

بررسی عوارض جانبی و واکنشهای ناخواسته 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 ماده 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 فارماکوکنیتیکی از جمله نقش دستگاه گوارش در جذب یا عدم جذب داروها و یا فعالیت آنزیمهای کبدی در حذف و یا عدم حذف داروها از بدن می‌باشند. 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 پیچیده 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 کننده دارو و مسئله ساز نباشد ولی ممکن است مستقیماً در 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، متابولیتهاي فعال.

۱- استادیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل

گیرند (۳). بنابراین ارزیابی بی خطری دارو بطور روزانه باید در یک مقیاس وسیع در تجارت بالینی انجام پذیرد. چون ردیابی و تشخیص اغلب بستگی به تیزهوشی بالینی دارد.

در این 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 واکنش‌ها مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

۱

نکات مهم

◻ عوارض جانبی داروها مشکل عادی بالینی هستند این عوارض در تجارت بالینی از ارتباط زمانی بین شروع و خاتمه درمان داروئی و شروع و خاتمه واکنش مشخص می‌شوند.

◻ عوارض جانبی فارماکولوژیک عموماً وابسته به دوز می‌باشد، وابسته به خواص فارماکوکینتیک دارو هستند و وقتی دوز کاهش می‌یابد بر طرف می‌شوند.

◻ واکنشهای ایدیوسنکراتیک وابسته به فارماکولوژی دارو نیستند، ارتباط ساده دوز و اثر وجود ندارد و فقط وقتی بر طرف می‌شوند 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 بررسی میزان وقوع عوارض جانبی داروها، استفاده از جستجو در بانک‌های اطلاعاتی از جمله BIDS ISI و Medline است. طی یک جستجو در بانک BIDS ISI بین سالهای ۱۹۸۱ تا ۱۹۹۷ تحت عنوان کلماتی چون Toxicity Hypersensitivity بهمراه کلمه Drug مطالعه‌ای انجام گردید. منابع اشاره شده در این مطالعه مورد بازبینی قرار

مقدمه

از زمانیکه اولین فراورده‌های دارویی برای درمان بیماریها معرفی شدند، توان بالقوه آنها در ایجاد اثرات جانبی خطرناک نیز مورد شناسایی قرار گرفتند. این بعنوان یک اصل پذیرفته شده است که داروها نمیتوانند بدون داشتن اثرات مضر، فقط اثرات مفید داشته باشند. ملاحظات عمومی و حرفه‌ای در خصوص عوارض جانبی داروها بطور جدی در اوآخر قرن نوزدهم آغاز گردید. در خلال سالهای ۱۸۷۰ الی ۱۸۹۰ کمیته‌ها و کمیسیونهایی در مورد تحقیق پیرامون مرگ ناگهانی در اثر بیهوشی باکلروفرم، حساس شدن میوکارد به اثر کاتکول آمینها و در نتیجه بروز آریتمی‌های کشنده قلبی است. در سال ۱۹۲۲، توجه زیادی به یرقان ناشی از مصرف سالوارسان (Salvarsan)، یک ترکیب ارسنیک دارآلی 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 FDA گردید که مسئولیت کنترل و تأیید مواد دارویی و غذایی مورد مصرف را بانظارت کامل بر عهده دارد. امروزه این نکته کاملاً پذیرفته شده است که دارو غذانیست و در مصرف دارو باید نهایت دقت بعمل آید تا از بروز عواقب ناگوار دارویی در امان بود (۱).

عارضه جانبی دارو، اثر نامطلوبی از داروست که بطور ناخواسته در جریان مصرف بالینی آن بروز می‌نماید. بر عکس یک پی آمد (رویداد) جانبی داروئی، اتفاق ناخواسته ای است که پس از تماس با دارو رخ می‌دهد که لزوماً ناشی از داروست (۲). وقتی داروئی فروخته می‌شود، 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

بهر حال جزء شناخته شده دارواست. بنابراین برای بکار ردن و بلوک قلبی جزء آثار اولیه داروهای بتا بلوک است، در حالیکه برونوکواسپاسیم یک اثر جانبی ثانویه فارماکولوژیک آنهاست. امروزه تأکید 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 مدآوم 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 در اثر 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. بر اساس نتایج بدست آمده از مطالعات In vitro روی سلولهای کشت شده کبدی ، سمیت کبدی ممکن است ناشی از مهار آنزیم DNA polymerase باوسیله داروی fialuridine و متابولیت هایش باشد.(۹).

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

گرفته 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 می باشد(۴). بررسی های اخیر نشان میدهد که عوارض جانبی داروها سهم مهمی در افزایش مدت اقامت در بیمارستانها و در نتیجه افزایش هزینه ها دارند(۵ و ۶). 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 (ایدیو سنکراتیک) تقسیم می شوند. واکنشهای نوع A در اثر تعمیم اثرات فارماکولوژیک دارواست . این واکنش ها وابسته به دوز هستند و بنابراین در اثر کاهش 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 از اثرات درمانی دارو ولی

۲

mekanisem hāy ekañshahāy idiyosenkretik

- ناپایداری فارماسيوتیکال، مثال: سندرم انوزینوفیلی - میالژی با L - تریپتوفان
- اختلال عملکرد گیرنده، مثال: هیپرترمی بد خیم با داروهای بیهوش کننده
- نقصان آنزیمی در سیستم بیولوژیک، مثال همولیز ناشی از پرمیاکین در بیماران دچار کمبود آنزیم گلوکز - ۶ فسفات دهیدروژنات
- اختلالاتی در متابولیسم دارو، مثال: نوروپاتی محیطی ناشی از ایزوئیزید 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 ایزوئیزید بهمراه ریفامپین تجویز شود.
- مکانیسم چند عاملی، مثال: هپاتیت ناشی از همالوتان

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

(Idiosyncratic Adverse Drug Reaction)

عوارض ایدیوسنکراتیک (با علت نامشخص) کمتر از عوارض فارماکولوژیک شایع‌اند ولی بدليل اینکه اغلب جدی بوده و علت بسیاری از موارد مرگ و میر هستند، از اهمیت خاصی برخوردارند. مکانیسم واکنشهای جانبی ایدیوسنکراتیک در کادر ۲ آمده است (۱۲).

سیستم متابولیزه کننده دارو در بدن، در پاتوژن بسیاری از واکنشهای ایدیوسنکراتیک دخیل است. متابولیسم دارو به زبان ساده به دو فاز I و فاز II تقسیم می شود. متابولیسم عنوان یک مکانیسم دفاعی بدن برای دفع داروی مادر و متابولیت های آن عمل می کند، 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 آثربین صدری) است که سبب سمیت کبدی (hepatotoxicity) و آسیب عصب محبطی (peripheral neuropathy) در بیماران دچار نقص یکی از ایزوفرم های آنزیم سیتوکروم P450 (Debrisquine hydroxylase) CYPZD6 می شود

بر عکس آنزیمهای متابولیزه کننده داروهای خصوصاً آنزیم های سیتوکروم P450 فاز I، ممکن است سبب

تشکیل متابولیت های فعال از نظر شیمیایی گردد. 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 می باشد. در بیماران حساس معمولاً تعادل مطلوب بین فعال شدن و غیر فعال شدن بیولوژیک بهم می ریزد و این ممکن است با بدليل عوامل ژنتیکی و یا عوامل میزان 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

متابولیت سمی بنام Quinoneimine تولید گردد. این متابولیت در 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

این شرایط ، متابولیت های سمی ممکن است بطور پیوند کووالان به ماکرومولکولهای مختلف سلولی متصل شده و سبب مسمومیت گرددند. ولی در مورد بسیاری از داروها ، عواملی که سبب این عدم تعادل می شوند، ناشناخته اند. 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 طرفیت 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 ۴ g/day (دوز توصیه شده درمانی) و ۲۰ درصد ۴-۶g/day (دوز غیر سمی) مصرف نمودند. استامینوفن عمدهاً بوسیله روندهای فاز II (گلوكورونیداسیون 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

۳	اهمیت واکنشهای جانبی دارویی
	واکنشهای جانبی داروئی :
■	مسئول ۵ درصد همه موارد پذیرش بیمارستانها هستند.
■	در ۱۰-۲۰ درصد بیماران بستری بدلال غیر جراحی و
■	۱/۰ درصد بیماران بستری بدلیل جراحی سبب مرگ می شوند.
■	عارض، زندگی بیماران را تحت تاثیر قرار می دهد.
■	سبب عدم اعتماد بیمار به پزشک خود می شوند.
■	هزینه ها را افزایش می دهد.
■	مانع مصرف دارو در بسیاری از بیماران می شوند ، هر چند این عوارض در تعداد کمی اتفاق می افتد.
■	ممکن است سبب تقلید بعضی از بیماریها شوند و سبب گمراه شدن سیستم درمانی و بالتیجه تاخیر در درمان عوارض شوند.

حساس کبدی می گردد. استفاده از ماده N - استیل سیستئین برای درمان اور دوز استامینوفن می تواند سبب کاهش منطقی مسمومیت ناشی از آن می گردد. بیماران الکلیک حساسیت زیادی به استامینوفن نشان می دهند. چون مصرف زیاد الکل گلوتاتیون را تخلیه کرده و سبب القاء ایزو فرم CypzE1 آنزیم سیتوکروم P450 می شود. این آنزیم در متابولیسم استامینوفن نقش عمده دارد(۱۲)

واکنش‌ها، هپاتیت ناشی از هالوتان است. مصرف بعضی از داروها بطور برجسته‌ای پاسخ ایمنی را به سمت یک آتوآنتی ژن سوق می‌دهد. بعنوان مثال در هپاتیت ناشی از Tienilic acid، بیماران در جریان خون خود دارای آتو آنتی بادی‌هایی علیه ایزوفرم CYP2C9 سیتوکرم P450 هستند که مسئول فعال شدن بیولوژیک داروست. بهر حال، اینکه چنین آنتی بادی‌هایی پاترژنیک هستند یا نیک (epiphenomenon) (که بروز آن‌ها ثانویه است) باشند، نیاز به مطالعه بیشتری دارد. نقش T-cell در آسیب بافتی ناشی از دارو، کمتر روشن شده است و گرچه مطالعات ایمنوھیستولوژیک (ایمنی - بافت شناختی) خصوصاً واکنش‌های پوستی، پیشنهاد می‌کنند که این سلولها نقش پاتولوژیک دارند(۱۲).

عوارض مربوط به میزان و واکنش‌های جانبی دارو

تغییرات ژنتیکی در آنزیم‌های متابولیزه کننده داروها، زمینه را برای مسمومیت‌های فارماکولوژیک و ایدیوسنکراتیک می‌تواند مساعد نماید. آسیب ژن واحد، فقط عوارض جانبی کوچکی ایجاد می‌کند. آماده شدن زمینه برای بروز بسیاری از واکنش‌های جانبی، خصوصاً واکنش‌های 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 می‌باشد. بیشترین توجهات به نقش پلی مورفیسم آنزیمی در اکسیداسیون دارو و کونژوگه شدن بعنوان ریسک فاکتورهای سمبیت داروئی معطوف شده است. ولی این تحقیق در سطح ژنتیکی نیاز به کار بیشتری دارد. این مطالعات شامل بررسی مکانیسم‌های بازسازی سلولی، آزاد شدن سیتوکین‌ها و پاسخدهی ایمنی است (۱۲). چنین

اهمیت سیستم ایمنی

طبق معیارهای بالینی تصویر می‌شود بسیاری از واکنشهای ایدیوسنکراتیک (با علت نامشخص) با دخالت سیستم ایمنی صورت می‌پذیرد. مکانیسم این واکنشها، معمولاً با فرضیه دخالت هاپتن (Hapten) قابل توجیه است. اصل این فرضیه می‌گوید که، بدن مولکولهای کوچکی چون داروها را بعنوان عوامل فعال کننده سیستم ایمنی تلقی می‌کند. یعنی موادی که قادرند پاسخ اختصاصی ایمنی ایجاد نمایند و این در صورتیست که به ماکرومولکولهایی مثل پروتئین‌ها (برای تشکیل هاپتن‌ها) بطور کوایانسی متصل شوند. نوع واکنش از دیگر حساسیت، بخشی بوسیله طبیعت پاسخ ایمنی و بخش دیگر آن بوسیله محل ساخته شدن آنتی ژن تعیین می‌گردد.

شناخته شده‌ترین واکنش‌های شناخته شده، واکنش‌های از دیگر حساسیت نوع I هستند که بوسیله Penicillin و با دخالت IgE ایجاد می‌شوند. این آنتی بادی مستقیماً علیه یک هاپتن داروئی متصل شده به پروتئین تولید می‌شود. واکنش‌های شدید آنافیلاکسی فقط در ۱ نفر از هر ۲۰۰۰ نفر دریافت کننده پنی سیلین اتفاق می‌افتد که البته اساس ژنتیکی پاسخ IgE به پنی سیلین‌ها هنوز روشن نشده است. از دیگر واکنشهای ایدیوسنکراتیک که بخوبی شناخته نشده است، Stevens - Johnson و هپاتیت Immunoallergic می‌باشند. در مطالعات In vitro نشان داده شده است که داروهایی که سبب این واکنش‌ها می‌شوند متحمل متابولیسم اکسیداتیو شده و از نظر شیمیابی متابولیت‌های فعالی هستند که می‌توانند بهمراه پروتئین‌ها تشکیل هاپتن دهند. هم پاسخ‌های هومورال و هم سلولی که علیه داروها ایجاد می‌شود در بیماران دیده می‌شود نمونه این

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 تأیید 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

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

همچنین، وجود همزمان بیماری میزان، 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 کوتربیوموکسازول را افزایش می دهد. در حدود ۵۰ درصد بیمارانیکه دوزهای بالای کوتربیوموکسازول 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

عوامل زمینه ساز واکنشهای جانبی فارماکولوژیک داروها

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

*: ایندومتاسین آهسته رهش

در انگلستان با استفاده از کارت 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. خوب بختانه چنین سیستمی در کشور ماهم از جانب کمیته عوارض جانبی داروها (ADR)

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

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، فتل 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 پاتوژن 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 فارماکوکیتیک 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 سیستم های منظم جمع آوری اطلاعات
- شناسایی عوامل خطر برای انواع متفاوت سمیت داروئی با استفاده از روش های فارماکوآپیمیولوژیک
- شناسایی عوامل چندگانه ژنتیکی مستعد کننده عوارض سبب پیش بینی حساسیت فرد می شوند.

نسبی آن در جامعه مهم می باشد. از آنجا که محدوده وسیعی از داروها در دسترس هستند، تظاهرات سمیت ممکن است مختلف بوده و هر

در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی راه اندازی و فعال شده است. و بطور روزمره اطلاعات داروئی راجع به عوارض جانبی را از سطح کشور جمع آوری می کند. استفاده از سیستم کارت زرد در شناسایی عوارض جانبی که قبل از دیابای نشدن 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 فلنج عضلانی متعاقب مصرف دیکلوفناک سدیم در ایران نیز قابل تعمق است. مشکل گزارش عوارض در مورد ۱۰ درصد همه عوارض جدی و ۲-۴٪ 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 خود را ارسال نماید (۱۲). امید است که در ایران نیز شیوه هایی اتخاذ گردد 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 شماره ۴ مربوطه در متن ذکر شده اند برای کاهش عوارض جانبی دارو و خطر

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 Physicians 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 eventsimplications 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, Liold 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-**

سیستم بدن را تحت تاثیر قرار دهد . در حقیقت واکنش های جانبی که از سیفلیس و سل ناشی می شوند ، بعنوان عوامل عمدۀ دخیل در سایر بیماریها تلقی می شوند. الگوی سمیت احتمالاً ، با معرفی فرآورده های بیوتکنولوژی جدید، تغییر می کند . بنابراین برای پزشکانی که در کلینیک 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 در کشور ما نیز از اصول مهم سیاستهای بهداشتی است. فعالیت کمیته ADR وزارت را باید به فال نیک گرفت که طبیعه امید بخش راه اندازی سیستم های پیگیری و نظارت بر سلامت دارودرمانی در جامعه است به شرطی که به توصیه های آن وقوعی نهاده شود و بر اساس نتایج بدست آمده از تلاشهای این واحد مهم، تصمیم گیری و سیاست گذاری گردد.

- related adverse reactions and the elderly: a literature review. Adverse Drug Reaction Toxicol Rev 1995;14:175-91
11. Haib GE, Jacobson MA. Human immunodeficiency virus infection: dose it increase susceptibility 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.