

## *Rational Use of Amikacin in Buali-Sina Hospital in Sari 2011*

Gohar Eslami<sup>1</sup>,  
Ebrahim Salehifar<sup>2</sup>,  
Maryam Behbudi<sup>2</sup>,  
Mohammad Sadegh Rezaei<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Pharmacology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Department of Clinical Pharmacy, Thalassemia Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Department of Pediatrics, Nosocomial Infections Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 28, 2012 ; Accepted April 3, 2013)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Inappropriate and irrational prescription of antimicrobial agents is a major concern around the world. Almost half of the prescribed antibiotics are inappropriate and unreasonable. Widespread use of Aminoglycosides is seen in the northern region of Islamic Republic of IRAN. This study aimed at investigating the consumption patterns, indications for use, dosage and intervals, complications, and monitoring of this class of drugs.

**Materials and methods:** This retrospective study has been done in 100 patients who received amikacin in Sari Buali-sina Hospital, 2011. Demographic and other information regarding the time of starting antibiotic therapy, antibiotic therapy duration, amikacin dosage and interval, and creatinine clearance were recorded. SPSS V.16 was used to analyze the data. Independent samples t-test and chi square were used to compare the quantitative and qualitative variables, respectively.

**Results:** Among the patients 53 (53%) were less than one week of age, of whom 61% were male. The mean of starting antibiotics was  $1.06 \pm 0.307$  days in neonates, and  $1.19 \pm 0.616$  days in infants. The mean duration of starting treatment with antibiotics in neonates was  $12.95 \pm 12.237$  days and  $6.57 \pm 4.01$  in infants. The average duration of amikacin in neonatal and infants was  $4.89 \pm 4.05$  and  $9.83 \pm 5.43$  days, respectively. Serum creatinine levels were measured in 17 patients before, during and after using amikacin. In 30% of patients the correct dosage based on serum creatinine levels was not prescribed. The mean of baseline serum creatinine was  $0.603 \pm 0.122$  in neonates and  $0.625 \pm 0.103$  in infants ( $P_v=0.95$ ).

**Conclusion:** This study showed irrational use of amikacin and the main problem found in this study was not considering renal function, co-administration of drugs, and nephrotoxic. We believe that referral centers should be created in the region on a daily basis in order to measure the drug level.

**Keywords:** Rational use, amikacin, neonate, antibiotics

## روند مصرف منطقی آمیکاسین در نوزادان

گوهر اسلامی<sup>۱</sup>  
ابراهیم صالحی فر<sup>۲</sup>  
مریم بهبودی<sup>۲</sup>  
محمدصادق رضائی<sup>۳</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** تجویز نامناسب و غیر منطقی عوامل ضد میکروبی یک معضل بزرگ و ثابت شده در سراسر دنیا می باشد. به طوری که تقریباً تجویز نیمی از آنتی بیوتیک های مصرفی، نامناسب و غیر منطقی گزارش شده است. با توجه به مصرف گسترده آمینو گلیکوزیدها در شمال کشور، تاکنون مطالعه ای در زمینه بررسی نحوه مصرف، اندیکاسیون مصرف، دوزاژ و فواصل بین آن ها، بررسی تداخلات، بروز عارضه و مانیتورینگ این دسته از داروها انجام نگرفته است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی موارد مذکور و میزان تطابق آن با دستورالعمل های ذکر شده در منابع، جهت مصرف منطقی تر داروها می باشد.

**مواد و روش ها:** این مطالعه به صورت گذشته نگر و مرور پرونده در سال های ۹۰-۸۹ بر روی ۱۰۰ بیمار بستری در بخش های اطفال (نوزادان، NICU و PICU) در بیمارستان بوعلی ساری که آمیکاسین دریافت کردند، انجام شد. اطلاعات دموگرافیک و پایه بیمارار و همچنین اطلاعات مربوط به دوزاژ و فواصل بین آن ها، علت تجویز، داروهای همراه، بروز عوارض حین مصرف، کلیرانس کراتینین و سطح خونی دارو و تعدیل دوزاژ حین درمان در پرسشنامه ثبت شد. بعد از ورود داده ها به SPSS ۱۶، متغیرهای کمی توسط آزمون Independent sample t test و متغیرهای کیفی توسط آزمون Chi square مورد ارزیابی آماری قرار گرفتند، سپس میزان مطابقت موارد فوق با توصیه های ذکر شده در منابع تعیین شد  $p < 0/05$  به عنوان اختلاف معنی دار آماری گزارش شد.

**یافته ها:** براساس اطلاعات دموگرافیک ۵۳ درصد از بیماراران دارای سن کم تر از یک هفته و ۶۱ درصد بیماراران مذکور بودند. میانگین زمان شروع آنتی بیوتیک در نوزادی  $1/06 \pm 0/307$  روز، در بعد نوزادی  $1/19 \pm 0/616$ ، میانگین دوره درمان با آنتی بیوتیک ها در نوزادی  $12/95 \pm 12/237$  روز، بعد نوزادی  $6/57 \pm 4/401$  و میانگین مدت زمان دریافت آمیکاسین در نوزادی  $9/83 \pm 5/43$  و در بعد نوزادی  $4/89 \pm 4/05$  گزارش شد. مطالعه سطح کراتینین سرم ۱۷ بیمار در قبل، حین و بعد از اتمام دوره مصرف با آمیکاسین اندازه گیری شد و در ۳۰ درصد بیماراران بر اساس سطح کراتینین سرم، دوز صحیح دارو تجویز نشد. میانگین، کراتینین سرم پایه در نوزادی  $0/122 \pm 0/603$  و در بعد نوزادی  $0/103 \pm 0/62$  بود ( $p = 0/95$ )

**استنتاج:** با توجه به این که در این مطالعه مصرف آمیکاسین از لحاظ تعیین سطح دارو و پایش عوارض دارویی روند منطقی نداشت و مهم ترین مشکل در عدم بررسی عملکرد کلیوی، سطح دارو و همچنین تجویز همزمان عوامل نفروتوکسیک بود، توصیه می شود در هر منطقه مرکز ارجاعی که به صورت روزانه بتواند سطح دارو را اندازه گیری نماید، ایجاد گردد.

**واژه های کلیدی:** مصرف منطقی، آمیکاسین، نوزادان، آنتی بیوتیک

### مقدمه

بر اساس تعریف WHO، مصرف منطقی داروها به معنی تجویز دارو با دوزاژ و اندیکاسیون صحیح، در مدت زمان مناسب با کمترین هزینه برای بیمار و جامعه می باشد (۱، ۲). تجویز نامناسب و غیر منطقی عوامل ضد

E-mail: drmsrezaii@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** محمدصادق رضایی - ساری: بلوار پاسداران، بیمارستان بوعلی سینا، بخش عفونی اطفال

۱. گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  ۲. گروه داروسازی بالینی، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  ۳. گروه عفونی اطفال، مرکز تحقیقات عفونت های بیمارستانی مقاوم به درمان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
- تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۹/۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۱/۱۱/۱۶ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۱/۱۴

کودکان ۸/۶-۶ عدد می‌باشد (۱۳-۱۵،۸)، که بیش‌ترین آن‌ها آنتی بیوتیک‌ها می‌باشد (۱۵،۸).

مطالعات متعددی در زمینه مصرف منطقی آمیکاسین، جهت جلوگیری از عوارض کلیوی و شنوایی توصیه شد، تا عملکرد کلیوی، شنوایی و سطح سرمی مرتباً پایش گردد. با توجه به عوارض و طیف اثر این داروها، توصیه می‌گردد که مصرف منطقی آن‌ها مورد بررسی قرار گیرد تا از اشتباهات آینده جلوگیری شود (۲، ۱۶).

با توجه به مصرف گسترده آمینو گلیکوزیدها در شمال کشور، تاکنون مطالعه‌ای در زمینه بررسی نحوه مصرف، اندیکاسیون مصرف، دوزاژ و فواصل بین آن‌ها، بررسی تداخلات، بروز عارضه و مانیتورینگ این دسته از داروها انجام نگرفته است. با توجه به این که بیمارستان آموزشی-درمانی بوعلی سینا تنها بیمارستان آموزشی اطفال در منطقه می‌باشد، هدف از انجام این مطالعه بررسی موارد مذکور و میزان تطابق آن‌ها با دستورالعمل‌های ذکر شده در منابع، جهت مصرف منطقی تر آمیکاسین در اطفال این مرکز می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت گذشته نگر در سال‌های ۹۰-۸۹ بر روی ۱۰۰ بیمار بستری در بخش‌های اطفال (نوزادان، NICU و PICU) در بیمارستان بوعلی ساری انجام شد. اطلاعات دموگرافیک، بالینی و آزمایشگاهی بیماران (سن، جنس، قد، وزن،...) در پرسشنامه‌ای که بر اساس دستورالعمل‌ها طراحی شد و روایی و پایایی آن توسط اساتید متخصص عفونی اطفال و داروسازی بالینی تأیید شد، جمع‌آوری گردید. علاوه بر اطلاعات دموگرافیک، بیماران از لحاظ علائم بالینی حین دریافت آنتی‌بیوتیک، سایر آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی طی بستری، زمان شروع آنتی‌بیوتیک و مدت زمان مصرف آنتی‌بیوتیک ارزیابی شدند. همچنین اطلاعات مربوط به آمیکاسین شامل: دوزاژ و فواصل بین آن‌ها، علت تجویز، داروهای همراه، بروز عوارض حین مصرف،

میکروبی یک معضل بزرگ و ثابت شده در سراسر دنیا می‌باشد. به طوری که تقریباً تجویز نیمی از آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی نامناسب و غیرمنطقی گزارش شده است (۳-۶). براساس مطالعات انجام شده، تجویز منطقی آنتی‌میکروبیال‌ها شامل بررسی محل، شدت، نوع و منبع عفونت و همچنین بررسی فاکتورهای مرتبط با میزبان و داروی مورد نظر و در نهایت اصلاح عادت‌های تجویز نامناسب دارو می‌باشد (۲، ۷، ۸).

آمیکاسین از دسته آمینو گلیکوزیدها، آنتی بیوتیک وسیع‌الطیفی است که نقش اساسی را در درمان عفونت‌های تهدید کننده حیات، به ویژه عفونت با باسیل‌های گرم منفی ایفاء می‌کند (۹، ۱۰). این دارو با مهار سنتز 30 S ریبوزوم و مهار سنتز پروتئین باکتری، باعث اختلال در یک پارچگی دیواره سلولی و مرگ باکتری می‌شود (۱). همچنین علیه باکتری‌های گرم مثبت و منفی هوازی شامل: آسینتو باکتر، سیتروباکتر، انتروباکتر، اشرشیاکولی، کلبسیلا، سراتیا، پروتئوس، مورگانلا، سودومونا آئروژینوزا،... و در درمان سپسیس، مننژیت، عفونت‌های تنفسی مؤثر می‌باشند، ولی علیه باکتری‌های بی‌هوازی، قارچ‌ها و ویروس‌ها اثری ندارند (۲، ۱۱).

این داروها دارای اثر کشندگی وابسته به غلظت هستند، به همین دلیل تجویز تک دوز آن‌ها باعث فعالیت بهینه و جلوگیری از مقاومت‌های دارویی می‌شود. از عوارض شایع این دسته دارویی، عوارض گوشی و کلیوی می‌باشد، این داروها در نارسایی کلیوی نیاز به تعدیل دوز دارد. فاکتورهای متعدد (سن بیمار و عملکرد کلیوی، دوز و فواصل مصرف دارو) در ایجاد عوارض کلیوی آن‌ها نقش دارند (۱۲).

به دلیل تفاوت‌های فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی که در نوزادان و کودکان وجود دارد، این گروه جمعیت آسیب‌پذیری نسبت به بیماری‌ها و عوارض ناشی از داروها می‌باشند. مطالعات متفاوتی نشان می‌دهند، که میانگین تعداد داروهای مصرفی در

جدول شماره ۲: اطلاعات بالینی و علل احتمالی تجویز آمیکاسین در نوزادی و بعد از نوزادی

سطح معنی داری	نوزادی	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
	علایم بالینی در زمان شروع آنتی بیوتیک:	
	(۸)۵	(۲۲)۷
	(۵)۳	(۳۳)۲۱۰
۰/۲۷	(۶۴)۴۰	(۱۲)۵۴
	(۲۰)۱۲	۰
	۰	(۳۴)۴۱۱
	(۱۳)۶۸	۰
	(۶۹)۵۴۱	(۸)۶۳
	۰	(۱۴)۳۵
	(۱۷)۱	(۸)۶۳
	(۱۷)۱	(۶۰)۲۱
	شروع و دوره درمان با آنتی بیوتیک:	
۰/۱۸	۱/۰۶±۰/۳۰۷	۱/۱۹±۰/۰۶۱۶
۰/۰۱۶	۱/۱±۰/۳۵۸	۲/۲۰±۲/۳۴
۰	۱۲/۹۵±۱۲/۲۳۷	۶/۵۷±۴/۰۱
۰	۹/۸۲±۵/۴۳	۴/۸۹±۴/۰۵
	میانگین مدت زمان بستری ± انحراف معیار (روز)	
۰	۱۴/۰۷±۱۲/۷۸	۶/۹۴±۳/۸۸

بیشترین آنتی بیوتیک‌های مصرفی بیماران طی بستری علاوه بر آمیکاسین، آمپی سیلین (۶۳ درصد)، سفتریاکسون (۲۷ درصد)، ونکومایسین (۱۷ درصد)، سفپیم (۹ درصد)، سفوتاکسیم (۷ درصد) و ایمی پنم (۶ درصد) می‌باشند. بیشترین آنتی بیوتیک‌های تجویز شده همزمان با آمیکاسین به ترتیب آمیکاسین (۶۰ درصد)، سفتریاکسون (۲۴ درصد) و ونکومایسین (۱۰ درصد) بودند. در این مطالعه آمیکاسین در ۶۶ مورد توسط فوق تخصص نوزادان، ۱۵ مورد توسط فوق تخصص نفرولوژی، ۶ مورد توسط فوق تخصص عفونی، ۵ مورد توسط فوق تخصص مغز و اعصاب و در ۴ مورد توسط جراح اطفال تجویز گردید. شایع‌ترین علت تجویز این دارو در نوزادان سپسیس (۶۹/۵ درصد) و عفونت مجاری ادراری (۲۲ درصد) بوده است (جدول شماره ۲). در بررسی مانیتورینگ عملکرد کلیوی بیماران مورد مطالعه، در ۱۲ بیمار چک کردن سطح کراتینین سرم انجام نشد. در ۲۵ بیمار فقط یک بار قبل از شروع آمیکاسین چک شد و در حین و بعد از اتمام دوره مصرف با این دارو کراتینین سرم چک نشد.

در مجموع در ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه در مورد ۱۷ بیمار، سطح کراتینین سرم قبل، حین و بعد از اتمام دوره

کلیرانس کراتینین، سطح خونی دارو و تعدیل دوزاژ حین درمان، در پرسشنامه مذکور ثبت شده است. برای محاسبات آماری، بعد از ورود داده‌ها به SPSS۱۶، متغیرهای کمی با آزمون Independent sample t test و متغیرهای کیفی با آزمون Chi square مورد ارزیابی آماری قرار گرفتند و  $p < 0/05$  به عنوان اختلاف معنی‌دار آماری گزارش شد. در نهایت میزان مطابقت موارد فوق با توصیه‌های ذکر شده در منابع، تعیین شد. موارد عدم مطابقت از دستور العمل، به عنوان اهداف مداخلات بعدی مشخص شد.

## یافته‌ها

براساس اطلاعات دموگرافیک (۵۳ درصد) ۵۳ مورد از بیماران دارای سن کمتر از یک هفته و ۶۱ درصد بیماران مذکر بودند. میانگین وزن بیماران در نوزادی و بعد آن به ترتیب  $۲/۶۵ \pm ۰/۸۷۲$  و  $۱۰/۱۷۱ \pm ۱۴/۴۴$  کیلوگرم بود (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: اطلاعات دموگرافیک بیماران

متغیرها	نوزادی تعداد (درصد)	بعد از نوزادی تعداد (درصد)	سطح معنی داری
جنس:			
مؤنث	۲۱ (۳۳ درصد)	۱۸ (۴۸/۶ درصد)	۰/۱۲
مذکر	۶۶ (۷۷/۴ درصد)	۱۹ (۵۱/۴ درصد)	
میانگین وزن ± انحراف معیار (کیلوگرم)	$۲/۶۵ \pm ۰/۸۷۲$	$۱۴/۴۴ \pm ۱۰/۱۷۱$	۰
سرانجام بیماران:			
بهبودی کامل	۱۲ (۱۹ درصد)	۲ (۵/۴ درصد)	۰/۰۳
بهبودی نسبی	۵۰ (۷۹/۴ درصد)	۳۳ (۸۹/۲ درصد)	
فوت	۱ (۱/۶ درصد)	۲ (۵/۴ درصد)	

میانگین زمان شروع آنتی بیوتیک در نوزادی  $۱/۰۶ \pm ۰/۳۰۷$  روز، در بعد نوزادی  $۱/۱۹ \pm ۰/۶۱۶$ ، میانگین دوره درمان با آنتی بیوتیک‌ها در نوزادی  $۱۲/۹۵ \pm ۱۲/۲۳۷$  روز، بعد نوزادی  $۶/۵۷ \pm ۴/۰۱$  و میانگین مدت زمان دریافت آمیکاسین در نوزادی  $۵/۴ \pm ۹/۸۳$  روز و در بعد نوزادی  $۴/۴۸۹ \pm ۴/۰۵$  بود. در زمان شروع آنتی بیوتیک، ۱۲ درصد بیماران علامتی دال بر وجود عفونت نداشتند و شایع‌ترین علامت در این زمان دیس پنه بود، که در ۴۳ درصد موارد مشاهده شد (جدول شماره ۲).

اطفال برای ۷ تا ۱۰ روز توصیه می شود و بعد از ۱۰ روز عوارض این دارو بیش از مزایای آن خواهد بود (۲، ۱۸). نتایج دموگرافیک مطالعه ما مشابه با مطالعه Mario و همکاران بوده است، میانگین مدت زمان بستری بیماران در تعدادی از مطالعات کم تر از این مطالعه بوده است و با توجه به تفکیک مطالعه ما در دو گروه (نوزادی و بعد از نوزادی)، این تفاوت منطقی به نظر می رسد (۸، ۱۹). ۲۱ درصد از بیماران این مطالعه، آمیکاسین را بیش از ۱۰ روز دریافت کردند. در حالی که در مطالعه Arshad، ۱۸/۸۵ درصد افراد این دارو را حداقل به مدت ۱۰ روز دریافت کردند (۲).

با توجه به این که درمان نوزادان مبتلا به سپسیس ممکن است به درمان بیش از ده روز آمیکاسین نیاز داشته باشد، طول مدت درمان با آنتی بیوتیک ها در صورت سپسیس نوزادی ۱۰ روز می باشد (۲۰، ۲۱). در صورت دریافت آمینو گلیکوزیدها خصوصاً بیش از ۱۰ روز، مانیتورینگ عوارض شنوایی، کلیوی، سطح خونی داروها ضروری می باشد (۲، ۲۲).

در مطالعه ما شایع ترین علت تجویز آمیکاسین سپسیس در نوزادی و در دوران بعد نوزادی عفونت مجاری ادراری بود. این نتایج مشابه مطالعه Zahar می باشد (۱۷). در این مطالعه مصرف غیر منطقی آمیکاسین، از لحاظ دوز نادرست در نوزادان ۲۷ درصد و در دوران بعد نوزادی ۱۶ درصد بود که در مقایسه مطالعه Ceyhan و همکاران که ۳۹/۹ درصد بوده، پایین تر گزارش شد (۲۳). اندازه گیری سرمی کراتینین پایه قبل از شروع درمان با آمینو گلیکوزیدها و سپس هر ۱ تا ۳ روز جهت بررسی عملکرد کلیه و تشخیص عارضه دارو ضروری می باشد، خصوصاً در صورت مصرف همزمان با داروهای نفروتوکسیک مانیتورینگ بیش تر توصیه می شود (۲۴). در این مطالعه در ۱۲ درصد بیماران، سرم کراتینین چک نشد و سفالوسپورین ها (۴۳ درصد) از شایع ترین عوامل تجویز شده همزمان با آمیکاسین بودند، همچنین با توجه به این که ۱۴ درصد

مصرف با آمیکاسین اندازه گیری شد و در ۳۰ درصد بیماران بر اساس سطح کراتینین سرم، دوز صحیح دارو تجویز نشد. میانگین کراتینین سرم پایه در نوزادی  $0.122 \pm 0.063$  و در بعد نوزادی  $0.103 \pm 0.0625$  بود ( $p=0.95$ ). در این مطالعه هیچ یک از بیماران تحت همودیالیز قرار نگرفتند. دوز بارگیری و اندازه گیری سطح خونی آمیکاسین در هیچ یک از بیماران انجام نشد. از نظر انجام کشت و تعیین حساسیت، برای ۶۹ بیمار کشت (خون، ادرار، خلط، ...) درخواست شد، که ۳۷ مورد کشت خون، ۲۰ مورد کشت ادرار، ۳ مورد خلط و ۴ مورد مایع مغزی نخاعی و... بیماران بوده است. در مجموع نتیجه کشت در ۱۹ (۲۷/۵ درصد) مورد مثبت گزارش شد.

جدول شماره ۳: بررسی میزان مصرف منطقی آمیکاسین

نوزادی (n=۶۳)	بعد نوزادی (n=۳۷)	
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۹۵ (۶۰)	۸۹ (۳۳)	اندیکاسین صحیح براساس تشخیص احتمالی :
۸۴/۱ (۵۳)	۷۳ (۲۷)	دوز دریافتی صحیح:
۰	۰	روش تجویز :
۰	۰	یک بار در روز
۷۸	۹۲/۶	مدت درمان صحیح در بیماران:
۰	۰	مونیتورینگ صحیح بیماران :
۱۵ (۲۳)	۵ (۵)	ارزیابی عملکرد کلیوی
۰	۰	ارزیابی عملکرد شنوایی
۰	۰	ارزیابی سطح سرمی

## بحث

بررسی مصرف منطقی آنتی بیوتیک ها، در جهت بهینه سازی درمان با آنتی میکروبیال ها ( انتخاب آنتی بیوتیک مناسب، دوز و مدت درمان صحیح) به منظور کاهش بروز مقاومت های دارویی و کاهش هزینه متحمل به بیمار و جامعه انجام می شود.

مطالعه Zahar که جهت ارزیابی تجویز آنتی بیوتیک ها انجام شد، تا ۵۰ درصد تجویز غیر منطقی و نامناسب آنتی بیوتیک ها از جمله آمینو گلیکوزیدها را نشان داد (۱۷). آمیکاسین به عنوان یکی از آنتی میکروبیال های مؤثر، ارزان و در دسترس، در درمان عفونت های شدید ناشی از ارگانیزم های گرم منفی

بیماران حداقل دو داروی نفروتوکسیک و ۱۲ درصد آن‌ها حداقل سه داروی نفروتوکسیک را همزمان دریافت نمودند، مانیتورینگ بیش‌تری برای بیماران مورد انتظار بود (۸، ۲۳). همچنین بر خلاف انتظار، قبل و بعد دریافت آمیکاسین، کراتینین سرم بیماران تغییرات چشم‌گیری نداشته است، که این نتیجه می‌تواند به دلیل عدم بررسی عملکرد کلیوی در تعداد کثیری از بیماران به ویژه بعد از درمان با آمیکاسین باشد. از مشکلات دیگر در مصرف آمینوگلیکوزیدها، هزینه زیاد اندازه‌گیری سطح خونی این داروها می‌باشد. با توجه به این که در ۹۰ درصد از موارد مشکوک به سپسیس، در نهایت کشت خون منفی می‌باشد و در صورت کشت منفی می‌توان بعد از ۲ الی ۳ روز بدون چک کردن سطح خونی، آنتی‌بیوتیک‌ها را قطع کرد (۲۵، ۲۶). بنابراین مواردی که نیاز به اندازه‌گیری سطح خونی آمینوگلیکوزیدها می‌باشد بسیار کم است. از طرفی عدم رسیدن به سطح خونی مناسب را در ۵۰/۳ درصد بیماران دریافت‌کننده آمینوگلیکوزیدها نشان می‌دهند (۲۷).

در مطالعه ما در هیچ یک از بیماران سطح خونی آمیکاسین چک نشد و با توجه به این که ۶۱ درصد بیماران مورد مطالعه سن کم‌تر از یک هفته داشتند و در ۳۴ درصد موارد، مدت درمان بیش از ۵ روز با آمیکاسین و ۱۲ درصد بیماران حداقل دو داروی نفروتوکسیک همراه آن دریافت کردند، بر اساس منابع حداقل در این موارد، ارزیابی سطح خونی آمیکاسین ضروری بود (۲۴). در این مطالعه هزینه بالا جهت اندازه‌گیری سطح خونی آمیکاسین و عدم دسترسی به امکانات آزمایشگاهی به ویژه در بیمارستان‌های آموزشی از مشکلاتی بود که در عدم انجام مانیتورینگ سطح خونی دارو نقش به‌سزایی داشت.

در تجویز تک دوز روزانه آمیکاسین به دلیل اثر کشندگی وابسته به غلظت، حداکثر اثربخشی، مقاومت کم‌تر و سطح تراف پایین‌تر سبب سمیت کلیوی کم‌تری می‌شود (۲۴، ۲۸). در این مطالعه هیچ بیماری

رژیم تک دوزی دریافت نکرد، که به دلیل عدم مطالعات کافی در اثر بخشی رژیم تک دوزی آمیکاسین در سپسیس نوزادی و عدم امکان مانیتورینگ سطح خونی دارو بود.

در این مطالعه در همه بیماران، درمان تجربی با آنتی‌بیوتیک‌ها انجام شد. در مطالعه Ceyhan (۲۳) ۴۳ درصد و در مطالعه انجام شده توسط Arshad (۲)، ۹۴ درصد افراد تحت درمان تجربی با آنتی‌بیوتیک‌ها قرار گرفتند که نتایج حاصل کم‌تر از مطالعه ما گزارش شد. با توجه به این که دریافت آنتی‌بیوتیک به صورت تجربی در بروز سوش‌های مقاوم، نقش به‌سزایی دارد و همچنین جمعیت مورد بررسی مطالعه بیش‌تر شامل نوزادان بودند، درخواست انجام کشت و تجویز آنتی‌بیوتیک براساس جواب کشت، بیش‌تر مورد انتظار می‌باشد. از جمله مشکلات مصرف غیرمنطقی آمیکاسین مقاومت ارگانسیم‌ها به آن‌ها می‌باشد، که خصوصاً در مورد باسیل‌های گرم منفی این معضل رو به افزایش است (۲۶، ۲۹). در این مطالعه از مجموع ۱۷ کشت مثبت، در ۶۵ درصد ارگانسیم *ECOLI* جداسازی شد، که ۷۲ درصد به آمیکاسین، ۵۴ درصد به جنتامایسین، ۷۲ درصد به سیپروفلوکسازین و ۶۳ درصد نسبت به ایمپنیم حساسیت نشان دادند. در مطالعات متعددی نتایج متفاوتی گزارش شد. در مطالعه Zacharczuk و همکارانش، نیز شایع‌ترین ارگانسیم *E. coli* (۳/۷۳ درصد) و بیش‌ترین مقاومت نسبت به جنتامایسین گزارش شد، ولی در مجموع ۱/۹۰ درصد از ارگانسیم‌ها مقاوم به آمینوگلیکوزیدها و ۹۵ درصد حساس به آمینوگلیکوزیدها بودند (۳۰)، که در مقایسه با مطالعه ما میزان مقاومت کم‌تری گزارش شد. در مطالعه‌ای که توسط پورا کبری انجام شد، الگوی مقاومت به *E. coli* تا حدودی مشابه با مطالعه ما بود. حساسیت نسبت به آمیکاسین ۷۵ درصد، به جنتامایسین ۷۷ درصد و سفوتاکسیم ۷۷ درصد گزارش شد (۳۱). در مطالعات متعددی در آمریکای لاتین، پاکستان و کانادا نیز حساسیت کم‌تری نسبت به آمینوگلیکوزیدها

آنتی‌بیوتیک‌های با طیف اثر باریک و عدم مصرف آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف تا حد امکان، قطع سریع آنتی‌بیوتیک‌ها بعد از اتمام دوره درمان و استفاده از رژیم تک دوز روزانه می‌تواند مصرف آمیکاسین را منطقی‌تر نماید.

ضمناً مهم‌ترین مشکل در روند مصرف منطقی آمیکاسین، عدم بررسی عملکرد کلیوی، سطح دارو و همچنین تجویز هم‌زمان عوامل نفروتوکسیک بود. توصیه می‌شود، مرکز ارجاعی در هر منطقه‌ای که به صورت روزانه بتواند سطح دارو را اندازه‌گیری نماید، ایجاد گردد.

گزارش شد (۳۳-۳۱).

در مطالعه Arshad نیز میزان مقاومت به آمیکاسین ۱۱ درصد گزارش شد (۲). مقاومت به این داروها از طریق پلاسمید به ارگانسیم‌های دیگر نیز منتقل می‌شود که مصرف غیر منطقی آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به مقاومت بیش‌تر نسبت به آن‌ها خواهد شد و در صورت مقاومت بالا به یک آمینوگلیکوزید، توصیه به عدم مصرف موقت آن دارو در بیماران و شروع داروی دیگری در همان رده می‌شود (۳۴).

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مصرف

## References

- Giamarellos-Bourboulis EJ, Baziaka F, Antonopoulou A, Koutoukas P, Kousoulas V, Sabracos L, et al. Clarithromycin co-administered with amikacin attenuates systemic inflammation in experimental sepsis with *Escherichia coli* Int J Antimicrob Agents 2005; 25(2): 168-172.
- Arshad A, Rehman S, Zaka M, Tahir Mohamad K. Rational Use of Amikacin in Children. J Pharm Sci Res 2011; 3(1): 995-1001.
- Castle M, Castle M, Wilfert CM, Cate TR, Osterhout S. Antibiotic use at Duke University Medical Center. JAMA 1977; 237(26): 2819-2822.
- Maki DG, Schuna AA. A study of antimicrobial misuse in a university hospital. Am J Med Sci 1978; 275(3): 271-282.
- Kunin CM, Tupasi T, Craig WA. Use of antibiotics: A Brief Exposition of the Problem and Some Tentative Solutions Ann Intern Med 1973; 79(4): 555-560.
- Dumo CC, Natino DF, Pena AC. Antimicrobial utilization in a tertiary hospital (Abstracts). 17<sup>th</sup> Annual Convention. Philippine Society for Microbiologie and Infectious Diseases. November 1995.
- Vogelstein B, Kowarski AA, Lietman PS. The pharmacokinetics of amikacin in children. J Ped 1977; 91(2): 333-339.
- Ortiz MI, Ortega-Franco F, Bautista-Rivas M, Romo-Hernández G, López-Cadena JM, Copca-García JA. Drug Utilization in Intensive Care Units in A Pediatric Hospital. Proc West Pharmacoi Soc 2009; 52: 24-25.
- Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, Louie A. Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. Clin Infect Dis 2007; 45(6): 753-760.
- Russell AB, Sharland M, Heath PT. Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act. Arch Dis in Child-Fetal Neonatal Ed 1997(2): F141-F146.
- Jacobus NV, Ferreira MC, Barza M. In vitro activity of aztreonam, a monobactam antibiotic. Antimicrob Agents Chemother 1982; 22(5): 832-838.
- Sweileh WM. Gender Differences in Aminoglycoside Induced nephrotoxicity: a

- Prospective, hospital-based Study. *Curr Clin Pharmacol* 2009; 4(3): 229-232.
13. Daniell AJ, Darlow BA. Audit of drug usage in a regional neonatal intensive care unit. *Aust Paediatr J* 1989; 25(4): 207-210.
  14. Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(11): 1111-1118.
  15. Shankar PR, Upadhyay DK, Subish P, Dubey AK, Mishra P. Prescribing patterns among paediatric inpatients in a teaching hospital in western Nepal. *Singapore Med J* 2006; 47(4): 261-265.
  16. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47(3): 533-543.
  17. Zahar JR, Rioux C, Girou E, Hulin A, Sauve C, Bernier-Combes A, et al. Inappropriate prescribing of aminoglycosides: risk factors and impact of an antibiotic control team. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(3): 651-656.
  18. Slaughter RL, Cappelletty DM. Economic impact of aminoglycoside toxicity and its prevention through therapeutic drug monitoring. *Pharmacoeconomics*, 1998. 14(4): 385-394.
  19. Bassetti M, Collidà A, Rossi R, Cruciani M, Biagio AD, Bassetti D. Use of antibiotics in an Italian children's hospital, 1993-1995; clinical and economic considerations. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14(1): 33-37.
  20. Tom-Revzon C. Strategic use of antibiotics in the neonatal intensive care unit. *J Perinat Neonatal Nurs* 2004; 18(3): 241-258.
  21. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2011. p. 222-752.
  22. Black RE, Lau WK, Weinstein RJ, Young LS, Hewitt WL. Ototoxicity of Amikacin. *Antimicrob Agents chemother*. 1976; 9(6): 956-961.
  23. Ceyhan M, Yildirim I, Ecevit C, Aydogan A, Ornek A, Salman N, et al. Inappropriate antimicrobial use in Turkish pediatric hospitals: a multicenter point prevalence survey. *Int J Infect Dis* 2010; 14(1): e55-e61.
  24. Hammett-Stabler CA, Johns T. Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs. *National Academy of Clinical Biochemistry. Clin Chem* 1998; 44(5): 1129-1140.
  25. McIntyre P, Isaacs D. Lumbar puncture in suspected neonatal sepsis. *J Paediatr Child Health* 1995; 31(1): 1-2.
  26. Isaacs D. Rationing antibiotic use in neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82(1): F1-F2.
  27. Commandeur D, Eyrieux S, Le Noël A, Nguyen VB, Giacardi C, Danguy des Déserts M, et al. Monitoring aminoglycosides in an Intensive Care Unit. *Med Mal Infect* 2010; 40(2): 94-99.
  28. Drusano GL, Louie A. Optimization of aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(6): 2528-2531.
  29. Olexy VM, Bird TJ, Griebler HG, Farrand SK. Hospital isolates of *Serratia marcescens* transferring ampicillin, carbenicillin, and gentamicin resistance to other gram-negative bacteria including *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15(1): 93-100.
  30. Zacharczuk K, Piekarska K, Szych J, Sulik M, Roszko E, Łata J, et al. Aminoglycoside



- resistance in Enterobacteriaceae originated in a gynecology-obstetrical hospital: a survey for 16s rRNA methylases: ArmA, RmtB and RmtC. *Med Dosw Mikrobiol* 2010; 62(2): 97-107 .
31. Pourakbari B, Sadr A, Ashtiani MT, Mamishi S, Dehghani M, Mahmoudi S, et al. Five-year evaluation of the antimicrobial susceptibility patterns of bacteria causing bloodstream infections in Iran. *J Infec Dev Ctries* 2012; 6(2): 120-125.
32. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units. *JAMA* 2003; 289(7): 885-888.
33. Bano K, Ansari JA, Anees M, Akbar N, Shazad munir HB. Patterns of antibiotic sensitivity of bacterial pathogens among urinary tract infections (UTI) patients in a Pakistani population. *Afr J Microb Res* 2012; 6(2): 414-420.
34. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shanholtzer C, Peterson LR. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(7): 1284-1290.