

Reported Adverse Drug Reactions in Sari Emam Khomeini Hospital, 2004-2011

Shahram Ala¹,
Ebrahim Salehifar²,
Mina Amini³

¹ Associate Professor, Department of Clinical Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Department of Clinical Pharmacy, Thalassemia Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Pharm Doctor, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 27, 2012 ; Accepted March 30, 2013)

Abstract

Background and purpose: Pharmacovigilance is defined as the science to detection, assessment, understanding and prevention of adverse drug reactions (ADR_s). Spontaneous reporting is the cornerstone of the pharmacovigilance by filling out of Yellow Card by healthcare personnel. This study was conducted to evaluate the type, frequency and severity of ADR rising from Emam Khomeini Teaching Hospital. Also, this research aimed to inform the healthcare personnel and ultimately the manufactures thereby decreasing the frequency and severity of ADR_s.

Materials and methods: This descriptive study investigated 329 ADR yellow card reported in Emam Khomeini Teaching Hospital during 2004-2011. Statistical analysis was performed for frequency of ADR_s, route of administration, reporters, number of reports in each year and affected organs.

Results: Compared to other countries we observed lower rate of ADR reports. In this study injectable drugs were found with more side effects (49.54%), and nurses were top reporters (46.5%). Skin was the most affected area (39.2%). Antibiotics were the main drugs that caused ADR (42.55%) and vancomycin was the most prevalent one with side effects including rash, pruritus and hives.

Conclusion: Avoiding unnecessary injections could be an important factor in reducing ADR_s, increasing knowledge and attitude of healthcare workers regarding the probable risks and side effects. The importance of Pharmacovigilance system and taking approaches to rational prescribing of drugs especially antibiotics could be of great benefit in improving spontaneous reporting and pharmacotherapy.

Keywords: Pharmacovigilance, ADR, detection, assessment, yellow card

بررسی گزارشات ارسال شده به واحد ثبت عوارض جانبی داروها در مرکز آموزشی و درمانی امام خمینی ساری از سال ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۰

شهرام علا^۱
ابراهیم صالحی فر^۲
مینا امینی^۳

چکیده

سابقه و هدف: فارماکوویژیلاانس علمی است که به شناسایی، گزارش دهی، ارزیابی و پیشگیری از عوارض جانبی داروها پس از ورود به بازار پرداخته و اساس آن را گزارش داوطلبانه عوارض مشاهده شده توسط کادر درمانی از طریق تکمیل کارت‌های زرد رنگ تشکیل می‌دهد. به دلیل اهمیت فارماکوویژیلاانس، این مطالعه به منظور بررسی عوارض جانبی گزارش شده از این مرکز، از نظر نوع، میزان و شدت عارضه و مقایسه آن با سایر مراکز انجام شده تا با آگاهی دادن به پرسنل و دیگر دست‌اندرکاران حرف پزشکی و تولیدکنندگان این داروها، از تکرار و شدت عوارض کاسته گردد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی روی ۳۲۹ گزارش ارسالی به واحد ثبت و بررسی عوارض جانبی بیمارستان امام از سال ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۰ انجام شده است. آنالیز بر مبنای فراوانی داروی عارضه داده، فراوانی نحوه مصرف دارو، فراوانی گزارشگر و تعداد گزارش در هر سال و همچنین فراوانی سیستم و عضو آسیب دیده انجام شده است.

یافته‌ها: در مقایسه با آمار جهانی گزارشات ارسالی به این واحد پایین بوده است (۳۲۹ مورد در مدت ۹۶ ماه). در میان گزارشات ارسالی فرم تزریقی بیشترین فراوانی عوارض را به خود اختصاص داده بود (۴۹/۵۴ درصد) و همچنین پرستاران بالاترین درصد گزارش کنندگان را به خود تخصیص داده بودند (۴۶/۵ درصد). در میان عوارض مشاهده شده بیشترین فراوانی را اختلالات پوستی به خود اختصاص داده بود (۳۹/۲ درصد) شایع‌ترین گروه دارویی مسبب عارضه نیز آنتی‌بیوتیک‌ها (۴۲/۵۵ درصد) بوده اند و داروی ونکومايسين با ایجاد عوارضی نظیر بثورات جلدی، خارش و کهیر در صدر آنان قرار داشت.

استنتاج: اجتناب از تزریقات غیر ضروری، می‌تواند یکی از مهم‌ترین عوامل کاهش عوارض دارویی باشد. ردیابی، ارزیابی و ثبت عوارض جانبی داروها به وجود آمده، افزایش آگاهی گروه‌های پزشکی در رابطه با مخاطرات دارویی، آموزش گروه‌های پزشکی در خصوص اهمیت سیستم فارماکوویژیلاانس، نحوه گزارش دهی و نیز به کار گرفتن راهکارهایی جهت پیشگیری از وقوع عوارض دارویی داروهای پرخطر که احتمال بروز عوارض جانبی داروها در مصرف آنها زیاد است می‌توانند نقش بسیار مهمی در ارتقاء سلامت جامعه، کاهش بروز عوارض جانبی داروها و در نهایت کاهش ناخوشی و مرگ و میر بیماران داشته باشند.

واژه های کلیدی: فارماکوویژیلاانس، عوارض جانبی داروها، سیستم آسیب دیده، کارت زرد، گزارش دهی

مقدمه

بر اساس تعریف WHO عارضه ناخواسته دارویی
عبارت است از: هرگونه پاسخ مضر و واکنش ناخواسته
و زیان آور دارو که در دوزهای معمول مورد استفاده در
انسان برای پیشگیری، تشخیص و یا درمان بیماری رخ

E-mail: Salehifare@yahoo.com

مؤلف مسئول: ابراهیم صالحی فر - ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی

۱. دانشیار، گروه داروسازی بالینی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری ایران

۲. دانشیار، گروه داروسازی بالینی، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دکتر داروساز، دانشکده علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۹/۱۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۰/۲/۴ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۱/۱۰

می‌دهد(۱). عوارض جانبی داروها یکی از عوامل مهم تهدیدکننده حیات و کیفیت زندگی بوده و می‌تواند سبب تحمیل هزینه‌های زیادی به سیستم بهداشتی و درمانی یک کشور شود. میزان بروز و اهمیت این پدیده در جوامع می‌تواند متفاوت باشد. بعضی از عوارض ناخواسته داروها بسیار جدی بوده و سبب ناتوانی و یا مرگ افراد می‌شود(۲). مطالعات صورت گرفته در زمینه عوارض و مشکلات دارویی نشان داده است که عوارض دارویی چهارمین عامل مرگ و میر در ایالات متحده آمریکا گزارش شده است و هم‌چنین به‌طور متوسط ده درصد از پذیرش‌های بیمارستانی به علت یک عارضه دارویی می‌باشد(۳). مرگ و میر ناشی از مصرف فرآورده‌های دارویی بیش از مرگ و میر ناشی از تصادفات با وسایل نقلیه و سرطان پستان یا ایدز برآورده شده است(۳). در سال ۱۹۶۱ جهان پزشکی فاجعه تالیدوماید را تجربه کرد، چند سال پس از عرضه تالیدوماید در بسیاری از کشورهای مصرف‌کننده، افزایش بروز Phocomelia (فقدان مادرزادی بخش پروگزیمال یک اندام که به وسیله یک استخوان کوچک غیرمنظم به تنه وصل می‌شود) در نوزادانی که مادرانشان در طی بارداری از داروی تالیدوماید استفاده کرده بودند، سبب شد تا ضرورت بررسی هر چه سریع‌تر عوارض جانبی داروهای وارد شده به بازار احساس شود و بر همین اساس سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۶۸ فارماکوویژیلاتس را به منظور نظارت بر بی‌خطری داروها پی‌ریزی نمود. فارماکوویژیلاتس (دیده‌بان دارویی) علمی است که به شناسایی، گزارش‌دهی، ارزیابی و پیشگیری از عوارض جانبی داروها پس از ورود به بازار می‌پردازد و از ریشه فارماکون به معنای دارو و ویژیلاتر به معنای هوشیاری و دور نگه داشتن می‌باشد(۴).

اساس آن را گزارش داوطلبانه (Spontaneous reporting) عوارض مشاهده شده توسط کادر درمانی از طریق تکمیل کارت های زرد رنگ (Yellow Card) تشکیل می‌دهد. در واقع نظارت دقیق

اساس آن را گزارش داوطلبانه (Spontaneous reporting) عوارض مشاهده شده توسط کادر درمانی از طریق تکمیل کارت های زرد رنگ (Yellow Card) تشکیل می‌دهد. در واقع نظارت دقیق

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت توصیفی پس از جمع‌آوری گزارشات ارسالی کارت زرد به واحد ثبت و بررسی

اختصاص داده است (جدول شماره ۲) و از این حیث اختلاف آماری معنی داری وجود داشته است ($p < 0.001$).
جدول شماره ۱: فراوانی گزارش‌های ارسالی به مرکز ADR مرکز آموزشی و درمانی امام خمینی ساری به تفکیک سال

ردیف	سال	فراوانی	درصد	P
۱	۱۳۸۳	۴	۱/۲	
۲	۱۳۸۴	۱۰	۳	
۳	۱۳۸۵	۱۰	۳	
۴	۱۳۸۶	۲۲	۶/۷	
۵	۱۳۸۷	۱۵	۴/۵	<0.001
۶	۱۳۸۸	۹	۲/۷	
۷	۱۳۸۹	۹۴	۲۸/۶	
۸	۱۳۹۰	۱۵۸	۴۸	
۹	بدون تاریخ	۷	۲/۱	
	جمع کل	۳۲۹	۱۰۰	

جدول شماره ۲: فراوانی گزارش‌های ارسالی به مرکز ADR مرکز آموزشی و درمانی امام خمینی ساری به تفکیک نحوه مصرف

ردیف	نوع مصرف	فراوانی	درصد	P
۱	تزریقی	۱۶۳	۴۹/۵۴	
۲	خوراکی	۱۴۳	۴۳/۴۶	
۳	تزریقی و خوراکی	۱۱	۳/۳	<0.001
۴	موضعی	۸	۲/۴	
	شیاف	۲	۰/۶	
۵	استنشاقی	۲	۰/۶	

طبق بررسی به عمل آمده اختلالات پوستی (۳۹/۲ درصد) و اختلالات گوارشی با فراوانی (۱۸/۲۳ درصد) بیش‌ترین فراوانی را به خود اختصاص داده و از این حیث اختلاف معنی داری وجود داشته است. از جمله عوارض جدی و شدید می‌توان به ۱۵ مورد واکنش آنافیلاکسی با سفتریاکسون، پنی‌سیلین، سفازولین، پتیدین، کلیندامایسین، امنی‌پک، تراکوزاکتاید و اینترالپید و هم‌چنین یک مورد نکروز وسیع با تزریق دیکلوفناک و چهار مورد تشنج با "ایمی‌پنم" و "مصرف هم‌زمان سیپروفلوکساسین و تتوفیلین"، "ترامادول" و هم‌چنین "مصرف هم‌زمان سیپروفلوکساسین و سفمتازیدیم" و یک مورد برونکواسپاسم ناشی از مصرف واکسن Influvac و هم‌چنین یک مورد تشنج و ایست قلبی - تنفسی ناشی از مصرف هم‌زمان ایمی‌پنم و سیپروفلوکساسین و یک مورد ایست تنفسی ناشی از تزریق سفتریاکسون اشاره کرد. ۸/۶۸ درصد اختلالات به وجود آمده جدی و

عوارض جانبی بیمارستان امام از سال ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۰ انجام گرفت. کارت زرد (Yellow Card) برگه مخصوص ثبت عوارض جانبی داروهاست که از طرف مرکز ملی ثبت و بررسی عوارض جانبی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی طراحی گردیده که شامل موارد مشخصات بیمار، نوع عارضه دارویی مشاهده شده و اقدامات درمانی انجام شده، تاریخ شروع عارضه دارویی و مدت آن، سابقه هر نوع عارضه دارویی در گذشته، سابقه بیمار، یافته‌های پاراکلینیکی مرتبط با عارضه مشاهده شده، داروهای مشکوک به عارضه، سایر داروهای مورد مصرف بیمار در زمان ایجاد عارضه و مشخصات گزارشگر و غیره می‌باشد. در مجموع تعداد ۳۲۹ گزارش مورد بررسی و آنالیز قرار گرفت. آنالیز بر مبنای فراوانی داروی عارضه داده، فراوانی نحوه مصرف دارو، تعداد گزارش در هر سال و هم‌چنین فراوانی سیستم و عضو آسیب دیده و گزارشگر صورت گرفت. در حیطه نحوه مصرف داروها، میزان فرم تزریقی، خوراکی، موضعی و استنشاقی مورد بررسی قرار گرفته است. داده‌ها وارد نرم افزار Excell و برنامه آماری SPSS16 شد و با آماره توصیفی و تحلیلی (Chi-squer) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

یافته‌ها

از سال ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۰ تعداد ۳۲۹ مورد گزارش به واحد ثبت و بررسی عوارض ناخواسته دارویی بیمارستان امام ساری ارسال گردید. در میان گزارشات ثبت شده، بیش‌ترین فراوانی مربوط به سال ۱۳۹۰ (۴۸ درصد) و سال ۱۳۸۹ (۲۸/۶ درصد) بوده است (جدول شماره ۱). تعداد گزارشات اعلام شده در سال‌های مختلف از نظر آماری اختلاف معنی داری داشته است ($p < 0.001$).

در بین روش‌های مورد مصرف دارو نیز فرم تزریقی بیش‌ترین فراوانی عوارض (۴۹/۵۴ درصد) را به خود

تهدیدکننده حیات بوده‌اند. در میان گزارشات رسیده به مرکز بیش‌ترین فراوانی به ترتیب مربوط به ونکوماپسین (۶/۳۸ درصد)، سفتریاکسون (۶/۰۷ درصد) سفازولین و مترونیدازول هر یک (۴/۵۵ درصد)، فنی‌توین (۳/۹۵ درصد)، کلیندامپسین (۳/۶۴ درصد)، ایمی‌پنم (۳/۳۴ درصد) بوده و اختلاف آماری معنی‌دار بوده است ($p < 0/001$). در میان گزارش‌کنندگان بیش‌ترین فراوانی مربوط به پرستاران (۴۶/۵ درصد) و داروسازان (۳۸/۶ درصد) می‌باشد و از این حیث اختلاف معنی‌داری وجود داشته است ($p < 0/001$).

بحث

طبق استانداردهای سازمان بهداشت جهانی کشورهاییکه از میزان گزارش‌دهی مناسبی برخوردارند، سالانه بیش از ۲۰۰ مورد گزارش به ازای هر یک میلیون جمعیت دریافت می‌دارند، لذا انتظار می‌رود که در کشور ما با جمعیت ۷۰ میلیون نفر، سالانه حداقل ۱۴۰۰۰ مورد گزارش به مرکز ADR کشور ارسال گردد در حالی که گزارش‌های ارسالی به مرکز در سال ۱۳۸۷، ۴۵۱۱ مورد و در سال ۱۳۸۸، ۴۰۹۳ می‌باشد. این در حالی است که به واحد ثبت و بررسی عوارض جانبی داروها در بیمارستان امام ساری در مدت ۹۶ ماه فقط تعداد ۳۲۹ مورد گزارش ارسال شده است. استرالیا در زمینه شناسایی و گزارش ADR فعالیت بالایی داشته و علی‌رغم جمعیت حدود ۲۰ میلیون نفر، سالیانه حدود ۱۲۰۰۰ مورد گزارش ADR دارد. هم‌چنین در کشور فرانسه سالیانه حدود ۲۱۰۰۰۰ عارضه ناخواسته جدی دارویی توسط پزشکان عمومی این کشور تشخیص داده می‌شود (۶). در مطالعات مختلفی پایین بودن گزارشات ارسالی بررسی شده است.

در مطالعه قاسمیان و همکاران که روی پزشکان شهرستان ساری انجام شده است، عدم آگاهی از برنامه ملی گزارش‌دهی، جدی نبودن عارضه دارویی و تردید از این که عارضه حتماً در ارتباط با دارو بوده است به

عنوان مهم‌ترین دلایل گزارش‌دهی مطرح شده است (۷). در مطالعه صالحی‌فر و همکاران توسط داروسازان و پرستاران شهرستان ساری نیز عدم اطمینان از دخالت دارو در بروز عارضه جانبی، عدم اطلاع از مرکز ملی، شناخته بودن عارضه، جدی نبودن عارضه و نیز عدم اطلاع از نحوه گزارش‌دهی به عنوان مهم‌ترین دلایل گزارش‌دهی بیان شده است (۸). البته قابل ذکر است آمار و ارقام ارائه شده توسط این واحد از عوارض دارویی دریافت شده، به هیچ وجه نشان‌دهنده میزان وقوع آن عوارض نیست و هم‌چنین عدم گزارش برخی عوارض به واحد ADR بیمارستان امام به هیچ وجه نشان‌دهنده عدم وقوع آن نمی‌باشد. براساس مطالعه انجام شده شایع‌ترین گروه دارویی مسبب عارضه نیز آنتی‌بیوتیک‌ها (۴۲/۵۵ درصد) می‌باشند و داروی ونکوماپسین با ایجاد عوارضی نظیر بشورات جلدی، خارش و کهیر در صدر آنان قرار دارد. البته عوارض پوستی این دارو بیش‌تر به سرعت انفوزیون دارو وابسته هست و معمولاً یک و بیال پانصد میلی گرمی دارو حداقل در صد میلی‌لیتر محلول تزریقی سازگار (نرمال سالین) رقیق شده و حداقل در عرض یک ساعت انفوزیون می‌گردد. لذا توجه کافی پرستاران محترم مراکز آموزشی درمانی را برای کاهش این عارضه شایع می‌طلبد (۹).

در میان گزارشات ارسالی از مرکز ADR ایران نیز در ماه‌های مختلف بیش‌ترین فراوانی مربوط به دسته دارویی آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد. از آن‌جا که میانگین مصرف آنتی‌بیوتیک در کشور در مقایسه با میانگین آن در کشورهای اروپایی بیش از حد نیاز است (۱۰) پر واضح است که عوارض جانبی بیشتر مربوط به این دسته دارویی باشد. در بسیاری موارد ضرورتی به تجویز و مصرف آنتی‌بیوتیک وجود ندارد. براساس تحقیق انجام شده بیش‌ترین ارگان درگیر بدن در گزارشات پوست بوده که اولین عوارض مشاهده شده روی بدن انسان بوده که نگاه‌ها را به خود متوجه می‌سازد و گرنه بروز

عوارض دیگر در اندام‌های دیگر احتمالاً بیش‌تر از موارد گزارش شده بوده و به علت عدم مشاهده ممکن است مورد توجه قرار نگیرند. از نظر میزان گزارش‌دهی عوارض دارویی به واحد ثبت عوارض داروها مستقر در بیمارستان امام خمینی ساری پرستاران به دنبال رویت عارضه دارویی فعال‌تر عمل می‌کنند، پرستاران به این دلیل که بیش از پزشکان و داروسازان در مواجهه مستقیم و مکرر با تجویز دارو و مشاهده عوارض احتمالی قرار دارند می‌توانند نقش برجسته‌ای را در پایش عوارض جانبی داروها و ارتقاء فارماکوویژیلاس داشته باشند، هر چند که به نقش این گروه از جامعه پزشکی در برخی کشورها بهای کم‌تری داده شده بود، به طوری که در کشور انگلستان تا سال ۲۰۰۲ پرستاران نمی‌توانستند با تکمیل کارت‌های زرد در برنامه فارماکوویژیلاس شرکت نمایند. اما بررسی‌های مختلف از جمله مطالعات Morrison-Griffiths (۱۱) و Hall (۱۲) نشان دادند که پرستاران قادرند به خوبی عوارض جانبی داروها را شناسایی کرده و با کیفیتی معادل با پزشکان گزارش کنند (۱۱، ۱۲).

در این مطالعه هم‌چنین فرم تزریقی بیش‌ترین فراوانی را به خود اختصاص داده است. لذا اجتناب از تزریقات غیرضروری، می‌تواند یکی از مهم‌ترین عوامل کاهش عوارض دارویی باشد. از آن‌جا که اثربخشی داروهای تزریقی لزوماً بیشتر از داروهای خوراکی نبوده و با توجه به هزینه بالاتر داروهای تزریقی و دشوارتر بودن کنترل و مدیریت عوارض آن‌ها، توصیه می‌شود تا حد امکان از داروهای خوراکی و یا سایر اشکال دارویی به جای فرم تزریقی استفاده شود. مطالعه آمار داروهای مصرفی در کشور نیز بیانگر آن است که در سال ۱۳۸۷ متوسط ارقام دارویی در هر نسخه در ایران ۳/۳۲ می‌باشد که با متوسط پذیرفته شده جهانی (۱/۵) اختلاف فاحشی را نشان می‌دهد (۱۳). سهم آنتی‌بیوتیک‌ها نیز در این نسخ ۴۹ درصد، داروهای تزریقی ۴۵ درصد و کورتیکواستروئید ۲۴ درصد بوده

است (۱۲). آمارهایی که اشاره شد نمونه‌ای از ده‌ها مورد عدم الگوی مصرف صحیح در فرآورده‌های دارویی در کشور می‌باشد. داروسازان بالینی یا بیمارستانی با دادن اطلاعات دارویی لازم به بیماران و پزشکان و افزایش دادن دانش پزشکان از داروهایی که تجویز می‌کنند، نزدیک کردن محیط بالین و داروخانه، همکاری در تجویز دارو با تعیین دوز مورد نیاز برای هر بیمار و انجام Therapeutic Drug Monitoring (TDM)، راه اندازی سیستم ADR، ردیابی، ارزیابی و ثبت ADR به وجود آمده و گزارش آن به مرکز فارماکوویژیلاس کشور و کمیته دارو درمان بیمارستان‌ها و نیز استفاده از اطلاعات جدید منتشر شده در زمینه ADR می‌تواند نقش بسیار مهمی در ارتقاء سلامت جامعه، کاهش بروز ADR و در نهایت کاهش ناخوشی و مرگ و میر بیماران داشته باشند (۶). در مجموع افزایش آگاهی گروه‌های پزشکی در رابطه با مخاطرات دارویی، آموزش گروه‌های پزشکی در خصوص چگونگی تشخیص عوارض دارویی و نحوه گزارش‌دهی و نیز به کار گرفتن راهکارهایی جهت پیشگیری از وقوع عوارض دارویی داروهای پرخطر که احتمال بروز ADR در مصرف آن‌ها زیاد است نظیر آمینو گلیکوزیدها، آموتریپسین، آنتی‌نئوپلاستیک، کورتیکواستروئیدها، دیگوکسین، هپارین، لیدوکائین، فنی‌توئین، تئوفیلین و داروهای ترومبولیتیک و وارفارین و تهیه و تنظیم پروتکل جهت نحوه مصرف داروهای پرعارضه و تجویز کم‌تر داروهای تزریقی ضروری به نظر می‌رسد. در نظر گرفتن مباحث فارماکوویژیلاس و ایمنی داروها در دوره‌های آموزشی دانشجویان پزشکی، داروسازی، پرستاری و سایر حرفی که با بیمار ارتباط دارند و نیز تبیین جایگاه گزارش‌دهی داوطلبانه در ایمنی داروها در برنامه‌های آموزش مداوم گروه‌های مختلف پزشکی می‌تواند در افزایش انگیزه همکاران محترم برای مشارکت در ارتقاء دارو درمانی و نیز افزایش کمیت و کیفیت گزارشات ارسالی مؤثر باشد.

References

1. World Health Organization Scientific Group On Monitoring Adverse Reactions, Geneva 22-28 November 1964 (WHO Document PA/8,65) and the WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring Guide to Participating Country (version September 1993), Uppsala, Sweden.
2. Wasserfallen J, Livio F, Buclin T, Tillet L, Yersin B, Biollaz J. Rate, type and cost of adverse drug reactions in emergency department admissions. *Eur J Intern Med* 2001; 12(5): 442-447.
3. Lezarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reaction in hospitalized patient: A Meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279(15): 1200-1205.
4. World health Organization, (WHO). The importance of Pharmacovigilance, safety monitoring of medical products. Geneva: WHO, 2002.
5. Rawlins MD. Pharmacovigilance: Paradise Lost, regained or postponed? The William Withering Lecture 1994. *J R Coll Physicians Lond* 1995; 29(1):41-49.
6. Sohrevardi SM. Adverse Drug Reaction. In: *Guide to rational drug Prescribing*. 1st ed. Esfahan: Kankash Publishing; 2006.
7. Ghasemian R, Mahmoodi M, Khalilian A. Review of physician knowledge, attitudes and behavior related to reporting adverse drug events in Sari. *J Mazand Univ Med Sci* 2007; 15(50): 97-104 (Persian).
8. Salehifar E, Ala SH, Gholami KH. Knowledge, attitude and Performance of nurses and pharmacists in Mazandaran Province, Iran regarding adverse drug reaction and its reporting, 2005. *J Mazand Univ Med Sci* 2007; 16(56): 115-125 (Persian).
9. Swettman SC. Martindale: The Complete Drug Reference. 36th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
10. Tajik F, Javid N, Ali Allahi H, Yoosefian SH. Official reports of Iranian adverse drug reaction Monitoring Center (IADRM). *Razi* 2010; 21(251): 62-72.
11. Morrison-Griffiths S, Walley TJ, Park BK, Breckenridge AM, Pirmohamed M. Reporting of adverse drug reactions by nurses. *Lancet* 2003; 361(9366): 1347-1348.
12. Hall M, McCormack P, Arthus N, Feely J. The Spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses. *B. J Clin Pharmacol* 1995; 40(2): 173-175.
13. Soleimani F, Khoshnevis N, Mohammad Hoseini N, Ahmadizar F, Yari AR. Official reports of National Rational drug prescribing Committee. Tehran: Andisheh Mandegar; 2008.