

# فارماکوپیدمیولوژی

دکتر مریم مفاخری، دکتر عارف امیرخانی

بخش اپیدمیولوژی انستیتو پاستور ایران

عوارض جانبی نمی‌شوند ولی آن‌ها را تجسس کرده و به پزشکان می‌آموزد بهتر دارو تجویز نمایند. دارویی که باعث بیماری در بچه‌ای قلب می‌شود (مثل داروی «فن‌فلورامین و فن‌ترمین» یا باعث ایجاد فلج برگشت‌ناپذیر در بیمار می‌گردد (مثل آمپول دیکلوفناک یا با نام تجارتي ولتارن) مسلماً باید هر چه سریع‌تر از بازار دارویی جمع‌آوری شود تا زیان‌های مادی و معنوی که در پی خواهد داشت متوقف گردد، این امر به وسیله فارماکوپیدمیولوژی مشخص می‌شود، تعیین رابطه بین یک واقعه با مصرف یک دارو در یک جمعیت یا گروه (به‌عنوان مثال بررسی رابطه مرگ از آسم و مقدار اسپری نسخه شده)، تعیین مصرف یک دارو و یک واقعه

فارماکوپیدمیولوژی کاربرد دانش اپیدمیولوژی، روش‌ها و استدلال‌های اپیدمیولوژیکی در مطالعه اثرات مفید و ناخواسته داروها در جمعیت‌های انسانی است. هدف فارماکوپیدمیولوژی تشریح، کنترل و پیشگویی اثرات و کاربرد درمان‌های فارماکولوژیکی در زمان، مکان و جمعیت معین است.

همه داروها دارای عوارض جانبی هستند. هارولد آ کامینتسکی در ۱۹۶۳ اینگونه بیان می‌کند که «داروهای فعال بیولوژیکی بی‌ضرر (safe) وجود ندارند فقط پزشکانی که صدمه زنند (safe) وجود دارند». مطالعه داروها در جمعیت‌های انسانی به شناخت بیشتر آن‌ها می‌انجامد و هرچند فارماکوپیدمیولوژی هرگز موفق به جلوگیری از

نادر مثلاً ابتلا به آنمی اپلاستیک یا تفاوت شدت ایجاد نارسایی کلیه توسط داروهای NSADs مختلف نیز به کمک مطالعات فارماکوپیدمیولوژیکی انجام می‌شود همچنین مطالعه گذشته‌نگر یا آینده‌نگر گروه‌هایی از بیماران که داروی خاصی مصرف می‌کرده یا می‌کنند و بررسی وضعیت سلامت آن‌ها، کارآزمایی‌های مداخله‌ای در اجتماعات (community intervention trials) برای جلوگیری از بیماری، مثلاً افزودن فلوراید به آب برای جلوگیری از پوسیدگی دندان، بررسی موارد مثلاً مطالعه واکسیناسیون فلج اطفال در جلوگیری از بیماری و یا تعیین میزان داروی مصرفی چه در مقیاس ملی چه در حد بیمارستان و داروخانه، مثال‌هایی از موضوعات مورد مطالعه در این علم هستند.

فارماکوپیدمیولوژی یا اپیدمیولوژی دارویی مطالعه اثر داروها در جمعیت‌های مردمی است و در واقع مجموعه‌ای از فارماکولوژی بالینی، اپیدمیولوژی بالینی، اطلاعات دارویی و آمار حیاتی است. یکی از علت‌های پیدایش و شاید ضرورت ظهور چنین رشته‌ای این است که مطالعه روی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروها که داروسازی سنتی خیلی به آن توجه کرده، معمولاً شامل تعداد اندکی (۶ تا ۲۵ نفر) است کسانی که به منظور فراهم کردن اطلاعاتی در مورد جذب، انتشار، متابولیسم یا دفع تحت آزمایش‌های شدید قرار می‌گیرند. مطالعه این پارامترها دوز و دفعات تجویز داروهای جدید در درمان بیماران را تعیین می‌کنند و قبل از ورود دارو به بازار لازم هستند. ولی این گونه مطالعات در مورد تجربیات مشخص

این داروها بعد از ورود به بازار اطلاعات کمی به ما می‌دهند و با وجودی که یک داروی جدید دقیقاً آزمایشات فاز I تا III را طی می‌کند تا مجوز ورود به بازار را کسب کند ولی بعضی داروها خیلی زود از بازار جمع می‌شوند، فجایعی نظیر فوکوملیا ناشی از تالیدومید، کنسر رحم ناشی از استیل بسترول، اختلالات دریچه‌ای قلب ناشی از مصرف توامان فن‌فلورامین و فن‌ترمین و ایست قلبی در تجویز هم‌زمان ترفنادین و داروهای که سیتوکروم P450 3A4 را مهار می‌کنند نظیر اریتروماکسیلین و کتوکونازول همه توسط داروهای مجوزدار ایجاد شده‌اند. دلیل اصلی جمع شدن آن داروها این است که مطالعات قبل از ورود دارو به بازار برای یافتن اثرات ناخواسته روی تعداد کمی انجام می‌شود (عموماً ۳۰۰۰ تا ۴۰۰۰ نفر). کارآزمایی‌های بالینی فاز I تا III به ترتیب روی ۸۰-۲۰ نفر، ۳۰۰-۱۰۰ نفر و ۳۰۰۰-۱۰۰۰ نفر برای مشخص کردن، ارزیابی و تایید اثربخشی، دنبال کردن عوارض جانبی و مقایسه آن با درمان‌های موجود انجام می‌شوند و اثر ناخواسته‌ای که در یک نفر از ۲۵۰۰۰ نفر روی می‌دهد وقتی افراد مورد آزمایش حداکثر ۴۰۰۰ نفر هستند دیده نمی‌شود. اما زمانی که میلیون‌ها نفر آن را مصرف می‌کنند، اتفاقات نادر می‌توانند خودنمایی کنند. وقتی دارو وارد بازار می‌شود افرادی آن را مصرف می‌کنند که مریض‌تر هستند، در این شرایط عوارض جانبی شایع‌تر است. در مطالعات بعد از بازار که به مطالعات فاز چهارم موسوم است، ابزارهای فارماکوپیدمیولوژی، به خصوص در تعیین فراوانی عوارض جانبی داروها، وارد بازی می‌شوند. داروها در بازار دارویی

را روشن می‌کند. جدول ۱ انواع مطالعات را در فارماکوپیدمیولوژی نشان می‌دهد.

دو نوع مطالعه اصلی وجود دارد:

۱ - مطالعات مداخله‌ای

۲ - مطالعات مشاهده‌ای

اساس این تقسیم‌بندی بر اساس روشی است که در آن افراد، دارو یا یک روش درمانی را می‌گیرند. در مطالعات مداخله‌ای، محقق تعیین‌کننده درمان‌ها برای افراد است اما مطالعات مشاهده‌ای، بیمارانی را دربر می‌گیرد که مراقبت‌ها یا داروها را قبلاً از کلینیک‌ها و بیمارستان‌ها دریافت داشته‌اند.

مطالعات مداخله‌ای شامل سه نوع کارآزمایی است:

۱ - کارآزمایی بالینی تصادفی شده، این نوع کارآزمایی وقتی استفاده می‌شود که اثربخشی دو دارو یا یک دارونما و یک دارو مقایسه می‌شوند. از این روش، ندرتاً جهت تعیین اختلاف داروها در ایجاد عوارض جانبی نیز استفاده می‌شود. وقتی بیماران به‌طور تصادفی برای درمان‌های مختلف انتخاب می‌شوند و نه بیمار نه پزشک نتوانند بین داروهایی که آزمایش می‌شوند فرق گذارند و افرادی نیز که آزمایشات را انجام می‌دهند، این گونه باشند خیلی از «توروش»ها (biases) کنترل می‌شوند، این مساله مطالعه را ارزشمند می‌کند. با توجه به این مزیت مهم، چرا فقط از کارآزمایی‌های تصادفی شده آینده‌نگر برای همه مطالعات استفاده نمی‌شود؟ چهار دلیل اساسی وجود دارد. اول این که این نوع مطالعات، اغلب مشکل، زیادی بودجه دارند (در حد میلیون‌ها دلار). دوم، اغلب غیراخلاقی (unethical) هستند. مثلاً وقتی بروز سوراخ شدن

توسط مرکز فارماکوویژیلاانس تحت پایش مداوم قرار دارند. این مرکز بر اساس گزارش داوطلبانه عوارض جانبی داروها (ADES) توسط اعضای گروه پزشکی به مرکز فوق، بین مصرف داروها توسط بیمار و عوارض ناخواسته ارتباط می‌دهد و برای آگاه نمودن پزشکان و داروسازان بسیار موثر است. مرکز فارماکوویژیلاانس در ایران «طی ارزیابی گزارشات ارسالی، بسیاری از وقایع ناگوار دارویی را شناسایی و با ایجاد مداخلات لازم از تکرار وقوع آن‌ها پیشگیری کرده است از جمله آن‌ها می‌توان به مواردی نظیر فلج ناشی از آمپول دیکلوفناک و پیروکسیکام، فلج و مرگ ناشی از بوپیواکاین، مرگ ناشی از تزریق اشتباه پتاسیم کلراید به جای مترونیدازول، مرگ ناشی از تزریق ایمونوگلوبین وریدی تغییر رنگ یافته، مرگ ناشی از تزریق سرم حیوانی، اپیدمی پرتونیت ناشی از محلول دیالیز صفاقی ... و بسیاری موارد دیگر اشاره نمود». اما تخمین زده می‌شود فراوانی واقعی عوارض جانبی که گزارش می‌شود، ۱۰ - ۱ درصد عوارض جانبی مهمی که وجود دارد می‌باشد. «طبق استانداردهای WHO، در کشورهایی که از گزارش‌دهی مناسبی برخوردارند سالانه بیش از ۲۰۰ مورد گزارش به ازای یک میلیون جمعیت، دریافت می‌شود. بر این اساس در کشور ما با جمعیت بیش از ۶۰ میلیون، سالانه حداقل باید ۱۲۰۰۰ مورد گزارش عارضه دارویی به مرکز ADR ارسال گردد در حالی که گزارش‌های ارسالی به مرکز ADR در سال ۱۳۸۴، تنها ۱۴۰۷ مورد می‌باشد. این محدودیت‌ها که در گزارش دادن انتخابی و داوطلبانه وجود دارد اهمیت سایر روش‌های مطالعاتی فارماکوپیدمیولوژی

جدول ۱ - انواع خصوصیات و مثال‌های مطالعات فارماکوپیدمیولوژیکی

نوع مطالعه	توصیف	تعداد بیماران	مثال
بر حسب هر گروه			
<b>مطالعات مداخله‌ای</b>			
کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده	مطالعه بیماران با بیماری خاص	۵۰ - ۵۰۰۰	بررسی اثر آلتپلیز و رتپلیز در جلوگیری از مرگ بعد از انفارکتوس میوکارد
کارآزمایی‌های میدانی	مطالعه موارد جهت جلوگیری از بیماری	< ۵۰۰۰۰	واکسیناسیون جهت جلوگیری از فلج اطفال
کارآزمایی‌های مداخله‌ای در جامعه	مطالعه جوامع جهت جلوگیری از بیماری	< ۵۰۰۰۰	اضافه کردن فلوراید به آب جهت تقویت دندان‌ها
<b>مطالعات توصیفی - مشاهده‌ای</b>			
هم‌گروهی آینده‌نگر	مشاهده گروه‌های بیماران تحت درمان با یک دارو	< ۵۰۰۰۰	مطالعه هم‌گروهی سلامت پرستاران
هم‌گروهی گذشته‌نگر	اطلاعات استخراج شده از منابع موجود برای جستجوی نتایج و سرانجام مربوط به گروه معرف	< ۵۰۰۰۰	خطر نارسایی کلیه ناشی از NSAIDs
مورد - شاهدهی	تعیین ارتباط بین مصرف یک دارو با واقعه‌ای نادر	۲۰ - ۱۰۰۰	خطر بیماری آلزایمر و مصرف ویتامین‌ها
مقطعی	تعیین شیوع مصرف دارو در یک جمعیت بیمار در زمانی معین	۱ تا ۵ میلیون	نمایه اثر آنتاگونیست‌های کانال کلسیم در نظام مراقبت
بوم‌شناسی	تعیین ارتباط بین دارو مصرف شده توسط یک گروه یا جمعیت و یک رویداد	۵ تا ۱۰۰ گروه	مرگ‌های ناشی از آسم و مقدار اسپری‌های نسخه شده
سری موارد همراه با مصرف	آشکار کردن تجربیات مشترک تعدادی بیمار بعد از مواجهه با یک دارو	۳ تا ۳۰	آشکار نمودن بیماری دریاچه‌ای قلب همراه با مصرف fenfluramine-phentermine
گزارش مورد	آشکار نمودن تجربه یک بیمار بعد از مواجهه با یک دارو	۱	نکرولیز ایپیدرمی سمی ناشی از فنی‌توین

کارآزمایی‌های میدانی هستند اما روی یک شهر یا جامعه کار انجام می‌شود مثل بررسی افزودن فلوراید به آب آشامیدنی برای جلوگیری از پوسیدگی دندان‌ها.

به دلایل پیش گفته شده خیلی از سئوالات مهم مربوط به داروها (به‌خصوص برای تعیین عوارض جانبی آن‌ها) را نمی‌شود با کارآزمایی‌های بالین تصادفی شده جواب داد. در میان سایر روش‌های فارماکوپیدمیولوژیکی، روش‌های مشاهده‌ای را می‌توان نام برد که شامل مطالعات هم‌گروهی (Cohort)، مورد - شاهدی (Case-control)، مقطعی (Cross-sectional) و بوم‌شناسی (Ecological) هستند.

معدی - روده‌ای ناشی از یک داروی جدید مورد نظر است چند بیمار باید در مطالعه باشند؟ سوم این که حتی پس از حل مساله قانونی و اخلاقی، اگر واقعه مورد نظر نادر است تعداد بیماران لازم در تعیین واقعی بروز آن بسیار زیاد خواهد بود. مشکل چهارم این است که کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده زمان زیادی می‌برند (حداقل سه سال).

۲ - مطالعات میدانی (field trial) که در مطالعه فاکتورهای جیره روزانه و بررسی واکسن‌ها استفاده می‌شود مثال کارآزمایی‌های بالینی میدانی، شامل مطالعات مربوط به بررسی اثر اسید اسکوربیک در پیشگیری از سرماخوردگی، مطالعات مربوط به اثربخشی واکسن فلج اطفال و یا کارآزمایی مربوط به عوامل خطر است. مثلاً اثر پیشگیری‌کننده غذاها و داروها در انفارکتوس میوکارد در ۱۲۸۶۶ نفر پرستار از افراد مستعد، در یک کارآزمایی، از ۱۹۹۷ بررسی می‌شود.

۳ - کارآزمایی‌های عوامل دخیل در جامعه (community interventional trials) نیز شبیه

#### منابع

1. <http://www.pitt.edu/~super1/lecture/lec0632/02g.htm> 2003.
2. Autret Le Ca E, et al. Pharmacovigilance of Vaccines. Arch. Pediatr. 2006; 13(2): 175-180.

**یادآوری:** همکارانی که مایل به استفاده از تمامی منابع این مقاله هستند، می‌توانند به دفتر مجله رازی مراجعه نمایند.

