



## فارماکوویژیلانس

دکتر گلوریا شلویری<sup>۱</sup>، دکتر نیایش محبی<sup>۲</sup>، دکتر خیراله غلامی<sup>۲</sup>

۱. مرکز ADR، سازمان غذا دارو، وزارت بهداشت

۲. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی علوم پزشکی تهران

و گزارش‌دهی عوارض ناخواسته دارویی و هرگونه مشکل مرتبط با دارو و پیشگیری از وقوع آن‌ها می‌باشد. این دانش، پس از وقوع فاجعه تالیدوماید در اواخر دهه ۵۰ و اوایل دهه ۶۰ میلادی پدید آمد و نخستین فعالیت مرتبط با آن، شکل‌گیری یک مرکز واحد در هر کشور (تحت عنوان مرکز ملی پایش عوارض دارویی یا فارماکوویژیلانس) و ایجاد سیستم‌های گزارش‌دهی داوطلبانه عوارض و مشکلات دارویی توسط گروه پزشکی (spontaneous reporting) به این مرکز بود. تالیدوماید با نام تجاری Distaval در سال ۱۹۵۸ در کشور انگلستان به بازار دارویی عرضه شد و در سال ۱۹۶۱ توسط شرکت دارویی Distillers Bio-chemical LTD در این کشور از بازار دارویی حذف شد. تالیدوماید هم‌زمان در بسیاری از کشورهای دیگر تحت اسامی تجاری متفاوت مورد مصرف قرار گرفت. این دارو در درجه اول به منظور کنترل

علی‌رغم پیشرفت‌هایی که تاکنون در جهت ساخت فرآورده‌های دارویی کم‌عارضه‌تر حاصل شده، هیچ دارویی تاکنون وارد بازار نگردیده است که بدون عارضه باشد. بنابراین، در مصرف فرآورده‌های دارویی همواره با یک عدم قطعیت در سلامت کامل مصرف دارو مواجه می‌باشیم. ایمنی دارویی عبارت است از اطمینان از این که میان فواید و زیان‌های ناشی از مصرف فرآورده دارویی تعادل برقرار می‌باشد. از آنجایی که تاکنون داروی بدون عارضه به بازار دارویی جهان ارائه نشده است، ایمنی دارویی به معنای حذف کامل عوارض ناخواسته داروها نمی‌باشد و صرفاً به حفظ توازن و تعادل میان اثرات درمانی مورد انتظار و عوارض دارویی به وقوع پیوسته (چه در سطح فردی و چه در سطح جامعه) اشاره دارد.

فارماکوویژیلانس عبارت است از دانش و فعالیت‌هایی که مرتبط با شناسایی، ارزیابی، تفسیر

حالت تهوع و استفراغ در خانم‌های باردار مورد استفاده قرار می‌گرفت، با این حال به علت داشتن خواص آرام بخشی خفیف، در درمان افسردگی خفیف نیز استفاده می‌شد. علت حذف این فرآورده دارویی، نقص خلقت مادرزادی در کودکانی بود که مادرانشان در دوران بارداری این دارو را مصرف نمودند. نقص خلقت مادرزادی ناشی از این دارو به صورت عوارضی شدید از فوکوملیا گرفته تا اختلال در سیستم‌های داخلی بدن بروز می‌نمود. اولین کودک مبتلا به فوکوملیا ناشی از مصرف تالیدوماید در دوران بارداری، در ژانویه ۱۹۵۹ متولد شد. تا به امروز بالغ بر ۱۲۰۰۰ فرد مبتلا به عوارض تالیدوماید در دنیا شناخته شده‌اند که در حدود ۴۵۵ نفر از آنان در کشور انگلستان متولد شدند. با این حال، تخمین زده می‌شود که ۷۵۰۰ کودک دیگر در اولین سال‌های تولد در اثر عوارض این دارو جان خود را از دست داده‌اند. علی‌رغم مصرف این دارو در دهه ۱۹۵۰ در اکثر کشورهای جهان، سازمان غذا و داروی آمریکا به علت عدم آزمایش این دارو در حیوانات آزمایشگاهی، اجازه ورود این دارو به این کشور را صادر ننمود. وقوع فاجعه تالیدوماید، نقطه عطفی در نگاه به ایمنی مصرف داروها به شمار می‌رفت و درس‌هایی در برداشت که حتی هم اکنون نیز قابل توجه می‌باشد و عدم توجه به آن‌ها، همچنان می‌تواند منجر به فاجعه شود. از جمله این موارد می‌توان نیاز به آزمایش‌های دقیق فرآورده‌های دارویی پیش از ورود به بازار دارویی، نیاز به وضع مقررات دارویی توسط مراجع دارویی به منظور تضمین ایمنی فرآورده‌های دارویی، نیاز به سیستم‌هایی برای شناسایی عوارض ناشی از

فرآورده‌های دارویی، بررسی ارتباط میان ادعاهای مطرح شده جهت فروش و ایمنی دارویی، اجتناب از مصرف غیرضروری فرآورده‌های دارویی در دوران بارداری و در نهایت این که بسیاری از خطرات ناشی از مصرف داروها به‌طور موفقیت‌آمیزی قابل کاهش می‌باشند، اشاره نمود.

در بند دوم اساس‌نامه سازمان جهانی بهداشت (WHO) ذکر شده که ارتقای استانداردهای مرتبط با غذا، فرآورده‌های دارویی و بیولوژیکی از اهم وظایف این سازمان محسوب می‌گردد. هم‌چنین در ماده ۲۱ این اساس‌نامه بر تنظیم و ارتقای مقررات مربوط به ایمنی فرآورده‌های دارویی تأکید شده است. در سال ۱۹۶۳ میلادی در شانزدهمین گردهمایی WHO نیاز به عملکرد سریع در رابطه با انتشار سریع اطلاعات مربوط به عوارض دارویی مطرح شد. این پیشنهاد منجر به انجام پروژه تحقیقاتی WHO به صورت پایلوت و در نهایت، شکل‌گیری برنامه بین‌المللی پایش عوارض دارویی (International Drug Monitoring Program) در سال ۱۹۶۸ گردید. هدف از این برنامه، گسترش همکاری‌های بین‌المللی به منظور تسهیل شناسایی آن دسته از عوارض دارویی بود که طی مراحل اولیه مطالعات کارآزمایی بالینی شناخته شده نمی‌باشند. در سال ۱۹۷۸، مرکز بین‌المللی پایش داروها از محل استقرار سازمان جهانی بهداشت در ژنو - سوئیس به اپسالای سوئد تغییر مکان داد. این مرکز به صورت اختصار تحت عنوان UMC (Uppsala Monitoring Center) مورد اشاره قرار می‌گیرد. تعداد کشورهای عضو سازمان جهانی بهداشت در برنامه بین‌المللی پایش داروها رو به

کارت‌های زرد رنگ مخصوص گزارش عوارض دارویی (Yellow Cards) طراحی و در اختیار حرف پزشکی قرار می‌گیرند و گزارش‌های تکمیل شده به یک مرکز ملی در کشور ارسال می‌گردند. با استقرار این سیستم در هر کشور، می‌توان به موقع و پیش از وقوع فجایع دارویی، از نخستین موارد عوارض دارویی ناشناخته مطلع شد و از وقوع مجدد آن پیشگیری نمود. از مزایای وجود این سیستم می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

۱- در این روش، کل جمعیت مصرف‌کننده دارو در کشور قابل بررسی و پایش می‌باشد و بر خلاف مطالعات بالینی معمول، جمعیت مورد مطالعه محدود نمی‌باشد.

۲- تمامی فرآورده‌های دارویی مورد استفاده در کشور با این روش قابل ردیابی از حیث ایجاد عارضه دارویی می‌باشند.

۳- هر دو گروه بیماران بستری و بیماران سرپایی در این روش قابل بررسی از نظر ابتلا به عوارض دارویی می‌باشند.

۴- هر بیمار، از زمان شروع مصرف یک دارو تا زمانی که به مصرف آن ادامه می‌دهد، از نظر ابتلا به عارضه دارویی قابل ارزیابی است.

۵- از آن جایی که گزارش عارضه، هنگام وقوع آن صورت می‌پذیرد، آنالیز بیمار و بررسی هرگونه پرسش احتمالی امکان‌پذیر می‌باشد.

۶- این سیستم، غیرمداخله‌ای می‌باشد، به این معنا که دارو به منظور آزمایش برای بیمار مبتلا به عارضه تجویز نشده و صرفاً آن چه به صورت خود به خود در درمان بیماری‌ها صورت گرفته، مورد پایش قرار می‌گیرد.

افزایش می‌باشد. مرکز فارماکوپویزیلانس ایران در سال ۱۳۷۷ به عنوان عضو کامل WHO در برنامه بین‌المللی پایش دارو پذیرفته شد.

اهداف عمده فارماکوپویزیلانس عبارتند از:

۱- شناسایی سریع عوارض و تداخل‌های دارویی که تا زمان ورود دارو به بازار شناخته نشده‌اند.

۲- تشخیص و ردیابی افزایش ناگهانی در میزان وقوع آن دسته از عوارض دارویی که شناخته شده می‌باشند.

۳- شناسایی عوامل خطر و مکانیسم‌هایی که عوارض ناخواسته دارویی تحت آن شرایط رخ می‌دهند.

۴- تخمین جنبه‌های کمی زبان‌های ناشی از مصرف داروها.

۵- تحلیل و انتشار اطلاعات مورد نیاز در زمینه ایمنی مصرف داروها.

۶- پیشگیری از بروز عوارض دارویی قابل پیشگیری.

۷- ارتقای مراقبت و ایمنی بیمار.

۸- ارتقای آموزش‌های بالینی.

۹- ارتقای ارتباط مؤثر با عموم مردم در خصوص ایمنی دارویی.

۱۰- ارتقای مصرف ایمن فرآورده‌های دارویی.

هدف نهایی فارماکوپویزیلانس، استفاده سالم و کم‌زیان فرآورده‌های دارویی، ارزیابی و تعیین ارتباط میان زبان‌ها و فواید مصرف داروهای موجود در بازار و انتخاب آگاهانه مؤثرترین روش درمانی است. در روش گزارش‌دهی داوطلبانه عوارض دارویی که هم‌چنان به عنوان یکی از کارآمدترین روش‌های شناسایی عوارض دارویی به شمار می‌رود،

۷ - نسبت به برخی مطالعات بالینی، ارزان تر می باشد.

دلایل متعددی وجود دارد که نیاز به سیستم فارماکوویزیلانس را اثبات می نمایند. برخی از این دلایل به شرح زیر می باشند:

۱ - شواهد به دست آمده از انجام مطالعات کارآزمایی بالینی پیش از ورود به بازار دارویی، به دلایل زیر، همواره در شناسایی کامل عوارض دارویی ناکافی می باشد.

#### الف - محدودیت کمی بیمار (Too few)

پیش از تصویب دارو جهت ورود به بازار، معمولاً کمتر از ۵۰۰۰ بیمار داروی مورد مطالعه را دریافت می نمایند. در صورتی که پس از ورود دارو به بازار ممکن است توسط میلیون ها نفر مورد مصرف قرار گیرد و در نتیجه، احتمال دارد برخی از عوارض کم شایع یا نادر دارو بروز نماید.

#### ب - سادگی بیش از حد در انتخاب نمونه (Too simple)

بیمارانی که سابقه پزشکی پیچیده دارند یا داروهای دیگری نیز دریافت می نمایند، از این مطالعه حذف می گردند. زیرا مطالعه این بیماران ممکن است تعیین اثربخشی دارو را دشوار سازد.

#### ج - انتخاب جمعیت محدود (Too median)

این آزمون ها، برخی افراد مانند نوزادان، اطفال و سالمندان را از مطالعه حذف می کنند. در نتیجه، جمعیت انتخاب شده، معمولاً شاخص کاملی از کل جمعیت نمی باشد.

#### د - محدودیت شدید در انتخاب بیماری های مورد مطالعه (Too narrow)

آزمون های بیش از ورود به بازار دارویی تنها یک

مورد مصرف دارو را در نظر می گیرد، در حالی که پس از تصویب، داروی مورد مطالعه ممکن است در جمعیت های مختلف با بیماری های متفاوت مورد استفاده قرار گیرد.

#### ه - کوتاه بودن بیش از حد زمان مطالعه (Too brief)

آن دسته از عوارض دارویی که در اثر مصرف طولانی مدت یا مزمن دارو رخ می دهد، در آزمون های کوتاه مدت پیش از ورود به بازار قابل شناسایی نیست.

به دلیل ناکارآمد بودن مطالعات کارآزمایی بالینی پیش از ورود به بازار دارویی، فاز چهارم این مطالعه ها تعریف شده که به بررسی مقولات ایمنی مرتبط با مصرف دارو پس از تأیید و ثبت فرآورده های دارویی می پردازد. به عبارتی می توان گفت تا زمانی که یک فرآورده دارویی در بازار موجود است، امکان شناسایی مقوله های ایمنی جدید مرتبط با آن وجود دارد و از این حیث فرآورده های دارویی مادام العمر در بوته آزمایش از جنبه ایمنی می باشند.

۲ - انتظار بشر از ساخت فرآورده های دارویی، نجات جان انسان ها بوده است، در حالی که، مطالعات انجام یافته نشان می دهد که مرگ و میر مرتبط با مصرف فرآورده های دارویی از آمار بالایی برخوردار است. عوارض و مشکلات دارویی، چهارمین تا ششمین 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 در این کشور گزارش

فارماکوویژیلانس است. در صورت عدم وجود سیستم فارماکوویژیلانس که قادر به تحلیل صحیح عوارض شناخته شده باشد و راهکارهای مناسب جهت پیشگیری از وقوع عوارض دارویی ارایه دهد (به عنوان مثال، با شناسایی عوارض ناشی از اشتباه‌های دارویی و پیشنهاد اقدامات پیشگیرانه)، این احتمال وجود دارد که یک فرآورده به اشتباه از بازار دارویی حذف گشته، بیماران از فواید آن محروم گردند.

۵- وجود سیستم فارماکوویژیلانس برای کاهش هزینه‌های سلامت ضروری می‌باشد. هزینه‌های اقتصادی ناشی از مصرف نامناسب فرآورده‌های دارویی در ایالات متحده آمریکا حدود ۳۰/۱ الی ۱۳۶/۸ میلیارد دلار در سال برآورد شده است. مطالعات نشان داده‌اند که در فاصله سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۰ میلادی، هزینه مربوط به مشکلات ناشی از داروها بیش از دو برابر افزایش داشته است. هزینه مرگ و میر ناشی از مصرف دارو در سال ۲۰۰۰ میلادی در ایالات متحده آمریکا ۱۷۷/۴ میلیارد دلار تخمین زده شده است، این در حالی است که همین هزینه در سال ۱۹۹۵ میلادی ۷۶/۶ میلیارد دلار گزارش شده بود.

۶- بدون وجود سیستم فارماکوویژیلانس قوی که قادر به شناسایی به موقع عوارض دارویی و ارایه برنامه‌های پیشگیرانه باشد، اطمینان مردم به سیستم سلامت در اثر مواجهه با عوارض دارویی کاهش می‌یابد.

۷- بر مبنای اصول اخلاقی، اطلاع از احتمال ضرر و زیان برای یک فرد و اجتناب از مطلع نمودن وی، کاری غیراخلاقی محسوب می‌گردد. این امر

شده است. در اروپا، عوارض و مشکلات دارویی پنجمین عامل مرگ و میر بیمارستانی گزارش شده است. در سوئد هفتمین عامل مرگ سالانه، عوارض و مشکلات دارویی گزارش شده است. بر اساس گزارشی از سازمان غذا و دارو در آمریکا، تعداد موارد مرگ سالانه ناشی از مشکلات مربوط به فرآورده‌های دارویی از ۱۹۸,۰۰۰ مورد در سال ۱۹۹۵ به ۲۱۸,۰۰۰ مورد در سال ۲۰۰۰ افزایش یافته است. نتایج حاصل از ۲۵ مطالعه مختلف که در فاصله سال‌های ۹۵-۱۹۷۰ در ایالات متحده آمریکا انجام یافت، مشخص گشت که ۴/۲۶/۲ درصد پذیرش‌های بیمارستانی (به طور متوسط ۵/۸ درصد) در فاصله زمانی مذکور به علت یک عارضه دارویی بوده است. مطالعات نشان داده‌اند که اشتباه‌ها و عوارض دارویی در بیمارستان‌ها سالانه منجر به ۴۴۰۰۰ تا ۹۸۰۰۰ مورد مرگ و میر در ایالات متحده می‌گردند و این سازمان اذعان می‌نماید که ارقام به ثبت رسیده تنها ۱۰ درصد میزان واقعی بروز عارضه در این کشور می‌باشد. با توجه به این ارقام شاید بتوان از عوارض و مشکلات دارویی تحت عنوان یک اپیدمی نام برد که به شکلی خاموش منجر به از دست دادن جان انسان‌ها می‌گردد.

۳- مطالعات مختلف نشان داده‌اند که ۳۰ الی ۸۰ درصد عوارض دارویی قابل پیشگیری می‌باشند. بنابراین، پیشگیری از وقوع عوارض دارویی یکی از دلایل مهم نیاز به سیستم فارماکوویژیلانس می‌باشد.

۴- اجتناب از حذف اشتباه فرآورده‌های دارویی از بازار نیز یکی از دیگر دلایل نیاز به سیستم

در ضرب‌المثل شیرین فارسی بدین گونه مورد اشاره قرار گرفته است که: چو می‌بینی که نابینا و چاه است، اگر خاموش بنشین گناه است. بر مبنای آموزه‌های سازمان جهانی بهداشت نیز عدم گزارش عوارض دارویی به دور از اخلاق حرفه‌ای می‌باشد. ۸- در سیستم فارماکوویژی‌یلانس، علاوه بر عوارض دارویی، مواردی مانند عدم اثربخشی غیرمنتظره دارو (به‌عنوان مثال در اثر تقلب‌های دارویی، مقاومت دارویی یا تداخل‌های دارویی) مشکلات مربوط به کیفیت فرآورده‌های دارویی، مسمومیت‌های دارویی و اشتباه‌های دارویی نیز قابل شناسایی می‌باشند.

کم گزارش‌دهی عوارض دارویی، یکی از نقایص سیستم گزارش داوطلبانه عوارض دارویی می‌باشد که تمامی کشورهای واجد سیستم گزارش سازمان غذا و داروی آمریکا و مرکز فارماکوویژی‌یلانس انگلستان، گزارش‌های مربوط به عوارض جدی به ثبت رسیده در سازمان‌های مذکور، تنها ۱۰ درصد تعداد موارد به وقوع پیوسته در کل کشور می‌باشد. این درصد برای گزارش‌های غیرجدی، ۴-۲ درصد تخمین زده می‌شود. بنابراین، همیشه باید در نظر داشت که تعداد گزارش‌های به ثبت رسیده در یک مرکز ملی عوارض دارویی، تنها کسری از کل موارد به وقوع پیوسته می‌باشد. به خصوص در کشور ما که مرکز ملی عوارض دارویی، نسبت به کشورهای پیشرفته، از قدمت کمتری برخوردار است، کمبود گزارش‌دهی ممکن است بیشتر رخ دهد و به این علت باید تعداد موارد واقعی گزارش‌های عوارض دارویی را بسیار بیش

از تعداد به ثبت رسیده دانست. از جمله دلایل کم گزارش‌دهی عوارض دارویی می‌توان به مواردی مانند عدم اطلاع از مکانیسم موجود برای ارسال گزارش، عدم دسترسی به فرم مربوط، عدم اهمیت عارضه از نظر گزارشگر، نداشتن وقت، اجتناب از درگیری در کارهای اداری، ترس از شکایات حقوقی و کیفری و عدم اطمینان از به‌وجود آمدن عارضه توسط دارو اشاره نمود.

وجود سیستم فارماکوویژی‌یلانس در هر کشور به طور جداگانه مورد نیاز است، زیرا میان کشورهای مختلف (و حتی مناطق مختلف یک کشور) در بروز عوارض ناخواسته و سایر مشکلات مربوط به دارو تفاوت‌هایی نمایان است. این تفاوت‌ها ممکن است ناشی از اختلاف در مواردی مانند تولید دارو، توزیع یا مصرف دارو (به عنوان مثال: موارد مصرف، مقدار مصرف و...)، ژنتیک، رژیم غذایی و عرف و عادات مرسوم منطقه، ترکیب اکسیپیان‌های داروی تولید شده و یا دارو درمانی محلی رایج باشد.

فعالیت‌های سیستم فارماکوویژی‌یلانس در کشور ما تاکنون منجر به ردیابی، ارزیابی و جلوگیری از عوارض بسیار جدی و حیاتی گردیده است که از آن جمله می‌توان به شناسایی فلج ناشی از تزریق آمپول‌های دیکلوفناک و پیروکسیکام و پیشگیری از وقوع آن‌ها اشاره نمود. انتشار ۱۱۶ اطلاعیه هشداردهنده در خصوص عوارض و اشتباه‌های دارویی، تغییر در بروشورهای دارویی به دلایل ایمنی دارویی، بازخوانی (Recall) برخی فرآورده‌های دارویی، محدود نمودن مصرف برخی داروها به مصارف بیمارستانی (مانند ترامادول و دیکلوفناک تزریقی)، توقف تولید و توزیع برخی فرآورده‌های

کشور بوده است. همیشه باید در نظر داشت که در جهت ارتقای ایمنی و کیفی داروهای موجود در کشور اعم از تولید داخل و یا وارداتی، یک سیستم فعال، توسعه یافته و پویا لازم و ضروری می‌باشد.

دارویی به دلایل ایمنی، حذف برخی فرآورده‌های دارویی از فهرست رسمی داروهای ایران، شناسایی برخی فرآورده‌های تقلبی و بدون مجوز از دیگر دستاوردهای وجود سیستم فارماکوویژیالانس در

#### منابع

1. Lazarou J. Pomeranz BH. Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *J Am Med Assoc* 1998; 279: 1200-1205.
2. Wester K. Jonsson A. Spigset O. Druid H. Hagg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 65(4): 573-579.
3. Wester K. Jonsson A. Spigset O. Hagg S. Spontaneously reported fatal suspected adverse drug reactions: a 10-year survey from Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(2): 173-180.
4. Pal S. Duncombe C. Falzon D. Olsson S. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes: complementing spontaneous reporting systems. *Drug Saf* 2013; 36: 75-81.
5. Shalviri G. Valadkhani M. Dinarvand R. Ten years pharmacovigilance activities in Iran. *Iran J Pub Health* 2009; 38 (Suppl 1):162-165.
6. the Uppsala Monitoring Center. <http://www.who-umc.org> (2013). Accessed 7 March 2016.
7. Pirmohamed M. Breckenridge AM. Kitteringham NR. Park BK. Adverse drug reactions. *Br Med J* 1998; 316(7140): 1295-1298.

