

## بررسی اطلاعات دارویی در برگه‌های راهنمای دارویی آنتی‌بیوتیک‌های کودکان در ایران

وحیده زارع گاوگانی<sup>۱</sup>، زهرا احمدپور<sup>۲</sup>، مسلم نجفی<sup>۳</sup>، طاهره اعتراف اسکویی<sup>۴</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** برگه‌ی راهنمای دارو (بروشور دارو) یک سند رسمی تأیید شده می‌باشد که همراه با دارو عرضه می‌گردد و هدف آن، فراهم کردن اطلاعات ضروری جهت استفاده‌ی مؤثر و ایمن از دارو است. اطلاعات ارائه شده در بروشورها، همیشه مناسب و کامل نیستند و این امر، می‌تواند باعث بروز خطاها و عوارض دارویی شود. هدف از انجام این مطالعه، بررسی تبعیت بروشور آنتی‌بیوتیک‌های پرمصرف کودکان از استانداردهای سازمان غذا و داروی ایران بود.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی توصیفی- مقطعی، تعداد ۵۱ بروشور متعلق به ۱۳ آنتی‌بیوتیک پرمصرف کودکان، از ۲۱ شرکت داروسازی ایران، بر اساس معیارهای سازمان غذا و دارو در ۶ حیطه‌ی «اصول نگارش، توصیف دارو، هشدارها و احتیاطات، تداخلات، عوارض جانبی و منابع به کار رفته»، ارزیابی و امتیازبندی شدند.

**یافته‌ها:** در مجموع، ۲۶۵۲ معیار مربوط به ۵۱ بروشور ارزیابی شد. مطابقت بروشورها با استانداردهای سازمان غذا و دارو چندان مطلوب نبود (۵۴/۸ درصد). در بین ۶ حیطه‌ی مورد بررسی، هشدارها و احتیاطات با ۳۵۹ معیار (۷۰/۳ درصد)، بیشترین انطباق و منابع با ۷۶ معیار (۱۸/۶ درصد) کمترین انطباق را با استانداردها نشان دادند.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، مشخص گردید که بروشورهای آنتی‌بیوتیک‌های پرمصرف کودکان، بر اساس استانداردهای وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، کیفیت مناسبی ندارد. از این رو، ضرورت انجام اصلاحات، به‌روزرسانی و منطبق نمودن آن‌ها با استانداردها به صورت جدی وجود دارد.

**واژگان کلیدی:** بروشور دارویی، اطلاعات دارویی، ضوابط برگه‌ی راهنمای دارو، آنتی‌بیوتیک‌ها، کودکان

**ارجاع:** زارع گاوگانی وحیده، احمدپور زهرا، نجفی مسلم، اعتراف اسکویی طاهره. بررسی اطلاعات دارویی در برگه‌های راهنمای دارویی آنتی‌بیوتیک‌های کودکان در ایران. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۵۲): ۱۲۶۳-۱۲۷۱

## مقدمه

برگه‌ی راهنمای دارو (بروشور دارو) سند رسمی درون بسته‌بندی دارویی است که با هدف عرضه‌ی اطلاعات صحیح، به‌روز و مرتبط با مصرف منطقی دارو در اختیار مصرف کننده قرار می‌گیرد. این برگه، به خاطر این که همراه دارو ارائه می‌شود، در دسترس‌ترین و اولین منبع اطلاعات علمی برای استفاده از دارو محسوب می‌شود (۱). هدف از اطلاعات دارویی نوشته شده در بروشورها، آموزش بیمار در مورد چگونگی و زمان استفاده از یک دارو و همچنین، ارتقای فهم بیمار جهت تبعیت از رژیم دارویی و نیز بیان سود و خطر داروی تجویز شده می‌باشد (۲). اطلاعات موجود در بروشور، باید توسط سازمان‌های مربوط

تأیید شود. در جمهوری اسلامی ایران، شرکت‌های تولید کننده‌ی دارو، ملزم به رعایت مقررات سازمان غذا و داروی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در رابطه با بروشورهای دارویی هستند (۳). بسیار مهم است که اطلاعات موجود در بروشورهای دارویی دقیق و صحیح باشند و بر اساس استانداردهای مربوط طراحی شده، به زبان ساده و قابل درک بوده، خالی از سوگیری باشد، به تصمیم‌گیری بالینی کمک کند و واژه‌های تخصصی آن‌ها توضیح داده شود (۴). اطلاعات ناقص و اشتباه، ممکن است نتایج خطرناک چون معلولیت و مرگ را در پی داشته باشد. بزرگ‌نمایی و برجسته کردن عوارض جانبی در بروشورها هم مناسب نیست و ممکن است باعث نگرانی بیمار شود و

- ۱- دانشیار، گروه کتابداری و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشکده‌ی مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی و مرکز تحقیقات مدیریت خدمات بهداشتی- درمانی تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
  - ۲- داروساز، گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
  - ۳- استاد، گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
  - ۴- دانشیار، گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
- نویسنده‌ی مسؤؤل: طاهره اعتراف اسکویی

Email: eteraf\_t@yahoo.com

موجود است، اغلب تفاوت دارد. بر اساس لیست موجود در وب سایت دارویاب، اقدام به جمع‌آوری ۵۱ بروشور مربوط به ۱۳ داروی پرفروش آنتی‌بیوتیک کودکان از ۲۱ شرکت تولید کننده‌ی دارو در ایران از داروخانه‌های تیریز و نیز تعدادی از داروخانه‌های شهرستان‌های بوکان، سقز، مرند و شاهین دژ شد.

داروهایی که بروشور مربوط به آن‌ها جمع‌آوری گردید، عبارت از آزیترومایسین، آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین، اریترومایسین، پنی‌سیلین‌وی، جنتامایسین، سفالکسین، سفیکسیم، کوآموکسی‌کلاو، کوتریموکسازول، مترونیدازول، نالیدیکسیک‌اسید و نیستاتین بودند.

ضوابط مربوط به برگه‌ی راهنمای دارو از وب سایت سازمان غذا و دارو تهیه شد (۱۲). سپس، ۵۲ معیار که به جنبه‌های ضروری برای اطلاعات بیمار مربوط بودند، تعیین گردید. برای جلوگیری از هر گونه سوگیری احتمالی، تیمی از متخصصان فارماکولوژی و متخصصان علم اطلاعات پزشکی، معیارها را از جنبه‌های فنی و تبادل اطلاعات سلامت بررسی نمودند و از نظر اهمیت و ضرورت حضور معیارها در فرم گردآوری اطلاعات، به اجماع رسیدند. برای این منظور، از روش تعیین روایی محتوایی (Content validity ratio یا CVR) استفاده شد و معیارهایی که حضور آن‌ها با بیش از ۹۹ درصد توافق، ضروری شناخته شدند، وارد ابزار گردآوری داده شدند. سپس، معیارها بر اساس ویژگی‌های مشابه و نوع اطلاعاتی که ارائه می‌کنند، حیطه‌بندی شدند. داده‌ها با استفاده از فرم جمع‌آوری داده‌ها و بررسی تک‌تک برگه‌های دارویی جمع‌آوری شد. حضور هر یک از معیارها نمره‌ی ۱ و عدم حضور نمره‌ی صفر را دریافت کرد. داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) وارد شد و نتایج بر اساس اهداف مطالعه و حیطه‌های معین شده با شاخص‌های آمار توصیفی مانند درصد و فراوانی و جدول رایج شدند.

این معیارها در شش حیطه‌ی «اصول نگارش، توصیف دارو، هشدارها و احتیاطات، تداخلات، عوارض جانبی و منابع» طبقه‌بندی گردیدند. حیطه‌ی اصول نگارش در ۱۰ معیار، توصیف دارو در ۱۳ معیار، هشدارها و احتیاطات در ۱۰ معیار، تداخلات در ۴ معیار، عوارض جانبی در ۷ معیار و منابع در ۸ معیار (در مجموع ۵۲ معیار) موجود در استانداردها و ضوابط سازمان غذا و دارو تقسیم‌بندی شدند.

همچنین، ضوابط و استانداردهای برگه‌ی راهنمای دارو دارای شش جمله‌ی عمومی است که شرکت‌های تولید کننده‌ی دارو ملزم به قید آن‌ها در بروشورها می‌باشند. این جملات عمومی به شرح زیر می‌باشند: جمله‌ی ۱: مقدار مصرف هر دارو را پزشک معین می‌نماید، اما مقدار مصرف معمول دارو به شرح ذیل است.

جمله‌ی ۲: این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است.

نظر او را در استفاده از دارو و یا طول دوره‌ی مصرف دارو تغییر دهد (۵). بنابراین، لازم است اطلاعات مناسب طوری نوشته شود که علاوه بر این که تبلیغاتی، نادرست و گمراه کننده نباشد، مبتنی بر شواهد باشد و با توسعه‌ی اطلاعات بالینی و پیرابالینی به‌روزرسانی شوند (۶).

اطلاعات موجود در بروشورهای دارویی برای گروه‌های پرخطر همچون کودکان ارزش ویژه‌ی دارد (۷)؛ چرا که کودکان قادر به برقراری ارتباط مناسب جهت تأمین سلامت خود نیستند و از طرف دیگر، مادران به عنوان اولین پرستاران کودک به خاطر شدت عواطف در حین مواجهه‌ی کودک خود با بیماری، به طور معمول خود نیز آسیب‌پذیر و سردرگم می‌شوند. خطر عوارض ناشی از اشتباهات دارویی در کودکان بسیار بیشتر از بزرگسالان است و شواهد نشان می‌دهد آسیب ناشی از اشتباهات دارویی در کودکان سه برابر بزرگسالان است (۸).

بررسی آمارها در ایران، نشان می‌دهد که آنتی‌بیوتیک‌ها، رتبه‌ی نخست فروش دارو در کشور را به خود اختصاص داده‌اند و مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در ایران ۱۶ برابر استاندارد جهانی است (۹). بخش عمده‌ی داروهای مورد مصرف کودکان، آنتی‌بیوتیک‌ها هستند. استفاده‌ی منطقی از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند خطر مرگ و میر کودکان و همچنین، هزینه‌های ناشی از درمان و غیبت والدین از محل کار به خاطر مراقبت از کودکان را بسیار کاهش دهد (۱۰).

با توجه به این که بر اساس بررسی‌های انجام شده از منابع علمی در دسترس، مطالعات مشابه در کشور در مورد ارزیابی بروشورهای دارویی ناچیز است، هدف از انجام این مطالعه، بررسی انطباق بروشورهای آنتی‌بیوتیک‌های پرمصرف کودکان تولید داخل کشور با استانداردهای وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی از نظر رعایت اصول نگارش، منابع به کار رفته در تهیه‌ی بروشور و به‌روز بودن آن‌ها، اصول مربوط به توصیف دارو، هشدارها و احتیاطات، تداخلات و عوارض جانبی بود.

## روش‌ها

این پژوهش، یک مطالعه‌ی توصیفی-مقطعی است که با بررسی برگه‌های راهنمای دارویی موجود در جعبه‌های دارویی انجام شده است. جامعه‌ی مورد مطالعه، برگه‌های دارویی آنتی‌بیوتیک‌های پرفروش کودکان تولیدی شرکت‌های داروسازی داخل کشور بود. ابتدا، آنتی‌بیوتیک‌های پرمصرف کودکان از طریق وب سایت سازمان غذا و دارو ایران و مشورت با معاونت غذا و دارو استان شناسایی و اطلاعات تولید این داروها از طریق وب سایت دارویاب اخذ گردید (۱۱). در ایران، بانک بروشورهای دارویی وجود ندارد. برخی بروشورها در وب سایت شرکت‌های دارویی ارائه می‌شود، اما آن چه در جعبه‌ی دارو قرار می‌گیرد، با آن چه در وب سایت شرکت دارویی

## یافته‌ها

در کل، میزان مطابقت بروشورهای مورد بررسی با استانداردهای وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، ۵۴/۸ درصد به دست آمد. میزان و تعداد مطابقت در مورد هر دارو متفاوت بود، اما به طور کلی، ۱۴۵۲ معیار موافق با استانداردها در ۶ حیطه مشاهده شد. بخش مربوط به «هشدارها و احتیاطات» با ۷۰/۳ درصد بیشترین انطباق را با استانداردها نشان داد، اما در این بخش، یک معیار نگارش «منع مصرف» به رنگ و قلم (Font) متمایز وجود دارد که فقط در ۲ درصد از بروشورها رعایت شده بود. معیار «توصیف دارو»، دومین رتبه‌ی بالای مطابقت (۶۶/۹ درصد) را به خود اختصاص داد. قسمت مربوط به «اصول نگارش»، ۵۱/۱ درصد مطابق استانداردها بود، اما نگارش به زبان انگلیسی، تنها در ۷/۸ درصد بروشورها رعایت شده بود. ارایه‌ی اطلاعات به خط بریل در هیچ یک از بروشورها رعایت نشده بود. حیطه‌ی «عوارض جانبی»، ۶۶/۱ درصد مطابق استانداردها رایج شده بود، اما در این قسمت، جمله‌ی عمومی ۶ (در صورت مشاهده‌ی عوارضی غیر از آن چه در برگه‌ی راهنمای دارو ذکر شده است، به پزشک خود اطلاع دهید) باید درج می‌شد که در هیچ یک از بروشورها رعایت نشده بود.

همچنین، بخش «تداخلات دارویی» ۳۷/۲ درصد از استانداردها تبعیت می‌کرد؛ ضمن این که ارایه‌ی اطلاعات مربوط به تداخلات غیر دارویی نیز در این بخش ناچیز بود. کمترین انطباق با استانداردها به معیار «منابع» (۱۸/۶ درصد) اختصاص پیدا کرد؛ به طوری که بدون اولویت‌بندی و بدون مشخص کردن این که کدام قسمت از اطلاعات به کدام منبع مربوط می‌شود، تنها لیست چند منبع در انتهای بروشور رایج شده بود. جزئیات یافته‌ها بر اساس هر یک از حیطه‌های شش‌گانه در جدول ۱ به تفصیل آمده است.

بنابراین، از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه به دیگران خودداری نمایید. جمله‌ی ۳: در صورت استفاده از سایر داروها، پزشک خود را مطلع سازید.

جمله‌ی ۴: هر دارو به موازات اثرات درمانی، ممکن است باعث بروز بعضی عوارض ناخواسته نیز شود؛ اگر چه همه‌ی این عوارض در یک فرد دیده نمی‌شود. در صورت بروز عوارض، با پزشک خود مشورت نمایید.

جمله‌ی ۵: در صورت مصرف اتفاقی بیش از مقدار توصیه شده، سریع به پزشک و یا مراکز درمانی مراجعه نمایید.

جمله‌ی ۶: در صورت بروز عوارضی غیر از آن چه در برگه‌ی راهنما قید شده است، می‌توانید با پزشک خود، داروساز و یا مراکز درمانی تماس بگیرید.

جملات عمومی پیش‌گفته، بر حسب سنخیت موضوعی در بین اجزای حیطه‌های شش‌گانه مورد بررسی واقع شدند. به عبارتی، جمله‌ی ۱ در توصیف دارو، جمله‌ی ۲ در هشدارها و احتیاط‌ها، جمله‌ی ۳ در حیطه‌ی تداخلات دارویی، جملات ۴، ۵ و ۶ در عوارض دارویی مورد بررسی واقع شد.

برای محاسبه‌ی مطابقت اطلاعات رایج شده در بروشورهای دارویی با استانداردهای سازمان غذا و دارو، تعداد بروشور بررسی شده برای هر دارو در عدد ۵۲ ضرب شد و در منجر کسر قرار گرفت. تعداد مطابقت نیز در صورت کسر وارد شد. برای محاسبه‌ی درصد مطابقت کل، عدد به دست آمده در ۱۰۰ ضرب شد. به منظور به حداقل رساندن اشتباه، ارزیابی‌ها دو بار توسط دو تیم ارزیابی تکرار شد. به جهت رعایت مسایل اخلاقی، نام شرکت‌های دارویی در این پژوهش مطرح نشده است.

جدول ۱. مطابقت اطلاعات رایج شده در بروشورهای دارویی آنتی‌بیوتیک‌های پرمصرف کودکان با استانداردهای سازمان غذا و دارو به تفکیک معیارهای تعیین شده

حیطه	جمع مطابقت (درصد تطابق)	معیار	تعداد (درصد)
هشدارها و احتیاطات	۳۵۹ (۷۰/۳)	جمله‌ی عمومی ۲	۴۸ (۹۴/۱)
		نکات مربوط به گروه‌های خاص	۳۳ (۶۴/۷)
		بارداری و شیردهی	۴۶ (۹۰/۲)
		رنگ و قلم متمایز در منع مصرف در بارداری	۱ (۲/۰)
		هشدارها	۴۸ (۹۴/۱)
		رنگ و قلم متمایز هشدار	۱ (۲/۰)
		جملات امری در هشدار	۴۸ (۹۴/۱)
		عدم استفاده از داروی تاریخ گذشته	۴۰ (۷۸/۴)
		نگهداری دور از دسترس اطفال	۴۳ (۸۴/۳)
		شرایط نگهداری	۵۱ (۱۰۰)
توصیف دارو	۴۴۴ (۶۶/۹)	فهرست رسمی دارو	۵۱ (۱۰۰)
		ذکر مقدار و نحوه‌ی مصرف	۵۱ (۱۰۰)

جدول ۱. مطابقت اطلاعات ارایه شده در بروشورهای دارویی آنتی‌بیوتیک‌های پرمصرف کودکان با استانداردهای سازمان غذا و دارو به تفکیک معیارهای تعیین شده (ادامه)

حیطه	جمع مطابقت (درصد تطابق)	معیار	تعداد (درصد)
عوارض جانبی	۲۳۶ (۶۶/۱)	تفکیک برای سنین مختلف	۴۵ (۸۸/۲)
		جمله‌ی عمومی ۱	۴۷ (۹۲/۲)
		شکل دارویی	۳۱ (۶۰/۸)
		نام تجاری	۱۳ (۲۵/۵)
		نام ژنریک	۵۱ (۱۰۰)
		مقدار ماده‌ی مؤثره	۴۵ (۸۸/۲)
		شکل عرضه‌ی دارو	۲۵ (۴۹/۰)
		موارد مصرف	۱۰ (۱۹/۶)
		دسته‌ی دارویی	۱۱ (۲۱/۶)
		اصل عدم بزرگ‌نمایی	۵۱ (۱۰۰)
اصول نگارش	۲۶۱ (۵۱/۱)	موارد منع مصرف	۱۳ (۲۵/۵)
		ذکر عوارض جانبی	۵۰ (۹۸/۰)
		جمله‌ی عمومی ۴	۴۴ (۸۶/۳)
		عوارض شایع و نادر	۲۹ (۵۶/۹)
		جمله‌ی عمومی ۵	۴۸ (۹۴/۱)
		عوارضی که نیاز به مشورت با پزشک دارند	۵۱ (۱۰۰)
		جمله‌ی عمومی ۶	۰ (۰)
		علائم مسمومیت	۱۴ (۲۷/۵)
		زبان فارسی	۵۱ (۱۰۰)
		زبان انگلیسی	۴ (۷/۸)
تداخلات	۷۶ (۳۷/۲)	اصطلاحات علمی بدون توضیح	۳۸ (۷۴/۵)
		اختصارات بدون توضیح	۱۲ (۲۳/۵)
		نشانه‌گذاری	۰ (۰)
		خط بریل	۰ (۰)
		کاغذ قابل تا کردن	۵۱ (۱۰۰)
		کنتراست	۵۰ (۹۸/۰)
		توپر بودن عناوین	۵۱ (۱۰۰)
		شماره‌ی عناوین	۴ (۷/۸)
		ذکر تداخلات	۱۱ (۲۱/۶)
		جمله‌ی عمومی ۳	۳۶ (۷۰/۶)
منابع	۷۶ (۱۸/۶)	مصرف دارو با غذا	۲۵ (۴۹/۰)
		تأثیر بر رفتار	۴ (۷/۸)
		ذکر منابع	۷ (۱۳/۷)
		تاریخ آخرین تدوین	۹ (۱۷/۶)
		آدرس	۱۶ (۳۱/۴)
		تلفن	۲۰ (۳۹/۲)
		ایمیل	۸ (۱۵/۷)
		وب	۱۲ (۲۳/۵)
		اولویت ظهور منابع	۳ (۵/۹)
		منابع هر پاراگراف	۱ (۲/۰)

جدول ۲. مطابقت اطلاعات ارایه شده در بروشورهای دارویی آنتی‌بیوتیک‌های پرمصرف کودکان با استانداردهای سازمان غذا و دارو بر اساس حیطه‌های شش‌گانه و به تفکیک نام دارو

حیطه	تعداد	هشدارها و احتیاطات	توصیف دارو	عوارض جانبی	اصول نگارش	تداخلات	منابع	کل حیطه‌ها
دارو	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
کوتریموکسازول	۲	۱۴ (۷۰/۰)	۱۵ (۵۷/۷)	۸ (۵۷/۱)	۱۳ (۶۵/۰)	۶ (۷۵/۰)	۷ (۴۳/۸)	۶۳ (۶۰/۵)
سفالکسین	۷	۵۱ (۷۲/۹)	۶۵ (۷۱/۴)	۳۳ (۶۷/۳)	۳۶ (۵۱/۴)	۱۰ (۳۵/۷)	۸ (۱۴/۳)	۲۰۳ (۵۵/۷)
کواموکسی‌کلاو	۵	۳۸ (۷۶/۰)	۴۶ (۷۰/۸)	۲۴ (۶۸/۶)	۲۴ (۴۸/۰)	۷ (۳۵/۰)	۶ (۱۵/۰)	۱۴۵ (۵۵/۷)
اریترومايسين	۴	۲۸ (۷۰/۰)	۳۳ (۶۳/۵)	۱۸ (۶۴/۳)	۲۲ (۵۵/۰)	۷ (۴۳/۸)	۸ (۲۵/۰)	۱۱۶ (۵۵/۷)
نالیدیکسیک اسید	۱	۸ (۸۰/۰)	۹ (۶۹/۲)	۵ (۷۱/۴)	۴ (۴۰/۰)	۱ (۲۵/۰)	۲ (۲۵/۰)	۲۹ (۵۵/۵)
سفیکسیم	۹	۶۵ (۷۲/۲)	۸۲ (۷۰/۰)	۴۵ (۷۱/۴)	۴۵ (۵۰/۰)	۱۴ (۳۸/۹)	۸ (۱۱/۲)	۲۵۹ (۵۵/۳)
آزیترومایسین	۷	۴۹ (۷۰/۰)	۵۷ (۶۲/۳)	۳۰ (۶۱/۲)	۳۸ (۵۴/۳)	۱۱ (۳۹/۳)	۱۷ (۳۰/۴)	۲۰۲ (۵۲/۸)
مترونیدازول	۳	۲۲ (۷۷/۳)	۲۰ (۵۱/۳)	۱۱ (۵۲/۴)	۱۳ (۴۳/۳)	۹ (۷۵/۰)	۷ (۲۹/۱)	۸۲ (۵۲/۵)
جتامایسین	۳	۲۱ (۷۰/۰)	۲۷ (۶۹/۲)	۱۵ (۷۱/۴)	۱۴ (۴۶/۷)	۲ (۱۶/۷)	۲ (۸/۳)	۸۱ (۵۱/۹)
نیستاتین	۲	۱۳ (۶۵/۰)	۱۹ (۷۳/۰)	۸ (۵۷/۱)	۱۱ (۵۵/۰)	۲ (۲۵/۰)	۳ (۱۸/۸)	۵۴ (۵۱/۹)
آمپی‌سیلین	۲	۱۲ (۶۰/۰)	۱۸ (۶۹/۲)	۱۱ (۷۵/۶)	۱۱ (۴۵/۰)	۱ (۱۲/۵)	۱ (۶/۳)	۵۴ (۵۱/۸)
آموکسی‌سیلین	۵	۳۳ (۶۶/۰)	۴۵ (۶۹/۲)	۲۳ (۶۵/۷)	۲۸ (۵۶/۰)	۵ (۲۵/۰)	۵ (۱۲/۵)	۱۳۹ (۴۹/۹)
پنی‌سیلین‌وی	۱	۵ (۵۰/۰)	۸ (۶۱/۵)	۵ (۷۱/۴)	۴ (۴۰/۰)	۱ (۲۵/۰)	۲ (۲۵/۰)	۲۵ (۴۸/۰)
جمع	۵۱	۳۵۹ (۷۰/۳)	۴۴۴ (۶۶/۹)	۲۳۶ (۶۶/۱)	۲۶۱ (۵۱/۱)	۷۶ (۳۷/۲)	۷۶ (۱۸/۶)	۱۴۵۲ (۵۴/۸)

آنتی‌بیوتیک‌های پرفروش کودکان انجام شد. نتایج یافته‌ها در حیطه‌های مورد بررسی نشان داد از نظر اصول نگارش، بروشورها به زبان رسمی کشور (فارسی) تهیه شده بودند و تعداد کمی از داروها دارای بروشور دو زبانه (فارسی و انگلیسی) بود؛ در حالی که ارایه‌ی اطلاعات به زبان بین‌المللی هم در کشورهایی که دارای بیمارانی از کشورهای دیگر هستند، توصیه می‌شود. این معیار، در هیچ یک از مطالعات قبلی که در کشورهای مختلف به بررسی مطابقت برگه‌های دارویی با استانداردهای ملی و بین‌المللی پرداخته‌اند، مورد بررسی قرار نگرفته بود. اروپا پروژه‌ای به نام Patient information language localization system (PILLS) را اجرا می‌کند و تحت آن شرکت‌های دارویی ملزم می‌شوند، بروشورها را به چندین زبان چاپ کنند (۱۳). به علاوه، در ضوابط و آیین‌نامه‌ی برگه‌های دارویی سازمان غذا و داروی ایران نیز ارایه‌ی اطلاعات به زبان فارسی الزامی و زبان دیگر بلامانع دانسته شده است. ایران، کشوری با گویش‌ها و زبان‌های محلی مختلف است و از این رو، لازم است بروشورهای دارویی، اطلاعات ضروری را علاوه بر فارسی به زبان‌های ترکی و انگلیسی و عربی نیز ارایه نمایند. به این خاطر که پوشش زبان ترکی در ایران گسترده است و افزون بر آن بیشترین میزان توریسم پزشکی ایران از کشور آذربایجان و عراق جذب می‌شوند (۱۴).

در این مطالعه، برای این که معلوم شود برگه‌های دارویی هر یک از آنتی‌بیوتیک‌های پرفروش کودکان در شش حیطه‌ی مورد نظر چقدر با استانداردها مطابقت دارند، میزان مطابقت هر دارو نیز به طور جداگانه مورد بررسی قرار گرفت. نتیجه نشان داد کوتریموکسازول، سفالکسین و کواموکسی‌کلاو در همه‌ی حیطه‌ها از نظر تطابق با استانداردها سرآمد بودند. از نظر ضعف در ارایه‌ی اطلاعات و عدم تطابق با استانداردها در همه‌ی حیطه‌ها، به ترتیب پنی‌سیلین‌وی، آموکسی‌سیلین و آمپی‌سیلین قرار داشتند. بیشترین میزان تطابق اطلاعات برگه‌های دارویی، با استانداردها ۶۰/۵ درصد و کمترین تطابق ۴۸ درصد بود که به ترتیب به کوتریموکسازول و پنی‌سیلین‌وی تعلق داشت، اما از نظر تطابق تفکیکی، هر کدام از داروها با شش حیطه‌ی مورد بررسی، کوتریموکسازول در سه حیطه‌ی «اصول نگارش، تداخلات و منابع» نسبت به سایر حیطه‌ها در وضعیت بهتری قرار داشت. از نظر حیطه‌های «توصیف دارو، هشدارها و احتیاطات و نیز عوارض جانبی» به ترتیب نیستاتین، نالیدیکسیک‌اسید و آمپی‌سیلین در جایگاه بالاتری قرار گرفتند (جدول ۲).

### بحث

این مطالعه، به منظور بررسی میزان رعایت استانداردهای سازمان غذا و داروی ایران در ارایه‌ی اطلاعات دارویی، در برگه‌های دارویی

دارویی اشاره می‌شود، اما توجه به همهی آن‌ها یکسان نیست و بعضی از شرکت‌های دارویی به قید یکی از هشدارها قناعت می‌کنند. از طرفی، در حیطه‌ی عوارض جانبی، بهتر است برای بهبود کیفیت اطلاعات بروشورها، میزان بروز عوارض جانبی در آن‌ها به صورت آماری و درصدی ارایه شود تا میزان نگرانی‌های بیماران نیز کاهش یابد؛ چرا که بسیاری از عوارضی که در بروشورها ذکر می‌شود، در جامعه‌ی آماری احتمال وقوع کمی دارند (۲۱).

از نظر «توصیف دارو»، مطابقت بروشورهای مورد بررسی با ضوابط سازمان غذا و دارو به نسبت خوب بود، اما از بین معیارهای این حیطه، میزان اشاره به موارد مصرف و موارد منع مصرف داروها، دسته‌ی دارویی و نام تجاری داروها کمتر از سایر معیارها رعایت شده بود. از این نظر، نتایج یافته‌های مطالعه‌ی حاضر با مطالعات مشابه در داروهای اعصاب و روان هم‌خوانی ندارد. در داروهای اعصاب و روان، به طور تقریبی، نیمی از بروشورها به موارد مصرف دارو و یک سوم بروشورها به موارد عدم مصرف اشاره نموده بودند؛ در حالی که موارد مصرف فقط در یک پنجم آنتی‌بیوتیک‌های پرمصرف کودکان مطرح شده است (۳).

بسیاری از خطاهای پزشکی که از جانب بیمار اتفاق می‌افتد، خطای دارویی است، مانند ندانستن تداخلات داروی مصرفی که منجر به بستری مجدد می‌شود یا استفاده با دوز نامناسب که منجر به اختلال در عملکرد و حتی مرگ می‌گردد (۲۲). نتایج این بررسی نشان داد در کمتر از ۴۰ درصد از بروشورها، تداخلات به روشنی ذکر شده بود. برگه‌های دارویی اعصاب و روان ایران نیز وضعیت مشابهی داشت و ۳۵ درصد مطابقت در حیطه‌ی تداخلات دیده شد، اما این دو مطالعه، از نظر تأثیر مصرف دارو در رفتار مصرف کننده هم‌خوانی نداشتند (۳). نتایج یک بررسی نشان داد اطلاعات در مورد تداخلات دارویی در برگه‌های راهنمای دارویی کشورهای ژاپن، آمریکا و انگلستان نیز مناسب نیستند (۲۳).

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که روی هم رفته، در بروشورهای آنتی‌بیوتیک‌های پرمصرف کودکان، حدود ۵۰ درصد موارد استانداردها رعایت شده بود و در مقایسه با کشورهای دیگر، وضعیت برگه‌های دارویی ایران به استانداردهای سازمان غذا و دارو نزدیک‌تر بود. برخی کشورها مانند تایلند با رعایت ۴ درصدی استانداردها در مقایسه با ایران بسیار ضعیف بودند (۲۴) و بروشورهای دارویی عرب زبان نیز تنها ۳۰ درصد مطابقت با استانداردهای مورد نظر مطالعه را داشتند (۲۵). مطالعاتی که بر روی بروشورهای آلمان، آفریقا و هند انجام شد، نشان داد که بروشورها مطابقت کامل ندارند و فاقد اطلاعات ضروری برای استفاده‌ی ایمن دارو هستند و قابل فهم و ساده برای استفاده‌ی بیمار نمی‌باشند (۲۸-۲۶)، اما این که در یک

نتایج این بررسی نشان داد که فهم تعداد زیادی از بروشورهای مورد بررسی برای مردم عادی دشوار است؛ چرا که از «اصطلاحات علمی بدون توضیح» و «اختصارات و علائم تخصصی» بدون اشاره به عبارت کامل استفاده کرده بودند. از این نظر، یافته‌های مطالعه‌ی حاضر با مطالعه‌ی زارع و همکاران (۱۵) که خوانایی برگه‌های داروهای پرفروش ایران را بررسی کرده بودند، هم‌خوانی داشت. آنان اظهار کردند که خوانایی بیشتر بروشورهای دارویی در ایران پایین است و حدود ۷۰/۹ درصد از برگه‌های دارویی دارای سطح خوانایی «تا حدودی سخت» تا «بسیار سخت» هستند (۱۵). در آلمان، بیش از ۵۰ درصد بیماران مورد مطالعه ابراز کرده بودند که فهم بروشورها بسیار سخت است (۱۶). همچنین، مطالعه‌ای که به تازگی در برزیل انجام شده است، نشان داد نیمی از افرادی که بروشورهای دارویی را مطالعه می‌کردند، فهم آن را دشوار می‌دانستند (۱۷).

علت اصلی درک ضعیف بیماران از بروشورها، پیچیدگی اصطلاحات و اطلاعات آن‌ها می‌باشد. همچنین، حجم اطلاعات ارایه شده نیز می‌تواند مانعی برای درک مناسب آن باشد. سازمان غذا و داروی آمریکا توصیه می‌کند به جای حجم زیاد اطلاعات، لازم است موارد ضروری و مفید در بروشورها ارایه شود (۱۸).

نتایج مطالعه‌ی حاضر همچنین نشان داد که در بروشورهای بررسی شده، هیچ گونه حمایتی از بیماران نابینا و کم‌بینا صورت نگرفته است. به عبارتی، بروشورهای بررسی شده هیچ اطلاعاتی به خط بریل نداشتند. در مطالعات قبلی نیز این معیار رعایت نشده بود (۳). در اروپا، ارایه‌ی نام دارو و اطلاعات ضروری به خط بریل برای تمام بسته‌های دارویی الزامی است (۱۹). به نظر می‌رسد استانداردهای ایران نیز در این مورد فقط جنبه‌ی تشویقی دارد نه جنبه‌ی الزام و اجبار؛ بنابراین، از ارایه‌ی اطلاعات به خط بریل غفلت شده است و مشخص نیست که «آیا شرکت‌ها سیاست و راه‌کار دیگری برای جبران این نقص دارند یا خیر؟». ضمن آن که وجود نظام تشویق و حمایت از شرکت‌های دارویی برای تأمین هزینه‌های مربوط به این موضوع نیز باید مورد توجه مسئولین امر قرار گیرد.

مطالعه‌ی حاضر نشان داد اطلاعات مربوط به «هشدارها و احتیاطات» بروشورهای مورد بررسی با ضوابط سازمان غذا و دارو، مطابقت مطلوبی داشت و در مقایسه با سایر حیطه‌ها، بالاترین نمره‌ی مطابقت را به خود اختصاص داد. البته، همهی شش جمله‌ی عمومی بررسی شده به صورت یکسان توسط شرکت‌های داروسازی مورد توجه قرار نگرفته‌اند. در مطالعه‌ی مشابهی که روی داروهای اعصاب و روان ایران انجام شده بود، وضعیت اشاره به هشدارها از نظر ناموزونی شبیه مطالعه‌ی حاضر بود (۳، ۲۰). از این رو، می‌توان به این نتیجه رسید که اگرچه به هشدارها و احتیاطات در بروشورهای

شواهد بودن، قابل فهم بودن و مناسب بودن برای رفع نیاز اطلاعاتی بیمار در خصوص نحوه مصرف، دز مصرفی، تداخل دارو، هشدارها و احتیاطات قابل اطمینان باشد. بنابراین، سازمان غذا و دارو به عنوان ناظر حقوقی تهیه‌ی بروشورهای دارویی با ارایه و روزآمدسازی صرف استانداردها، نمی‌تواند ضمانت کند که بروشورهای دارویی اطلاعات مبتنی بر شواهد و مناسب را برای بیماران ارایه می‌کنند و باید روش‌های چندگانه‌ی نظارتی و محصول محور در پیش گرفته شود. در بعد نظارتی، این سازمان می‌تواند یکی از معیارهای صدور و تمدید مجوزها و پروانه‌های تولید دارو را منوط به رعایت استانداردهای تهیه‌ی بروشورهای دارویی نماید. در بعد محصول محوری، نیاز به ارایه‌ی برگه‌های راهنمای دارویی هوشمند، به شدت احساس می‌شود. همچنین، داروسازان و پزشکان نیز می‌توانند نقش مهمی در رفع این مشکل ایفا کنند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از نتایج پایان‌نامه‌ی دانشجویی دوره‌ی دکتری عمومی داروسازی مصوب دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به شماره‌ی ۳۸۳۵ می‌باشد. نویسندگان مقاله، از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز برای حمایت مالی از اجرای آن صمیمانه سپاسگزاری می‌نمایند. همچنین، از مسئولین فنی و پرسنل شاغل در تعدادی از داروخانه‌های تبریز و شهرستان‌های بوکان، سقز، مرند و شاهین‌دژ برای کمک به دسترسی به بروشورهای دارویی قدردانی می‌شود.

شرایط نامطلوب برابر، یکی از کشورها وضعیت بهتری در مقایسه با کشور دیگر داشته باشد، هیچ تأثیری در این که وضعیت ارایه‌ی برگه‌های راهنمای دارویی در دنیا نامطلوب است، نمی‌گذارد (۲). مطالعه‌ی حاضر، از نظر جامعیت و نحوه‌ی انتخاب معیارها از دیگر مطالعات متمایز بود؛ به طوری که در این مطالعه، از ۵۲ معیار استفاده شد؛ به علاوه، این معیارها توسط پانل خبرگان متشکل از متخصصین فارماکولوژی و اطلاع‌رسانی پزشکی بعد از رسیدن به اجماع انتخاب شده‌اند. در حالی که در مطالعات قبلی، تعداد کمی معیار مانند ۱۵ معیار (۲۸)، ۲۱ معیار (۲۹)، ۲۷ معیار (۳۰) و ۲۸ معیار (۲۷) که به سلیقه‌ی فردی انتخاب شده بودند، وجود داشت. همچنین، در این مطالعه به استفاده از خط بریل برای ارایه‌ی اطلاعات به مصرف‌کنندگان دارو با اختلال بینایی و چند زبانه بودن بروشورها برای رعایت حقوق اقلیت‌های قومی و توریست‌های پزشکی توجه شده است. یکی از مواردی که هنوز در مورد بروشورهای دارویی در ایران بی‌پاسخ مانده است، نظر گروه‌های مختلف بیماران، پزشکان، داروسازان و پرستاران در مورد اطلاعات بروشورها و میزان استفاده از آن‌ها می‌باشد که می‌تواند در پژوهش‌های بعدی پاسخ داده شود.

نتیجه‌گیری نهایی این که در برگه‌های راهنمای دارویی، ارایه‌ی اطلاعات برای بیمار باید ساماندهی شود و لازم است مطابق استانداردهای ملی و بین‌المللی باشد. اگر چه وضعیت مطابقت برگه‌های دارویی در ایران در مقایسه با برخی دیگر از کشورهای دنیا، بهتر است، اما برای استفاده‌ی مؤثر و ایمن از دارو مناسب نیست. لازم است بروشورهای دارویی از نظر موثق بودن، روزآمد بودن، مبتنی بر



### References

- Ved J. Package inserts in India: Need for a revision. *International Journal of Pharma Sciences and Research* 2010; 1(11): 454-6.
- Raynor DK, Blenkinsopp A, Knapp P, Grime J, Nicolson DJ, Pollock K, et al. A systematic review of quantitative and qualitative research on the role and effectiveness of written information available to patients about individual medicines. *Health Technol Assess* 2007; 11(5): iii, 1-160.
- Eteraf-Oskouei T, Abdollahpour S, Najafi M, Gavgani VZ. Do drug package inserts meet the rules and regulations of Iran's Food and Drug Administration in terms of informing patients? *Health Promot Perspect* 2019; 9(3): 214-22.
- Gavgani VZ, Shiramin A. Physician directed information prescription service (IPs): Barriers and drivers. *Aslib Proceedings: New Information Perspectives* 2013; 65(3): 224-41.
- Idris K, Yousif M, Elkhawad A. Medications package inserts' usefulness to doctors and patients: Sudanese doctors perspective. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2014; 3(4): 718-22.
- Ramdas D, Chakraborty A, Hs S, Faizan S, Kumar VP, Bn S. A study of package inserts in southern India. *J Clin Diagn Res* 2013; 7(11): 2475-7.
- Liu F, Abdul-Hussain S, Mahboob S, Rai V, Kostrzewski A. How useful are medication patient information leaflets to older adults? A content, readability and layout analysis. *Int J Clin Pharm* 2014; 36(4): 827-34.
- Ruano M, Villamanan E, Perez E, Herrero A, Alvarez-Sala R. New technologies as a strategy to decrease medication errors: How do they affect adults and children differently? *World J Pediatr* 2016; 12(1): 28-34.
- Hosseinzadeh F, Sadeghieh Ahari S, Mohammadian-erdi A. Survey the antibiotics prescription by general practitioners for outpatients in Ardabil City in 2013. *J Ardabil Univ Med Sci* 2016; 16(2): 140-50. [In Persian].
- Onakpoya IJ, Hayward G, Heneghan CJ. Antibiotics for preventing lower respiratory tract infections in high-risk children aged 12 years and under. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9: CD011530.
- Darooab [Online]. [cited 2019]; Available from: URL: <https://www.darooab.ir/>

12. Kashan University of Medical Sciences, Deputy of Food and Drug. Drug Regulations [Online]. [cited 2019]; Available from: URL: <http://fdo.kaums.ac.ir/Default.aspx?PageID=90> [In Persian].
13. Bouayad-Agha N, Power R, Scott D, Belz A. ITRI-02-04 PILLS: Multilingual generation of medical information documents with overlapping content. Proceedings of LREC 2002; 2002 May 22-31; Las Palmas, Canary Islands, Spain
14. Momeni K, Janati A, Imani A, Khodayari-Zarnaq R. Barriers to the development of medical tourism in East Azerbaijan province, Iran: A qualitative study. *Tour Manag* 2018; 69: 307-16.
15. Gavgani VZ, Mirzadeh-Qasabeh S, Hanaee J, Hamishehkar H. Calculating reading ease score of patient package inserts in Iran. *Drug Healthc Patient Saf* 2018; 10: 9-19.
16. Fuchs J, Hippus M, Schaefer M. A survey of package inserts use by patients. *Hospital Pharmacy Europe* 2005; 21: 29-31.
17. Pizzol TDS, Moraes CG, Arrais PSD, Bertoldi AD, Ramos LR, Farias MR, et al. Medicine package inserts from the users' perspective: Are they read and understood? *Rev Bras Epidemiol* 2019; 22: e190009.
18. Shiffman S, Gerlach KK, Sembower MA, Rohay JM. Consumer understanding of prescription drug information: an illustration using an antidepressant medication. *Ann Pharmacother* 2011; 45(4): 452-8.
19. European Commission. Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use. Brussels, Belgium: European Commission; 2009.
20. Zarghami M, Azari A, Ghasemi S, Hormozpour M, Hendouei N. Availability of drug key information on package inserts of psychiatric drugs manufactured in Iranian pharmaceutical companies. *Iran J Psychiatry Clin Psychol* 2016; 22(2): 122-33. [In Persian].
21. Hamrosi KK, Aslani P, Raynor DK. Beyond needs and expectations: Identifying the barriers and facilitators to written medicine information provision and use in Australia. *Health Expect* 2014; 17(2): 220-31.
22. Gavgani VZ, Oskouei MM, Salehi R. Patients' medication errors: How patients' inadequate information about their prosthetic heart valve diseases affects their healthcare. *International Journal of User-Driven Healthcare* 2014; 3(2): 1081-7.
23. Hirata-Koizumi M, Saito M, Miyake S, Hasegawa R. Adverse events caused by drug interactions involving glucuronconjugates of zidovudine, valproic acid and lamotrigine, and analysis of how such potential events are discussed in package inserts of Japan, UK and USA. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32(2): 177-85.
24. Phueanpinit P, Pongwecharak J, Krska J, Jarensiripornkul N. Medicine information leaflets for non-steroidal anti-inflammatory drugs in Thailand. *Int J Clin Pharm* 2016; 38(1): 25-9.
25. Sukkari SR, Al Humaidan AS, Sasich LD. The usefulness and scientific accuracy of private sector Arabic language patient drug information leaflets. *Saudi Pharm J* 2012; 20(3): 211-5.
26. Deepak K, Gaur A. Scope of improvement of patient information leaflets in randomly selected therapeutic classes of drugs. *International Journal of Pharma Sciences and Research* 2018; 9: 46-50.
27. Lampert A, Haefeli WE, Seidling HM. Information gaps in package inserts cause insufficient patient information on correct handling of transdermal patches. *Dtsch Med Wochenschr* 2019; 144(5): e36-e41. [In German].
28. Sillo HB, Masota NE, Kisoma S, Rago L, Mgoyle V, Kaale EA. Conformity of package inserts information to regulatory requirements among selected branded and generic medicinal products circulating on the East African market. *PLoS One* 2018; 13(5): e0197490.
29. Khamas SS, Jafari A, Zarif-Yeganeh M, Taghvaye-Masoumi H. Evaluation of medication package inserts in Iran. *J Res Pharm Pract* 2019; 8(2): 45-51.
30. Mirzadeh Qasabeh S, Gavgani VZ. A Comparative study of drug package inserts of high selling cardiac drugs against the drug regulations of Iranian Food and Drug Administration. *Depiction of Health* 2019; 10(2): 110-9.



## A Study on Medication Information in the Package Inserts of Pediatric Antibiotics in Iran

Vahideh Zarea Gavvani<sup>1</sup>, Zahra Ahmadpour<sup>2</sup>, Moslem Najafi<sup>3</sup>, Tahereh Eteraf-Oskouei<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Patient package inserts (PPIs) are the most important and accessible source of information for patients which is expected to contribute with the safe and efficient use of medicines. However, the information in the PPIs is not always appropriate and complete, and may lead to medication errors. The purpose of this study was to evaluate the conformity of pediatric antibiotics' PPIs with the standards of Iran's Food and Drug Administration (FDA).

**Methods:** This descriptive cross-sectional study evaluated 51 PPIs related to 13 best-selling pediatric antibiotics in Iran based on the criteria approved by Iran's FDA. Six categories of criteria as writing and formatting, drug description, warnings and precautions, side effects, interactions, and references were considered in evaluating the extent of conformity.

**Findings:** In total, 2652 items from 51 PPIs were evaluated. The PPIs content was insufficient in various aspects of conformity with standards in each category (54.8%). Among the six categories, the best match was found in warnings and precautions with 359 items (70.3%). The lowest conformity was found in the reference category with 76 items (18.6%).

**Conclusion:** The PPIs of Iranian pediatric antibiotics do not fully meet Iran's FDA standards. It is strongly recommended that the drug leaflets must be updated based on the standards of Iranian Ministry of Health and Medical Education to overcome this problem.

**Keywords:** Drug package inserts, Patient education handout, Brochures, Anti-bacterial agents, Pediatric

**Citation:** Gavvani VZ, Ahmadpour Z, Najafi M, Eteraf-Oskouei T. **A Study on Medication Information in the Package Inserts of Pediatric Antibiotics in Iran.** J Isfahan Med Sch 2020; 37(552): 1263-71.

1- Associate Professor, Department of Medical Library and Information Sciences, School of management and medical informatics AND Tabriz Health Services Management Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2- Pharm D, Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3- Professor, Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

4- Associate Professor, Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

**Corresponding Author:** Tahereh Eteraf-Oskouei, Email: eteraf\_t@yahoo.com