

## ارزیابی بررسی الگوی تجویز داروی ونکومایسین در یک بیمارستان مرجع فوق تخصصی اطفال در اهواز

### چکیده

دریافت: ۱۴۰۳/۰۴/۰۳ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۴/۱۵ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۳/۰۶/۰۱

**زمینه و هدف:** مقاومت به ونکومایسین در بخش‌های مراقبت‌های ویژه عوارض قابل توجهی و هزینه‌های اضافی را به همراه دارد. با توجه به نیاز به استفاده منطقی از این آنتی‌بیوتیک برای پیشگیری از رخداد مقاومت آنتی‌بیوتیکی، مطالعه حاضر به منظور ارزیابی چگونگی تجویز و الگوی مصرفی آنتی‌بیوتیک ونکومایسین در بیمارستان بزرگ فوق تخصصی اطفال طراحی شد.

**روش بررسی:** این مطالعه توصیفی-تحلیلی مقطعی در یک بازه زمانی سه ماهه (بهمن، اردیبهشت و خرداد) در سال ۱۴۰۰ در بزرگ‌ترین بیمارستان آموزشی ارجاعی تخصصی و فوق تخصصی اطفال در خوزستان (ابوذر اهواز) انجام شد. طی بازه زمانی سه ماهه تمام بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و بخش عفونی با تجویز ونکومایسین وارد مطالعه شدند. تجویز ونکومایسین براساس آخرین ورژن Lexicomp از Wolters Kluwer و گایدلاین National Health Service (NHS) مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** از تعداد ۹۱ بیمار بستری، در ۷۰/۳٪ تجویز ونکومایسین بدون انجام کشت آنتی‌بیوگرام براساس تجربه و در ۲۹/۷٪ براساس کشت آنتی‌بیوگرام بود. در ۹۶/۷٪ مدت زمان انفرزیون و ریدید ونکومایسین با پروتکل مطابقت نداشت. در ۸/۸٪ عارضه Red Man Syndrome (سندرم مرد قرمز) مشاهده شد. در ۶۵/۹٪ دوز دارو براساس عملکرد کلیه (Glomerular filtration rate, GFR) صحیح و در ۳۴/۱٪ بدون توجه به عملکرد کلیه بیماران، دوز دارو تعیین شده بود.

**نتیجه‌گیری:** تقریباً نیمی از موارد تجویز ونکومایسین براساس دستورالعمل‌ها مناسب بود، تجویز آنتی‌بیوتیک برای اغلب بیماران براساس تجربه و بدون انجام تست آنتی‌بیوگرام بوده است. برنامه‌های پایش سطح سرم و آموزش مداوم پزشکی به پزشکان می‌تواند در مصرف منطقی آنتی‌بیوتیک موثر باشد.

**کلمات کلیدی:** مقاومت آنتی‌بیوتیکی، بیمارستان بزرگ فوق تخصصی اطفال در ایران، تجویز منطقی دارو، ونکومایسین.

احسان روشن نسب<sup>۱</sup>، فرزانه همتیان<sup>۲\*</sup>، احمد شمسی زاده حیات داودی<sup>۳</sup>، محمدرضا میرکریمی<sup>۴</sup>، محسن علی سمیر<sup>۵</sup>، ماندانا ایزدپناه<sup>۲</sup>

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۲- گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۳- گروه بیماری‌های عفونی کودکان، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۴- گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۵- گروه کودکان، مرکز تحقیقات آلرژی هوا و بیماری‌های تنفسی بیمارستان ابوذر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

\* نویسنده مسئول: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، دانشکده داروسازی، گروه داروسازی بالینی.

تلفن: ۰۶۱-۳۳۱۱۰۰۰

E-mail: farzanehematian@yahoo.com

### مقدمه

بهداشت عمومی جهانی است که بشریت با آن مواجه است.<sup>۱</sup> هزینه AMR بسیار زیاد است و از طرق مختلف بر آن تأثیر می‌گذارد، بیماری طولانی‌مدت که منجر به طولانی‌شدن بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (Intensive care units, ICU) و بستری شدن در بیمارستان می‌شود، نیاز به آنتی‌بیوتیک‌های گران‌قیمت و مواردی که دارای سمیت بیشتر هستند، چالش‌های مالی برای خانواده و در

افزایش مقاومت ضد میکروبی (Increasing antimicrobial resistance, AMR) در میان پاتوژن‌های باکتریایی رایج به یک نگرانی جهانی تبدیل شده است. سازمان بهداشت جهانی در بولتن اکتبر ۲۰۲۰ خود مجدداً تأکید کرد که AMR یکی از ۱۰ تهدید برتر

استفاده از داروهای موثری است که علاوه بر برطرف نمودن نیازهای بالینی بیماران در محدوده جغرافیای خاص با کمترین عوارض و هزینه، به دوز و مدت زمان مصرف دارو نیز توجه ویژه‌ای صورت گیرد.<sup>۱۷</sup>

برنامه‌های DUE به سیستم مراقبت‌های بهداشتی برای بهبود تجویز و استفاده از داروها کمک می‌کنند. لزوم اجرای برنامه‌های DUE در مورد چنین دارویی امری ضروری محسوب می‌گردد.<sup>۱۹</sup> علاوه بر این باتوجه به اینکه افزایش مصرف این آنتی‌بیوتیک یکی از مهمترین عوامل خطر عفونت در بیمارستان‌ها محسوب می‌شود، با انجام پیوسته و دقیق اینگونه مطالعات و اعلام نتایج به کادر درمانی می‌توان گام موثری جهت جلوگیری از عواقب مصرف نابه‌جای داروها برداشت.<sup>۸</sup> باتوجه به عدم اطلاع رسانی در مورد استفاده از ونکومايسين در ICU بیمارستان اطفال ابوذر، لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی الگوی مصرف آنتی‌بیوتیک ونکومايسين در بیماران بستری در بیمارستان فوق تخصص اطفال ابوذر شهر اهواز بود.

## روش بررسی

این مطالعه توصیفی-تحلیلی مقطعی به‌صورت حال‌نگر در یک بازه زمانی سه ماهه (بهمن، اردیبهشت و خرداد) در سال ۱۴۰۰ در بیمارستان دولتی اطفال تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز انجام شد. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه تایید شد (کد اخلاق: IR.AJUMS.REC.1400.599). نمونه‌گیری به‌روش سرشماری انجام شد. ابزار جمع‌آوری داده‌ها در پژوهش حاضر فرم جمع‌آوری داده‌ها بود که براساس داده‌های حال‌نگر بر بالین بیماران و مطالعات قبلی بود، روایی محتوایی آن با نظر اساتید راهنما و مشاور تایید گردید (منابع دریافت اطلاعات: ۱) پرونده بیماران، ۲) حضور فعال بر بالین بیماران، ۳) داده‌های موجود در بانک اطلاعات بیمارستان، ۴) تماس تلفنی در مواردی که شک به اطلاعات وجود داشت. طی سه ماه (دی، بهمن و اسفند ۱۴۰۰) تمامی پرونده‌های بیمارانی که داروی ونکومايسين را دریافت کرده‌اند، بررسی و تغییرات ثبت شدند. در این زمان تمام بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و بخش عفونی با تجویز ونکومايسين وارد مطالعه شدند.

نهایت، منجر به مرگ می‌شود.<sup>۳</sup> گزارشات نشان داد که ۵ تا ۱۶٪ از بیماران بدحال دارای Methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) در بخش‌های مراقبت ویژه بستری بودند.<sup>۴-۶</sup> این بحران بسیار نگران‌کننده می‌باشد زیرا تولید آنتی‌بیوتیک‌های جدید در دهه‌های گذشته با ظهور مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های قدیمی‌تر و همچنین نسل‌های جدیدتر به دلیل استفاده غیرمعمول و افزایش مقاومت در میان میکروارگانیسم‌ها، به‌طور قابل‌توجهی کند شده است.<sup>۳</sup>

از شایعترین علل عفونت در بخش‌های مراقبت‌های ویژه، استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوک اپیدرمیدیس هستند.<sup>۷</sup> درمان عفونت‌های استافیلوکوک اغلب نیاز به استفاده از گلیکوپپتیدها، آگزاوولیدینون‌ها یا آنتی‌بیوتیک‌های لیپوپپتیدی دارد، زیرا مقاومت به بتالاکتام‌ها در بین سویه‌های آنها گسترده است.<sup>۹</sup> ونکومايسين آنتی‌بیوتیکی از گروه گلیکوپپتید می‌باشد که به‌صورت تزریقی، خوراکی و قطره‌های چشمی در بیماران با عفونت‌های استاف اپیدرمیدیس مقاوم به متی‌سیلین، انتروکوک‌های مقاوم به پنی‌سیلین و یا موارد حساسی به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام بکار می‌رود. همچنین به عنوان یک آنتی‌بیوتیک انتخابی جهت درمان عفونت‌های ایجاد شده توسط استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) بکار می‌رود.<sup>۱۰-۱۳</sup> از طرف دیگر، مقاومت ثانویه در برابر استفاده از ونکومايسين چالشی مهم است.<sup>۱۴</sup> برخی از مطالعات نشان داده‌اند که استفاده گسترده و نامناسب از ونکومايسين نه تنها هزینه را افزایش می‌دهد بلکه تعداد ارگانسیم‌های گرم مثبت به‌ویژه انتروکوک‌های مقاوم به ونکومايسين (Vancomycin-resistant enterococci, VRE) را افزایش می‌دهد.<sup>۱۵</sup> همچنین تعداد انتخاب‌های کمی برای درمان پس از ونکومايسين وجود دارد.<sup>۱۰</sup> مصرف بیش از اندازه این آنتی‌بیوتیک منجر به ظهور سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس نیمه حساس به ونکومايسين (Vancomycin intermediate-resistant S. aureus) و سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به ونکومايسين (Vancomycin-resistant S. aureus) شده است.<sup>۱۷</sup>

بررسی مصرف منطقی دارو (Drug utilization evaluation, DUE) به‌عنوان یک بررسی معتبر، جامع و مداوم در مورد فرآیند تجویز دارو، ارائه داروساز و استفاده بیمار از دارو شناخته می‌شود.<sup>۱۹</sup> طبق نظر سازمان بهداشت جهانی، مصرف منطقی دارو به معنی

بیمارستان بستری بودند (۶۹ نفر، ۷۵/۸٪) و بعد از آن بیشترین تعداد بیماران در بخش عفونی (۲۲ نفر، ۲۴/۲٪) بستری بودند. در ۲۷ نفر (۲۹/۷٪) تشخیص انواع پنومونی‌ها، هشت نفر (۸/۸٪) شک به عفونت‌های مغزی-نخاعی و ۵۶ نفر (۶۱/۵٪) با بیماری‌های دیگر بستری شدند. میانگین طول دوره درمان در بیماران  $9/66 \pm 5/23$  با حداقل سه و حداکثر ۲۴ روز بود. پیامد بیماری در ۸۴ بیمار (۹۲/۳٪) بهبودی و در هفت مورد (۷/۷٪) فوت بود.

در  $70/3$ ٪ (۶۴ نفر) تجویز ونکومایسین به‌صورت تجربه و بدون کشت آنتی‌بیوگرام و در  $29/7$ ٪ (۲۷ نفر) تجویز با کشت آنتی‌بیوگرام بود. تجویز ونکومایسین براساس جواب کشت آنتی‌بیوگرام، در  $57/1$ ٪ (۳۵ نفر) بدون جواب کشت،  $18/7$ ٪ (۱۲ نفر) درست و در  $24/2$ ٪ (۱۵ نفر) نادرست بود.

در تمامی بیماران، ونکومایسین به‌صورت انفوزیون وریدی تجویز شد که در  $96/7$ ٪ (۸۸ نفر) مدت زمان انفوزیون با پروتکل مطابقت نداشت و در  $3/3$ ٪ (سه نفر) مطابق با پروتکل بود. در  $8/8$ ٪ (هشت نفر) عارضه سندرم مرد قرمز مشاهده شد و  $91/2$ ٪ (۸۳ نفر) از بیماران در پی مصرف دارو هیچ عارضه‌ای بروز ندادند. از میان تمام بیماران تحت مطالعه، برای  $65/9$ ٪ (۶۰ نفر) تجویز دوز آنتی‌بیوتیک براساس عملکرد کلیه (GFR) صحیح و در  $6/6$ ٪ (شش نفر) دوز تجویز شده کمتر از مقدار مجاز در منابع و در  $27/5$ ٪ (۲۵ نفر) دوز تجویز شده بیشتر از مقدار مجاز در منابع بوده است. از بین بیماران با تجویز منطقی دارو (۶۰ بیمار)، طول دوره درمان در  $91/7$ ٪ (۵۵ نفر) با پروتکل مطابقت داشت و در  $8/3$ ٪ (پنج نفر) مطابقت نداشت. از میان کل بیماران مورد مطالعه  $92/3$ ٪ (۸۴ نفر) بهبود و ترخیص شدند و در طول مطالعه  $7/7$ ٪ (هفت نفر) جان خود را از دست دادند.

براساس Chi-square test بین تجویز براساس جواب کشت با متغیر مرگ‌ومیر ارتباط معناداری وجود نداشت. اما بین تجویز براساس جواب کشت با نتیجه نهایی ارتباط معناداری مشاهده شد ( $P=0/001$ ) (جدول ۲).

براساس Fisher's exact test بین تطابق مدت انفوزیون با پروتکل با متغیرهای مرگ‌ومیر و نتیجه نهایی ارتباط معناداری وجود نداشت. اما بین تطابق مدت انفوزیون با پروتکل با عوارض مصرف ونکومایسین ارتباط معناداری مشاهده شد ( $P<0/001$ ) (جدول ۳).

براساس Chi-square test بین تجویز دوز صحیح براساس تشخیص

پس از ویزیت این بیماران توسط داروساز بالینی و بررسی پرونده آنها، تمام اطلاعات دموگرافیک ۹۱ بیمار تحت مطالعه شامل، سن، جنس، وزن، قد و همین‌طور دلیل تجویز دارو، طول دوره درمان، دوز دارو، نحوه‌ی تجویز براساس GFR بیماران (فرمول شوارتز)، کشت آنتی‌بیوگرام، تجویز دارو توسط پرستار (غلظت داروی آماده شده و سرعت انفوزیون) و عوارض جانبی در بیماران در فرم‌های جداگانه ثبت گردید. تجویز ونکومایسین براساس آخرین ورژن Lexicomp از Wolters Kluwer گایدلاین NHS (National Health Service) صورت گرفت (جدول ۱).

تشخیص عفونت و پاسخ آنتی‌بیوگرام به بستری شدن بیش از سه روز بیمار نیازمند می‌باشد. از این‌رو، معیار ورود بیماران به مطالعه، ۱- بیمارانی وارد مطالعه شدند که داروی ونکومایسین دریافت کرده بودند، ۲- بیمارانی که مدت زمان بستری آنها در بخش مراقبت‌های ویژه (picu1، nicu1، picu2) بیشتر از سه روز بود. از سوی دیگر، معیار خروج بیماران از مطالعه حاضر، بیمارانی که کمتر از سه روز بستری شدند از این مطالعه حذف گردیدند.

رعایت مسائل اخلاقی در پژوهش حاضر به این شرح بود، ۱- این مطالعه پس از دریافت تأییدیه کمیته اخلاق در پژوهش با شناسه انجام گردید. ۲- اطلاعات بیماران با حداقل سطح دسترسی افراد نگهداری شده است. نام بیمار و پزشک معالج وی ثبت نشده است. از نتایج این مطالعه فقط به منظور پژوهش استفاده شد و هیچ هزینه‌ای بر بیمار تحمیل نشد. ۳- در هر زمانی که اطلاعات خارج از بایگانی نیاز بود با تشریح هدف مطالعه و اخذ رضایت آگاهانه از بیمار اطلاعات لازم از ایشان کسب گردید. ۴- کلیه حقوق مادی و معنوی مجریان طرح رعایت گردیده است.

اطلاعات در SPSS software, version 20 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) جهت آنالیز آماری وارد شدند. برای توصیف داده‌ها از میانگین و انحراف معیار، جداول فراوانی و درصد و برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از Chi-square test و Fisher's exact test استفاده شد.

## یافته‌ها

از ۹۱ بیمار بررسی شده، ۵۸ نفر (۶۳/۷٪) پسر و ۳۳ نفر (۳۳/۶٪) دختر بودند. اغلب بیماران در بخش‌های مراقبت‌های ویژه (ICU)

جدول ۱: اندیکاسیون‌ها و مقدار تجویز ونکومايسين

اندیکاسیون
۱- عفونت ناشی از MRSA مستند یا مشکوک یا استافیلوکوک کواگولاز منفی مقاوم به بتالاکتام
۲- عفونت‌های جدی یا تهدیدکننده زندگی (اندوکاردیت، مننژیت، استنومیلیت) در بیماران مبتلا به MRSA مستند یا مشکوک یا استافیلوکوک کواگولاز منفی مقاوم به بتالاکتام یا حساسیت به پنی‌سیلین‌ها و/یا سفالوسپورین‌ها.
۳- درمان تجربی عفونت‌های مرتبط با خط مرکزی، VP shunt، شانت همودیالیز، گرافت‌های عروقی، دریچه‌های مصنوعی قلب
۴- پیشگیری از پری‌تونت در بیماران مبتلا به کاتترهای PD تحت عمل نه‌اجمی گوارشی، پیشگیری از آلودگی لمسی کاتتر PD و برای درمان پری‌تونت در بیماران مبتلا به کاتتر صفافی خوراکی: درمان عفونت کلستریدیوم دیفیسیل و درمان انتروکولیت توسط سوبه‌های MSRA
مقدار تجویز در کودکان
داخل عروقی: غلظت نهایی نباید بیش از ۵ mg/ml در دوره انفوزیون متناوب IV طی حداقل ۶۰ دقیقه باشد.
خوراکی: پودر آماده شده برای تزریق ممکن است رقیق شده و برای تجویز خوراکی استفاده شود، شربت‌های طعم دهنده معمولی ممکن است برای بهبود طعم اضافه شود. محلول بدون طعم و رقیق نیز ممکن است از طریق لوله بینی معده تجویز شود.
داخل نخاعی/داخل بطني: به‌صورت محلول رقیق شده ۱ تا ۱۰ mg/ml مصرف شود.
رکتوم: از فولی رکتوم به مدت یک ساعت استفاده کنید.
۱-۳ سالگی: ۵۰ ml در NS، ۹-۴ سال: ۷۵ ml در NS و بیش از ۱۰ سال: ۱۰۰ ml در NS

جدول ۲: تعیین ارتباط بین تجویز براساس جواب کشت با متغیرها

متغیرها	تجویز براساس جواب کشت				P*
	بدون کشت تعداد(%)	درست تعداد(%)	نادرست تعداد(%)	مجموع تعداد(%)	
مرگ‌ومیر	ندارد	۴۷(۵۶)	۱۷(۲۰/۲)	۲۰(۲۳/۸)	۰/۴۱۷
	دارد	۵(۷/۱/۴)	۰(۰)	۲(۲۸/۶)	
نتیجه نهایی	قطع مصرف ونکومايسين	۲(۱۱/۸)	۲(۱۱/۸)	۱۳(۷۶/۵)	۰/۰۰۱
	بهبود بیمار	۴۵(۶۷/۲)	۱۵(۲۲/۴)	۷(۱۰/۴)	
	فوت بیمار	۵(۷/۱/۴)	۰(۰)	۲(۲۸/۶)	
				۷(۱۰۰)	

\* آزمون آماری: Chi-square test، P<۰/۰۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۳: تعیین ارتباط بین تطابق مدت انفوزیون با پروتکل با متغیرها

متغیرها	تطابق مدت انفوزیون با پروتکل			P*
	نداشته تعداد(%)	داشته تعداد(%)	مجموع تعداد(%)	
مرگ‌ومیر	ندارد	۸۱(۹۶/۴)	۳(۳/۶)	۱/۰۰
	دارد	۷(۱۰۰)	۰(۰/۰)	
عوارض مصرف ونکومايسين	ندارد	۸۳(۱۰۰)	۰(۰)	<۰/۰۰۱
	سندرم مرد قرمز	۵(۶۲/۵)	۳(۳۷/۵)	
نتیجه نهایی	قطع مصرف ونکومايسين	۱۷(۱۰۰)	۰(۰)	۰/۵۷۴
	ترخیص بیمار	۶۴(۹۵/۵)	۳(۴/۵)	
	فوت بیمار	۷(۱۰۰)	۰(۰)	
			۷(۱۰۰)	

\* آزمون آماری: Fisher's exact test، P<۰/۰۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۴: تعیین ارتباط بین تجویز دوز صحیح براساس بیماری زمینه‌ای و GFR با متغیرها

P*	تجویز دوز صحیح براساس بیماری زمینه‌ای و GFR				متغیرها
	کل تعداد(%)	دوز بیشتر تعداد(%)	دوز صحیح تعداد(%)	دوز کمتر تعداد(%)	
۰/۷۶۴	۸۴(۱۰۰)	۲۳(۲۷/۴)	۵۵(۶۵/۵)	۶(۷/۱)	ندارد
	۷(۱۰۰)	۲(۲۸/۶)	۵(۷۱/۴)	۰(۰)	دارد
۰/۶۳۳	۸۳(۱۰۰)	۲۲(۲۶/۵)	۵۵(۶۶/۳)	۶(۷/۲)	ندارد
	۸(۱۰۰)	۳(۳۷/۵)	۵(۶۲/۵)	۰(۰)	سندرم مرد قرمز
۰/۰۱۹	۱۷(۱۰۰)	۱۰(۵۸/۸)	۷(۴۱/۲)	۰(۰)	قطع مصرف ونکومایسین
	۶۷(۱۰۰)	۱۳(۱۹/۴)	۴۸(۷۱/۶)	۶(۹)	ترخیص بیمار
	۷(۱۰۰)	۲(۲۸/۶)	۵(۷۱/۴)	۰(۰)	فوت بیمار

\*آزمون آماری: Chi-square test, P<۰/۰۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

Defined daily dose و Infectious diseases society of america مناسب بود.<sup>۱۳</sup> در مطالعه‌ی Dehghan و همکاران که در بخش کودکان در بندرعباس صورت گرفته بود، تجویز ونکومایسین براساس راهنماهای CDC، ASHP و IDSA ارزیابی شده بود و در ۵۶/۹٪ موارد تجویز منطقی و در باقی (۴۳/۱٪) نامناسب گزارش شد.<sup>۱۴</sup> به گفته‌ی Vazin و همکاران مصرف منطقی ونکومایسین را در بخش ICU بیمارستان نمازی شیراز ارزیابی کردند و دریافتند که در ۷۴٪ موارد منطقی بود.<sup>۸</sup> در مطالعه Salehifar و همکاران با توجه به اندیکاسیون، ونکومایسین در ۵۸٪ بیماران بالغ به‌طور مناسب تجویز شد.<sup>۲۰</sup> براساس گزارش Rezvani و همکاران تجویز ونکومایسین براساس دستورالعمل (CDC) Center of disease control در ۴۰/۶٪ بزرگسالان و در ۱۰۰٪ کودکان منطقی بود.<sup>۲۱</sup> در ارزیابی مصرف وانکومایسین توسط Mahi-Birjand و همکاران در بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه‌های استان خراسان جنوبی (شرق ایران) بر اساس دستورالعمل‌های HICPAC، نشان داده شد که تنها ۱۰/۶٪ از بیماران مصرف نامناسب وانکومایسین را براساس معیارهای HICPAC نشان دادند.<sup>۱۱</sup> به گزارش Ghollar و همکاران میزان تجویز صحیح ونکومایسین در یک بیمارستان آموزشی در همدان براساس راهنمای HICPAC، ۴۴/۸٪ بود.<sup>۲۲</sup> در تحقیق Mahmoodian و همکاران، مصرف داروی ونکومایسین براساس دستورالعمل CDC در بیمارستان آموزشی تهران بررسی شد. نتایج نشان داد که در حدود نیمی از

نوع بیماری و GFR با متغیرهای مرگ‌ومیر و عوارض مصرف ونکومایسین ارتباط معناداری وجود نداشت. اما بین تجویز دوز صحیح براساس تشخیص نوع بیماری و GFR با نتیجه نهایی ارتباط معناداری مشاهده شد (P=۰/۰۱۹) (جدول ۴).

## بحث

مطالعات DUE به‌عنوان ابزاری مناسب جهت بررسی الگوی مصرف و تجویز بهینه داروها در مورد داروهایی که هزینه مصرف بالایی را به بیمارستان تحمیل می‌کنند و همچنین نگرانی‌هایی در مورد مقاومت و یا مصرف نامناسب آنها وجود دارد انجام می‌گیرد. در همین راستا مطالعه حاضر به منظور ارزیابی مصرف بهینه ونکومایسین در بیماران بستری در بیمارستان فوق تخصصی اطفال در اهواز انجام گرفت.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تقریباً در نیمی از موارد تجویز ونکومایسین براساس دستورالعمل NHS و مناسب بود، در ضمن اینکه تجویز آنتی‌بیوتیک برای حدود یک سوم بیماران براساس تجربه و بدون انجام تست آنتی‌بیوگرام بوده است. درحالی‌که براساس دستورالعمل در ۵۰/۵٪ موارد نیازی به تجویز ونکومایسین نبود. در مطالعه‌ی مشابهی انجام گرفته Alizadeh و همکاران در بیمارستانی در بندرعباس در نیمی از بیماران میزان تجویز ونکومایسین براساس

نفروتوکسیک از جمله آمینوگلیکوزیدها و یا عوامل دیگر، در نتیجه با توجه به افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی و به حداقل رساندن تجویز رژیم چند دارویی در درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها رعایت چند عمل شامل انتخاب آنتی‌بیوتیک درست، دوز و تجویز صحیح و رعایت فاصله زمانی بین دوزها ضروری است.<sup>۲۶</sup>

همچنین مطالعه حاضر نشان داد در ۷۰/۳٪ موارد تجویز ونکومایسین اغلب براساس قضاوت بالینی به صورت تجربه و بدون کشت آنتی‌بیوگرام صورت گرفته بود. این یافته همراستا با مطالعه علیزاده و همکاران بود.<sup>۱۷</sup> در مطالعه‌ی Dehghan و همکاران که در بخش کودکان در بندرعباس صورت گرفته بود اغلب تشخیص‌ها براساس قضاوت بالینی و بدون آنتی‌بیوگرام صورت گرفته بود و تنها در ۶٪ موارد تست آنتی‌بیوگرام انجام گرفته بود که بسیار کمتر از مطالعه حاضر بود.<sup>۱۴</sup> در مطالعه Vazin و همکاران نیز در ۸۱٪ موارد تجویز ونکومایسین به صورت تجربی انجام گرفته بود.<sup>۸</sup> افزایش موارد درمان تجربی و عدم استفاده پزشکان از نتایج تست‌های آنتی‌بیوگرام می‌تواند به این دلیل باشد که براساس دستورالعمل Laboratory clinical institute standard روش انتشار در آگار که روش معمول برای آنتی‌بیوگرام در آزمایشگاه میکروبی‌شناسی می‌باشد، برای سنجش مقاومت به ونکومایسین در استافیلوکوکوس اورئوس توصیه نمی‌شود و روش تعیین رقت در آگار برای تعیین حداقل تراکم متوقف کننده رشد باکتری، باید مورد استفاده قرار گیرد.

کلیرانس کراتینین تخمین نسبتاً خوبی برای تنظیم دوز کلیوی است. بنابراین نظارت روزانه بر کراتینین سرم و تخمین کلیرانس کراتینین علاوه بر اطمینان از دوز مناسب دارو می‌تواند در پیشگیری از مسمومیت کلیوی موثر باشد.<sup>۲۷-۲۹</sup> در مطالعه حاضر تنظیم دوز ونکومایسین بر اساس کلیرانس کراتینین در اغلب بیماران انجام شده بود. همچنین به دلیل نبود امکانات آزمایشگاهی برای تعیین غلظت داروی ونکومایسین در اهوای تنظیم دوز کلیوی دارو براساس GFR (فرمول شوارتز) خیلی مهم است.

دلیل انتخاب ونکومایسین برای این مطالعه این بود که ونکومایسین یک آنتی‌بیوتیک قدیمی است که برای عفونت‌های استافیلوکوک استفاده می‌شود. علاوه بر این، آنتی‌بیوتیک ارزان‌تر و در دسترس‌تر از آنتی‌بیوتیک‌های دیگر است که به‌طور گسترده به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه استفاده می‌شود. مطالعات انجام شده در

موارد، مصرف غیرمنطقی و در ۶۶/۷٪ موارد مصرف منطقی بوده و بالاترین شیوع درصد تجویز غیر منطقی نیز در بخش‌های جراحی بوده است.<sup>۱۱</sup> Vazin و همکاران مصرف منطقی ونکومایسین را در بخش انکولوژی-هماتولوژی بیمارستان نمازی شیراز ارزیابی کردند و دریافتند که داروی ونکومایسین در این بخش در زمان مناسبی قطع نگشته و بیشتر از مقدار واقعی مورد نیاز، استفاده از دارو ادامه یافته بود.<sup>۳۳</sup> مطالعه Fahimi و همکاران نشان داد که اندیکاسیون و رژیم دوز نامناسب وانکومایسین در ۹۷/۷٪ از بیماران بزرگسال و اطفال نشان داده شده است که بیشتر از تحقیق حاضر بود.<sup>۲۴</sup> در مطالعه Askarian و همکاران در شیراز بر روی کودکان و بزرگسالان، از ۲۰۰ بیمار، ۹۲٪ دوز مناسب وانکومایسین و ۵۱/۵٪ مدت درمان مناسب را دریافت کردند. در ۶٪ از بیماران تجویز ونکومایسین براساس دستورالعمل‌های HICPAC مناسب بود.<sup>۲۵</sup> یافته به‌دست آمده از تمامی مطالب فوق لذر مویید اثرات مفید داروی ونکومایسین در تمامی بیماران می‌باشد. تفاوت بین مقادیر مناسب بودن تجویز وانکومایسین ممکن است به دلیل معیارهای مختلف مورد استفاده برای تعریف اندیکاسیون، جمعیت‌های مختلف مطالعه و سن مختلف بیماران باشد. تأثیر سن بر فارماکوکینتیک به دلیل تأثیر سن بر عملکرد کلیه است.<sup>۲۱</sup> عفونت‌های ارگان‌نسیسم‌هایی که نیاز به درمان وانکومایسین دارند معمولاً بیماری‌های جدی و تهدیدکننده‌ای هستند که شانس آنها برای کشت و نتایج آنتی‌بیوگرام بسیار کم است و شاید این توجیهی برای استفاده کمتر از تست آنتی‌بیوگرام در مطالعات باشد.<sup>۱۴</sup> همچنین مانیتورینگ غلظت سرمی ونکومایسین در دسترس نبود که ممکن است باعث از دست رفتن سطوح زیردرمانی و مفید بودن دارو شود. کشت مثبت بسیار کم نیز می‌تواند عامل مهمی در تجویز نادرست دارو باشد.<sup>۱۴</sup> سندرم مرد قرمز در برخی بیماران (۸/۸٪) مشاهده شد که این سندرم به رقت دارو و مدت زمان انفوزیون بستگی دارد که در مطالعه حاضر مدت زمان انفوزیون که در اکثر بیماران این زمان به درستی مطابق با پروتکل رعایت نشده بود و این منجر به سندرم مرد قرمز در برخی بیماران شد. در مطالعه Vazin و همکاران در ۳/۳٪ بیماران سندرم مرد قرمز مشاهده شد.<sup>۸</sup> نتیجه‌ای که باید مورد بررسی قرار گیرد، این است که با افزایش دوره درمان، هزینه‌های درمانی و اثرات نامطلوب دارویی افزایش پیدا خواهد کرد. البته افزایش سطح سرمی کراتینین می‌تواند دلایل مختلفی داشته باشد مثلاً مصرف چند داروی

تجویز آنتی‌بیوتیک برای اغلب بیماران براساس تجربه و بدون انجام آنتی‌بیوگرام بوده است. بهبود روش‌های کشت میکروبیولوژیک، بررسی سطوح سرمی وانکومايسين و آموزش مداوم پزشکی همزمان برای تصمیم‌گیری‌های ضد میکروبی از این رو باعث کاهش تجربی و افزایش نرخ مصرف منطقی می‌شود.

سپاسگزارى: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی الگوی تجویز و مصرف صحیح و منطقی داروی وانکومايسين در بیمارستان تخصصی و فوق تخصصی ارجاعی اطفال در اهواز به صورت حال‌نگر" مصوب دانشگاه علوم پزشکی جنیدی شاپور اهواز در سال ۱۴۰۰ و با کد ۳۳۰۰۹۹۸۸۰ می‌باشد.

دانشگاه‌ها و بیمارستان‌های آموزشی بزرگ افزایش قابل توجهی را در استفاده مکرر از ونکومايسين گزارش کرده‌اند."

این اطلاعات نشان می‌دهد که برای ترویج مصرف منطقی آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توان از روش‌هایی مانند انتشار راهنماهای استاندارد درمانی، دستورالعمل تجویز مناسب آنتی‌بیوتیک‌ها به همراه دوز صحیح و برگزاری دوره‌های آموزشی برای پزشکان استفاده نمود. در همین راستا بایستی به افزایش استانداردهای آزمایشگاه‌های میکروب‌شناسی توجه ویژه‌ای صورت گیرد که اعتماد پزشکان را در استفاده از نتایج آزمایشات میکروب‌شناسی جلب نماید. تقریباً نیمی از موارد تجویز ونکومايسين براساس دستورالعمل‌ها مناسب بود،

## References

- Hou J, Long X, Wang X, Li L, Mao D, Luo Y, et al. Global trend of antimicrobial resistance in common bacterial pathogens in response to antibiotic consumption. *Journal of Hazardous Materials*. 2023 Sep;442:130042.
- Agarwal J, Singh V, Das A, Nath SS, Kumar R, Sen M. Reversing the Trend of Antimicrobial Resistance in ICU: Role of Antimicrobial and Diagnostic Stewardship. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2021 Sep;25(6):635-41.
- Pickens CL, Wunderink RG. Principles and Practice of Antibiotic Stewardship in the ICU. *Chest*. 2019 Sep;156(1):163-71.
- Abad CL, Pulia MS, Krupp A, Safdar N. Reducing transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus* in the ICU—An update on prevention and infection control practices. *JCOM*. 2014;21(5):218–32.
- Hails J, Kwaku F, Wilson AP, Bellingan G, Singer M. Large variation in MRSA policies, procedures and prevalence in English intensive care units: a questionnaire analysis. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2003 Sep;29(3):481-3.
- Lin MY, Hayden MK, Lyles RD, Lolans K, Fogg LF, Kallen AJ, et al. Regional Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Among Adult Intensive Care Unit Patients Following State-Mandated Active Surveillance. *Journal of Clinical Infectious Diseases*. 2018 Sep;66(10):1535-9.
- Sampedro GR, Bubeck Wardenburg J. *Staphylococcus aureus* in the Intensive Care Unit: Are These Golden Grapes Ripe for a New Approach? *Journal of Infectious Diseases*. 2017 Sep;215(suppl\_1):S64-s70.
- Vazin A, Mahi Birjand M, Darake M. Evaluation of vancomycin therapy in the adult ICUs of a teaching hospital in southern Iran. *Journal of drug, Healthcare and Patient Safety*. 2018 Sep;10:21-6.
- Papan C, Schröder M, Hoffmann M, Knoll H, Last K, Albrecht F, et al. Combined antibiotic stewardship and infection control measures to contain the spread of linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* in an intensive care unit. *Journal of Antimicrob Resist Infect control*. 2021 Sep;10(1):1-9.
- Mahmoodian A, Abbasi S, Farsaei S. A new approach to Vancomycin utilization evaluation: A cross-sectional study in intensive care unit. *Journal of Research In Pharmacy practice*. 2016 Sep;5(4):279-84.
- Mahi-Birjand M, Ziaee M, Bijari B, Khalvati R, Abedini MR, Golboei Mousavi H, et al. Evaluation of vancomycin use in university-affiliated hospitals in Southern Khorasan Province (East Iran) based on HICPAC guidelines. *Journal of drug, healthcare and patient safety*. 2019 Sep;11:29-35.
- Alavi-Moghadam M, Shahim F, Sistanizad M, Pourheidar E, Hassanpour R. Vancomycin Prescription Pattern in a Teaching Hospital: The Promising Role of Antimicrobial Control Programs. *Journal of Pharmaceutical Care*. 2020 Sep;8(2):53-6.
- Chamon RC, Marques LM, Timenetsky J, da Costa Rachid CTC, Ferreira RBR, de Oliveira TLR, et al. Genome Sequence of a Highly Virulent pvl-positive Vancomycin-intermediate-resistant *Staphylococcus aureus* Sequence Type 30. *Curr Genomics*. 2020;21(2):128-37.
- Dehghan F, Khorami N, Taleghani NT, Bassiri A, Davoodian P, Shirvani F, et al. Drug utilization evaluation of vancomycin in pediatric department. *Journal of Novelty In Biomedicine*. 2018 Sep;6(1):9-14.
- Melese A, Genet C, Andualem T. Prevalence of Vancomycin resistant enterococci (VRE) in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of BMC Infectious Diseases*. 2020 Sep;20(1):124.
- Shrestha S, Kharel S, Homagain S, Aryal R, Mishra SK. Prevalence of vancomycin-resistant enterococci in Asia-A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2021 Sep;46(5):1226-37.
- Alizade H, Davoodian P, Hadad M, Karmostaji A. Evaluation of prescribing pattern of vancomycin at the Payambar-e-Azam Hospital of Bandar Abbas. *Medical Journal of Mashhad university of Medical Sciences*. 2020 Sep;63(3):2287-92.
- Bamigboye BT, Olowe OA, Taiwo SS. Phenotypic and Molecular Identification of Vancomycin Resistance in Clinical *Staphylococcus Aureus* Isolates in Osogbo, Nigeria. *European Journal of Microbiology and Immunology*. 2018; Sep 8(1):25-30.
- Ayubi MS, Elyasi S, Jannati M, Vahdati-Mashhadian N, Saberi MR, Naderi HR, et al. Vancomycin Utilization Evaluation in a Tertiary Teaching Hospital in Mashhad, Iran. *Journal of Pharmaceutical Care*. 2017 Sep;5(3-4):44-8.
- Salehifar E, Babamahmoodi F, Alikhani A, Ganji R, Fazli M. Drug utilization evaluation of vancomycin in a referral infectious center in mazandaran province. *Journal of Pharmaceutical Care*. 2014 Sep;2(2):55-9.
- Rezvani M, Kharazmkia A, Amiri A, Sherkatolabbasieh HR, Birjandi M. Drug Utilization Evaluation (DUE) of vancomycin: A cross-sectional study. *Journal of Annals of Medicine And Surgery*. 2022 Sep;80:104169.
- Ghollar MA, Rangchian M, Etmianiesfahani M. Retrospective Drug Utilization Evaluation of Vancomycin Usage in Infectious

- Wards and Intensive Care Units in Hamedan Teaching Hospitals, April to September 2020. *Avicenna Journal of Pharmaceutical Research*. 2021 Sep;2(2):55-9.
23. Vazin A, Japoni A, Shahbazi S, Davarpanah MA. Vancomycin utilization evaluation at hematology-oncology ward of a teaching hospital in iran. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2012 Sep;11(1):163-70.
  24. Fahimi F, Soleymani F, Tavakoli-Ardakani M. Vancomycin Utilization Evaluation in a teaching hospital: A case-series study in Iran. *Journal of Pharmaceutical Care* 2013 Sep;1(2):51-4.
  25. Askarian M, Assadian O, Safae G, Golkar A, Namazi S, Movahed M. Vancomycin use in a large teaching hospital in Shiraz, Islamic Republic of Iran, 2003. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2007 Sep;13(5):1195-201.
  26. Rezaie N, Farasatinasab M, Vaiszadeh N, Jamshidi M, Ranjbar M, Yasin Z, et al. Colistin utilization evaluation in a major teaching hospital in Iran. *Journal of Pharmaceutical Care*. 2018 Sep:19-22.
  27. Wang X, Mu J, Ma K, Ma Y. Challenges of Serum Creatinine Level in GFR Assessment and Drug Dosing Decisions in Kidney Injury. *Journal of advanced pharmaceutical bulletin*. 2024 Sep;14(4).
  28. Mirkov S, Scuderi C, Lloyd J, Coutsouvelis J, O'Connor S, Potts S, et al. Estimation of kidney function for medication dosing in adult patients with chronic kidney disease: a practice update. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2024 Sep;54(1):94-106.
  29. De Santis F, Boari A, Dondi F, Crisi PE. Drug-dosing adjustment in dogs and cats with chronic kidney disease. *Animals*. 2022 Sep;12(3):262.



## Prospective drug utilization evaluation of vancomycin in a specialized and sub-specialized pediatric referral hospital in Ahvaz

### Abstract

Received: 23 Jun. 2024 Revised: 05 Jul. 2024 Accepted: 13 Agu. 2024 Available online: 22 Agu. 2024

Ehsan Roshan Nasab M.Sc.<sup>1</sup>  
Farzaneh Hematian M.D.<sup>2\*</sup>  
Ahmad Shamsizadeh  
Hayatdavodi M.D.<sup>3</sup>  
Mohammadreza Mirkarimi  
M.D.<sup>4</sup>  
Mohsen Ali Samir M.D.<sup>5</sup>  
Mandana Izadpanah M.D.<sup>2</sup>

1- Student Research Committee,  
School of Pharmacy, Ahvaz  
Jundishapur University of Medical  
Sciences, Ahvaz, Iran.

2- Department of Clinical  
Pharmacy, Faculty of Pharmacy,  
Ahvaz Jundishapur University of  
Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

3- Department of Pediatric  
Infectious Disease, Infectious and  
Tropical Diseases Research Center,  
School of Medicine, Ahvaz  
Jundishapur University of Medical  
Sciences, Ahvaz, Iran.

4- Department of Pediatrics, School  
of Medicine, Ahvaz Jundishapur  
University of Medical Sciences,  
Ahvaz, Iran.

5- Department of Pediatrics, Air  
Pollution and Respiratory Diseases  
Research Center, Abouzar Hospital,  
School of Medicine, Ahvaz  
Jundishapur University of Medical  
Sciences Ahvaz, Iran.

\* Corresponding author: Department of  
Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy,  
Ahvaz Jundishapur University of  
Medical Sciences Ahvaz, Iran.  
Tel: +98-61-33110000  
E-mail: farzanehematian@yahoo.com

**Background:** Vancomycin resistance in intensive care units has significant complications and additional costs. Given the need for rational use of this antibiotic to prevent the occurrence of antibiotic resistance, the present study was designed to evaluate how to prescribe the antibiotic vancomycin consumption pattern in a pediatric subspecialty hospital.

**Methods:** This cross-sectional descriptive-analytical study was conducted over a 3-month period (February, May, and June) in 2021 at the Pediatric Hospital of Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz. All patients hospitalized in the intensive care unit and infectious disease ward with vancomycin prescription were included in the study. Patients who were hospitalized for less than three days or had no desire to enter the study were excluded from the study. Vancomycin prescription by clinical pharmacist was reviewed based on the latest version of Lexicomp from Wolters Kluwer and the National Health Service (NHS) guidelines.

**Results:** Of the 91 hospitalized patients, 70.3% (64 cases) were prescribed vancomycin without performing an antibiogram culture based on experience and 29.7% (27 cases) were based on an antibiogram culture. In 96.7% (88 cases), the duration of intravenous vancomycin infusion did not comply with the protocol. Red Man Syndrome was observed in 8.8% (8 cases). In 91.2% (83 cases), no adverse effects were reported. In 65.9% (60 cases), the drug dose was determined based on the correct renal function Glomerular filtration rate (GFR) and in 34.1%, the drug dose was determined regardless of the renal function of the patients. Vancomycin doses were lower and higher than the guidelines in 6 and 25 patients, respectively. Out of all patients, eighty four cases recovered and seven cases died.

**Conclusion:** In almost half of the patients, Vancomycin were prescribed based on experience and without performing an antibiogram test. Use of guidelines, Serum level monitoring programs and continuous medical education for doctors can be effective in rational use of antibiotics.

**Keywords:** antibiotic resistance, large pediatric subspecialty hospital in Iran, rational drug prescription, vancomycin.

