



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان مرکزی

فارماکوویزیلانس

عوارض ناخواسته دارویی

واحد تحقیق و توسعه  
معاونت غذا و دارو اراک



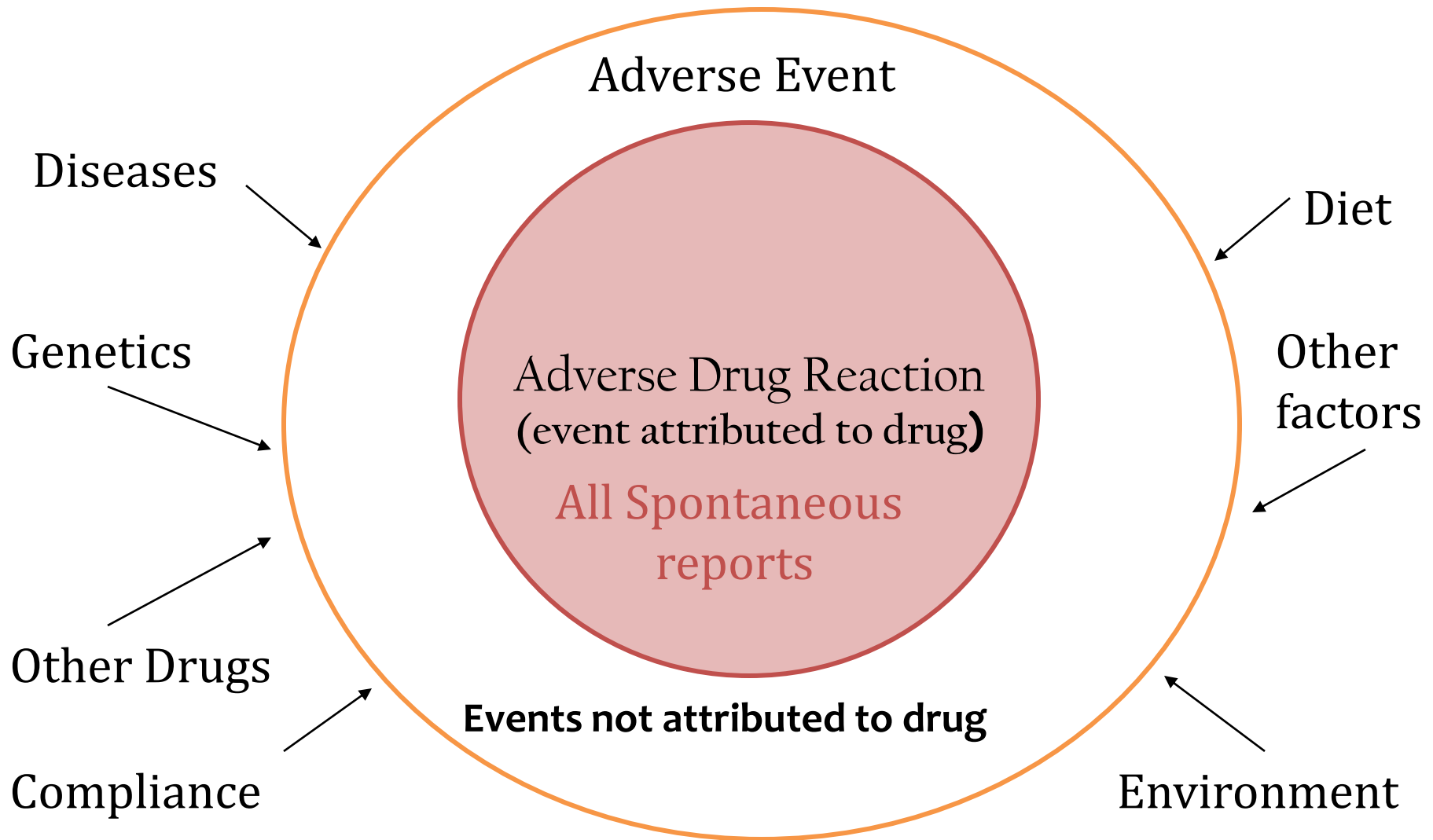
# ADVERSE DRUG REACTION (ADR)

## WHO Definition

A response to a drug which is noxious and unintended, and which occurs at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease, or for the modifications of physiological function<sup>1</sup>

هر گونه پاسخ در برابر دارو که ناخواسته و مضر باشد به شرطی که در برابر دوزهای مصرف عادی به کار رفته برای انسان به منظور پیش گیری، تشخیص یا درمان بیماری ها یا برای تغییر در کارکرد فیزیولوژیک باشد.

# Adverse Drug Reaction vs. Adverse Event



# Pharmacovigilance

Pharmakon (Greek) ⇒ medicinal substances  
Vigilia (Latin) ⇒ to keep watch

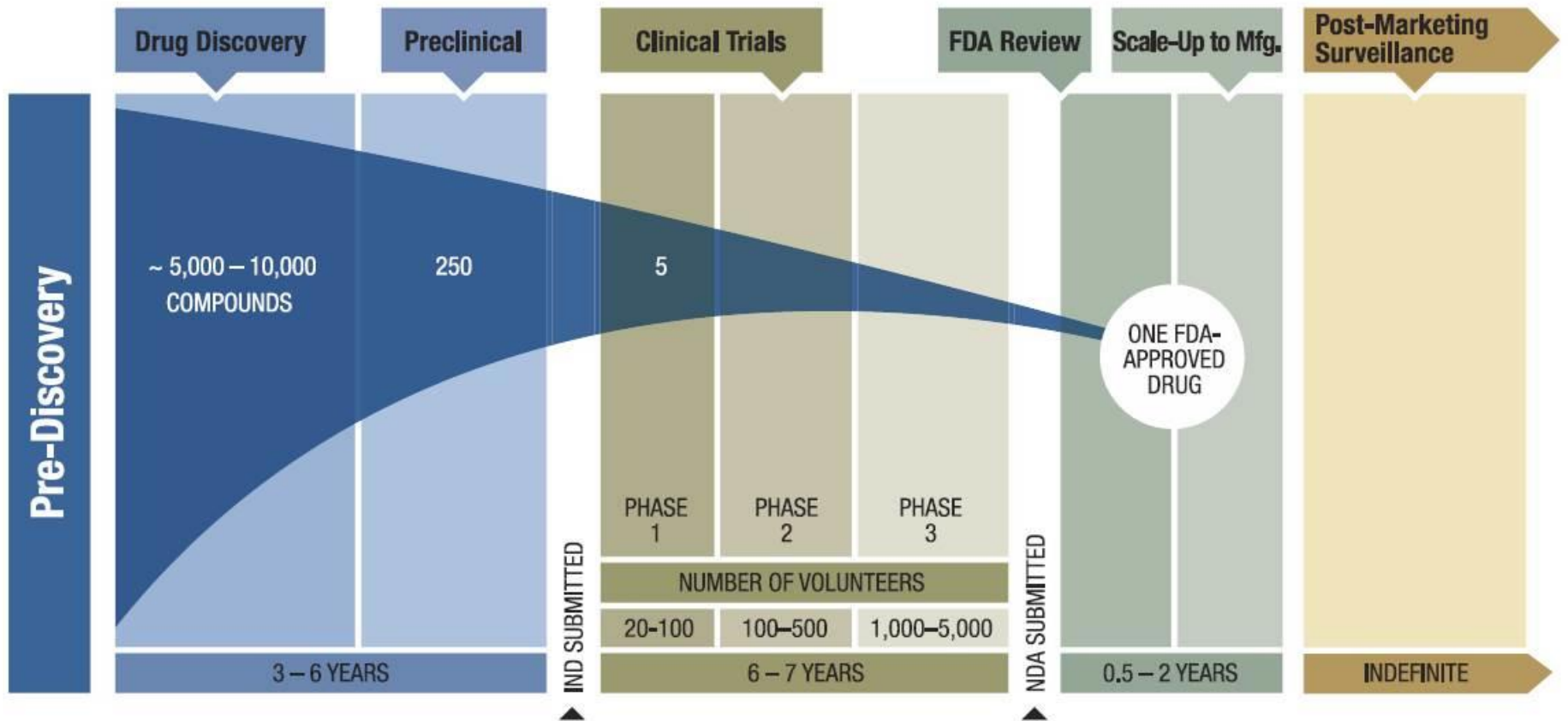
## Who Definition

The science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem.

دانش فعالیت هایی که در ارتباط با ردیابی، ارزیابی و پیش گیری از عوارض جانبی داروی مورد نظر است.

# Why Pharmacovigilance?

# Drug Discovery and Development Timeline



# 1. Insufficient evidence of safety from clinical trials

- narrow population: age and sex specific
- narrow indications: only the specific disease studied
- short duration: often no longer than a few weeks

۱. آزمون های صورت گرفته روی حیوانات برای پیش بینی ایمنی مصرف فرآورده در انسان کافی نیست.

۲. در مطالعات کارآزمایی بالینی، بیماران خاصی انتخاب شده که از نظر تعداد محدود هستند. بنابراین شرایط مصرف فرآورده در این قبیل مطالعات با شرایط مصرف دارو پس از ورود به بازار تفاوت هایی دارد.

۳. همچنین طول مدت انجام مطالعات کارآزمایی بالینی محدود است.

۴. اطلاعات مربوط به عوارض ناخواسته نادر ولی جدی، سمیت مزمن، استفاده در گروه های خاص نظیر کودکان، سالمندان یا زنان باردار (و تداخلهای دارویی اغلب ناقص یا غیرقابل دسترس می باشند).

# 2.To KEEP products on the market

## Examples of product recalls due to toxicity:

Medicine	Year	Examples of serious and unexpected adverse events leading to withdrawal of medicine
Thalidomide	1965	Phocomelia
Practolol	1975	Sclerosing peritonitis
Clioquinol	1970	Subacute nephropathy
Benoxaprofen	1982	Nephrotoxicity, cholestatic jaundice
Terfenadine	1997	Torsade de pointes
Rofecoxib	2004	Cardiovascular effects
Veralipride	2007	Anxiety, depression, movement disorders





تالیدوماید: در سال ۱۹۶۰ وارد مارکت شد و به دلیل کاربردی که داشت به خصوص مصرف در خانم های باردار برای کاهش تهوع دوران بارداری در ۴۶ کشور بلافاصله توزیع شد اما در همان سال به دلیل بروز فئوکوملیا در نوزادان تازه متولد شده از بازار جمع آوری شد.



# 3. Medicines are supposed to save lives

- Dying from a disease is sometimes unavoidable; dying from a medicine is unacceptable. Lepakhin V. Geneva 2005
- It has been suggested that ADRs may cause 5700 deaths per year in UK.
- ADRs were 4th-6th commonest cause of death in the US in 1994

در سال ۱۹۹۴ در آمریکا مواردی که باعث mortality می شود را لیست کردند و به این نتیجه رسیدند که اثر عوارض دارو می تواند جایگاه ۴ ام تا ۶ ام را در مورد مرگ و میر به خود اختصاص دهد که این خود رقم بالایی است و عوارض جانبی اثر زیادی روی مرگ و میر افراد دارد.

## 4. To protect patients from unnecessary harm

- Many ADRs are preventable
- (59%) were avoidable

## 5. To reduce healthcare expenses ADRs are a huge burden !!

- 6.5% of admissions are due to ADRs
- Seven 800-bed hospitals are occupied by ADR patients.
- More recent data from EU as a whole :Cost due to ADRs in EU: € 79 billions/year

# 6. It can unveil lapses in BEST PRACTICES

- Unexpected lack of effect
- ✓ Counterfeiting
- ✓ resistance
- ✓ Interaction
- Quality problems
- Dependence and abuse
- Poisoning
- Medication errors

# Pharmacovigilance Major Aims

- early detection of unknown safety problems
- detection of increases in frequency
- identification of risk factors
- quantifying risks
- communicating information
- preventing patients from being affected unnecessarily

شناسایی سریع عوارض و تداخلات ناخواسته دارویی که تاکنون شناخته نشده اند.

تشخیص افزایش میزان وقوع عوارض ناخواسته شناخته شده. شناسایی ریسک فاکتورها و مکانیسم های احتمالی که عوارض ناخواسته دارویی تحت آن شرایط رخ میدهند.

تخمین جنبه های کمی سود و زیان های ناشی از مصرف داروها و انتشار اطلاعاتی که سبب بهبود تجویز و مصرف دارو میشود.

# روش گزارش عوارض

**Basic Model .1**

**Passive surveillance.2**

**Active surveillance.3**

# گزارش‌دهی داوطلبانه

گزارش داوطلبانه فراگیر در سطح کشور در حال حاضر منبع اصلی اطلاعات در فارماکوویژیلاانس می باشد.

## محدودیت‌ها

1. ناکامل بودن اطلاعات مورد نیاز
2. گزارش دهی اندک، نامعلوم و متغیر
3. حفاظت از حریم شخصی و اطلاعات پزشکی

## مزایا

1. مدام
2. سریع
3. ارزان
4. عدم نیاز به زیر ساخت های بهداشتی زیاد

طبق دستورالعمل گزارش‌دهی عوارض ناخواسته دارویی ، کلیه گزارش های ارسال شده به مرکز ADR از لحاظ هویت گزارش گر و بیمار مبتلا به عارضه دارویی محرمانه تلقی می گردد.



## تاریخچه مرکز ثبت و عوارض داروها در کشور

- سال ۱۳۷۰: آغاز تلاش‌ها و فعالیت‌هایی در شکل‌گیری مرکز ADR در کشور.
- سال ۱۳۷۶: ارسال نخستین گزارش‌های عارضه دارویی در قالب فرم‌های زرد به مرکز‌های نوپا ADR کشور.
- سال ۱۳۷۷: پذیرش بین‌المللی پایش عوارض دارویی توسط

WHO

## چه مراکزی نسبت به گزارش دهی ADR مسئولیت دارند؟

کلیه دانشگاه ها و دانشکده های علوم پزشکی کشور، مراکز بهداشتی درمانی دولتی و خصوصی، بیمارستان های دولتی و خصوصی، مطب ها و کلینیک های ویژه، مراکز دارویی و داروخانه های دولتی و خصوصی، شرکت های تولیدی، توزیعی و وارداتی دارو، سازمان های بیمه گر، سازمان های پزشکی قانونی و سازمان نظام پزشکی

## چه افرادی میتوانند عوارض ناخواسته را گزارش نمایند؟

کلیه حرف پزشکی نظیر: پزشکان عمومی، داروسازان، متخصصین رشته‌های پزشکی و داروسازی، دندانپزشکان، پرستاران و سایر کارکنان بهداشتی منبع اطلاعاتی در زمینه فارماکوویژیلاانس می‌باشند.

در مواردی که عوارض دارویی مستقیماً توسط بیماران به مرکز گزارش میشود ارتباط با پزشکان آنان به منظور دستیابی به اطلاعات بیشتر و سنجش صحت و اعتبار گزارشات اهمیت دارد.

# دلایل گزارش دهی اندک ADR

- ✓ عدم اطلاع از فرآیند موجود برای ارسال گزارش ADR
- ✓ عدم دسترسی به فرم زرد گزارش دهی ADR
- ✓ اهمیت نداشتن عارضه، از نظر مشاهده کننده
- ✓ نداشتن وقت
- ✓ فرم نامناسب گزارش دهی ADR
- ✓ اجتناب از درگیری در کارهای اداری
- ✓ ترس از شکایات حقوقی و کیفری
- ✓ عدم اطمینان از رخ دادن ADR به دلیل مصرف دارو

## چه مواردی را می‌توان گزارش داد؟

تمام عوارض ناخواسته مشکوک (شناخته شده یا جدید، جدی یا غیر جدی) مربوط به فرآورده های دارویی اعم از خود درمانی یا با تجویز پزشک، فرآورده های گیاهی، فرآورده های خونی، واکسن ها، مواد حاجب، مواد مورد استفاده در دندان پزشکی و جراحی و ... قابل گزارش به به مرکز ADR است.

جهت گزارش یک عارضه اطمینان از وجود یک ارتباط قطعی میان مصرف فرآورده و بروز عارضه ضروری نیست. بلکه تردید به یک عارضه دارویی نیز قابل گزارش است.

## چه کسانی ممکن است دچار ADR گردند؟

هرکسی که دارو را مصرف می کند، احتمال بروز ADR را دارد.

## چه افرادی بیشتر در خطر بروز ADR هستند؟

کودکان، افراد مسن، بیماران سرطانی، بیماران صعب العلاج، بیمارانی که دارای نقص سیستم ایمنی هستند و ...  
افرادی که دارو مصرف می کنند.  
افرادی که مبتلا به بیماری های زمینه ای هستند.  
افرادی که دارای سابقه آلرژی یا واکنش ناخواسته دارویی در گذشته هستند.

# تعیین احتمال، شدت، جدیت و قابلیت پیشگیری عوارض سوء دارویی

## تعیین احتمال

یکی از مهم ترین مسائل در بررسی عوارض سوء داروها تشخیص ارتباط میان دارو و رویداد بالینی ناخواسته است. علایم بالینی عوارض ناخواسته دارویی اختصاصی نبوده و در بسیاری از موارد عارضه ناخواسته دارویی و نشانه های بالینی مربوط به بیماری قابل تفکیک از یکدیگر نیستند. WHO اخیراً طبقه بندی برای ارزیابی احتمال عوارض سوء دارویی انجام داده است. طبق این طبقه بندی ۶ گروه عوارض دارویی از نظر احتمال وجود دارد:

## ۱. قطعی (certain)

الف- رویداد یا اختلال در تست آزمایشگاهی، با مصرف دارو ارتباط زمانی منطقی دارد.

ب- امکان انتساب عارضه به بیماری یا داروی دیگری وجود ندارد.

ج- با قطع مصرف دارو (Dechallenge) پاسخ مطلوب بالینی دیده میشود.

د- مصرف مجدد دارو برای اثبات عارضه (Rechallenge) ضروری نیست.

## ۲. محتمل (Probable)

الف - رویداد یا اختلال در تست آزمایشگاهی با مصرف دارو ارتباط زمانی منطقی دارد.

ب - احتمال انتساب عارضه به بیماری یا مصرف داروی دیگری بعید به نظر میرسد.

ج - با قطع مصرف دارو (Dechallenge) پاسخ مطلوب بالینی دیده میشود.

د - مصرف مجدد دارو برای اثبات عارضه (Rechallenge) ضروری نیست.



### ۳. ممکن (Possible)

الف - رویداد یا اختلال در تست آزمایشگاهی با مصرف دارو ارتباط زمانی منطقی دارد.

ب - امکان انتساب عارضه به بیماری یا سایر داروها وجود دارد.

ج - اطلاعات مربوط به قطع مصرف دارو وجود ندارد یا اینکه مبهم است.

### ۴. غیرمحمتمل (Unlikely)

الف - ارتباط زمانی میان رویداد یا اختلال در تست آزمایشگاهی با مصرف دارو به صورتی است که عارضه غیرمحمتمل (نه غیر ممکن) مینماید.

ب - امکان ارتباط منطقی میان عارضه با بیماری یا سایر داروهای مصرفی وجود دارد.

## ۵. مشروط / طبقه بندی نشده (Conditional/unclassified)

- الف - وجود عارضه یا اختلال در تست آزمایشگاهی
- ب - داده های بیشتری برای بررسی خاص لازم است.
- ج - اطلاعات تکمیلی تحت آزمایش می باشند.

## ۶ غیر قابل بررسی / غیر قابل طبقه بندی (Unassessable/unclassifiable)

- الف - وجود تنها یک گزارش مبنی بر عارضه ناخواسته.
- ب - عدم امکان قضاوت به دلیل اطلاعات ناقص یا متناقض.
- ج - عدم امکان تکمیل اطلاعات در ارتباط با گزارش.

# تعیین شدت

## ۱. خفیف (mild or minor)

نیاز به استفاه از آنتی دوت یا درمان دیگری نیست و زمان اقامت در بیمارستان طولانی نمی‌گردد.

## ۲. متوسط (moderate)

تغییر در دارو درمانی لازم است یا زمان اقامت در بیمارستان حداقل به مدت یک روز افزایش یافته است.

## ۳. شدید (Severe)

تهدیدکننده حیات بیمار است یا موجب آسیب پایدار در بیمار میگردد یا به مراقبت ویژه پزشکی نیاز دارد.

## ۴. کشنده (Lethal)

مستقیم یا غیرمستقیم موجب مرگ بیمار می‌گردد.

## چه زمانی شک به بروز ADR افزایش می‌یابد؟

زمانی که علائم:

- بعد از مصرف داروی جدید شروع شود.
- بعد از افزایش دوز دارو شروع شود.
- با قطع مصرف دارو، برطرف شوند.
- بامصرف مجدد دارو، دوباره ظاهر شوند.

## اگر به ADR مشکوک بودیم، چه سوال هایی باید پرسیم؟

- چه زمانی علائم بیمار آغاز شده اند؟
- آیا نتایج تست های آزمایشگاهی اخیر، غیر طبیعی بوده اند؟
- آیا بیمار مشکل دیگری دارد؟
- شاید علائم بیمار به دلیل آن مشکل باشد.
- برخی از بیماری ها، فرد را مستعد بروز ADR میکنند.
- آیا بیمار سابقه واکنش ناخواسته دارویی با سایر داروها دارد؟
- آیا بیمار بیش از یک دارو، مصرف می کند؟
- آیا یک تداخل دارویی، سبب بروز عارضه دارویی گردیده است.

# اگر ADR رخ داده باشد، چه چیزی مشاهده می‌کنیم؟

۱. تغییر در اندازه گیری های بالینی و تست های آزمایشگاهی

- ✓ کاهش فشار خون برای مثال با اوپیوئیدها
- ✓ افزایش وزن برای مثال با کاربامازپین به دلیل افزایش اشتها
- ✓ افزایش گلوکز خون برای مثال با کورتیکواستروئیدها
- ✓ تغییر تست های کبدی برای مثال با استاتین ها
- ✓ تغییر در رادیوگرافی قفسه سینه، برای تشخیص فیروز ناشی از پرگولید
- ✓ بیوپسی برای تایید اختلال کبدی ناشی از داروها.

# اگر ADR رخ داده باشد، چه چیزی مشاهده می‌کنیم؟

۲. مشاهده برخی دستورات هشداردهنده در پرونده بیمار که می‌توانند به دلیل رخ دادن ADR باشند، مانند:

مثال	انواع دستورات هشدار دهنده:
تجویز اپی نفرین، کورتیکواستروئیدها، دکستروز ۵٪ و ...	دستور STAT برای تجویز برخی دارو ها
آنتی هیستامین ها، کورتیکواستروئیدهای موضعی یا خوراکی (برای مثال ۲۰ میلی گرم پردنیزون برای ۷ روز)	دستور PRN برای تجویز برخی داروها دوره درمان کوتاه مدت
کاهش دوز آمینوگلیکوزیدها، آنتی آریتمی ها، ضد صرع ها، تئوفیلین، فنی توئین و ...	کاهش ناگهانی دوز، به دنبال دریافت نتیجه سطح سرمی دارو
PT، PTT و ...	دستور انجام تست آزمایشگاهی

## چه زمانی ADR را باید گزارش داد؟

□ حتی الامکان بلافاصله پس از اطلاع از وقوع یک عارضه یا اشتباه دارویی، مورد مشاهده شده را به مرکز ADR گزارش نمایید، حتی اگر مدت زمان زیادی از وقوع عارضه سپری شده باشد.



## عوارض ناخواسته دارویی جدی عبارتند از:

- کلیه موارد منجر به مرگ
- کلیه موارد تهدید کننده حیات
- کلیه موارد منجر به ناتوانی یا نقص عضو مشخص و دائمی
- کلیه موارد منجر به بستری شدن در بیمارستان یا افزایش طول مدت بستری
- کلیه موارد منجر به ناهنجاری های مادرزادی

## چه زمانی باید عوارض جدی را گزارش نمود؟

طبق دستور العمل گزارش دهی و ثبت عوارض و خطای دارویی، کلیه عوارض جدی و مشکوک به مصرف دارو باید طی ۲۴ ساعت از وقوع یا اطلاع از عارضه به مرکز کشوری ADR و معاونت غذا و داروی دانشگاه، با تلفن یا نمابر اطلاع داده شود و طی ۴۸ ساعت، فرم زرد مربوطه به مرکز کشوری ADR ارسال گردد.

# تعیین قابلیت پیش گیری

برای تعیین این قابلیت از پرسش نامه schumock and thornton استفاده می شود.

۱. آیا مقدار یا تناوب تجویز دارو با سن، وزن یا نوع بیماری متناسب است؟

۲. آیا تستهای آزمایشگاهی لازم یا سنجش سطح سرمی داروها (TDM) انجام نگرفته است؟

۳. آیا سابقه آلرژی یا عارضه ناخواسته نسبت به دارو وجود دارد؟

۴. آیا تداخل دارویی در ایجاد عارضه ناخواسته نقش دارد؟

۵. آیا غلظت سرمی دارو (یا داده آزمایشگاهی دیگر) در حد سمی اندازه گیری شده است؟

۶. آیا **Compliance** ضعیف در ایجاد عارضه سوء دخالت دارد؟

پاسخ بله به یک یا بیشتر موارد نشان دهنده قابلیت پیشگیری عارضه سوء دارویی میباشد.