



Original Article

Evaluation of rational prescription pattern of intravenous immunoglobulin (IVIG) based on FDA-approved indications among teaching hospitals in Birjand

Abolfazl Abbaszadeh¹, Mohammad Ali Mahdiabadi¹, Seyed Mohammad Riahi¹, Razieh Avan^{1*}

ABSTRACT

Background and Aims: Intravenous immunoglobulin (IVIG) is one of the safest biological products, which is effective in the treatment of many diseases. This study aimed to evaluate the rational prescription pattern of IVIG based on the approved indications of the Food and Drug Administration (FDA) among teaching hospitals in Birjand, Iran.

Materials and Methods: This descriptive-analytical study included 300 patients receiving IVIG who were hospitalized in different wards of Razi and Vali-e-Asr hospitals in Birjand during 2016-19. Demographic characteristics, dose, duration of administration, duration of hospitalization, side effects, and other necessary information were extracted from patients' medical records. The collected data were compared with FDA-approved indications and dosages, followed by identifying the rate of rational prescription of the drug. The data were analyzed in SPSS software (version 19) through independent t-test (or Mann-Whitney) and Chi-square test to compare quantitative and qualitative variables in the groups, respectively.

Results: According to the results, half of the patients were male (n=150; 150%). The mean age of the patients receiving IVIG was 28.17 ± 27.01 years. Most of the patients receiving IVIG (30.3%) were hospitalized in the neurology ward. Guillain-Barre syndrome and immune thrombocytopenic purpura accounted for the most prescription of IVIG. In total, 133 patients (44.3%) (95%CI: 38.6-50.1) received the drug according to the FDA on-labeled indication. The dose of IVIG was rationally based on FDA in 33% of the cases (95%CI: 27.7-38.6).

Conclusion: Due to the limited availability and high price of this product, it is recommended to formulate and closely monitor the implementation of rational IVIG consumption in the hospital based on the regional standard protocol, especially with the presence of clinical pharmacists.

Keywords: Drug Utilization Evaluation, Food and Drug Administration, Indication, Intravenous Immunoglobulin



Citation: Abbaszadeh A, Mahdiabadi M.A, Riahi S.M, Avan R. [Evaluation of rational prescription pattern of intravenous immunoglobulin (IVIG) based on FDA approved indications in Birjand teaching hospitals]. J Birjand Univ Med Sci. 2022; 29(1): 21-31. [Persian]

DOI <http://dx.doi.org/10.34785/bums024.2022.003>

Received: October 30, 2021 **Accepted:** March 11, 2022

¹ Medical student, Student Research Committee, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

² School of Medicine, Cardiovascular Diseases Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

³ School of Pharmacy, Medical Toxicology and Drug Abuse Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

***Corresponding author:** School of Pharmacy, Medical Toxicology and Drug Abuse Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran Tel: +985632381925 E-mail: avanr91@gmail.com

بررسی الگوی تجویز منطقی داروی ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) بر اساس اندیکاسیون‌های پذیرفته شده سازمان غذا و دارو (FDA) در بیمارستان‌های آموزشی بیرجند

ابوالفضل عباس زاده^۱، محمدعلی مهدی آبادی^۲، سید محمد ریاحی^۳، راضیه آوان*

چکیده

زمینه و هدف: از بی‌خطرترین محصولات بیولوژیکی می‌توان به ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) اشاره نمود که در درمان بسیاری از بیماری‌ها اثر دارد. مطالعه حاضر به منظور بررسی الگوی تجویز منطقی داروی IVIG بر اساس اندیکاسیون‌های پذیرفته شده سازمان غذا و دارو (FDA) در بیمارستان‌های آموزشی بیرجند انجام شد.

روش تحقیق: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، جامعه مورد مطالعه ما ۳۰۰ بیمار دریافت کننده IVIG بستری در بخش‌های مختلف بیمارستان رازی و ولی‌عصر (عج) بیرجند طی سال ۱۳۹۵-۹۸ بود. اطلاعات دموگرافیک، دوز، مدت زمان تجویز، طول مدت بستری، عوارض جانبی و سایر اطلاعات لازم از اطلاعات بیماران استخراج شد. داده‌های جمع آوری شده با اندیکاسیون و دوز مورد تأیید FDA مقایسه و میزان تجویز منطقی دارو گزارش شد. داده‌ها در نرمافزار SPSS سخنه ۱۹ وارد شد. برای مقایسه متغیرهای کمی و کیفی در گروه‌ها از آزمون T مستقل (یامن ویتنی) و کای دو استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که در این مطالعه ۱۵۰ نفر (۵۰٪) مرد بودند. میانگین سن بیماران دریافت کننده IVIG ۲۸/۱۷±۲۷/۰۱ سال بود. اغلب بیماران دریافت کننده IVIG در بخش نورولوژی (۳۰/۳٪) بستری بودند. بیماری گیلن باره و پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی بیشترین موارد تجویز IVIG بودند. در این مطالعه ۴۴/۳ درصد (۵۰/۱ CI: ۳۸/۶-۵۰/۶) بیمار مطابق اندیکاسیون پذیرفته شده (on-labeled FDA) دارو دریافت کردند. دوز دریافتی IVIG براساس FDA در ۳۳ درصد (۳۸/۶ CI: ۲۷/۷-۳۸/۶) موارد منطقی بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به دسترسی محدود و قیمت بالای این فرآورده، تدوین و نظارت دقیق بر اجرای مصرف منطقی IVIG در بیمارستان بر اساس پروتکل استاندارد منطقه‌ای بهویژه با حضور داروسازان بالینی پیشنهاد می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: ارزیابی مصرف دارو، سازمان غذا و دارو، اندیکاسیون، ایمونوگلوبولین وریدی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۴۰۱؛ ۱۴۰۱: ۲۹-۳۱.

دریافت: ۱۴۰۰/۰۸/۰۸ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۲/۲۰

^۱ دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

^۲ دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

^۳ دانشکده داروسازی، مرکز تحقیقات مسمومیت‌ها و سوء مصرف مواد، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

*نویسنده مسئول: دانشکده داروسازی، مرکز تحقیقات مسمومیت‌ها و سوء مصرف مواد، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

آدرس: بیرجند- بلوار غفاری- دانشگاه علوم پزشکی بیرجند- دانشکده داروسازی

تلفن: ۰۵۶۳۳۸۱۹۲۵ پست الکترونیکی: avanr91@gmail.com

مقدمه

برای موارد مصرف خاصی تأیید شده است، اما لیست موارد مصرف بالینی آن، بهویژه موارد پذیرفته نشده (off-label)، به طور قابل توجهی افزایش یافته است. متأسفانه، بسیاری از این شرایط، فاقد اطلاعات بالینی کافی از اثربخشی هستند و ممکن است همیشه مناسب نباشند. ایمونوگلوبولین وریدی اگرچه می‌تواند جان بیماران را نجات دهد؛ اما می‌تواند چندین عارضه جانبی جدی مانند سمتیت حاد کلیوی، واکنش‌های ازدیاد حساسیت، آنمی همولیتیک، راش‌های جلدی، همولیز و سیتوپنی ایجاد کند، علاوه بر آن خطر بیماری‌های منتقله از خون مانند هپاتیت C را نیز به همراه دارد (۱۴).

از زیبایی مصرف دارو^{۱۰} (DUE) ابزاری مفید برای ارزیابی مصرف منطقی داروهای مختلف است. مطالعات DUE تجویز داروها را نظارت و ارزیابی می‌کنند و با اصلاح الگوی تجویز، به استفاده مناسب و مقرر به صرفه بودن داروها کمک می‌کنند. این مطالعات مصرف صحیح دارو را بر اساس گایدالین‌ها و استانداردهای از پیش تعیین شده ارزیابی می‌کنند (۱۵). مطالعه الگوی مصرف داروی IVIG به عنوان یک موضوع مهم پژوهشی به دلیل نقش مهم آن در درمان و کنترل بسیاری از بیماری‌ها، هزینه بالا و دسترسی محدود به آن در نظر گرفته می‌شود (۱۶). بنابراین بررسی دقیق الگوی مصرف IVIG نه تنها به خاطر منابع محدود این محصول و قیمت بالای آن، بلکه به دلیل مصارف مکرر تأیید نشده بدون شواهد و مدارک کافی بالینی، ضروری به نظر می‌رسد. متأسفانه اطلاعات کافی درمورد استفاده از آن در بیمارستان‌های تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی خراسان جنوبی به ویژه شهرستان بیرجند وجود ندارد؛ بنابراین مطالعه حاضر به منظور بررسی الگوی تجویز داروی IVIG بر اساس انديکاسيون‌های پذيرفته شده FDA در بیماران بستری در بخش‌های مختلف بیمارستان‌های ولی عصر (عج) و رازی بیرجند انجام شد.

از مطمئن‌ترین و بی‌خطرترین محصولات بیولوژیکی مورد استفاده انسان، ایمونوگلوبولین داخل وریدی^۱ (IVIG) است که در بسیاری از بیماری‌های نقص ایمنی، عفونی، خونی، خود ایمنی جهت درمان استفاده می‌شود (۱). سابقه استفاده درمانی از IVIG به بیش از دو دهه قبل باز می‌گردد (۲) که موارد مصرف آن با گذشت زمان در حال افزایش است. این فرآورده بیولوژیکی خالص شده از اهداکنندگان خون و پلاسمای به دست می‌آید و عموماً از پلاسمای ۳۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ اهدا کننده خون (گاهی اوقات به ۱۰۰۰۰۰ دهنده هم می‌رسد) فراهم می‌شود که اغلب حاوی (بیش از ۹۵ درصد) IgG^۲ و به مقدار کمی حاوی IgM^۳، IgA^۴ و دیگر پروتئین‌های پلاسمای می‌باشد. در حال حاضر IVIG به عنوان یک درمان استاندارد توسط سازمان غذا و داروی آمریکا^۵ (FDA) در هشت مورد استفاده می‌شود. این بیماری‌ها شامل: بیماران با نقص‌های ایمنی اولیه و نقص ایمنی متغیر شایع، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی^۶ (ITP)، بیماری کاوازاكی، لوسمی لنفوسيتی مزمن B-cell، واریسلا، عفونت HIV^۷ اطفال، نوروفاتی حرکتی مولتی فوکال^۸ (MMN) و پلی نوروفاتی دمیلینه کننده التهابی مزمن^۹ (CIDP) می‌باشد (۳، ۴). درمان فوق سبب اصلاح موقت سیستم ایمنی بیماران شده و زندگی مطلوبی را برای آنان فراهم می‌کند (۶، ۵). همچنین در سال‌های اخیر این درمان توسط برخی پزشکان بدون تأیید FDA جهت درمان برخی بیماری‌ها مورد استفاده قرار گرفته است (۷) که شامل چندین بیماری عصبی مانند بیماری مالتیپل اسکلروزیس، سندروم گیلن باره، سندروم لنوكس-گستو (۸، ۹)، پیشگیری از عفونت سایتومگالوویروس در بیماران پیوندی (۱۰، ۱۱)، درمان بیماری آرتربیت روماتوئید در بعضی از زیرگروه‌ها و جلوگیری از سقط جنبين در افراد مبتلا به سندروم آنتی فسفولیپید می‌شود (۱۲، ۱۳). اگرچه

¹ Intravenous Immunoglobulin

² Immunoglobulin G

³ Immunoglobulin A

⁴ Immunoglobulin M

⁵ Food and Drug Administration

⁶ Immune Thrombocytopenic Purpura

⁷ Human Immunodeficiency Virus

⁸ Multifocal Motor Neuropathy

⁹ Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

یافته‌ها

نتایج نشان داد که در این مطالعه ۱۵۰ نفر (۵۰٪) مرد می‌باشند. میانگین سن بیماران دریافت کننده IVIG بود. بیشترین گروه سنی افراد مورد مطالعه ۳۰-۶۰ سال و کمترین گروه سنی را نوزادان زیر یک ماه به خود اختصاص دادند. میانگین وزن بیماران ۳۹/۱۸±۲۵/۶۷ کیلوگرم بود. اطلاعات دموگرافیک بیماران تحت مطالعه در جدول ۲ نمایش داده است. توزیع فراوانی بیماران دریافت کننده IVIG بر حسب تشخیص بیماری در جدول ۳ نشان داده شده است. ۸۸ نفر (۲۹/۳٪) سندروم گیلن باره و ۷۷ نفر (۲۵/۷٪) ITP داشتند که بیشترین فراوانی تشخیص بیماری را در بین بیماران به خود اختصاص دادند. میانگین مدت زمان بستری ۴/۸۱±۴/۷۷ روز بود. ۲۴۸ نفر (۸۲/۷٪) از بیماران دریافت کننده IVIG بستری در بیمارستان ولی عصر (ع) و ۵۲ نفر (۱۷/۳٪) در بیمارستان رازی بیرون گردیدند. بیشترین بیماران دریافت کننده IVIG به ترتیب در بخش‌های نورولوژی ۹۱ نفر (۳۰/۳٪)، بخش اطفال ۸۳ نفر (۲۷/۷٪) و ^۱PICU ۳۴ نفر (۱۱/۳٪) بستری بودند. ۱۱۶ نفر (۳۸/۷٪) بیمار دریافت کننده IVIG تحت نظر متخصصین نورولوژی (مربوط به تمام بخش‌ها) بودند.

روش تحقیق

مطالعه حاضر پس از تصویب طرح در شورای پژوهشی و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بیرون گردید با کد IR.BUMS.REC.1398.307 توصیفی-تحلیلی از نوع مقطعی، تعداد ۳۰۰ بیمار دریافت کننده IVIG بستری در بخش‌های مختلف بیمارستان‌های ولی عصر (ع) و رازی بیرون گردید طی سال ۱۳۹۵-۹۸ مورد ارزیابی قرار گرفتند. با استفاده از اطلاعات بخش‌های مختلف بیمارستان‌های بیمارانی که در این بازه زمانی IVIG دریافت کرده بودند، شناسایی و داده‌ها از پرونده بیماران توسط یک پزشک آموزش دیده با نظارت داروساز بالینی، استخراج شد. در این مطالعه اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس، وزن، نوع تخصص پزشک معالج، نوع بخش بستری، اندیکاسیون، دوز دارو، مدت زمان تجویز، طول مدت بستری، عوارض جانبی، میزان IVIG مصرفی بر اساس گرم، از پرونده بیماران استخراج و در چک لیست طراحی شده، جمع‌آوری و ثبت شد. اندیکاسیون‌های مورد تأیید FDA در سه دسته مختلف طبقه‌بندی شدند: پذیرفته شده توسط FDA (On-labeled) (Off-labeled but (Not recommended) (recommended) (strongly recommended) پذیرفته نشده اما قویاً توصیه می‌شود و توصیه نشده). اندیکاسیون و دوزهای مورد تأیید IVIG بر اساس FDA (۲۰۲۰) در جمعیت مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. در نهایت، اندیکاسیون و دوز داروی IVIG تجویزی با اندیکاسیون و دوزهای مورد تأیید FDA مقایسه و ثبت شد. پس از جمع‌آوری، داده‌ها در نرمافزار SPSS نسخه ۱۹ وارد و نتایج با استفاده از شاخص‌های آماری مرکزی و پراکندگی (Mean ± SD) و توزیع فراوانی نسبی گزارش شد. برای بررسی توزیع نرمال داده‌ها از آزمون کولموگروف اسپیرنوف استفاده و برای مقایسه متغیرهای کمی و کیفی در گروه‌ها از آزمون T مستقل (یا من ویتنی) و کای دو استفاده شد. تجزیه و تحلیل‌های انجام شده در سطح معناداری (α=۰/۰۵) انجام گرفت. با توجه به نوع مطالعه، زیان یا آسیب خاصی متوجه بیماران نبود. هیچ‌گونه اقدام بالینی خاصی روی بیماران صورت نگرفت و نیز هیچ هزینه‌ای به بیماران تحمیل نشد.

^۱ Pediatric Intensive Care Unit

جدول ۱- اندیکاسیون‌ها و دوزهای مورد تأیید IVIG (۲۰۲۰) بر اساس FDA در جمعیت مورد مطالعه

نوزادان	کودکان	بالغین	اندیکاسیون‌ها
	On-labeled FDA approved		
On-labeled FDA approved	درمان حاد: ۴۰۰-۱۰۰۰ میلی گرم/کیلوگرم روزانه به مدت ۲ تا ۵ روز متواالی (دوز تجمعی توتال ۲ گرم/کیلوگرم); در بعضی موارد دوز تجمعی تا ۳ گرم/کیلوگرم استفاده شده است. مشابه دوز کودکان	On-labeled FDA approved ۴۰۰ میلی گرم/کیلوگرم روزانه به مدت ۲ تا ۵ روز متواالی	پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی
	مشابه دوز کودکان	۴۰۰-۱۰۰۰ میلی گرم/کیلوگرم هر ۳ تا ۷ هفته بر اساس پاسخ بالینی و شمارش پلاکت	
On-labeled FDA approved	On-labeled FDA approved ۲۰۰-۸۰۰ میلی گرم/کیلوگرم هر ۳ تا ۷ هفته	On-labeled FDA approved ۲۰۰-۸۰۰ میلی گرم/کیلوگرم هر ۳ تا ۷ هفته	نقص سیستم ایمنی اولیه
Not recommended	Not recommended		پلی‌نوروپاتی دمیلینه کننده التهابی مزمن
On-labeled FDA approved	۲ گرم/کیلوگرم تک دوز ظرف ۱۰ تا ۱۲ ساعت؛ اغلب ظرف ۱۰ روز شروع بیماری داده می‌شود. اگرچه ممکن است بیش از ۱۰ روز از شروع در بیماران با تشخیص تأثیری یا نشانه‌های مداوم التهاب سیستمیک با تپ مداوم و یا آوریسم عروق کرونر داده شود. باید همراه با آسپرین استفاده شود. اگر عالم و نشانه‌ها بیش از ۳۶ ساعت پس از اتمام انفوژیون باقی بماند، ممکن است درمان مجدد با انفوژیون ۲ گرم/کیلوگرم دوم با یا بدون کورتیکواستروئید در نظر گرفته شود.	On-labeled FDA approved ۵۰۰-۲۴۰۰ میلی گرم/کیلوگرم/ماه بر اساس پاسخ	بیماری کاوازکی
Not recommended	Not recommended	On-labeled FDA approved ۴۰۰ میلی گرم/کیلوگرم وریدی به صورت انفوژیون تکی در اسرع وقت و ظرف ۱۰ روز پس از قرار گرفتن در معرض	نروپاتی‌های حرکتی مولتی فوکال
On-labeled FDA approved	۱۰۰۰ میلی گرم/کیلوگرم روزانه به مدت ۲ روز یا ۴۰۰ میلی گرم/کیلوگرم روزانه به مدت ۵ روز	On-labeled FDA approved ۱۰۰۰ میلی گرم/کیلوگرم روزانه به مدت ۲ تا ۵ روز متواالی (دوز توتال ۲ گرم/کیلوگرم); در صورت نیاز به درمان اضافی، دوز باید بر اساس پاسخ بالینی باشد و به حداقل دوز مؤثر تیتر شود	سندرم گیلن باره
Not recommended	On-labeled FDA approved ۱۰۰۰ میلی گرم/کیلوگرم روزانه به مدت ۲ روز یا ۴۰۰ میلی گرم/کیلوگرم روزانه به مدت ۵ روز	Off labeled but strongly recommended	متاستی گراویس (severe exacerbation)
Not recommended	On-labeled FDA approved ۱۰۰۰ میلی گرم/کیلوگرم یک بار در ماه یا با بدون القاء ۴۰۰ میلی گرم/کیلوگرم روزانه به مدت ۵ روز	Not recommended	مالتیپل اسکلروزیس (-remitting)، زمانی که نمی‌توان از درمان‌های دیگر استفاده کرد
Not recommended	On-labeled FDA approved ۱۰۰۰ میلی گرم/کیلوگرم روزانه به مدت ۲ روز؛ در صورت نیاز به درمان نگهدارنده، دوز و توالی مصرف باید بر اساس پاسخ بالینی باشد و دوزها نباید از ۲۰۰۰ میلی گرم/کیلوگرم در هر دوره درمانی تجاوز کنند.	Off labeled but strongly recommended	درماتومیوزیت مقاوم
Not recommended	On-labeled FDA approved ۱۰۰۰ میلی گرم/کیلوگرم روزانه به مدت ۲ روز	Not recommended	آنسفالومیلیت منتشر حاد

جدول ۲- اطلاعات دموگرافیک بیماران تحت مطالعه

متغیر	زیر گروه	فراوانی	درصد
جنسیت	مرد	۱۵۰	۵۰
	زن	۱۵۰	۵۰
	زیر یک ماه	۷	۲/۳
	یک ماه - یک سال	۴۵	۱۵
	۱-۵ سال	۵۵	۱۸/۳
	۵-۱۸ سال	۳۵	۱۱/۷
	۱۸-۳۰ سال	۲۶	۸/۷
گروه سنی	۳۰-۶۰ سال	۷۸	۲۶
	بیشتر از ۶۰ سال	۵۴	۱۸

جدول ۳- توزیع فراوانی بیماران دریافت کننده IVIG بر حسب تشخیص بیماری

نام بیماری تشخیص داده شده	فراوانی	درصد
سندرم گیلن باره	۸۸	۲۹/۳
پورپورای ترومیوسیتوپنیک ایمنی	۷۷	۲۵/۷
ایکتر نوزادی	۱۷	۵/۷
کاردیومیوپاتی دیلاته	۱۶	۵/۳
نقص ایمنی اولیه	۱۱	۳/۷
میاستنی گراویس	۱۱	۳/۷
بیماری کاوازکی	۱۰	۳/۳
مالتیپل اسکلروزیس	۸	۲/۷
نوروپاتی‌های حرکتی مولتی فوکال	۸	۲/۷
بیماری نورون حرکتی	۸	۲/۷
پلی نوروپاتی دمیلینه کننده التهابی مزمن	۶	۲/۰
سکته مغزی	۵	۱/۷
سندرم همولیتیک اورمیک	۵	۱/۷
انسفالیت	۴	۱/۳
نقص ایمنی متغیر شایع	۴	۱/۳
سپسیسیس	۴	۱/۳
صرع مقاوم به درمان	۳	۱/۰
میوپاتی	۳	۱/۰
آنسفالومیلیت منتشر حاد	۲	۰/۷
واریسلا	۳	۱
درماتومیوزیت	۲	۰/۷
رابدوهمیلز	۱	۰/۳
پلی میوزیت	۱	۰/۳
میوکلونوس اپسوکلونوس	۱	۰/۳
لوپیوس اریتماتوز سیستمیک	۱	۰/۳
سندرم آنتی فسفولیپید	۱	۰/۳

جدول ۴- توزیع فراوانی دریافت IVIG براساس اندیکاسیون و دوز گایدلاین FDA در بیماران

متغیر	زیرگروه	فراوانی	درصد	حدود اطمینان ۹۵ درصد
دریافت IVIG براساس اندیکاسیون FDA	On-labeled	۱۳۳	۴۴/۳	۳۸/۶-۵۰/۱
دوز دریافتی IVIG بر اساس FDA	Off-labeled but strongly recommended	۸۹	۲۹/۷	۲۴/۶-۳۵/۲
	Not recommended	۷۸	۲۶	۲۱/۱-۳۱/۳
	منطقی	۹۹	۳۳	۲۷/۷-۳۸/۶
	غیر منطقی	۲۰۱	۶۷	۶۱/۴-۷۲/۳

۱۳۳ نفر (۹۵%CI:۳۸/۶ - ۵۰/۱) و ۹۹ نفر (٪/۳۳) تجویز شده بودند. میانگین طول مدت درمان با IVIG ۳/۲۹±۱/۹۶ روز بود. میانگین تعداد ویال مصرف شده IVIG در بیماران تحت مطالعه حاضر ۱۳/۰۵±۱۱/۰۹ ویال بود. کل میزان IVIG مصرفی در مطالعه حاضر ۱۹۴۵۴/۲ گرم بود که مطابق با میزان در مردان ۶۴/۹۸±۵۹/۳۵ گرم تجویز شده در طول درمان در مردان می‌باشد. نتایج آزمون من ویتنی نشان داد که مقدار IVIG تجویز شده در طول درمان در مردان و زنان تفاوت معناداری نداشت ($P=0.77$). نتایج آزمون کراسکال والیس نشان داد که مقدار IVIG تجویز شده در طول درمان در بخش‌های مختلف بسترهای با یکدیگر اختلاف معناداری دارند ($P<0.001$). نتایج آزمون من ویتنی نشان داد که مقدار IVIG تجویز شده در طول درمان در بخش نورولوژی، داخلی، قلب و SCU^۱ به طور معناداری بیشتر از سایر بخش‌ها بود ($P<0.001$). براساس اندیکاسیون‌های مورد تأیید FDA، در ۱۲۱ بیمار (٪/۴۰/۳) ویال بیشتر از حد تجویز شده بود. ۳۴ نفر (٪/۱۱/۳) یک ویال، ۲۶ نفر (٪/۸/۷) دو ویال و ۱۳ نفر (٪/۴/۳) چهار ویال بیش از حد تجویز شده بود. میانگین هزینه تحمیل شده به بیماران ۲۱۳۵۹۳۳۳±۴۹۹۳۵۳۸۱ ریال بود. هزینه تحمیل شده به سبب موارد مصرف غیر منطقی ۶۴۰۷۸۰۰۰۰ ریال بود که ۱۷/۷ درصد هزینه کل موارد تجویز شده را تشکیل می‌دهد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اندیکاسیون و دوز داروی IVIG مصرفی به ترتیب در

بحث

این مطالعه، اولین مطالعه‌ای است که به بررسی الگوی تجویز داروی IVIG براساس اندیکاسیون‌های پذیرفته شده سازمان غذا و دارو (FDA) در بیمارستان‌های آموزشی بیرجند پرداخته است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بیشترین فراوانی مواد تشخیص به ترتیب به سندرم گیلن‌باره با ۸۸ نفر (٪/۲۹/۳) و ITP با ۷۷ نفر (٪/۲۵/۷) بود. بیشترین افرادی که تجویز IVIG را داشتند، بیماران بستری در بخش نورولوژی ۹۱ نفر (٪/۳۰/۳) بودند و ۱۱۶ نفر (٪/۳۸/۷) بیمار دریافت کننده IVIG تحت نظر متخصصین نورولوژی (مربوط به تمام بخش‌ها) بودند. همسو با مطالعه حاضر، مطالعه فرسایی و همکاران، مطالعه رضایی و همکاران، Foster و همکاران، عبدالی^۲ Neonatal Intensive Care Unit

میانگین مقدار IVIG تجویز شده ۶۴/۸۵±۵۶/۰۱ گرم بود. میانگین طول مدت درمان با IVIG ۳/۲۹±۱/۹۶ روز بود. میانگین تعداد ویال مصرف شده IVIG در بیماران تحت مطالعه حاضر ۱۳/۰۵±۱۱/۰۹ ویال بود. کل میزان IVIG مصرفی در مطالعه حاضر ۱۹۴۵۴/۲ گرم بود که مطابق با میزان در مردان ۶۴/۹۸±۵۹/۳۵ گرم تجویز شده در طول درمان در مردان می‌باشد. نتایج آزمون من ویتنی نشان داد که مقدار IVIG تجویز شده در طول درمان در مردان و زنان تفاوت معناداری نداشت ($P=0.77$). نتایج آزمون کراسکال والیس نشان داد که مقدار IVIG تجویز شده در طول درمان در بخش‌های مختلف بسترهای با یکدیگر اختلاف معناداری دارند ($P<0.001$). نتایج آزمون من ویتنی نشان داد که مقدار IVIG تجویز شده در طول درمان در بخش نورولوژی، داخلی، قلب و SCU^۱ به طور معناداری بیشتر از سایر بخش‌ها بود ($P<0.001$). براساس اندیکاسیون‌های مورد تأیید FDA، در ۱۲۱ بیمار (٪/۴۰/۳) ویال بیشتر از حد تجویز شده بود. ۳۴ نفر (٪/۱۱/۳) یک ویال، ۲۶ نفر (٪/۸/۷) دو ویال و ۱۳ نفر (٪/۴/۳) چهار ویال بیش از حد تجویز شده بود. میانگین هزینه تحمیل شده به بیماران ۲۱۳۵۹۳۳۳±۴۹۹۳۵۳۸۱ ریال بود. هزینه تحمیل شده به سبب موارد مصرف غیر منطقی ۶۴۰۷۸۰۰۰۰ ریال بود که ۱۷/۷ درصد هزینه کل موارد تجویز شده را تشکیل می‌دهد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اندیکاسیون و دوز داروی IVIG مصرفی به ترتیب در

¹ Stroke Care Unit

میلیون دلار آن برای بیمارانی که اندیکاسیون دریافت ایمونوگلوبولین را نداشته‌اند صرف شده است (۲۳). از سویی دیگر *Wu* و همکارانش طی مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۳ که به بررسی مصرف ایمونوگلوبولین وریدی در کودکان زیر ۱۷ سال آسیایی در طی ۱۰ سال پرداختند؛ به این نتیجه دست یافتند که میزان ۷۸۱۵۵ گرم ایمونوگلوبولین وریدی با ارزش ۵/۲ میلیون دلار تجویز شده است که سالانه حدود ۴۴۵/۶ گرم افزایش پیدا کرده است (۲۴). تفاوت هزینه‌های عنوان شده در مطالعات مختلف از جمله مطالعه حاضر، به دلیل برندهای متفاوتی است که در مطالعات استفاده شده است. به‌گونه‌ای که در مطالعات داود و همکارانش در سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۱ برندهای مورد استفاده در بیمارستان، *Intralipid* و *Gammaglobulin* بودند که میانگین هزینه‌های برآورده شده به ازای هر گرم برای هر کدام از برندها به ترتیب ۷۳/۴ و ۶۶ دلار آمریکا را اعلام کردند (۲۳). البته لازم به ذکر است که در مطالعه حاضر برای ۱۲۱ نفر از بیماران (۴۰/۳٪) ویال بیشتر از حد تجویز شده است. لذا با توجه به مطالعات مختلف در ایران و هزینه هنگفتی که بر نظام سلامت وارد می‌نماید، پیشنهاد می‌گردد گاید لاین منطقه‌ای برای تجویز IVIG و لزوم اجرای صحیح و نظارت کافی اعمال گردد. همچنین مقدار گرم‌های متفاوتی که در هر مطالعه، متفاوت ذکر شده است به دلیل تفاوت وزن و سن می‌باشد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ۲۱/۷٪ از بیماران دریافت کننده IVIG دچار عوارض شدند که از این میان سردد (۹/۷٪) بیشترین عارضه گزارش شده بود. داروی IVIG به خوبی توسط بیماران تحمل می‌شود؛ به‌گونه‌ای که احتمال بروز عوارض جانبی آن حدود ۱۰٪ (۱۷) و در برخی مطالعات دیگر ۵ تا ۱۵ درصد کل تجویزها می‌باشد و ۲۰ تا ۵۰ درصد افراد دریافت کننده را تحت تأثیر خود قرار می‌دهد (۲۶، ۲۵). در مطالعه سهپوری و همکاران، عوارض تزریق ۲۶/۷٪ و سردرد یکی از عوارض شایع این دارو بود (۲۲). نوسادینی و همکاران^۲ در مطالعه خود در سال ۲۰۱۶ دریافتند که واکنش‌های جانبی به IVIG در ۲۵/۵ درصد از بیماران رخ داده است، اما وقایع جدی نادر بوده است. بیشترین عوارض جانبی گزارش

و دشتی بود (۲۱-۲۷). نتایج مطالعه فرسایی و همکاران (۱۷)، رضایی و همکاران (۱۸) و عبدالی (۲۱) به ترتیب حاکی از تجویز زیاد IVIG برای بیماران بخش نورولوژی به ترتیب $\frac{47}{3}\%$ و $\frac{46}{2}\%$ و $61/1\%$ بود. در مطالعه عبدالی و همکاران (۲۱)، Foster و همکاران (۱۹) و دشتی (۲۰) مشخص گردید که یکی از شایع‌ترین بیماری‌هایی که برای آن‌ها IVIG تجویز شده، سندروم گیلن‌باره بود. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۸ انجام گردید و همسو با مطالعه حاضر بود، مشخص گردید که بعد از سندروم گیلن باره بیشترین تجویز IVIG برای بیماران ITP بوده است (۲۱).

کل میزان IVIG مصرفی در مطالعه حاضر $\frac{454}{2}$ گرم بود که $\frac{6867}{5}$ گرم آن (۳۵/۳٪) مطابق اندیکاسیون مورد تأیید FDA تجویز شده بود. میانگین کل هزینه تحمیل شده به بیماران 21359333 ± 49935381 ریال بود. هزینه تحمیل شده به سبب موارد مصرف غیر منطقی ۶۴۰۷۸۰۰۰۰ ریال که $17/7$ درصد هزینه کل موارد تجویز شده را تشکیل می‌داد. مطالعات مختلف نشان دهنده تجویز غیرمنطقی و اعمال هزینه اضافی بر نظام سلامت را نشان می‌دهند. مشابه مطالعه‌ما، رضایی و همکاران در سال ۲۰۱۹ گزارش نمودند که هزینه کلی دارو جهت مصارف off-on-label ۲۵۴۳۴۳/۷۵label دلار بود که بیشتر از مصارف ۱۵۲۶۲۵ دلار (۱۰۷۲۵۰) بود. همچنین ۱۰۷۲۵۰ دلار برای مواردی که شواهد کافی وجود نداشت هزینه شد. مجموع تجویز IVIG در اندیکاسیون on-label ۳۲٪ گزارش شد (۱۸). علاوه بر این، در مطالعه مرادی و همکاران در سال ۲۰۱۶، از مجموع ۱۸۹ ویال (۹۴۵ گرم) که هزینه آن ۳۹۴۸۱ دلار بود مقدار ۵۶ گرم (۱۱۲ ویال) (۵۹/۲٪) برای موارد مورد تأیید FDA بود (۱۴). در مطالعه سهپوری و همکاران در سال ۲۰۱۴ مقدار ۳۹۲۲ گرم IVIG در طی این بررسی تزریق شد که ۱۸۴۸ گرم آن جزو موارد مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا بود (۲۲). داود و همکارانش^۱ در سال ۲۰۱۲ الگوی مصرف ایمونوگلوبولین تزریقی را در بیمارستان‌های امارات به مدت یک سال مورد بررسی قرار دادند و دریافتند که قیمت مصرف سالانه ایمونوگلوبولین تقریباً ۱/۲۵ میلیون دلار تخمین زده شد که ۰/۷

². Nosadini & et al

¹. Dawoud & et al

اثربخشی تجویز شد (۱۷). در مطالعه عبدالی نیز داروی IVIG در ۲۶ بیمار (۲۸/۹٪) برای اندیکاسیون‌های FDA approved ، در ۵۷ بیمار (۶۳/۳٪) برای موارد Off-labeled with support و در ۷ بیمار (۷/۸٪) برای موارد Off-labeled without support تجویز شده بود (۲۱). بر خلاف مطالعات ذکر شده، در مطالعه رضایی و همکاران تنها در ۱۸/۵٪ موارد IVIG بر اساس اندیکاسیون مورد تأیید FDA تجویز شده بود. از میان ۱/۵٪ باقیمانده، ۳۶٪ موارد بر اساس اندیکاسیون‌های Off-label تجویز شده بودند (۱۸). تمامی مطالعات ذکر شده نشان دهنده تجویز غیر منطقی و بی رویه این فرآورده بیولوژیک و لزوم تدوین و نظارت بر اجرای پروتکل‌های استاندارد منطقه‌ای تجویز IVIG را در بیمارستان‌ها روش‌منی سازد. از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به حجم نمونه قابل قبول، چند مرکز بودن مطالعه، بررسی پرونده توسط دو فرد آموزش دیده و ثبت دقیق نام بیماری‌ها در پرونده بیماران اشاره کرد. با توجه به ماهیت گذشته نگر مطالعه از محدودیت‌های مطالعه می‌توان به تنوع پزشکان، عدم بررسی صحت تشخیص بیماری از پرونده بیماران، تغییر پزشکان تجویز کننده در گذر زمان و ناقص بودن اطلاعات پرونده برخی از بیماران اشاره کرد.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد درصد قابل توجهی از اندیکاسیون‌ها با FDA مطابقت ندارد. در این مطالعه تنها در یک سوم از بیماران، دوز آن مطابق با FDA تجویز منطقی شده است که با توجه به دسترسی محدود و قیمت بالای این فرآورده، تدوین و نظارت دقیق بر اجرای مصرف منطقی IVIG در بیمارستان بر اساس پروتکل استاندارد منطقه‌ای به ویژه با حضور داروسازان بالینی پیشنهاد می‌گردد.

تقدیر و تشکر

این تحقیق حاصل پایان‌نامه در مقطع پزشکی عمومی با کد ۴۵۵۹۰۵ است که با حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بیرجند انجام شد.

شده سردرد (۱/۶٪)، استفراغ یا تهوع (۵/۶٪)، واکنش‌های پوستی (۴/۶٪)، تب (۴/۶٪) و افت فشار خون بدون نیاز به مداخله (۵/۱٪) بود (۲۷). نتایج این مطالعات به گونه‌ای مشابه نتایج مطالعه حاضر می‌باشد.

در مطالعه حاضر نتایج نشان داد که در بیماران دریافت کننده IVIG، دوز دریافتی ۲۰۱ نفر (۶۷٪) براساس گایدلاین FDA غیرمنطقی بوده است. در مطالعه مرادی و همکاران، در حدود نیمی از جمعیت دوز تجویز شده و رژیم دارویی مطابق توصیه شده بود؛ در حالی که در ۱۴ بیمار (۲۸/۶٪) دوز بیش از حد و در ۲ مورد (۴٪) دوز کمتر از مقدار توصیه شده بود (۱۴). در مطالعه عبدالی و همکاران، از ۸۳ بیمار گروه‌های FDA approved و Off-labeled with support مقدار دوز تجویز کرده اند، از جمله ۱۰/۹٪ از بیماران براساس استانداردها دریافت کرده‌اند، در حالی که ۱۰/۹٪ از بیماران مقدار دوز بیشتر نسبت به مقدار توصیه شده و ۷/۲٪ از بیماران هم مقدار دوز بیشتری را نسبت به مقدار توصیه شده در استانداردها دریافت کرده‌اند (۲۱). در بیمارستان کودکان تبریز ۸۸٪ از بیماران دوز صحیح، ۷/۷٪ بیماران دوز کمتر و ۴/۳٪ دوز بیشتری را نسبت به دوز استاندارد دریافت نمودند (۲۸). علت تفاوت نتایج می‌تواند مربوط به جمعیت‌های مورد بررسی (بزرگسال یا اطفال)، علل تجویز مختلف و نحوه دسته‌بندی اندیکاسیون‌ها باشد؛ به طوری که ما در مطالعه حاضر دوز منطقی را بر اساس اندیکاسیون‌های on-labeled در نظر گرفته‌ایم.

در مطالعه حاضر تجویز IVIG به ترتیب در ۳/۴۴٪، ۷/۲۹٪ و ۲۶٪ به صورت off-labeled but strongly on-labeled و recommended و Not recommended مطالعات مختلفی نتایجی مشابه مطالعه حاضر گزارش کرده‌اند از جمله در مطالعه سهروردی و همکاران، در ۴۴ بیمار (۵۸/۷٪) از IVIG برای اندیکاسیون مورد تأیید FDA استفاده شد و در بقیه موارد (۴۱/۳٪) مورد تأیید FDA نبود (۲۲). همچنین در مطالعه فرسایی و همکاران، IVIG در ۱۰۶ (۵۳/۳٪) بیمار برای اندیکاسیون‌های FDA labeled و ۴۱ بیمار (۲۰/۶٪) برای توصیه‌های off label و ۵۴ بیمار برای اندیکاسیون‌های بدون شواهد کافی برای

پژوهش حاضر وجود ندارد.

تضاد منافع

نویسنده‌گان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در

منابع:

- 1- Ghaffari J, Gharegozlu M, Mohammadzadeh E, Nazari Z. Adverse Reaction Following Intravenous Immunoglobulin in Primary Immunodeficiency Patients. *J Maz Univ Med Sci*. 2007; 17(61): 114-21. [Persian] [Link](#)
- 2- Pordeus V, Tostes A, Mesquita CT, Mady C, Mesquita ET. Acute renal failure after intravenous use of immunoglobulin to treat myocarditis. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84(2): 167-9.
- 3- Gaines AR. Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rho (D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2005; 106(5): 1532-7. DOI: [10.1182/blood-2004-11-4303](https://doi.org/10.1182/blood-2004-11-4303)
- 4- Sriaroon P, Ballow M. Immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015; 35(4): 713-30. DOI: [10.1016/j.iac.2015.07.006](https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.006)
- 5- Ahsan N. Intravenous immunoglobulin induced-nephropathy: a complication of IVIG therapy. *J Nephrol*. 1998; 11(3): 157-61. [Link](#)
- 6- Emmi L, Chiarini F. The role of intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune and inflammatory disorders. *Neurol Sci*. 2002; 23(1): S1-S8. DOI: [10.1007/s100720200010](https://doi.org/10.1007/s100720200010)
- 7- Leong H, Stachnik J, Bonk ME, Matuszewski KA. Unlabeled uses of intravenous immune globulin. *Am J Health Syst Pharm*. 2008; 65(19): 1815-24. DOI: [10.2146/ajhp070582](https://doi.org/10.2146/ajhp070582)
- 8- Patwa H, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant A, So Y. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012; 78(13): 1009-15. DOI: [10.1212/WNL.0b013e31824de293](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824de293)
- 9- Gray O ,McDonnell GV, Forbes RB. Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4):CD002936. DOI: [10.1002/14651858.CD002936](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002936)
- 10- Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(2): 139-44. DOI: [10.1086/321805](https://doi.org/10.1086/321805)
- 11- Schulz U, Solidoro P, Müller V, Szabo A, Gottlieb J, Wilkens H, et al. CMV immunoglobulins for the treatment of CMV infections in thoracic transplant recipients. *Transplantation*. 2016; 100(Suppl 3): S5-10. DOI: [10.1097/TP.0000000000001097](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001097)
- 12- Katz-Agranov N, Khattri S, Zandman-Goddard G. The role of intravenous immunoglobulins in the treatment of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(8): 651-8. DOI: [10.1016/j.autrev.2015.04.003](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.04.003)
- 13- Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2): CD000112. DOI: [10.1002/14651858.CD000112.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000112.pub2)
- 14- Moradi M, Moti T. Drug use evaluation of human intravenous immunoglobulin (ivig) in a teaching hospital in East of Iran. *J Pharm Care*. 2018; 4(3-4): 70-4.
- 15- Ala S, Kamali A, Avan R. Clindamycin stewardship: An opportunity for hospitalized patients in Razi Hospital, Rasht, Iran. *J Rep Pharma Sci*. 2020; 9(1): 73-8. DOI: [10.4103/jrtps.JRPTPS_74_19](https://doi.org/10.4103/jrtps.JRPTPS_74_19)
- 16- Dashti-Khavidaki S, Khalili H, Farshadi F, Aghamohammadi A, Movahedi M, Hajibabaei M. Inpatient paediatric use of intravenous immunoglobulin at an academic medical centre. *Singapore Med J*. 2008; 49(2): 147-9. [Link](#)

- 17- Fakhari Z. A utilization review of intravenous immunoglobulin in patient hospitalized in a tertiary care teaching of Alzahra hospital, Isfahan 2014-2015 [Pharm.D. dissertation], Isfahan, Faculty of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences; 2015, pp: 1-75. [Persian] <http://elib.mui.ac.ir/site/catalogue/110594>
- 18- Rezaie N, Shajareh E, Motamed MR, Ghanbari B, Pakdaman N, Farasatinasab M. Intravenous immunoglobulin utilization study in a teaching hospital. Arch Iran Med. 2019; 22(5): 232-5. [Link](#)
- 19- Foster R, Suri A, Filate W, Hallett D, Meyer J, Ruijs T, et al. Use of intravenous immune globulin in the ICU: a retrospective review of prescribing practices and patient outcomes. Transfus Med. 2010; 20(6): 403-8. DOI: [10.1111/j.1365-3148.2010.01022.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2010.01022.x)
- 20- Dashti S. Evaluation of Intravenous immunoglobulin in Ahwaz Jundishapur University of Medical Sciences [Pharm.D. dissertation], Ahwaz, Faculty of Pharmacy, Ahwaz Jundishapur University of Medical Sciences; 2016, pp: 1-75. [Persian] [Link](#)
- 21- Abdi R. Drug Use Evaluation of Intravenous Immunoglobulin (IVIG) in Imam Reza Hospital, affiliated to Tabriz University of Medical Sciences, 2016-2017 [Pharm.D. dissertation], Tabriz, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences; 2018, pp: 1-79. [Persian]
- <http://dspace.tbzmed.ac.ir:8080/xmlui/handle/123456789/59399?locale-attribute=fa>
- 22- Sohrevardi S, Shafiei A, Mirzania S. Intravenous immunoglobulin: A drug utilization review at shahid sadoughi hospital in Yazd. J Pharm Care. 2014; 2(4): 170-6.
- 23- Dawoud T, Tatari H ,Gebran N. A utilisation review of intravenous immunoglobulin in a tertiary care hospital in United Arab Emirates. Eur J Hosp Pharm. 2012; 19(3): 286-8. DOI: [10.1136/ejhp-2012-000070](https://doi.org/10.1136/ejhp-2012-000070)
- 24- Wu J, Lee AJ, Goh AEN, Chia M, Ho C, Bugarin JL, et al .Use of intravenous immunoglobulin in an Asian paediatric population over a 10-year period. J Paediatr Child Health. 2013; 49(8): 629-34. DOI: [10.1111/jpc.12262](https://doi.org/10.1111/jpc.12262)
- 25- Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. Transfus Med Rev. 2013; 27(3): 171-8. DOI: [10.1016/j.tmrv.2013.05.004](https://doi.org/10.1016/j.tmrv.2013.05.004)
- 26- Lozeron P, Not A, Theaudin M, Denier C, Masnou P, Sarov M, et al. Safety of intravenous immunoglobulin in the elderly treated for a dysimmune neuromuscular disease. Muscle nerve. 2016; 53(5): 683-9. DOI: [10.1002/mus.24942](https://doi.org/10.1002/mus.24942)
- 27- Nosadini M, Mohammad SS, Suppiej A, Sartori S, Dale RC, Group IINS, et al. Intravenous immunoglobulin in paediatric neurology: safety, adherence to guidelines, and long-term outcome. Dev Med Child Neurol. 2016; 58(11): 1180-92. DOI: [10.1111/dmcn.13159](https://doi.org/10.1111/dmcn.13159)
28. Zarei Z. Evaluation of rational use of intravenous immunoglobulin (IVIG) in Tabriz Children's Hospital [Pharm.D. dissertation], Tabriz, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences; 2018, pp: 25-26. [Persian] [Link](#)