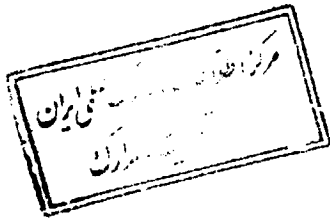


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۳۱۹۷۱

۱۸ / ۱۲ / ۱۳۷۹



دانشگاه علوم پزشکی تهران دانشکده داروسازی

9071

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکتراى داروسازى

موضوع:

بررسی عوارض ناخواسته داروهای قلبی - عروقی در
کلینیک قلب و عروق بیمارستان امام خمینی

اساتید راهنما

جناب آقای دکتر غلامی جناب آقای دکتر شریف زاده
جناب آقای دکتر نعمتی پور

نگارش:

شادی ضیائی اردستانی

شماره پایان نامه: ۴۱۵۹

سال تحصیلی: ۱۳۷۹-۸۰

۳۱۹۷۸

با یاد و نام خدای یکتا و سپاس از او

حاصل تلاشم را تقدیم می‌کنم:

به مادر بسیار عزیزم، او که مهربانیش، ایثارش و نوای خوش و محبت‌آمیزش، به من درس عشق و

ایمان و پشتکار آموخت؛

به پدر خوبم که صفا و صداقت و زحمات شبانه‌روزش به من امکان رشد و بالندگی داد؛

شاید که بتوانم گوشه‌ای از زحمات آنان را جبران کنم.

به برادران گلم، علی و بیژن، پشتیبانان مهربان و تکیه‌گاههای استوار من در زندگی؛

به استاد عزیز و دوست داشتیم، جناب آقای دکتر غلامی که همواره صحبتها و محبت‌هایشان روشن

کننده راه من بود؛

به دوستان عزیزم، نسیم، لیلا، نواز و ماریا، که در همه حال در کنار من بودند؛

با تشکر بسیار فراوان از جناب آقای دکتر شریف‌زاده، جناب آقای دکتر نعمتی‌پور، سرکار خانم دکتر

شلویری و جناب آقای دکتر بونیا که همواره مرا از راهنمایی‌هایشان بهره‌مند ساختند؛

با تشکر از جناب آقای دکتر رسنگارپناه که در امر قضاوت این پایان‌نامه همکاری نمودند؛

با تشکر از دوست بسیار خوبم، پریا، که برای تهیه این پایان‌نامه کمک‌های فراوانی به من نمود؛

و بالاخره با یاد و خاطراتی بسیار خوش و شیرین از تمامی آنانی که بهترین سالهای عمرم در

کنارشان گذشت .

فصل اول: کلیات

- ۱ - مقدمه
- ۳ - تعاریف
- ۵ - تعریف عوارض سوء دارویی (ADR)
- ۷ - ضرورت بررسی ADR
- ۹ - تعریف فارماکوویژیلانس
- ۱۱ - فعالیتهای یک مرکز فارماکوویژیلانس چیست؟
- ۱۱ - تاریخچه بررسی عوارض سوء دارویی
- ۱۳ - مرکز ثبت و بررسی ADRs در ایران
- ۱۴ - چه کسانی میتوانند ADR را گزارش دهند؟
- ۱۴ - چه عوارضی را می‌توان به یک مرکز فارماکوویژیلانس گزارش کرد؟
- ۱۵ - حداقل اطلاعات در یک گزارش ADR
- ۱۸ - میزان بروز عوارض ناخواسته دارویی
- ۱۸ - انواع عوارض ناخواسته و شناسایی آنها
- ۲۰ - مکانیسمهای وقوع ADRs
- ۲۱ - مکانیسمهای غیر ایمنولوژیکی
- ۲۶ - مکانیسمهای ایمنولوژیکی
- ۲۷ - روشهای مطالعه ADRs
- ۲۹ - تعیین احتمال، شدت، جدیت و قابلیت پیشگیری عوارض سوء دارویی
- ۲۹ - تعیین احتمال
- ۳۳ - تعیین شدت

۳۳	- تعیین قابلیت پیشگیری
۳۴	- تعیین جدیت
۳۴	- عارضه ناخواسته داروهای قلبی و عروقی
		فصل دوم: موضوع تحقیق
۳۹	- متغیرهای مورد مطالعه
۴۰	- اهداف مورد مطالعه
۴۲	- فرضیه‌ها
		فصل سوم: روش تحقیق
۴۳	- مکان انجام تحقیق
۴۳	- روش اجرای تحقیق
۴۴	- روشهای آماری
		فصل چهارم: یافته‌های تحقیق
۴۶	- یافته‌های توصیفی
۶۳	- یافته‌های تحلیلی
		فصل پنجم: بحث و نتیجه‌گیری
۶۷	- بحث
۷۳	- پیشنهادات
۷۴	- مراجع و منابع مورد استفاده
۸۱	- چکیده

فُصْلٌ اَوَّلٌ

فُصْلٌ اَوَّلٌ

فُصْلٌ اَوَّلٌ

فُصْلٌ اَوَّلٌ

مقدمه

براساس تعریف سازمان بهداشت جهانی⁽¹⁾ (WHO) عارضه ناخواسته دارویی (ADR)⁽²⁾ پاسخی ناخواسته و زیان آور به مصرف دارو است که در دوزهای معمولی مورد استفاده جهت پیش گیری، تشخیص، درمان بیماری یا تغییر عملکرد فیزیولوژیکی رخ می دهد. همراه با افزایش روز افزون تعداد اقلام دارویی، لزوم توجه به ارزیابی و ADR و چاره جویی جهت پیش گیری از آنها افزایش می یابد. اگرچه بیشتر داروها، پیش از ورود به بازار دارویی، جهت تعیین اثرات ناخواسته و اثبات اثربخشی دارو تحت آزمایشهای متعدد Premarketing Trials قرار می گیرند، اما به علت محدودیتهای موجود در این آزمونها نمی توان به آنها اکتفا نمود.

۸ - ۳٪ پذیرش بیماران به بیمارستانها به علت وجود یک عارضه ناخواسته دارویی می باشد. مرگ و میر ناشی از عوارض ناخواسته در بیمارستانها ۱۲ - ۲ است. سیستم گزارش داوطلبانه ADR، (Spontaneous reporting system) روش موفقیت آمیزی جهت شناسایی عوارض ناخواسته دارویی است که از دهه ۶۰ میلادی توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) و سازمان غذا و دارو در آمریکا⁽³⁾ (FDA) در برنامه نظارت پس از ورود به بازار دارویی گنجانده شده است. امروزه در بسیاری از کشورها، طراحی برنامه های بدون ارزیابی عوارض سوء داروها در ردیف مسئولیتهای عمده پرسنل پزشکی قرار گرفته است.

در حال حاضر در کشور ایران مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته دارویی واقع در دفتر تحقیق و توسعه وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، یک مرکز ملی است که به جمع

1- (World Health Organization)

2- (Adverse Drug Reaction)

3- (Food And Drug Administration)

آوری و ارزیابی گزارشهای عوارض دارویی می‌پردازد.

این تحقیق با عنوان بررسی عوارض ناخواسته (ADR) ناشی از داروهای

قلبی - عروقی در بیماران سرپایی درمانگاه قلب و عروق بیمارستان امام خمینی در مدت ۸ ماه انجام گرفته است.

تعاریف:

- Medication Misadventures حوادث ناشی از مصرف دارو (۱)

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

- ۱- در زمان دارو درمانی این خطرات جزء لاینفک درمان می‌باشد و احتمال وقوع آن وجود دارد.
- ۲- از طریق حذف یا تجویز داروهایی که سبب بروز مشکل میگردند ایجاد می‌شود و اثرات این مشکل می‌تواند خفیف تا کشنده باشد.

۳- ممکن است وابسته یا غیر وابسته به پروسهٔ بیماری یا بیماری‌زایی قبلی باشد.

- ۴- ممکن است با یک اشتباه ناشی از عملکرد سیستم درمانی و یا اشخاص درگیر در سیستم به وجود آید و به صورت یک پاسخ ایمنولوژیک یا ایدیوسینکراتیک نمود نماید.
- ۵- این حوادث، غیر قابل پیشبینی و ناخواسته برای بیمار و متخصصین می‌باشند.

- Medication errors اشتباهات در مصرف دارو

هر گونه واقعهٔ قابل پیشگیری است که ممکن است منجر به استفاده از داروی نامناسب یا بروز مشکل در بیمار، در زمان استفاده از دارو شود. این وقایع ممکن است مربوط به تجهیزات پزشکی، پروسه‌های درمانی، سیستمها و یا دستورالعملهای توزیع دارویی باشد.

- Adverse Drug Event (ADE)

آسیب ناشی از یک دارو یا آسیب مربوط به دارویی است که مورد نظر نبوده است.

- Adverse Drug Reaction (ADR)

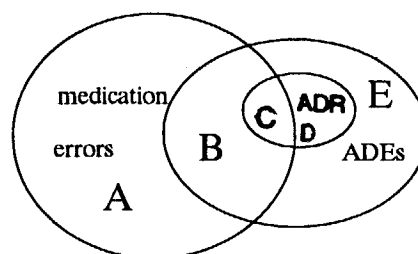
طبق تعریف ASHP (American Society of Hospital Pharmacists)

این انجمن ADR راهرگونه پاسخ غیر متظره، ناخواسته یا نا مطلوب و اضافی به یک دارو می داند که:

- ۱- موجب قطع دارو شود.
- ۲- موجب تغییری در دارو درمانی شود.
- 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 ایدیوسینکراتیک نیز جزء عوارض سوء داروها محسوب می گردند.

رابطه بین medication misadventures در شکل نشان داده شده است. این شکل توسط Bates Duw et al طراحی شده که روابط بین ADE, ME و ADR در آن مشهود است. (۱)



Medication Misadventures

- 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 ME، در قسمت A با ADE تداخل ندارد.

- بسیاری از MEs (آنهایی که در قسمت B و C دیاگرام با ADE و ADR تداخل دارند) منجر به آسیب می گردند و هم جزء ME و هم جزء 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 پنی‌سیلین 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 ونکومايسين .

۴- واکنش به دنبال تزریق آهن دکستران بدون تزریق برای تست اولیه

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

- برخی از موارد ADR (عارضه سوء دارویی) بدون انجام هیچ اشتباهی در تجویز می‌تواند بوجود آید. اینها را در قسمت D دیاگرام می‌بینید. مانند یک واکنش آلرژیک به پنی‌سیلین در زمانی که هیچ سابقه‌ای به آلرژی در فرد گزارش نشده است.

- برخی از آسیب‌ها قابل پیش‌بینی ولی غیر قابل اجتناب می‌باشند (قسمت E در دیاگرام) و اینها ناشی از هیچ اشتباهی نمی‌باشند مانند ریزش مو در هنگام شیمی‌درمانی.

- اندازه قسمتهای مختلف دیاگرام نشان دهنده نسبی اتفاقات نمی‌باشند و دیاگرام فقط جنبه توضیحی و روشن کننده دارد.

تعریف عوارض سوء دارویی (ADR)

عوارض ناخواسته دارویی یا adverse reactions در ابتدا به نام drug masking خوانده شده

و به این صورت تعریف می‌شده است:

حالت موقتی که به صورت کامل یا ناکامل سرکوب کننده علائم کلینیکی و تستهای آزمایشگاهی می‌باشد بدون اینکه بیماری اصلی را از بین ببرد. (۲) (۳)

- تعریف (WHO) سازمان بهداشت جهانی (۴) (۵) (۶)

هرگونه پاسخ ناخواسته و زیان آور که در دوزهای معمولی مورد استفاده جهت پیش‌گیری، تشخیص، درمان یا تغییر عملکرد فیزیولوژیکی رخ دهد را عارضه سوء دارویی یا ADR می‌نامند. این تعریف شامل مسمومیت‌های اتفاقی یا عمدی و یا سوء استفاده‌های دارویی نمی‌باشد. در مصرف دارو اشتباهی رخ نداده است و نارسایی‌های درمانی نیز ADR محسوب نمی‌گردند. این تعریف وقایع ناخواسته ناشی از اشتباه در مصرف دارو یا عدم کامپلیانس بیمار را نیز شامل نمی‌شود.

- تعریف lasanga , karch (۴) (۶)

عارضه سوء دارویی پاسخی زیان‌آور و یا ناخواسته است که در دوزهای مورد استفاده جهت پیش‌گیری، تشخیص یا درمان رخ می‌دهد. بر اساس این تعریف نتایج سوء حاصل از نارسایی یا شکست‌های دارو درمانی به عنوان ADR در نظر گرفته نمی‌شود.

- تعریف سازمان غذا و دارو (FDA) (۴) (۶) (۷)

عارضه سوء شدیدی که مناسب گزارش کردن باشد طبق تعریف FDA عبارت است از؛

عارضه جدی و شدیدی که یکی از پیامدهای زیر را به دنبال داشته باشد:

- ۱- موجب مرگ و میر در بیمار شود.
- ۲- حیات بیمار تهدید شود.

۳- موجب بستری شدن بیمار گردد. ۴- زمان بستری شدن بیمار را افزایش دهد.

۵- موجب ناتوانی پایدار، جبران‌ناپذیر و مهم شود. ۶- موجب ناهنجاریهای مادرزادی گردد.

۷- دارو درمانی برای پیش‌گیری از آسیب پایدار لازم گردد.

- تعریف انجمن داروسازان بیمارستانی آمریکا (ASHP) (۱) (۴)

این انجمن ADR را هرگونه پاسخ غیر منتظره و ناخواسته یا نامطلوب اضافی به یک دارو

می‌داند که موجب:

۱- قطع دارو شود (درمانی یا تشخیصی). ۲- تغییر در دارو درمانی شود.

۳- تغییر در مقدار مصرفی شود (البته به جزء تنظیم دوزهای ناچیز).

۴- بستری شدن در بیمارستان شود. ۵- طولانی شدن زمان بستری شود.

۶- انجام درمان حمایتی شود. ۷- پیچیده شدن تشخیص به میزان زیادی شود.

۸- آسیب پایدار یا موقت، معلولیت (ناتوانی) یا مرگ شود.

بر اساس این تعریف یک واکنش آلرژیک (یک واکنش افزایش حساسیت ایمنولوژیک که

ناشی از یک حساسیت غیر معمول به یک دارو است) و یک واکنش ایدیوسینکراتیک (که

حساسیت غیر معمول به یک دارو می‌باشد) نیز جزء عوارض سوء داروها محسوب می‌گردند.

در این تعریف عارضه جانبی ناشی از دارو (Side Effect)، علائم ناشی از قطع مصرف

دارو، سندرم سوء استفاده از دارو (Drug Abuse Syndrome)، مسمومیت‌های اتفاقی و

تصادفی و افزایش دوز دارو به عنوان ADR محسوب نمی‌گردند.

ضرورت بررسی ADR (۸)

اگرچه بیشتر داروها پیش از ورود به بازار فروش، جهت تعیین اثرات سوء و اثبات اثر

بخشی دارو تحت آزمایشات متعددی قرار می‌گیرند (Premarketing Trials)، اما به علت محدودیتهای موجود در این آزمونها نمی‌توان به آنها اکتفانمود. این محدودیتهابه ۵ دسته تقسیم می‌گردند:

۱- محدودیت کمی بیمار (Too Few)

پیش از تصویب دارو توسط FDA جهت ورود به بازار، معمولاً کمتر از ۲۰۰۰ بیمار داروی مورد مطالعه را دریافت می‌نمایند. در صورتی که برای تأیید یک عارضهٔ سوء دارویی با احتمال بروز ۸۰٪ و با فراوانی ۱ در هزار حداقل ۱۶۰۰۰ بیمار باید داروی مورد مطالعه را دریافت نمایند.

۲- سادگی بیش از حد در انتخاب بیمار (Too Simple)

بیمارانی که سابقهٔ پزشکی پیچیده دارند یا داروهای دیگری نیز دریافت می‌دارند از این مطالعات حذف می‌گردند. زیرا مطالعهٔ این بیماران ممکن است تعیین اثربخشی دارو را دشوار سازد.

۳- انتخاب جمعیت محدود (Too Median)

این آزمونها نوزادان، اطفال و سالمندان را از مطالعه حذف می‌نماید. همچنین به ندرت بیماران باردار یا شیرده را شامل می‌شود. در نتیجه جمعیت انتخاب شده معمولاً شاخص کاملی از کل جمعیت نمی‌باشد.

۴- محدودیت شدید در انتخاب بیماریهای مورد مطالعه (Too Narrow)

آزمونهای پیش از فروش تنها یک مورد مصرف دارو را در نظر می‌گیرند. در حالی که پس از

ویژگیهای متفاوت مورد استفاده قرار گیرد.

۵- کوتاه بودن زمان مطالعه (Too Brief)

آن دسته از عوارض سوء دارویی که در اثر مصرف طولانی مدت یا مزمن دارو رخ می دهد، در آزمونهای کوتاه مدت پیش از فروش قابل شناسایی نیست.

با توجه به محدودیتهای ذکر شده، نیاز به نظارت پس از ورود به بازار فروش (Postmarketing surveillance) آشکار می گردد.

این نظارت در ایالات متحده آمریکا به عهده سازمان غذا و دارو (FDA) می باشد. این سازمان از سال ۱۹۶۱ سیستم گزارش داوطلبانه ADR را در برنامه نظارت پس از فروش گنجانده است. تشخیص سریع ADR در بسیاری از موارد حیاتی است.

تعریف فارماکوویژیالانس (۹)

فارماکوویژیالانس عبارت است از شناسایی و ارزیابی عوارض ناخواسته داروها در انسان و پیش گیری از وقوع آنها، اهداف عمده آن عبارتند از:

- ۱- شناسایی سریع عوارض و تداخل های ناخواسته دارویی که تا کنون شناخته نشده اند.
- ۲- تشخیص افزایش میزان وقوع عوارض ناخواسته شناخته شده.
- ۳- شناسایی ریسک فاکتورها و مکانیسم هایی که عوارض ناخواسته دارویی تحت آن شرایط رخ می دهند.

۴- تخمین جنبه های کمی زیان های ناشی از مصرف داروها.

۵- تحلیل و انتشار اطلاعات مورد نیاز در تجویز داروها و مقررات دارویی.