

ارزیابی الگوی تجویز آمفوتریسین B و بررسی فراوانی ابتلا به واکنش‌های حین تزریق این دارو

چکیده

دریافت: ۱۳۹۸/۰۶/۱۰ ویرایش: ۱۳۹۸/۰۶/۱۷ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۲/۲۰ آنلاین: ۱۳۹۸/۱۲/۲۸

زمینه و هدف: با وجود عوارض خطرناک جانبی آمفوتریسین B، هنوز برخی از فرم‌های این دارو بهترین انتخاب درمانی برای بیماران با عفونت‌های قارچی مهاجم هستند. با تجویز درست پروتکل پیش‌درمانی می‌توان تا حدودی از بروز برخی عوارض ناخواسته آمفوتریسین B به‌ویژه واکنش‌های حین تزریق، پیشگیری کرد. مطالعه حاضر با هدف بررسی فراوانی و انواع واکنش‌های حین تزریق و ارزیابی الگوی پیش‌درمانی رایج برای تجویز آمفوتریسین B طراحی گردید. **روش بررسی:** در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، بیمارانی که از بهمن ۱۳۹۵ تا اسفند ۱۳۹۶ در بیمارستان‌های سیدالشهدا (ع) و الزهراء (س) اصفهان بستری شده و داروی آمفوتریسین B دریافت نموده‌اند، وارد مطالعه شدند. نحوه عملکرد پزشکان در تجویز پیش‌درمان‌ها و نیز داده‌های مربوط به واکنش‌های حاد حین انفوزیون دارو، شامل تب، لرز، ترومبولیت، سردرد، تهوع و استفراغ ثبت گردید.

یافته‌ها: در این دو مرکز درمانی، بیشترین دارویی که به‌عنوان پیش‌درمان مورد استفاده قرار می‌گرفت هیدروکورتیزون بود. دیفن‌هیدرامین به‌دلیل نداشتن شکل دارویی مناسب در هیچ‌کدام از این مراکز استفاده نمی‌شد. واکنش‌های حین تزریق شایع شامل تهوع و استفراغ، تب و لرز، کبیر، سردرد و افت فشارخون بوده و در ۱۹ نفر (۲۷٪) از بیمارانی که پیش‌درمان دریافت نکرده بودند و دو نفر (۳٪) از بیمارانی که تنها یک نوع داروی پیش‌درمان دریافت کرده بودند، دیده شد. ۲۰ نفر (۲۸٪) از بیماران دچار تب، لرز و سردرد و هفت نفر (۱۰٪) از بیماران دچار تهوع و استفراغ شدند. **نتیجه‌گیری:** در مطالعه حاضر، تنها بیمارانی دچار عارضه حین تجویز دارو شدند که فقط یک نوع پیش‌درمان دریافت کرده و یا هرگز پیش‌درمانی برایشان در نظر گرفته نشده بود. بنابراین نتایج این مطالعه بر لزوم پیش‌درمانی مناسب در کنترل واکنش‌های حین تزریق دارو تأکید دارد.

کلمات کلیدی: آمفوتریسین B، پژوهش‌های مشاهده‌ای، پیش‌درمانی، واکنش‌های تزریق.

شیرین سادات بدری^۱، سارا اعتمادی مقدم^۲، آزاده مقدس^{۳*}

۱- گروه داروسازی بالینی و خدمات دارویی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی؛ مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۳- گروه داروسازی بالینی و خدمات دارویی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

* نویسنده مسئول: اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، گروه داروسازی بالینی و خدمات دارویی.

تلفن: ۰۳۱-۳۷۹۲۷۰۷۴

E-mail: moghaddas@pharm.mui.ac.ir

مقدمه

داروهای ضد قارچ جدید، آمفوتریسین B هنوز یکی از درمان‌های اصلی عفونت‌های شدید قارچی به حساب می‌آید، اگرچه مصرف این دارو با سمیت‌هایی مانند واکنش‌های حین تزریق و نفروتوکسیسیته نیز همراه است.^۱ فرمولاسیون‌های لیپیدی آمفوتریسین، عوارض و سمیت به‌نسبت کمتری دارند و به‌عنوان جایگزین فرم معمول آمفوتریسین به حساب می‌آیند، هرچند قیمت بالای این فرآورده‌ها

عفونت‌های قارچی مهاجم، امروزه به‌عنوان یکی از دلایل اصلی مرگ‌ومیر در بیماران با کاهش عملکرد سیستم ایمنی شناسایی شده‌اند.^۱ میزان مرگ‌ومیر برخی از این بیماری‌های ناشی از قارچ‌های مهاجم به ۶۰٪ نیز می‌رسد.^۲ با وجود پیشرفت‌های اخیر در زمینه تولید

درمانی بیمار به احتمال بروز عارضه دارویی حین تزریق شک کرده و یا پی به بروز عارضه دارویی می‌برد، همه موارد مرتبط با بروز عارضه دارویی را ثبت می‌نمود. داده‌های کامل در رابطه با سایر داروهای مصرفی بیمار که احتمال تداخل با موارد مورد بررسی در این طرح تحقیقاتی را دارند، همچون استفاده از داروهایی چون انواع مسکن‌ها یا کورتیکواستروئیدها، گردآوری و به دقت ثبت گردید.

تب در این مطالعه به کمک تب‌سنج جیوه‌ای پیش از تجویز دارو و در نهایت یک ساعت پس از تجویز دارو در حالی که بیمار در حال دریافت انفوزیون دارو است، اندازه‌گیری و ثبت گردید. چنانچه یک درجه افزایش دما از حد اولیه در بیمار مشاهده می‌شد، این تغییرات دمایی ناشی از واکنش تزریقی آمفوتریسین B در نظر گرفته شد. سایر موارد به صورت کیفی بررسی شده و در فرم گردآوری داده‌ها ثبت شد. از طرفی فشارخون بیمار در طول انفوزیون دارو هر نیم ساعت یکبار اندازه گرفته شده و داده‌های مربوط به آن ثبت گردید. چنانچه بیش از 10 mmHg در فشارخون سیستولی بیمار در طول انفوزیون دارو نسبت به پایه آن پیش از تجویز دارو کاهش دیده شد، به‌عنوان افت فشارخون و واکنش‌های حاد حین انفوزیون دارو در نظر گرفته شد. بروز واکنش‌های حساسیتی ناشی از انفوزیون داروها توسط National Cancer Institute (NCI) طبقه‌بندی شده و به پنج گروه رده‌بندی شده است. براساس داده‌های به‌دست آمده درخصوص واکنش‌های حین تزریق آمفوتریسین B، در نهایت هر بیمار در یکی از این کلاس‌ها قرار گرفت.^۸ در انتهای مطالعه، داده‌های گردآوری شده از نظر توزیع فراوانی مورد آنالیز قرار گرفته و فراوانی موارد صحیح و منطبق و نیز موارد متناقض با استانداردها و معیارهای پیش‌درمانی به صورت درصد بیان شدند.

یافته‌ها

تعداد ۷۰ بیمار مصرف‌کننده آمفوتریسین B (فرم Conventional) وارد مطالعه شدند. طول مدت درمان با آمفوتریسین B به‌طور متوسط $8/2 \pm 3/5$ روز بود. میانگین سن بیماران $51/61 \pm 18/33$ سال و در محدوده‌ی ۱۸-۸۴ سال بود. از بین بیماران ۶۹٪ مرد و ۳۱٪ زن بودند. بیشترین علل بستری در بیمارستان الزهراء (س) شامل سپسیس طول کشنده و شوک سپتیک، کانسر کولون و

مصرف روتین آن‌ها را محدود کرده است.^۹ واکنش‌های حین تزریق ناشی از آمفوتریسین شامل تهوع، استفراغ، احساس خستگی، برونکواسپاسم، افت فشارخون، سیانوز، تب و لرز می‌باشد. نتایج پژوهش‌ها نشان داده است که سطوح پروستاگلندین E، IL-1 و TNF طی تجویز آمفوتریسین افزایش می‌یابد و این فاکتورها مسئول بروز این واکنش‌ها هستند.^۶

پیش‌درمانی عبارت است از مداخلات دارویی که پیش از تجویز دارویی با عوارض شناخته شده به‌طور کلی یا به‌طور اختصاصی در یک بیمار خاص صورت می‌گیرد. در صورت تجویز رژیم پیش‌درمانی مناسب، هیدراسیون، و جایگزینی الکترولیت‌ها، فرم معمول آمفوتریسین یک داروی ضد قارچ ایمن، با پروفایل عوارض قابل تحمل و ارزان قیمت محسوب می‌گردد.^۷

مطالعه حاضر با هدف بررسی فراوانی و انواع واکنش‌های حین تزریق و ارزیابی الگوی پیش‌درمانی رایج برای تجویز آمفوتریسین B در بخش‌های مختلف بیمارستان الزهراء (س) و بیمارستان سیدالشهداء (ع) اصفهان، طراحی گردید.

روش بررسی

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، بیمارانی که طی سال‌های ۱۳۹۵ و ۱۳۹۶ در بیمارستان‌های سیدالشهداء (ع) و الزهراء (س) بستری شده و داروی آمفوتریسین B دریافت نموده‌اند، با نمونه‌گیری از نوع «آسان» وارد مطالعه شده و مورد ارزیابی قرار گرفتند.

داده‌های مورد نیاز جهت تکمیل فرم با پیگیری روزانه بیماران و براساس اطلاعات کسب شده از پرونده بیمار استخراج شده و نیز از طریق ویزیت بیمار (از نظر بروز عوارض جانبی حین تزریق) گردآوری گردید. به‌منظور گردآوری داده‌ها مورد نیاز جهت دستیابی به اهداف طرح، از فرم ارزیابی مصرف داروی آمفوتریسین B استفاده گردید. این فرم پس از مرور متون مرتبط و براساس دستورکار پیش‌درمانی و پایش عوارض بیماران، توسط پژوهشگران تهیه گردید. جهت گردآوری داده‌ها مربوط به واکنش‌های حاد حین انفوزیون دارو در فرم گردآوری داده‌ها، فاکتورهای مرتبط با تزریق چون تب، لرز، تروموفیلیت، سردرد، تهوع و استفراغ ثبت گردید. هنگامی که پژوهشگر براساس یافته‌های بالینی و نیز براساس نظر تخصصی تیم

نفر از بیماران (۴۱٪) پیش‌درمانی به‌صورت تجویز دو دارو صورت گرفت که در ۱۶ نفر (۵۵٪) همزمان آنتی‌هیستامین و کورتیکواستروئید و در ۱۳ نفر (۴۵٪) همزمان مصرف استامینوفن و کورتیکواستروئید تجویز شده بود. گفتنی است که ۲۰ بیمار (۲۸٪) سه دارو که شامل استامینوفن، کورتیکواستروئید و آنتی‌هیستامین بود را دریافت داشتند و در ۱۹ (۲۷٪) بیمار پیش‌درمان داده نشد و ۲ (۲/۸٪) تن پیش‌درمان تک دارویی (یک نفر کورتیکواستروئید و یک نفر استامینوفن به تنهایی) را دریافت می‌کردند.

واکنش‌های مربوط به تزریق آمفوتریسین B براساس معیار NCI CTCAE v4 به پنج دسته طبقه‌بندی می‌شود.^۸ در این طبقه‌بندی عوارض ناشی از انفوزیون دارو از عوارض خفیف قابل تحمل تا مرگ در اثر تجویز دارو گسترده می‌شود.

براساس طبقه‌بندی NCI Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4 از ۷۰ نفر مورد بررسی، ۲۱ بیمار (۳۰٪) دچار واکنش‌های حین تزریق شدند که از بین آن‌ها ۱۷ بیمار (۸۰/۹٪) عوارض با درجه یک (شامل عوارض جانبی گذرا بدون ایجاد وقفه در درمان) و سه بیمار (۱۴/۳٪) عوارض با درجه دو (که شامل وقفه در تجویز دارو شده اما پاسخ سریع و مناسب به درمان علامتی داده است) را تجربه کردند و در نهایت یک نفر (۴/۸٪) دچار عوارض جانبی درجه سه (بدون پاسخ مناسب به درمان‌های علامتی و در نهایت وقفه دارودرمانی) گردید.

کانسر معده بود، در حالی‌که در بیمارستان سیدالشهداء (ع)، لوکمی و کانسر کولون شایع‌ترین عوامل را تشکیل می‌دادند.

بروز عوارض جانبی شایع بروز کننده در مصرف‌کنندگان داروی آمفوتریسین B در جدول ۱ ارایه شده است.

در طول دوره پایش بیماران از ۷۰ نفر، ۳۳ مورد (۴۷٪) دچار عوارض دارویی شدند که این موارد شامل تب و لرز در ۱۲ بیمار (۱۷٪)، سردرد در هشت بیمار (۱۱٪)، کهیر در سه بیمار (۴٪) و افت فشارخون در پنج بیمار (۷٪) بود، همچنین در هفت نفر (۱۰٪) از بیماران بروز تهوع و استفراغ گزارش شد (در سه نفر تب و لرز و تهوع و استفراغ دیده شد که منجر به قطع دارو گردید). در یک بیمار دیگر نیز عوارض به‌گونه‌ای بود که فرم معمولی دارو قطع و فرم لیپوزومال شروع شد. در این دو مرکز درمانی، بیشترین دارویی که به‌عنوان پیش‌درمان مورد استفاده قرار می‌گرفت هیدروکورتیزون بود. دیفن‌هیدرامین به دلیل نداشتن شکل دارویی مناسب در هیچ‌کدام از این مراکز استفاده نمی‌شد. تجویز داروهای پیش‌درمانی در دو مرکز به شرح زیر در جدول ۲ خلاصه شده است.

فراوانی تجویز هر کدام از پیش‌درمان‌ها در دو مرکز تحت مطالعه به این صورت بود: در ۳۴ نفر از ۷۰ بیمار مورد مطالعه پیش از هر نوبت تجویز آمفوتریسین B، استامینوفن به‌عنوان پیش‌درمان تجویز شده بود. ۳۶ نفر از ۷۰ بیمار، آنتی‌هیستامین و ۵۰ نفر از ۷۰ بیمار کورتیکواستروئید را به‌عنوان پیش‌درمان دریافت کرده بودند. در ۲۹

جدول ۱: عوارض جانبی ناشی از آمفوتریسین B در بیماران بستری در دو مرکز درمانی مورد مطالعه

سیستم درگیر در عارضه دارویی	عوارض شایع	عوارض مشاهده شده (درصد بروز در بیماران)
قلبی-عروقی	افزایش / کاهش فشارخون، گرگرفتگی، ایست قلبی	عارضه‌ای دیده نشد
سیستم اعصاب مرکزی	سردرد، تب و لرز، درد عصبی، هذیان	تب، لرز (۱۷٪)
کلیوی	افزایش کراتینین سرم، کاهش / قطع ادرار	افزایش کراتینین سرمی (۶۲٪)
تنفسی	دیس‌پنه، پنومونی، تاکی‌پنه	عارضه‌ای دیده نشد
خونی	آنمی، آگرانولوسیتوز	عارضه‌ای دیده نشد
گوارشی	تهوع، درد شکمی، کرامپ شکمی، اسهال، خونریزی	عارضه‌ای دیده نشد
متابولیکی	هایپوکالمی، هایپومنیزیمی، بیلی‌روبینمی	هایپوکالمی و هایپومنیزیمی (۱۷٪)
واکنش‌های حین تزریق	تب، کاهش فشار خون، تهوع و استفراغ، سردرد، تاکی‌پنه، تنگی نفس	تب و لرز (۱۷٪)، سردرد (۱۱٪)، کهیر (۴٪)
درد هنگام تجویز	شدید، کهیر، شوک آنافیلاکسی	افت فشارخون (۷٪)

جدول ۲: پیش‌درمانی انجام شده در بیماران بستری در دو مرکز درمانی مورد مطالعه

نوع (نام) دارو	دوز استاندارد دارو (mg)	دوز دارویی تجویز شده (mg)	همسو با دستورکارهای استاندارد
ضد تب (استامینوفن)	۶۵۰-۱۰۰۰	۱۱٪ دوز ۳۲۵ mg	۵/۵٪
		۱۱٪ دوز ۵۰۰ mg	
		۵/۵٪ دوز ۱۰۰۰ mg	
		۲/۵٪ دوز ۲۰۰۰ mg	
آنتی‌هیستامین (دیفن‌هیدرامین، پرومتازین)	۲۵-۵۰	۵۰٪ کلرفنیرامین ۱۰ mg	۰٪
		۳۵٪ پرومتازین ۱۰ mg	
		۷/۵٪ دوز ۵۰ mg	
کورتیکواستروئید (هیدروکورتیزون)	۲۵	۳۳٪ دوز ۱۰۰ mg	۰٪
		۲۷٪ دوز ۲۰۰ mg	
		۲۸٪ دوز ۲۵ mg	
		۲/۸٪ دوز ۵۰ mg	
پتیدین یا مپریدین	۲۵-۵۰	۲۸٪ دوز ۲۵ mg	۳۰/۸٪
		۱/۴٪ دوز ۱۲/۵ mg	

دارویی و بقیه دو و یک دارویی بوده است. با توجه به توصیه‌ی دستورالعمل استاندارد مدنظر در این تحقیق، پیش‌درمانی برای بیمارانی که سابقه‌ی بروز تب و لرز، افت فشارخون، تهوع و دیگر علائم حساسیتی غیرآنافیلاکتیک را دارند، توصیه می‌شود و از آنجایی‌که همه بیماران پیش‌تر سابقه مصرف داروی آموتریسین B را نداشتند، بنابراین در هیچ‌یک از بیماران نایستی پیش‌درمانی مدنظر قرار می‌گرفت. قابل توضیح است که از آنجایی‌که بیمارانی که پیش‌درمانی دریافت نکرده و یا پیش‌درمانی کافی پیش از تجویز این دارو نگرفته‌اند، معمولاً دچار واکنش‌های حین تجویز دارو می‌شوند، پزشکان هر دو مرکز تمایل به تجویز داروهای پیش‌درمانی حتی در مواجهه اولیه بیماران با این داروی ضد قارچ دارند. جهت جلوگیری از بروز واکنش‌های حین تجویز دارو توصیه به استفاده از داروهای در جهت کنترل این عوارض شده است.

یکی از توصیه‌های اولیه جهت کنترل عوارض حین تزریق آموتریسین B به‌عنوان پیش‌درمانی، تجویز داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی با یا بدون آنتی‌هیستامین است که در مطالعه‌ی حاضر، این مورد ترکیب دارویی در هیچ‌یک از دو مرکز درمانی استفاده نشد. همچنین تجویز ترکیبی استامینوفن و دیفن‌هیدرامین یا داروی آنتی‌هیستامین نیز در این دو مرکز مورد استفاده قرار نمی‌گرفت. ترکیب دارویی مورد استفاده در این دو مرکز آموزشی جهت

واکنش‌های حین تزریق شایع همچون تب و لرز، کهیر، سردرد و افت فشارخون بوده و در ۱۹ نفر (۲۷٪) از بیمارانی که پیش‌درمان دریافت نکرده بودند و دو نفر (۳٪) از کسانی که تنها یک نوع داروی پیش‌درمان دریافت کرده بودند، دیده شد. ۲۰ نفر (۲۸٪) از بیماران دچار تب و لرز و سردرد و هفت نفر (۱۰٪) از بیماران دچار تهوع و استفراغ شدند.

در ۳۶ نفر (۵۱/۴٪) از بیماران، استامینوفن تجویز نشده بود که از این تعداد، در ۲۰ نفر (۲۸٪) از بیماران تب و لرز و سردرد دیده شد، با توجه به این تعداد، لزوم تجویز استامینوفن به‌عنوان پیش‌درمان مشخص می‌شود. در هفت نفر (۱۰٪) از بیماران تهوع و استفراغ دیده شد و با مراجعه به پیش‌درمان تجویز شده مشخص گردید که برای ۹۰٪ این افراد، کورتیکواستروئید یا آنتی‌هیستامین تجویز نشده بود.

بحث

عوارضی چون تب و لرز، سردرد، کهیر، افت فشارخون و تهوع و استفراغ شدید در تقریباً ۵۰٪ بیماران دریافت‌کننده دارو دیده شد که حتی در سه بیمار نیز منجر به قطع دارو گشت. در خصوص واکنش‌های حین تزریق دیده شد که ۷۲/۸٪ از بیماران پیش‌درمانی پیش از تجویز با آموتریسین B را دریافت کردند که در تعدادی سه

واکنش‌های حین تزریق بوده است، در صورتی که تجویز آنتی‌هیستامین از لحاظ آماری تأثیر چشمگیری در کاهش عوارض نداشته است. شایع‌ترین عوارض تب و لرز (۷٪) بوده است. هدف اصلی این مطالعه مقایسه عوارض حین تزریق فرم‌های کلوییدال از آمفوتریسین B با انواع دیگر اشکال دارویی آمفوتریسین B بود که در نهایت میزان عارضه حین تزریق کمتری از فرم کلوییدال دارو گزارش گردید.^{۱۱}

از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر که بهتر است در مطالعات بعدی مدنظر قرار گیرند، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: از دست دادن برخی داده‌های بیماران در طول دوره پایش و عدم همکاری پرسنل درمانی، محدودیت حجم نمونه که بایستی در مطالعات مقطعی آینده، حجم نمونه بیشتری در نظر گرفته شود، رفتارهای سلیقه‌ای برخی از پزشکان که نتایج کلی مطالعه را تحت تأثیر قرار می‌داد، در صورتی که اکثریت پیروی از دستورالعمل را در دستورکار قرار می‌دادند.

در مطالعه‌ی حاضر، تنها بیمارانی که دچار عارضه حین تجویز دارو گشتند افرادی بودند که یا فقط یک نوع پایش‌درمان برایشان تجویز شده بود و یا هرگز پایش‌درمانی برایشان در نظر گرفته نشده بود.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل از پایان‌نامه تحت عنوان "ارزیابی الگوی تجویز آمفوتریسین B و بررسی میزان ابتلا به واکنش‌های حین تزریق این دارو در بیماران بستری در بیمارستان الزهرا (س) و بیمارستان سیدالشهدا (ع) اصفهان در نیمه اول سال ۱۳۹۶" در مقطع دکترای حرفه‌ای داروسازی در سال ۱۳۹۶ و کد ۳۹۶۳۸۱ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان اجرا شده است.

پیش‌درمانی که بیشتر حاوی کورتیکواستروئید به همراه آنتی‌هیستامین یا استامینوفن بود، نیز براساس دستورکارهای توصیه شده استاندارد نبود. به‌نظر می‌رسد تمایل پزشکان هر دو مرکز به استفاده از کورتیکواستروئیدها نسبت به دیگر داروهای توصیه شده بیشتر باشد که با توجه به اثرات قوی‌تر این دسته‌ی دارویی در کنترل عوارض، قابل توجه است. در مطالعه‌ای که فاکتورهای خطر مؤثر در سمیت ناشی از آمفوتریسین در جمعیت کودکان را مورد بررسی قرار داده بود، نتایج نشان داد که پیش‌درمانی به میزان چشمگیری در کاهش بروز عوارض حین تزریق مؤثر است.^۹ در یک مطالعه با هدف بررسی تأثیر پیش‌درمانی بر کاهش عوارض فرمولاسیون لیپیدی آمفوتریسین B طی ۲۷۵ نوبت تجویز، اثر تجویز هیدروکورتیزون پیش از آمفوتریسین بر بروز عوارض حین تزریق مورد مطالعه قرار گرفت، این مطالعه گروه کنترل نداشت، با این حال شیوع بروز این عوارض پس از تجویز هیدروکورتیزون را حدود ۱۶٪ گزارش کرد که بیشتر آن‌ها حین تزریق اول رخ داده و پایین‌تر از شیوع گزارش شده در مطالعات بدون پیش‌درمانی می‌باشد. عوارض شایع این دسته، لرز (۱۵/۳٪) و تب (۱۲/۷٪) گزارش گردید. در طی این مطالعه مشخص گردید که تزریق هیدروکورتیزون عوارض حین تزریق را به‌طور چشمگیری کاهش می‌دهد.^{۱۰} در مطالعه‌ی دیگر که با هدف بررسی واکنش‌های حین تزریق فرم کلوییدال آمفوتریسین B در ۱۷۰ بیمار از ۲۱ پایگاه مختلف از سراسر دنیا صورت گرفت، مشخص شد که در ۹۰٪ موارد پیش‌درمانی شامل کورتیکواستروئید، آنتی‌هیستامین و استامینوفن پیش از انفوزیون دارو انجام گرفته بود و میزان بروز عوارض در انفوزیون‌های با پیش‌درمانی حدود ۱۱٪ و در انفوزیون‌های بدون پیش‌درمانی حدود ۲۲٪ بود. همچنین تجویز استامینوفن و کورتیکواستروئید باعث کاهش چشمگیری در

References

1. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1091-100.
2. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs* 2013;73(9):919-34.
3. Barrett JP, Vardulaki KA, Conlon C, Cooke J, Daza-Ramirez P, Evans EG, et al. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin Ther* 2003;25(5):1295-320.
4. Laniado-Laborin R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol* 2009;26(4):223-7.
5. 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.

6. Cleary JD, Chapman SW, Nolan RL. Pharmacologic modulation of interleukin-1 expression by amphotericin B-stimulated human mononuclear cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(5):977-81.
7. Oto OA, Paydas S, Disel U, Yavuz S, Seydaoglu G. Amphotericin B deoxycholate (d-AMB) use in cases with febrile neutropenia and fungal infections: lower toxicity with suitable premedication. *Mycoses* 2007;50(2):135-9.
8. Savarese DMF, Drews RE, Tirnauer JS. Common terminology criteria for adverse events [Internet]. UpToDate; [updated 2020 Jan 21; cited 2020 Feb 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/common-terminology-criteria-for-adverse-events>
9. Dutta A, Palazzi DL. Risk factors of amphotericin B toxicity in the non-neonatal pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(9):910-4.
10. O'Connor N, Borley A. Prospective audit of the effectiveness of hydrocortisone premedication on drug delivery reactions following amphotericin B lipid complex. *Curr Med Res Opin* 2009;25(3):749-54.
11. Paterson DL, David K, Mrcic M, Cetkovsky P, Weng XH, Sterba J, et al. Pre-medication practices and incidence of infusion-related reactions in patients receiving AMPHOTEC: data from the Patient Registry of Amphotericin B Cholesteryl Sulfate Complex for Injection Clinical Tolerability (PROACT) registry. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(6):1392-400.

Premedication drugs' evaluation and incidence of infusion-related reactions in patients receiving amphotericin B

Shirinsadat Badri Ph.D.¹
Sara Etemadi-Moghaddam
Pharm.D.²
Azadeh Moghaddas Ph.D.^{3*}

1- Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan Kidney Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

2- Pharmacy Students' Research Committee, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

3- Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

* Corresponding author: Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
Tel: +98-31-37927074
E-mail: moghaddas@pharm.mui.ac.ir

Abstract

Received: 01 Sep. 2019 Revised: 08 Sep. 2019 Accepted: 10 Mar. 2020 Available online: 18 Mar. 2020

Background: Amphotericin B is one of the most useful therapeutic modalities for the treatment of patients with invasive fungal infections, in spite of serious side effects, namely kidney injury, electrolyte imbalances, and infusion-related reactions. The goal of this study was to assess the different aspects of premedication practice and the incidence and types of infusion-related reactions in patients receiving amphotericin B.

Methods: This observational study was performed on 70 hospitalized patients who received amphotericin B in different departments of two university hospitals, affiliated to Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran, from January 2017 to February 2018. Information on physicians' performance regarding premedication administration for amphotericin B, including the types and doses of medications administered prior to amphotericin B infusion, as well as patients' clinical data including infusion-related side effects were collected and then analyzed in comparison with the standard practice guidelines.

Results: The study population consisted of 70 patients with the mean age of 51.6 ± 18.3 years, who received amphotericin B for 8.2 ± 3.5 days. From 70 evaluated patients, 21 patients (30%) had encountered the infusion-related reactions, including chills, fever, urticaria, headache, and hypotension. These side effects were evident in 19 patients (27%) who received no premedication and 2 patients (3%) who received only one drug as premedication, before amphotericin B administration. Twenty patients (28%) experienced chills, fever and headache, while 7 patients (10%) had nausea and vomiting during amphotericin B infusion. Hydrocortisone 50-200 mg, was the most prescribed agent for premedication (in 67% of patients), while chlorpheniramine 10 mg (in 50% of patients) and promethazine 10 mg (in 35% of patients) were the second and third prescribed ones, respectively.

Conclusion: In this study, the patients who received no or only one drug as premedication experienced infusion-related side effects. This emphasizes the necessity for standard premedication practices to prevent this type of adverse reactions. Considering the higher price of liposomal form of Amphotericin-B, if prescribed correctly, even the conventional form would be an effective and tolerable treatment for invasive fungal infections.

Keywords: amphotericin B, observational study, premedication, transfusion reaction.