

## فهرست

پیشگفتار.....	۶
فصل ۱: عوارض جانبی داروها، بیماری‌های یاتروژنیک، ایمنی دارو، مراقبت‌های دارویی.....	۷
فصل ۲: رشد بیش از حد بافت لثه ناشی از دارو.....	۱۵
فصل ۳: پیگماتاسیون مخاط دهان ناشی از دارو.....	۳۷
فصل ۴: زخم‌های دهانی ناشی از دارو.....	۴۹
فصل ۵: واکنش‌های لیکنوئیدی دهانی ناشی از دارو.....	۵۷
فصل ۶: استئو نکروز فک‌ها ناشی از دارو.....	۶۷
فصل ۷: خونریزی دهان ناشی از دارو.....	۷۹
فصل ۸: اختلالات چشایی ناشی از دارو.....	۹۳
فصل ۹: اختلالات غدد بزاقی ناشی از دارو.....	۹۹
فصل ۱۰: عفونت‌های دهانی ناشی از دارو.....	۱۰۹
فصل ۱۱: بیماری‌های صورت ناشی از دارو.....	۱۲۱
فصل ۱۲: نتیجه‌گیری: عوارض دهانی داروها.....	۱۴۱
واژه‌یاب.....	۱۴۵

## پیشگفتار

داروها جزئی از زندگی روزمره بیماران هستند: آنتی‌بیوتیک‌ها، مسکن‌ها، داروهای ضد آریتمی، ضد افسردگی و ضد انعقاد، داروهای کاهش‌دهنده قند خون، داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، داروهای تنظیم‌کننده سیستم ایمنی و سایر داروها.

داروها علاوه بر تأثیرات درمانی لازم و قابل‌انتظاری که دارند، می‌توانند عوارض جانبی ایجاد کنند که غالباً ممکن است باعث درگیری ناحیه دهان شود و می‌تواند با شدت‌های مختلف و به هر تعدادی در قسمت‌های مختلف دهان ایجاد شود مانند: زخم‌ها، واکنش‌های لیکنوئیدی، پیگمنتاسیون و واکنش‌های تاوولی.

بعضی داروها تأثیرات سمی مستقیمی به ویژه بر روی بافت استخوانی دارند مثل بیس فسفونات‌ها و یا دنوزوماب که مانع تحلیل توده استخوانی می‌شوند (پوکی استخوان و متاستاز استخوانی). سایر داروها مثل داروهای ضد انعقاد می‌توانند ریسک خونریزی را افزایش دهد و باعث خونریزی خود به خود و عوارض جراحی شود و یا ممکن است ریسک عفونت را در مواردی مثل کموتراپی و بیوتراپی افزایش دهد.

همه این داروها می‌توانند بر روی تندرستی و کیفیت زندگی بیماران، از ناراحتی جزئی تا اورژانس‌های تهدیدکننده حیات، تأثیر بگذارند و متأسفانه غالباً اشتباه تشخیص داده می‌شوند.

این کتاب برای پزشکان، دندانپزشکان، پرستاران، و حتی متخصصین غیر دندانپزشک و دانشجویان علوم پزشکی در نظر گرفته شده است. هدف این است که به این پزشکان کمک کنیم تا این عوارض جانبی را با توجه به ضایعه ابتدایی و با در نظر گرفتن مهم‌ترین عوارض دهانی داروها از نظر شیوع و نوع عارضه جانبی، به ویژه در رابطه با درمان‌هایی که اخیراً گسترش یافته، تشخیص دهند.

از هم دانشگاهی‌های خود (پزشکان، جراحان، متخصصین ایمنی دارو) برای همکاری در این کار گروهی قدردانی می‌کنم.

سیده نیلوفر صالحی

# فصل ۱

## عوارض جانبی داروها، بیماری‌های یاتروژنیک، ایمنی دارو مراقبت‌های دارویی: موضوعی مهم و مورد توجه بیماران و پزشکان

### ۱ مقدمه

هدف از مراقبت‌های دارویی، کنترل، ارزیابی، پیشگیری و مدیریت خطر عوارض نامطلوب ناشی از مصرف دارو هاست. البته که ایده مراقبت‌های دارویی یادآور معنای دوگانه کلمه یونانی "pharmakon" است که هم به معنی درمان و همه به معنی مسمومیت است.

**عوارض جانبی داروها شایع است:** این مساله به ۵ تا ۱۰٪ از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان و ۵ تا ۱۰٪ از مشاوره‌های سرپایی مربوط می‌شود و در ۲۵ تا ۳۰٪ از بیماران بستری شده اتفاق می‌افتد. در فرانسه، در مطالعه‌ای که در مراکز مراقبت‌های دارویی منطقه‌ای انجام شد، مشاهده شد که ۱۴۰۰۰۰ مورد از پذیرش بیمارستان‌ها در سال، (بیمارستان‌های روانی از این مطالعه خارج شدند) مربوط به عوارض جانبی داروها است. این رقم بیشتر از موارد انفارکتوس میوکارد است که سالانه در فرانسه اتفاق می‌افتد و همچنین از هزینه‌های درمانی سالیانه دیابت نیز بیشتر است. با توجه به این اطلاعات تخمین زده می‌شود ۱۰-۳۰۰۰۰ فوتی به صورت سالیانه در فرانسه به علت عوارض جانبی داروها اتفاق می‌افتد. این عوارض جانبی داروها هم مربوط به داروهای تجویزی و هم مربوط به داروهایی است که خودسرانه مصرف می‌شوند؛ که اصطلاحاً شامل محصولات توصیه شده و داروهای مصرف شده است. این عوارض نامطلوب داروها می‌توانند هر نمای بالینی

اخیراً کنار گذاشتن بعضی از داروها به دلایل ایمنی (سریواستاتین (cerivastatin)، رفکوکسیب (rofecoxib)، ریمونابانت (rimonabant)، نیمسولید (nimesulide)، سبوترامین (sibutramine)، بنفلوئورکس (benfluorex) روزیگلیتازون (rosiglitazone) و ... توجه متخصصین حوزه سلامت را به "مراقبت دارویی" جلب کرده است. این "مسئله" بر دشواری‌های کنترل استفاده از دارو و ایمنی داروهای روزمره تأکید دارد. این مطالعه اهمیت بالینی ایمنی داروها، مراقبت دارویی و بیماری‌های یاتروژنیک را مرور می‌کند.

### ۲ تعریف و دسته‌بندی مراقبت‌های دارویی

این مساله از دهه ۱۹۶۰ به دنبال فاجعه تالیدومید<sup>۲</sup> در دنیا مطرح شد و در فرانسه از اواسط دهه ۱۹۷۰ بعد از مشاهده انسفالوپاتی بیسموت (bismuth) به آن پرداخته شد؛ هدف از مراقبت‌های دارویی، مطالعه "عوارض جانبی دارو" است که در واقع، "واکنش‌های مضر و ناخواسته نسبت به داروها است که در دوزهای عادی و یا به دنبال استفاده نادرست از دارو ایجاد می‌شود". بر اساس قانون ۲۹ دسامبر ۲۰۱۱،

1. pharmacovigilance
2. Thalidomide scandal

داشته باشند (نه تنها عوارض پوستی، قلبی، عصبی، روانی بلکه عوارضی مثل شکستگی و زمین افتادن). علاوه بر این در ۳۰٪ تا ۵۰٪ موارد می‌توان از این عوارض پیشگیری کرد. جلوگیری از ایجاد این عوارض قابل پیشگیری به خصوص مواردی که تحت عنوان خصوصیات فارماکودینامیک داروها بیان می‌شوند، باید امکان مصرف بهینه داروها را فراهم کند. در نهایت، عوارض جانبی داروها چهارمین علت مرگ در جوامع صنعتی شده می‌باشد.

بنابراین عوارض جانبی داروها خیلی شایع است. چگونه آن را محدود کنیم؟ حذف کامل این عوارض غیر ممکن به نظر می‌رسد، زیرا ما نمی‌توانیم آسیب‌پذیری بدن هر بیماری که دارو دریافت می‌کند و بنابراین واکنش‌های بدن او به دارو را پیش‌بینی و کنترل کنیم. توضیحات متعددی در این رابطه وجود دارد، اول این که داشتن تنوع ژنتیکی غیر عادی در بین افراد، پاسخ همه افراد به داروها را پیش‌بینی نمی‌کند، بلکه فقط می‌تواند پاسخ اکثریت این افراد را پیش‌بینی کند. ما فقط می‌توانیم پدید آمدن ژن‌های غیر عادی، بیماری‌ها، اثرات متقابل زنبیوتیک‌ها؛ مانند سایر داروها، غذاها، و آلاینده‌های محیطی را به یاد داشته باشیم. این مساله بر اهمیت رویکردهای فارماکوژنتیک و فارماکوژنومیک در مراقبت‌های دارویی جهت پیشگیری از عوارض جانبی داروها در بعضی بیماران در معرض خطر، تأکید می‌کند. ما در مراقبت‌های دارویی اهداف متعددی داریم:

مثل تشخیص عوارض جانبی داروها (ارزیابی اطلاعات به دست آمده)، تعداد موارد خطر شیوع و بروز عوارض جانبی داروها، مقایسه بین گروه‌های درمانی و فارماکولوژیکی یکسان، پیشگیری اولیه و ثانویه خطر داروها، اطلاعات متخصصین حوزه سلامت و

مردم جامعه، و در نهایت اطلاعات فارماکولوژیک بهتر درباره داروها برای استفاده مناسب از آن‌ها. مراقبت‌های دارویی همچنین این امکان را می‌دهد تا از یافتن یک عارضه جانبی مربوط به داروهای عرضه شده در بازار، اندیکاسیون‌های درمانی جدید شناسایی شوند. مثال‌های قدیمی برای این مورد، اثر ضد فشار خون داروهای بتا-بلاکر و اثر هایپوگلیسمیک سولفونامیدها است که در عفونت‌ها تجویز می‌شود. جدیدترین هدف مراقبت‌های دارویی، مدیریت ریسک سلامتی هم در سطح ملی (با همکاری سازمان‌های ملی دارویی) و هم در سطح منطقه‌ای (با مشارکت نزدیک سازمان‌های سلامت منطقه) می‌باشد.

در فرانسه مراقبت‌های دارویی بر پایه شبکه‌ای غیر متمرکز شامل ۳۱ مرکز منطقه‌ای مراقبت‌های دارویی<sup>۱</sup> سازماندهی شده است که در زمینه جمع‌آوری، اعتبار سنجی و ارزیابی عوارض جانبی داروها فعالیت می‌کنند. این مراکز همچنین مسئول ارائه اطلاعات داروها به متخصصین حوزه سلامت و در حال حاضر به بیماران است. مراکز منطقه‌ای مراقبت‌های دارویی، درگیر آموزش استفاده مناسب از داروها هم هستند، و همچنین بنا به درخواست سازمان دارویی فرانسه<sup>۲</sup>، نظر سنجی و کارشناسی بر روی ایمنی داروها نیز در آن انجام می‌شود. این مراکز در زمینه ایمنی داروها پژوهش هم انجام می‌دهند؛ موضوعی که در زمینه پژوهش‌های پزشکی مورد غفلت قرار گرفته است.

علاوه بر سیستم عمومی مراقبت‌های دارویی، شرکت‌های دارویی نیز باید ایمنی داروهایشان را بررسی کنند. عوارض جانبی داروها که در یک کشور جمع‌آوری می‌شود، به مسئولین ملی در فرانسه، اروپا (آژانس

1. Regional Centers of PV (RCPV)

2. ANSM

اطلاعاتی که در طی روند پیش بالینی جمع‌آوری می‌شود، (فارماکولوژی و سم شناسی اولیه)، که به درک اثرات مطلوب و نامطلوب داروها کمک می‌کند، می‌تواند یکی از شواهد حوزه مراقبت‌های دارویی باشد. به عنوان مثال، اخیراً نشان داده شده است که پیوستگی داروی هیپوگلیسمی پیوگلیتازون (pioglitazone) (Peroxi Some Proliferator Activated Receptor) با گیرنده‌های PPAR (آلفا و همچنین گاما)، که مسأله‌ای است از همان ابتدای تولید داروهای هایپوگلیسمیک مشخص شد، می‌تواند خطر ایجاد سرطان مثانه، که در سال‌های بعدی زندگی تشخیص داده می‌شود، را پیش‌بینی کرده و توضیح دهد.

کارآزمایی‌های بالینی به علت این که با مصرف اولیه دارو در انسان‌ها مطابقت دارد، یکی از منابع اطلاعاتی در حیطه عوارض جانبی داروها است. با این حال، این منابع برای مطالعه‌ی مزایای داروها نسبت به مضرات داروها مناسب‌تر هستند. محدودیت این مطالعات در ارزیابی واکنش‌های دارویی نامطلوب، در فرمول "پنج بسیار (too)" خلاصه می‌شود: (۱) بسیار خلاصه هستند، (۲) اندیکاسیون‌ها بسیار محدود هستند، (۳) یک گروه سنی بسیار محدود را شامل می‌شود، (شامل تعداد بسیار کم کودکان و یا افراد مسن)، (۴) تعداد بیماران شرکت‌کننده بسیار کم است، و (۵) وضعیت پزشکی بسیار ساده را شامل می‌شود. به عنوان مثال، خانم‌های باردار در آزمایش‌های جدید شرکت نمی‌کنند. اخیراً می‌توان به این لیست، تمایل به تأیید زودهنگام دارویی AMM را اضافه کرد که ارزیابی‌های قبل از ورود به بازار را هم کاهش می‌دهد. اما، با وجود این محدودیتها، کارآزمایی‌های بالینی گاهی اوقات می‌توانند اطلاعات مهمی به ما بدهند، همان‌طور که در سال

پزشکی اروپا<sup>۱</sup> و سازمان جهانی بهداشت<sup>۲</sup> انتقال داده می‌شود و بنابراین در هنگام اعلام خطر، برای تحقیق و بررسی در دسترس است. کارخانه‌ها همچنین موظف هستند گزارش‌های مربوط به ایمنی محصولات خود را به صورت دوره‌ای به مسئولین حوزه سلامت ارسال کنند. در آخر، در اروپا، کمیته ارزیابی خطر مراقبت‌های دارویی اروپا<sup>۳</sup> مسئول تصمیمات نظارتی است که تمام تصمیم‌گیری‌ها در جهت ارتقاء ایمنی داروها، اطلاعات، محدودیت استفاده یا کنار گذاشتن داروها را انجام می‌دهد.

### ۳ روش‌های مراقبت دارویی

روش‌های کمیته بخشی به خطر مصرف داروها متعدد است و از مشاهدات تجربی مربوط به فارماکولوژی و سم شناسی تا نتایج کارآزمایی‌های بالینی و اطلاعات فارماکوپیدمیولوژی متغیر است. باید روشن شود که بر خلاف مطالعه بالینی اثر بخشی داروها، مفهوم "میزان شواهد علمی"<sup>۴</sup> جهت ارزیابی خطر دارویی مناسب نیست. در مراقبت‌های دارویی اطلاعات از منابع متعددی از جمله؛ فارماکولوژی پیش بالینی، کارآزمایی‌های بالینی، گزارش‌های داوطلبانه و آنالیزهای فارماکوپیدمیولوژیک به دست می‌آید. برخی از این روش‌ها مناسب‌تر هستند ولی هیچ یک نباید مورد غفلت قرار بگیرد. بنابراین تصمیم‌گیری در حوزه مراقبت‌های دارویی همچنان دشوار است، زیرا لازم است تمام اطلاعات پایه‌ای، بالینی و اپیدمیولوژیک مربوط به بیماری‌ها و داروها در نظر گرفته شود.

1. EMA
2. WHO
3. European Pharmacovigilance Risk Assessment committee (PRAC)
4. level of evidence

سلامت در زمینه مراقبت‌های دارویی و در نظر گرفتن موارد لازم برای گزارش، کم بودن انگیزه متخصصین سلامت، ترس از این که به نظر برسد اطلاعات و آموزش به آن‌ها در این زمینه کافی نبوده، ترس از شکایت، و کم بودن بازخورد از سمت مسئولین حوزه سلامت، علاوه بر این، گزارش‌های داوطلبانه اجازه نمی‌دهد میزان واقعی بروز و شیوع واکنش‌های دارویی نامطلوب را بدانیم. با این حال، این روش همچنان روش اصلی در حیطه مراقبت‌های دارویی است، زیرا برخلاف کار آزمایشی‌های بالینی که فقط عوارض "بسیار شایع" (با شیوع بیشتر از ۱ در ۱۰) و "شایع" (بین ۱/۱۰ و ۱۰/۱) را نشان می‌دهد، گزارش داوطلبانه، امروزه تنها روشی است که به ما اجازه می‌دهد بر هر گونه عارضه جانبی داروها، با هر میزان شیوع، و به ویژه موارد "بسیار نادر" (که به مواردی با شیوع ۱ در ۱۰۰۰۰ اطلاق می‌شود)، نظارت کنیم. سپس گزارش‌های مربوط به عوارض جانبی داروها به صورت مستند ارائه می‌شود و از نقطه نظر پزشکی و فارماکولوژیک جهت ارزیابی علیت (به عبارت دیگر، "اسنادپذیری")، مثل ارتباط بین داروها و وقوع عارضه جانبی، بررسی می‌شوند. محاسبه ارزیابی علیت، شامل دو جزء است: اول، به عبارتی استناد "خارجی"، مثل فهرست کتاب‌ها، اطلاعاتی که در کتاب‌های رفرنس فارماکولوژی بالینی و مراقبت‌های دارویی وجود دارند (یا ندارند)، خلاصه‌ای از خصوصیات کالا، و مطالعات انجام شده بر روی آن؛ دوم، استناد "داخلی"، ترکیبی از درجه‌بندی "زمانی" و درجه‌بندی از نظر "علائم". درجه‌بندی زمانی (C) بر اساس این سه مورد تعیین می‌شود: (۱) زمان شروع عارضه جانبی دارو بعد از شروع مصرف دارو (چالش)، (۲) ارزیابی

۲۰۰۴ در پی افزایش خطر ترومبوز در کارآزمایی بالینی تأییدیه، رفکوکسیب (Rofecoxib) کنار گذاشته شد. بنابراین، فالو-آپ صحیح عوارض جانبی داروها در فاز IV انجام می‌شود (مثلاً بعد از عرضه دارو به بازار). بعد از آن، روش اصلی مراقبت‌های دارویی به صورت گزارش‌های داوطلبانه<sup>۱</sup> ارائه می‌شود؛ مانند گزارش‌هایی که متخصصین حوزه سلامت درباره عوارض جانبی داروها به مراکز منطقه‌ای مراقبت‌های دارویی ارائه می‌دهند. از سال ۲۰۱۱، قانون جدیدی در اروپا، الزام کرد نه تنها گزارشات مربوط به عوارض جانبی "جدی" و یا "غیر قابل انتظار" داروها بلکه در حال حاضر "هر گونه عارضه دارویی محتمل" گزارش شود. این بیانیه، پزشکان، دندانپزشکان، ماماها و داروسازها را نگران می‌کند. ارائه گزارش به سایر متخصصین حوزه سلامت و نیز بیماران و انجمن‌های بیماران از سال ۲۰۱۱ "امکان‌پذیر" است. این نکته آخر (اطلاع‌رسانی از سمت بیماران) کار ارزشمندی است که به تازگی در مراقبت‌های بیماری و ایمنی دارویی افزوده شده است. گزارش‌های داوطلبانه چندین نقطه قوت دارند: ساده هستند، ارزان هستند، شامل همه داروهایی که فرد در طول زندگی مصرف می‌کند می‌شود، می‌تواند اطلاعات جدید فراهم کند، فرضیه‌ای را بیان کند، و از مطالعات case series ویژگی‌های مشترک را توصیف کند. گزارش‌های داوطلبانه معمولاً تعداد کمی دارند و هم چنین به خوبی اطلاع‌رسانی نمی‌شوند، این مسأله به ما اجازه نمی‌دهد میزان واقعی بروز عوارض جانبی داروها در جمعیت را بدانیم. علت تعداد کم گزارش‌ها به خوبی مشخص است؛ از جمله در نظر نگرفتن نیازمندی‌های گزارش، عدم کفایت آموزش به متخصصین حیطه