

۳۱ ۵۱۴

۱۳۸۰ / ۴ / ۳۰



دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه:

جهت دریافت درجه دکترای داروسازی

موضوع:

بررسی عوارض ناخواسته داروهای مؤثر بر سیستم اعصاب مرکزی (CNS)

در بیمارستان روزبه سال ۱۳۷۸

استاد راهنما: 012851

جناب آقای دکتر خیرالله غلامی

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر محمد شریف زاده - سرکار خانم دکتر پدیده قائلی

نگارش:

نسیم سادات لواسانی

شماره پایان نامه:

سال تحصیلی: ۱۳۷۹-۸۰

۳ ۹۱۱۹

حاصل تلاشم را در نهایت افتخار تقدیم می‌کنم به

پدرم، گوهر تابناک زندگیم، دلیل و راهنمای روزهای سرگشتگی. پدر در تفسیر

شخصیت بزرگ تو قاصدم به مق این سکوی افتخار از آن دوست که اگر

روشنگری و دلسوزی‌هایت نبود قادر به دست یافتن به این جایگاه نبوده

تقدیم به مادرم، آموزگار یگانه زندگیم، او که با نوای محبت آمیزش پیوسته

درس بزرگواری، ایثار و استواری را به من آموخت. لطیف‌ترین ترانه عالم؛ هم

اکنون به خود بیال که ثمرهٔ رنجها و از خودگذشتگی‌هایت امروز به بار نشست

است.

تقدیم به همسرم، همقدم و همسفر روزهای تنهایی. اسطورهٔ مقاومت و ایثار
و تکیه گاه استوار زندگیم. علی عزیزم؛ نور عشقت افق تازه‌ای در زندگیم بود و
بدان که با مضورت جاده سفت زندگی برایم هموار خواهد شد.

تقدیم به نوازم؛ خواهر نازنینم دلسوزترین و مهربانترین دوست تمام دوران
زندگیم. امیدوارم که همیشه شاهد لبخند قشنگت که نشانگر موفقیت هایت
است باشم.

تقدیم به بردارنم ؛

مسین عزیزم، پشتیبان مهربان زندگی که در کنارش صداقت و صمیمیت را یاد
گرفتم.

امسان گل، بزرگ مرد کوچک خانواده که مهربانی و صفایش امید تازه ای در من
می بخشد.

تقدیم به استادان عزیز و دلسوزم جناب آقای دکتر غلامی و جناب آقای دکتر
شریف زاده که همواره راهنمایی ها و محبت هایشان روشن کننده راه من بود.

تقدیم به استادان عزیز و دلسوزم جناب آقای دکتر غلامی و جناب آقای دکتر شریف زاده که همواره راهنمایی‌ها و محبت‌هایشان روشن‌کننده راه من بود.

تقدیم به دوستان باوفایم لیلا و شادی که واژه ارزشمند دوست نیز ناتوان از وصف خوبی‌های آنهاست یاران دلسوز و همیشگی‌ام؛ فاطرات خوش و شیرین در کنار شما بودن را هیچگاه از یاد نخواهم برد.

با تشکر فراوان از سرکار خانم دکتر پدیده قائلی سرکار خانم گلوریا شلویری و جناب آقای دکتر وثوق که در امر قضاوت این پایان‌نامه همکاری نمودند با تشکر از آقایان دکتر ژوبین عباسی، دکتر امید فنونی، دکتر شهرام صدفی، سرکار خانم امیربشیری و جناب آقای بهرام که اگر کمک‌های بی‌ریای آنان نبود تهیه این پایان‌نامه میسر نمی‌شد و با تشکر فراوان از تمام سرورانی که با تشریف‌فرمایی خود بنده را مورد لطف قرار دادند و بالاخره تقدیم به دوستان خوب ورودی ۷۳ و تقدیم به

دانشکده خوب خوب داروسازی

فهرست مندرجات

صفحه

عنوان

فصل اول - کلیات

۲	مقدمه
۳	تعریف عوارض سوء دارویی (ADRs)
۴	تاریخچه بررسی عوارض سوء دارویی
۵	فارماکوویژیلانس چیست؟
۶	نیاز به سیستم فارماکوویژیلانس و ضرورت بررسی ADR
	چه افرادی می توانند ADR را گزارش کنند و چگونه با مرکز فارماکوویژیلانس همکاری داشته باشند
۸	
۹	گزارش عوارض ناخواسته دارویی
۱۰	میزان بروز عوارض ناخواسته دارویی
۱۱	اقدامات اساسی که در مرکز فارماکوویژیلانس صورت می گیرد
۱۲	روشهای مطالعه عوارض سوء دارویی
۱۲	۱- روش نظارت گذشته نگر
۱۳	۲- روش نظارت آینده نگر
۱۳	۳- گزارش داوطلبانه عوارض سوء
۱۴	مکانیسم های وقوع ADRs
۱۴	۱- مکانیسم های غیرایمونولوژیکی
۱۸	۲- مکانیسم های ایمونولوژیکی
۱۹	روشهای تشخیص ADRs
۱۹	انواع عوارض ناخواسته و شناسایی آنها
۱۹	الف) عوارض ناخواسته گروه A

۲۰	ب) عوارض ناخواسته گروه B
۲۱	ج) عوارض ناخواسته گروه C
۲۱	تعیین احتمال، شدت و قابلیت پیش‌گیری و جدیت عوارض ناخواسته دارویی
۲۱	تعیین احتمال عوارض سوء‌دارویی
۲۳	تعیین شدت عوارض سوء داروها
۲۳	تعیین قابلیت پیش‌گیری از وقوع عوارض ناخواسته داروها
۲۴	تعیین جدیت عوارض ناخواسته داروها
۲۴	دلایل گزارش نکردن ADR
۲۵	روشهای کاهش ADR
فصل دوم - دسته داروهای مختلف مؤثر بر سیستم اعصاب مرکزی (CNS) و عوارض جانبی آنها	
۲۷	دسته داروهای مختلف مؤثر بر سیستم اعصاب مرکزی (CNS) و عوارض جانبی آنها
۲۷	۱) داروهای ضدجنون Antipsychotic Drugs
۲۸	آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیکال
۳۵	داروهای نسل جدید
۳۶	۲) داروهای ضدافسردگی Antidepressant Drugs
۳۷	۲-۱) مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز (MAOI)
۳۸	۲-۲) تری‌سیکلیک‌ها
۴۰	۲-۳) مهارکننده‌های بازجذب اختصاصی سروتونین (SSRIs)
۴۱	۳) تثبیت‌کننده‌های خلق و خو (Anti manic drugs)
۴۳	۴) داروهای آرام‌بخش و خواب‌آور
۴۴	۵) آنتی‌کولینرژیک‌ها

۴۴ (Anti epileptics) ضدصرع‌ها

فصل سوم - موضوع تحقیق

۴۸ متغیرهای مورد مطالعه

۴۹ اهداف مورد مطالعه

۵۱ فرضیه‌ها

فصل چهارم - روش تحقیق

۵۳ مکان انجام تحقیق

۵۳ روش اجرای تحقیق

۵۳ روشهای آماری

فصل پنجم - یافته‌های تحقیق

۵۶ یافته‌های توصیفی

۷۳ یافته‌های تحلیلی

۷۸ بحث

۸۵ پیشنهادات

۸۶ منابع

فصل اول:

کلیات

مقدمه

بر اساس تعریف سازمان بهداشت جهانی^۱ (WHO) عارضه ناخواسته دارویی^۲ (ADR) پاسخی ناخواسته و زیان‌آور به مصرف دارو است که در دوزهای معمولی مورد استفاده جهت پیشگیری، تشخیص، درمان بیماری یا تغییر عملکرد فیزیولوژیکی رخ می‌دهد. همراه با افزایش روزافزون تعداد اقلام دارویی، لزوم توجه به ارزیابی ADR و چاره‌جویی جهت پیشگیری از آنها افزایش می‌یابد. 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. سیستم گزارش داوطلبانه ADR، (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^۳ (FDA) 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 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 جمع‌آوری و ارزیابی گزارشهای عوارض دارویی می‌پردازد.

تحقیق حاضر با عنوان بررسی عوارض ناخواسته (ADR) داروهای مؤثر بر روی سیستم اعصاب مرکزی^۴ (CNS) در بیماران بستری بیمارستان روزبه در مدت ۹ ماه انجام گرفته است.

1- World Health Organization

2- Adverse Drug Reaction

3- Food and Drug Administration

4- Central Nervous System

تعریف عوارض سوء دارویی:

Adverse Drug Reaction یا عارضه سوء دارویی تعاریف مختلفی دارد. با توجه به این تعاریف، مهمترین آنها عبارتند از:

الف) تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO) (۳،۲،۱)

هرگونه پاسخ ناخواسته و زیان‌آور که در دوزهای معمولی مورد استفاده جهت پیشگیری، تشخیص، درمان یا تغییر عملکرد فیزیولوژیکی رخ می‌دهد را عارضه سوء دارویی یا ADR می‌نامند که این تعریف شامل مسمومیت‌های اتفاقی یا عمدی و سوء استفاده‌های دارویی نمی‌باشد بر اساس تعریف WHO، در مصرف دارو اشتباهی رخ نداده است و در این تعاریف نارسایی‌های درمانی نیز ADR محسوب نمی‌شوند. همچنین این تعاریف، وقایع ناخواسته ناشی از مصرف دارو یا عدم کمپلایانس را در بر نمی‌گیرد.

ب) تعریف Lasonga, Karch (۴،۱)

عارضه سوء دارویی یک واکنش ناخواسته و زیان‌آور است که در دوزهای مورد استفاده جهت پیشگیری، تشخیص، درمان رخ می‌دهد. بر اساس این تعریف نتایج سوء حاصل از نارسایی یا شکست‌های دارودرمانی به عنوان ADR محسوب نمی‌شوند.

ج) تعریف سازمان غذا و دارو (FDA) (۵،۳،۲،۱)

عارضه سوء شدیدی که قابل گزارش کردن باشد طبق تعریف FDA دارای خصوصیات زیر است:

- 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، جبران ناپذیر و مهم گردد

۶- موجب ناهنجاریهای مادرزادی شود

۷- نیاز به دارودرمانی برای پیشگیری از آسیب پایدار لازم گردد.

د) تعریف انجمن داروسازان بیمارستانی آمریکا (ASHP) (۵،۳،۲،۱)

این انجمن ADR را هر گونه پاسخ غیر منتظره و ناخواسته یا نامطلوب و اضافی به یک دارو می داند که موجب:

۱- قطع دارو شود.

۲- تغییر در دارودرمانی شود.

۳- تغییر در مقدار مصرف می شود.

۴- موجب بستری شدن بیمار گردد.

۵- موجب طولانی شدن زمان بستری شود.

۶- موجب ناتوانی پایدار، جبران ناپذیر و مهم گردد.

۷- موجب انجام درمان حمایتی شود.

۸- موجب پیچیده شدن تشخیص به میزان زیادی شود.

طبق 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، حساسیت غیر معمول به یک دارو، نیز جزء عوارض سوء داروها محسوب می شوند. در این تعریف عارضه جانبی ناشی از دارو (side effect)، علایم ناشی از قطع مصرف دارو، سندرم سوء استفاده از قطع دارو، مسمومیت‌های اتفاقی و تصادفی و افزایش دوز دارو به عنوان ADR محسوب نمی شوند.

تاریخچه بررسی عوارض سوء دارویی (۸،۷،۶)

افزایش علاقه و توجه به ADR بعد از فاجعه تالیدوماید در سالهای بعد از ۱۹۶۰ اتفاق افتاد. بطوری که گزارش داوطلبانه به عنوان یک سیستم هشداردهنده سریع و به موقع جهت شناسایی رویدادهای ناخواسته ناشی از مصرف داروها مورد استفاده قرار گرفت.

تالیدوماید به عنوان یک داروی خواب‌آور در خانم‌های باردار تجویز می‌شد که به علت اثرات تراژوژنی باعث نقص خلقت مادرزادی در کودکان گردید. به دنبال این رویداد کمیته داروها در سال ۱۹۶۳ و اولین برنامه پیگیری ADRs در سال ۱۹۶۴ در کشور انگلستان پایه‌ریزی شد (طرح کارتهای زرد). همچنین سازمان بهداشت جهانی (WHO) در اواخر دهه ۶۰ میلادی دفتر مرکزی پیگیری و ثبت گزارشات ADRs را تأسیس نمود.

همزمان با این تحولات FDA برنامه گزارش داوطلبانه ADRs را از سال ۱۹۶۱ در مراحل نظارت پس از ورود به بازار دارویی گنجانده است (Postmarketing Surveillance). در بسیاری از کشورها پس از ورود دارو به بازار دارویی، گزارش هرگونه عارضه سوء دارویی به عهده تمام کسانی است که این دارو را تجویز می‌کنند و در درجه اول به عهده کارخانه سازنده آن است که موظف است تمامی اطلاعات مربوط به عوارض سوء این داروها را جمع‌آوری کند. این نظارت پس از پایان بررسی‌های بالینی و صدور مجوز ورود دارو به بازار می‌باشد. همچنین به منظور تعیین اثرات ناخواسته و اثربخشی دارو که ممکن است در مراحل اولیه کلینیکی شناسایی نشده باشد، صورت می‌گیرد. با افزایش تعداد داروها و سایر فرآورده‌های شیمیایی اهمیت این سیستم روبه افزایش است.

فارماکوویژی‌یلانس چیست؟ (۴)

فارماکوویژی‌یلانس عبارتست از شناسایی و ارزیابی عوارض ناخواسته دارویی در انسان و پیشگیری از وقوع آنها.

اهداف عمده فارماکوویژی‌یلانس عبارتند از :

- ۱) شناسایی سریع عوارض و تداخلهای ناخواسته دارویی که تاکنون شناخته نشده‌اند.
- ۲) تشخیص افزایش میزان وقوع عوارض ناخواسته شناخته شده.
- ۳) شناسایی ریسک فاکتورها و مکانیسم‌هایی که عوارض ناخواسته دارویی تحت آن شرایط رخ می‌دهند.

۴) تخمین جنبه‌های کمی زیان‌های ناشی از مصرف داروها.

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

هدف نهایی فارماکوویژیلاانس، استفاده سالم و منطقی از فرآورده‌های دارویی، ارزیابی و تعیین ارتباط میان زیان‌ها و فواید مصرف داروهای موجود در بازار و انتخاب آگاهانه مؤثرترین روش درمانی 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 تحت نظر معاونت دارو و غذا بعنوان یک مرکز ملی فعالیت می‌نماید که به جمع‌آوری و ارزیابی گزارش‌های عوارض دارویی و سازماندهی به سیستم فارماکوویژیلاانس می‌پردازد. این مرکز تاکنون اقدام به برگزاری کارگاه‌های آموزشی ADR در استانهای مختلف نموده و فرمهای مخصوص ثبت ADR به نقاط مختلف ایران ارسال نموده است و گزارشات ADR بسیاری را از این نقاط دریافت می‌کند و همچنین این مرکز اطلاعیه‌های هشداردهنده مختلفی را در مورد نحوه مصرف و یا عدم مصرف داروهایی که میزان گزارش عارضه ناخواسته در آنها شایع بوده است به نقاط مختلف ارسال می‌دارد.

نیاز به سیستم فارماکوویژیلاانس و ضرورت بررسی ADR^(۷)

اطلاعات مربوط به فرآورده‌های دارویی جدید که طی مطالعات پیش از ورود به بازار جمع‌آوری می‌گردند از جنبه شناسایی عوارض ناخواسته دارویی ناقص می‌باشند، زیرا:

۱- آزمونهای صورت گرفته روی حیوانات برای پیش‌بینی ایمنی مصرف فرآورده در انسان ناکافی است.

۲- در مطالعات کارآزمایی بالینی، بیماران خاصی انتخاب شده‌اند که از نظر تعداد محدود هستند. زیرا پیش از تصویب دارو توسط FDA جهت ورود به بازار، معمولاً کمتر از ۲۰۰۰ بیمار داروی مورد مطالعه را دریافت می‌کنند. در صورتی که برای تأیید یک عارضه سوء دارویی با احتمال بروز ۸۰٪ و با فراوانی ۱ در ۱۰۰۰ حداقل ۱۶۰۰۰ بیمار باید داروی مورد مطالعه را دریافت کنند.

همچنین در این بررسی‌ها بیمارانی که سابقه پزشکی پیچیده دارند یا داروهای دیگر دریافت می‌کنند از این مطالعات حذف می‌گردند. در ضمن نوزادان، اطفال و سالمندان نیز از جمعیت

مورد مطالعه حذف می‌شوند.

۳- آزمونهای پیش از فروش، تنها یک مورد مصرف دارو را در نظر می‌گیرد، در حالیکه پس از تصویب این دارو، ممکن است در درمان سایر بیماریها نیز مورد استفاده قرار بگیرد.

۴- طول مدت انجام مطالعات کارآزمایی بالینی برای آن دسته از عوارض سوء دارویی که در اثر مصرف طولانی مدت دارو رخ می‌دهد، نیز کوتاه است.

۵- بروز تعدادی از عوارض سوء دارویی شکل درست و واضحی از خود نشان نمی‌دهند، بعضی از این عوارض حتی می‌توانند بصورت سیستمیک باشند، به عنوان مثال ناتوانی‌های جنسی ناشی از داروهای ضدانفردگی که بایستی قبل و بعد از ورود به بازار، مطالعات اپیدمیولوژیک و درمانی انجام و جمع‌آوری گردد^(۹).

علاوه بر این موارد، میان کشورهای مختلف در بروز عوارض ناخواسته و سایر مشکلات مربوط به دارو تفاوت‌های زیر گزارش شده است.

- تولید دارو

- توزیع یا مصرف دارو (موارد مصرف، مقدار مصرف و ...)

- ژنتیک، رژیم غذایی و عادات مرسوم یک منطقه

- ترکیب، مواد جانبی یا کیفیت فرآورده

- نوع فرآورده‌های دارویی تولید شده

- دارودرمانی محلی هر منطقه

این نظارت در آمریکا به عهده سازمان غذا و دارو (FDA) می‌باشد. این مرکز از سال ۱۹۶۱ سیستم گزارش داوطلبانه ADRs را در برنامه نظارت پس از فروش گنجانده است. چنانچه اطلاعات مربوط به مصرف دارو در یک منطقه در دسترس نباشد، مشکلات مهم ممکن است مدت زمان زیادی طول بکشد تا توسط پزشکان، داروسازان، بیماران، افراد درگیر در سیستم‌های مقررات دارویی و شرکت‌های سازنده دارو شناخته شوند. بنابراین می‌توان گفت که فارماکوویژولانس برای پیشگیری از مشکلات ناشی از مصرف داروها و زیان‌های مادی مربوط به اثرات ناخواسته و غیرمنتظره ضروری است و در نتیجه فرآورده‌های دارویی در هر کشور نیاز به