

## مقایسه روشهای اپیدمیولوژیک در شناسایی سیگنالهای عوارض دارویی ایران

**دکتر گلوریا شلوپری:** مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها، دبیرخانه تحقیقات کاربردی، معاونت غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی: نویسنده رابط [shalviri\\_g@yahoo.com](mailto:shalviri_g@yahoo.com)

**دکتر کاظم محمد:** گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

**دکتر سیدرضا مجدزاده:** گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

**دکتر خیراله غلامی:** گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

دریافت: ۸۴/۴/۲۴ پذیرش: ۸۴/۵/۸

### چکیده

**زمینه و اهداف:** در سالهای اخیر عوارض و مشکلات دارویی چهارمین عامل مرگ و میر در ایالات متحده آمریکا تخمین زده شده، مرگ و میر ناشی از عوارض دارویی در طول یک سال بیش از مرگ و میر سالانه ناشی از تصادفات با وسایل نقلیه، سرطان پستان و ایدز گزارش شده است. با توجه به این شواهد، هدف اصلی این پژوهش مقایسه مدل‌های اپیدمیولوژیک در شناسایی سیگنالهای عوارض دارویی در ایران می باشد.

**روش بررسی:** در این پژوهش کلیه عوارض دارویی گزارش شده به مرکز فارماکوویژیالانس ایران از فروردین ۱۳۷۷ الی پایان آذرماه ۱۳۸۳ مورد بررسی قرار گرفت و سه روش: Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN)، Reporting Odds Ratio (ROR) و Proportional Reporting Ratio (PRR) جهت شناسایی سیگنالهای عوارض دارویی به کار گرفته شد. پس از انجام سه روش مذکور، سیگنالهای شناسایی شده توسط هر سه نوع روش با توجه به معیارهای جدید بودن عارضه، جدی و شدید بودن عارضه و فراوانی گزارشات مورد مقایسه قرار گرفت.

**یافته ها:** یافته ها نشان می دهد که از فروردین ۱۳۷۷ الی پایان آذرماه ۱۳۸۳، تعداد ۶۳۵۳ مورد گزارش حاوی ۱۱۱۳۰ عارضه دارویی به مرکز فارماکوویژیالانس ایران ارسال شده است. برای ترکیب های دارو-عارضه با فراوانی  $\geq 1$ ،  $\geq 2$  و  $\geq 3$  به ترتیب معادل ۲۸۳۸، ۸۷۲ و ۴۸۸ سیگنال توسط روش PRR، ۱۱۲۰، ۳۷۸ و ۲۳۵ سیگنال توسط روش BCPNN و ۲۷۲۲، ۸۶۲ و ۴۸۱ سیگنال توسط روش ROR شناسایی شد. به نظر می رسد که جدی بودن عارضه، تعداد موارد گزارش شده از هر ترکیب دارو-عارضه و جدید بودن عارضه در فرآیند شناسایی و ارزیابی سیگنال های عوارض دارویی موثر می باشند. یافته ها نشان می دهد که روش BCPNN نسبت به سایر روشها درصد بیشتری از عوارض جدی و شدید شناخته شده را در کل سیگنالهای ردیابی شده به خود اختصاص می دهد.

**نتیجه گیری:** بر اساس یافته ها پیشنهاد می گردد که روشهای به کار رفته در این مطالعه جزو فعالیت های روتین مرکز فارماکوویژیالانس ایران گنجانده شود و روند تغییرات معیارهای مورد بررسی در طول زمان ارزیابی گردد.

**کلید واژه ها:** عوارض دارویی، فارماکوویژیالانس، سیگنال، ایمنی دارویی

### مقدمه

سیستمهای فارماکوویژیالانس، شناسایی آن دسته از رویدادهای ناگوار مرتبط با مصرف داروها است که ناشناخته یا جدید از جنبه ماهیت بالینی، شدت یا فراوانی می باشند (۲). به منظور نیل به این هدف، جستجو برای

دانش و فعالیتهای مرتبط با ردیابی، ارزیابی، گزارش دهی و پیشگیری از عوارض دارویی یا سایر مشکلات مرتبط با دارو را فارماکوویژیالانس می نامند (۱). هدف عمده

WHO را عهده دار می باشد، یکی از استراتژیهای شناسایی سیگنال بر مبنای Bayesian را، تحت عنوان BCPNN ( Bayesian Confidence Propagation Neural Network)، در فعالیتهای روتین فارماکوویژیالانس به کار می برد (۷). در انگلستان گزارشهای عوارض دارویی به صورت سیستم داوطلبانه گزارش دهی و از طریق تکمیل فرمهای زرد و ارسال به آژانس کنترل فرآورده های دارویی ( Medicines Control Agency or MCA) جمع آوری می گردد. این بانک اطلاعاتی از سال ۱۹۹۱ طراحی شده است و شامل بیش از ۳۵۰۰۰۰ مورد گزارش عارضه دارویی جمع آوری شده از ابتدای پیدایش سیستم کارت زرد در سال ۱۹۶۴ می باشد که حاوی ۶۰۰۰۰۰ عارضه می باشد. در سیستم کارت زرد انگلستان روش محاسبه (PRRs) Proportional Reporting Ratios جهت شناسایی سیگنالهای عوارض دارویی استفاده می گردد. Evans و همکاران طی یک مطالعه (۸)، برای ۱۵ داروی جدید ورود به بازار دارویی با بالاترین فراوانی گزارش عوارض دارویی طی سالهای ۸-۱۹۹۶ روش PRR را استفاده نمودند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که 487 سیگنال ( ۱۰٪ عوارض دارویی گزارش شده) توسط روش فوق الذکر شناسایی شدند که از میان آنها، ۳۳۹ مورد ( ۷۰٪) به عنوان عارضه دارویی شناخته شدند، ۶۲ مورد (۱۳٪) رویدادهایی بودند که مربوط به بیماری زمینه ای تشخیص داده شدند و ۸۰ مورد (۱۷٪) سیگنالهایی بودند که احتیاج به ارزیابی بیشتر داشتند. از میان ۸۰ سیگنال شناسایی شده، ۲۲ مورد (۲۸٪) نیازمند ارزیابی های کامل تری بودند که در سه مورد منجر به تغییر اطلاعات فرآورده در بروشور مربوطه گشتند. از میان باقیمانده موارد، ۲۲ مورد تحت مطالعه می باشند و در ۳۶ مورد اقدام خاصی لازم نبود.

روش دیگر، که در سیستم گزارشات داوطلبانه FDA به کار برده شده است، مشتمل بر نوعی تکنیک

یافتن سیگنالهای اولیه مربوط به این رویدادها در گزارشهای داوطلبانه عوارض دارویی در راس وظایف مراکز فارماکوویژیالانس قرار می گیرد (۳). سیگنال عبارت است از نخستین علائم مربوط به شکل گیری یک عارضه جدید که منجر به شکل گیری یک فرضیه می گردد، فرضیه ای که اثبات آن منجر به تایید وجود یک عارضه جدید و ناشناخته و یا تکمیل اطلاعات در رابطه با یک عارضه شناخته شده خواهد گشت (۴). چنانچه یک عارضه دارویی نادر باشد، یک سیگنال ممکن است که با دریافت ۳-۵ گزارش شکل گیرد. پس از وقوع فاجعه تولیدوماید در دهه ۱۹۶۰ میلادی، روشهای مختلفی توسط کشورهای مختلف به منظور شناسایی سیگنالهای عوارض دارویی مورد استفاده قرار گرفته است. ساده ترین روش برای شناسایی سیگنالهای عوارض دارویی، بررسی خام و اولیه فهرستی از ترکیبهای دارو- عارضه می باشد که به صورت خود به خود و داوطلبانه به مراکز ADR گزارش شده است (۶). نخستین ایده ها در جهت رایانه ای نمودن ثبت و بررسی عوارض دارویی در اواسط دهه ۱۹۷۰ میلادی شکل گرفته است. توسعه و راه اندازی این تکنیکهای رایانه ای که به طور عمده بر مبنای تسهیل جستجو و دستیابی به ارتباطات جدید دارو- عارضه می باشد، هم چنان رو به افزایش است. در حال حاضر روشهای متفاوتی در کشورهای مختلف برای شناسایی سیگنالها مورد استفاده قرار می گیرند. در میان این روشها، (PRRs) Proportional Reporting Ratios و Bayesian data mining بیشتر مورد توجه مراجع نظارتی قرار گرفته اند. روشهای مختلف شناسایی سیگنالها، داده های متفاوتی را نیاز دارند. سیستمهای گزارش داوطلبانه، منبع اصلی اطلاعات برای شناسایی سیگنالها محسوب می گردند. سیگنالهای کمی در سیستم های وسیع گزارش گیری مانند سازمان غذا و دارو در آمریکا، سازمان جهانی بهداشت، سیستم PEM (Prescription Event Monitoring) در انگلیس قابل شناسایی می باشند. مرکز پایش اپسالا [Uppsala Monitoring Center (UMC)] که مسئولیت تکنیکی کاربرد بانک اطلاعاتی

تا کلیه گزارشهای به ثبت رسیده در این مرکز را از جنبه شناسایی سیگنالها مورد آنالیز قرار دهیم. در این مطالعه کاربرد سه روش مختلف شناسایی سیگنالها شامل Proportional Reporting Ratios, Reporting Odds Ratios و Neural Network Bayesian در بررسی سیگنالهای عوارض دارویی مورد ارزیابی قرار گرفته است. بدیهی است شناسایی این عوارض در پیشگیری از وقوع آنها و کاهش زیانهای جانی و اقتصادی مربوطه بسیار حائز اهمیت خواهد بود. هم چنین روشهای مورد استفاده به عنوان الگو در فعالیت های آینده این مرکز مورد استفاده قرار خواهد گرفت.

### روش کار

در این پژوهش کلیه عوارض دارویی گزارش شده به مرکز فارماکوویژیلاانس ایران از فروردین ۱۳۷۷ الی پایان آذرماه ۱۳۸۳ مورد بررسی قرار گرفته است. عوارض گزارش شده به این مرکز در قالب فرمهای زردرنگ مخصوص گزارش دهی عوارض دارویی بوده، به صورت رایانه ای در فایل نرم افزاری Excel به تفکیک فاکتورهای مربوط به بیمار، عارضه، دارو ( یا داروهای ) مصرفی و سایر عوامل ذکر شده در فرمهای زردرنگ گزارش دهی عوارض دارویی، به ثبت رسیده است. به منظور یکنواختی در استفاده از واژه های مختلف عوارض دارویی که هم معنا می باشند، از ترمینولوژی سازمان جهانی بهداشت در زمینه عوارض دارویی ( WHO Adverse Drug Reaction Terminology ) استفاده شده است (۱۱). در این ترمینولوژی برای هر گروه از واژه های هم معنا، یک واژه ارجح ( Preferred Term ) جهت ثبت در نظر گرفته شده است.

از آنجایی که در برخی موارد، مصرف یک دارو توسط فرد مبتلا به عارضه منجر به ایجاد بیش از یک نوع

Data mining تحت عنوان EBS ( Empirical Bayesian Screening ) می باشد (۱۰ و ۹). این روش ترکیبهای دارو- عارضه را بر حسب تعداد گزارشات ردیف نموده، با ترکیب های قابل انتظار در صورت استقلال آماری دارو و عارضه مقایسه می نماید. اگرچه این مدلها با یکدیگر تفاوتی قابل ملاحظه ای دارند، وجه مشترک میان این روشها عبارت است از اینکه فراوانی گزارش مشاهده شده از یک ترکیب دارو- عارضه تا چه اندازه از آنچه مورد انتظار است (با توجه به استقلال آماری میان دارو و عارضه) متفاوت است.

بانکهای اطلاعاتی مشاهدات اپیدمیولوژیک نیز برای شناسایی سیگنال مورد استفاده قرار می گیرند. واحد اپیدمیولوژی Slone ( Slone Epidemiology Unit or SEU ) این روش را برای شناسایی سیگنالهای مربوط به بیماریهای بزرگسالان و ناهنجاریهای جنینی با استفاده از بانکهای اطلاعاتی جداگانه به کار برده است (۶). این قبیل داده ها برای داروهایی با ریسک متوسط بیشترین کاربرد را دارند، زیرا عوارض نسبتاً شایع معمولاً در کارآزماییهای بالینی شناسایی می شوند و عوارض نادر با استفاده از گزارشات داوطلبانه قابل شناسایی می باشند. در این روش، بانکهای اطلاعاتی، سالانه، با تخمین odds ratios برای تمام داروها و دسته های دارویی مربوط به هر عارضه در مقایسه با سایر عوارض غربالگری می گردد و نسبتهای برتری خام (crude) و متل هنزل محاسبه می گردند.

همگام با فعالیتهای صورت گرفته در بسیاری از کشورهای جهان در زمینه بررسی عوارض دارویی، در کشور ما نیز مرکز ملی ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها عهده دار سازمان دهی فعالیتهای فارماکوویژیلاانس و جمع آوری و بررسی گزارشات عوارض دارویی در سطح کشور می باشد. در کشور ما علیرغم فعالیت مرکز فارماکوویژیلاانس به مدت ۶ سال، پژوهش جامعی در خصوص کاربرد روشهای کمی جهت شناسایی سیگنالها در گزارشهای به ثبت رسیده در این مرکز صورت نگرفته است. لذا در این پژوهش برآن شدیم

ROR محاسبه شده برای آنها و محدوده اطمینان ۹۵٪ آن از نظر آماری معنی دار بود به عنوان سیگنال در نظر گرفته شد.

جدول ۱: جدول توافقی دو در دو

سایر داروها	داروی موردنظر
b	a
d	c

جهت انجام روش Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) برای کلیه ترکیب های دارو- عارضه با توجه به جدول توافقی مربوطه (جدول ۱) معیار IC (Component) محاسبه گشت. سپس برای هر یک از معیارهای IC محاسبه شده، محدوده اطمینان ۹۵٪ بر اساس IC-2SD برآورد گردید. معیار شناسایی سیگنال در این روش IC-2SD در نظر گرفته شد. به این معنا که کلیه ترکیبهای دارو- عارضه که  $IC-2SD > 0$  داشتند به عنوان سیگنال در نظر گرفته شدند.

پس از انجام سه روش مذکور، سیگنالهای شناسایی شده توسط هر سه نوع روش با توجه به معیارهای زیر مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفت:

۱. جدید بودن عارضه: ملاک جدید بودن عارضه، ذکر عارضه مورد نظر در اطلاعات مربوط به فرآورده در کتاب مارتیندل ۲۰۰۴ در نظر گرفته شد.
۲. جدی و شدید بودن عارضه: یک عارضه جدی طبق تعریف سازمان جهانی بهداشت عارضه ای است که منجر به یکی از موارد زیر گردد (۱۲).

- مرگ یا تهدید حیات

- بستری شدن یا طولانی شدن زمان بستری در بیمارستان

- نقص عضو پایدار

عارضه دارویی گشته است و یا یک عارضه دارویی گزارش شده مشکوک به بیش از یک نوع داروی مصرفی بوده است، تنظیم ترکیبهای دارو- عارضه و شمارش آنها ضروری به نظر می رسد. به این منظور با استفاده از نرم افزار Access و تنظیم چندین Query، کلیه ترکیبهای دارو- عارضه موجود در گزارشات تفکیک گشته، مورد شمارش قرار گرفت. این شمارش به عنوان مبنای کاربرد روشهای شناسایی سیگنالهای عوارض دارویی مورد استفاده واقع شد.

با تشکیل جداول توافقی دو در دو (جدول ۱) برای هر یک از ترکیبهای دارو- عارضه، سه روش:

Proportional Reporting Ratio (PRR)  
Reporting Odds Ratio (ROR)  
Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN)

جهت شناسایی سیگنالهای عوارض دارویی به کار گرفته شد. ( فرمولهای مورد استفاده در ضمیمه ۱ آمده است ) جهت انجام روش نخست، مقادیر PRR برای کلیه ترکیبهای دارو- عارضه اندازه گیری شد. هم چنین مقدار  $\chi^2 - squared$  برای هر یک از جداول توافقی محاسبه گردید.

پس از محاسبه PRR، با دو معیار زیر سیگنالهای عوارض دارویی برای کلیه ترکیب های دارو- عارضه مورد بررسی قرار گرفت.

الف) هر ترکیب دارو- عارضه با  $PRR \geq 2$  و  $\chi^2 - squared$  حداقل معادل با ۴ به عنوان یک سیگنال در نظر گرفته می شد.

ب) حدود اطمینان ۹۵٪ برای PRR برای هر یک از ترکیبهای دارو- عارضه محاسبه گشته، در صورت معنی دار بودن آماری، ترکیب دارو- عارضه مربوطه به عنوان سیگنال در نظر گرفته می شد.

در روش محاسبه (ROR) Reporting Odds Ratio

Ratio، برای هر یک از ترکیبهای دارو- عارضه و با توجه به جدول توافقی مربوطه (جدول ۱) ROR محاسبه گردید و محدوده اطمینان ۹۵٪ برای هر یک از RORهای محاسبه شده برآورد شد. در نهایت کلیه ترکیب های دارو عارضه که

شدند. با در نظر گرفتن cut-off به صورت:  $PRR \geq 2$ ،  $\chi^2 \geq 4$ ، تعداد سیگنالهای شناسایی شده برای ترکیبهای دارو-عارضه با فراوانی  $\geq 1$ ،  $\geq 2$ ،  $\geq 3$  به ترتیب معادل ۲۹۳۰، ۸۷۲ و ۴۸۰ محاسبه شد. در حالی که این میزان برای روش محاسبه ROR و برآورد فاصله اطمینان ۹۵٪ آن به ترتیب معادل ۲۷۲۲، ۸۶۲ و ۴۸۱ مورد سیگنال و برای روش محاسبه IC و برآورد IC-2SD به ترتیب معادل ۱۱۲۰، ۳۷۸ و ۲۳۵ مورد عارضه به عنوان سیگنال می باشد.

از میان ۴۸۸ مورد سیگنال شناسایی شده توسط روش PRR (برای گزارشهای با فراوانی مساوی یا بالاتر از ۳ مورد)، ۸۹ مورد (۱۸/۶٪) مربوط به عوارض دارویی جدید می باشد که در کتاب مارتیندل ۲۰۰۴ مورد اشاره قرار نگرفته است. نتایج حاصل از بررسی شدت عوارض دارویی جدید مطرح به عنوان سیگنال در این روش نشان می دهد که ۲۵ مورد از ۸۹ مورد ترکیب دارو-عارضه (۲۸/۰۹٪) در دسته عوارض دارویی جدی و شدید قرار می گیرند. این نسبت برای سیگنالهای مربوط به عوارض دارویی شناخته شده ۱۴/۶۱٪ می باشد. از میان ۴۸۱ مورد سیگنال شناسایی شده توسط روش ROR (برای گزارشهای با فراوانی مساوی یا بالاتر از ۳ مورد)، ۹۲ مورد (۱۹/۱۳٪) مربوط به عوارض دارویی جدید می باشد که در کتاب مارتیندل ۲۰۰۴ مورد اشاره قرار نگرفته است. نتایج حاصل از بررسی شدت عوارض دارویی جدید مطرح به عنوان سیگنال در این روش نشان می دهد که ۲۲ مورد از ۹۲ مورد ترکیب دارو-عارضه (۲۳/۹٪) در دسته عوارض دارویی جدی و شدید قرار می گیرند. نتایج حاصل از بررسی شدت عوارض دارویی در سیگنالهای مربوط به عوارض دارویی شناخته شده نشان می دهد که ۶۰ مورد از ۳۸۹ مورد ترکیب دارو-عارضه (۱۵/۴۲٪) در دسته عوارض دارویی جدی و شدید قرار می گیرند.

– نقص خلقت مادرزادی

۳. فراوانی گزارش ترکیب دارو- عارضه: تعداد و نوع سیگنالهای شناسایی شده توسط هر سه روش به تفکیک برای گزارشات با فراوانی مساوی یا بیشتر از ۳، مساوی یا بیشتر از ۲ و مساوی یا بیشتر از یک مورد گزارش تعیین و مورد مقایسه قرار گرفت.

## یافته ها

از فروردین ماه ۱۳۷۷ الی پایان آذرماه ۱۳۸۳، تعداد ۶۳۵۳ مورد گزارش حاوی ۱۱۱۳۰ عارضه دارویی به مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروهای ایران ارسال شده است. علت افزایش تعداد موارد عارضه دارویی نسبت به تعداد گزارشات آن است که برخی از بیماران بیش از یک عارضه دارویی را تجربه نموده اند. از موارد ثبت شده می توان به موردهایی که دارای ۷ نوع عارضه دارویی بوده اند، اشاره نمود. هم چنین در برخی موارد عوارض گزارش شده مشکوک به مصرف ۵ قلم دارو بوده است. این گزارشات شامل ۴۹۷۵ ترکیب دارو- عارضه متفاوت می باشد که در این مطالعه هر یک به طور جداگانه مورد آزمونهای آماری از نظر واجد شرایط بودن به عنوان یک سیگنال قرار گرفته است. داروهای مشکوک به ایجاد عارضه در بانک اطلاعاتی مورد بررسی مشتمل بر ۵۰۰ نوع داروی متفاوت می باشند. این داروها مسئول ایجاد ۴۶۸ نوع عارضه دارویی متفاوت در گزارشهای ارسالی به مرکز فارماکوویزیلانس ایران بوده اند. تعداد ترکیبهای دارو – عارضه با فراوانی ۱، ۲ و ۳ یا بیشتر به ترتیب عبارت از ۳۴۷۰، ۷۲۷ و ۷۷۹ می باشد.

جدول شماره ۲ بیانگر نتایج حاصل از کاربرد سه روش مورد استفاده در این مطالعه می باشد. همانگونه که در این جدول ملاحظه می گردد با استفاده از روش PRR و برآورد فاصله اطمینان ۹۵٪ آن در مجموع برای ترکیبهای دارو-عارضه با فراوانی  $\geq 1$ ،  $\geq 2$  و  $\geq 3$  به ترتیب معادل ۲۸۳۸، ۸۷۲ و ۴۸۸ مورد عارضه به عنوان سیگنال شناسایی

دارو- عارضه و جدید بودن عارضه در فرآیند شناسایی و ارزیابی سیگنال های عوارض دارویی موثر می باشند. عوامل مذکور جزو معیارهای SNIP محسوب می گردند. هنگام تصمیم گیری در مورد اینکه کدامیک از سیگنالهای شناسایی شده احتیاج به بررسی های بیشتر دارند، از چهار معیار زیر می توان سود جست (۱۳).

- ۱- قدرت آماری سیگنال شناسایی شده (Strength)
  - ۲- جدید بودن عارضه (NEW)
  - ۳- اهمیت بالینی (جدی بودن و شدت) (Clinical Importance)
  - ۴- قابلیت پیشگیری از عارضه (Potentially preventable)
- این معیارهای چهارگانه تحت عنوان (SNIP) نامیده می شوند.

یک مطالعه گذشته نگر در رابطه با موضوعات مطرح فارماکوویزیلانس بین سالهای ۱۹۷۳ و ۱۹۹۰ در هلند نشان داد که ۴۶٪ موارد عارضه مورد بحث در زمینه فارماکوویزیلانس، جدید و ۵۷٪ مربوط به عوارض شناخته شده بوده است (۱۴).

نتایج حاصل از بررسی جدید بودن عوارض شناسایی شده به عنوان سیگنال در پژوهش حاضر نشان می دهد که عوارض جدید شناسایی شده با روشهای BCPNN, ROR, PRR به ترتیب ۱۸/۶٪، ۱۹/۱۳٪ و ۲۱/۷٪ از کل سیگنالهای ردیابی شده را به خود اختصاص می دهند.

تفاوت در نسبت عوارض جدید شناسایی شده در مطالعات مختلف می تواند به عواملی از قبیل تفاوت در میزانهای گزارش دهی عوارض دارویی به خصوص عوارض جدید و غیر قطعی به سیستمهای فارماکوویزیلانس دو کشور و معیارهای تعیین جدید بودن عارضه وابسته باشد. در واقع با توجه به اینکه سیستم فارماکوویزیلانس ایران به مدت شش سال است که به فعالیت جدی در زمینه جمع آوری عوارض دارویی

از میان ۲۳۵ مورد سیگنال شناسایی شده توسط روش IC (برای گزارشهای با فراوانی مساوی یا بالاتر از ۳ مورد)، ۵۱ مورد (۲۱.۷٪) مربوط به عوارض دارویی جدید می باشد که در کتاب مارتیندل ۲۰۰۴ مورد اشاره قرار نگرفته است.

نتایج حاصل از بررسی شدت عوارض دارویی جدید مطرح به عنوان سیگنال در این روش نشان می دهد که ۱۵ مورد از ۵۱ مورد ترکیب دارو-عارضه (۲۹/۴٪) در دسته عوارض دارویی جدی و شدید قرار می گیرند.

فلج و نوروپاتی با آمپول دیکلوفناک، سرگیجه و طپش قلب با IVIG، ایست قلبی با استرپتوکیناز، فلج با بوپرواکاین و سیانوز با سفتریاکسون از موارد شدید و جدی مشترک در سیگنالهای شناسایی شده توسط هر سه روش می باشد.

## بحث

در این مطالعه، سه روش مختلف شناسایی سیگنالها که در برخی مراکز ملی عوارض دارویی سایر کشورها و سازمان جهانی بهداشت مورد استفاده قرار می گیرد، به منظور شناسایی سیگنالهای عوارض دارویی در سیستم فارماکوویزیلانس ایران به کار برده شده است.

متدولوژی های مورد استفاده در این پژوهش در اصول به یکدیگر شباهت دارند، با این وجود شباهت این روشها در اصول پایه به این معنا نیست که سیگنالهای ردیابی شده توسط این روشها کاملا مشابه یکدیگر می باشند. همانگونه که در جدول ۲ ملاحظه می گردد، تعداد و انواع سیگنالهای ردیابی شده توسط این سه روش با یکدیگر متفاوت می باشند و این عدم تشابه با تغییر سطح cut-off نیز از بین نمی رود. به عنوان مثال چنانچه معیار حداقل سه مورد گزارش برای ارزیابیهای کمی را حذف نماییم، هم چنان عدم تشابه در سیگنالهای شناسایی شده مشاهده می گردد.

بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه به نظر می رسد که جدی بودن عارضه، تعداد موارد گزارش شده از هر ترکیب

یکی از پارامترهای ارزیابی این روشها، تعداد کل سیگنالهای شناسایی شده می باشد. مقایسه های مستقیم حجم سیگنال شناسایی شده توسط روشهای مختلف گاهی غیر دقیق می باشند زیرا این روشها در بانک های اطلاعاتی متفاوتی به کار گرفته شده اند. به عنوان مثال روش PRRs در انگلستان، روش BCPNN در بانک اطلاعاتی WHO و روش EBS توسط FDA استفاده شده است. اخیراً داده های انتشار یافته از جانب (UK Medicines Control Agency MCA) تقریباً ۴۸۰ سیگنال (۱۰٪ واژه های ترجیحی) را طی فاصله زمانی دو ساله شناسایی نمود. با این وجود، این ۴۸۰ سیگنال فقط با استفاده از ۱۵ داروی اول در گزارشات مورد بررسی شناسایی شده بودند. از آنجایی که UK yellow card system مشتمل بر بیش از ۴۰۰/۰۰۰ گزارش حاوی ۶۰۰/۰۰۰ عارضه می باشد، تعداد سیگنالهای شناسایی شده از کل بانک اطلاعاتی بسیار بیشتر از این میزان تخمین زده می شود. بدون در نظر گرفتن معیارهای تکمیلی برای شناسایی سیگنالها، PRRs ممکن است حجم بسیار بالایی از سیگنالها را شناسایی نمایند. بنابراین به منظور کاهش حجم سیگنالهای بالقوه که ارزیابی شده اند، MCA معیار (SNIP) (Strong, New, Important, Preventable) را مورد استفاده قرار می دهد.

در این مطالعه نیز با توجه به حجم بالای سیگنالهای شناسایی شده، سه معیار تعداد گزارشات و قدرت آماری، جدید بودن و جدی بودن عوارض ردیابی شده به منظور ارزیابی سیگنالها در نظر گرفته شد که نتایج حاصله در جدول ۲ به تفصیل آمده است. مشکل حجم بالای سیگنالهای شناسایی شده و راه حل های ممکن اخیراً در مورد BCPNN نیز مورد توجه قرار گرفته است. WHO گزارش نموده است که BCPNN بیش از ۲۰۰۰ سیگنال بالقوه در هر سه ماهه شناسایی می نماید. به منظور رفع این مشکل، WHO الگوریتمهای تکمیلی

می پردازد و از طرفی جامعه پزشکی ایران با یک سیستم نوین و بدون آموزش قبلی مواجه بوده اند، این احتمال که عوارضی که از عدم قطعیت بیشتری برخوردار می باشند کمتر به این سیستم گزارش گردند دور از ذهن نیست.

در مقایسه روشهای مختلف شناسایی می توان گفت که روش PRR ساده و قابل فهم است و در مقولات دیگری نیز، نظیر (proportional mortality ratios) مورد استفاده قرار گرفته است. استفاده سیستماتیک از PRR قادر به شناسایی برخی سیگنالهای جدید می باشد که حداقل تا زمان دریافت تعداد بیشتری از گزارشات قابل شناسایی نبوده اند. در واقع PRR قادر به مشخص نمودن عوارضی است که نیاز به بررسیهای بیشتر به منظور پیشگیری از وقوع موارد بعدی دارد. در عین حال باید توجه داشت که PRR و  $\chi^2$  squared معیارهای association می باشند و نه معیارهای رابطه علیتی و بنابراین بر مبنای مقادیر آنها نمی توان بر اطمینان و قطعیت وقوع یک عارضه دارویی صحنه گذاشت. مزیت عمده روش PRR آن است که به تنهایی قابل محاسبه از داده های گزارشات خود به خود عوارض دارویی می باشند و محاسبه و تفسیر آنها نسبتاً آسان است. این دو عامل از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشند زیرا ماهیت داده های ارسال شده به سیستمهای فارماکوویزیلانس دینامیک می باشد و در نتیجه تکرار محاسبات در دوره های زمانی متفاوت مورد نیاز است.

BCPNN، PRRS و EBS در حال حاضر رایجترین روشهای شناسایی خودکار سیگنال می باشند. سوال مطرح آن است که کدام روش، روش ارجح برای یک بانک اطلاعاتی می باشد. ویژگیهای بسیاری جهت پاسخ به این پرسش باید در نظر گرفته شوند از جمله تعداد کل سیگنالهای شناسایی شده به وسیله هر روش و کسری از آنها که با معنا بوده اند. با توجه به جدول ۲ ملاحظه می گردد که تعداد کل سیگنالهای شناسایی شده با روش محاسبه IC-2SD نسبت به سایر روشها کمتر می باشد ولی درصد عوارض جدی شناسایی شده با این روش نسبت به سایر روشها بیشتر است.

رعایت نکات ایمنی، جمع آوری برخی سری های ساخت و یا تغییر در برچسب و بروشور دارو گشته است. هم چنین نتایج حاصل از شناسایی برخی سیگنالها لزوم مطالعات بیشتر در زمینه بروز عوارضی نظیر انفارکتوس و ایست قلبی با استرپتوکیناز، دیس پنه و سیانوز با سفتریاکسون، نکروز محل تزریق با لیدوکائین، عوارض آلرژیک با پنی سیلین، هپاتیت و افزایش آنزیمهای کبدی با داروهای ضد سل، عوارض پوستی با کوتریموکسازول، عوارض اکستراپیرامیدال با ریسپریدون، درد قفسه سینه با سیلدنافیل و عوارض قلبی با NSAIDs از جمله سلکوکسیب در جامعه ایرانی را گوشزد می نماید.

### نتیجه گیری

سیستمهای گزارش داوطلبانه در دنیا بیش از چهل سال است که به فعالیت درزمینه فارماکوویزیلانس می پردازند. در کشور ما این زمان به ۸ سال اخیر باز می گردد. از آنجایی که حجم داده های گزارش شده در رابطه با عوارض دارویی روز به روز در حال افزایش است، نیاز روزافزون به توسعه روشهای کمی شناسایی سیگنالها را نمی توان نادیده انگاشت. چنانچه پیشرفت های اخیر در زمینه صنایع دارویی و افزایش تنوع اقلام دارویی وارد شده به بازار دارویی ایران و جهان را نیز در نظر بگیریم، توجه به پایش عوارض جدید، به خصوص موارد مربوط به داروهای جدید، بیش از پیش خودنمایی می کند. با این وجود روشهای کمی نمی توانند صد در صد جایگزین روش سنتی مرور و بررسی مورد به مورد گزارشات عوارض دارویی گردند. در واقع می توان گفت که این روشها به عنوان ابزار تقویت کننده شناسایی سیگنالهای عوارض دارویی محسوب می گردند.

پیشنهاد می گردد که روشهای به کار رفته در این مطالعه جزو فعالیتهای روتین مرکز فارماکوویزیلانس ایران گنجانده شود و روند تغییرات معیارهای مورد بررسی در طول زمان ارزیابی گردد. نتایج حاصل از این مطالعه

انتخاب سیگنال را به کاربرده است تا به موازات BCPNN تعداد مجموعه های دارو- عارضه را که بالقوه مهم شناسایی شده اند، تشخیص دهد (۱۵).

داده های انتشار یافته در مورد کاربرد PRRs ، EBS ، BCPNN تقریباً در تمام مثالهای ذکر شده، جهت شناسایی سیگنال در بانکهای اطلاعاتی حاوی هزاران الی میلیونها گزارش عارضه دارویی مورد استفاده قرار گرفته است. یکی از کوچکترین بانکهای اطلاعاتی که روش خودکار شناسایی سیگنال در آن مورد استفاده قرار گرفته است، مربوط به مرکز فارماکوویزیلانس هلند می باشد که حاوی ۳۹۷۹۰ گزارش مشتمل بر ۱۷۳۳۰ ترکیب دارو- عارضه بوده است. این بانک اطلاعاتی برای آزمون سطح تطبیق میان برآوردهای مختلف عدم تناسب (مانند PRRs ، RORs ) با نتایج حاصل از IC در BCPNN مورد استفاده قرار گرفت. در میان مجموعه های دارو- عارضه با حداقل چهار گزارش، سطح تطابق زیادی در مجموعه های دارو- عارضه مورد اشاره به عنوان سیگنال موجود بود. در میان مجموعه های دارو- عارضه با کمتر از چهار گزارش ، سایر روشها گرایش به تشخیص تعداد بیشتری از مجموعه های دارو- عارضه داشتند (۱۶).

از جمله سیگنالهای شناسایی شده در این پژوهش می توان به سیگنالهای مربوط به عوارض جدید و جدی اشاره نمود که در برخی موارد منجر به تصمیم گیریهای قانونی در رابطه با فرآورده گشته است. به عنوان مثال فلج، نوروپاتی و اختلالات حرکتی پا با آمپول دیکلوفناک سدیم و عوارض شدید ناشی از آمپول ترامادول منجر به محدود نمودن مصرف این دو فرآورده به بیمارستانها گردید. دو مورد مرگ ناشی از تزریق IVIG تغییر رنگ یافته، سه مورد مرگ در اثر استفاده از بنزیل بنزوات موضعی، دو مورد مرگ در اثر تزریق نخاعی بوپروپاکابین، مرگ در اثر تزریق اشتباه سرم حیوانی نیز از جمله سیگنالهای شناسایی شده در این پژوهش می باشد که منجر به مداخلاتی نظیر اطلاع رسانی به جامعه پزشکی به منظور



### تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایت مالی قطب علمی انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفته است.

می تواند به بهبود روند شناسایی سیگنالهای عوارض دارویی در ایران و ارتقای سطح ایمنی دارویی در کشور منجر گردد.

جدول ۲- تعداد و انواع سیگنالهای ردیابی شده توسط سه روش مورد مطالعه جهت شناسایی سیگنال

نسبت عوارض غیر جدید و جدی	نسبت عوارض جدید و جدی	تعداد سیگنالهای شناسایی شده	روش مورد استفاده	فراوانی ترکیب دارو-عارضه
٪۱۱.۸	٪۷.۹	۲۹۳۰	PRR $\geq$ 2, $\chi^2 \geq$ 4	$\geq$ ۱
٪۵.۵۱	٪۳.۰۴	۲۷۲۲	ROR, CI>1	
٪۱۲.۱۶	٪۷.۷۵	۲۸۳۸	PRR, CI>1	
٪۱۷.۳۲	٪۱۱.۴۳	۱۱۲۰	IC, IC-2SD>0	
٪۱۱.۰۷	٪۵.۶۲	۸۷۲	PRR $\geq$ 2, $\chi^2 \geq$ 4	$\geq$ ۲
٪۴.۸۷	٪۲.۳۲	۸۶۲	ROR, CI>1	
٪۱۲.۶۱	٪۶.۰۸	۸۷۲	PRR, CI>1	
٪۱۸.۸۰	٪۷.۴۱	۳۷۸	IC, IC-2SD>0	
٪۱۱.۶۷	٪۳.۳۳	۴۸۰	PRR $\geq$ 2, $\chi^2 \geq$ 4	$\geq$ ۳
٪۱۲.۴۷	٪۴.۵۷	۴۸۱	ROR, CI>1	
٪۱۱.۷	٪۵.۱۲	۴۸۸	PRR, CI>1	
٪۲۱.۲۷	٪۶.۳۸	۲۳۵	IC, IC-2SD>0	

## References

- 1- World Health organization. The importance of pharmacovigilance, safety monitoring of medicinal products. WHO: Geneva, 2002.
- 2- Mann R.D, Andrews E.B, Pharmacovigilance. John Wiley & Sons Ltd. 2002.
- 3- Boxtel J.V, Santoso B., Edwards I.R. Drug benefits and Risks, International textbook of clinical pharmacology. John Wiley & Sons Ltd. 2001.
- 4- Meyboom, R.H.B. Detecting Adverse Drug reactions, Pharmacovigilance in the Netherlands. The Netherlands pharmacovigilance Foundation LAREB.1998.
- 5- Meyboom, R.H.B., Egberts, A.C.G. Edwards, I.R. Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. Drug Safety 1997; 16 (6): 355-365.
- 6- Hauben, M. Zhout, X. Quantitative methods in pharmacovigilance, focus on signal detection. Drug Safety 2003; 26(3): 159-186.
- 7- Bate, A. Lindquist, M. Edwards, I.R. Orre, R. A data mining approach for signal detection and analysis. Drug Safety 2002; 25(6): 393-397.
- 8- Evans, S. J. W. Waller, P. C. Davis, S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. Pharmacoevidence and drug safety 2001; 10: 483-486.
- 9- Szarfman, A. Machado, S.G. O'Neill, R.T. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. Drug Safety 2002; 25(6): 381-392.
- 10- Gould, A.L. Practical pharmacovigilance analysis strategies. Pharmacoevidence and drug safety 2003; 12: 559-574.
- 11- WHO adverse reaction terminology. the Uppsala Monitoring Center, 2003.
- 12- WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring, Viewpoint, watching for safer medicines. Part 2. the Uppsala Monitoring Center, 2004; 56.
- 13- Waller, P.C. Lee, E.H. Responding to drug safety issues. Pharmacoevidence and drug safety. 1999; 8: 535-552.
- 14- Puijtenbroek, E.P. Grootheest, K. Diemont, W.L. Leufkens, H.G. M. Egberts, A.C.G. Determinants of signal selection in a spontaneous reporting system for adverse drug reactions. Br J Clin Pharmacol, 2001, 52, 579-586.
- 15- Stahl, M. Lindquist, M. Edwards I. R. Brown, E.G. Introducing triage logic as a new strategy for the detection of signals in the WHO Drug Monitoring Database. Pharmacoevidence and drug safety 2004; 13: 355-363.
- 16- Puijtenbroek, E.P. Bate, A. Leufkens, HGM. Lindquist, M. Orre, R. Egberts, ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. Pharmacoevidence and drug safety 2002; 11: 3-10.

