

مبانی فارماکولوژیکی عوارض ناخواسته داروئی

داروهای جدید قادرند که فرآیندهای بیولوژیکی را عمیقاً دچار تغییر نمایند و از این رو بروز عوارض زیان آور ضمن مصرف آنها اجتناب ناپذیر است.

کتاب و مجلات زیادی در مورد عوارض زیان آور دارویی (Adverse drug reactions) منتشر شده است و از جنبه های مختلف پاتولوژی، ایمونولوژی، اپیدمیولوژی، فارماکولوژی و... این مشکل درمانی را مورد بررسی قرار داده اند. در نوشته ای که پیش رو دارید اساس فارماکولوژیکی عوارض دارویی بیشتر مورد توجه قرار گرفته و

مقدمه :

در اوایل قرن بیستم سیفیلیس بزرگترین عامل ایجادکننده اختلالات سیستمیک بود و سپس بیماری سل این نقش را بعهده گرفت. در حال حاضر هر دو بیماری توسط شیمی درمانی تحت کنترل قرار گرفته اند و در عوض امروزه «داروها» در رأس عوامل ایجادکننده اختلال در سلامتی قرار دارند. کمیته نظارت بر ایمنی داروها (CSM) ۱۹۸۵.

* و ** گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی -
دانشگاه علوم پزشکی تهران

سعی شده که این مسئله بصورت خلاصه و نسبتاً ساده مطرح شود.

در این نوشته به نقشی که فرآیندهای تولید یک دارو (Pharmaceutical)

نشانه‌هایی چون وابستگی جسمانی و روانی، مقاومت به عمل ضد درد و سندرم قطع ناگهانی مصرف بعد از مصرف مداوم و طولانی داروهای شبه آسپرینی مشاهده نمیشود.

(processes) در بروز چنین عوارضی دارند اشاره نشده، که البته این به معنای انکار اهمیت فرآیند ساخت در ایجاد چنین عوارضی نیست.

پیامدهای ناشی از مصرف داروها نه فقط به یک سلول و یک ارگانسم خاص محدود نمیشود، بلکه تأثیر آنرا میتوان تا تغییرات الگوهای رفتاری و اجتماعی ردیابی کرد. این مقوله نیز احتیاج به یک بحث جامع و مستقل (Social pharmacology) دارد که پرداختن به آن منظور این نوشتار نیست.

تجزیه و تحلیل اثرات زیان آور دارویی که در زمان نسبتاً طولانی پس از مصرف آنها ممکن است بروز کنند مانند ترا توژنیسته، موتاژنیسته، سرطان زایی، وابستگی و اعتیاد نیز هدف نوشته حاضر نبوده است.

از آنجاییکه طبقه بندی‌های کلاسیک عوارض زیان آور دارویی، گاهی پیچیده و غیر قابل استفاده مطرح شده و گاهی بعلت سادگی بیش از حد نمیتوانند در برگیرنده کلیه

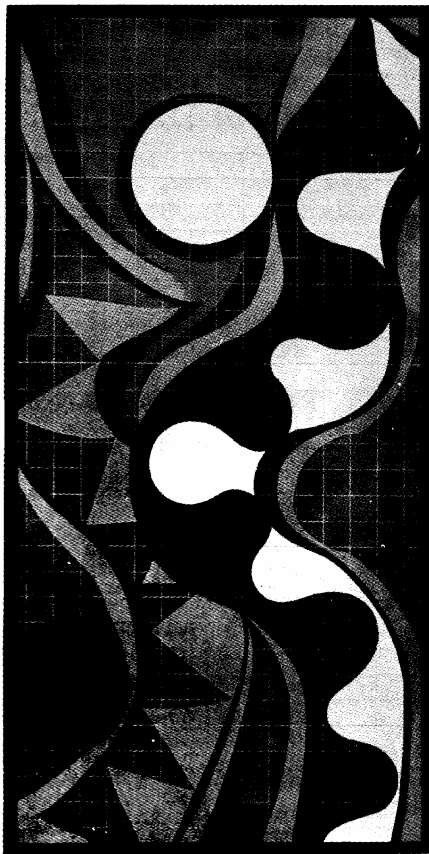
موارد باشند، هدف نهایی این مقاله ارائه یک طبقه بندی جدید است که در عین سادگی، فراگیر هم باشد.

نیاز به گفتن ندارد که در فرهنگ پزشکی ما بسیاری از واژه‌هایی که از سازندگان آنها وام گرفته شده است، بصورت نه چندان دقیق و گاه نابجا بکار میروند. یکی دیگر از اهداف این نوشته ارائه یک تعریف نسبتاً دقیق و برشمردن خصوصیات است که هر کدام از عوارض ناخواسته دارویی با ماهیت‌های گوناگون دارند. با توجه به کمبود مطالبی از این دست به زبان فارسی امیدواریم طرح این موضوع بتواند برای تمامی همکارانی که دست‌اندر کار امور بهداشتی و درمانی کشور هستند سودمند باشد. حالیا، این است فراخوان آنها که میخواهند از پیدایش چنین عوارضی پیشگیری کنند و یا در صورت بروز با آنها برخوردی منطقی داشته باشند.

مبانی فارماکولوژیکی عوارض ناخواسته دارویی:

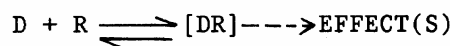
معمولاً یک دارو بیش از یک اثر دارد. اثر و یا اثرات مطلوب را (Therapeutic effects)، اثرات مطلوب (Desirable effects) یا اثرات خواسته (Wanted effects) می‌نامند. از طرف دیگر در کنار این اثرات ممکن است مجموعه‌ای از اثرات نامطلوب (Undesirable effects) یا اثرات ناخواسته (Unwanted effect) بروز کنند که مجموعاً تحت نام کلی «عوارض

سلول‌های ترشح‌کننده اسید در معده (سلول‌های پاریتال) اثر میکنند، چرا که گیرنده‌اش (پمپ $H^+, K^+ - ATPase$) اختصاصاً در غشاء رأسی (Apical) سلول‌های



پاریتال وجود دارد و این دارو از نقطه نظر خصوصیات فارما کوکینتیکس نیز صرفاً در سیستم تسوبولووزیکولار و کانیکولار این سلول‌ها فعال میشود و بر این مبنا تنها عملش در

زبان آور دارویی (Adverse drug reactions) نامگذاری میشوند. در سال ۱۹۱۳ ارلیخ این چنین گفت «داروها عمل نمیکنند مگر اینکه متصل شوند». به عبارتی به پیشنهاد ارلیخ برای بروز اثر يك دارو واکنش شیمیایی مقدم بر پاسخ بیولوژیک صورت میگیرد.



در این معادله D نماد دارو است، R نشانگر رسپتور و DR کمپلکس دارو رسپتور را می‌نماید.

با مطالعه فارما کودینامی دارو میتوان اثرات دارویی، که در اکثر موارد حاصل کنش متقابل ملکول دارو با سیستم بیولوژیک میباشد را حدوداً مشخص نمود. انتشار و اهمیت فیزیولوژیکی گیرنده‌های يك دارو در سیستم بیولوژیک و خصوصیات فارما کوکینتیک آن، تعیین کننده‌های اصلی طیف عمل يك دارو در آن سیستم خواهند بود و گستردگی یا انتخابی بودن عمل يك دارو، با در نظر گرفتن چنین پارامترهایی قابل تفسیر میباشد.

براین مبنا دارویی چون دیگوکسین (گلیکوزید قلبی) به علت اینکه گیرنده‌اش (سیستم ترانسپورت $Na^+, K^+ - ATPase$) در غشاء بیشتر سلول‌ها عمل میکند و خود دارو پس از مصرف تقریباً امکان دسترسی به همه سلول‌ها را دارد، دارای حیطه عملکرد وسیعی بوده و دارویی چون OMEPRAZOL (مهار کننده پمپ پروتون) فقط بر روی

سیستم ترشحی اسید معده متمرکز خواهد شد. همه داروها، اما، خصوصیت Omeprazol را ندارند. نگاهی به طیف اعمال دو داروی مهم و پرمصرف این گفته را تأیید میکند:

آسپرین پرمصرف‌ترین داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی، ضد درد و ضد تب را در نظر بگیریم، و در کنار این اثرات درمانی نظری به عوارض ناخواسته و گاه زیان‌آور آن داشته باشیم، که محتمل است در کنار اثرات درمانی یادشده شاهد یک و یا چند مورد از اینها باشیم: این عوارض شامل اختلال هموستاز (بهمین علت احتمال خونریزی در دستگاه گوارش بصورت حاد و در صورت ادامه مصرف بصورت مزمن و در نتیجه ایجاد آنمی ناشی از فقر آهن وجود دارد)، فعال شدن و یا وخیم‌تر شدن زخم در دستگاه گوارش (آسیب مخاطی)، احتمال به تاخیر افتادن زایمان و طولانی شدن حاملگی و خطر خونریزی بیش از حد بعد از زایمان، احتمال بسته شدن پیش از موعد مجرای شریانی (Intrauterine closure of ductus arteriosus) 'نفروپاتی [بخصوص در اشخاصی که برای مقابله با وضعیت‌های تنگی عروقی کلیه نیاز به سنتز پروستاگلاندین بیشتری در این ارگان دارند (Analgesic abuse nephropathy)]، احتباس آب و نمک و ادم در برخی از موارد، عدم تحمل به این دارو نزد برخی از بیماران، تداخل عمل این داروها با داروهایی که شاخص درمانی پائین دارند و در

نتیجه خطر بروز مسمومیت با داروهایی نظیر وارفارین، متوترکسات، داروهای ضد دیابت خوارکی و در نهایت مسمومیت خفیف (سالی سیلیسم) با تظاهراتی نظیر وزوز گوش است. دانستن فارماکودینامی [نحوه عمل (Mechanism of action)] این دارو میتواند توجه‌کننده بروز بسیاری از عوارض ناخواسته فوق باشد.

آسپرین و داروهای مشابه (Aspirin-like drugs) وقفه-دهنده‌های متابولیسم اسید آراشیدونیک در مسیر سیکلواکسیژناز (پروستاگلاندین سنتتاز) میباشند. این سیستم آنزیماتیک در همه سلولها (بغیر از گلبول‌های قرمز بالغ) حضور داشته و موجب تولید پروستاگلاندینها، ترمبوکسانها و پروستاگلین میگردد. حساسیت این آنزیم در سیستم‌های مختلف نسبت به عمل این داروها



یکسان نبوده و از طرف دیگر کینتیکس این داروها نیز در رسیدن به محل عمل (سیستم آنزیماتیک سیکلواکسیژناز) در بروز اثر آنها

بدون دخالت نیست. با توجه به نقش فیزیولوژیک یا دخالت متابولیت‌های یادشده در پاتوژنز برخی از بیماریها، میتوان عمل این داروها را در نسوج مختلف تاحدی پیش بینی

لوکوترین‌ها، تحت تأثیر این داروها قرار نمی‌گیرد و مواد اخیر جلب لوکوسیت‌ها را به ناحیه دچار التهاب باعث میشوند و سبب افزایش نفوذپذیری عروق نیز می‌گردند، با وجود

پروستاگلاندین‌ها با مقادیر کم خاصیت حفاظت سلولی دارند، ترشح موکوس را افزایش داده و از طریق پر خونی فیزیولوژیک به حفظ تمامیت مخاط دستگاه گوارش کمک می‌کنند، و در عین حال می‌توانند مانع از ترشح اسید نیز بشوند.

نمود. .

مصرف این داروها، جلب لوکوسیت‌ها و آزاد شدن آنزیم‌های لیزوزومال کماکان ادامه پیدا میکند و علیرغم بهبودی علامتی، روند تخریب مفاصل همچنان تعقیب میشود.

در مورد جنبه اثرات ضددردی این داروها، اغلب اینطور عنوان میشود که دردهای خفیف تا متوسط با منشاء عضلانی - اسکلتی، بخصوص در زمینه التهاب بوسیله این داروها کنترل میشوند، و اگر اثرات ضددردی این داروها با داروهای ضددرد مخدر مورد مقایسه قرار گیرد مشاهده میشود که سقف عمل (efficacy) ضددردی آنها کمتر بوده و برخلاف اوپیوئیدها که بیشتر از طریق سیستم عصبی مرکزی عمل میکنند و در نتیجه در کنار اثرات ضددردی خود، اثراتی چون افوری، دپرسیون مرکز تنفس، وقفه مرکزی سرفه را نیز موجب می‌شوند، بیشتر از طریق محیطی عمل نموده و در کنار اثرات ضددردی خود معمولاً اثری در CNS ندارند. نشانه‌هایی چون وابستگی جسمانی و روانی، مقاومت به عمل ضددردی و سندرم قطع

بطور مثال در فرآیند التهاب، نشت بستر مویرگی همراه با جلب لوکوسیت‌ها و آزاد شدن آنزیم‌های تخریب‌کننده غضروف نقش عمده‌ای را بعهده دارند، و در کنار این‌ها، علائمی چون اریتم، ادم، هیپراآلژزی (Tenderness) و التهاب مشاهده میشود. در پاتوژنز برخی از این علائم پروستاگلاندین‌ها نقش عمده‌ای دارند. این مواد از یک طرف بسترهای عروقی را متسع نموده و از طرف دیگر حساسیت این بسترها را نسبت به مواد تنگ‌کننده عروقی نظیر آنژیوتانسین II و نوراپی نفرین کاهش می‌دهند. همچنین گیرنده‌های محیطی درد را به مواد آندوژن دردزا نظیر کینین‌ها (برادی کینین) حساس می‌سازند.

براین مبنا چندان غیرمنتظره نیست که علائم التهاب نظیر اریتم، درد و هیپراآلژزی بوسیله داروهای شبه آسپرینی تقریباً کنترل شود. بدلیل اینکه سنتز مدیاتورهای دیگری که در پاتوژنز التهاب دخالت دارند، نظیر

ناگهانی مصرف بعد از مصرف مداوم و طولانی داروهای شبه آسپرینی مشاهده نمیشود.

در پاتورژن برخی از انواع تب‌ها، بیوستتر پروستاگلاندین‌ها در CNS دخالت دارد و این داروها با جلوگیری از بیوستتر این مواد می‌توانند تب را کنترل نمایند.

اما در مورد عوارض ناخواسته ناشی از مصرف این داروها با اثرات مطلوب یاد شده که در درمان بکار گرفته میشوند، چه نقاط مشترکی میتوان یافت؟

عوارض جانبی گوارشی، شایع‌ترین عوارض ضمن مصرف این داروها میباشد که بصورت dyspepsia، خونریزی حاد و مزمن در دستگاه گوارش، ایجاد زخم و گاه پارگی در این سیستم تظاهر میکند.

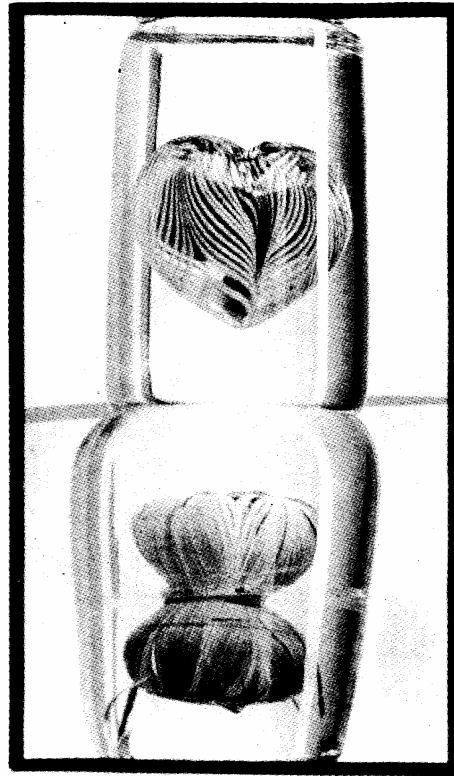
پروستاگلاندین‌ها با مقادیر کم خاصیت حفاظت سلولی (cytoprotection) دارند، ترشح موکوس را افزایش داده و از طریق پرخونی فیزیولوژیک (Functional hyperemia) به حفظ تمامیت مخاط دستگاه گوارش کمک میکنند، و درعین حال میتوانند مانع از ترشح اسید نیز بشوند. عبارتی سد دفاعی بوسیله این عوامل تحکیم شده و عوامل مهاجم در حضور آنها از کارایی کمتری برخوردارند. حذف این اثرات حفاظتی در دستگاه گوارش و گاه اثرات تحریکی مستقیم این داروها توجیه‌کننده عوارض گوارشی ناشی از مصرف آنهاست که ممکن است بصورت محدودیت در استفاده از این مواد در شرایط ضروری بازتاب داشته باشد.

تجمع پلاکت‌ها یکی از مکانیسم‌های هموستاز می‌باشد. از عوامل آندوزن ایجادکننده چنین وضعیتی تولید ترمبوکسان‌ها بخصوص ترمبوکسان A2 است که می‌بایستی مسیر مشترکی را در بیوستتر خود با پروستاگلاندین‌ها و پروستاگلین طی کند. این مسیر همان محل عمل داروهای شبه آسپرینی است. در نتیجه مصرف چنین داروهایی، ترمبوکسان A2 ساخته نشده و در پی آن تجمع پلاکتی مختل میشود و شانس بروز خونریزی افزایش می‌یابد. (نقش عوامل مستعدکننده نظیر بیماریها، مصرف برخی از داروها و وجود زخم در دستگاه گوارش نبایستی فراموش شود). حساسیت بیش از اندازه سیستم آنزیماتیک تولیدکننده ترمبوکسان A2 به آسپرین و عدم تولید مجدد چنین سیستم آنزیماتیکی در پلاکت‌ها، بدلیل فقدان ابزار تولید آن و شانس بیشتر استیله شدن سیکلواکسیژناز در پلاکت‌ها در حین گردش خون روده‌ای، توجیه‌کننده اثر طولانی مدت آسپرین بر روی پلاکت‌هاست (برای همه عمر).

پروستاگلاندین‌ها بخصوص در رحم آبتن بیشتر تولید میشوند و افزایش در تولید آنها به موازات پیشرفت بارداری است، و افزایش در پاسخدهی عضله رحم نیز نسبت به آنها در طی حاملگی مشاهده میشود. پروستاگلاندین‌ها محرک‌های پر قدرت رحم حامله هستند. گرفتن این نقش به توسط داروهای شبه آسپرینی میتواند باعث افزایش زمان حاملگی و اختلال در امر

زایمان و خطر تشدید خونریزی بعد از زایمان شود.

از طرف دیگر پروستا گلاندین ها در بازنگه داشتن مجرای شریانی در دوران جنینی



نقش مهمی دارند و تجویز داروهای شبه آسپیرینی در دوران بارداری گاهی می تواند منجر به بسته شدن پیش از موعد این مجرا شود.

پروستا گلاندین ها در کلیه سبب افزایش جریان خون، دفع پتاسیم، دیورز، ترشح رنین و جلوگیری از عمل ADH می گردند، این اثرات بخصوص در شرایطی مانند هیپوولمی، نارسایی احتقانی قلب، سیروز کبد همراه آسیت،

هیپوپاراتیروئیدسم که کلیه بصورت جبرانی بخاطر حفظ پر فوزیون طبیعی خود به افزایش بیوسنتز پروستا گلاندین ها نیازمند است، بارز تر می باشد. در چنین شرایطی مصرف داروهای شبه آسپیرینی می تواند سبب بروز عوارض کلیوی و گاه احتباس آب و نمک شود.

قسمتی از Adverse drug interaction داروهای شبه آسپیرینی با داروهای دیگر، ناشی از خصوصیات فارما کینتیکی آنها نظیر تمایل زیاد ترکیب با پروتئین های پلاسما می باشد.

اکثر موارد اشاره شده را می توان در ارتباط با خصوصیات فارما کولوژیکی اعم از فارما کودینامی یا فارما کینتیکی داروهای شبه آسپیرینی دانست. اما گاه در لیست عوارض ناخواسته يك دارو به مواردی بر می خوریم که با دانسته های موجود ما قابل توجه نیستند. عدم تحمل نسبت به داروهای شبه آسپیرینی از آن جمله می باشند. که گاهی یکی از مشکلات درمان با این داروها را تشکیل می دهد.

تظاهراتی چون رینیت وازوموتور، ادم آنژیونورتیک، آسم برونشیل، ادم حنجره، اسپاسم برونش، هیپوتانسیون و کلاپس عروقی در طیف اعمال داروهای شبه آسپیرینی قرار ندارند.

در این مورد متوترکسات بعنوان يك داروی سیتوتوکسیک مثال دیگری است. این دارو عمدتاً در بیماریهای بدخیم، بیماریهای اتوایمیون و گاه برای جلوگیری از طرد پیوند بافت ها و ارگانها بکار می رود.

این دارو يك آنالوگ فوليك اسيد می باشد و از طريق دخالت در مسيرهاي كه اسيد فوليك بعنوان يك متابوليت طبيعي عمل می كند در فونكسيون اساسی رشد و تكثير سلولی نظير سنتز DNA اختلال ایجاد می كند. بنابراین حساسیت سلولهايی كه چه بطور فیزیولوژيك و یا پاتولوژيك رشد و تكثير سریع دارند نسبت به عمل این دارو قابل توجه است.

طيف اثرات ناخواسته آن وسیع و شامل: لو كوپنی، ترومبوسیتوپنی، آنمی، ریزش مو، تضعیف سیستم ایمنی هومورال و سلولی، عوارض گوارشی، اختلال در ترمیم نسوج و ضایعات و اثرات تراژوژنيك می باشد.

اسيد فوليك داخل سلولی (متیل تتراهیدروفولات) با كمك ویتامین B12 در بیوسنتز DNA نقش اساسی دارد، و سوبستراهای اسيد فوليك داخل سلولی، انتقال دهنده های واحدهای تك کربنی در بیوسنتز DNA هستند. چرخه اسيد فوليك در داخل سلول با كمك عمل آنزیم دی هیدروفولات ردكتاز تکمیل می شود. متوتركسات از طریق (Counterfeit Incorporation Mechanism) آنزیم دی هیدروفولات ردكتاز را مهار کرده و سبب بهم خوردن چرخه فولات در داخل سلول و محروم نمودن سلول از سوبستراهای حیاتی می شود.

بطور معمول سرعت رشد و تكثير برخی از سلولها از سلولهاي سرطانی نیز بیشتر است و بدیهی است كه اینگونه سلولها بیشتر در معرض اثرات ناخواسته متعاقب مصرف متوتركسات

قرار گیرند. بافتهايی نظیر اپی تلیوم دستگاه گوارش، مغز استخوان، نسوج لنفوئید، فوليكولهاي مو، اپی تلیوم ژرمینال، بافتهاي در حال ترمیم و بافتهاي جنینی از آن جمله اند. بروز عوارض ذکر شده پس از مصرف این

پروستاگلاندین ها در بازنگه داشتن مجرای شریانی در دوران جنینی نقش مهمی دارند و تجویز داروهای شبه آسپرینی در دوران بارداری گاهی میتواند منجر به بسته شدن پیش از موعد این مجرا شوند.

دارو چندان غیرمنتظره نبوده و محتمل بنظر می رسد.

بر همین قیاس می توان میزان زیادی از عوارض ناشی از مصرف داروها را پیش بینی نمود.

تعریف و طبقه بندی:

ماهیت عوارض زیان آور ناشی از مصرف داروها یکسان نیست و در این زمینه برای درك بهتر، جهت ارائه يك درمان منطقی و پیشگیری و مقابله صحیح با بروز چنین عوارضی ناچار به تعریف و طبقه بندی چنین عوارضی هستیم.

سازمان جهانی بهداشت (WHO) تعریف زیر را از عوارض زیان آور دارویی ارائه می دهد:

«هر واكنش مضر و ناخواسته ای است كه نسبت به مقادیری از يك دارو كه برای پیشگیری، تشخیص و درمان بیماریها و یا تغییر عملكردهای فیزیولوژيك بكار می رود، مشاهده

بوده و آمار می گوید که در حدود ۲۰-۱۰ درصد از بیماران بستری شده در بیمارستانها و ۵-۲ درصد از بیماران سرپایی پس از مصرف داروها دچار عوارض ناشی از مصرف آنها می شوند. این عوارض مسئول مراجعه ۵-۳ درصد از بیماران به بیمارستانها هستند. این فراوانی به مقدار زیادی بستگی به داروی تجویز شده، جماعت بیمار تحت درمان و تعریفی که ما برای عوارض زیان آور دارویی قائلیم دارد. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می دهند که یک

می شود.» البته در این تعریف، مسائلی چون مسمومیت های اتفاقی یا عمدی، شکست درمان بخاطر مقادیر ناکافی دارو، سوء استعمال و عدم همکاری بیمار در اجرای دستورات دارویی بعنوان عوارض زیان آور داروها طبقه بندی نمی شوند، هر چند که از یک دیدگاه جامع تر، بایستی آنها را در مفهوم وسیع تری تحت عنوان «خطرات کلی» که همراه با مصرف یک دارو ممکن است اتفاق بیفتد، در نظر گرفت. بر این اساس تداخل عمل داروها در اعمال یکدیگر که

Drug	Adverse Effects
Penicillins and Cephalosporins	Hypersensitivity reactions, injection site pain and inflammation, neutropenia, interstitial nephritis, pseudomembranous colitis, coagulation abnormalities
Aminoglycosides	Nephrotoxicity, ototoxicity, neuromuscular paralysis
Tetracyclines	Nausea, metallic taste, pseudomembranous colitis, photosensitivity, vertigo (doxycycline), candida, superinfections
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Skin rash, nausea, diarrhea, neutropenia, thrombocytopenia
Aspirin	Nausea, epigastric discomfort, tinnitus, gastritis, prolonged bleeding time
Nonsteroidal anti-inflammatory agents	Nausea, epigastric discomfort, headache, gastritis, diarrhea, edema, interstitial nephritis, hepatitis, thrombocytopenia, neutropenia
Acetaminophen	Skin rash, leukopenia, hepatic necrosis, papillary necrosis
Digoxin	Anorexia, nausea, yellow-green vision, gynecomastia, cardiac arrhythmias, bradycardia
Warfarin	Anorexia, nausea, hematuria, hemorrhage, hemorrhagic necrosis of breast, skin or toes
Furosemide	Hypovolemia, hypokalemia, hyponatremia, hyperuricemia, hyperglycemia, ototoxicity
Thiazides	Hypokalemia, hyperuricemia, hyperglycemia, hypercalcemia, thrombocytopenia, pancreatitis, pulmonary edema
Insulin	Hypoglycemia, allergic reactions, lipatrophy
Prednisone	Osteoporosis, adrenal suppression, proximal muscle weakness, skin atrophy, vascular fragility, hyperglycemia, hyperlipidemia, centripetal obesity, edema, depressed cell-mediated immunity, pancreatitis, insomnia, psychosis, cataracts, glaucoma, hirsutism
Propranolol	Congestive heart failure, bronchospasm, bradycardia, fatigue, depression, impotence, vivid dreams
Oral contraceptives	Nausea, headache, breast tenderness, weight gain, thromboembolism, cholelithiasis, secondary amenorrhea
Tricyclic antidepressants	Somnolence, fatigue, orthostatic hypotension, headache, xerostomia, blurred vision, constipation, urinary retention, delayed ejaculation, glaucoma, seizures, parkinsonian-like syndrome, tardive dyskinesia, congestive heart failure, cardiac arrhythmias

(جدول ۱)

گروه اندک از داروهایی که مصرف فراوان دارند، مسئول بروز قسمت اعظم عوارض زیان آور دارویی می باشند (جدول ۱).

طبقه بندی عوارض زیان آور دارویی:

در بین طبقه بندی های متعددی که تا کنون

جنبه زیان آور دارد (Adverse drug interactions) می تواند جزو عوارض زیان آور مصرف داروها آورده شود، و بنظر می رسد که با معیارهای ذکر شده در تعریف WHO مطابقت داشته باشد.

ابعاد مسئله در حد قابل توجهی مطرح

برای این عوارض صورت گرفته، طبقه‌بندی Rawlins و Tampson از اقبال بیشتری برخوردار بوده و جنبه علمی‌تری بخود گرفته است (جدول ۲).

Comparison between type A and B adverse drug reactions		
	A (Augmented respon	B (Bizarre response)
Pharmacologically predictable	+	-
Dose-dependent	+	-
Incidence and morbidity	high	low
Mortality	low	high
Treatment	adjust dose	stop

(جدول ۲)

مبنای این طبقه‌بندی تقسیم کردن عوارض به گروهی است که از نظر ماهیت با اثرات یک دارو متفاوت نبوده ولیکن تشدید یافته‌اند (Type A) و عوارضی که عجیب و غریب و غیرقابل پیش‌بینی می‌باشند (Type B).

از خصوصیات عوارض نوع A وقوع آن در بیماران حساس (نه از نوع آلرژی) به عمل فارما کولوژی داروست، نظیر: هیپوتانسیون وضعیتی در بیمارانی که داروهای ضد فشارخون مصرف می‌کنند، ژینکوماستی در مصرف داروهای آنتاگونیست دوپامین، و اسهال در بیمارانی که از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف استفاده می‌کنند. این عوارض نسبتاً شایع بوده و با مصرف مقادیر بیشتر دارو شیوع آنها بیشتر است و با آگاهی نسبت به عمل یک دارو می‌توان وقوع آنها را پیش‌بینی کرد.

نوع B عوارضی را شامل می‌شود که معمولاً شدیدتر بوده و میزان مرگ و میر ناشی از آنها نیز بیشتر است. این عوارض در ارتباط با اثرات

فارما کولوژیک دارو نیستند و هنگامی که مقدار یک دارو کاهش داده می‌شود بهبودی در وضعیت بیمار مشاهده نمی‌شود. اغلب آنها از طریق سیستم ایمنی اعمال می‌شوند (مثل شوک آنافیلاکسی) یا ممکن است منشاء ژنتیک داشته باشند (مانند هیپرپیرکسی بدخیم). این نوع عوارض خیلی نادر هستند. پیامد این عوارض اغلب جمع‌آوری یک دارو از مصرف همگانی است. مثلاً سندرم هپاتورنال ناشی از مصرف Benaxaprofen، آنافیلاکسی با Zomepirac و اثرات زیان‌آور نورولوژیک با Zimeldine از آن جمله‌اند.

طبقه‌بندی فوق‌علیرغم مقبولیت عامه نمی‌تواند دربرگیرنده تمام عوارضی باشد که پس از مصرف یک دارو در درمان ممکن است بروز کنند. این طبقه‌بندی برای برخی از عوارض شایع داروها نارسا می‌باشد. بطور مثال دیسکرازی خونی ناشی از مصرف داروهای سیتوتوکسیک بالقوه شدید و کشنده است و بستگی به مقدار مصرف آنها دارد.

گاهی نیز مکانیسم عوارضی که در این طبقه‌بندی جای می‌گیرند، توسط فارما کولوژی دارو قابل توجه است (مثل ترومبوز ناشی از مصرف داروهای ضدبارداری خوراکی). ولیکن باید اذعان داشت که این روش، عوارض جانبی که ضمن پیدایش و مصرف بالینی یک دارو کشف می‌شوند را بخوبی در خود جای می‌دهد.

همانطور که گفته شد از آنجائی که ماهیت واکنش‌های ناخواسته ناشی از مصرف داروها یکسان نمی‌باشد و تفکیک این عوارض و شناخت



علل و فاکتورهای مؤثر بر آن در پیشگیری و برخورد منطقی با چنین عوارضی ضرورت دارد، بنظر می‌رسد که طبقه‌بندی دقیق‌تری برای این واکنش‌ها بایستی وجود داشته باشد. در تعریف سازمان جهانی بهداشت، عوارضی چون اثرات سمی داروها جزء واکنش‌های مضر دارویی آورده نمی‌شود چرا که آنها را به مصرف مقادیر بیش از حد درمانی نسبت می‌دهد. از طرف دیگر خطر مصرف بیش از حد دارو بصورت اتفاقی یا عمدی محتمل است. بنابراین نمی‌توان عوارض سمی داروها را جزء واکنش‌هایی که ضمن مصرف یک دارو مشاهده می‌شوند به حساب نیاورد. حساسیت (نه از نوع آلرژی) برخی از اشخاص حتی نسبت به مقادیر درمانی یک دارو و زمینه‌های مساعد کننده نظیر بیماریها، می‌توانند باعث بروز اثرات سمی با مقادیر معمولی دارو شوند.

از طرف دیگر در طبقه‌بندی Rawlins و Tampson 8 از آنجا که تمام عوارض را فقط به دو نوع A و B تقسیم‌بندی می‌کند، جایگاه برخی از این واکنش‌ها را بدرستی نمی‌توان تعیین کرد.

بنابه مراتب فوق شاید طبقه‌بندی پیشنهادی زیر بصورت جامع‌تری دربرگیرنده عوارض زیان آور دارویی باشد:

Adverse drug reactions

- ۱- Side effects (عوارض جانبی)
- ۲- Toxic reactions (واکنش‌های سمی)

۳- Drug allergy (آلرژی دارویی)

۴- Idiosyncrasy (ایدیوسینکرازی)

Adverse drug interaction

برای هر کدام از این عوارض می توان
خصوصیاتی بشرح زیر برشمرد:

: Side effects

۱- این نوع از عوارض در طیف اعمال
فارما کولوژیکی دارو قرار می گیرند.

۲- اینها معلول کنش متقابل دارو با سیستم
بیولوژیک هستند.

۳- معمولاً قابل پیش بینی هستند (بشرط
دانستن فارما کودینامی دارو).

۴- شدت و شیوع آنها به مقدار مصرف
دارو بستگی دارد.

۵- در تعداد بسیاری از اشخاصی که از
دارو استفاده می کنند مشاهده می شود.

بطور مثال مرفین در کنار اثر درمانی
بعنوان یک داروی ضددرد مخدر در کوتاه مدت

فوق قابل توجه و پیش بینی هستند و می توان
آنها را جزو side effect های مرفین
به حساب آورد.

داروها ممکن است در کنار اثرات اصلی
خود که از طریق رسپتور یا رسپتورهای خاصی
صورت می گیرد، اعمال فرعی دیگری نیز از
طریق گیرنده های دیگر یا مکانیسم های
ناشناخته در سیستم بیولوژیک داشته باشند و در
چنین صورتی عوارض جانبی چنین داروهایی
دربرگیرنده این اثرات فرعی نیز می باشد. بطور
مثال عوارضی چون ژینکوماستی و ناتوانی
جنسی (در ارتباط با بلوک گیرنده های
آندروژنی) همراه با برادیکاردی (ناشی از
بلوک رسپتور H₂) side effect های
دارویی چون سایمتیدین را بعنوان یک عامل
ضد ترشح اسید معده تشکیل می دهند.

آنتی هیستامینیک های کلاسیک نسل اول در
کنار عوارض ناشی از بلوک گیرنده H₁،
عوارض آنتی کلینرژیک از خود نشان می دهند.

• بافت هایی نظیر اپی تلیوم دستگاه گوارش، مغز استخوان، نسوج لنفوئید، فولیکول های
مو، اپی تلیوم ژرمینال، بافت های در حال ترمیم و بافت های جنینی بیشتر در معرض
اثرات ناخواسته متعاقب مصرف متوترهوکسات قرار گرفته و تخریب میشوند.

لازم به تذکر است که گاه اثرات جانبی
یک دارو می تواند مورد استعمال درمانی نیز داشته
باشد (نظیر اثر ضد تجمع پلاکتی آسپیرین برای
جلوگیری از انفارکتوس میو کارد و
Stroke). بدیهی است که در چنین صورتی
دیگر عوارض جانبی تلقی نمی شوند.

عوارضی چون: تهوع، استفراغ، تسکین،
افوری، تضعیف مرکز تنفس و سرفه، یبوست و
احتباس ادرار از خود نشان می دهد.
با آگاهی از فارما کودینامی و خصوصیات
فارما کو کینتیک این دارو و انتشار گیرنده های
اوپیوئیدی در سیستم های مختلف، تمام عوارض

: Toxic reactions

واکنش‌های سمی در حقیقت همان side effectها هستند، اما از نظر کمی با آنها

بطور مثال مرفین در دوز درمانی مرکز تنفس را تضعیف می‌کند ولیکن در دوزهای سمی موجب تضعیف بیشتر و سرانجام فلج این مرکز و آپنه خواهد شد.

البته تمام اثرات سمی یک دارو شکل تشدید یافته عوارض جانبی نمی‌توانند تلقی شوند. داروها در مقادیر زیاد ممکن است بطور غیراختصاصی برخی از سیستمها را تحت تأثیر قرار دهند که در مقادیر معمولی در آنها اثری ظاهر نمی‌کنند. بطور مثال هیپرپیر کسی ناشی از مصرف بیش از حد سالیسیلات‌ها، یا مصرف بیش از اندازه دارویی چون سایمتیدین (۱۰ گرم در یک بار) بعلت اثرات آنتی کلین استراز، فعالیت بیش از اندازه سیستم پاراسمپاتیک را باعث می‌شود.

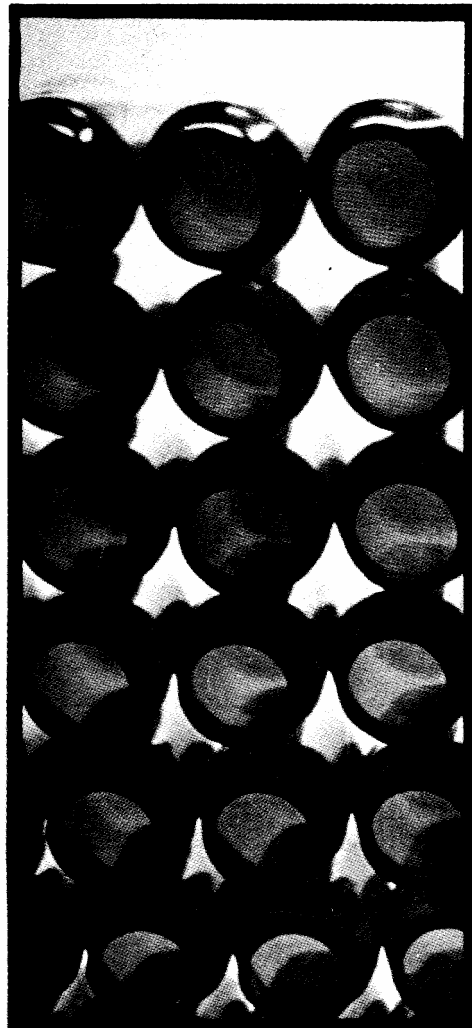
عوارض توکسیک داروها ممکن است بصورت حاد یا مزمن تظاهر کنند.

: Drug Allergy

تمام داروها یا محصولات ناشی از متابولیسم آنها می‌توانند خاصیت آلرژیک داشته باشند. خصوصیات عوارض آلرژیک داروها با عوارض جانبی و اثرات سمی آنها متفاوت است. ویژگی‌های آلرژیک دارویی عبارتند از:

۱- تظاهرات آلرژیک (اسپاسم برونش، تظاهرات جلدی، هیپوتانسیون و...) که در طیف اعمال فارماکولوژیک دارو قرار نمی‌گیرند.

۲- بروز این واکنش‌ها مستقیماً معلول کنش متقابل دارو با سیستم بیولوژیک نیست بلکه



تفاوت دارند. یعنی هر side effect بالقوه می‌تواند یک اثر سمی باشد به شرط آنکه شدت آن با مصرف بیش از حد درمانی یک دارو به جایی برسد که تهدید کننده حیات بیمار باشد.

مدیاتورهاهایی که ضمن واکنش‌های آلرژیک آزاد می‌شوند مسئول بروز آنها هستند.

۳- پیش‌بینی حساسیت به یک دارو تنها با دانستن فارماکودینامی دارو امکان‌پذیر نیست.

داخل عمل داروها در اعمال یکدیگر که جنبه زیان‌آورد دارد، می‌تواند جزو عوامل زیان‌آور مصرف داروها آورده شود.

۴- آلرژی دارویی به میزان مصرف دارو بستگی ندارد و چه بسا مصرف مقادیر ناچیز از یک ماده آلرژن (تست جلدی پنی‌سیلین) بتواند عوارض کشنده‌ای در پی داشته باشد.

۵- تماس قبلی با دارو برای بروز آلرژی دارویی ضرورت دارد.

۶- آلرژی‌های دارویی تنها در تعداد اندکی از افرادی که دارو را مصرف می‌کنند مشاهده می‌شود. مکانیسم مسئول واکنش‌های آلرژیک، تحریک سیستم ایمنی به طرق مختلف (هومورال و سلولی) می‌باشد.

: Idiosyncrasy

ایدیوسینکرازی بصورت یک واکنش غیر معمول فرد نسبت به یک دارو بیان می‌شود که معمولاً عوامل ژنتیکی مسئول بروز آن می‌باشند. برای درک کامل یک واکنش ایدیدوسینکراتیک لازم است در مورد مکانیسم عمل تغییر یافته دارو در فردی که از نقطه نظر ژنتیکی طبیعی نیست، اختلال بیوشیمیایی که در حقیقت فنوتیپ آن نقص ژنتیکی است و همچنین

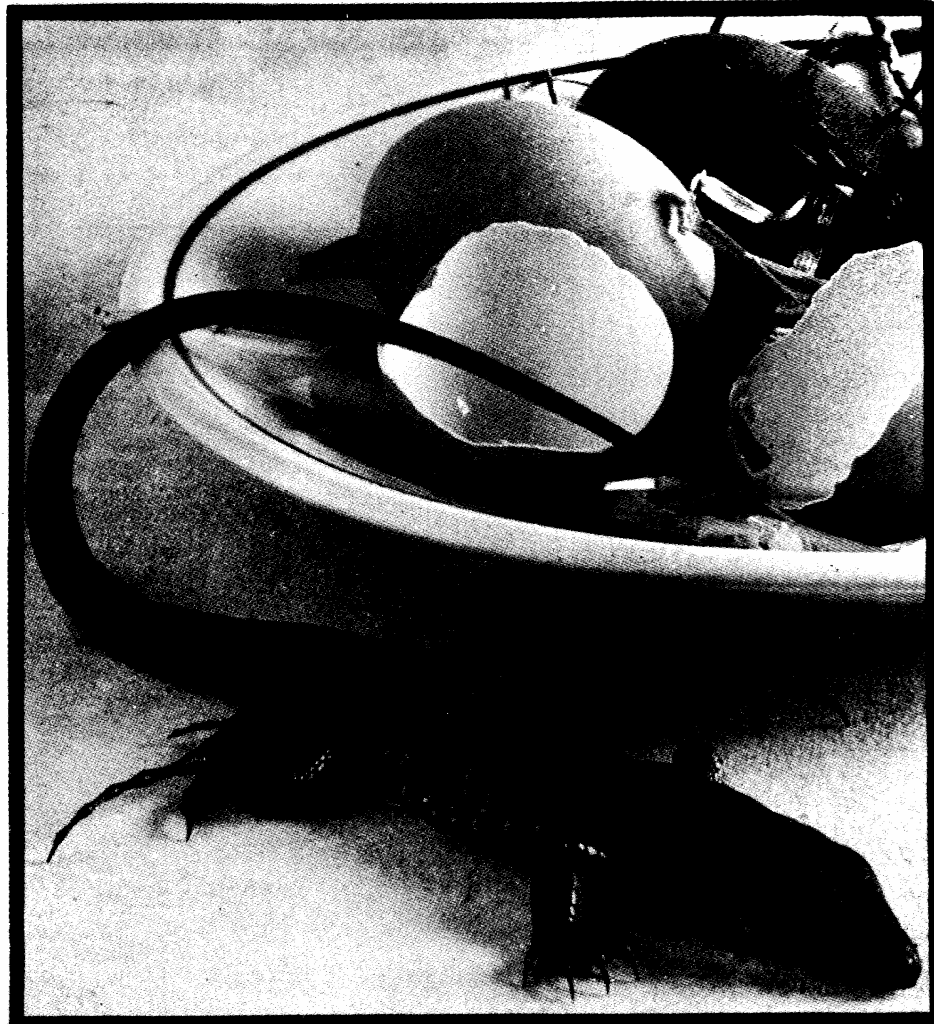
الگوی به ارث رسیدن ژنوتیپ اطلاعاتی داشته باشیم. البته نبایستی هر واکنش غیرمنتظره دارویی را تحت این عنوان طبقه‌بندی نمود. مسمومیت اتفاقی، تزریق داخل وریدی دارویی که نبایستی از این طریق تجویز شود و سرعت زیاد تجویز یک ماده در ورید، تماماً ممکن است موجب تظاهرات وخیم و شدید در بیمار شوند که گاه منجر به مرگ بیمار می‌شود اما هیچکدام از نوع ایدیدوسینکرازی نیستند. با افزایش دانش فارماکوژنتیک بسیاری از ایدیدوسینکرازی‌های دارویی را می‌توان معلول نقایص آنزیماتیک دانست که بصورت ژنتیک به ارث می‌رسند. چنین نقایصی می‌توانند در متابولیسم یک دارو اختلال ایجاد کنند و در چنین صورتی عمل دارویی چون سوکسینیل کولین طولانی شده و ممکن است منجر به آپنه شود. یا در بیمارانی که دچار کمبود آنزیم گلوکز-۶- فسفات دهیدروژناز در سلول‌های خاص (گلبول‌های قرمز) هستند، برخی از داروها ایجاد همولیز می‌کنند. واکنش بیش از اندازه یک فرد نسبت به مقادیر خیلی کم از دارو یا مقاومت در برابر

دیسکرازی خونی ناشی از مصرف داروهای سیتوتوکسیک بالقوه شدید و کشنده است و بستگی به تعداد مصرف آنها دارد.

مقادیر نسبتاً زیادی از آن را نمی‌توان ایدیدوسینکرازی دانست. بنابراین چهره مشخص در حساسیت نوع ایدیدوسینکراتیک به دوزهای کم دارو یا مقاومت ایدیدوسینکراتیک به دوزهای

زیاد، خارج بودن از انتشار نرمال واکنش
جماعت عمومی نسبت به عمل داروهاست.
ایدیوسینکرازی‌های دارویی را می‌توان بر

سوکسینیل کولین بصورت آینه طولانی و
تهدید کننده حیات بیمار مشاهده می‌شود.
۲- افزایش حساسیت نسبت به عمل يك



مبنای مکانیسم آنها بصورت زیر تقسیم‌بندی
کرد:

۱- افزایش سمیت يك دارو در اثر اختلال
در متابولیسم آن، چنانچه در کاربرد

دارو که در مورد اثر نیتريت‌ها و سایر داروهای
ایجاد کننده متهمو گلوپینمی مشاهده می‌شود.

۳- اثر بدیع از يك دارو مانند آنمی
همولیتیک ناشی از مصرف پریماکین و پورفیری

کبدی ناشی از مصرف باربیتورات‌ها و هیپوترمی بدخیم در اثر مصرف داروهای هوشبر.

۴- کاهش پاسخ‌دهی به داروها، مانند مقاومت در مقابل اثرات کومارین و ضدانعقادهای خوراکی و یا اشخاصی که در مقابل مزه تلخ فنیل تیواوره حساسیت ندارند.

۵- توزیع غیر معمول دارو مثل هموکروماتوز ناشی از مصرف آهن در برخی از اشخاص.

عواملی که در بروز عوارض زیان آور دارویی نقش تعیین کننده دارند عبارتند از:

۱- زمان بروز واکنش‌های دارویی: واکنش‌های غیر معمول نسبت به داروها در هر لحظه از جریان درمان یا اتمام آن ممکن است مشاهده شوند. برخی از این واکنش‌ها در اوایل دوره درمان بروز می‌کنند مثل آنافیلاکسی و واکنش‌هایی که در ارتباط با نقص ژنتیکی آنزیم‌ها هستند که ممکن است حتی بعد از مصرف اولین دوز دارو ایجاد شوند.

• حساسیت برخی از اشخاص حتی نسبت به مقادیر درمانی از یک دارو و زمینه‌های مساعد کننده نظیر بیماریها، می‌توانند باعث بروز اثرات سمی یا مقادیر معمولی دارو شوند.

در عوض برخی از آنها مدت زمان طولانی پس از شروع درمان ظاهر می‌شوند. مانند فیبروز پشست صفاقی ناشی از مصرف متی‌سرجید.

۲- میزان داروی تجویز شده: اثر اکثر داروها (ولیکن نه تمام آنها) بستگی به مقدار مصرف آنها دارد و بعلا اختلافاً فردی در عواملی که روی فارماکوکینتیک داروها

• داروها در مقادیر زیاد ممکن است بطور غیر اختصاصی برخی از سیستمها را تحت تأثیر قرار دهند که در مقادیر معمولی در آنها اثری ظاهر نمی‌کنند.

مؤثرند، یک مقدار قابل تحمل برای یک فرد ممکن است در فرد دیگری ایجاد عوارض ناخواسته کند.

۳- سن: احتمال بروز واکنش‌های ناخواسته دارویی در سالمندان و کودکان خردسال بیشتر است چرا که نقایص عملکردهای فیزیولوژیک در این سنین محتمل‌تر از اوقات دیگر است.

۴- بیماریها و متغیرهای پاتوفیزیولوژیک: بیماریها با تغییر پارامترهای فارماکوکینتیک یا حساسیت بافتی می‌توانند آشکارا روی پاسخ به داروها و وقوع واکنش‌های ناخواسته دارویی تأثیر گذارند. متغیرهای پاتوفیزیولوژیک مهم‌ترین عامل تعیین کننده در بروز واکنش‌های ناخواسته دارویی هستند و بخصوص در این زمینه بایستی بیماریهای کلیوی را در نظر داشت.

حاملگی و زایمان نیز می‌توانند پاسخ‌دهی به داروها را تغییر دهند.

۵- جنس: خطر بروز عوارض زیان آور

اما دارویی چون Pirenzepine که بلوکر اختصاصی و انتخابی گیرنده‌های M1 می‌باشد در کنار اثر ضد ترشح اسید اثرات جانبی ذکر شده را ایجاد نمی‌کند.

مصرف پروپرانولول (مسدد غیرانتخابی گیرنده‌های بتا آدرنرژیک) گاه عوارض بیشتری نسبت به آتنولول (مسدد انتخابی تر گیرنده‌های B1) دربر دارد.



امروزه بندرت از مرفین بعنوان يك داروی ضدسرفه استفاده می‌شود، چرا که در کنار این اثر، عوارض این دارو بخصوص در سیستم عصبی مرکزی غیر قابل قبول است. اما اوپیوید دیگری

دارویی در زنان بیشتر از مردان است. شاید علت این امر تمایل بیشتر زنان به توجهات پزشکی و مصرف داروهای بیشتر باشد. احتمال دارد که هورمونهای جنسی عامل مساعد کننده در بروز عوارض ناشی از مصرف داروها در زنان باشند.

۶- تاریخچه قبلی واکنش‌ها یا آلرژی‌های دارویی: شانس وقوع واکنش‌های زیان آور دارویی در بیمارانی که سابقه این چنین واکنش‌هایی را دارند بیشتر است.

۷- فاکتورهای ژنتیکی و نژادی.

پیشگیری و مقابله:

برای جلوگیری از بروز و مقابله منطقی با هر کدام از انواع عوارض زیان آور یاد شده می‌توان تدابیری را پیشنهاد کرد:

عوارض جانبی:

يك دارو می‌تواند در عین حال که بسیار اختصاصی عمل می‌کند اما اثرش انتخابی نباشد، یعنی در بافت‌های مختلف اثرات گسترده ایجاد کند حال کاربرد يك دارویی که انتخابی تر عمل می‌کند می‌تواند از بروز بسیاری از side effectها جلوگیری کند.

بطور مثال کاربرد دارویی چون آتروپین بعنوان مسدد رسپتورهای موسکارینی استیل کولین نه فقط ترشح اسید معده را کاهش می‌دهد، بلکه عوارض قلبی - عروقی، تغییر تونوس، حرکات و ترشحات دیگر دستگاه گوارش را نیز در پی دارد (اثرات بلوکر گیرنده‌های M1 و M2).

بنام دکسترومتورفان بعلت انتخابی بودن عملش در کنترل سرفه در این مورد نسبت به مرفین ارجحیت دارد.

وقتی که صحبت از طیف اثرات فارما کولوژیک دارو به میان می آید نایستی

ه. آلرژی دارویی به میزان مصرف دارو بستگی ندارد و چه بسا مصرف مقادیر ناچیز از یک ماده آلرژن (تست جلدی پنی سیلین) بتواند عوارض کشنده ای در پی داشته باشد.

پارامترهای فارما کو کینتیک را فراموش کرد. بطور مثال اکثر آنتی هیستامینیک های کلاسیک نسل اول در کنار اثرات درمانی خود باعث ایجاد تسکین میشوند. داروهای نسل دوم این دسته مثل ترفنادین چون از سد خونی - مغزی نمیگذرند، عوارض سیستم عصبی مرکزی در آنها به حداقل رسیده است.

از آنجائیکه اثر درمانی و به طبع آن عوارض جانبی اکثر داروها وابسته به مقدار مصرف آنهاست، راه دیگر برای پیشگیری از side effect ها استفاده از مقادیر کمتر دارو و تنظیم مقدار دارو بر حسب نیاز هر فرد (Individualization) میباشد. در این رابطه میتوان از Therapeutic drug monitoring (TDM) بهره گرفت که امروزه جایگاه ارزشمندی در فارما کولوژی بالینی و دارو درمانی دارد. در جهت مقابله با side effect ها آگاهی دادن به بیمار در مورد بروز يك سری از این نوع عوارض و

اطمینان دادن به وی، که اینها جزئی لاینفک از دارو درمانی است میتواند در ارائه يك درمان منطقی و جلوگیری از قطع خودسرانه دارو و عدم Compliance بیمار کارساز باشد.

از آنجائیکه side effect هادر حقیقت همان اثرات فارما کولوژیک دارو در ارگانهای دیگر بغیر از ارگان هدف برای درمان هستند، میتوان با استفاده از آنتاگونیست های فارما کولوژیک یا فیزیولوژیک (Functional) برای مقابله با آنها اقدام کرد. بطور مثال از آنتاگونیست فیزیولوژیک آنتی هیستامین های کلاسیک (نظیر کافئین) میتوان برای کاستن از عوارض عصبی آنها سود جست.

عوارض گوارشی (از نوع موسکارینی) که در مصرف داروهای آنتی کلین استراز برای تشخیص و نگهداری بیماران میاستینیک و برگشت فلج داروهای کوراری بروز میکند را

ه. بعلت اختلافات فردی در عواملی که روی فارما کو کینتیک داروها موثرند، یک مقدار قابل تحمل برای یک فرد ممکن است در فرد دیگری ایجاد عوارض ناخواسته کند.

میتوان با داروهای شبه آتروپینی (آنتی کلینرژیک) کنترل نمود.

عوارض سمی:

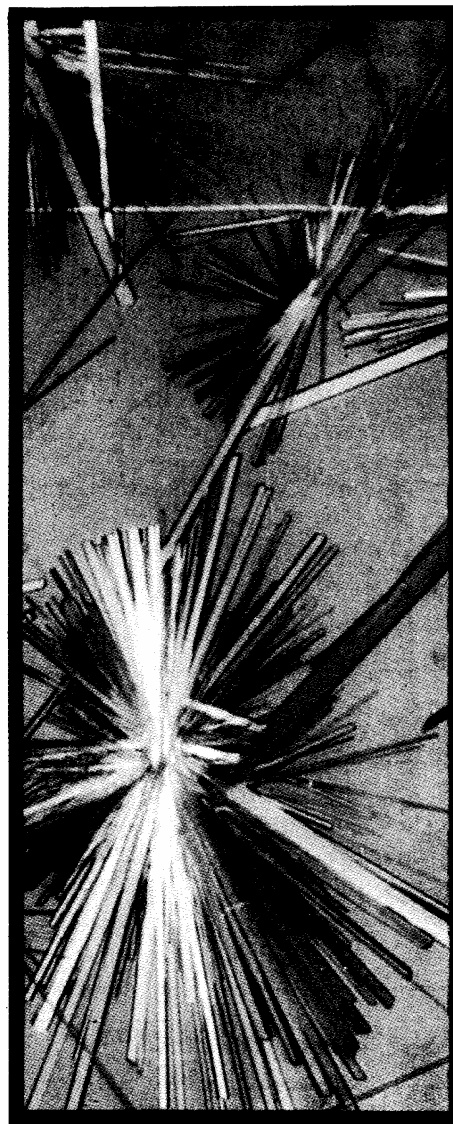
آگاهی در مورد پتانسیل سمیت يك دارو در این زمینه بسیار مهم است. کاربرد داروهای

که شاخص درمانی بسیار پایین دارند (اثرات درمانی آنها همراه با بروز سمیت است) احتیاج

بایستی منتظر بروز اثرات سمی در آنها بود (مانند داروهای سیتوتوکسیک). در مورد داروهایی که شاخص درمانی بالاتر دارند (آنتی بیوتیکهای آمینو گلیکوزیدی و لیتیوم) باز هم TDM و محاسبه دوز برای هر فرد، نقش مهمی را در پیشگیری از بروز عوارض سمی دارند. البته نقش بیماریهای مستعد کننده این عوارض را نبایستی از نظر دور داشت.

سمیت همیشه جنبه حاد بخود نمی گیرد و ممکن است که ارگان یا اندام خاصی در اثر تجمع یک دارو و در طی مدت طولانی به تنهایی دچار اختلال ناشی از سمیت دارویی شود (سمیت کلیوی ناشی از مصرف آنتی بیوتیکهای آمینو گلیکوزیدی). در اینجا نیز کمابیش اصولی که در مورد پیشگیری و درمان side effect ها ذکر شد، قابل اجرا هستند.

برای مقابله با عوارض توکسیک داروها، آگاهی کافی در مورد نحوه عملکرد آنها و تظاهرات ناشی از مسمومیت و شناخت آنتی دوت های اختصاصی آن الزامی است، که در حیطه توکسیکولوژی بالینی قرار میگیرد. گاه مخلوطی از چند دارو با مکانیسمهای متفاوت برای مقابله با یک وضعیت در درمان مورد استفاده قرار میگیرد که هدف کاستن از عوارض سمی ناشی از هر کدام است، چرا که در این وضعیت بعلت وجود سینرژیم امکان کاستن از دوز هر دارو میسر است.



به تجربه و مهارت Clinician دارد و در این مورد محاسبه Risk/benefic factor همیشه در نظر گرفته می شود. با اینحال همیشه

آلرژی دارویی:

با افزایش کاربرد مواد شیمیایی در درمان،

شانس بروز عوارض ناخواسته از این نوع رو به
تزیاد است. تعداد داروهایی که بیمار مصرف
میکند، راه تجویز دارو، آتویی، تاریخچه قبلی
آلرژی دارویی، سن و بیماریهای دیگر مواردی
جمع‌بندی زیر را برای پیشگیری و مقابله
صحیح و منطقی با عوارض زیان آور دارویی
ارائه نمود:
۱- خطر بروز عوارض زیان آور دارویی

**• خطر بروز عوارض زیان آور دارویی در زنان بیشتر از مردان است. شاید علت این امر
تمایل بیشتر زنان به توجهات پزشکی و مصرف داروهای بیشتر باشد. احتمال دارد که
هورمونهای جنسی عامل مساعد کننده در بروز عوارض ناشی از مصرف داروها در زنان
باشد.**

است که بایستی در نظر باشند.
میزانی از این عوارض قابل تحمل و گذشت
بوده و با قطع مصرف دارو برطرف میشوند، و
تعدادی از آنها که تهدید کننده حیات بیمار
میباشد جزو اورژانس‌های پزشکی بوده و بایستی
فوراً مورد مداوا قرار گیرند (مثل آنافیلاکسی
سیستمیک). با انجام تست‌های مناسب میتوان تا
حدودی این دسته از عوارض را پیش‌بینی کرد.

ایدیوسنکرازی:

شناسایی افراد ایدیوسنکراتیک با گرفتن
تاریخچه خانوادگی و تشکیل پرونده ژنتیک و
در موارد معدودی با آزمایشات ویژه (تعیین
Dibucaine number برای سوکسینیل
کولین) میتوان از برخی از موارد ایدیو
سنکرازی پیشگیری کرد.
شاید عاقلانه‌ترین راه اجتناب از مصرف
داروهایی باشد که در یک فرد بخصوص، این
عوارض را ایجاد میکنند.
باتوجه به موارد فوق شاید بتوان

پیامد اجتناب ناپذیر دارو در مانی جدید را
تشکیل میدهد، هرچند که میزان عوارض
تهدید کننده حیات بیمار ممکن است چندان
زیاد نباشد، ولیکن تقریباً تمام داروهای مؤثر
هرچند که ماهرانه مورد استفاده قرار گیرند در
برخی از بیماران عوارض شدیدی ایجاد خواهند
نمود.

۲- خطر بروز چنین عوارضی در مواردی
که خود بیماری تحت درمان خطرناک است،
قابل پذیرش میباشد و برعکس استفاده از
داروهایی که بالقوه سمی هستند برای کنترل
بیماریهای پیش پا افتاده منطقی نیست.

۳- فاکتورهایی چون استعداد یک دارو
در ایجاد عوارض زیان آور، نوع واکنشهایی
که موجب میشود و شدت آنها، نقش تعیین
کننده‌ای چه در انتخاب یک دارو و چه در
پذیرش عوارض ناشی از مصرف آن دارد.

۴- تمام اثرات داروها ناشی از کنش‌های
متقابل و پیچیده‌ای است که بین آنها، بیمار و
وضعیت پاتوفیزیولوژیک او برقرار است، و

که اهمیت بالینی دارند پیش‌بینی کرد و یا از آنها جلوگیری نمود.

۱۰- پزشک برای شناسایی چنین عوارضی مسئول است. راهنمایی و آگاه نمودن بیمار در مورد واکنش‌های مهم و گزارش عوارض عمده‌ای که در کاربرد داروها مشاهده میشود برای کمیته‌های مسئول یا ثبت آنها از وظایف اوست.

مآخذ

1. AMA Drug evaluations, 6th edition, Saunders, Philadelphia, 1986

2. Bateman, D.N., and Chaplin, S. Adverse drug reaction. (I) Br Med J., 1988, 296, 761-764

3. Clark, W.G.; Brater, D.C.; and Johnson, A.C. Goth's Medical Pharmacology, 12th ed. The C.V. Mosby company., St. Louis 1988

4. Gillman, A.G.; Goodman, L.S.; Rall, T.W.; and Murad, F. Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed. Macmillan Publishing Company., New York, 1985

5. Goldstein, A.; Aronow, L.; and Kalman, S.M. Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology, 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc. New York, 1974

6. Harvey, A.M.; Johns, R.J.; Mckusick, V.A.; Owens, A.H.; and Ross, R.S. The Principles and Practice of Medicine, 22th ed. Appleton & Lang., connecticut, 1988

7. Holroyd, S.V.; and Wynn, R.L. Clinical Pharmacology in Dental Practice, 3rd ed. The C.V. Mosby Company., St Louis, 1983

8. Speight, T.M. Avery's Drug treatment Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 3rd ed. ADIS Press Limited., Auckland, 1987

عوامل خارجی نیز میتوانند در پاسخ به داروها مؤثر باشند.

۵- با آگاهی از خصوصیات فارماکولوژیکی یک دارو، مکانیسم ایجاد عوارض زیان‌آور و آگاهی به فاکتورهای مستعدکننده، از پیدایش بسیاری از عوارض دارویی میتوان جلوگیری کرد.

۶- عوارض زیان‌آور دارویی ناشی از الف: ناهنجاریهای ارثی در پاسخ بیمار به دارو مانند آلرژی، فاکتورهای ژنتیکی و متغیرهای فیزیولوژیک، ب: اختلالات اکتسابی در بیماران مثل بیماریها، ج: اشکال در عرضه و تجویز دارو و د: تداخل بین داروها، هستند.

۷- عوامل مستعدکننده مهم در ایجاد عوارض زیان‌آور دارویی عبارتند از: مصرف مقدار زیاد دارو، درمان طولانی مدت، سن خیلی کم یا خیلی زیاد، تاریخچه حساسیت قبلی یا عارضه نسبت به دارو و درمان همزمان با چند دارو.

۸- مهمترین فاکتور تعیین کننده در بروز عوارض زیان‌آور دارویی، بیماریها و متغیرهای پاتوفیزیولوژیک بخصوص بیماریهای کلیوی هستند. حاملگی و زایمان نیز میتوانند پاسخ‌دهی نسبت به داروها را تغییر دهند.

۹- وقوع عوارض ناخواسته با افزایش تعداد داروهایی که در درمان بکار گرفته میشوند ارتباط مستقیم دارد. البته عوارض زیان‌آور که ناشی از تداخل داروها در عملکرد یکدیگر باشد، ممکن است چندان زیاد نباشد. ولیکن میتوان بروز برخی از این واکنش‌ها را