● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال اول، شمارهٔ ۱، صفحه ۶۱ الی ۶۹، ۱۳۷۷

بررسی عوارض جانبی و واکنشهای ناخواستهٔ دارویی

دکتر علی اکبر مقدم نیا [۱]

خلاصه

امروزه این بعنوان یک اصل پذیرفته شده است که داروها نمی‌توانند بدون داشتن اثرات جانبی فقط اثرات مفید داشته باشند.در ایجاد عوارض جانبی متغیرهای زیادی دخیل هستند، از جمله متغیر فارماسیوتیکال، مثل تغییر در مادهٔ مؤثره، اکسی پیانها، شکل دارویی و غیره همگی می‌توانند در بروز عوارض جانبی دخیل باشند. متغیرهای دیگر، متغیرهای فارماکودینامیکی مثل تعمیم اثرات فارماکولوژیک دارو که منجر به عوارض جانبی میشود و متغیرهای فارماکوکینتیکی از جمله نقش دستگاه گوارش در جذب یا عدم جذب داروها و یا فعالیت آنزیمهای کبدی در حذف و یا عدم حذف داروها از بدن‌می باشند. بعضی از عوارض در اثر متغیرهای خود بیمار است. مثلاً، بعضی از بیماران واکنشهای حساسیتی خاصی به بعضی از داروها از خود نشان میدهند. بهر حال تنوع افراد موجب تنوع در اثرات ناشی از داروها میگردد.

عوارض جانبی از عوارض ساده مثل تب، تهوع و استفراغ گرفته تا عوارض پیچیدهٔ روانی - عاطفی مثل تغییر در خلق و خوی، رفتار و عوارض جسمی مثل اختلال عملکرد غدد درون ریز. گاهی عوارض داروها ممکن است مستقیماً روی فرد مصرف کنندهٔ دارو مسئله ساز نباشد ولی مِن غیر مستقیم‌در افرادی که با او ارتباط دارند، اعمال شوند. مثلاً تأثیر داروها در نوزادان شیر خوار که مادرانشان دارو مصرف میکنند. بهر حال توجه به این امر بسیار مهم است که داروها را نباید بجای غذا در نظر گرفت.

واژه‌های کلیدی: داروها، عوارض جانبی، مسمومیت، واکنشهای حساسیتی، متابولیتهای فعال.

---

۱ ـ استادیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل

[DOR: 20.1001.1.15614107.1377.1.1.9.0]

مقدمه

از زمانیکه اولین فراورده‌های دارویی برای درمان بیماریها معرفی شدند، توان بالقوهٔ آنها در ایجاد اثرات جانبی خطرناک نیز مورد شناسایی قرار گرفتند. این بعنوان یک اصل پذیرفته شده‌است که داروها نمیتوانند بدون داشتن اثرات مضر، فقط اثرات مفید داشته باشند. ملاحظات عمومی و حرفه‌ای در خصوص عوارض جانبی داروها بطور جدی در اواخر قرن نوزدهم آغاز گردید. در خلال سالهای ۱۸۷۰ الی ۱۸۹۰ کمیته‌ها و کمیسیونهایی در مورد تحقیق پیرامون مرگ ناگهانی در اثر بیهوشی با کلروفرم، حساس شدن میوکارد به اثر کاتکول آمینها و در نتیجه بروز آریتمی‌های کشندهٔ قلبی است. در سال ۱۹۲۲، توجه زیادی به یرقان ناشی از مصرف سالوارسان (Salvarsan)، یک ترکیب ارسنیک دار آلی در درمان سیفلیس معطوف گردید. در سال ۱۹۳۷ در آمریکا، ۱۰۷ نفر در اثر مصرف الگزیر سولفونامیدی که حاوی حلال دی اتیلن گلیکول بود، جان خود را از دست دادند. گرچه اثرات سمی این حلال شناخته شده بود، ولی نتوانستند نقش آن را به سازندگان نشان دهند. این مسئله خصوصاً در آمریکا سبب تأسیس سازمانی بنام FDA گردید که مسئولیت کنترل و تأیید مواد دارویی و غذایی مورد مصرف را با نظارت کامل بر عهده دارد. امروزه این نکته کاملاً پذیرفته شده است که دارو غذا نیست و در مصرف دارو باید نهایت دقت بعمل آید تا از بروز عواقب ناگوار دارویی در امان بود(۱).

عارضهٔ جانبی دارو، اثر نامطلوبی از داروست که بطور ناخواسته در جریان مصرف بالینی آن بروز می نماید. بر عکس **یک پی آمد (رویداد) جانبی دارویی**، اتفاق ناخواسته ای است که پس از تماس با دارو رخ می دهد که لزوماً ناشی از داروست (۲). وقتی داروئی فروخته می شود، شناخت کمی در مورد بی خطری آن در مصرف بالینی وجود دارد چون احتمالاً فقط در حدود ۱۵۰۰ بیمار ممکن است در تماس با آن قرار گیرند (۳). بنابراین ارزیابی بی خطری دارو بطور روزانه باید در یک مقیاس وسیع در تجارب بالینی انجام پذیرد. چون ردیابی و تشخیص اغلب بستگی به تیزهوشی بالینی دارد.

دراین مقاله ، عوارض جانبی معمولی داروها بطور خلاصه مورد بحث قرار خواهند گرفت و به اختصار پیچیدگی عوارض عجیب و غیر عادی داروها و نیز راههای دوری از این گونه واکنش ها مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

۱

نکات مهم

- عوارض جانبی داروها مشکل عادی بالینی هستند این عوارض در تجارب بالینی از ارتباط زمانی بین شروع و خاتمه درمان داروئی و شروع و خاتمه واکنش مشخص می شوند.
- عوارض جانبی فارماکولوژیک عموماً وابسته به دوز می باشند، وابسته به خواص فارماکوکینتیک دارو هستند و وقتی دوز کاهش می یابد بر طرف می شوند.
- واکنشهای ایدیوسنکراتیک وابسته به فارماکولوژی دارو نیستند ،ارتباط ساده دوز و اثر وجود ندارد و فقط وقتی بر طرف می شوند که درمان قطع گردد.
- نظارت پزشکان در ردیابی ، تشخیص و گزارش عوارض جانبی برای تداوم بی خطری دارو مهم است.

روش‌های مطالعه

یکی از روشهای مطالعه بر روی میزان وقوع عوارض جانبی داروها، استفاده از جستجو در بانک‌های اطلاعاتی از جمله Medline و BIDS ISI است. طی یک جستجو در بانک BIDS ISI بین سالهای ۱۹۸۱ الی ۱۹۹۷ تحت عنوان کلماتی چون Toxicity، Hypersenstivity بهمراه کلمه Drug مطالعه‌ای انجام گردید. منابع اشاره شده در این مطالعه مورد بازبینی قرار

[DOR: 20.1001.1.15614107.1377.1.1.9.0]

گرفتند همچنین بطور مداوم منابع مورد بررسی قرار گرفته چون این مورد جزء اهداف این تحقیق بودند. با توجه به نتایج این نوع مطالعات عوارض جانبی به دستجات زیر تقسیم میگردد.

اهمیت عوارض جانبی داروها

۲ الی ۶ درصد علت رجوع به بیمارستانها در اثر وقوع عوارض جانبی داروها می‌باشد(۴). بررسی های اخیر نشان میدهد که عوارض جانبی داروها سهم مهمی در افزایش مدت اقامت در بیمارستانها و در نتیجه افزایش هزینه‌ها دارند(۵و۶). گاهی عوارض جانبی داروها برای بعضی بیماران حتی میتواند کشنده هم باشد.

انواع واکنش های جانبی داروها

عوارض جانبی داروها به دو دسته نوع A (فارماکولوژیک) و نوع B (ایدیوسنکراتیک) تقسیم می شوند. واکنشهای نوع A در اثر تعمیم اثرات فارماکولوژیک دارواست . این واکنش ها وابسته به دوز هستند و بنابراین در اثرکاهش دوز دارو و یا قطع مصرف آن این اثرات حذف خواهند شد. بر عکس واکنشهای نوع B واکنشهای غیر عادی بوده و قابل پیش بینی نیستند.

عوارض جانبی فارماکولوژیک

واکنشهای جانبی نوع A، شایعتر از نوع B می باشند. بیش از ۸۰ درصد واکنشهای جانبی از نوع A هستند . این واکنشها را می توان به دو دسته تقسیم کرد(۷).

۱- واکنشهایی که ناشی از اثرات اولیه فارماکولوژیک هستند ، یعنی ناشی از افزایش اثرات درمانی داروهاست.

۲- واکنشهایی که ناشی از اثرات ثانویه فارماکولوژیک هستند ،یعنی یک اثر متفاوت ازاثرات درمانی دارو ولی بهرحال جزء شناخته شده داروست.

بنابراین برادیکاردی و بلوک قلبی جزء آثار اولیه داروهای بتا بلوکر است، در حالیکه برونکواسپاسم یک اثر جانبی ثانویه فارماکولوژیک آنهاست. امروزه تاکید بیشتری بر آثار ثانویه داروهای جدید در ارزیابی preclinic می شود تا مشکلات و مسائلی را که ممکن است یک دارو در انسان ایجاد نماید، قابل پیش بینی باشد. تجربه اخیر با Fialuridine (یک داروی تحت مطالعه برای درمان هپاتیت B) نیاز به ایجاد و توسعه مداوم سیستم های مناسب آزمایشی In vitro , Invivo را برای پیشگویی عوارض ثانویه فارماکولوژیک در انسان ، به وضوح روشن کرده است.

در ژوئن سال ۱۹۹۳ ، در فاز II کارآزمایی های بالینی، ۵ بیمار از ۱۵ بیمار دراثر مصرف این دارو جان باختند در حالیکه دو نفر دیگر نیاز به پیوند اورژانسی کبد در اثر نارسایی کبد و کلیه پیدا کردند.(۸) ولی این اثرات در ۴ گونه مختلف حیوانی دیده نشد. براساس نتایج بدست آمده از مطالعات In vitro روی سلولهای کشت شده کبدی ، سمیت کبدی ممکن است ناشی از مهار آنزیم DNA polymerase بوسیله داروی fialuridine و متابولیت هایش باشد(۹).

عوامل زمینه ساز بروز عوارض جانبی فارماکولوژیک شامل دوز ، تغییرات در فرمولاسیون دارو، اختلالات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک و تداخلات اثر بین دارو و دارو (جدول) می باشند. بعضی از داروها مثل کاپتوپریل (Captopril) ابتدا در دوزهائی به درمانشناسی معرفی شدند که بعداً مشخص شد مواردی از مسمومیت دیده شده است . لذا با کاهش دوز و حفظ تاثیر گذاری از عوارض آن کاسته شد.بیماران سالمند و بیمارانیکه مبتلا به نارسائی کلیه می باشند بدلیل کاهش در دفع بعضی داروها، احتمالاً بیشتر در معرض عوارض نوع A هستند. همچنین احتمال بروز عوارض جانبی با افزایش اقلام داروها

[DOR: 20.1001.1.15614107.1377.1.1.9.0]

بیشتر می گردد. برای مثال ، اگر پنج دارو بطور همزمان تجویز گردند، شانس بروز عوارض جانبی ۵۰ درصد است(۱۰). تا سالهای اخیر این مسئله مشکل عمده‌ای در بیماران سالمند بود ولی در حال حاضر در افراد جوانی که از بیماریهای مزمن مثل AIDS رنج می برند و بالاجبار باید ۱۰-۶ دارو دریافت کنند، معضل بزرگی شده است(۱۱).

واکنشهای جانبی ایدیوسنکراتیک (Idiosyncratic Adverse Drug Reaction)

عوارض ایدیوسنکراتیک(با علت نامشخص) کمتراز عوارض فارماکولوژیک شایع‌اند ولی بدلیل اینکه اغلب جدی بوده و علت بسیاری از موارد مرگ و میر هستند ، از اهمیت خاصی برخوردارند . مکانیسم واکنشهای جانبی ایدیوسنکراتیک درکادر ۲ آمده‌است(۱۲).

سیستم متابولیزه کننده دارو در بدن ، در پاتوژنز بسیاری از واکنشهای ایدیوسنکراتیک دخیل است . متابولیسم دارو به زبان ساده به دو فاز I و فاز II تقسیم می شود. متابولیسم بعنوان یک مکانیسم دفاعی بدن برای دفع داروی مادر و متابولیت های آن عمل می‌کند، تا بدین ترتیب آثار سوء و سمی مواد دارویی و متابولیت های آن را محدود نماید. همچنین روندهای متابولیکی از تجمع بعضی از داروها در سلولها یا بخش خارج سلولی ، که ممکن است موجب مسمومیت گردد ، جلوگیری می کنند. بهترین مثال در این مورد ، داروی Perhexilene (یک عامل ضد آنژین صدری) است که سبب سمیت کبدی (hepatotoxicity) و آسیب عصب محیطی (peripheral neuropathy) در بیماران دچار نقص یکی از ایزوفرم های آنزیم سیتوکروم P450 بنام CYPZD6 (Debrisoquine hydroxylase) می شود

برعکس آنزیمهای متابولیزه کننده داروها ، خصوصاً آنزیم های سیتوکرم P450 فاز I ، ممکن است سبب تشکیل متابولیت های فعال از نظر شیمیایی گردند. این روند بنام bioactivation نام دارد. چنین متابولیت هایی ممکن است سمی باشند. در بسیاری از افراد تشکیل متابولیت های فعال از نظر شیمیایی با روندهای غیر سمی کردن (detoxification) از بدن دفع می شوند این روند بنام bioinactivation می‌باشد. در بیماران حساس معمولاً تعادل مطلوب بین فعال شدن و غیر فعال شدن بیولوژیک بهم می ریزد و این ممکن است یا بدلیل عوامل ژنتیکی و یا عوامل میزبان مثل سن ، جنس ، القاء آنزیمی (Enzyme induction) و بیماری باشد که همگی دست به دست هم می دهند تا متابولیت های سمی از قلمرو روند غیر سمی کردن خارج شوند. تحت

۲

مکانیسم های واکنشهای ایدیوسنکراتیک

- نـاپایداری فـارماسیوتیکال ، مـثال : سـندرم انوزینوفیلی - میالژی با L - تریپتوفان
- اختلال عملکرد گیرنده ، مثال : هیپرترمی بدخیم با داروهای بیهوش کننده
- نقصان آنزیمی در سیستم بیولوژیک ، مثال همولیز ناشی از پریماکین در بیماران دچار کمبود آنزیم گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز
- اختلالاتی در متابولیسم دارو ، مـثال : نـوروپاتی محیطی ناشی از ایزونیازید در بیماران مبتلا به نقص آنزیم N -استیل ترانسفراز (یعنی افرادی که آهسته استیله کننده هستند)
- مکانیسم ایمنولوژیک ، مثال : آنافیلاکسی ناشی از پنی سیلین
- تداخل اثر دارو - دارو ، مثال : افزایش وقوع هپاتیت زمانیکه ایزونیازید بهمراه ریفامپین تجویز شود.
- مکانیسم چند عاملی ، مثال : هپاتیت ناشی از هالوتان

[DOR: 20.1001.1.15614107.1377.1.1.9.0]

این شرایط ، متابولیت های سمی ممکن است بطور پیوند کووالان به ماکرومولکولهای مختلف سلولی متصل شده و سبب مسمومیت گردند. ولی در مورد بسیاری از داروها ، عواملی که سبب این عدم تعادل می شوند، ناشناخته‌اند. در بسیاری از موارد متابولیت های فعال مستقل از دوز تشکیل می شوند(۱۲).

در دوزهای درمانی هر متابولیت سمی تشکیل شده بوسیله مکانیسم های دفاع سلولی غیر سمی می گردد ولی ممکن است یک عدم تعادل بین فعال شدن و غیر فعال شدن بیولوژیک پس از مسمومیت و مصرف بیش از حد مجاز دارو (Overdose) ایجاد شود. این منجر به تشکیل مقادیر زیاد متابولیت های فعال می شود که بر ظرفیت غیرسمی کردن سلولی فائق آمده و منجر به آسیب سلولی می گردد. واضح ترین مثال در این مورد ، مسمومیت با استامینوفن (Paracetamol) است که سبب سمیت شدید کبدی می شود. آمار مرگ و میر آن در انگلستان سالانه حدود ۱۶۰ نفر می باشد(۱). سمیت کبدی ناشی از استامینوفن نباید جزء عوارض جانبی طبقه بندی شود چون، آسیب سلولهای کبدی زمانیکه دارو بطور نامتناسب مصرف می شود اتفاق می افتد. باهمه این ، وقوع و شدت آسیب کبدی در اثر مصرف استامینوفن نه تنها تابعی از دوز است بلکه وابسته به عوامل درونی خود فرد هم می باشد. در واقع سمیت کبدی ناشی از استامینوفن با دوزهای درمانی نیز گزارش شده است. بعنوان مثال ، اخیراً مطالعه‌ای روی ۶۷ بیمار الکلیک که با استامینوفن مسموم شده بودند ، نشان داد که ۴۰ درصد این افراد دوزهای کمتر از g/day ۴ (دوز توصیه شده درمانی) و ۲۰ درصد ۴-۶g/day (دوز غیر سمی) مصرف نمودند. استامینوفن عمدتاً بوسیله روندهای فاز II (گلوکرونیداسیون و سولفاتاسیون) به متابولیت های پایدار تبدیل می شود . در این روند ممکن است ۱۰-۵ درصد دارو تحت تاثیر متابولیسم آنزیمهای سیتوکروم P450 قرار گرفته و متابولیت سمی بنام Quinoneimine تولید گردد. این متابولیت‌در شرایط عادی بوسیله گلوتاتیون سلولی غیر سمی می شود. در دوزهای بالا ، بدلیل اشباع مسیرهای آنزیمی فاز II ، مقادیر زیادی متابولیت سمی تولید شده که گلوتاتیون را تخلیه می نماید و بدینوسیله میزان متابولیت های سمی افزایش یافته و نهایتاً به پروتئین ها متصل می شود. در نتیجه سبب آسیب سلولهای حساس کبدی می گردد. استفاده از ماده N - استیل سیستئین برای درمان اور دوز استامینوفن می تواند سبب کاهش منطقی مسمومیت ناشی از آن می‌گردد. بیماران الکلیک حساسیت زیادی به استامینوفن نشان می دهند. چون مصرف زیاد الکل گلوتاتیون را تخلیه کرده و سبب القاء ایزوفرم CypzE1 آنزیم سیتوکرم P450 می شود. این آنزیم در متابولیسم استامینوفن نقش عمده دارد(۱۲)

اهمیت واکنشهای جانبی دارویی ۳

واکنشهای جانبی داروئی :

- مسئول ۵ درصد همه موارد پذیرش بیمارستانها هستند .
- در ۲۰-۱۰ درصد بیماران بستری اتفاق می افتند.
- در ۱/۰ درصد بیماران بستری بدلائل غیر جراحی و ۰/۰۱ درصدبیماران بستری‌بدلیل جراحی‌سبب مرگ می شوند.
- عوارض، زندگی بیماران را تحت تاثیر قرار می دهند.
- سبب عدم اعتماد بیمار به پزشک خود می شوند.
- هزینه ها را افزایش می دهند.
- مانع مصرف دارو در بسیاری از بیماران می شوند ، هر چند این عوارض درتعداد کمی اتفاق می افتد.
- ممکن است سبب تقلید بعضی از بیماریها شوند و سبب گمراه شدن سیستم درمانی و بالنتیجه تاخیر در درمان عوارض شوند.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1377.1.1.9.0]

اهمیت سیستم ایمنی

طبق معیارهای بالینی تصور می شود بسیاری از واکنشهای ایدیوسنکراتیک (با علت نامشخص) با دخالت سیستم ایمنی صورت می پذیرد. مکانیسم این واکنشها ، معمولاً با فرضیه دخالت هاپتن (Hapten) قابل توجیه است. اصل این فرضیه می گوید که ، بدن مولکولهای کوچکی چون داروها را بعنوان عوامل فعال کننده‌سیستم ایمنی تلقی می کند . یعنی موادی که قادرند پاسخ اختصاصی ایمنی ایجاد نمایند و این در صورتیست که به ماکرومولکولهایی مثل پروتئین ها (برای تشکیل هاپتن ها) بطور کوالانسی متصل شوند. نوع واکنش ازدیاد حساسیت، بخشی بوسیله طبیعت پاسخ ایمنی و بخش دیگر آن بوسیله محل ساخته شدن آنتی ژن تعیین می گردد.

شناخته شده‌ترین واکنش های شناخته شده ، واکنش های ازدیاد حساسیت نوع I هستند که بوسیله Penicillin و با دخالت IgE ایجادمی شوند. این آنتی بادی مستقیماً علیه یک هاپتن داروئی متصل شده به پروتئین تولید می شود. واکنش های شدید آنافیلاکسی فقط در ۱ نفر از هر ۲۰۰۰ نفر دریافت کننده پنی سیلین اتفاق می افتد که البته اساس ژنتیکی پاسخ IgE به پنی سیلین ها هنوز روشن نشده است . از دیگر واکنشهای ایدیوسنکراتیک که بخوبی شناخته نشده است ، سندرم Stevens - Johnson و هپاتیت Immunoallergic می باشند. در مطالعات In vitro ، نشان داده شده است که داروهایی که سبب این واکنش ها می شوند متحمل متابولیسم اکسیداتیو شده و از نظر شیمیایی متابولیت های فعالی هستند که می توانند بهمراه پروتئین ها تشکیل هاپتن دهند. هم پاسخ های هومورال و هم سلولی که علیه داروها ایجاد می شود در بیماران دیده می شود نمونه این واکنش ها ، هپاتیت ناشی از هالوتان است . مصرف بعضی از داروها بطور برجسته‌ای پاسخ ایمنی را به سمت یک اتوآنتی ژن سوق می دهد. بعنوان مثال در هپاتیت ناشی از Tienilic acid ، بیماران در جریان خون خود دارای اتو آنتی بادیهایی علیه ایزوفرم CYP2C9 سیتوکرم P_{450} هستند که مسئول فعال شدن بیولوژیک داروست . بهرحال ، اینکه چنین آنتی‌بادی هائی پاتوژنیک هستند یا یک epiphenomonon (که بروز آن ها ثانویه است) باشند ، نیاز به مطالعه بیشتری دارد. نقش T-cell در آسیب بافتی ناشی از دارو ، کمتر روشن شده است و گرچه مطالعات ایمنوهیستولوژیک (ایمنی - بافت شناختی) خصوصاً واکنش های پوستی ، پیشنهاد می کنند که این سلولها نقش پاتولوژیک دارند(۱۲).

عوارض مربوط به میزبان و واکنش های جانبی دارو

تغییرات ژنتیکی در آنزیم های متابولیزه کننده داروها ، زمینه را برای مسمومیت های فارماکولوژیک و ایدیوسنکراتیک می تواند مساعد نماید. آسیب ژن واحد ، فقط عوارض جانبی کوچکی ایجاد می کند. آماده شدن زمینه برای بروز بسیاری از واکنش های جانبی ، خصوصاً واکنش های داروئی ایدیوسنکراتیک ، ظاهراً به چند عامل بستگی دارد. این عوامل نه تنها آسیب در چندین کانون ژنی است بلکه عوامل محیطی چون وجود همزمان عفونت می باشد. بیشترین توجهات به نقش پلی مورفیسم آنزیمی در اکسیداسیون دارو و کونژوگه شدن بعنوان ریسک فاکتورهای سمیت داروئی معطوف شده است . ولی این تحقیق در سطح ژنتیکی نیاز به کار بیشتری دارد . این مطالعات شامل بررسی مکانیسم های بازسازی سلولی ، آزاد شدن سیتوکین ها و پاسخدهی ایمنی است (۱۲). چنین

[DOR: 20.1001.1.15614107.1377.1.1.9.0]

تحقیقاتی ممکن است در آینده ما را قادر به پیشگویی حساسیت یک شخص به اشکال مختلف مسمومیت های داروئی نماید.

همچنین ، وجود همزمان بیماری میزبان ، حساسیت در مقابل واکنش های جانبی را تحت تاثیر قرار می دهد. بهترین مثال اخیر ، بیماری ناشی از HIV است که میزان سمیت های ایدیوسنکراتیک با داروهای ضد عفونت مثل کوتریموکسازول را افزایش می دهد. در حدود ۵۰ درصد بیمارانیکه دوزهای بالای کوتریموکسازول را برای پنومونی پنوموسیستیس کارینی دریافت می کنند و ۳۰ درصد بیمارانیکه دوزهای پروفیلاکتیک آنرا مصرف می نمایند، دچار بثورات جلدی می گردند. این نتایج اختلال و بی نظمی سیستم ایمنی هم وابسته است(۱۲).

سیستم گزارش عوارض جانبی به وسیله مصرف کننده

تماس ۱۵۰۰ بیمار با یک دارو تا زمان تائید آن ، این امکان را فراهم خواهد کرد که واکنش های جانبی بیشتری شناسایی شوند. اما لزوماً این تعداد قطعی و کافی نیست . برای اینکه عارضه جانبی یک دارو با نسبت ۱/۱۰۰۰۰ و اطمینان ۹۵٪ قابل بیان باشد، نیاز به همکاری مصرف کننده در جامعه دارد. بنابراین ، پی گیری پس از فروش این امکان را فراهم می کند که کوچکترین عوارض جانبی از نظر دور نماند. سیستم جمع آوری و گزارش عوارض جانبی

عوامل زمینه ساز واکنشهای جانبی فارماکولوژیک داروها

عامل	مثال	سمیت	مکانیسم
فارماسیوتیکال	Osmosin *	خونریزی گوارشی	آزاد شدن غلظت‌های بالائی از داروی فعال بطور موضعی در دستگاه گوارش
فارماکوکینتیک	دیگوکسین	سمیت دیگوکسین (تهوع،آریتمی و ....)	کاهش حذف دیگوکسین در صورت آسیب کلیه ها
فارماکودینامیک	ایندومتاسین	نارسایی بطن چپ	احتباس آب و نمک
تداخل اثر دارو ـ دارو	ترفنادین + اریترومایسین	طولانی شدن قطعه QT وآریتمی Torsades de points	مهار متابولیسم ترفنادین بوسیله اریترومایسین

* Osmosin : ایندومتاسین آهسته رهش

تضاد فاحشی با میزان بروز ۳ درصدی این واکنشهادر افراد عادی دارند . بعضی از محققین کمبود گلوتاتیون را مسئول افزایش این نسبت می دانند(۱) . احتمالاً دلیل این مسئله پیچیده تر است و نه تنها شامل تغییرات در ظرفیت متابولیسم داروهاست (فعال شدن و غیر فعال شدن بیولوژیکی) بلکه به

در انگلستان با استفاده ازکارت های زرد رنگ ، یکی از روش های بسیار مناسب دسترسی به این گونه اطلاعات است(۸). در واقع، این روش تنها راه ردیابی سلامت یک دارو پس از فروش و آزاد سازی به بازار است. خوشبختانه چنین سیستمی درکشور ماهم از جانب کمیتهٔعوارض جانبی داروها(ADR)

[DOR: 20.1001.1.15614107.1377.1.1.9.0]

در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی راه اندازی و فعال شده است. و بطور روزمره اطلاعات دارویی راجع به عوارض جانبی را از سطح کشور جمع آوری می‌کند. استفاده از سیستم کارت زرد در شناسایی عوارض جانبی که قبلاً ردیابی نشدند مهم است ، و در یک سال اطلاعات جدید و فراوانی بدینوسیله بدست می آید. بعنوان مثال ، مسئله آنمی آپلاستیک ناشی از Remoxipride ، باعث شد که دقت بیشتری در خصوص مصرف این دارو بعمل آید. و یا گزارشات قابل توجه از ایجاد فلج عضلانی متعاقب مصرف دیکلوفناک سدیم در ایران نیز قابل تعمق است. مشکل گزارش عوارض در مورد ۱۰ درصد همه عوارض جدی و ۴-۲٪ عوارض غیر جدی گزارش شده است(۳). همه پزشکان ، نیاز به کسب اطلاع از عوارض جانبی گزارش شده از سطح جامعه دارند . از سال ۱۹۶۴ ، گزارشات در انگلستان محدود به پزشکان، دندانپزشکان و پزشکان قانونی شده است ، هر چند اخیراً فرم های گزارش گیری برای داروسازان نیز طراحی شده است در بعضی از کشورهای اروپایی ، همه کارکنان حرف بهداشتی مجازند که عوارض داروئی را گزارش نمایند(۱). در حالیکه در آمریکا ، بیمار هم می تواند از طریق سیستم Medwatch گزارش خود را ارسال نماید(۱۲). امید است که در ایران نیز شیوه هایی اتخاذ گردند که به نوعی داروسازان نیز فعالانه در این سیستم وارد شوند.

نتیجه گیری

به اهمیت واکنشهای جانبی داروها، اغلب کم توجهی می شود. این عوارض شایع هستند و می توانند تهدیدی برای زندگی فرد باشند و نیز هزینه های سنگینی نیز به جامعه تحمیل نمایند.

معیارهایی که در کادر شمارهٔ ۴ مربوطه در متن ذکر شده‌اند برای کاهش عوارض جانبی دارو و خطر نسبی آن در جامعه مهم می باشند . از آنجا که محدوده وسیعی از داروها در دسترس هستند ، تظاهرات سمیت ممکن است مختلف بوده و هر

۴

پیشنهادات برای بهبود و ایمنی دارو

- اجتناب از گروههای شیمیایی خاصی که بخوبی روشن شده است که در خلال طراحی دارو سمیت نشان می دهند. بعنوان مثال ، آمینهای آروماتیک ، فنل ها ، اپوکسایدها و کینون ها .
- ساخت داروهایی که از نظر متابولیک بی اثر هستند و از تشکیل متابولیت های مهمی جلوگیری می کنند . مثل ، Gabapentin ,Vigabatrin
- طراحی سیستم های Invitro , Invivo برای روشن کردن نقش متابولیت های با عمر کوتاه و بالقوه سمی در پاتوژنز سمیت ایدیوسنکراتیک .
- افزایش استفاده از سیستم های Invitro ، مثل کشت سلولی برای مطالعه آنزیمهای متابولیزه کننده ، برای پیشگیری عوارض جانبی بالقوه و خصوصیات پلی مورفیک متابولیسم داروئی
- مطالعه بیماران high risk در طی فاز بررسی قبل از فروش دارو برای شناسایی عوامل فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک که حساسیت به سمیت داروئی را تحت تاثیر قرار میدهند.
- طراحی و راه اندازی سیستم جمع آوری اطلاعات کامپیوتری برای ردیابی عوارض جانبی و حوادث جانبی در مراقبت های اولیه و ثانویه
- تشویق مردم برای گزارش عوارض جانبی به سیستم‌های منظم جمع آوری اطلاعات
- شناسایی عوامل خطر برای انواع متفاوت سمیت دارویی با استفاده از روشهای فارماکواپیدمیولوژیک
- شنایایی عوامل چندگانه ژنتیکی مستعد کننده عوارض سبب پیش بینی حساسیت فرد می شوند.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1377.1.1.9.0]

سیستم بدن را تحت تاثیر قرار دهد . در حقیقت واکنش های جانبی که از سیفلیس و سل ناشی می شوند ، بعنوان عوامل عمده دخیل در سایر بیماریها تلقی می شوند. الگوی سمیت احتمالاً ، با معرفی فرآورده های بیوتکنولوژی جدید، تغییر می کند .

بنابراین برای پزشکانی که درکلینیک ها یا مطب ها مبادرت به نوشتن نسخه می نمایند، کسب آگاهی از جنبه های سمی داروهایی که تجویز می نمایند مهم و ضروری است، تا اینکه قادر شوند هر گونه عارضه جانبی غیر قابل انتظار را شناسایی نمایند. توجه بیش از پیش به این امر مهم درکشور ما نیز از اصول مهم سیاستهای بهداشتی است. فعالیت کمیتهٔ ADR وزارت را باید به فال نیک گرفت که طلیعهٔ امید بخش راه اندازی سیستم‌های پیگیری و نظارت بر سلامت دارودرمانی در جامعه است به شرطی که به توصیه‌های آن وقعی نهاده شود و بر اساس نتایج بدست آمده از تلاشهای این واحد مهم، تصمیم‌گیری و سیاست گذاری گردد.

****

References:

1. Davise DM. Textbook of adverse drug reactions, Oxford: Oxford University Press, 1991:18-45

2. Asscher AW,Patr GD. **Towards the safer use of medicines**. BMJ 1995; 311:1003-5.

3. Rawlins MD. **Pharmacovigilance: patient lost,regined or postponed?** J R Coll Physiciants Lond 1995; 29:41-9

4. Einarson TR. **Drug - related hospital admission**, Am Pharmacother 1993; 27:832-40

5. Bates DW et al. **Incidence of adverse drug events and potential adverse drug eveytsimplications for prevention**. JAMA 1995; 274:29-34

6. Bagtes DW et al. **The cost of adverse drug events in hospitalized patients.** JAMA 1997;277:307-11

7. Classen DC, Pestotnik SI, Evans RS, Lioyd JF, Burke JP. **Adverse drug events inhospitalized patients.** JAMA, 1997; 227:301-6

8. Rawlins MD,Thompson JW. **Mechanisms of adverse drug reactions**, In: Davise DM, ed. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press. 1991:18-45

9. McKenzie R et al. **Hepatic failure and lactic acidosis due to failuridine(fiau), an investigational nucleoside along for chronic hepatitis B.** N Eng J Med 1995; 333:1099-105.

10. Atkin PA, Shenfield GM, **Medication-related adverse reactions and the elderly:** aliterature review. Adverse Drug Reaction Toxicol Rev 1995;14:175-91

11. Haib GE, Jacobson MA. **Human immu nodeficiency virus infection: dose it increase suceptibility to adverse drug reactions?** Drug Safty 1993; 9:1-8

12. Pirmohamed M, Bre ckenridge AM, Kitteringham NR, Kerin pork B. **Adverse drug reactions**, BMJ.Middle EAST 1998; 316:1242-8.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1377.1.1.9.0]