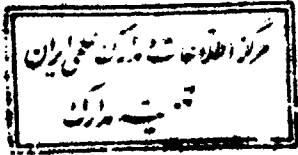


۲۷۷۴



## دانشگاه علوم پزشکی تهران دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری داروسازی

موضوع:

بررسی عوارض ناخواسته ناشی از آنتی بیوتیکها (ADR=Adverse drug reaction) در بیماران بستری در بخش عفونی بیمارستان امام خمینی

اساتید راهنما:

جناب آقای دکتر خیرالله غلامی

جناب آقای دکتر محمد شریف زاده 5.1148

نگارش:

شهناز پارسا

شماره پایان نامه: ۲۰۵۳

سال تحصیلی: ۱۳۷۸-۷۹

۲۷۳۷۴

نثار نگاه پر مهر مادرم و معلم معرفت و مهربانی، پدرم به این دو عزیز  
مهربان که نامهربانیهایم را تحمل می کنند

تقدیم به برادران عزیزم، نیما و علی که همیشه همراه و همدم بوده اند و  
تقدیم به سوسنم به یاد روزهای خوب گذشته.

تقدیم به:

استاد بزرگوارم جناب آقای دکتر غلامی که مرا برای همیشه  
مدیون راهنماییهای ارزشمند، مهربانیها و بزرگواریهایشان  
نمودند.

تقدیم به:

اساتید عزیزم جناب آقای دکتر شریف زاده، سرکار خانم دکتر  
گلوریا شلویری و سرکار خانم دکتر نازیلا اساسی که بزرگوارانه  
مرا در به پایان رسانیدن این پایان نامه یاری نمودند.

با تشکر فراوان از استاد ارجمند جناب آقای دکتر شفیعی که قضاوت این  
پایان نامه را به عهده گرفتند.

با تشکر از پرسنل محترم بخش عفونی بیمارستان امام خمینی و سرکار  
خانم دکتر حاجی عبدالباقی

و با تشکر از پرسنل محترم بخش ADR وزارت بهداشت درمان و  
آموزش پزشکی

## خلاصه

تحقیق حاضر تحت عنوان بررسی عوارض ناخواسته آنتی بیوتیکها در بیماران بستری انجام شده است. در این تحقیق ۴۶۰ بیمار از بخش عفونی زنان و مردان بیمارستان امام خمینی شرکت دارند. این تحقیق به منظور تعیین فراوانی وقوع عوارض ناشی از مصرف آنتی بیوتیکها در بیماران بستری و ارزیابی کلیه فاکتورهای مرتبط با بیمار و دارو که در ایجاد عارضه دخالت دارند، انجام گرفته است.

برای جمع آوری داده‌ها از پرسشنامه مخصوص ثبت ADR متعلق به مرکز ADR وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی استفاده شد. جهت تحلیل داده‌ها، الگوی استاندارد WHO (World Health Organization) به عنوان شاخص احتمال وجود ارتباط میان دارو و عارضه ناخواسته، پرسشنامه Schumock به عنوان شاخص قابلیت پیشگیری از عوارض و تعاریف Lethal و severe, moderate, mild به عنوان شاخص شدت وقوع عارضه، مورد استفاده قرار گرفت.

روشهای آماری مورد استفاده، روشهای آماری توصیفی و تحلیلی می باشد. در روش آماری تحلیلی از آزمون chi-square و Odds Ratio و روش آماری kaplan meier استفاده شده است.

یافته‌های حاصل نشان داده که از میان ۴۶۰ بیمار ۳۸ نفر (۸/۲٪) حداقل یک عارضه ناخواسته دارویی را تجربه نموده‌اند. فراوانی هر یک از عوامل مؤثر بر عارضه ناخواسته از نقطه نظر دارو و بیمار تعیین شد و همچنین نشان داده شد که بین جنس بیمار و ابتلاء به عارضه ناخواسته دارویی، بین طول مدت درمان و ایجاد عارضه ارتباط معنی دار وجود دارد. به این صورت که در این مطالعه زنان بیش از مردان به عارضه ناخواسته ناشی از آنتی بیوتیکها دچار شدند و احتمال ایجاد عارضه در میان بیماران در هفته اول تا ۴۰ روز ابتدایی دوره درمانی بیش از سایر مواقع بود. و همچنین میان گروههای مختلف آنتی بیوتیکها از نظر ابتلاء به عارضه اختلاف معنی دار وجود دارد. به این صورت که داروهای ضد قارچ بیشترین خطر ابتلاء به عارضه و سفالوسپورین ها کمترین خطر را در میان گروههای دارویی مختلف نسبت به داروهای ضد سل دارا می باشند.

# فهرست مطالب

صفحه

عنوان

## فصل اول: مقدمه و کلیات

۱	مقدمه
۳	تعاریف کلی
۵	تعریف ADR
۷	تعریف فارماکوویزیلانس
۸	میزان بروز ADR
۹	ضرورت بررسی ADR
۱۰	تاریخچه ADR
۱۱	انواع ADR
۱۲	مکانیسم‌های وقوع ADR
۱۹	روشهای مطالعه ADR
۲۰	روشهای تشخیص ADR
۲۱	روش تعیین احتمال ADR
۲۴	روش تعیین شدت ADR
۲۴	روش تعیین قابلیت پیشگیری ADR
۲۵	عوارض سوء آنتی‌بیوتیکها

## فصل دوم: موضوع تحقیق

۳۲	متغیرهای مورد مطالعه
۳۳	اهداف مورد مطالعه
۳۴	فرضیات



## فصل سوم: روش تحقیق

۳۵	..... مکان انجام تحقیق
۳۵	..... روش اجرای تحقیق
۳۷	..... روش های آماری

## فصل چهارم: یافته های تحقیق

۳۹	..... یافته های توصیفی
۶۲	..... یافته های تحلیلی

## فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۶۹	..... بحث
۷۲	..... پیشنهادات
۷۳	..... خلاصه تحقیق
۷۵	..... منابع

# فصل اول

مقدمه و کلیات

## مقدمه

ایمنی مصرف دارو (Drug safety) یکی از مهمترین مسائلی است که همواره مورد توجه حرف پزشکی و مصرف‌کنندگان دارو بوده است. اگرچه بیشتر داروها، پیش از ورود به بازار دارویی، جهت تعیین اثرات ناخواسته و اثبات اثربخشی دارو تحت آزمایشهای متعدد (Premarketing trials) قرار می‌گیرند اما به علت محدودیتهای موجود در این آزمونها نمی‌توان به آنها اکتفا نمود.

براساس تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO)<sup>(۱)</sup>، عارضه ناخواسته دارویی (Adverse Drug Reactions) (ADRs)، پاسخی ناخواسته و زیان‌آور به مصرف دارو است که در دوزهای معمول مورد استفاده جهت پیشگیری، تشخیص، درمان بیماری یا تغییر عملکرد فیزیولوژیکی رخ می‌دهد.

همراه با افزایش روزافزون تعداد اقلام دارویی، لزوم توجه به ارزیابی ADRs و چاره‌جویی جهت پیشگیری از آنها افزایش می‌یابد. ۳-۸٪ پذیرش بیماران به بیمارستانها به علت وجود یک عارضه ناخواسته دارویی می‌باشد. مرگ و میر ناشی از عوارض ناخواسته در بیمارستانها ۱۲-۲٪ تخمین زده می‌شود.

سیستم گزارش داوطلبانه ADRs (Spontaneous Reporting System) روش موفقیت‌آمیزی جهت شناسایی عوارض ناخواسته دارویی است که از دهه ۶۰ میلادی توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) و سازمان غذا و دارو در امریکا (FDA)<sup>(۲)</sup>، در برنامه نظارت پس از ورود به بازار دارویی گنجانده شده است. امروزه در بسیاری از کشورها، طراحی برنامه‌های مدون ارزیابی عوارض سوء داروها در ردیف مسؤلیت‌های عمده پرسنل پزشکی قرار گرفته است. در حال حاضر در کشور ایران مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها واقع در دفتر تحقیق و توسعه وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی یک مرکز ملی است که به جمع‌آوری و ارزیابی گزارش‌های عوارض دارویی می‌پردازد.

تحقیق حاضر تحت عنوان بررسی عوارض ناخواسته ناشی از آنتی‌بیوتیکها در بیماران بستری

1- World Health Organization

2- Food and Drug Administration

در بخش عفونی (زنان و مردان) بیمارستان امام خمینی، طی مدت ۹ ماه به پایان رسید.  
مطالعات انجام شده میزان بروز عوارض ناخواسته ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیکها در بیماران بستری را ۰.۵٪ گزارش می‌نمایند.

ADRs ناشی از آنتی‌بیوتیکها مسؤل حدود ۲۵٪ عوارضی می‌باشند که در بین بیماران بستری شده گزارش می‌گردد. آنتی‌بیوتیکها موجب بروز طیف وسیعی از عوارض ناخواسته می‌گردند که این عوارض شامل واکنشهای افزایش حساسیت با پنی‌سیلین، اسهال با کلیندامایسین و تشنج ناشی از ایمی‌پنم می‌باشند.

لازم است که حرف مختلف پزشکی آگاهی خود را در زمینه عوارض مهم آنتی‌بیوتیکها بالا ببرند و همچنین روش بررسی و مشاهده علائم و نشانه‌های آنها را فراگیرند، تا گامهایی در جهت پیشگیری از عوارض ناخواسته برداشته شود.

هدف از انجام این مطالعه بررسی فراوانی وقوع عوارض ناشی از مصرف آنتی‌بیوتیکها در بیماران بستری در ایران و ارزیابی کلیه فاکتورهای مرتبط با بیمار و دارو که در ایجاد عارضه دخالت دارند می‌باشد.

بدیهی است نتایج حاصل، پیامدهای سودمندی از قبیل: افزایش سطح آگاهی حرفه پزشکی از چگونگی وقوع عوارض ناخواسته ناشی از آنتی‌بیوتیکها، طراحی روشهای کارآمد جهت گزارش ADRs به مراکز مسؤل، آگاهی از سطح ایمنی بسیاری از داروهای مصرفی، ارائه روشهای مؤثر در پیشگیری از وقوع برخی از عوارض ناخواسته بدنبال خواهد داشت.

## تعاریف:

### Medication misadventures حوادث ناشی از مصرف دارو (۱)

یک خطر یا واقعه مربوط به مراقبت از بیمار توسط کادر درمانی که:

۱- در زمان دارو درمانی این خطرات جزء لاینفک درمان می‌باشد و احتمال وقوع آن وجود دارد.

۲- از طریق حذف یا تجویز دارو یا داروهایی که سبب بروز مشکل گردند ایجاد می‌شود و اثرات این مشکل می‌تواند خفیف تا کشنده می‌باشد.

۳- ممکن است وابسته یا غیروابسته به پروسه بیماری یا بیماری‌زایی قبلی باشد.

۴- ممکن است با یک اشتباه ناشی از عملکرد سیستم درمانی و یا اشخاص درگیر در سیستم بوجود آید و این حوادث ناشی در مصرف دارو می‌تواند به صورت یک پاسخ ایمنولوژیک، یا ایدیوسینکراتیک نمود نماید.

۵- این حوادث غیرقابل پیش‌بینی و ناخواسته برای بیمار و متخصصین می‌باشند.

Medication error اشتباهات در مصرف دارو: هرگونه واقعه قابل پیشگیری که ممکن است منجر به استفاده از داروی نامناسب یا بروز مشکل در بیمار گردد، در زمانی که دارو تحت نظر متخصصین باشد و یا توسط بیمار استفاده شود.

این وقایع ممکن است مربوط به تجهیزات پزشکی، پروسه‌های درمانی، سیستم‌ها و دستورالعمل‌های توزیع دارویی باشد.

ADE (Adverse Drug Event): آسیب ناشی از یک دارو (یا آسیب مربوط به دارویی که مورد نظر نبوده است)

ADR (Adverse Drug Reactions): (طبق تعریف ASHP<sup>(۱)</sup>) این انجمن ADR را

هرگونه پاسخ غیرمنتظره و ناخواسته یا نامطلوب و اضافی به یک دارو می‌داند که:

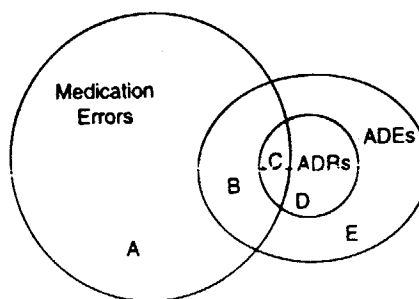
۱- موجب قطع دارو شود

۲- موجب تغییری در دارو درمانی لازم شود

---

۱- American Society of Hospital Pharmacists تعاریف دیگر ADR در صفحات بعدی آورده شده است

- ۳- موجب تغییر در دوزاژ مصرفی شود
  - ۴- منجر به بستری شدن در بیمارستان شود
  - ۵- موجب طولانی شدن زمان بستری گردد
  - ۶- درمان حمایتی لازم شود
  - ۷- منجر به آسیب پایدار یا موقت، معلولیت یا مرگ شود.
  - ۸- تشخیص را به میزان زیادی پیچیده گرداند
- طبق این تعریف یک واکنش آلرژیک و یک واکنش ایدئوسینکراتیک نیز جزء عوارض سوء داروها محسوب می گردند.



Medication Misadventures

رابطه بین Medication Misadventures این شکل توسط Bates Duw et al طراحی شد. که

روابط بین M.errors و ADE و ADR را نشان می دهد. (۱)

- در دیاگرام بالا واژه کلی برای همه وقایع Medication Misadventure در نظر گرفته شده

است.

- بسیاری از موارد Medication error به هیچ آسیبی منجر نمی گردد (قسمت A در دیاگرام)

به عبارت دیگر M.E، در قسمت A با ADE تداخلی ندارد.

- بسیاری از M.Es (آنهایی که در قسمت B و C دیاگرام با ADE و ADR تداخل دارند) منجر

به آسیب می گردند هم جزء M.E و هم جز ADE تقسیم بندی می گردند.

- بعضی از موارد ADR (عوارض سوء دارویی) (که در C مشترک هستند) با medication error یا اشتباهات ناشی از مصرف دارو ایجاد می‌شوند. این واکنشها قابل پیشگیری می‌باشند. از جمله واکنشهایی که می‌توان از وقوع آنها جلوگیری نمود عبارتند از:

۱- مصرف پنی سیلین در شخصی که سابقه حساسیت در او گزارش شده باشد

۲- آسیب کلیوی ناشی از افزایش دوز دارو

۳- سندرم red-neck ناشی از تزریق سریع وانکومایسین

۴- واکنش بدنبال تزریق آهن دکستران بدون تزریق برای تست اولیه

همه این موارد جزء Medication error یا اشتباهات ناشی از مصرف دارو (دارودرمانی) می‌باشند و در صورت توجه لازم قابل پیشگیری می‌باشند. اشتباهات ناشی از مصرف دارو می‌تواند به یک آسیب ناخواسته منجر گردند و این آسیب‌ها را می‌توان جزء ADE هم تقسیم‌بندی نمود.

- برخی از موارد ADR (عارضه سوء دارویی) بدون انجام هیچ اشتباهی در تجویز می‌توانند بوجود آیند. اینها را در قسمت D دیاگرام می‌بیند. مانند یک واکنش آلرژیک به پنی سیلین در زمانی که هیچ سابقه‌ای به آلرژی در فرد گزارش نشده باشد.

- برخی از آسیب‌ها قابل پیش‌بینی ولی غیرقابل اجتناب می‌باشند (قسمت E در دیاگرام) و

اینها ناشی از هیچ اشتباهی نمی‌باشند. مانند ریزش مو در هنگام شیمی درمانی

- اندازه قسمت‌های مختلف دیاگرام نشان دهنده نسبی اتفاقات نمی‌باشند. و دیاگرام فقط جنبه

توضیحی و روشن کننده دارد.

### تعریف عوارض سوء دارویی (ADRs)

در صفحات قبل تفاوت ADR با سایر مشکلات دارودرمانی توضیح داده شد حال به بررسی

تعاریف مختلف ADR یا عارضه سوء دارویی می‌پردازیم با توجه به تعاریف مختلفی که از عوارض

سوء دارویی شده است، مهمترین آنها عبارتند از:

الف - تعریف WHO (سازمان بهداشت جهانی): (۶ و ۳ و ۴)

هرگونه پاسخ ناخواسته و زیان‌آور که در دوزهای معمولی مورد استفاده جهت پیشگیری،