

بررسی کارایی اینترالیپید در کاهش سمیت کلیوی مرتبط با آمفوتریسین B

چکیده

مهرداد حسینی^۱

سیروس جعفری^۲، حمیده خضرائیان^۲
سید علی دهقان منشادی^{۲*}

۱- گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، بیمارستان امیراعلم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، بیمارستان امام‌خمنی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۹/۰۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۹/۲۸

زمینه و هدف: آمفوتریسین B داکسی کولات (Amphotericin B Deoxycholate, ABD) دارویی کارآمد در درمان بیماری‌های قارچی است اما عوارضی چون سمیت کلیوی می‌تواند محدودیت‌هایی در استفاده بهینه از آن ایجاد کند. این مطالعه با هدف بررسی اثر اینترالیپید در کاهش سمیت کلیوی داروی آمفوتریسین انجام شد.

روش بررسی: این تحقیق یک کارآزمایی بالینی تصادفی می‌باشد. بیماران مبتلا به عفونت قارچی بستری شده در بیمارستان‌های امیراعلم و امام‌خمنی (ره) شهر تهران در طی سال‌های ۱۳۹۱-۱۳۹۰ به شکل تصادفی در دو گروه مداخله و کنترل قرار گرفتند. در هر دو گروه ABD با دوز ۱ mg/kg/day به صورت انفوزیون وریدی چهار ساعته در داخل سرم دکستروز ۵٪ تجویز گردید. در گروه مداخله علاوه بر تجویز آمفوتریسین B، اینترالیپید ۱۰٪ به مقدار ۵۰۰ میلی‌لیتر روزانه حداکثر یک ساعت پس از دریافت داروی ضد قارچ تجویز شد. سمیت کلیوی (افزایش حداقل ۵۰٪ در کراتینین سرم به یک حداقل بالای ۲ mg/dl)، روند تغییرات کراتینین روزانه در دو هفته اول درمان و تعدادی شاخص‌های فرعی عملکرد کلیوی در دو گروه اندازه‌گیری و مورد مقایسه قرار گرفت. به عنوان یک هدف فرعی موارد ایجاد هیپوکالمی نیز در دو گروه مقایسه شد.

یافته‌ها: ۳۱ بیمار در مطالعه وارد شدند. تعداد موارد سمیت کلیوی و سایر شاخص‌های فرعی کارکرد کلیوی در گروه‌های کنترل و مداخله تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند ($P > 0/05$). هم‌چنین روند تغییرات کراتینین روزانه در دو هفته اول درمان نیز در دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت ($P = 0/62$). میزان هیپوکالمی نیز در دو گروه تفاوت آماری معنی‌دار را نشان نمی‌داد ($P = 0/47$).

نتیجه‌گیری: تجویز اینترالیپید در فاصله زمانی بسیار کوتاه پس از تجویز آمفوتریسین B اثری بر سمیت کلیوی ناشی از آن ندارد. هم‌چنین این مداخله تأثیری بر میزان موارد ایجاد هیپوکالمی مرتبط با آن نیز ندارد.

کلمات کلیدی: آمفوتریسین B داکسی کولات، اینترالیپید، سمیت کلیوی، قارچی، عفونت.

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز،

بیمارستان امام‌خمنی (ره) تلفن: ۶۶۵۸۱۵۹۸-۰۲۱
E-mail: sealdema@yahoo.com

مقدمه

هست که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به سمیت کلیوی اشاره کرد. این دارو با مکانیسم‌های گوناگون سبب افزایش میزان کراتینین سرم و کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی می‌شود و حتی قادر است آسیب پایدار کلیوی بر جای گذارد. چنین عارضه‌ای با افزایش قابل توجه بیماری‌زایی و مرگ و میر نیز همراه خواهد بود. سمیت کلیوی دارو سبب شد تا راه‌کارهای متعددی که به کمک آن‌ها بتوان از این عارضه

آمفوتریسین B دارویی است که جهت درمان عفونت‌های قارچی به کار می‌رود. اولین بار آمفوتریسین B داکسی کولات (Amphotericin B Deoxycholate, ABD) در سال ۱۹۵۹ در ایالات متحده مجوز مصرف گرفت. ABD دارای اثرات جانبی متعددی نیز

مطالعه بیماران مبتلا شده به عفونت‌های قارچی بودند که طی سال‌های ۱۳۹۰ و ۱۳۹۱ جهت درمان بیماری قارچی خود با ABD در بیمارستان‌های امام‌خمینی (ره) و امیراعلم شهر تهران بستری شدند. معیارهای پذیرش بیماران در مطالعه (Eligibility criteria) به شرح زیر بود:

۱- معیار ورود: کلیه بیماران مبتلا به عفونت قارچی که نیاز به درمان با ABD وریدی جهت درمان بیماری خود داشتند.

۲- معیارهای خروج: هیپرلیپیدمی پاتولوژیک، بیماران مبتلا به نارسایی کبدی شدید یا سیروز شناخته شده، سطح سرمی کراتینین (Cr) پایه بیش‌تر یا مساوی ۲mg/dl، حاملگی، پانکراتیت، سابقه حساسیت شدید به سرم‌های چربی، تخم‌مرغ و سویا و سابقه حساسیت شدید به ABD.

هم‌چنین، بیمارانی که کم‌تر از هفت روز ABD دریافت کردند از تجزیه و تحلیل نهایی کنار گذاشته شدند. بیماران به صورت تصادفی در دو گروه مداخله (دریافت اینترالیپید در کنار ABD) و کنترل (دریافت ABD به تنهایی) قرار گرفتند. در گروه کنترل، مقدار مورد نیاز از ABD در سرم دکستروز ۵٪ مخلوط شد. مقدار ABD تجویز شده روزانه ۱mg/kg بود و یک انفوزیون چهار ساعته برای آن در نظر گرفته شد. در گروه مداخله علاوه بر تجویز ABD با دوز و روش مشابه گروه کنترل، روزانه ۵۰۰ میلی‌لیتر اینترالیپید ۱۰٪ با فاصله حداکثر یک ساعت پس از تجویز ABD انفوزیون شد.

بیماران در طی انجام تحقیق در بیمارستان بستری بودند. ارزیابی بالینی روزانه بیماران انجام می‌شد. در ابتدای مطالعه، به صورت پایه در گروه کنترل شمارش سلول‌های خونی (CBC, diff)، سطح سرمی سدیم و پتاسیم و میزان سرمی اوره (Urea) و کراتینین (Cr) اندازه‌گیری شد. در گروه مداخله علاوه بر آزمایشات مذکور، مقادیر پایه پروفایل لیپیدی (TG, Cholesterol, HDL, LDL) و آنزیم‌های کبدی شامل ALT, AST, ALP نیز اندازه‌گیری شد. در طی دوره درمان علاوه بر ارزیابی بالینی روزانه، در هر دو گروه اندازه‌گیری روزانه Urea, Cr و سطح سرمی سدیم و پتاسیم انجام شد. در گروه مداخله شمارش سلول‌های خونی، پروفایل چربی و آنزیم‌های کبدی در طی دوره درمان با ABD هر دو هفته یکبار انجام گرفت که هدف آن بررسی عوارض احتمالی ناشی از اینترالیپید بود. تشخیص بیماری‌های قارچی نظیر موکورمایکوزیس که برای آن‌ها امکان بررسی پاراکلینیک

جلوگیری کرد مورد توجه و بررسی قرار گیرند. استفاده از مایعات وریدی قبل از تجویز دارو، داروهای دیورتیک و نیز نمک خوراکی روش‌هایی بودند که به این منظور استفاده شدند اما مهم‌ترین اقدام، ساخت فرمولاسیون‌های حاوی چربی دارو (Lipid-Associated Formulations of Amphotericin B, LAFB) بود. این اشکال دارویی در حالی که اثر درمانی یکسانی با ABD دارند ولی به طور ثابت شده‌ای سمیت کلیوی آن‌ها کم‌تر است. اما علی‌رغم چنین اثر مفیدی، نکته مهمی در استفاده از این ترکیبات وجود دارد و آن بحث هزینه درمان است که یک هزینه ۱۰ تا ۶۰ برابری نسبت به ABD به بیمار تحمیل می‌کند.^۱ به منظور کاهش هزینه درمان، استفاده از ABD به همراه سرم‌های حاوی چربی (Intralipid) به عنوان یک روش جایگزین مطرح شده و مطالعاتی نیز در این زمینه صورت گرفته است. بر اساس یک مطالعه اخیر از نوع مرور سیستماتیک و متآنالیز، استفاده از مخلوط دارو در سرم اینترالیپید قادر است به میزان ۱/۸/۴٪ سمیت کلیوی را کاهش دهد که مشابه با اثر آمفوتریسین لیپوزومال است.^۲ البته پایداری داروی ABD در اینترالیپید نیز یک موضوع مورد بحث می‌باشد. به عبارتی نشان داده شده است که رسوب آمفوتریسین B در اینترالیپید می‌تواند رخ دهد و از لحاظ تتوریک با ایجاد تغییر در گرانولومتری (Granulometry) مخلوط حاصل، شانس بروز آمبولی ریوی می‌تواند افزایش یابد.^۳ در حال حاضر استفاده از ABD در سرم اینترالیپید برای مقاصد تحقیقاتی هم‌چنان مدنظر است.^۱

در این مطالعه با استفاده از تجویز اینترالیپید با فاصله کوتاهی پس از تجویز آمفوتریسین B، اثر این روش بر سمیت کلیوی دارو هم‌زمان با حذف عوارض احتمالی ناشی از مخلوط کردن آن با امولسیون چربی مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

این تحقیق یک کارآزمایی بالینی تصادفی (Randomized clinical trial) می‌باشد. جمعیت هدف مبتلایان به انواع عفونت‌های قارچی بودند که نیاز به درمان با آمفوتریسین B (ABD) وریدی داشتند نظیر بیماران دیابتی و یا بدخیمی‌های خونی مبتلا به موکورمایکوزیس (Mucormycosis) و اوتیت خارجی بدخیم قارچی و نیز مبتلایان به نقص ایمنی دچار شده به عفونت با آسپرژیلوس. جمعیت مورد

یافته‌ها

در طی سال‌های ۱۳۹۰ و ۱۳۹۱ تعداد ۳۹ بیمار مبتلا به عفونت قارچی نیازمند به درمان با ABD وریدی در بیمارستان‌های امام‌خمینی (ره) و امیر اعلم شهر تهران بستری شدند. هشت بیمار به دلایل زیر از مطالعه خارج شدند: کراتینین سرم پایه بالاتر از ۲mg/dl (چهار مورد)، دریافت آمفوتریسین B کم‌تر از هفت روز (سه مورد) و ابتلا به سیروز کریپتوژنیک (یک مورد).

در نهایت ۳۱ بیمار در مطالعه وارد شدند که در یک گروه ۱۶ نفری مداخله و یک گروه ۱۵ نفری کنترل تقسیم شدند. مشخصات پایه (Baseline characteristics) دو گروه کنترل (۱) و مداخله (۲) در جدول ۱ با جزئیات اشاره شده است. همان‌طور که در جدول مذکور مشاهده می‌شود، دو گروه با هم قابل مقایسه بودند. تعداد موارد سمیت کلیوی در گروه مداخله ۱۵ مورد و در گروه کنترل ۱۴ مورد بود (P=۰/۷۴). علاوه بر شاخص فوق، شاخص‌های دیگری نیز جهت مقایسه بهتر وضعیت عملکرد کلیوی در دو گروه مورد سنجش قرار گرفت که عبارت بودند از: حداکثر مقدار کراتینین سرم، مقادیر

جدول ۱: مشخصات پایه (Baseline characteristics) دو گروه کنترل (۱) و مداخله (۲).

گروه کنترل (۱)	گروه مداخله (۲)	خصوصیات پایه*
۵۲/۲±۱۳/۹	۵۵/۹±۱۷/۵	سن (سال)
(۲۱-۷۶)	(۲۱-۷۷)	Mean±SD (Range)
		جنس
۸(۵۳/۳)	۷(۴۳/۸)	مرد n(%)
۷(۴۶/۷)	۹(۵۶/۳)	زن n(%)
		بیماری زمینه‌ای
۱۴(۹۳/۳)	۱۵(۹۳/۸)	دیابت شیرین n(%)
۹(۶۰)	۹(۵۶/۲)	هیپرتانسیون n(%)
۲(۱۳/۳)	۱(۶/۳)	بیماری‌های هماتولوژیک n(%)
۱/۲۷±۰/۳۴	۱/۳۱±۰/۳۸	میزان پایه کراتینین سرم (mg/dl)
(۰/۸-۱/۹)	(۰/۸-۱/۹)	Mean±SD (Range)
۴/۱۹±۰/۵۳	۴/۲۲±۰/۳۸	میزان پایه پتاسیم سرم (mEq/L)
(۳-۵/۱)	(۳/۵-۴/۷)	Mean±SD (Range)

* در مقایسه خصوصیات پایه در تمامی موارد P>۰/۰۵ بود.

وجود داشت در ابتدا به صورت بالینی مطرح و سپس با ارزیابی‌های پاتولوژیک و میکروبیولوژی تأیید شد.

در سایر موارد بیماری‌های قارچی نظیر اوتیت خارجی بدخیم که امکان بررسی پاراکلینیک نبود، تشخیص بر اساس شواهد بالینی و پاسخ به درمان داده شد. پاسخ به درمان و بهبود (Improvement) بر مبنای بهبود نشانه‌ها و علائم بیماری و یا از بین رفتن شواهد میکروبیولوژیک و پاتولوژیک تعریف شد. هیپوکالمی (Hypokalemia) با پتاسیم سرم کم‌تر از ۳mEq/L معین شد. به عنوان پیامد اصلی، سمیت کلیوی به صورت بالا رفتن میزان کراتینین سرم به میزان ۰/۵۰٪ یا بیشتر از کراتینین پایه به یک حداقل بالای ۲mg/dl تعریف گردید.

علاوه بر شاخص فوق، تعداد موارد قطع داروی ABD به دلیل افزایش کراتینین به بالای ۳/۵mg/dl، حداکثر میزان کراتینین سرم، فاصله زمانی بین شروع ABD و شروع سمیت کلیوی، فاصله زمانی بین شروع ABD و قطع دارو به علت کراتینین سرم بیش از ۳/۵mg/dl، مقدار کراتینین سرم روز آخر و تفاوت بین اندازه‌های کراتینین روز آخر و پایه به عنوان شاخص‌های فرعی عملکرد کلیوی در دو گروه اندازه‌گیری و مورد مقایسه قرار گرفت. هم‌چنین روند تغییرات کراتینین روزانه نیز در دو هفته اول درمان به منظور درک بهتر اثر دو روش بر روی عملکرد کلیه مورد مقایسه آماری قرار گرفت. موارد ایجاد هیپوکالمی نیز در دو گروه با هم مقایسه شد.

این طرح توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه تهران از نقطه نظر اخلاقی (Ethics) تأیید شد و اصول بیانیه هلسینکی در اجرای مراحل تحقیق رعایت شد. جهت بررسی آماری (Statistics)، یک خطای آلفای (P) پنج درصد به عنوان سطح معنی‌داری نتایج به دست آمده در نظر گرفته شد. در مقایسه متغیرهای کیفی، مقدار P با استفاده از آزمون χ^2 و Fisher's exact test محاسبه شد. در مقایسه متغیرهای کمی، مقدار P با استفاده از Student's t-test در مورد متغیرهای با توزیع نرمال و Mann-Whitney U test در مورد متغیرهای با توزیع غیر نرمال محاسبه گردید. جهت مقایسه روند تغییرات روزانه کراتینین در دو گروه نیز آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری (Repeated-Measures ANOVA) انجام شد.

در تمامی مراحل تجزیه و تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۸ کمک گرفته شد.

روزانه بیماران در دو هفته اول درمان در دو گروه با هم مقایسه شد و همان‌طور که در نمودار ۱ نشان داده شده است تفاوت مهم آماری یافت نشد (P=۰/۶۲). تعداد موارد به وجود آمده هیپوکالمی در گروه کنترل ۱۰ مورد و در گروه مداخله هشت مورد بود که تفاوت معنی‌داری نداشت (P=۰/۴۷).

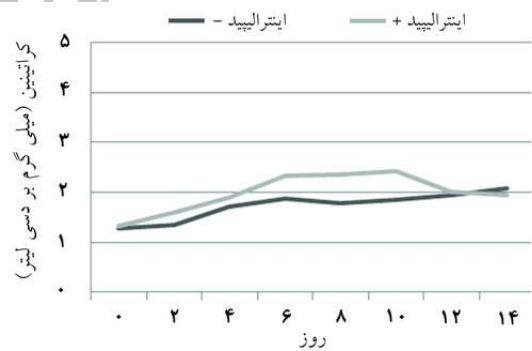
بحث

تعداد موارد سمیت کلیوی، شاخص‌های فرعی کارکرد کلیوی و روند تغییرات کراتینین روزانه در دو هفته اول درمان در دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند. اختلال عملکرد کلیوی یک عامل بازدارنده در استفاده طولانی‌مدت از ABD است که در بسیاری از موارد منجر به کاهش دوز دارو یا قطع اجباری آن می‌شود. در ۹ مطالعه کارآزمایی بالینی قبلی که تاکنون منتشر شده است، در پنج مطالعه با استفاده از مخلوط ABD در اینترالیپید سمیت کلیوی کاهش داشته است.^{۴-۸} در سه مطالعه این اقدام تأثیری در کاهش سمیت کلیوی نداشته^{۱۰،۹،۳} و در یک مطالعه این ترکیب منجر به افزایش نفروتوکسیسیته شده است.^{۱۱} در هیچ مطالعه‌ای اینترالیپید جدا از ABD داده نشده است. به نظر می‌رسد که علت اصلی این اختلاف نتایج، تفاوت در حجم نمونه‌ها و نیز در تعریف سمیت کلیوی باشد که در بین این مطالعات به چشم می‌خورد. پایداری (Stability) داروی ABD در اینترالیپید نیز یک موضوع مورد بحث است. در اکثریت مطالعات انجام شده، جهت تهیه محلول انفوزیون، ABD در داخل اینترالیپید ریخته و مخلوط شده است. در حال حاضر هیچ پروتکل استاندارد مورد توافقی جهت تهیه چنین مخلوطی موجود نیست. اگرچه عده‌ای تکان دادن اجزا مخلوط شده توسط دست را به عنوان یک روش ساده جهت تهیه مخلوط عنوان کرده‌اند، استانداردسازی این روش بسیار مشکل است.^۲ Egitto بیان می‌کند که یکی دیگر از علل تفاوت در نتایج مطالعات همین عدم استانداردسازی است و نشان داد که استفاده از یک Mechanical shaker خاص جهت مخلوط کردن ABD با اینترالیپید می‌تواند آن را به داخل میسل‌های لیپیدی ببرد.^{۱۲} در هندوستان مخلوط ABD در سرم اینترالیپید به صورت آماده توسط یک کارخانه با قیمت پایین ساخته شده است.^{۱۳} از سویی دیگر، نشان داده شده است که رسوب آمفوتریسین B در اینترالیپید می‌تواند رخ

جدول ۲: متغیرهای پیامد (Outcome measures) در گروه کنترل (۱) و مداخله (۲).

متغیر پیامد*	گروه کنترل (۱)	گروه مداخله (۲)
موارد سمیت کلیوی n(%)	۱۴(۹۳/۳)	۱۵(۹۳/۸)
موارد قطع دارو n(%)	۴(۲۶/۷)	۵(۳۱/۳)
حداکثر کراتینین سرم (mg/dl)	۲/۸۷±۰/۶۷	۳/۰۷±۰/۶۶
Mean±SD (Range)	(۱/۶-۳/۹)	(۱/۹-۳/۹)
آخرین کراتینین سرم (mg/dl)	۲/۳۴±۰/۹۴	۲/۷۴±۰/۹۰
Mean±SD (Range)	(۱/۴-۳/۹)	(۱/۴-۳/۹)
مقدار تفاوت کراتینین آخر و پایه (mg/dl)	۱/۰۷±۰/۸۴	۱/۴۲±۰/۸۰
Mean±SD (Range)	(۰/۱-۲/۸)	(۰/۱-۲/۷)
فاصله زمانی بین بروز سمیت کلیوی و شروع دارو (روز)	۹(۴-۳۰)	۷(۲-۲۸)
Median (Range)		
فاصله زمانی بین قطع و شروع دارو (روز)	۱۶/۵	۱۰(۷-۳۸)
Median (Range)	(۱۳-۲۷)	

*در همه موارد متغیرهای پیامد P>۰/۰۵ بود.



نمودار ۱: روند میانگین کراتینین روزانه (Mean) در دو هفته اول درمان در دو گروه مداخله (Intralipid+) و کنترل (Intralipid-)

کراتینین‌های روز آخر و تفاوت بین اندازه‌های کراتینین سرم روزهای اول و آخر و نیز فواصل زمانی بین بروز نفروتوکسیسیته و قطع دارو و شروع درمان. نتایج اندازه‌گیری‌های مربوطه با جزییات در جدول ۲ آورده شده است. در هیچ یک از شاخص‌های فرعی مرتبط با عملکرد کلیوی تفاوت مهم از نظر آماری رخ نداد. علاوه بر این سیر کراتینین

بیماری و مصرف یا عدم مصرف سایر داروهای موثر بر سطح سرمی پتاسیم به صورت هم‌زمان نسبت داد.

به نظر می‌رسد که هر گونه تلاش و تحقیق و طراحی مطالعاتی که بتواند تجویز داروی ABD در بیماران مبتلا به عفونت قارچی را با اثربخشی بهتر و سمیت کم‌تر مورد بررسی قرار دهد، ضرورت و اولویتی اجتناب‌ناپذیر است.

استانداردسازی روش مخلوط کردن ABD در اینترالیپید و تعیین دوز مناسب دارو در این روش، تجویز هم‌زمان ABD و اینترالیپید اما به شکل جدا از هم جهت جلوگیری از عوارض احتمالی ناشی از مخلوط کردن آن‌ها، طراحی مطالعاتی با حجم نمونه بالاتر، انجام مطالعات بر روی بیماران چند مرکز و انجام تحقیق بر روی گروه‌های هم‌وزن‌تر بیماران در رسیدن به نتایج دقیق‌تر و صحیح‌تر ممکن است کمک‌کننده باشند. به عنوان نتیجه نهایی، این مطالعه نشان داد که تجویز اینترالیپید در فاصله زمانی بسیار کوتاه پس از تجویز آمفوتریسین B اثری بر سمیت کلیوی ناشی از آن ندارد. هم‌چنین این مداخله تأثیری بر میزان موارد ایجاد هیپوکالمی نیز ندارد.

سپاسگزاری: این مقاله برگرفته از پایان‌نامه آقای دکتر سید علی دهقان منشادی در مقطع دستیار تخصصی بیماری‌های عفونی و گرمسیری تحت عنوان "بررسی کارایی تجویز اینترالیپید در کاهش نفروتوکسیسیته ناشی از آمفوتریسین B در بیماران مبتلا به عفونت قارچی در بیمارستان‌های امیراعلم و امام‌خمینی (ره) شهر تهران طی سال‌های ۱۳۹۱-۱۳۹۰" با کد ثبت ردیف ۱۹۹ (۹۰/۱/۲۸) در دانشکده پزشکی می‌باشد.

دهد و اندازه و تعداد ذرات حل نشده (Un-dissolved particles) در این مخلوط بسیار بیش‌تر از مخلوط ABD در سرم دکستروز ۵٪ است.^۳ اگرچه می‌توان این ذرات را با کمک یک فیلتر برداشت ولی این روش می‌تواند باعث کاهش اثربخشی داروی ضد قارچ نیز بشود. با در نظر گرفتن جمیع ملاحظات فوق شاید استفاده جدا از هم ABD و اینترالیپید با فاصله زمانی کوتاه یا هم‌زمان بتواند بر بخشی از مشکلات فوق غلبه کند، اگرچه این روش در این مطالعه سبب کاهش سمیت کلیوی نشد.

تعداد موارد هیپوکالمی در گروه دریافت‌کننده اینترالیپید کم‌تر از گروه مداخله بود (هشت مورد در برابر ۱۰ مورد) اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. در مطالعات قبلی که جهت بررسی مقایسه عوارض ناشی از دو روش تجویز آمفوتریسین با دکستروز ۵٪ یا اینترالیپید منتشر شده است، تنها در پنج مطالعه میزان هیپوکالمی مورد مقایسه قرار گرفته است. در سه مطالعه تفاوتی در ایجاد هیپوکالمی بین دو روش مشاهده نشده است.^{۶،۹،۱۱}

در دو مطالعه میزان هیپوکالمی در گروه اینترالیپید کم‌تر بوده است^{۱۰،۱۱} که البته در یکی از این دو مطالعه میزان دریافت دیورتیک در گروه اینترالیپید کم‌تر از گروه مقابل بوده است.^{۱۱} با توجه به موارد اشاره شده به نظر می‌رسد که نتایج مطالعه ما با اکثریت مطالعات قبلی هماهنگی دارد، اگرچه گروه مداخله در این مطالعه با روش متفاوتی از سایر مطالعات قبلی اینترالیپید دریافت کرده‌اند. این تفاوت مشاهده شده در نتایج مرتبط با ارزیابی هیپوکالمی در مطالعات مختلف را می‌توان به یکسان نبودن گروه‌های مورد مطالعه از نظر تعداد و نوع

References

- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, Pa.: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
- Mistro S, Maciel Ide M, de Menezes RG, Maia ZP, Schooley RT, Badaró R. Does lipid emulsion reduce amphotericin B nephrotoxicity? A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;54(12):1774-7.
- Nucci M, Loureiro M, Silveira F, Casali AR, Bouzas LF, Velasco E, et al. Comparison of the toxicity of amphotericin B in 5% dextrose with that of amphotericin B in fat emulsion in a randomized trial with cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(6):1445-8.
- Moreau P, Milpied N, Fayette N, Ramée JF, Harousseau JL. Reduced renal toxicity and improved clinical tolerance of amphotericin B mixed with intralipid compared with conventional amphotericin B in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1992;30(4):535-41.
- Chavanet P, Clement C, Duong M, Buisson M, D'Athis P, Dumas M, et al. Toxicity and efficacy of conventional amphotericin B deoxycholate versus escalating doses of amphotericin B deoxycholate: fat emulsion in HIV-infected patients with oral candidosis. *Clin Microbiol Infect* 1997;3(4):455-461.
- Caillot D, Reny G, Solary E, Casasnovas O, Chavanet P, Bonnotte B, et al. A controlled trial of the tolerance of amphotericin B infused in dextrose or in Intralipid in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1994;33(3):603-13.
- Barquist E, Fein E, Shadick D, Johnson J, Clark J, Shatz D. A randomized prospective trial of amphotericin B lipid emulsion versus dextrose colloidal solution in critically ill patients. *J Trauma* 1999;47(2):336-40.

8. Sorkine P, Nagar H, Weinbroum A, Setton A, Israitel E, Scarlatt A, et al. Administration of amphotericin B in lipid emulsion decreases nephrotoxicity: results of a prospective, randomized, controlled study in critically ill patients. *Crit Care Med* 1996;24(8):1311-5.
9. Nath CE, Shaw PJ, Gunning R, McLachlan AJ, Earl JW. Amphotericin B in children with malignant disease: a comparison of the toxicities and pharmacokinetics of amphotericin B administered in dextrose versus lipid emulsion. *Anti-microb Agents Chemother* 1999;43(6):1417-23.
10. Schöffski P, Freund M, Wunder R, Petersen D, Köhne CH, Hecker H, et al. Safety and toxicity of amphotericin B in glucose 5% or intralipid 20% in neutropenic patients with pneumonia or fever of unknown origin: randomised study. *BMJ* 1998; 317 (7155):379-84.
11. Joly V, Aubry P, Ndayiragide A, Carrière I, Kawa E, Mlika-Cabanne N, et al. Randomized comparison of amphotericin B deoxycholate dissolved in dextrose or Intralipid for the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1996; 23(3):556-62.
12. Egito ES, Araújo IB, Damasceno BP, Price JC. Amphotericin B/emulsion admixture interactions: an approach concerning the reduction of amphotericin B toxicity. *J Pharm Sci* 2002; 91(11):2354-66.
13. Sundar S, Singh A, Agarwal D, Rai M, Agrawal N, Chakravarty J. Safety and efficacy of high-dose infusions of a preformed amphotericin B fat emulsion for treatment of Indian visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80(5):700-3.

Archive of SID

Intralipid efficacy in decreasing Amphotericin B associated nephrotoxicity

Abstract

Received: November 21, 2012 Accepted: December 18, 2012

Mehrdad Hasibi M.D.¹
Sirous Jafari M.D.²
Hamideh Khazraiyani M.D.²
Seyed Ali Dehghan Manshadi M.D.^{2*}

1- Department of Infectious Diseases, Amir-alam Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Infectious Diseases, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Background: Amphotericin B Deoxycholate (ABD) has been the best therapeutic agent for treatment of most systemic fungal infections. However, untoward adverse effects like nephrotoxicity may limit its appropriate therapeutic use. We studied administration of fat emulsion early after infusion of ABD to evaluate its effects on ABD-associated nephrotoxicity.

Methods: This study was a randomized clinical trial. Patients with fungal infections admitted in Amir-Alam and Imam-Khomeini University Hospitals, Tehran, Iran, entered the study during 1390- 1391. The patients were randomized to intervention and control groups. In both groups, patients received 1mg/kg/day ABD in dextrose 5%. In intervention arm, the patients additionally received intralipid 10% daily that was started as soon as possible within one hour after infusion of ABD. ABD-associated nephrotoxicity (a minimum 50% increase in baseline serum creatinine to a minimum of 2mg/dl), daily serum creatinine changes during first two weeks of treatment and some other relevant indices of renal function were compared between groups. ABD-related hypokalemia was also compared as an additional target.

Results: Thirty one patients entered the study. ABD-associated nephrotoxicity and values of other relevant indices of renal function were not different between intervention and control groups ($P>0.05$). Daily changes in serum creatinine level within first two weeks of treatment in both groups were not also statistically different ($P=0.62$). Furthermore, ABD-related hypokalemia was not significantly different between groups ($P=0.47$).

Conclusion: Administration of intralipid 10% early after infusion of ABD in dextrose 5% does not have any effect in decreasing ABD-associated nephrotoxicity. Moreover, it does not have any significant effect on ABD-related hypokalemia.

Keywords: Amphotericin B deoxycholate, fungal, infection, intralipid, nephrotoxicity.

* Corresponding author: Imam Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 66581598
E-mail: sealdema@yahoo.com