

بررسی تداخل داروهای ضد افسردگی در نسخ بیماران

مراجعه کننده به داروخانه های شهر انزلی در سال ۱۳۷۹

دکتر کتابون مرتضی سمنانی* - دکتر مجید سعیدی* - دکتر محمد عیسی زاد ماشینچی**

* استادیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

** داروساز

مقدمه

افزایش غلظت پلاسمایی سالیسیلات ها توسط پارا آمینو بنزوئیک اسید مربوط بود. پس از آن گزارشهای بسیاری از نتایج مطلوب و نامطلوب مصرف داروهایی که به طور همزمان مصرف می شدند در نشریات علمی منتشر شد. این امر سبب تفکیک نتایج مطلوب و نامطلوب تداخلات دارویی گردید (۲).

به منظور منطقی کردن مصرف داروها، بررسی کارایی مصرف دارو از نخستین اقدامات است. گروه تحقیقاتی ارزیابی مصرف داروی سازمان بهداشت جهانی، کارایی دارو را چنین بیان می کند: تجارت، توزیع، تجویز و مصرف داروها در یک جامعه با تأکید ویژه بر نتایج پزشکی و اقتصادی آن در جامعه و با تمرکز خاص بر مراقبت از بیمار صورت می گیرد (۱۴).

بررسی های انجام شده نشان می دهد که داروهایی بیشتر باعث تداخلات دارویی می شوند که نمایه درمانی پائینی دارند و یا منحنی "مقدار- پاسخ" آنها شیب تندی دارد. در دارویی با نمایه درمانی پائین، مقدار درمانی به مقدار سمی نزدیک

تجویز چند دارو به طور همزمان برای درمان بیماریهایی که فرد به آن مبتلاست اجتناب ناپذیر است و این امر در شیمی درمانی سرطان و برخی بیماریهای عفونی امری معمول و رایج است (۱۱). این مسئله سبب پیدایش تداخلات دارو-دارو شده است. تداخل دارویی در کل به معنای تغییر اثر یک دارو توسط داروی دیگر، غذا، مایعات یا سایر عوامل شیمیایی است که ممکن است مفید یا مضر باشد. دو دارویی که به طور همزمان مصرف می شوند اگر اثر یکدیگر را افزایش دهند این تداخل می تواند مفید باشد و چنانچه اثر یکدیگر را خنثی نمایند یا سمیت یک دارو را زیاد کند این تداخل مضر است (۱۲ و ۱۳). در اواخر قرن نوزدهم میلادی، اولین مشاهدات از تداخلات دارویی به طور عملی مورد بررسی قرار گرفت اما بصورت جدی با این موضوع برخورد نمی شد تا بتدریج پس از گذشت حدود نیم قرن در دهه ۱۹۴۰ میلادی اولین گزارشات مبنی بر وقوع تداخلات دارویی در محافل دانشگاهی منتشر شد (۱). یکی از اولین گزارشها به دفع توپولار و

میزان شیوع و درجه تداخل بر اساس طبقه بندی کتاب Drug Interaction Facts از درجه یک تا پنج مورد بررسی قرار گرفت، درجه اهمیت تداخلات دارویی در این روش به گونه ای است که بالاترین اهمیت و شدت با عدد یک مشخص شده است و با پیش رفتن به سمت درجات بالاتر (۲، ۳، ۴ و ۵)، از اهمیت و شدت تداخل کاسته می شود (۱۲).

جهت بررسی داده ها از آمار توصیفی استفاده گردید.

نتایج

بررسی های انجام شده بیانگر وجود ۳۰۰۰ نسخه حاوی داروهای ضد افسردگی از مجموع ۱۳۶۹۲ نسخه بود، که شیوع ۲۱/۹ درصد را نشان می دهد. از این تعداد نسخه، سهم زنان ۶۱/۲ درصد و سهم بیماران مرد ۳۸/۸ درصد بود. توزیع نسخ برحسب تخصص پزشکان حاکی از این امر بود که ۱۲۶۴ مورد (۴۲/۱٪) از نسخ توسط پزشکان متخصص اعصاب و روان، ۶۵۶ مورد (۲۱/۹٪) توسط پزشکان متخصص در سایر رشته ها و ۱۰۸۰ مورد (۳۶٪) توسط پزشکان عمومی تجویز شده بود.

نتایج حاصل از بررسی تعداد اقلام دارویی در نسخ حاوی داروهای ضد افسردگی در نمودار شماره ۱ ارائه شده است. همانگونه که مشاهده می شود ۵۷۰ مورد از نسخ (۱۹٪) حاوی دو قلم دارو، ۱۰۲۶ مورد (۳۴/۲٪) حاوی سه قلم دارو، ۸۳۷ مورد (۲۷/۹٪) حاوی چهار قلم دارو، ۵۳۱ مورد (۱۷/۷٪) حاوی پنج قلم دارو و ۳۶ مورد از نسخ (۱/۲٪) حاوی شش قلم دارو بود.

است و کوچکترین تغییری در مقدار مصرفی دارو، سبب تغییر در دفع، جذب و توزیع آن می شود، که منجر به افزایش غلظت پلاسمایی و بدنبال آن بروز اثرات سمی دارو می گردد. داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای با نمایه درمانی پائین از جمله ای این مواردند (۱۳، ۱۵). در این پژوهش، با توجه به عدم آگاهی از میزان شیوع و نوع تداخل های موجود در نسخ حاوی داروهای ضد افسردگی شهر انزلی به بررسی این مسئله پرداخته شده است.

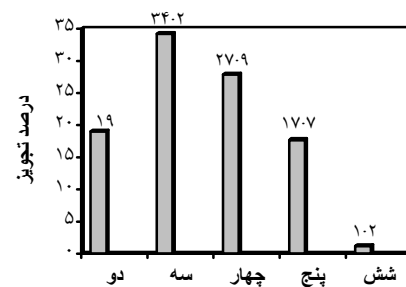
مواد و روش ها

این بررسی به صورت توصیفی و به روش نمونه گیری تصادفی منظم روی ۱۳۶۹۲ مورد از نسخ بیمه (تأمین اجتماعی، خدمات درمانی و کارمندان دولت، خدمات درمانی نیروهای مسلح) پزشکان عمومی و متخصص در ۱۲ داروخانه شهر انزلی در شش ماهه اول سال ۱۳۷۹ انجام گرفت. جهت تعیین تعداد نمونه، ابتدا بررسی پیش آهنگ روی ۱۴۹ نسخه حاوی داروهای ضد افسردگی انجام شد، که میزان تداخل معادل ۳۶ درصد بود. سپس با استفاده از فرمول تعیین تعداد نمونه $Z=1/96$ (۳) و $d=0/02$ ، تعداد نمونه مورد نیاز ۲۲۱۳ عدد تعیین گردید که، جهت افزایش دقت، مبنای کار روی ۳۰۰۰ نسخه حاوی داروهای ضد افسردگی قرار داده شد. نمونه گیری از تمامی داروخانه های شهر انزلی و در شش ماهه نخست سال ۱۳۷۹ به عمل آمد (۵۰۰ نسخه حاوی حداقل یک داروی ضد افسردگی در هر ماه). داروهای ضد افسردگی در سه دسته مهار کننده های آنزیم مونو آمینواکسیداز، ضد افسردگیهای سه حلقه ای و مهار کننده های باز جذب سروتونین (فلئوکستین) مورد بررسی قرار گرفتند. پس از تکمیل جداول،

بررسی شیوع تداخل بر حسب تعداد اقلام دارویی نشان می دهد که با افزایش تعداد اقلام دارویی، میزان تداخل دارویی افزایش می یابد. درصد تداخل در نسخ حاوی دو قلم دارو ۱۵/۸ درصد، سه قلم دارو ۲۵/۴ درصد، چهار قلم دارو ۵۶/۳ درصد، پنج قلم دارو ۶۱/۲ درصد و در نسخ حاوی شش قلم دارو ۸۲/۲ درصد بود. نمودار ۳ بیانگر شیوع درجات مختلف تداخل بر حسب تعداد اقلام دارویی است.

بررسی تداخل بر حسب تخصص پزشک معالج نشان داد که از مجموع ۱۲۶۴ مورد نسخه تجویزی توسط پزشکان متخصص اعصاب و روان، ۲۴۷ مورد (۱۹/۵۴٪) دارای تداخل دارویی، از مجموع ۶۵۶ نسخه تجویزی توسط پزشکان متخصص در سایر رشته ها ۲۰۹ مورد (۳۱/۸۶٪) دارای تداخل دارویی، و از مجموع ۱۰۸۰ نسخه تجویزی توسط پزشکان عمومی ۲۱۶ مورد (۲۰٪) دارای تداخل بودند.

بررسی نسخ از نظر نوع داروهای تجویزی نشان داد که ۷۰/۷ درصد از داروهای فوق مربوط به ضد افسردگی های سه حلقه ای، ۲۳/۲ درصد مربوط به مهارکننده های آنزیم مونو آمینو اکسیداز و ۶/۱ درصد مربوط به مهارکننده های باز جذب سروتونین بودند. ای میپرامین از دسته داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای و ترانیل سیپرومین از دسته مهارکننده های آنزیم مونو آمینو اکسیداز، بیشترین درصد تجویز را داشتند. بررسی تداخل بر حسب درجه تداخل و بر حسب نوع داروهای ضد افسردگی نشان داد که ۷۲/۷ درصد تداخل ها در داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای، ۲۵/۲ درصد موارد مربوط به مهارکننده های آنزیم مونو آمینو اکسیداز، ۲/۱ درصد مربوط به مهارکننده های باز جذب سروتونین بودند.

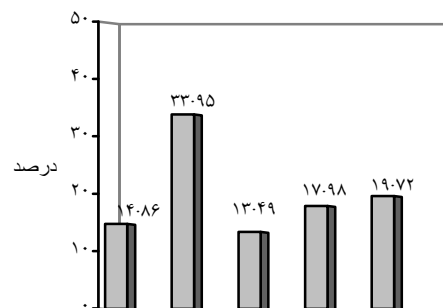


تعداد اقلام دارو

نمودار شماره ۱: توزیع فراوانی نسخ حاوی داروهای ضد افسردگی به تفکیک تعداد اقلام دارو

میانگین تعداد اقلام دارویی در نسخ مورد مطالعه $3/48 \pm 1/13$ و میانگین تعداد اقلام داروهای ضد افسردگی در این نسخ $1/62 \pm 1/2$ بود. بررسی حاضر نشان داد که در ۶۷۲ مورد از نسخ حاوی داروهای ضد افسردگی (۲۲/۴٪)، تداخل دارویی وجود داشت. تعداد موارد تداخل در این نسخ معادل ۱۰۹۰ مورد بود.

توزیع درجه تداخلات دارویی از نظر شدت و اهمیت در ۱۰۹۰ مورد مشاهده شده در نمودار ۲ نشان داده شده است.



نمودار شماره ۲: شیوع تداخل از نظر درجه شدت و اهمیت در نسخ حاوی داروهای ضد افسردگی

توزیع ۶۵/۲ درصدی برای زنان در قزوین و حومه گزارش شد (۲). در پژوهش سال ۱۳۷۶ سرکندی و نفیسی در شهرستان ورامین نسبت به بیماران زن و مرد ۶۷/۶ درصد در مقابل ۳۲/۴ درصد گزارش گردید (۴). همانگونه که مشاهده می شود گزارشات فوق با نتایج حاصل از این بررسی مطابقت دارد و لزوم توجه به زنان به عنوان بخشی از جامعه که از دیدگاه عاطفی و روانی آسیب پذیرترند از اهمیت زیادی برخوردار است.

توزیع نسخ برحسب تخصص پزشک معالج نشان می دهد که ۳۶ درصد از داروهای ضد افسردگی در این بررسی توسط پزشکان عمومی تجویز شده اند. در بررسی مهدیان در ساری و بابل، حدود ۴۰ درصد داروهای اعصاب و روان توسط پزشک عمومی تجویز شده بود (۱۰)، که با نتایج این پژوهش تا حدودی تطابق داشت. این در حالی است که در سایر دستجات دارویی، بویژه آنتی بیوتیک ها، سهم پزشکان عمومی بیشتر است (۵-۴).

میانگین تعداد ارقام دارویی در بررسی های انجام شده در ایران و تعدادی از کشورهای در حال توسعه در جدول ۱ مشاهده می شود که بیانگر میانگین بالای ارقام دارویی در ایران است.

جدول شماره ۱: میانگین تعداد ارقام دارویی در چند کشور در حال توسعه (۴) و تحقیقات گوناگون در کشور ایران (۷-۴)

محل بررسی	سال	میانگین ارقام دارویی
یمن	۱۹۹۳	۱/۵
اوگاندا	۱۹۹۳	۱/۹
سودان	۱۹۹۳	۱/۴
مالزی	۱۹۹۳	۱/۸
اندونزی	۱۹۹۳	۳/۲
بنگلادش	۱۹۹۳	۱/۴
زیمبابوه	۱۹۹۳	۱/۳

بیشترین تداخل درجه اول بین دو داروی ترانیل سیپرومین - لوودوپا (۱۶/۷٪)، بیشترین تداخل درجه دوم بین دو داروی تریمپیرامین - سدیم والپروات (۱۰٪)، بیشترین تداخل درجه سوم بین دو داروی نورتریپتیلین - فن فلورامین (۲۲/۴٪)، بیشترین تداخل درجه چهارم بین دو داروی کلومیپرامین - فورازولیدون (۱۸/۴٪) و بیشترین تداخل درجه پنجم بین دو داروی ایمپیرامین - متیل تستوسترون (۱۴/۴٪) مشاهده گردید.

بحث و نتیجه گیری

این بررسی شیوع نسخ حاوی داروهای ضد افسردگی را ۲۱/۹ درصد نشان داد، در حالی که بررسی سال ۱۳۷۳ کرمی در تهران میزان شیوع کل داروهای مغز و اعصاب را ۱۰/۶ درصد (۸) و بررسی سال ۱۳۷۵ نوذری در شهرستان قزوین و شهرهای حومه درصد شیوع داروهای اعصاب را ۶/۶۷ درصد (۲) و پژوهش سال ۱۳۷۵ شهرستان ساری و بابل شیوع کل داروهای اعصاب را ۵/۸۲ درصد (۱۰) و بررسی سال ۱۳۷۸ بابل درصد شیوع را ۳۷/۷ برای داروهای اعصاب و روان گزارش کرد (۶). با توجه به درصد شیوع داروهای ضد افسردگی در نسخ بیماران بندر انزلی می توان به اهمیت بیشتر بررسی حاضر پی برد.

توزیع نسخ بر حسب جنس در این بررسی ۶۱/۲ درصد برای بیماران زن و ۳۸/۸ درصد مربوط به مردان بود. در پژوهش سال ۱۹۹۳ جانسون بر روی بیماران مصرف کننده ضد التهابی غیر استروئیدی و داروهای ضد فشار خون توزیع ۵۵/۹ و ۴۴/۱ درصدی به ترتیب برای زنان و مردان گزارش گردید (۱۹). در دو بررسی روی تمامی نسخ و بدون هیچ گرایش به دسته دارویی مشخص، توزیع ۶۱ درصدی برای زنان در تهران (۸) و

مقایسه درصد تداخل دارویی در چند بررسی انجام شده، در جدول ۲ مشاهده می شود.

جدول شماره ۲: مقایسه میزان تداخل دارویی در چند بررسی انجام شده در ایران و سایر کشورها (۱، ۲، ۸، ۹، ۱۶، ۱۷ و ۱۸)

محل	سال	موضوع بررسی	تداخل دارویی (درصد)
تهران	۱۳۷۳	کلیه دستجات دارویی	۵۰/۹
قزوین و حومه	۱۳۷۵	کلیه دستجات دارویی	۱۱/۴
تهران	۱۳۷۵	آنتی بیوتیکها، ضد صرع و ضدافسردگی	۴۱/۴
تهران	۱۳۷۶	داروهای بخش اعصاب بیمارستان ناجا	۶۸
ایالات متحده	۱۹۸۸	کلیه دستجات دارویی	۹/۲
ایالات متحده	۱۹۷۸	داروهای تجویزی توسط دندانپزشکان	۲/۳
فرانسه	۱۹۹۹	داروهای اعصاب و روان	۱۲/۹۴
بررسی حاضر	۱۳۷۹	داروهای ضدافسردگی	۲۲/۴

همانگونه که در نمودار ۳ مشاهده می شود با افزایش تعداد اقلام دارویی میزان تداخل دارویی افزایش می یابد. نتیجه مشابهی در تحقیق فرجی مشاهده می شود (۱). تحقیقات مشابه تامبلین (Tamblin) در سال ۱۹۹۶ مؤید این نکته است که با افزایش تعداد اقلام دارویی، عوارض مصرف دارو، از جمله تداخل دارویی، افزایش می یابد (۱۵). در بررسی انجام شده توسط مهدیان، بیشترین میزان تداخل در نسخ پزشکان عمومی مشاهده گردید (۱۰). در پژوهشی که توسط نوذری در قزوین و شهرهای حومه انجام پذیرفت، ۷۷/۹ درصد تداخل های دارویی به نسخ پزشکان عمومی مربوط بود (۲)، ولی در بررسی حاضر

منابع

۱. فرجی، فیروزه: بررسی تداخلات دارویی آنتی بیوتیکها، ضد صرع ها و ضدافسردگی ها در

تانزانيا	۱۹۹۳	۲/۲
نیجیه	۱۹۹۳	۱/۲
نیپال	۱۹۹۳	۱/۳
اکوادور	۱۹۹۳	۱/۴
گواتمالا	۱۹۹۳	۲/۸
اصفهان	۱۳۷۳	۲/۶۳
تهران	۱۳۷۵	۳/۱۸
ورامین	۱۳۷۶	۲/۶۳
تهران	۱۳۷۶	۳/۳
قزوین	۱۳۷۷	۳/۵۵
بابل	۱۳۷۸	۴/۴۸
بررسی حاضر	۱۳۷۹	۳/۴۸

در بررسی شیخ الاسلامی و آصف زاده در قزوین بیشترین توزیع نسخ بر حسب اقلام دارویی شامل نسخ ۳ و ۴ قلمی (به ترتیب ۲۳ و ۲۳/۱ درصد) بوده است (۵). حال آنکه در پژوهش حاضر بیشترین درصد نسخ رانسخه های دو قلمی (۳۴/۲٪) تشکیل می دادند. تداخل دارویی در ۲۲/۴ درصد نسخه های این پژوهش وجود داشت. مقایسه نتایج حاصل از اغلب بررسی های انجام شده در کشور، ارقام بسیار بالای تداخل دارویی را در مقایسه با سایر کشورها نشان می دهد (جدول شماره ۲). همچنین با بررسی درجات تداخل مشاهده می شود که ۶۲/۳ درصد از تداخل های دارویی این پژوهش به درجات یک تا سه مربوط اند که از نظر شدت و ایجاد عوارض از اهمیت بیشتری برخوردارند (نمودار ۲). این در حالی است که در بررسی نوذری در قزوین و حومه تنها ۳۰/۳ درصد تداخلات دارویی از درجه ۱ تا ۳ هستند (۲). این امر نشان می دهد که اگر چه درصد کلی تداخلات در این بررسی در مقایسه با سایر پژوهشهای انجام شده در کشور پائین تر است ولی سهم زیادی از این تداخلات به تداخل های دارویی با شدت و اهمیت بالا اختصاص دارد.

در پایان از کلیه مسئولان محترم داروخانه های شهر انزلی که ما را در این بررسی یاری نمودند تشکر و قدر دانی می گردد.

نسخه نویسی از نظر الگوی تجویز دارو در نسخ پزشکان عمومی بابل ۱۳۷۸. مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۱۳۷۹، سال دوم شماره ۳، صص: ۲۱-۲۶.

۷. جهانگیری، بیژن؛ دلفان، عزیز؛ فهیمی، فانک: بررسی ۵۱۰۰ نسخه در تهران. نبض، ۱۳۷۵، شماره ۵، صص: ۹-۶.

۸. کرمی، نرگس: بررسی تداخل اثر داروها در نسخ بیماران سر پایی. پایان نامه چاپ نشده دکترای داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۴.

۹. خاقانی، الهام: بررسی تداخلات دارویی در نسخ بیماران بستری در بخش اعصاب در بیمارستان خصوصی و دولتی. پایان نامه چاپ نشده دکترای داروسازی دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ۱۳۷۷.

۱۰. مهدیان، احمدرضا: بررسی روند نسخه نویسی و تداخلات دارویی در نسخه های پزشکان شهرستان های مرکزی مازندران. پایان نامه چاپ نشده دکترای داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۶.

بیماران بستری. پایان نامه چاپ نشده دکترای داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۶.

۲. نوذری، مهرعلی: بررسی روند نسخه نویسی و تداخلات دارویی در نسخه های پزشکان شهرستان قزوین و شهرهای حومه. پایان نامه چاپ نشده دکترای داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۶.

۳. روزنر، برنارد: اصول آمار زیستی. ترجمه حمید حقانی، روح انگیز جمشیدی. ج. ۱. قم: گواهان، ۱۳۷۳، صص: ۲۰۱-۲۲۵.

۴. سرکندی، مجتبی؛ نفیسی، مریم: بررسی نسخ مراکز درمانی وابسته به شبکه بهداشت و درمان شهرستان ورامین، طی شش ماهه اول سال ۱۳۷۶. مجله پژوهنده، ۱۳۷۷، شماره ۱۰، صص: ۹۷-۱۰۵.

۵. شیخ الاسلامی، همایون؛ آصف زاده، سعید: آنتی بیوتیک در نسخه های پزشکان قزوین. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، ۱۳۷۸، سال هشتم شماره ۳۱ و ۳۲، صص: ۴۱-۳۵.

۶. مقدم نیا، علی اکبر؛ زاهد پاشا، یدالله؛ میریلوکی، محمدرضا، [و دیگران]: تحلیل شاخص های بیشترین میزان تداخل داروهای ضدافسردگی سه حلقه ای در نسخ پزشکان متخصص رشته های غیر از اعصاب و روان مشاهده گردید، که علت این تفاوت، بررسی جزئی روی یک دسته دارویی ونوع بررسی در سه گروه از پزشکان معالج است.

11. Nies AS. Principles of therapeutics. In: Gillman AG, Rall TW, Nies AS, et al. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. London: Maxwell Macmillan, 1991:69.

12. Tatro DS. Drug Interaction Facts. 54th ed. Missouri: Wolters Kluwer Co, 2000:1213-1223.

13. Stockley IH. Drug Interactions. 2nd ed. Oxford: Blackwell, 1991:1-3.

14. Von Ferber L. Foundations and Goals of Drug Utilization Research. Int Clin Pharmacol Ther 1994;32:378-382.

15. Tamblin R. Medication use in Seniors: Challenge and Solutions. *Therapie* 1996; 51(3): 269-282.
16. Dambro MR, Kallgren MA. Drug Interactions in a Clinic Using COSTAR. *Comput Biol Med* 1988; 18(1): 31-38.
17. Oksas RM. Epidemiologic Study of Potential Adverse Drug Reactions in Dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 45(5): 707-713.
18. Dumortier G, Van Nieuwenhuyes V, Zerrouk A, et al. Quality Assurance in Drug Treatment by Prescription Drug Analysis in a Psychiatric Treatment Facility. *Encephale* 1999;25(4): 323-328.
19. Johnson AG, Simons LA, Simons J. et al. Non- Steroidal Anti- Inflammatory Drugs and Hypertension in the Elderly: a Community Based Cross- Sectional Study. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36(5): 455-459.