنش‌های دارویی به دو دسته A و B تقسیم می‌شوند. واکنش‌های نوع A مسؤؤل ۸۰ الی ۹۰ درصد عوارض جانبی داروها می‌باشند. این واکنش‌ها با احتمال بیش از  $\frac{1}{1000}$  (۰/۱ درصد) به وقوع می‌پیوندند که در آزمون‌های پیش بالینی و بالینی قابل شناخت هستند. قابلیت‌های فردی بیماران برای بروز واکنش‌های نوع A متفاوت است که همین امر باعث ایجاد محدوده‌ای از دوز قابل تحمل دارو در افراد مختلف می‌شود. تقریباً بسیاری از واکنش‌های نوع A در اکثر بیمارانی که دوز خاصی از دارو را دریافت می‌کنند، اتفاق می‌افتد. به‌عنوان مثال، بسیاری از واکنش‌های نوع A که توسط مورفین ایجاد می‌شوند (مانند خواب آلودگی، دپرسیون تنفسی، یبوست، استفراغ) در بیمارانی که دوز بالا مصرف می‌کنند، دیده شده است (غیرقابل تغییر است). در برخی از موارد (مانند دپرسیون تنفسی) تفاوت‌های فردی در پاسخ با منحنی S شکل (سیگموییدی) رابطه دارد.

واکنش‌های نوع B معمولاً با اثرات فارماکولوژیک داروها مرتبط نیست و عمدتاً غیروابسته به دوز و غیرمعمول و غیرقابل پیش‌بینی است. به‌طور کلی، احتمال وقوع آن‌ها کمتر از  $\frac{1}{1000}$  (۰/۱ درصد) می‌باشد. این واکنش‌ها نادر بوده و علل مهم واکنش‌های ناخواسته شدید دارویی هستند. در بسیاری از بیماران، وقوع واکنش‌های نوع B نامعلوم و مبهم است. به عبارتی دیگر، این واکنش‌ها به حالت ژنتیکی یا حساسیت شدید به دارو مربوط می‌باشد (۴).

## ■ مهمترین عوامل مؤثر در ایجاد عوارض

### ■ جانبی دارویی

#### □ جنسیت

تفاوت جنسی در پاسخ به یک دارو را می‌توان یک متغیر درون فردی در نظر گرفت؛ به‌خصوص با توجه به این‌که مؤنث بودن برای واکنش‌های دارویی ناخواسته (ADR) یک عامل خطر محسوب می‌شود (۵).

تفاوت‌های جنسی در پاسخ‌های دارویی بدو تولد و طول دوره خردسالی مطالعه شده است که در مورد داروهای ضدسرطان تفاوتی دیده نشد. با این حال، مشاهدات نشان می‌دهد که واکنش‌های ازدیاد حساسیت نسبت به داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) در پسران (۵۵/۸ درصد) شیوع بیشتری نسبت به دختران دارند (۶).

#### ■ فارماکوکینتیک

تفاوت در میزان فراهمی زیستی به روش تجویز دارو و اختلاف جذب در اعضای مختلف بستگی دارد. با در نظر گرفتن پارامترهای فارماکوکینتیک اگر دارو از راه خوراکی استفاده شود، حرکات دستگاه گوارش تحت تأثیر هورمون‌های جنسی است که در دو جنس کمی متفاوت است (۷-۱۰). آنزیم‌های دستگاه گوارش که مسؤؤل متابولیسم داروها هستند، نیز در دو جنس با هم متفاوت هستند (۱۱).

تحقیقات نشان داده که میدازولام فراهمی زیستی بیشتری در زنان دارد و وراپامیل خوراکی در زنان دارای فراهمی زیستی بالاتری است (۱۲، ۱۳).

#### ■ توزیع

توزیع دارو متأثر از عوامل متعددی می‌باشد

فراوان‌ترین عضو خانواده  $P_{450}$  در کبد انسان است (۱۷).  $CYP_{3A4}$ ، کلیرانس بالاتری برای سوبسترای داروهای سیکلوسپورین، اریترومايسين، وراپامیل نیفدیپین، دیازپام و آلفتانیل را در زنان نشان داده است (۱۴) (جدول ۱).

سیتوکروم  $P_{2D6}$  ( $CYP_{2D6}$ ): در مطالعات اخیر ثابت شده است که دکسترومتورفان و متوپرولول کلیرانس بیشتری را در مردان نسبت به زنان دارند (۱۸). داروی میرتازاپین (ضدافسردگی) که توسط  $CYP_{2D6}$  و  $CYP_{3A4}$  متابولیزه می‌شود، کلیرانس سریع‌تری در مردان نسبت به زنان دارد. بر همین اساس، فعالیت  $CYP_{2D6}$  در مردان بیشتر است (۱۹) (جدول ۱).

سیتوکروم  $P_{2C9}$  ( $CYP_{2C9}$ ): بسیاری از داروها مانند فنیتوئین، وارفارین، ناپروکسن و پیروکسیکام توسط  $CYP_{2C9}$  متابولیزه می‌شوند (۲۰). با این حال اطلاعات محدودی درباره اثر این سیتوکروم در دو جنس وجود دارد و تفاوت فعالیت این سیتوکروم

که شامل نمایه توده بدن (BMI)، حجم پلاسما ترکیب و میزان پروتئین‌های پلاسما برای اتصال به دارو می‌باشد. عوامل مذکور در دو جنس متفاوت است (۱۴).

#### ■ متابولیسم

خانواده بزرگ آنزیم‌های سیتوکروم  $P_{450}$ ، از سیستم‌های اصلی متابولیزکننده دارو در انسان است و نقش تفاوت جنسی در آنزیم‌های کلیدی  $P_{450}$  ثابت شده است (۱۴).

#### الف) فاز ۱ متابولیسم

سیتوکروم  $P_{1A2}$  ( $CYP_{1A2}$ ): این سیتوکروم در کلیرانس بسیاری از داروها مانند کافئین و تتوفیلین دخیل است. غلظت‌های ادراری متابولیت‌های کافئین، نشان‌دهنده فعالیت کمتر  $CYP_{1A2}$  در زنان به‌خصوص در نژاد زرد، به شمار آمده است (۱۵) (جدول ۱). بر خلاف آن، متابولیسم تتوفیلین در زنان سریع‌تر از مردان است (۱۶).

سیتوکروم  $P_{3A4}$  ( $CYP_{3A4}$ ): این سیتوکروم

جدول ۱ - تفاوت‌های جنسی در پارامترهای فارماکو کینتیک: فاز ۱ متابولیسم

کلیرانس	دارو	آنزیم‌های کبدی
افزایش در مردان	کافئین، پاراستامول	CYP1A2
افزایش در زنان	میدازولام، نیفدیپین، اریترومايسين	CYP3A4
افزایش در مردان	دکسترومتورفان، دبریزوکوئین اسپارتین	CYP2D6
بدون تفاوت در دو جنس	S - مفنیتوئین	CYP2C9
افزایش در مردان	کلرزوکسازون	CYP2E1 CYP2C19

جدول ۲ - تفاوت‌های جنسی در پارامترهای فارماکو کینتیک: فاز II متابولیسم

کلیرانس	دارو	آنزیم‌های کونژوگه کننده
افزایش در مردان	۶ - مرکاپتوپورین	تیوپورین متیل ترانسفراز
افزایش در مردان	پاراستامول	گلوکوروئیداسیون
افزایش در مردان	۶ - مرکاپتوپورین	دهیدروپیرییمیدین دهیدروژناز
افزایش در مردان	کافتین	UDP - گلورونوزیل ترانسفراز
بدون تفاوت در دو جنس	کافتین، داپسون، زیدوودین	N - استیل ترانسفراز
افزایش در مردان	نوراپی نفرین، اپی نفرین	کاتکول - O متیل ترانسفراز

در دو جنس مشاهده نشده است (۲۱).

سیتوکروم  $P_2E_1$  و  $P_2C_{19}$ : طبق مطالعات انجام شده، به نظر می‌رسد که احتمالاً فعالیت  $C_7P_2C_{19}$  در مردان بیشتر از زنان است، هر چند که فعالیت  $C_7P_2E_1$  قطعاً در مردان بیشتر از زنان است (۲۰) (جدول ۱).

#### ب) فاز II متابولیسم

واکنش‌های فاز II شامل گلوکوروئیداسیون، سولفات‌شدن، استیلاسیون و یا متیلاسیون است (۱۴).

با توجه به شواهد، جنسیت در گلوکوروئیداسیون بسیاری از ترکیبات دارویی، نقش مؤثری دارد. برای مثال اثر جنسیت بر روی گلوکوروئیداسیون پاراستامول و دی‌فلونیزال نشان داده که گلوکوروئیداسیون این ترکیبات در مردان بیشتر از زنان است. در حالی که گلوکوروئیداسیون زیدوودین به جنسیت بستگی ندارد (۲۲، ۲۳) (جدول ۲).

#### ■ تشریح

تشریح کلیوی ترکیباتی که به صورت غیرفعال آزاد یا باز جذب می‌شوند به وسیله سرعت فیلتراسیون گلومرولی (GFR) تعیین می‌شود. GFR به وزن بدن بستگی دارد که تقریباً در مردان بیشتر از زنان است (۱۴).

#### ■ فارماکودینامیک

الف) داروهایی که بر روی CNS اثر می‌گذارند. بر اساس تحقیقات انجام شده غلظت دوپامین در مغز زنان نسبت به مردان بیشتر است. این یافته می‌تواند عامل تفاوت جنسی در شیوع، طول دوره بیماری و پاسخ درمانی به داروهای اعصاب و روان باشد (۱۴).

ب) داروهایی که بر روی سیستم قلبی - عروقی اثر می‌گذارند.

داروهای کلاسیک مسدود بتا مانند پروپرانولول و متوپرولول، غلظت پلاسمایی بیشتری در زنان

#### □ واکنش‌های جانبی دارویی وابسته به ژنتیک

##### ■ هیپرترمی بدخیم

هیپرترمی بدخیم، یک حالت غیرطبیعی در عضلات اسکلتی است که معمولاً به صورت اتوزومال غالب به ارث می‌رسد. در حدود ۶۰ درصد موارد، این وضعیت ناشی از جهش در ژن ریانودین ( $R_1R_1$ ) روی کروموزوم ۱۹۹ (واقع در بازوی بلند کروموزوم ۱۹) می‌باشد. حداقل ۱۵ جهش ژنی مختلف بر روی ژن  $R_1R_1$  با هیپرترمی بدخیم مرتبط است. در هیپرترمی بدخیم تماس با موادی مثل سوکسامتونیوم یا مواد بیهوش‌کننده فلورینه، باعث آزادسازی زیاد کلسیم از رتیکولوم سارکوپلاسمیک شده، موجب سفتی عضله و به دنبال آن آزاد شدن پتاسیم، میوگلوبین و کراتین کیناز به درون خون می‌شود. مرگ و میر ناشی از هیپرترمی بدخیم می‌تواند اتفاق بیفتد (۴).

##### ■ آپنه طولانی ناشی از سوکسامتونیوم

سوکسامتونیوم یک استرکولین و اسیدسوکسینیک است که نیمه عمر کوتاهی دارد. این دارو به وسیله بوتیریل کولین استرازپلازما، هیدرولیز می‌شود. اختلال‌های ژنتیکی این آنزیم، ممکن است سرعت هیدرولیز سوکسامتونیوم توسط این آنزیم را کاهش و منجر به افزایش مدت اثر و ایجاد آپنه طولانی شود. تفاوت‌های ژنتیکی در کولین استرازپلازما بر روی چهار ژن که بر روی کروموزوم ۳۹ قرار گرفته‌اند، مشخص شده‌اند. این ژن‌ها  $A$ ،  $F$ ،  $K$  و  $U$  هستند. آنزیم طبیعی یا معمولی ( $U$ )، آنزیم غیرطبیعی ( $A$ )، آنزیم مقاوم به فلوراید ( $F$ ) و آنزیم خاموش یا ساکت ( $S$ ) با این ژن‌ها کدگذاری می‌شوند. اختلال آنزیم  $A$  بسیار رایج است که

نسبت به مردان دارند (۲۵، ۲۴) و یک متابولیسم استریو سلکتیو جنسی برای این داروها وجود دارد (۲۵). دوزهای مشابه مسددهای بتا می‌توانند موجب کاهش بیشتر ضربان قلب و فشار خون سیستولی در زنان نسبت به مردان شود. میزان سرفه، در درمان با داروهای مهارکننده آنزیم‌تانسین ( $ACE-I$ ) که عامل اصلی قطع مصرف این دسته دارویی است، در زنان بیشتر از مردان گزارش شده است (۱۴).

##### ■ متابولیسم انرژی

هورمون‌های جنسی نقش اصلی در متابولیسم لیپیدها مانند HDL و تری‌گلیسریدها دارند (۲۶). بر اساس تحقیقات انجام شده، استاتین‌ها اثرات مشخصی در پایین آوردن چربی خون در مردان و زنان دارند. با این حال، کاهش مشخص در چربی خون زنانی که اولین بار با لوواستاتین درمان شدند مشاهده گردیده که به دنبال آن زنان میوپاتی و رابدومیولیز بیشتری نسبت به مردان تجربه می‌کنند (۲۸، ۲۷).

در یک بررسی، بیش از ۷۰ درصد از ۲۳۶۷ بیماری که به علت عوارض جانبی داروها به کلینیک مراجعه کردند، زن بودند (۱۴). با توجه به تحقیقات، واضح است که تفاوت در فارماکوکینتیک، فارماکودینامیک و عوارض جانبی داروها، وابسته به جنس است.

در نهایت، درک بهتر از اثرات دارویی وابسته به جنس می‌تواند در ایجاد پاسخ‌های دارویی بی‌خطر و فرمولاسیون داروهای ایمن و کارآمد کمک کرده و موجب ارتقای پروتکل‌های درمان‌های دارویی در زنان و مردان می‌شود (۱۴).

با مقاومت یا مهار توسط بی‌حس‌کننده موضعی دیبوکابین مشخص می‌شود. عدد دیبوکابین نشان‌دهنده درصد مهار آنزیم توسط دیبوکابین در حضور بنزوئیل کولین می‌باشد.

این ۴ ژن باعث ایجاد ۱۰ ژنوتیپ می‌شوند که ۳ نوع آن‌ها (SS, AS, AA) باعث آپنه طولانی پس از استفاده از سوکسامتونوم در دوز درمانی می‌شود. البته برخی دیگر از داروهای بیهوشی استری مانند آتراکوریوم نیز ممکن است توسط این سه ژنوتایپ آنزیم، موجب آپنه طولانی شوند (۴).

#### ■ پورفیری کبدی

در پورفیری کبدی، می‌توان درمان بیماری را توسط داروهای خاصی (به‌خصوص داروهایی که سنتز سیتوکروم P450 را افزایش می‌دهند) تسریع کرد. تشدید پورفیری حاد، معمولاً با ضعف عصبی عضلانی، آسیب‌های نورولوژیک، ناراحتی‌های عصبی روانی و درد شکمی همراه است.

در انسان، هم (Hem) نقش اساسی را به‌عنوان گروه پروستتیک پروتئین‌های آهن‌دار مختلف (هموگلوبین، میوگلوبین، سیتوکروم P450) دارا می‌باشد. سنتز این‌ها به آنزیم گاما - آمینولولینیک اسید سنتتاز (ALA سنتتاز) بستگی دارد که سنتز ۷ - آمینولولینیک اسید از گلوبین سوکسینات را تسریع می‌کند.

بسیاری از بیماران پورفیری در دوره‌های طولانی بدون علامت هستند. با این حال، پیش‌سازهای پورفیرین (مانند پروفوبیلینوژن، پروتوپورفیرینوژن) ممکن است در بافت‌ها تجمع پیدا کنند.

داروهایی که القاکننده سیتوکروم P450 هستند (مانند همه باربیتورات‌ها، فنی‌توین، کاربامازپین،

ریفامپین) همانند سایر داروها توسط اکسیدازهایی با عملکرد متفاوت متابولیزه و باعث افزایش در اتصال مولکول هم به سیتوکروم P450 می‌شوند. در این شرایط، ورود مولکول هم به درون سلول کبدی کاهش پیدا و باعث افزایش فعالیت ALA سنتتاز می‌شود.

در پورفیری حاد، سنتز پیش‌سازهای پورفیرین به میزان زیادی افزایش پیدا می‌کند که در این شرایط ممکن است حمله حاد بیماری رخ دهد.

با این‌که حمله‌های حاد پورفیریا ممکن است به علت عوامل فیزیولوژیک (مانند یائسگی یا حاملگی) تسریع شود، داروها نقش بیشتری در این زمینه دارند و باید از همه ترکیباتی که روی سیتوکروم P450 اثر دارند در بیماری پورفیریا اجتناب و دوری شود.

در مقابل مشتقات هم (مانند هماتین و آرژینات هم) باعث سرکوب فعالیت پیشرونده ALA سنتتاز می‌شوند که نقش مهمی در درمان بیماری‌های حاد ایفا می‌کنند (۴).

#### ■ متهموگلوبینمی ارثی

بسیاری از داروها (مانند بعضی از نیتريت‌ها، پریلوکابین، سولفونامیدها) می‌توانند باعث اکسیده شدن هموگلوبین شوند.

در شرایط طبیعی، هموگلوبین توسط آنزیم متهموگلوبین ردوکتاز بازسازی می‌شود. نبود این آنزیم ممکن است باعث پیشرفت متهموگلوبینمی شود. این واکنش می‌تواند توسط عوامل کاهنده (مانند آسکوربیک اسید) معکوس می‌شود.

از دیگر واکنش‌های دارویی وابسته به ژنتیک می‌توان به آنمی همولیتیک، مقاومت

می‌شوند، شامل آسپیرین، برخی داروهای NSAID و مواد حاجب رادیولوژیک هستند. پاسخ‌های آلرژیک هم‌چنین ممکن است توسط مصرف پروتئین‌های خارجی استریتوکیناز، آسپاراژیناز، هپارین، واکسن‌ها محصولات خونی یا پروتکل‌های درمانی حساسیت زدایی و پلاستیک لاتکس ایجاد شوند.

در بیهوشی پاسخ‌های ازدیاد حساسیت، اغلب با شلی عضلات همراه است (به‌خصوص با سوکسامتونیوم آتراکوریموم و روکورونیوم). واکنش‌هایی که نسبت به لاتکس و کلرگگزیدین ایجاد می‌شود، غیرمعمول هستند.

واکنش‌های شل‌کننده‌های غیردیپلاریزان، حساسیت متقاطع را نشان می‌دهد.

ازدیاد حساسیت نوع یک (I) باعث عوارض ذیل می‌شود:

- ۱ - کاهش فشارخون
- ۲ - اسپاسم ریه
- ۳ - تورم صورت و لب
- ۴ - تورم حلق
- ۵ - کهیر

نمای بالینی پاسخ‌های ازدیاد حساسیت به عامل تحریک بستگی دارد. آلرژن‌های سیستمیک (مانند داروها، نیش حشرات، ونوم) باعث کاهش فشار خون و شوک قلبی عروقی می‌شوند. هضم غذاها اغلب باعث ادم حلق و صورت و تماس پوستی موجب کهیر می‌شود.

آنافیلاکسی اغلب برای بیان واکنش‌های ازدیاد حساسیت به کار می‌رود که همراه با کاهش شدید فشار خون و سختی در تنفس (برونکواسپاسم یا ادم حلق) هستند.

به ضدانعقاد‌های خوراکی (وارفارین) اثرات سمی داروهای ایزونیازید، هیدرالازین، فنلژین و پاسخ‌های کاهنده فشار خون دبریزوکوئین و افزایش فشار درون سلولی (کورتیکواستروئیدها) و برافروختگی صورت وابسته به الکل (کلرپروپامید) اشاره نمود.

### □ آلرژی دارویی (واکنش‌های جانبی باعث افزایش حساسیت دارویی می‌شوند)

ازدیاد حساسیت یا پاسخ‌های آلرژیک نسبت به داروها، واکنش‌های جانبی هستند که به عوامل ایمنولوژیک بستگی دارند و بر اساس مکانیسم عمل معمولاً به ۴ نوع اصلی تقسیم‌بندی می‌شوند:

### ■ ازدیاد حساسیت نوع I (ازدیاد حساسیت فوری)

قبلاً تصور می‌شد که ازدیاد حساسیت نوع I مسؤؤل بسیاری از واکنش‌های جانبی شدید داروهاست سایر انواع ازدیاد حساسیت به این اندازه مهم نیستند. در این نوع حساسیت، داروها با متابولیت‌های آن‌ها به‌عنوان هاپتن عمل می‌کنند و با پروتئین‌های آندوژن پیوند کووالانت ایجاد کرده، کمپلکس آنتی‌ژنتیک حاصل تولید آنتی‌بادی‌های ایمنوگلوبین IGE را القا و به ماست سل‌های بافت‌های مختلف بدن متصل می‌شوند (مانند پوست، موکوس برنش یا روده، رگ‌های خونی، لوکوسیت‌های بازوفیل). پاسخ‌های ازدیاد حساسیت نوع I اغلب در بیمارانی دیده می‌شود که پنی‌سیلین یا سفالوسپورین دریافت کرده‌اند. این گروه از آنتی‌بیوتیک‌ها از لحاظ ساختمانی به هم وابسته هستند. سایر عواملی که عموماً باعث ازدیاد حساسیت

در برخی موارد آنافیلاکسی می‌تواند به سرعت ایجاد شود که یک فوریت در پزشکی است. وضعیت گردش خون بیمار باید مورد بررسی قرار گیرد. تجویز اکسیژن و اپی‌نفرین (به صورت IV) اغلب برای نجات زندگی بیمار ضروری است. سایر داروها (مانند هیدروکورتیزون و کلرفنیرامین) هم استفاده می‌شوند ولی برای موارد فوری کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند (۴).

#### ■ برونکواسپاسم

اگرچه ممکن است این حالت به صورت مستقل اتفاق بیفتد، در اغلب موارد به عنوان یک عارضه آنافیلاکسی است. در مواقع ایجاد برونکواسپاسم علاوه بر تجویز اپی‌نفرین، اینکوبه کردن تراشه و ونتیلاسیون با فشار مثبت اکسیژن خالص (۱۰۰ درصد) نیز ممکن است ضروری باشد. معمولاً در این گونه موارد، از آگونیست‌های  $\beta_2$  (مانند تجویز IV و نیولایزر سالبوتامول یا تربوتالین) و یا آمینوفیلین استفاده می‌شود. البته، از آنجایی که مکانیسم اثر آگونیست‌های  $\beta_2$  و آمینوفیلین متفاوت است، می‌توان آن‌ها را به‌طور هم‌زمان استفاده کرد.

ادم صورت و لب‌ها، به‌خصوص زمانی که دارو بر روی مخاط دهان اثر گذاشته و یا به غذایی خاص حساسیت وجود داشته باشد، معمولاً اتفاق می‌افتد.

ورم حلق ممکن است به‌صورت ادم حلق و حنجره رخ دهد که در این صورت اینکوبه کردن و حتی تراکتوتومی ضروری خواهد بود. استفاده از اسپری‌های دهانی اپی‌نفرین و یا تزریقی و اکسیژن درمانی، در اغلب موارد نیاز خواهد شد.

استفاده وریدی آنتاگونیست‌های  $H_1$  - رسپتور (مانند پرومتائین) و کورتیکواستروئیدها در برخی مواقع مفید خواهد بود، هر چند ممکن است شروع اثر آن‌ها با تأخیر صورت پذیرد (۴).

واکنش‌های آنافیلاکتوئید: زمانی که هستیامین و دیگر عوامل با واسطه مکانیسم‌های غیرایمونولوژیک از ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها آزاد می‌شوند، به‌عنوان واکنش‌های شبه آنافیلاکسی مطرح می‌شوند، زیرا ممکن است از نظر بالینی، نتوان تفاوتی را بین پاسخ‌های آنافیلاکتیک مرتبط با ازدیاد حساسیت نوع I و شبه آنافیلاکسی قایل شد. بسیاری از داروها، به‌صورت موضعی و عمومی، موجب آزادسازی هستیامین از ماست سل‌ها می‌شوند. این داروها شامل داروهای قلبیایی (مورفین پتیدین، آتراکوریوم، وانکومایسین، سوکسامتونیوم) می‌باشند.

۱ - حلال‌های دارویی

۲ - مواد حاجب

(Iohexol, Ioversol, Iopamidol)

۳ - حجیم‌کننده‌های کلوییدی پلاسما

۴ - پلی‌پیتیدها (پلی‌میکسین B، برادی‌کینین،

ماده P، آنافیلاتوکسین‌ها)

واکنش‌های موضعی شبه آنافیلاکسی در زمان تزریق مواد بیهوشی قابل پیش بینی است (به‌خصوص در مواقعی که غلظت بالای از دارو در محلی با جریان خون پایین و سرعت بالا تزریق شود).

این واکنش‌ها، اغلب زمانی اتفاق می‌افتد که داروهای متفاوتی از طریق یک سوزن کوچک انفوزیون شوند. در این مواقع به علت خصوصیات



واکنش متقاطع داده، لیز سلولی را موجب می‌شوند. واکنش‌های نوع II شامل:

- ۱ - آنمی همولیتیک (متیل دوپا)
- ۲ - لکوپنی یا آگرانولوسیتوز (فنتیازین‌ها کاربری مازول، کلوزاپین)
- ۳ - ترومبوسیتوپنی (هپارین، تیاژیدها)
- ۴ - پان‌سیتوپنی

هیپاتیت ناشی از هالوتان می‌تواند به‌عنوان ازدیاد حساسیت نوع دو مطرح گردد، زیرا متابولیت اکسیداتیو هالوتان (تری فلورواستیل کلراید) با پروتئین‌های غشایی سلول‌های کبدی پیوند کووالان تشکیل می‌دهند بنابراین، در بیماران آسیب‌پذیر و مستعد، آنتی‌بادی‌هایی سنتز می‌شوند که با پروتئین غشا واکنش متقاطع داده و باعث نکرور حاد کبدی می‌گردند (۴).

#### ■ ازدیاد حساسیت نوع III

در این نوع ازدیاد حساسیت، آنتی‌ژن‌های محلول (مانند سموم باکتریایی) با آنتی‌بادی‌های خون (IgG) واکنش داده و کمپلکس‌های رسوبی را ایجاد می‌کنند. وقتی آنتی‌ژن بیش از حد موجود باشد کمپلکس‌های ایجاد شده در اندوتلیوم عروق رسوب می‌کنند. واکنش‌های تیپ ۳ افزایش حساسیت اختلالات روماتوئیدی را به دنبال خواهند داشت.

#### ■ ازدیاد حساسیت نوع IV

این نوع ازدیاد حساسیت تاخیری بوده، آنتی‌بادی وجود ندارد. غشاهای سلول‌های ماکروفاژ با آنتی‌ژن‌ها و یا هاپتن‌ها با سلول‌های T-helper ترکیب شده، باعث میتوز لنفوسیت‌ها و آزادسازی موضعی لنفوکین‌ها می‌شوند (مانند فاکتور آلفا نکروز توموری و اینترفرون  $\gamma$ ). واکنش التهابی موضعی

فیزیکوشیمیایی داروهای مختلف، توده‌های کلوییدی ایجاد شده و در نتیجه، آزادسازی هیستامین را به دنبال خواهد داشت. واکنش‌های شبه آنافیلاکسی، معمولاً به‌صورت آزو دیلاتاسیون ادم موضعی و یا واکنش‌های پوستی، خود را نشان می‌دهند. در برخی موارد، واکنش‌های آنافیلاکتوئید شدید سیستمیک، موجب کلاپس جریان خون و یا برونکواسپاسم شده، که درمان آن‌ها شبیه آنافیلاکسی است. تشخیص و شناسایی افراد مستعد واکنش‌های شبه آنافیلاکسی سیستمیک علیرغم داشتن سابقه آسم، تب یونجه و آگزما و یا سابقه خانوادگی واکنش‌های شدید آسیب‌پذیر سخت می‌باشد. هر چند که برخی از داروها، ظاهراً بی‌خطر هستند (مانند بی‌حس‌کننده‌های موضعی فنتانیل، و کورونیوم و اتومیدیت)، حداقل از مصرف دو داروی بیهوش‌کننده وریدی (Althesin propanidid) به دلیل ارتباط آن‌ها با واکنش‌های مخاطره‌آمیز، اجتناب شود. پروفیلاکسی‌های قبل از اعمال جراحی که با استفاده از هر دو نوع آنتاگونیست‌های گیرنده‌های  $H_1$ ،  $H_2$  صورت می‌پذیرد تا حدودی اثرات محافظتی را در افراد مستعد خواهد داشت. واکنش‌های آنافیلاکسی و شبه آنافیلاکسی در نتیجه افزایش سطح سرمی هیستامین و تریپتاز ماست سل می‌باشند.

#### ■ ازدیاد حساسیت نوع II

در این نوع حساسیت، داروها با پروتئین موجود در ایتروسیت‌ها، گرانولوسیت‌ها، و یا غشای پلاکت‌ها ترکیب شده، کمپلکس آنتی‌ژن ایجاد و باعث القای سنتز آنتی‌بادی‌های IgC و IgM می‌شوند. آنتی‌بادی‌های مذکور، با آنتی‌ژن و نیز کمپلمان

معمولاً بین ۲۴ الی ۴۸ ساعت اتفاق می‌افتد و با توجه به تجمع ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها قرمزی سفیدی، تاول و پوسته شدن در محل را خواهیم داشت (۴).

■ واکنش‌های مخاطره‌آمیز داروها در دوران جنینی داروهایی که در دوران بارداری مصرف می‌شوند، ممکن است از دیوار جفت عبور کرده و اثرات مضر بر روی جنین داشته باشند. جفت دارای یک لایه عروقی بوده که عملکرد شبیه به یک دیواره چربی دارد. بنابراین، داروهای با وزن مولکولی پایین و محلول در چربی، به راحتی از غشای جفت عبور می‌کنند و سرعت حذف آن‌ها از خون مادر، به‌طور قابل ملاحظه تحت تأثیر موارد ذیل قرار دارد:

۱- جریان خون جفت

۲- ناحیه انتشار

۳- گرا دیان غلظت

عملاً داروهای محلول در چربی که از سد خونی مغزی عبور می‌کنند، می‌توانند از جفت نیز عبور کرده و حذف آن‌ها به وسیله بافت‌های جنینی ممکن است به طول انجامد. در مقابل، ترکیبات یونیزه و یا با وزن مولکولی بالا، نمی‌توانند به راحتی از جفت عبور کنند.

بیهوش‌کننده‌های استنشاقی، باریتورات‌های داخل وریدی و اکثر ضددردهای مخدر، می‌توانند از پلاسمای خون مادر به جنین انتشار یابند. به همین علت این داروها در موقع زایمان استفاده شوند، ممکن است موجب دپرسیون تنفسی در نوزاد شوند. اثرات مشابه فوق، توسط برخی از داروهای آرام‌بخش و خواب‌آور نیز می‌تواند حادث شود. آنتاگونیست‌های گیرنده بتا محلول در چربی

(مانند پروپرانولول، متوپرولول) می‌توانند از جفت عبور و باعث برادی کاردی جنین شوند. علاوه بر این، هیپوگلاسمی جنینی نیز توسط انسولین عوامل کاهنده قندخون خوراکی و یا برخی از آنتاگونیست‌های گیرنده بتا می‌تواند ایجاد شود. در مواقع استفاده از دیازپام در هنگام زایمان‌های دیررس (به‌عنوان مثال، در حالت پره - کلامپسی و اکلامپسی)، به راحتی از جفت عبور کرده و به کندی توسط جنین متابولیز می‌شود. متابولیت‌های فعال دارو (مانند diazepam-Desmethyl و اکسازپام) در بافت‌های جنینی تجمع و باعث ضعف و کاهش دمای بدن جنین می‌شوند.

بیشتر عوارض خطرناک مصرف دارو در دوران بارداری، به علت صدمات جنینی و یا تغییرات تراژونیک (Malformation) ایجاد می‌شود. در اوایل بارداری (۱۸ روز اول) داروهایی که بر روی قسمت سلولی اثر می‌گذارند (مانند عوامل سایتوتوکسیک و آنتاگونیست‌های فولات) ممکن است بر روی تشکیل پلاستوسیت اثر گذاشته، موجب مرگ جنین شوند. با این حال، جنین‌های غیرطبیعی عموماً توسط داروهایی که در زمان ارگانوژنز (اندام زایی) (۸-۲ هفته اول) مصرف شده‌اند ایجاد می‌گردند. این داروها شامل متوتروکسات ترتینوین، فنی‌توبین، والپروات سدیم، استروژن‌ها پروژسترون‌ها، آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی تتراسیکلین‌ها، داروهای ضدتیرویدی و وارفارین می‌باشند. در برخی موارد، اثرات داروها ممکن است برای سال‌های متمادی به تأخیر افتد. به‌عنوان مثال وقتی داروی دی‌اتیل استیل بسترول در بارداری تأخیری مورد استفاده قرار گرفت، تغییرات هورمونی

داده‌اند ولی به هر حال، تنها برخی از این واکنش‌ها در انسان اتفاق می‌افتند (۳۱).

اعتقاد بر این است که واکنش‌های ایدیوسینکراتیک دارو ممکن است ناشی از به هم خوردن مکانیسم تحمل در بیمارانی است که واکنش در آنان اتفاق افتاده است (۳۱).

اخیراً مشخص شده که تحمل دوز پایین از طریق سیستم ایمنی است و با استفاده از تداخل‌های مختلف قابل پیشگیری یا معکوس شدن می‌باشد (۳۱).

اصولاً میان داروها و مواد شیمیایی جهت ایجاد واکنش‌های ایدیوسینکراتیک تفاوتی وجود ندارد. به عبارت دیگر، بسیاری از مواد شیمیایی قادر هستند که واکنش‌های ایدیوسینکراتیک مشابه داروها را باعث شوند (۳۱). راش‌های پوستی نوعی واکنش ایدیوسینکراتیک به درمان دارویی است (۳۱).

#### □ پلی‌مورفیسم آنزیم‌های سیتوکروم P450 و عوارض جانبی داروها

عوارض جانبی داروها، به‌طور کلی به دو دسته A و B تقسیم می‌شوند. واکنش‌های تیپ A، به دلیل اطلاع از فارماکولوژی داروها، قابل پیش‌بینی می‌باشند. در مقابل، عوارض جانبی تیپ B، بر اساس فارماکولوژی دارویی نبوده، غیرقابل پیش‌بینی می‌باشند. برای هر دو نوع واکنش‌های A و B، مدارک و مستندات در خصوص زمینه ژنتیکی وجود دارد. از آنجایی که بسیاری از داروهایی که موجب بروز عوارض ناخواسته می‌شوند، توسط آنزیم‌های سیتوکروم P450، زمینه‌ساز ADR<sub>s</sub> می‌باشد یا خیر (۳۲-۳۳).

آنزیم‌های CYP450، قویترین عوامل اکسیداسیون

مادر باعث ایجاد سرطان واژن بعد از یک دوره کمون ۲۰-۱۰ ساله در دختران شده است (۴).

#### □ واکنش‌های حساسیتی شدید

واکنش‌های ایدیوسینکراتیک دارو یک مشکل بزرگ می‌باشد. در بسیاری از موارد، مکانیسم این واکنش‌ها ناشناخته است اما شواهدی دال بر این‌که متابولیت‌های فعال و سیستم ایمنی در این امر دخالت دارند، وجود دارد.

فرضیه مهم، فرضیه هاپتن است. مثال خوب در این زمینه پنی‌سیلین است. پنی‌سیلین از نظر شیمیایی فعال است و به پروتئین متصل می‌شود و بیمارانی که به پنی‌سیلین واکنش‌های آلرژیک نشان می‌دهند، دارای آنتی‌بادی IgE علیه پنی‌سیلین متصل به پروتئین هستند.

بسیاری از داروهایی که واکنش‌های ایدیوسینکراتیک ایجاد می‌کنند، از نظر شیمیایی فعال نیستند اما متابولیت‌های فعال برای اتصال به پروتئین ایجاد می‌کنند.

مطالعات آینده‌نگر در زمینه واکنش‌های ایدیوسینکراتیک غیرممکن است زیرا وقوع این واکنش‌ها بسیار کم است. مطالعات گذشته‌نگر بالینی برای مطالعه عوامل خطر ژنتیک مفید است.

عوامل محیطی نیز ممکن است در وقوع این واکنش‌ها نقش داشته باشند به‌عنوان مثال، عفویت ویروسی به‌عنوان یک عامل خطر در گسترش برخی از عوارض جانبی دارو شناخته شده است (۲۹، ۳۰).

در مواردی، دامپزشکان واکنش‌های ایدیوسینکراتیک در سگ‌ها و گربه‌ها را گزارش



آنزیم‌های متابولیزه‌کننده و ناقلان داروها می‌باشند (۴۶).

فارماکوژنومیک، عبارت از مطالعه تنوع ژنتیکی است. این تنوع عامل ایجاد پاسخ‌های دارویی مختلف و پلی‌مورفیسم ژنتیکی انتقال دهنده‌های دارویی، آنزیم‌های متابولیزه‌کننده داروها و گیرنده‌های دارویی می‌باشند. مطالعات ژنومیک عبارت از مطالعه گسترده و جامع ژن‌ها، محصولات ژنی و تداخلات آن‌ها با یکدیگر است (۴۷). فارماکوژنومیک، یک زمینه تحقیقاتی در سطح ژنوم می‌باشد که هدف اصلی آن، تشخیص ژن‌های بیماری و شاخص‌های پاسخ به داروهای جدید است. فارماکوژنومیک مطالعه تمامی ژن‌ها مرتبط با داروها، چگونگی اثرات انواع مختلف ژن‌ها با فنوتیپ‌ها و چگونگی اثر فنوتیپ‌ها بر پاسخ‌های دارویی است (۴۸).

هدف، ارزیابی پیش زمینه ژنتیکی بیمارانی است که دوزهای بعضی از داروها را مصرف نموده و عوارض جانبی را نشان نمی‌دهند. آنالیز ژنتیکی می‌تواند به‌عنوان یک نقش‌مورد استفاده قرار گرفته، در تشخیص ژن‌ها و یا مناطق تنظیم‌کننده‌ای که می‌توانند نوع فنوتیپ‌ها را کنترل کنند، مورد استفاده قرار گیرند (۴۸).

با توسعه تکنولوژی Microarray می‌توان از این تکنیک در خصوص تنوع ژن‌ها و نیز تنوع در زنجیره DNA استفاده نمود. هر چند که بیشتر این مطالعات بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام شده است، با این حال می‌توان از این روش در خصوص مشخص نمودن فنوتیپ‌های انسانی نیز استفاده نمود (۴۹).

داروها در افراد و گروه‌های مختلف بیماران را خواهد داشت.

علاوه بر این، حوادث بالای ناشی از عوارض جانبی داروها و مرگ و میر ناشی از آن‌ها هزینه‌های درمانی زیادی را به دنبال داشته است (۴۲).

بیشتر عوارض جانبی بالینی به نسبت  $\frac{1}{10000}$  و یا کمتر اتفاق می‌افتد (۴۱). چنانچه تشخیص صحیح عوارض جانبی داروها به نسبت  $\frac{1}{3000}$  یا  $\frac{1}{6000}$  صورت گیرد، متخصصین آمار اعتقاد دارند که نزدیک به  $\frac{1}{10000}$  الی  $\frac{20}{10000}$  نفر از بیماران نیازمند مراقبت‌های دارویی در طول دوره درمان دارند. بی‌خطر بودن داروهای جدید، تا زمانی که طی یک دوره چند ساله به بازار مصرف عرضه نشوند، مشخص نخواهد شد (۴۳). تقریباً ۳-۲ سال پس از ارایه در بازار، می‌توان به سلامت یک دارو جدید به میزان قابل توجهی پی برد (۴۴).

عوامل پر خطری که بر روی بی‌کفایتی و یا سمیت دارو اثر می‌گذارد، شامل تداخل‌های دارویی، سن بیمار، فعالیت‌های کبدی و کلیوی و یا هر عامل بیماری دیگر و نیز نحوه زندگی فرد از قبیل مصرف سیگار و یا الکل می‌باشند. همه این عوامل باید برای پزشک مشخص شود. همچنین در سال‌های اخیر مشخص شده که عوامل ژنتیکی ممکن است پاسخ به داروها را تغییر و یا خطر ایجاد عوارض جانبی را بالا ببرند (۴۵). بیشتر اثرات دارویی که از طریق اثرات متقابل ژن‌های مختلف و تحت تأثیر فارماکوگینتیک و فارماکودینامیک تجویز دارویی اعمال می‌شوند شامل تفاوت‌های موروثی در گیرنده‌های دارویی

## ■ اهمیت فارماکوویژیالانس

### □ هدف فارماکوویژیالانس

هدف فارماکوویژیالانس، تشخیص واکنش‌های داروی جدید و عوارض جانبی در مراحل اولیه ورود به بازار و در ادامه انجام اقدامات پیش‌گیرانه جهت به حداقل رساندن خطر مصرف دارو می‌باشد (۵۰).

در سال‌های اخیر اقدامات مختلف اتحادیه اروپا، تأثیر قابل توجهی در نظارت بر ایمنی داروها داشته است. امروزه، همه اطلاعات ایمنی بر طبق روال رد و بدل می‌شود. گزارش‌های واکنش‌های خودبخودی عوارض جانبی داروها، نه تنها در پایگاه ملی کشور ذخیره می‌شوند بلکه به پایگاه اروپا و سازمان WHO نیز فرستاده می‌شوند. این گزارش‌ها هم‌چنین به مقامات مربوط ارسال می‌شود (۵۱).

### □ منابع اطلاعات بی‌خطر بودن دارو

از مهمترین این منابع، مراقبان حرفه‌ای سلامت عامه مردم هستند. مراقبت‌های حرفه‌ای نقش مهمی در فارماکوویژیالانس دارد. زمانی که یک

محصول دارویی برای بیمار تجویز می‌شود، مراقبان سلامت اولین کسانی هستند که عوارض را مشاهده و مستقیماً افراد ذیربط را آگاه می‌کنند. بنابراین گزارش‌های آرایه شده از مراقبان حرفه‌ای سلامت مردم، نشان‌دهنده اهمیت فارماکوویژیالانس است.

گزارش واکنش‌های دارویی ناخواسته که هم به‌صورت داوطلبانه و هم به‌صورت اجباری تهیه می‌شود، به کشور فرستنده اطلاعات و طول دوره بازاریابی دارو بستگی دارد. به‌عنوان مثال، در کشور دانمارک مراقبین حرفه‌ای سلامت ملزم هستند که همه واکنش‌های دارویی ناخواسته مشاهده شده در طول ۲ سال اول ورود دارو به بازار و بعد از آن در تمام دوره‌ای که دارو در بازار است، را گزارش کنند.

در بسیاری از کشورهای عضو اتحادیه اروپا مانند دانمارک و انگلیس، بیماران و حتی بستگان آن‌ها هم می‌توانند واکنش‌های دارویی ناخواسته را مستقیماً به دولت گزارش کنند (۵۲).

### منابع

1. Grammer LC, Greenberger PA. Drug allergy and protocols for management of drug allergies. 3rd ed. Providence (RI): Oceanside Pubs; 2003: 1-42.
2. Ditto AM. Drug allergy part A: introduction, epidemiology, classification of adverse reactions, immunological basis, risk factors, evaluation of patients with suspected drug allergy, patient management considerations. In: Grammer LC, Greenberger PA (Editors). Patterson's allergic diseases. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002: 295-334.
3. Greenberger PA. J Allergy Clin Immunol 117 (2): 1-14.
4. Calvey N. Adverse drug reaction. Pharmacology. 319-323.
5. Tran C, Knowles SR, Liu BA, Shear NH. Gender differences in adverse drug reactions. J Clin Pharmacol 1998; 38: 1003-1009.
6. Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. Pediatr Allerg Immunol 2004; 15: 376-380.
7. Hutson WR, Roehrkasse RL, Wald A. Influence of gender and menopause on gastric emptying and motility. Gastroenterology 1989; 96: 11-17.
8. Singer AJ, Brandt LJ. Pathophysiology of the gastrointestinal tract during pregnancy. Am J Gastroenterol 1991; 86: 1695-1712.

9. Sadik R. Abrahamsson H. Stotzer PO. Gender differences in gut transit shown with a newly developed radiological procedure. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 36–42.
10. Mearadji B. Penning C. Vu MK. van der Schaar PJ. van Petersen AS. Kamerling IM. Influence of gender on proximal gastric motor and sensory function. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2066–2073.
11. Frezza M. di Padova C. Pozzato G. Terpin M. Baraona E. Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990; 322: 95–99.
12. Gorski JC. Jones DR. Haehner-Daniels BD. Hamman MA. O'Mara Jr EM. Hall SD. The contribution of intestinal and hepatic CYP3A to the interaction between midazolam and clarithromycin. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 133–143.
13. Krecic-Shepard ME. Barnas CR. Slimko J, Jones MP. Schwartz JB. Gender-specific effects on verapamil pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 219–230.
14. Franconi F. Brunelleschi S. Steardo L. Cuomoc V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res* 2007; 55: 81–95.
15. Ou-Yang DS. Huang SL. Wang W. Xie HG. Xu ZH. Shu Y. Phenotypic polymorphism and gender-related differences of CYP1A2 activity in a Chinese population. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 145–51.
16. Nafziger AN. Bertino Jr JS. Sex-related differences in theophylline pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 97–100.
17. Guengerich FP. Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 1–17.
18. Labbe L. Sirois C. Pilote S. Arseneault M. Robitaille NM. Turgeon J. Effect of gender, sex hormones, time variables and physiological urinary pH on apparent CYP2D6 activity as assessed by metabolic ratios of marker substrates. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 425–38.
19. Timmer CJ. Sitsen JM. Delbressine LP. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 461–74.
20. Tanaka E. Clinically important pharmacokinetic drug–drug interactions: role of cytochrome P450 enzymes. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23: 403–16.
21. Meibohm B. Beierle I. Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 329–42.
22. Harris RZ. Benet LZ. Schwartz JB. Gender effect in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs* 1995; 50: 222–39.
23. Beierle I. Meibohm B. Derendorf H. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37: 529–47.
24. Walle T. Walle K. Mathur RS. Palesch YY. Conradi EC. Propranolol metabolism in normal subjects: association with sex steroid hormones. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 127–32.
25. Luzier AB. Killian A. Wilton JH. Wilson MF. Forrest A. Kazierad DJ. Gender-related effects of metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 594–601.
26. Hokanson JE. Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213–9.
27. Nguyen V. McLaughlin M. Coronary artery disease in women: a review of emerging cardiovascular risk factors. *Mt Sinai J Med* 2002; 69: 338–49.
28. Downs JR. Clearfield M. Weis S. Whitney E. Shapiro DR. Beere PA. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *J Am Med Assoc* 1998; 279: 1615–22.
29. Scott DW. Miller WH. Idiosyncratic cutaneous adverse drug reactions in the cat: literature review and report of 14 cases. *Feline Pract.* 26 (1998) 10–15.
30. Trepanie LA. Danhof R. Toll J. Watrous D. Clinical findings in 40 dogs with hypersensitivity

منابع (ادامه)

- associated with administration of potentiated sulfonamides, *J Vet Intern Med* 2003; 17: 647-652.
31. Shentona JM. Chena J. Uetrecht JP. Animal models of idiosyncratic drug reactions. *Chemico-Biological Interactions* 2004; 150: 53-70.
32. Munir Pirmohamed, B. Kevin Park. Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drug reactions. *Toxicology* 2003; 192: 23-32.
33. Edwards IR. Aronson, JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-1259.
34. Porter TD. Coon MJ. Cytochrome P-450. *J Biol Chem* 1991; 266: 13469-13472.
35. Nebert DW. Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet* 2002; 360: 1155-1162.
36. Ingelman-Sundberg M. Oscarson M. McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 342-349.
37. Park BK. Kitteringham NR. Pirmohamed M. Tucker GT. Relevance of induction of human drug-metabolizing enzymes: pharmacological and toxicological implications. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 477-491.
38. Park BK. Pirmohamed M. Toxicogenetics in drug development. *Toxicol Lett* 2001; 120: 281-291.
39. Pirmohamed M. Breckenridge AM. Kitteringham NR. Park BK. Adverse drug reactions. *Br Med J* 1998; 316: 1295-1298.
40. Pirmohamed M. Park BK. Genetic susceptibility to adverse drug reactions. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 298-305.
41. Giovanni Severino. Maria Del Zompo. Adverse drug reactions: role of pharmacogenomics. *Pharmacol Res* 2004; 49: 363-373.
42. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000; 356: 1667-1671.
43. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001; 250: 186-200.
44. Lasser KE. Allen PD. Woolhandler SJ. Himmelstein DU. Wolfe SM. Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 2215-2220.
45. Schmitz G. Aslanidis C. Lackner KJ. Pharmacogenomics: implications for laboratory medicine. *Clinica Chimica Acta* 2001; 308: 43-53.
46. Leape LL. Institutes of Medicine medical error figures are not exaggerated. *J Am Med Assoc* 2000; 284: 95-7.
47. Trent JM. Baxevanis AD. Chipping away at genomic medicine. *Nat Gen* 2002; 32 (suppl): 462.
48. Altman RB. Klein TE. Challenges for biomedical informatics and pharmacogenomics. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2002; 42: 113-33.
49. Cheung VG. Spielman RS. The genetics of variation in gene expression. *Nat Gen* 2002; 32 (suppl): 522-525.
50. Stenver DI. Pharmacovigilance: What to do if you see an adverse reaction and the Consequences. *Euro J Radiol* 2008; 66: 184-186.
51. WHO at the Uppsala Monitoring Centre (<http://www.who-umc.org/>).
52. The Danish Executive Order No. 1237; 2005.