

# گروه‌های در معرض خطر بالاتر عوارض دارویی

دکتر نیلوفر خوشنام‌راد<sup>۱</sup>، دکتر شهید امینی<sup>۲</sup>

۱. دستیار گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

## ■ اطفال

واکنش‌های جانبی دارویی در جمعیت اطفال شایع است. تغییرات رشد و تکامل بر فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک بسیاری از داروها در نوزادان و اطفال اثر می‌گذارد. به‌طور مثال، تأخیر تخلیه معده در نوزادان و اطفال منجر به زمان جذب بیشتر و افزایش غلظت داروها و احتمالاً افزایش خطر ADR می‌شود. حجم توزیع، کلیرانس، اتصال پروتئینی، ظرفیت متابولیسم و کلیرانس کراتینین نیز در اطفال با افراد بالغ تفاوت دارد. بنابراین، تعمیم مقدار مصرف بزرگسالان به اطفال با این تصور غلط که اطفال، افراد بالغ کوچک هستند، نادرست است و باید از آن اجتناب شود. در بسیاری از موارد داروها در اطفال به شکل off-label تجویز می‌شوند که خود این امر خطر عوارض دارویی را افزایش می‌دهد. مطالعه‌ها به‌ندرت در این جمعیت انجام می‌شوند چرا که محدودیت‌های اخلاقی و در دسترس بودن وجود دارد، به علاوه این جمعیت بخش کوچکی از بازار دارویی را تشکیل داده و

آن‌چنان برای شرکت‌های دارویی سودآور نیستند. محدود بودن کارآزمایی‌های بالینی در این جمعیت به این معنا است که گزارش عوارض دارویی به‌طور عمده مرتبط با گزارش عوارض در گزارش‌های موردی داوطلبانه است.

عوارض دارویی هم‌چنین می‌توانند جنین در رحم را درگیر سازند. سندروم‌های قطع مثلاً در زمانی که مادر به‌طور مزمن کورتیکواستروئید یا بنزودیازپین مصرف کرده، پس از تولد مشاهده می‌شود.

یک مثال عارضه دارویی در اطفال سندروم ازدیاد حساسیت ضدتشنج‌ها است. این عارضه همراه با مصرف ضدتشنج‌های آروماتیک نظیر فنی‌توئین، کاربامازپین و فنوباربیتال بروز می‌کند. این عارضه تأخیری به شکل علائم سه‌گانه، راش، تب و علائم درگیری سیستمیک اعضا (معمولاً کبد، کلیه، دستگاه اعصاب مرکزی یا ریه) بروز می‌کند. مدیریت شامل قطع دارو و تجویز استروئیدهای سیستمیک است. حساسیت متقاطع بین این داروها زیاد است و بیماران با سابقه AHS باید از

با افزایش سن تغییراتی در پاسخ فارماکودینامیک داروها نیز بروز می‌کند. مثلاً سالمندان به عوارض سیستم اعصاب مرکزی حساس‌تر هستند. واکنش‌های تیپ A در این جمعیت مثلاً بروز سرگیجه و اختلال‌های تعادل به‌دنبال مصرف داروهای ضداضطراب شایع است. داروسازان و تجویزکنندگان دارو باید همواره در مواجهه با علائم جدید در این بیماران به عارضه دارویی فکر کنند و از آبخش‌های دارویی یعنی تجویز یک دارو برای درمان عارضه یک دارو دیگر تا حد امکان اجتناب کنند.

این بیماران هم‌چنین کلیرانس کبدی و کلیوی کاهش یافته دارند که ممکن است منجر به بروز عارضه دارویی شود. داروهایی که اثر عبور اول بالاتری دارند، ممکن است در این جمعیت به‌دلیل کاهش متابولیسم کبدی، اثرات و عوارض بیشتری ایجاد کند.

به همین علت شروع داروها با مقدار مصرف کم و افزایش تدریجی مقدار مصرف و توجه به بروز عوارض دارویی در این جمعیت مفید است.

سیتوکروم P450 فعالیت کمتری در افراد سالمند دارد و همین امر خطر بروز عوارض در مصرف داروهایی که سوبسترای این سیتوکروم هستند را افزایش می‌دهد.

در طول بیماری حاد، سطح سرمی آلومین ممکن است در افراد سالمند کاهش بیشتری داشته باشد و منجر به افزایش بخش غیرمتصل داروها شده و منجر به افزایش اثر دارو و به‌دنبال آن عوارض شود. برون‌ده قلبی با افزایش سن کاهش یافته و منجر به کاهش جریان خون به کلیه‌ها و کبد می‌شود.

مصرف سایر ضدتشنج‌های آروماتیک اجتناب کنند. والدین بیمار باید از عارضه آگاهی داشته باشند و بهتر است در سیستم‌های الکترونیک تجویز این عوارض مستندسازی شوند.

یک مشکل دیگر، در جمعیت اطفال این است که نمی‌توانند به خوبی علائم و نشانه‌های خود را بیان کنند و تشخیص ADR دشوار می‌شود. هم‌چنین در این جمعیت عوارض دارویی کمتر تشخیص داده شده و کمتر گزارش می‌شود. بنابراین، پزشکان و داروسازان باید نسبت به تشخیص و گزارش عوارض در این جمعیت هوشیارتر باشند.

## ■ سالمندان

بر اساس تعریف WHO، سالمندی بالای ۶۰ سال تعریف می‌شود. جمعیت سالمندان در جهان و ایران در حال افزایش است. به‌طور کل، عوارض دارویی در این جمعیت بیش از سایر افراد بالغ منجر به بستری می‌شود. به‌طور متوسط هر سالمند ۲ تا ۶ داروی نسخه‌ای مصرف می‌کند و علاوه بر آن یک تا سه داروی بدون نسخه نیز دریافت می‌کند. پلی‌فارماسی در این جمعیت بی‌تردید مهم‌ترین بخش برای مداخله داروساز است.

مشکلات شناختی در این جمعیت از عوامل افزایشنده عوارض دارویی است و از طرفی، سبب کاهش پذیرش درمان توسط سالمند نیز می‌گردد. داروساز می‌تواند با مشاهده نسخ بیمار و یافتن داروهای تکراری و داروهایی که برای درمان عوارض جانبی سایر نسخه‌ها تجویز شده‌اند، از تجویز بی‌دلیل دارو جلوگیری کرده و در بهینه کردن رژیم دارویی بیمار نقش مفیدی داشته باشد.

نارسایی کبدی با احتیاط مصرف شوند. در صورت عدم توجه به این نکات ممکن است عوارض سمی داروها بروز کرده و منجر به بستری و حتی مرگ بیمار شود.

### ■ تفاوت‌های ژنتیکی

برخی از عوارض دارویی که در گذشته غیرقابل اجتناب بودند امروز با ظهور فارماکوژنومیک قابل پیشگیری هستند. به‌طور مثال، غربالگری برای HLA-B\*5701 برای ازدیاد حساسیت به آباکاویر در بسیاری از مراکز از جمله ایران پیش از تجویز دارو انجام می‌شود. مصرف آباکاویر می‌تواند منجر به واکنش ازدیاد حساسیت در طول ۶ هفته اول درمان شود این واکنش در افراد ناقل آلل HLA-B\*5701 بروز می‌کند. هر چند همه افراد دارای این آلل، واکنش مذکور را نشان نمی‌دهند اما این جمعیت تحت خطر بسیار بالاتری هستند. در سال ۲۰۰۸، FDA هشدار برای افزایش این خطر را مطرح کرده و اعلام کرد که ارزیابی فارماکوژنومیک پیش از شروع این دارو ضروری بوده و خطر این عارضه را کاهش می‌دهد.

یک مثال دیگر، در این زمینه تبدیل کدیین به مورفین است که با کمک CYP2D6 صورت می‌گیرد. افراد از نظر پلی‌مورفیسم این آنزیم به متابولیزه‌کننده‌های ضعیف، شدید یا بسیار سریع تقسیم می‌شود. افرادی که متابولیزه‌کننده ضعیف هستند قادر به تبدیل کدیین به مورفین نبوده بنابراین، ممکن است به میزان کافی اثر ضد دردی مشاهده نکنند که این نوع عارضه تیپ F یا شکست درمان غیرمنتظره است.

بنابراین، دفع کلی داروهایی که وابسته به جریان خون هستند، کاهش و نیمه عمر این داروها افزایش می‌یابد. توده بدون چربی و آب بدن در سالمندان کاهش یافته و مقدار چربی آنان افزایش می‌یابد. این کاهش منجر به کاهش حجم توزیع داروهای محلول در آب شده و حجم توزیع داروهای محلول در چربی افزایش می‌یابد. تمامی این عوامل در افزایش نرخ عوارض دارویی در این جمعیت اثر دارد.

### ■ اختلال‌های کبدی و کلیوی

اغلب داروها به‌وسیله کبد متابولیزه شده و از طریق کلیه‌ها دفع می‌شوند. اختلال یا نارسایی هر کدام از این اعضا بر جذب، توزیع، فراهمی‌زیستی، متابولیسم و دفع داروها اثر می‌گذارد. پایش یافته‌های آزمایشگاهی و تنظیم مقدار مصرف داروهایی که از این مسیر متابولیزه یا دفع می‌شوند، در افراد مبتلا به نارسایی، از بروز عوارض دارویی جلوگیری می‌کند.

اختلال‌های فیزیولوژیک در بیماران مبتلا به اختلال کبدی می‌تواند بر مقدار مصرف داروها اثر گذارد. به‌طور مثال، آسیت در بیمار مبتلا به سیروز کبدی می‌تواند بر تغییر حجم توزیع، فراهمی‌زیستی و نیمه عمر حذف داروها اثر گذارد.

وجود شانت پورتوسیسستمیک در این بیماران می‌تواند منجر به افزایش فراهمی‌زیستی و غلظت سرمی داروها شود. در این افراد معمولاً کاهش مقدار مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک، ضداضطراب، خواب‌آورها، داروهای ضدپارکینسون و ضدافسردگی ضروری است. داروهایی که متابولیسم عبور اول بالایی دارند باید در بیماران با

منابع

1. Schatz SN, Weber RJ. Adverse drug reactions. Pharmacotherapy Self-Assessment Program (PSAP) 2015; 1(1): 5-21.
2. Srinivasan R, Ramya G. Adverse drug reaction-causality assessment. Int J Res Pharmacy Chem 2011; 1(3): 606-612.
3. Stabile S, Ruggiero F, Taurasi F, Viganò M, Borin F. OHP-045, Incidence and risk factors of adverse drug reactions in the general population observed through an active pharmacovigilance project. Europ J Hospital Pharmacy: Science and Practice 2014; 21 (S1): A203-A204.
4. van Boxtel CJ, Santoso B, Edwards IR. (Eds), Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology, 2008; 2nd ed. IOS Press, Amsterdam.

در مقابل افرادی که متابولیزه‌کننده بسیار سریع هستند ممکن است سمیت با اوپیوئید را تجربه کنند. FDA هشدار برای داروهایی را که حاوی کدیین هستند، ضروری می‌داند، زیرا می‌توانند خطر دپرسیون تنفسی و مرگ را در متابولیزه‌کننده‌های بسیار سریع CYP2D6 افزایش دهند.

هر چند تحقیقات آزمون تنوع ژنتیکی و بیومارکرهای مربوط را به دلایل متعددی ضروری می‌دانند، در عمل به‌علت هزینه و در دسترس نبودن، این آزمون‌ها مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. در آینده فارماکوژنومیک می‌تواند بخش مهمی از پیشگیری در عوارض دارویی و بهینه‌سازی درمان باشد.

