**التأثيرات الضائرة للأدوية Adverse Drug Reactions**

**1. مقدمة Introduction**

* **التأثيرات الضائرة للأدوية Adverse Drug Reactions (ADR)**: هي تأثيرات غير مرغوبة أو مؤذية تحدث بعد إعطاء دواء أو عدة أدوية.
* عام 1960 لفتت حادثة **الثاليدوميد thalidomide** نظر العالم إلى التأثيرات الضائرة المترافقة مع استخدام الأدوية. الثاليدوميد هو منوم تم وصفه لآلاف النساء الحوامل على أساس أنه آمن ولا يترافق استخدامه مع تأثيرات جانبية غير مرغوبة. لكن ترافق استخدام هذا الدواء مع تشوه الأجنة وولادتهم بلا أطراف (داء الفقمة phocomelia).
* يجب أن يلعب **الصيدلي السريري** دوراً أساسياً في التقليل من نسبة حدوث التأثيرات الضائرة للأدوية. ويتطلب ذلك معرفة أهم التأثيرات الضائرة للأدوية؛ بما في ذلك شدتها وتواتر حدوثها، الأسباب المؤهبة لها وعلاقتها بالجرعة ومدة العلاج.
* تركز هذه المحاضرة على آليات التأثيرات الضائرة للأدوية وطرق تصنيفها، العوامل المؤهبة لها، وكيف يتم تحديد هذه التأثيرات الضائرة وتقييمها.

**2. الوبائيات Epidemiology**

* من أكثر الأدوية المترافقة مع حدوث تأثيرات ضائرة: المسكنات، المضادات الحيوية، المهدئات، الأدوية المضادة للسرطان، الأدوية القلبية، مضادات التخثر، أدوية السكري وغيرها.

**3. تعريف التأثيرات الضائرة Definition of Adverse Drug Reactions**

* تعرف *منظمة الصحة العالمية* التأثير الضائر للدواء بأنه "**استجابة الجسم للدواء بحيث تظهر تأثيرات ضارة، غير مقصودة، تحدث عند إعطاء الدواء بالجرعات المخصصة للوقاية، التشخيص أو العلاج**".
* تعريف آخر بحسب *الوكالة البريطانية للأدوية البشرية*: " **يعرف التأثير الضائر بأنه تأثير غير مرغوب به أو ضار يحدث بعد إعطاء دواء أو عدة أدوية تحت ظروف طبيعية**"

**4. العوامل المؤهبة Predisposing Factors**

**1.4. المعالجة الدوائية المتعددة Multiple Drug Therapy**

بينت الإحصائيات بأنه كلما زادت عدد الأدوية المتناولة كلما زادت نسبة حدوث التأثيرات الضائرة لها.

**2.4. العمر Age**

* يعتبر **كبار السن** أكثر تعرضاً للتأثيرات الضائرة مقارنةً مع الشباب. يعاني الكهول عادةً من **عدة أمراض** مزمنة وهم يتناولون **عدداً كبيراً من الأدوية** في وقت واحد. كما يعاني كبار السن من عدة **تغيرات فيزيولوجية** نتيجة التقدم بالسن. حيث يحدث خلل في استقلاب العديد من الأدوية عند كبار السن بسبب **تراجع الوظيفة الكبدية** (نتيجة صغر حجم الكبد ونقص التروية الدموية الكبدية). يزداد بذلك التوافر الحيوي للعديد من الأدوية التي تتعرض للاستقلاب الكبدي الأول. يتم عادةً (في الحالات الطبيعية) الحفاظ على وظيفة إنزيمات السيتوكروم P450 مع التقد بالعمر. كما يتعرض كبار السن إلى **تغيرات على مستوى الفعالية العلاجية pharmacodynamics** وقد يصبحون أكثر حساسية لبعض الأدوية أو أقل حساسية لها.
* من **التأثيرات الضائرة الشائعة عند الكهول**: التشويش العقلي، الإمساك، هبوط الضغط والوقوع. من الأدوية التي تسبب مشاكل عادةً عند كبار السن: المنومات، المهدئات، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، الأدوية النفسية والديجوكسين.
* يختلف **الأطفال وحديثي الولادة** عن البالغين في استجابتهم للأدوية. حيث تختلف عندهم الحرائك الدوائية مقارنةً مع البالغين. حسب الدراسات الإحصائية كانت الأدوية التالية من أكثر الأدوية التي سببت تأثيرات ضائرة عند الأطفال: أدوية الصرع، الأدوية المضادة للسرطان، الغازات المخدرة والمضادات الحيوية.
* هناك أدوية تحدث عند حديثي الولادة تأثيرات ضائرة أكثر مقارنةً مع الأطفال الأكبر والذين يتحملون هذا الدواء بشكل أفضل (مثل **المورفين**)، وبالمقابل هناك أدوية تحدث تأثيرات ضائرة عند كل الأعمار الأقل من 12 سنة (مثل **الفالبروات)**. من التأثيرات الضائرة التي يجب الانتباه إليها بشكل خاص: **متلازمة راي Rey's syndrome** عند الأطفال تحت 16 سنة بسبب الأسبرين (يجب عدم إعطاء **الأسبرين** للأطفال تحت 16 سنة)، **والسمية الكبدية hepatoxicity** المترافقة مع استخدام **الفالبروات**.

**3.4. الجنس Gender**

* تشير الدراسات الإحصائية إلى أن النساء **عموماً أكثر عرضة للتأثيرات الجانبية** للأدوية مقارنةً مع الرجال (1.5 – 1.7 ضعفاً). أسباب ذلك غير واضحة؛ لكن يعتقد أن السبب وراء ذلك هو التغيرات في الحرائك الدوائية، التغير في الاستجابات المناعية والهرمونية المتعلقة بالجنس.
* أشارت التقارير مثلاً إلى أن النساء أكثر عرضة لخلل المزاج عند **تناولهن الكلورامفنكول، الفنيل بوتازون**. كما أن النساء أكثر حساسية للأدوية التي تسبب إطالة QT-interval.

**4.4. الأمراض المرافقة**

يتميز الأشخاص المصابون **بخلل في الوظيفة الكبدية أو الكلوية** بأنهم أكثر حساسية للتأثيرات الضائرة للأدوية التي يتم إطرحها بهذه الطرق. كما أن هناك **أمراض معينة** تترافق مع حدوث تأثيرات ضائرة محددة. فمثلاً مريض الإيدز أكثر عرضة للتأثيرات الجلدية المرافقة لاستخدام co-trimoxazole.

**5.4. العرق وتعدد الأشكال الجينية Race and Genetic Polymorphism**

* من الضروري فهم العوامل الوراثية التي تؤثر في الحرائك الدوائية والتأثيرات العلاجية، الأمر الذي قد يؤثر في ظهور التأثيرات الضائرة للأدوية.
* **Pharmacogenetics علم الوراثة الدوائي**

**هو العلم الذي يهتم بدراسة تغير الاستجابات العلاجية بناءً على الوراثة وتعدد الأشكال الجينية بين الأشخاص.**

* فقد يكون هناك تنوعات جينية في **الإنزيمات المستقلبة للأدوية، المستقبلات الدوائية، ونواقل الدواء drug transporters** وينتج عن ذلك حدوث تغيرات في الاستجابة والسمية.
* تتميز **إنزيمات السيتوكروم P450** في الكبد بتنوع أشكالها بين الناس ولذلك تأثير كبير في الفعالية العلاجية ولتأثيرات الضائرة للأدوية. وتشير الدراسات إلى أن معرفة الخريطة الوراثية للإنسان يمكن أن تساهم في توقع حدوث بعض التأثيرات الضائرة. فهناك أشخاص يتميزون بأنهم "**extensive metabolizers**" وأشخاص بأنهم "**poor metabolizers**" وأشخاص ذوي فعالية استقلابية متوسطة.

**5. تصنيف التأثيرات الضائرة للأدوية Classification of Adverse Drug Reactions**

* يمكن **تصنيف التأثيرات الضائرة للأدوية** إلى التأثيرات من نمط A أو نمط B؛

**1.5. التأثيرات الضائرة من النمط A**

* **التأثيرات الضائرة من النمط A** **هي التأثيرات الفارماكولوجية العادية (والتي قد تصبح أقوى نتيجة ظروف معينة) والتي تكون غير مرغوبة**. تعتمد هذه التأثيرات عادةً على الجرعة الدوائية؛ من أمثلتها حدوث هبوط ضغط انتصابي orthostatic hypotension عند تناول **الفينوتيازين** phenothiazine، أن انخفاض السكر عند تناول **السلفونيل يوريا** sulfonylurea. يمكن التنبؤ بالتأثيرات الضائرة من النمط A عند معرفة التأثيرات الفارماكولوجية للدواء وهي، كما ذُكر سابقاً، معتمدة على الجرعة. نسبة انتشار هذه التأثيرات الضائرة (المراضة) morbidity عالية، لكنها نادراً ما تكون قاتلة.

**آليات التأثيرات الضائرة من النمط A المعتمدة على الجرعة**

تختلف استجابة الناس للأدوية وهذا يتطلب أحياناً تعديل الجرعة لإحداث التأثير الفارماكولوجي المطلوب. ينتج هذا الاختلاف في الاستجابة إما عن أسباب صيدلانية، أسباب في الديناميكا الدوائية، أسباب تتعلق في الحرائك الدوائية.

**1.1.5. أسباب صيدلانية Phamaceutical Causes**

* قد تحدث التأثيرات الضائرة من النمط A أحياناً بسبب الشكل الصيدلاني المختار (كمية الدواء الموجودة في الشكل أو خصائص تحرر المادة من الأشكال الصيدلانية).
* هذا النوع من التأثيرت نادر الحدوث
* مثال: عام 1983 تم سحب مستحضر ذي تحرر **مديد يحوي على الأندوميتاسين** بسبب إحداثه النزف (ويعود سبب ذلك إلى التأثيرات المخرشة للتراكيز العالية لهذا الدواء على موضع محدد من المخاطية)

**2.1.5. أسباب تتعلق بالحرائك الدوائية Pharmacokinetic Causes**

**1.2.1.5. الامتصاص Absorption**

* تحدد سرعة الامتصاص والكمية الممتصة التوافر الحيوي للأدوية. من العوامل المؤثرة على الكمية الممتصة ومدى الامتصاص: الجرعة، الشكل الصيدلاني والسواغات المضافة، حركة الجهاز الهضمي، قدرة المخاطية المعوية على الامتصاص والاستقلاب في جدار الأمعاء والاستقلاب الكبدي الأول للأدوية قبل وصولها للدورة الدموية.
* من العوامل المحددة **لسرعة الامتصاص** نذكر **الإفراغ المعدي** gastric emptying والذي يمكن أن يتأثر بعدة عوامل بما في ذلك محتويات المعدة، الأمراض والأدوية المتناولة.
* من أهم نتائج التغيرات الحاصلة على مستوى الامتصاص هو انخفاض الفعالية العلاجية أو فشل العلاج

**2.2.1.5. التوزع Distribution**

يعتمد توزع الأدوية للأعضاء والنسج على التروية الدموية للعضو، والارتباط مع بروتينات البلازما والنسج. قد يلعب تغير توزع الأدوية دوراً في حدوث التأثيرات الضائرة للأدوية؛ لكن **الأهمية السريرية لذلك غير واضحة**.

**3.2.1.5. تخلص الجسم من الدواء Elimination**

* يتم إطراح الأدوية في البول أو الصفراء أو يتم استقلابها في الكبد إلى مستقلبات يتم إفراغها بواسطة الكلى.
* يعتبر **التغير في سرعة إطراح الأدوية** من أهم العوامل المسببة لحدوث التأثيرات الضائرة من النمط A. يؤدي **انخفاض سرعة الإطراح** إلى تراكم الدواء والوصول إلى مستويات سامة. وبالمقابل تؤدي **زيادة سرعة الإطراح** إلى انخفاض التراكيز البلازمية وقد يسبب ذلك فشل العلاج.
* **الإفراغ الكلوي Renal Excretion**:
* قد يؤدي **الخلل في سرعة الترشيح الكبيبي إلى انخفاض إطراح الأدوية** التي يتم إفراغها عن طريق الكلى. من الشائع أن يتطور عند الأشخاص ذوي الترشيح الكبيبي المنخفض (مثل المرضى المصابين بالأمراض الكلوية، كبار السن وحديثي الولادة) تأثيرات ضائرة من النمط A عند إعطائهم جرعات تقليدية **لأدوية يتم إفراغها بشكل أساسي بالطريق الكلوي**.
* من أهم الأمثل على ذلك:
* Digoxin, ACE inhibitors, aminoglycosides antibiotics, some antiarrhythmic agents (disopyramide, flecainide) and many cytotoxic agents
* يمكن التقليل من هذه التأثيرات الضائرة من خلال ضبط الجرعة الدوائية بالاعتماد على الوظيفة الكلوية لديهم.
* **الاستقلاب Metabolism:**

يتم استقلاب الأدوية الذوابة في الدهون بشكل أساسي إلى أدوية ذوابة في الماء يمكن إفراغها عن طريق الكلى. يحدث الاستقلاب بشكل أساسي في **الكبد** (مع العلم أن الكلى والجلد وجدار الأمعاء والرئتين تبدي أيضاً بعض القدرات الاستقلابية).

* كما ذُكر يتميز بعض الناس بأنهم **poor metabolizers** أو **extensive metabolizers** حيث تكون فعالية أحد الإنزيمات الكبدية ضعيفة أو قوية وتتغير بالتالي التراكيز البلازمية للأدوية التي يتم استقلابها بهذه الإنزيمات وينعكس ذلك على التأثيرات العلاجية والتأثيرات الضائرة للأدوية.
* **مثال الوارفرين** والذي يتم استقلابه بواسطة CYP2C9. بينت الدراسات أن الجرعات المطلوبة من الوارفرين للحفاظ على INR ضمن المجال العلاجي تكون من 0.5 ملغ – 15 ملغ يومياً. وقد يختلف ذلك بحسب النشاط الإنزيمي عند الأشخاص المتناولين للوارفرين.
* **كما** يتم استقلاب العديد من الأدوية بواسطة **acetylation** مثل **dapsone**، **isoniazide**، **hydralazine**، **phenelzine**، **procainamide**، والعديد من **السلفوناميدات**. قد يكون الأشخاص "slow acetylators أو "rapid acetylators ويعود سبب هذا الاختلاف إلى اختلاف فعالية إنزيمات الكبد **N-acetyltransferase**. يتميز الناس ذوي الفعالية البطيئة بأنهم أكثر عرضة للتأثيرات الضائرة من النمط A (مثل **اعتلال الأعصاب** **المحيطي** peripheral neuropathy المرافق لاستخدام **الإيزونيازيد**، والتاثيرات الدموية الجانبية للدابسون والتأثيرات الضائرة للسلفابيريدين sulphapyridine. كما أن الأشخاص ذوي الفعالية البطيئة لهذه الإنزيمات أكثر عرضة **للذئبة الحمامية** lupus erythematosus المرافق لاستخدام **الهيدرالازين والبركائين أميد**.
* يتم استقلاب العديد من الأدوية بشكل جزئي بواسطة **glucoronidation** (مثل المورفين، الباراسيتامول و ethinylestradiol) وتختلف فعالية إنزيمات glucuronyltransferases بين الأشخاص. كما يمكن أن تسبب الأدوية المحرضة لهذه الإنزيمات فقدان فعالية مانعات الحمل الفموية.

**3.1.5. أسباب فارماكولوجية Pharmacological Causes**

قد تحدث التأثيرات الضائرة للأدوية من النمط A نتيجة **تغير حساسية بعض المستقبلات** (بسبب التقدم في العمر، المرض، أو الاختلاف الجيني بين الأفراد).

**2.5. التفاعلات الضائرة من النمط B**

* بينما **التأثيرت الضائرة من النمط B** فهي التأثيرات التي ليس لها علاقة بالفعل الفارماكولوجي للدواء. تكون هذه التأثيرات نادرة، من الصعب التنبؤ بها ولا علاقة لها عادةً بجرعة الدواء. تكون هذه التأثيرات عادةً نادرة وقاتلة. من أمثلتها فرط الحرارة الخبيث malignant hyperthermia المرافق لاستخدام المخدرات anaesthesia.

لهذا النوع من التأثيرات الضائرة **عدة أسباب:**

**1.2.5. أسباب صيدلانية Pharmaceutical Causes**

* يترافق إعطاء دواء منتهي الصلاحية عادةً مع عدم الحصول على الفعل العلاجي المتوقع؛ لكن في بعض الحالات يمكن أن تسبب نواتج تخرب بعض السواغات أو المواد الفعالة تأثيرات ضائرة. مثلاً يترافق تناول مستحضرات منتهية الصلاحية حاوية على **التتراسيكلين** مع تأثيرات سمية شديدة قد تكون مميتة.
* تبدي بعض السواغات تأثيرات سامة مثل **المحل** **diethylenglycol** الذي سبب وجوده في أحد المستحضرات التجارية (إكسير يحوي السلفانيلاميد) 105 حالة وفاة في الولايات المتحدة عام 1937
* قد تسبب بعض **الشوائب** الموجودة في المستحضرات الصيدلانية تأثيرات ضائرة أيضاً (حادثة عام 2001 حيث تسمم العديد من الناس من الشوائب الموجودة في أحد المستحضرات التجارية الحاوية على التريبتوفان). لكن مع تطور الرقابة الدوائية أصبحت هذه المشاكل نادرة الحدوث.

**2.2.5. أسباب تتعلق بالحرائك الدوائية Pharmacokinetic Causes**

يمكن أن تؤثر التغيرات على مستوى الحرائك الدوائية من التوافر الحيوي لبعض الأدوية. مثال ذلك التغيرات بين الأفراد في البروتين المسمى **الباراغليكوبروتين P-glycoprotein** والموجود في الخلايا المعوية وعلى سطح الخلايا الكبدية. تساهم هذه البروتينات في إعادة الأدوية الممتصة من الأمعاء إلى لمعة الأمعاء مرة أخرى. تختلف نسبة هذا البروتين بين الأشخاص بسبب الاختلافات الجينية وقد يؤثر ذلك في التوافر الحيوي لبعض الأدوية مثل **الديجوكسين**.

**3.2.5. أسباب فارماكولوجية Pharmacological Causes**

يختلف الأفراد في استجابتهم للأدوية **وقد يكون سبب ذلك جينياً genetic، مناعياً immunological أو غير ذلك**

مثال (1): **عوز إنزيم glucose-6-dehydrogenase (G6PD)** الذي يصيب 100-400 مليون شخصاً في العالم. هناك أدوية تسبب تحلل الدم عند هؤلاء المرضى مثل البريماكين **primaquine**.

**الأدوية التي يجب تجنب تناولها عند الأشخاص المصابين بعوز G6PD مذكورة في الجدول التالي:**

|  |
| --- |
| Drugs to be avoided in G6PD Deficiency |
| Dapsone |
| Niridizole |
| Methylene Blue |
| Primaquine |
| Quinolones (including ciprofloxacine, nalidixic acid, norfloxacin and ofloxacin) |
| Sulfonamides (including co-trimoxazole) |

يشمل BNF قائمة بأهم الأدوية المسببة لتحلل الدم عند الأشخاص المصابين بـ G6PD.

**مثال (2): فقر الدم بالميتهيموغلوبين الوراثي Hereditary Methaemoglobinaemias**

يعاني بعض الأشخاص من نقص الميتهيموغلوبين ريدكتاز في الكريات الحمراء. ويتعرض هؤلاء الأشخاص إلى **فقر الدم بالميتهيموغلوبين** في حال تعرضهم إلى **الأدوية المؤكسدة** oxidative drugs، النتيريت وكل الأدوية المذكورة في الجدول السابق.

**مثال (3):** **البرفيرية Porphyrias** هي مجموعة من الاضطرابات التي تترافق مع حدوث خلل في الاصطناع الحيوي للهيم. قد تنشط بعض الأدوية حدوث هجمة حادة مهددة للحياة عند الأشخاص المصابين بهذا المرض (**مثل الباربيتورات، السلفوناميدات والغريزيوفولفين**).

يوجد في BNF قائمة بالأدوية الآمنة عند هؤلاء المرضى وقائمة بالأدوية المعروفة بأنها غير آمنة.

**مثال (4) فرط الحرارة الخبيث malignant hyperthermia:** حالة نادرة لكنها قاتلة، تتميز بارتفاع الحرارة بشكل سريع (2 درجة في الساعة) مع حدوث أعراض جانبية أخرى مثل تيبس العضلات، ارتفاع بوتاسيوم الدم. تحدث بدون سبب واضح بعد **إعطاء المريض المبنجات anaesthetics أو المرخيات العضلية**.

العلاج النوعي لهذه المشكلة: **dantrolene**.

**مثال (5):** تسبب **مانعات الحمل الفموية** oral contraceptives **ركود صفراوي يرقاني** cholestatic jaundice وخاصةً خلال الشهر الأول من استخدامها ولهذا علاقة بالاختلاف الجيني بين النساء. (يعتقد بأن الإستروجين يسبب تغيرات في تركيب أغشية الخلايا الكبدية).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Characteristics of Type A and Type B adverse Drug Reactions | | |
| Type B | Type A |  |
| No | Yes | Pharmacologically predictable |
| No | Yes | Dose dependent |
| Low | High | Incidence |
| Low | High | Morbidity |
| High | Low | Mortality |
| Stop | Dosage adjustment often appropriate | Management |

**3.5.التأثيرات الدوائية الضائرة المتأخرة Delayed Adverse Effects of Drugs**

تحدث العديد من التأثيرات الضائرة بعد البدء بالعلاج لفترة زمنية طويلة.

**أمثلة**:

* توضع الميلانين في العدسة والقرنية بعد سنوات من استخدام **الفينوتيازين**.
* إصابة النساء اللواتي استخدمت أمهاتهم **stilbesterol** (لمنع الإجهاض) بسرطان المهبل بعد سنوات

**4.5. التأثيرات الضائرة للأدوية المترافقة مع إيقاف استخدام الدواء**

تسبب بعض الأدوية أعراضاً جانبية عند إيقاف استخدامها بشكل مفاجئ

**أمثلة**:

* حدوث **فرط الضغط** عند إيقاف خافضات الضغط بشكل مفاجئ (مثل الكلونيدين **clonidine**)
* حدوث **قصور كظري** adrenal insufficiency عند إيقاف **الكورتيكوستيروئيدات** corticosteroids بشكل مفاجئ

**حالات سريرية Clinical Cases**

**الحالة (1)**

امرأة عمرها 78 عاماً، لديه قصة مرض قلب إكليلي، وقد تعرضت إلى عمل جراحي. تتناول حالياً الكلوبيوغريل 75 ملغ، الأسبرين 75 ملغ، الأتورفاستاتين 80 ملغ، nicorandil 30 ملغ، والأتينولول 50 ملغ. توقفت عن التدخين منذ عام. أتت هذه السيدة إلى الصيدلي وهي تشتكي من خروج براز أسود مدمى. وقد ساء الوضع آخر يومين. لم تعانِ مسبقاً من أي نزوف معدية معوية.

**الأسئلة**

1. **ما هي عوامل الخطر عند السيدة والتي سببت النزف الهضمي؟**

**2. ما هي النصائح التي يجب أن يعطيها الصيدلي للسيدة**؟

**الحالة (2):**

رجل عمره 71 عاماً، تناول الفلوكساسيلين (500 ملغ 3 مرات يومياً) لمدة 10 أيام. جاء بعد 3 أسابيع إلى المشفى وهو يشتكي من النعاس والغثيان. بعدها بدأ يلاحظ اصفرار عينيه واغمقاق لون البول. وقد عانى في اليومين السابقين من طفح جلدي وحكة.

**الأسئلة**:

1. تشير الأعراض إلى حدوث أحد الأمراض الكبدية. ما هو هذا المرض؟
2. بعد إجراء تحليل دم للمريض السابق، كانت نتيجة التحليل كالتالي:

Albumin 37 g/L (normal 35-55)

Aspartate transaminase (AST) 172 units/L (< 35)

Alanine Transaminase (ALT) 211 units (< 50)

Alkaline Phosphatase 1975 units/L (70-290)

Bilirubin 172 μmol/L (3-17)

ما هو نمط الخلل الكبدي الذي تشير إليه نتائج التحليل السابق

1. **كيف يمكن أن تعالج الأعراض؟**

**الحالة (3)**

مريضة عمرها 49 سنة تتناول الأولانزابين olanzapine 10 ملغ يومياً لعلاج الفصام schizophrenia. تعاني المريضة من السكري النمط 2 وتعالج المرض بالغذاء فقط. بعد 6 أسابيع من البدء بالعلاج لاحظت المريضة بأن سكر الدم عندها لم يعد مضبوطاً. قبل الدواء كان تركيز السكر في دمها 6-9 ميلي مول/لتر ولكنه ازداد الآن إلى حوالي 12 ميلي مول/لتر. زاد وزن المريضة 2.5 كلغ منذ بدأت بتناول الأولانزابين.

**الأسئلة**:

1. **هل يعتبر الأولانزابين مسؤولاً عند ارتفاع سكر الدم عند المريضة؟**
2. **في حال نعم، ما هو البديل المقترح؟**