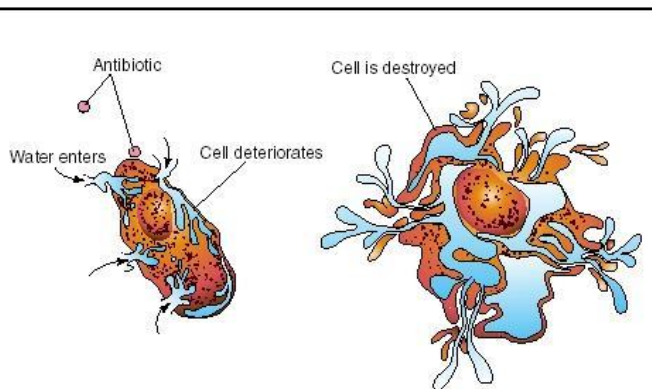




# ***Rational Use of ANTIBIOTICS***

**Dr Niayesh Mohebbi**  
**Clinical Pharmacy Department**  
**TUMS**



# سفتریاکسون- پر عارضه ترین دارو در ایران

سفتریاکسون پر عارضه ترین دارو در گزارش های رسیده به مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته دارویی (ADR) کشور :

عوارض گزارش شده عمدتاً مشتمل بر عوارض پوستی، عوارض گوارشی، تنگی نفس، شوک آنافیلاکسی، واکنشهای شبه آنافیلاکسی و ایست قلبی بوده و در بسیاری موارد واکنش بصورت شدید و تهدید کننده حیات بیمار بوده است.

سفتریاکسون یک آنتی بیوتیک از نسل سوم سفالوسپورینها که در میان عوارض دارویی به ثبت رسیده در مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها (ADR) بیشترین تعداد گزارش را به خود اختصاص داده است، بطوری که از میان گزارشهای رسیده به مرکز ADR تا آذر ماه 89 سفتریاکسون با 1715 مورد گزارش مسبب بیشترین عوارض و **همچنین با ثبت 55 مورد مرگ، بیشترین تعداد مرگ را نیز به خود اختصاص داده است.**

عوارض گزارش شده عمدتاً مشتمل بر عوارض پوستی، عوارض گوارشی، تنگی نفس، شوک آنافیلاکسی، واکنشهای شبه آنافیلاکسی و ایست قلبی بوده و در بسیاری موارد واکنش بصورت شدید و تهدید کننده حیات بیمار بوده است.

متأسفانه یکی از دلایل افزایش وقوع عوارض دارویی با سفتریاکسون مصرف بی رویه این دارو در موارد غیر ضروری می باشد، مواردی همانند سرماخوردگی و یا مواردی که از جمله موارد مصرف تایید شده این فرآورده در منابع علمی نبوده و با مصرف سایر فرآورده های ایمن تر قابل درمان می باشند.

**بخشنامه:** با توجه به ثبت ۷۱ مورد مرگ مشکوک به مصرف سفتریاکسون طی سالهای ۱۳۷۷ الی شهریور ۱۳۹۰ در مرکز ADR ایران و نظریه اینکه این فراورده بیشترین تعداد عوارض ( ۲۳۸۸ مورد از ۲۸۲۵۱ مورد بیمار دچار عارضه به ثبت رسیده در مرکز ADR ایران ) و نیز بیشترین تعداد موارد مرگ مرتبط با مصرف دارو را در بانک اطلاعاتی عوارض به ثبت رسیده در مرکز ADR ایران به خود اختصاص می دهد رعایت موارد زیر توسط کلیه شاغلین حرف پزشکی در تمامی مراکز دولتی و خصوصی الزامی است بدیهی است عدم رعایت موارد زیر پیگرد قانونی خواهد داشت و بر اساس قانون برخورد خواهد شد .

۱. تجویز و مصرف سفتریاکسون در مواردی مانند سرماخوردگی و سایر مواردی که از جمله موارد مصرف تأیید شده این فراورده نیست جداً خودداری شود .

۲. از تزریق سریع وریدی سفتریاکسون جداً خودداری شده ، انفوزیون وریدی در محلول مناسب حداقل ۱۵ الی ۳۰ دقیقه به طول انجامد .

۳. پیش از تجویز یا تزریق سفتریاکسون حتماً در مورد سابقه حساسیت دارویی بیمار نسبت به سفتریاکسون یا سایر سفالوسپورین ها ( مانند سفالکسین ، سفیکسیم ، سفتازیدیم ، سفازولین و...) یا پنی سیلین ها از بیمار سؤال شود . مصرف سفتریاکسون در بیماران با سابقه حساسیت به سفتریاکسون یا سایر سفالوسپورین ها ممنوع می باشد . همچنین با توجه به حساسیت متقاطع پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها در صورت وجود سابقه حساسیت به پنی سیلین ها نیز تجویز این فراورده فقط در مواقع بسیار ضروری و با احتیاط فراوان صورت پذیرد .

۴. تزریق سفتریاکسون باید صرفاً توسط افراد مجرب ، در مراکز مجهز به سیستم احیاء انجام گیرد و از تزریق توسط افراد غیر حرفه ای یا در مکانهای غیر از مراکز درمانی مجهز به امکانات احیاء جداً خودداری شود .

۵. مصرف همزمان سفتریاکسون با محلولها یا فراورده های حاوی کلسیم در نوزادان حتی به صورت انفوزیون از رگهای متفاوت ممنوع می باشد .

۶. حتی الامکان از مصرف محلولها یا فراورده های حاوی کلسیم تا ۴۸ ساعت پس از آخرین دوز سفتریاکسون در تمام گروههای سنی اجتناب گردد .

۷. مصرف سفتریاکسون در نوزادان مبتلا به هایپر بیلی روبینما ، بویژه نوزادان نارس ممنوع می باشد . مطالعات نشان داده است که سفتریاکسون قادر به جابجایی بیلی روبین از محل اتصال به البومین سرم می باشد ولذا امکان ایجاد آنسفالوپاتی ناشی افزایش بیلی روبین در این بیماران مطرح می باشد .

۸. استفاده از رقیق کننده های حاوی کلسیم مانند محلول رینگر به منظور آماده سازی سفتریاکسون جهت تزریق ممنوع می باشد .

۹. مسئولین فنی داروخانه ها باید از تحویل بدون نسخه این فراورده (همانند سایر داروهای تحت نسخه ) جداً خودداری نمایند ، بدیهی است تحویل بدون نسخه دارو توسط داروخانه پیگرد قانونی خواهد داشت و بر اساس قانون برخورد خواهد شد .

# موارد شایع تجویز غیر منطقی:

درمان واژینیت باکتریال : داکسی سایکلین

عفونت های دندانی: سیپروفلوکساسین

عفونت تریکومونیازیس (واژینیت انگلی): ژل واژینال کلیندامایسین

درمان خوراکی آکنه: اریترومایسین

• مصرف نیستاتین خوراکی

توجه: فرم قطره نیستاتین مصرف موضعی دارد و جذب خوراکی مد نظر نیست!

The rational use of drugs requires that patients receive medications appropriate to their clinical needs, in doses that meet their own individual requirements for an adequate period of time, and at the lowest cost to them and their community.

WHO conference of experts Nairobi 1985

- **correct drug**
- **appropriate indication**
- **appropriate drug considering efficacy, safety, suitability for the patient, and cost**
- **appropriate dosage, administration, duration**
- **no contraindications**
- **correct dispensing, including appropriate information for patients**
- **patient adherence to treatment**

# Factors should be considered before prescribing antibacterial agent

1. Site of infection
2. Type of infection
3. Severity of infection
4. Isolate & its sensitivity
5. Source of infection
6. Patient factors
7. Drug-related factors



# Untoward Effects of Antibiotics

- Antibiotic resistance
- Adverse drug events (ADEs)
  - Hypersensitivity/allergy
  - Drug side effects
  - *Clostridium difficile* infection
  - Antibiotic associated diarrhea/colitis
- Increased health-care costs



# Frequency of ADEs due to Antibiotics in Outpatient Setting

- 142,505 estimated emergency department visits/year due to untoward effects of antibiotics
  - Antibiotics account for 19.3% of drug related adverse events
    - 78.7% for allergic events
    - 19.2% for adverse events (e.g. diarrhea, vomiting)
  - Approximately 50% due to penicillin & cephalosporin classes
  - 6.1% required hospital admission

# Consequences of Hospital Antibiotic Use

- At one tertiary care center 70% of Medicare patients received an antibiotic
- Approximately 50% of this use was unnecessary or inappropriate
- Untoward consequences of antibiotic therapy identified in this and other studies:
  - Inadequate treatment of infection
  - Increased hospital readmissions
  - ADEs



# *Principles of rational antibiotic therapy*

- Presence of substantiated indications for prescription of an antibiotic
- Choosing of the **most effective** and the **least toxic** drug, in time administration
- Introduction of optimal doses with optimal frequency, taking into consideration complexity of the disease
- Choosing of the optimal way of introduction
- Estimation of duration of treatment
- Control after treatment
- Monitoring and prophylaxis of negative side effects
- Decision on expediency of combined antibiotic therapy

# Tazocin:

- 50-60% renal excretion
- Dose adjustment in patients with a CLcr < 40 ml/min

CLcr > 40                      3.375g q6h

Clcr 20-40                    2.25g q6h

(3.375 g every 6 hours for nosocomial pneumonia)

Clcr < 20                      2.25g q8h

(2.25 g every 6 hours for nosocomial pneumonia)

- Also excrete in bile

# Spectrum of Activity: FQs

- Gram-positive bacteria: Gatifloxacin, Moxifloxacin, and lesser degree Levofloxacin
- Gram-negative bacteria (activity against *P.aeruginosa* and other hospital g- bacteria) : Cipro> Levo=Gati=Moxi=Oflo>>>Spar
- Anaerobes: Trovafloxacin> Gatifloxacin, Moxifloxacin
- Chlamydia/Mycoplasma: Third generation and ofloxacin
- Legionella: Third generation and ciprofloxacin

# Antibiotics for prevention of Surgical site infection

- Cefazolin
- Before surgery at the time of anesthesia induction
- In case of allergy:
- Clindamycin
- Vancomycin (at least 1 hour infusion for 1g)

## Skin infections

- Cefalexin; Cloxacillin



# Antibiotics

## ADRs





ANTIBIOTIC CLASS	ANTIBIOTIC CLASS MEMBERS	MOST COMMON SIDE EFFECTS	ADDITIONAL CLINICAL COMMENTS
Penicillins	penicillin, amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, ampicillin, piperacillin-tazobactam, nafcillin, oxacillin	rash, diarrhea, abdominal pain, nausea/vomiting, drug fever, hypersensitivity (allergic) reactions	bloody stools, anaphylaxis, severe skin reaction, fever, pseudomembranous colitis
Cephalosporins	cephalexin, cefaclor, cefuroxime, ceftibuten, cefdinir, cefixime, ceftriaxone	rash, diarrhea, nausea/vomiting (rare), hypersensitivity (allergic) reactions, serum sickness, vaginal candidiasis	cross-hypersensitivity may occur in patients with documented penicillin allergy

Antibiotic Class	Antibiotic Class Members	Most Common Side Effects	Additional Clinical Comments
Aminoglycosides	gentamicin, tobramycin, amikacin	renal (kidney) toxicity, ototoxicity (hearing loss), dizziness, nausea/vomiting, nystagmus	longer or multiple treatment periods may lead to greater risk for ototoxicity, renal (kidney) toxicity
Carbapenems	meropenem, ertapenem, doripenem, imipenem-cilastatin	diarrhea, nausea/vomiting, headache, rash, liver toxicity, eosinophilia (elevated white blood cells)	Hypersensitivity reactions reported with meropenem, imipenem in patients with penicillin allergy
Antituberculosis Agents	rifampin, rifabutin, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol, dapsone	diarrhea, nausea/vomiting, anorexia, hemolytic anemia, liver toxicity, headache, peripheral neuropathy, dizziness, reddish-orange body fluids (rifampin, rifabutin only)	side effects vary among agents; vitamin B6 (pyridoxine) may be taken to help prevent peripheral neuropathy with isoniazid

ANTIBIOTIC CLASS	ANTIBIOTIC CLASS MEMBERS	MOST COMMON SIDE EFFECTS	ADDITIONAL CLINICAL COMMENTS
Tetracyclines	tetracycline, doxycycline, minocycline	nausea/vomiting, diarrhea, anorexia, abdominal pain, tooth discoloration in children < 8 years, liver toxicity	Avoid prolonged sunlight exposure; use sunscreen, wear protective clothing
Quinolones	ciprofloxacin , levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin	nausea/vomiting, diarrhea, abdominal pain, headache, lethargy, insomnia, photosensitivity (can be severe) QT prolongation, Seizure <b>Nephrotoxicity</b> with other potentially <b>nephrotoxic</b> medications	Avoid prolonged sunlight exposure; use sunscreen, wear protective clothing; moxifloxacin associated with higher rates of side effects; tendon rupture (rare) more common in age > 60, with corticosteroid use, in kidney, heart, lung transplant recipients

Not my thing,  
know what I mean...?



**Antibiotics**  
**DON'T WORK**  
**ON COLDS...**

... OR MOST COUGHS AND SORE THROATS.

**NHS**

© Crown Copyright. Reprinted by permission of the Controller of Her Majesty's Stationery Office. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced without the prior written permission of the Controller of Her Majesty's Stationery Office.

# Limit Duration of Antibiotic Therapy to the Appropriate Length

- Ventilator-associated pneumonia: 8 days
- Most community-acquired pneumonia: 5 days
- Cystitis: 3 days
- Intra-abdominal with source control: 4-7 days
- Cellulitis: 5-7 days





I'm **#CombatingAMR**





# What is antimicrobial resistance?

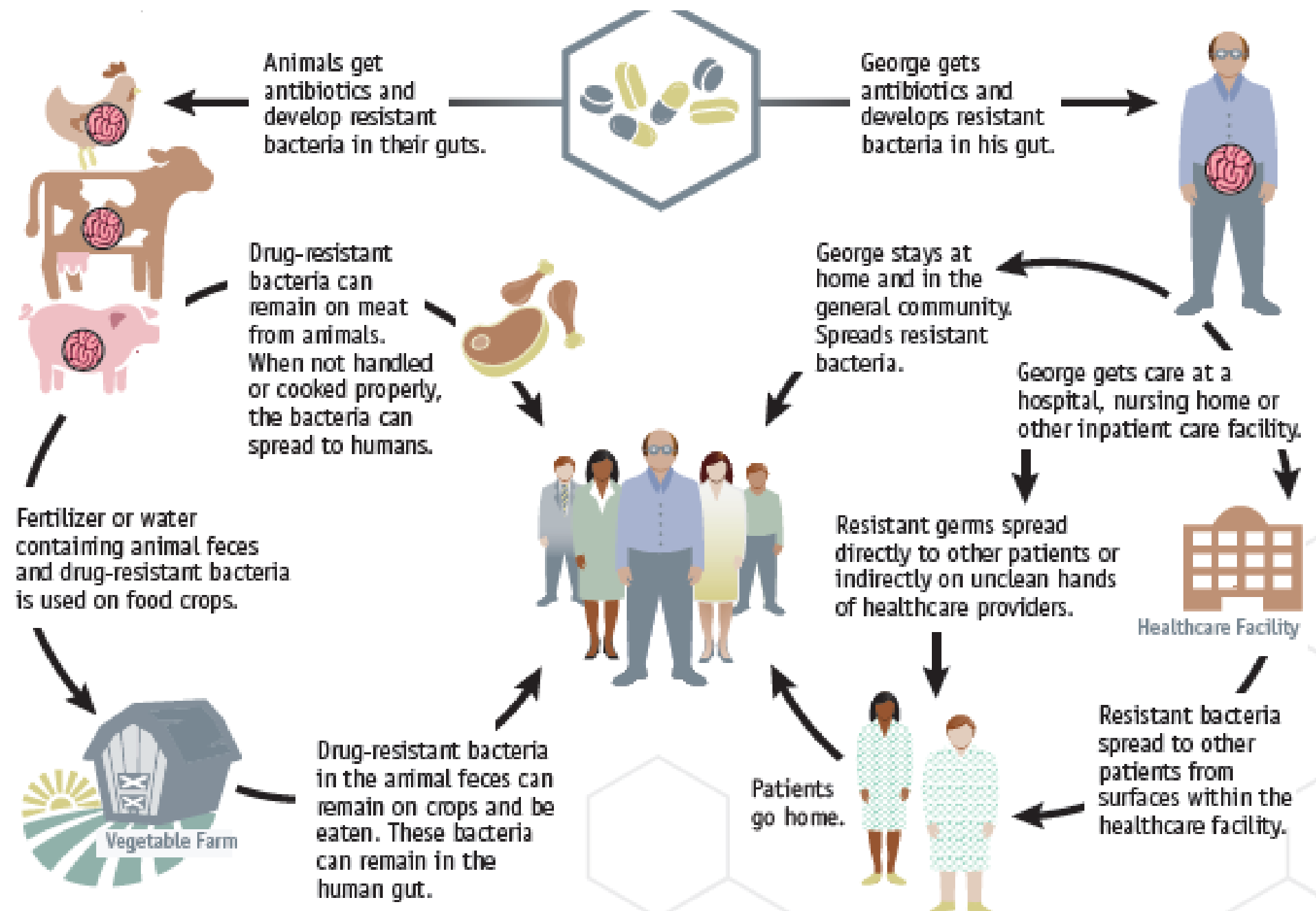
- Antimicrobial resistance happens when **microorganisms** (such as bacteria, fungi, viruses, and parasites) **change** when they are exposed to antimicrobial drugs.
- As a result, the **medicines become ineffective** and **infections persist** in the body, increasing the risk of spread to others.

# Why is antimicrobial resistance a global concern?

- **New resistance mechanisms** are emerging and **spreading globally**
- Without effective antimicrobials for prevention and treatment of infections, medical procedures such as **organ transplantation**, **cancer chemotherapy**, **diabetes management** and **major surgery** **become very high risk**.
- Cost
- Prolonged illness
- Lengthier stays in hospitals
- Mortality

# What accelerates the emergence and spread of antimicrobial resistance?

- Antimicrobial resistance occurs **naturally over time**, usually through genetic changes.
- However, the **misuse** and **overuse** of antimicrobials is accelerating this process.



# ***History of Antibiotics***

- **Penicillin**, the first commercialized antibiotic, **was discovered in 1928** by Alexander Fleming.
- While it wasn't distributed among the **general public until 1945**, it was widely used in World War II for surgical and wound infections among the Allied Forces.

# *History of Antibiotics*



- When Fleming won the **Nobel Prize** for his discovery, he warned of bacteria becoming resistant to penicillin in his acceptance speech. (1945)

# NATIONAL SUMMARY DATA

Estimated minimum number of illnesses and deaths caused by antibiotic resistance\*:

At least  **2,049,442** illnesses,  
 **23,000** deaths

*\*bacteria and fungus included in this report*



Estimated minimum number of illnesses and death due to *Clostridium difficile* (*C. difficile*), a unique bacterial infection that, although not significantly resistant to the drugs used to treat it, is directly related to antibiotic use and resistance:

At least  **250,000** illnesses,  
 **14,000** deaths

# Four Core Actions to Fight Resistance

## 1 PREVENTING INFECTIONS, PREVENTING THE SPREAD OF RESISTANCE

Avoiding infections in the first place reduces the amount of antibiotics that have to be used and reduces the likelihood that resistance will develop during therapy. There are many ways that drug-resistant infections can be prevented: immunization, safe food preparation, handwashing, and using antibiotics as directed and only when necessary. In addition, preventing infections also prevents the spread of resistant bacteria.



# Four Core Actions to Fight Resistance

## 2

### TRACKING



CDC gathers data on antibiotic-resistant infections, causes of infections and whether there are particular reasons (risk factors) that caused some people to get a resistant infection. With that information, experts can develop specific strategies to prevent those infections and prevent the resistant bacteria from spreading.

---

# Four Core Actions to Fight Resistance

3

## IMPROVING ANTIBIOTIC PRESCRIBING/STEWARDSHIP



Perhaps the single most important action needed to greatly slow down the development and spread of antibiotic-resistant infections is to change the way antibiotics are used. Up to half of antibiotic use in humans and much of antibiotic use in animals is unnecessary and inappropriate and makes everyone less safe. Stopping even some of the inappropriate and unnecessary use of antibiotics in people and animals would help greatly in slowing down the spread of resistant bacteria. This commitment to always use antibiotics appropriately and safely—only when they are needed to treat disease, and to choose the right antibiotics and to administer them in the right way in every case—is known as antibiotic stewardship.

# Four Core Actions to Fight Resistance

4

## DEVELOPING NEW DRUGS AND DIAGNOSTIC TESTS



Because antibiotic resistance occurs as part of a natural process in which bacteria evolve, it can be slowed but not stopped. Therefore, we will always need new antibiotics to keep up with resistant bacteria as well as new diagnostic tests to track the development of resistance.

# Awareness and Education

- **Raising awareness** about the threat of resistance and the need to improve use is critical to tackling the issue.
- Almost two thirds (**64%**) of some **10,000 people** surveyed by the World Health Organization (WHO) across **12 countries** say they know **antibiotic resistance** is an issue that could affect them and their families, but **how it affects** them and **what they can do** to address it are not well understood.
- For example, **64%** of respondents believe **antibiotics can be used to treat colds and flu**, despite the fact that antibiotics have no impact on viruses.

# Risk factors for HA-MRSA infection

- **Antibiotic use** (particularly **cephalosporin** and **fluoroquinolone** use) strongly correlates with the risk for MRSA colonization and infection.
- Prolonged hospitalization
- Intensive care
- Hemodialysis
- HIV infection
- Long-term care facilities
- IDU

**VRE**



# RISK FACTORS

- Previous antimicrobial therapy
- Hospitalization longer than 72 hours
- Exposure to contaminated surfaces
- Residence in long-term care facilities

# ***Previous antimicrobial therapy***

- The most consistently observed risk factor for hospital acquisition of VRE is previous treatment with antimicrobials, particularly **vancomycin** and **cephalosporins**.
- Carbapenems
- Metronidazole, Piperacillin-tazobactam, and Quinolones

تداخلات دارویی مهم

آنتی بیوتیک ها

# پنی سیلین

- متوترکسات
- غذا

# آموکسی سیلین

- وارفارین
- آلپورینول

# کلوگزاسیلین

- غذا
- وارفارین

# سفالوسپورین ها

- سفازولین
- سفالکسین
- سفوروکسیم
- سفیکسیم
- سفتریاکسون
- سفوتاکسیم
- سفتازیدیم
- سفتی زوکسیم
- سفپیم

# سفالوسپورین ها

- آمینو گلیکوزیدها
- فوروزماید
- وارفارین

✓ سفتریاکسون: فرآورده های کلسیم

✓ سفوروکسیم: غذا



# کارباپنم ها

- والپروآت سدیم

# ونکومایسین و تیکوپلانی

- داروهای نفروتوکسیک
- داروهای بلوک کننده عصبی - عضلانی

# تترا سایکلین ها

○ مهار کننده آنزیم CYP3A4

- وارفارین

- پیموزاید

- سیکلوسپورین و تاکرولیموس

- فرآورده های حاوی یون مثبت

- ✓ داکسی سایکلین: دیگوکسین

# ماکرولیدها

- مهارکننده آنزیم های کبدی
- اریترومايسين:
  - سيزاپرايد، موکسی فلوکساسين، پيموزايد، تيوريدازين، داروهای ضدآريتمی
  - ارگوتامين
  - وارفارين
- آزيترومايسين:
  - پيموزايد
  - غذا

# آمینو گلیکوزیدها

- سایر داروهای نفروتوکسیک (پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها، ... )
- داروهای بلوک کننده عصبی - عضلانی

✓ استرپتومايسين: داروهای اتوتوکسیک

# کوٲریمو کسازول

- متوترکسات
- آمیودارون
- وارفارین
- پیوگلیتازون
- فنی ٲوئین

# فلوروکینولون ها

- مهارکننده آنزیم های کبدی
- تیزانیدین
- تئوفیلین
- سیکلوسپورین
- فنی توئین
- گلی بورید
- وارفارین
- متوترکسات
- گلوکوکورتیکوئیدها
- کاتیون های فلزی و سولامر (Renagel)
- داروهای طولانی کننده QTc

# داروهای ضدسل

• ایزونیازید:

– CCBs

– بتابلوکرها

– فنی توئین

– تئوفیلین

– نمک های آلومینیوم و آنتی اسیدها



# داروهای ضدسل

- ریفامپین:

- کلوپیدوگرل
- داروهای هیپاتوتوکسیک (ritonavir/saquinavir ...)
- داروهای دارای متابولیسم کبدی
- ماکرولیدها

- اتامبوتول

- غذاهای حاوی تیرامین

# آمفوتریسین B

- داروهای نفروتوکسیک
- آزول های ضدقارچ
- یون های مثبت

# آزول های ضدقارچ

- داروهای ضد اسید
- سیزاپراید
- استاتین ها
- آمیودارون
- دیگوکسین
- مگزیتین
- تئوفیلین
- سیکلوسپورین و تاکرولیموس

# مترونیدازول

- سیکلوسپورین و تاکرولیموس
- فنی توئین
- وارفارین

**با تشکر از توجه شما**

