

ارزیابی تأثیر ویتامین C در پیش‌گیری از سمیت کلیوی ناشی از وانکومايسين: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی

محمد رضا یزدانی^۱، رسول سلطانی^۲، فرزین خوروش^۳، محسن گودرزی^۴، شعله یعقوبی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مسمومیت ناشی از مصرف وانکومايسين یک عارضه‌ی شایع در بیماران تحت درمان با این دارو می‌باشد، اما تا کنون نظریه‌ی واحدی در خصوص پیش‌گیری از آن ارایه نشده است. این مطالعه، با هدف تعیین تأثیر مصرف ویتامین C در پیش‌گیری از مسمومیت کلیوی ناشی از مصرف وانکومايسين انجام گرفت.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۹۶ بیمار تحت درمان با وانکومايسين در دو گروه ۴۸ نفره توزیع شدند. در گروه مورد، ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C خوراکی دو بار در روز به مدت ۱۰ روز تجویز شد و در گروه شاهد، مداخله‌ای انجام نشد. بیماران دو گروه در بدو شروع درمان و در روزهای ۲، ۴، ۶، ۸ و ۱۰ از نظر سطح سرمی کراتینین، کلیرانس کراتینین و بروز مسمومیت کلیوی مورد بررسی قرار گرفتند و نتایج دو گروه مقایسه گردید.

یافته‌ها: موارد بروز مسمومیت کلیوی در گروه مورد ۳ نفر (۶/۲۵ درصد) و در گروه شاهد ۶ نفر (۱۲/۰ درصد) بود و بین دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($P = ۰/۳۲۰$). در عین حال، خطر نسبی بروز مسمومیت کلیوی در گروه شاهد ۴/۱ برابر گروه دریافت‌کننده‌ی ویتامین C بود ($P = ۰/۰۳۴$). Confidence interval = ۱/۱۲-۱۵/۴ یا CI ۹۵ درصد، Relative risk = ۴/۱ یا RR.

نتیجه‌گیری: مصرف ویتامین C باعث کاهش خطر بروز مسمومیت کلیوی ناشی از مصرف وانکومايسين می‌گردد و با توجه به مفید بودن این ویتامین در پیش‌گیری از مسمومیت‌های ناشی از استرس اکسیداتیو، مصرف آن پیشنهاد می‌شود.

واژگان کلیدی: ویتامین C، وانکومايسين، مسمومیت کلیوی

ارجاع: یزدانی محمد رضا، سلطانی رسول، خوروش فرزین، گودرزی محسن، یعقوبی شعله. ارزیابی تأثیر ویتامین C در پیش‌گیری از سمیت کلیوی ناشی از وانکومايسين: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۴۲): ۱۰۶۸-۱۰۷۳

مقدمه

سمیت کلیوی مربوط به درمان با وانکومايسين در ۲۵-۵ درصد بیماران و نیز در ۳۵ درصد بیمارانی که هم‌زمان آمینوگلیکوزید دریافت می‌کنند، گزارش شده است (۱-۲). دستورالعمل‌های درمانی جدید پیشنهاد کرده‌اند که دزهای بالاتر وانکومايسين (برای ایجاد سطح تراف ۲۰-۱۵ میلی‌گرم/لیتر) برای درمان عفونت‌های پیچیده‌ی *Staphylococcus aureus* مقاوم به متی‌سیلین (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* یا MRSA) نظیر اندوکاردیت، استئومیلیت، مننژیت، باکتری می و پنومونی

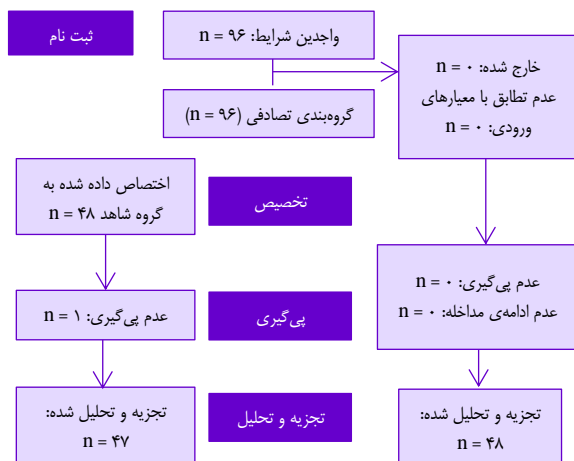
بیمارستانی تجویز شود (۳). این سطح از وانکومايسين، با خطر بیشتری برای بروز آسیب کلیوی همراه است. از طرفی، طول درمان با وانکومايسين نیز دارای اهمیت است و بیمارانی که این دارو را بیش از ۷ روز دریافت می‌کنند، بیشتر دچار سمیت کلیوی می‌شوند (۴). جهت پایش عملکرد کلیه‌ها در طی درمان با وانکومايسين، اندازه‌گیری سطح سرمی نیتروژن اوره‌ی خون (Blood urea nitrogen یا BUN) و کراتینین با دفعات حداقل ۲ بار در هفته ضروری است (۵). ویتامین C یا اسکوربیک اسید، یک آنتی‌اکسیدان است. این ویتامین، همچنین باعث ساخت کلاژن می‌شود و در پیش‌گیری از بالا

- ۱- استادیار. گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- استاد، گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- دستیار، گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: gudarz77@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤو: محسن گودرزی

که به هر دلیل داروی وانکومایسین دریافت نموده و سایر ملاک‌های ورود به مطالعه را داشتند، با استفاده از نرم‌افزار تخصیص تصادفی در دو گروه مورد و شاهد توزیع شدند. برای افراد گروه مورد، قرص ویتامین C (ساخت شرکت داروپخش) با دز ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت ۱۰ روز تجویز شد. بین مصرف ویتامین C و وانکومایسین، یک ساعت فاصله قرار داده شد. در گروه شاهد، هیچ مداخله‌ای انجام نشد. قبل از شروع درمان، حین درمان به صورت یک روز در میان و نیز ۱۲ ساعت پس از آخرین دز وانکومایسین در روز دهم درمان با این آنتی‌بیوتیک، سطح سرمی کراتینین و BUN اندازه‌گیری شد (۷). همچنین، یک روز در میان برون‌ده ادراری ۱۲ ساعته‌ی همه‌ی بیماران اندازه‌گیری و ثبت شد.



شکل ۱. فلوجارت روند اجرای مطالعه

نحوه‌ی کورسازی بدین صورت بود که داروی ویتامین C و دارونما در بسته‌بندی‌های مشابه و کدگذاری تهیه شد و برای تجویز در اختیار مجری طرح قرار گرفت. بیماران و مجری طرح، از محتوای بسته بی‌اطلاع بودند.

عملکرد باقی‌مانده‌ی کلیه با استفاده از فرمول Cockcroft-Gault، کلیرانس کراتینین برای همه‌ی بیماران به صورت یک روز در میان محاسبه شد. آسیب حاد کلیوی به عنوان افزایش کراتینین سرمی به میزان مساوی یا بیشتر از ۰/۵ میلی‌گرم/دسی‌لیتر و یا افزایش معادل یا بیشتر از ۵۰ درصد مقدار پایه‌ی قبل از شروع درمان (Baseline) تعریف شد. در صورت بروز آسیب حاد کلیه، جهت قطع درمان، بر اساس نظر تیم پزشکی معالج تصمیم‌گیری شد. فرمول Cockcroft-Gault برای محاسبه‌ی کلیرانس کراتینین بدین صورت می‌باشد:

$$ClCr \left(\frac{ml}{min} \right) = \frac{(140 - age) \times IBW}{72 \times SCr}$$

رفتن کلسترول خون و ایجاد لخته‌های خونی در رگ مؤثر است. احتمال بروز سکتته‌ی مغزی در افراد غیر مصرف‌کننده‌ی سیگار را تا ۳۰ درصد و در افراد مصرف‌کننده‌ی سیگار را تا ۷۰ درصد کاهش می‌دهد. به اعتقاد محققان، احتمال می‌رود آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر ویتامین C، سلول‌ها را از فشارهای اکسیداتی که در سکتته‌ی مغزی مؤثر هستند، حفظ می‌کند (۶). تأثیر این ویتامین در پیش‌گیری از آسیب کلیوی ناشی از برخی مواد یا داروها به ویژه در مطالعات حیوانی نشان داده شده است.

اغلب مطالعات انجام شده در زمینه‌ی کاهش سمیت کلیوی وانکومایسین از نوع حیوانی بوده است و مطالعات انسانی در مورد اثر ویتامین C بر سمیت داروهای مختلف محدود می‌باشد. از این رو، با توجه به شیوع بالای استفاده از وانکومایسین در بیماران بستری و سرپایی، این مطالعه با هدف تعیین اثربخشی ویتامین C در پیش‌گیری از سمیت کلیوی وانکومایسین انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده بود که در سال‌های ۹۸-۱۳۹۷ در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان انجام شد. این مطالعه با کد RCT20130311012782N15 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران و با کد IR.MUI.REC.1396.3.598 در کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ثبت شده است. جمعیت هدف مطالعه، بیماران تحت درمان با وانکومایسین بستری شده در این مرکز بودند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل سن ۱۸ سال به بالا، درمان با وانکومایسین حداقل به مدت ۵ روز، کلیرانس کراتینین کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر/دقیقه در بدو ورود به مطالعه و موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه بودند. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل ابتلا به دیابت، سابقه‌ی بیماری کلیوی، سپسیس، دریافت سایر داروهای نفروتوکسیک از ۴ روز قبل از شروع درمان با وانکومایسین، دریافت سایر مکمل‌های آنتی‌اکسیدان و سابقه‌ی حساسیت به ویتامین C بود. قطع وانکومایسین (قبل از ۵ روز) به دلیلی به جز آسیب حاد کلیوی، بروز حساسیت به ویتامین C و تجویز هم‌زمان سایر داروهای نفروتوکسیک به عنوان معیار خروج از مطالعه در نظر گرفته شدند.

حجم نمونه طبق فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی میانگین‌ها به تعداد ۴۸ نفر در هر گروه برآورد شد. روش نمونه‌گیری به شیوه‌ی آسان بود و بیماران بر حسب زمان بستری در صورت دارا بودن شرایط ورود، وارد مطالعه شدند. شکل ۱، فلوجارت انجام مطالعه را نمایش می‌دهد.

قبل از ورود به مطالعه، نحوه‌ی کار برای بیماران به طور کامل توضیح داده شد و فرم رضایت‌نامه توسط ایشان امضا گردید. افرادی

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار سطح سرمی کراتینین و کلیانس کراتینین در دو گروه

روز	سطح سرمی کراتینین		کلیانس کراتینین	
	مورد	شاهد	مورد	شاهد
۰	۰/۹۵ ± ۰/۱۷	۰/۹۹ ± ۰/۱۷	۸۲/۲۵ ± ۱۷/۲۴	۱۱۲/۸۷ ± ۲۶/۵۴
۲	۰/۹۲ ± ۰/۱۵	۰/۹۷ ± ۰/۱۹	۸۹/۸۵ ± ۱۹/۴۵	۹۷/۳۶ ± ۲۸/۴۶
۴	۰/۹۵ ± ۰/۲۳	۱/۰۴ ± ۱/۲۸	۹۱/۰۶ ± ۲۳/۹۸	۹۸/۹۵ ± ۲۷/۵۱
۶	۰/۹۷ ± ۰/۳۷	۰/۸۸ ± ۰/۲۱	۸۹/۷۲ ± ۲۶/۴	۹۷/۰۶ ± ۲۵/۹۶
۸	۱/۰۹ ± ۱/۰۶	۰/۸۷ ± ۰/۲۲	۹۰/۹۲ ± ۲۶/۵۲	۹۵/۵۳ ± ۲۸/۸۰
۱۰	۱/۰۹ ± ۱/۰۵	۰/۸۷ ± ۰/۳۲	۹۱/۵۸ ± ۲۶/۱۵	۱۰۱/۵۰ ± ۳۰/۹۶
مقدار P ^{***}	۰/۰۱۰	< ۰/۰۰۱	۰/۰۰۴	۰/۰۰۱

تفاوت بین دو گروه در هر مقطع زمانی بر حسب آزمون t^{**} روند تغییرات درون گروهی بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA^{***} روند تغییرات بین گروهی بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA

۱۹ مورد (۱۹/۸ درصد) پنومونی، ۱۲ مورد (۱۹/۸ درصد) سلولیت، ۸ مورد (۸/۳ درصد) عفونت ادراری، ۷ مورد (۱۹/۸ درصد) اندوکاردیت، ۶ مورد (۶/۳ درصد) مننژیت و ۵ مورد (۵/۲ درصد) استئومیلیت بود.

در جدول ۱، میانگین و انحراف معیار سطح سرمی کراتینین و شاخص کلیانس کراتینین از اولین روز شروع تا روز دهم درمان به تفکیک دو گروه آمده است. برابر نتایج به دست آمده، سطح سرمی کراتینین و شاخص کلیانس کراتینین در هیچ یک از مقاطع زمانی مورد مطالعه بین دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌داری پیدا نکرد، اما در بررسی‌های درون گروهی، سطح سرمی کراتینین و کلیانس کراتینین در طول مدت مداخله در هر دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت، اما در بررسی‌های بین گروهی، روند تغییرات دو متغیر پیش‌گفته در بین دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت. قابل ذکر است بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA دو متغیر سن و جنس دارای اثر مخدوش کننده در نتایج مطالعه نبودند. بررسی سطح سرمی اوره و برون‌ده ادراری در زمان‌های مورد بررسی نیز نشان داد سطح اوره‌ی خون در طی مدت مطالعه در درون هر دو گروه اختلاف معنی‌داری پیدا کرد، اما تفاوت بین دو گروه، معنی‌دار نبود. میانگین برون‌ده ادراری نیز در طی مدت مداخله در درون گروه‌ها و بین دو گروه، اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول ۲).

در این فرمول، age سن بر حسب سال، IBW وزن ایده‌آل بدن بر حسب kg و SCr کراتینین سرمی بر حسب mg/dl می‌باشد. لازم به ذکر است که برای زنان، مقدار حاصل از معادله‌ی پیش‌گفته در عدد ۰/۸۵ ضرب شد.

داده‌های مطالعه، در نهایت وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و با آزمون‌های آماری χ^2 ، t و Repeated measures ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۹۶ بیمار تحت درمان با وانکومايسن در دو گروه ۴۸ نفره‌ی مورد و شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند که در طی مدت مطالعه، ۱ بیمار از گروه شاهد به علت عدم تداوم درمان با وانکومايسن از مطالعه خارج شد. میانگین سن دو گروه مورد و شاهد به ترتیب $۱۸/۰۵ \pm ۴۴/۹۵$ و $۲۰/۵۲ \pm ۴۶/۲۱$ سال بود و بر حسب آزمون t، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد ($P = ۰/۶۶۰$). ۳۲ نفر از گروه مورد و ۳۴ نفر از گروه شاهد مرد و سایر بیماران زن بودند ($P = ۰/۹۷۰$). علل زمینه‌ای درمان با وانکومايسن شامل ۳۹ مورد (۴۰/۶ درصد) عفونت پای دیابتی،

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار سطح سرمی اوره و برون‌ده ادراری در دو گروه

روز	سطح سرمی اوره		برون‌ده ادراری	
	مورد	شاهد	مورد	شاهد
۰	۱۵/۳ ± ۷/۴	۱۴/۵ ± ۵/۹	۱۰۵۲/۰ ± ۱۵۸/۴	۱۱۰۳/۰ ± ۱۴۰/۴
۲	۱۵/۷ ± ۷/۰	۱۴/۶ ± ۶/۱	۱۰۹۰/۸ ± ۱۹۰/۴	۱۰۱۶/۰ ± ۸۸/۸
۴	۱۴/۵ ± ۷/۳	۱۴/۷ ± ۷/۳	۱۰۱۱/۵ ± ۹۷/۲۳	۱۰۴۰/۰ ± ۱۰۲/۵
۶	۱۳/۹ ± ۷/۲	۱۶/۵ ± ۱۲/۹	۱۲۰۴/۵ ± ۶۴/۴	۱۱۵۰/۶ ± ۸۰/۸
۸	۱۴/۱ ± ۷/۹	۱۵/۵ ± ۹/۹	۱۰۸۰/۸ ± ۵۳/۰	۱۰۴۶/۰ ± ۹۳/۹
۱۰	۱۴/۲ ± ۹/۱	۱۶/۷ ± ۱۱/۳	۱۱۴۰/۰ ± ۹۰/۰	۱۰۹۷/۷ ± ۱۰۵/۰
مقدار P ^{***}	۰/۰۱۲	۰/۰۱۳	۰/۰۶۰	۰/۱۸۰

تفاوت بین دو گروه در هر مقطع زمانی بر حسب آزمون t^{**} روند تغییرات درون گروهی بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA^{***} روند تغییرات بین گروهی بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA

ناشی از وانکومايسن همراه بود (۹).

در مطالعه‌ای بر روی موش‌ها، مشخص شد این ویتامین‌ها بر کاهش نارسایی کلیوی ناشی از فلزات سنگین Chromate و Thallium مؤثر هستند (۱۰). تأثیر ویتامین‌های C و E بر کاهش نفروتوکسیسیته‌ی ناشی از جنتامایسین بر موش‌ها (۱۱) و خوکچه‌ها (۱۲) نیز تأیید شده است و مصرف هم‌زمان این دو ویتامین، اثر چشم‌گیری در پیش‌گیری از افزایش کراتینین در موش‌هایی داشته است که به آن‌ها کلیستین تزریق شده بود (۱۳).

در یک مطالعه، نشان داده شد در بیماران نارسایی مزمن کلیوی که تحت دریافت رادیوکنتراست برای آنژیوگرافی کرونر قرار گرفتند، تفاوتی بین گروه شاهد و گروه ویتامین C در پیش‌گیری از نفروپاتی ناشی از کنتراست دیده نشد (۱۴)، اما مطالعه‌ی دیگری نشان داد استفاده از ویتامین C کاهش بروز نفروپاتی کنتراست را به همراه داشته است (۱۵)؛ نتایج مطالعات پیش‌گفته، همسو و مؤید نتایج مطالعه‌ی حاضر می‌باشد. با توجه به این که ویتامین C یک آنتی‌اکسیدان قدرتمند بدن محسوب می‌گردد، به نظر می‌رسد این ویتامین دارای کارایی مناسب در پیش‌گیری از مسمومیت ناشی از مصرف وانکومايسن می‌باشد.

نتیجه‌گیری نهایی این که مصرف ویتامین C باعث کاهش خطر بروز مسمومیت کلیوی ناشی از مصرف وانکومايسن می‌گردد و با توجه به مفید بودن این ویتامین در پیش‌گیری از مسمومیت‌های ناشی از استرس اکسیداتیو، مصرف آن پیشنهاد می‌شود. در عین حال، با توجه به محدودیت‌های این مطالعه از جمله کمی حجم نمونه و کوتاه بودن دوره‌ی پی‌گیری، پیشنهاد می‌گردد مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی در رشته‌ی بیماری‌های عفونی است که با شماره‌ی ۳۹۶۱۱۴ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی تصویب و اجرا شد و بدین وسیله، از زحمات این معاونت سپاسگزاری می‌گردد.

انجام آزمون Logistic regression بر روی داده‌های پیش‌گفته نشان داد خطر نسبی بروز مسمومیت کلیوی در گروه شاهد نسبت به مصرف کنندگان ویتامین C، ۴/۱ برابر می‌باشد که از نظر آماری معنی‌دار بود (Confidence interval = ۰/۰۶۵-۰/۸۹۷، P = ۰/۰۳۴) یا CI ۹۵ درصد، ۴/۱ (Relative risk یا RR). در صورتی که سن و جنس بیماران، تأثیر معنی‌داری در کاهش یا افزایش خطر مسمومیت کلیوی نداشتند (جدول ۳).

جدول ۳. خطر نسبی بروز مسمومیت کلیوی در دریافت کنندگان

متغیر	وانکومايسن	
	خطر نسبی	دامنه‌ی اطمینان
عدم مصرف ویتامین C	۴/۱۰۰	۱/۱۰۰-۱۵/۴۰۰
جنس مرد	۰/۱۵۰	۰/۰۱۹-۱/۱۸۰
سن	۱/۰۰۶	۰/۹۸۷-۱/۰۳۴

برابر نتایج مطالعه، در طی مدت بررسی، ۳ نفر (۶/۳ درصد) از گروه مورد و ۶ نفر (۱۲/۸ درصد) از گروه شاهد دچار مسمومیت دارویی شدند، اما تفاوت بین دو گروه معنی‌دار نبود (P = ۰/۳۲۰).

بحث

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، نشان داد مصرف روزانه‌ی ۱۰۰۰ میلی‌گرم ویتامین C در بیماران تحت درمان با وانکومايسن به طور معنی‌داری از بروز مسمومیت کلیوی ناشی از مصرف وانکومايسن می‌کاهد. در مطالعه‌ی Appenroth، اثر کافئیک اسید فنیل استر، ویتامین C، ویتامین E و N-استیل سیستین به عنوان عوامل محافظت‌کننده در برابر سمیت کلیوی وانکومايسن در حیوانات آزمایشگاهی (Rat) به صورت جداگانه مورد بررسی قرار گرفت که نتایج مطالعه نشان داد مصرف چهار ماده‌ی مورد مطالعه (کافئیک اسید فنیل استر، ویتامین C، ویتامین E و N-استیل سیستین) باعث کاهش مسمومیت کلیوی ناشی از وانکومايسن می‌گردد (۸). در مطالعه‌ی Maliakel و همکاران، مصرف ویتامین‌های C و E با کاهش مسمومیت کلیوی

References

- Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: A summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Clin Infect Dis 2009; 49(3): 325-7.
- Pauly DJ, Musa DM, Lestic MR, Lindstrom MJ, Hetsko CM. Risk of nephrotoxicity with combination vancomycin-aminoglycoside antibiotic therapy. Pharmacotherapy 1990; 10(6): 378-82.
- Rahimzadeh G, Farshidi F, Rezaei S. The effect of bacteriophages against gram-negative bacteria infections in vivo: A systematic review. J Isfahan Med Sch 2019; 37(524): 427-34. [In Persian].
- Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving

- vancomycin. *Biol Pharm Bull* 2003; 26(6): 876-9.
5. Ceriello A, Esposito K, Ihnat M, Thorpe J, Giugliano D. Long-term glycemic control influences the long-lasting effect of hyperglycemia on endothelial function in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(8): 2751-6.
 6. Basarslan F, Yilmaz N, Ates S, Ozgur T, Tutanc M, Motor VK, et al. Protective effects of thymoquinone on vancomycin-induced nephrotoxicity in rats. *Hum Exp Toxicol* 2012; 31(7): 726-33.
 7. Vora S. Acute renal failure due to vancomycin toxicity in the setting of unmonitored vancomycin infusion. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2016; 29(4): 412-3.
 8. Appenroth D, Frob S, Kersten L, Splinter FK, Winnefeld K. Protective effects of vitamin E and C on cisplatin nephrotoxicity in developing rats. *Arch Toxicol* 1997; 71(11): 677-83.
 9. Maliakel DM, Kagiya TV, Nair CK. Prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity by glucosides of ascorbic acid and alpha-tocopherol. *Exp Toxicol Pathol* 2008; 60(6): 521-7.
 10. Panonnummal R, Varkey J, Dinoop DR. Protective effect of atorvastatin against vancomycin induced nephrotoxicity in albino rats. *Pharmacie globale* 2011; 2(8): 1-6.
 11. Dalaklioglu S, Tekcan M, Gungor NE, Celik-Ozenci C, Aksoy NH, Baykal A, et al. Role of the poly(ADP-ribose)polymerase activity in vancomycin-induced renal injury. *Toxicol Lett* 2010; 192(2): 91-6.
 12. Hung YM, Lin SL, Hung SY, Huang WC, Wang PY. Preventing radiocontrast-induced nephropathy in chronic kidney disease patients undergoing coronary angiography. *World J Cardiol* 2012; 4(5): 157-72.
 13. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iokovis P, Greenwood DC, Manginas A, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004; 110(18): 2837-42.
 14. Akundi S, Lee YR, Perry GK, Fike DS, Mnjoyan S. Nephrotoxicity in recipients of vancomycin vs. vancomycin with vitamin C. *International Journal of Medicine and Pharmacy* 2015; 3(2): 1-15.
 15. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007; 53(4): 766-72.

The Effect of Vitamin C in Preventing Vancomycin-Induced Nephrotoxicity; A Randomized Clinical Trial Study

Mohamadreza Yazdani¹, Rasoul Soltani², Farzin Khorvash³, Mohsen Gudarzi⁴, Sholeh Yaghoubi⁴

Original Article

Abstract

Background: Vancomycin-induced nephrotoxicity is a common complication in patients under treatment with this drug, but no single theory has been proposed for prevention of this damage. The purpose of this study was to determine the beneficial effect of vitamin C in the preventing vancomycin-induced renal disease.

Methods: In a clinical trial study, 96 patients treated with vancomycin were divided into two equal groups, in the first group 500 mg oral vitamin C was administered twice daily for ten days and in the control group, no intervention was performed. Patients in the two groups were evaluated at baseline, and 2, 4, 6, 8, and 10 days later for serum creatinine, creatinine clearance, and renal toxicity, and the results were compared.

Findings: The incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity was 3 and 6 patients in the intervention and control groups (6.25% vs. 12%), respectively, and there was no significant difference between the two groups ($P = 0.320$). However, the relative risk (RR) of vancomycin-induced nephrotoxicity in the control group was 4.1 times that of the vitamin C group [RR = 4.1; 95% confidence interval (CI): 1.12-15.4; $P = 0.034$].

Conclusion: Vitamin C intake reduces the risk of vancomycin-induced renal toxicity; it is recommended, as is useful in preventing oxidative stress poisoning.

Keywords: Vitamin C, Vancomycin, Nephrotoxicity

Citation: Yazdani M, Soltani R, Khorvash F, Gudarzi M, Yaghoubi S. **The Effect of Vitamin C in Preventing Vancomycin-Induced Nephrotoxicity; A Randomized Clinical Trial Study.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(542): 1068-73.

1- Assistant Professor, Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Department of Pharmacology, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Professor, Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Resident, Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Mohsen Gudarzi, Email: gudarz77@yahoo.com