

شناسایی الگوی درمان سرپایی گاستروآنتریت حاد در کودکان و مقایسه آن با توصیه‌های سازمان بهداشت جهانی

دکتر فریده شیوا، دکتر محمد حیدری، دکتر عبداللطیف عیدی‌خانی، مژگان پادیاب*

* گروه اطفال، بیمارستان آیت ا... طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: سالانه ۱/۵ میلیون کودک بر اثر گاستروآنتریت حاد و کم‌آبی ناشی از آن جان خود را از دست می‌دهند. طبق توصیه‌های سازمان بهداشت جهانی، درمان منطقی آن جبران کم‌آبی می‌باشد که ساده و کم‌خرج است و باعث کاهش چشمگیر در مرگ و میر می‌شود. هدف این تحقیق شناسایی وضعیت کنونی درمان سرپایی اسهال حاد کودکان و مقایسه آن با پروتکل سازمان بهداشت جهانی می‌باشد.

روش بررسی: تحقیق از نوع مقطعی بود. در سالهای ۸۳-۱۳۸۲ کودکانی که به ۲ بیمارستان دانشگاهی در شمال تهران مراجعه کرده بودند و در طی ۲ هفته قبل از مراجعه برای درمان اسهال حاد بطور سرپایی نسخه دریافت کرده بودند، بصورت تصادفی انتخاب شده و از همراه آنها شرح حال گرفته شد. نسخه‌های تجویزی از لحاظ تعداد و نوع دارو، پزشک تجویزکننده و مکان مراجعه بیمار مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: ۲۷۳ نمونه بررسی شد. متوسط داروی تجویز شده در هر نسخه $4/1 \pm 2/3$ قلم بود. در بیش از ۷۶٪ موارد حداقل یک آنتی‌بیوتیک و در ۶۱٪ موارد آنتی‌امیتیک تجویز شده بود. ۵۱٪ نسخه‌ها دارای داروی تزریقی و ۶۰٪ نمونه‌ها فاقد پودر ORS بودند. از نظر تعداد دارو، متخصصین اطفال و پزشکان عمومی اختلاف معنی‌دار نداشتند. ۷۵/۷٪ نسخه‌های متخصصین و ۷۸/۵٪ نسخه‌های پزشکان عمومی دارای حداقل یک نوع آنتی‌بیوتیک بود ($p = 0/58$). در مطب‌های خصوصی تعداد متوسط داروی تجویز شده در هر نسخه ۳/۶ قلم، در درمانگاه عمومی ۳/۲ و در بیمارستانها ۳/۱ بود ($p = 0/03$).

نتیجه‌گیری: در بیش از ۷۰٪ نسخ، نحوه درمان گاستروآنتریت حاد کودکان اصولی نبوده و برخلاف توصیه‌های سازمان بهداشت جهانی می‌باشد. تحقیقات بیشتر و برنامه‌های آموزشی کارآمد در این راستا مورد نیاز می‌باشد.

واژگان کلیدی: اسهال حاد، کم‌آبی، پودر ORS.

مقدمه

علیرغم در دسترس بودن پروتکل‌های درمانی تهیه شده توسط سازمان بهداشت جهانی برای برخورد با اسهال حاد کودکان، هنوز بسیاری از کودکان مبتلا به اسهال به علت درمانهای نادرست و غیرمنطقی جان خود را از دست می‌دهند (۱). اغلب

این کودکان داروهای غیر ضروری دریافت می‌کنند که منجر به اتلاف امکانات، ضررهای اقتصادی و بروز عوارض گوناگون می‌شود. برطرف نمودن این عوارض موجب شروع درمانهای جدید و سپس ایجاد مشکلات تازه برای کودک بیمار خواهد شد.

برای تغییر این وضعیت، استراتژی مداخله‌ای با هدف رسیدن به درمان منطقی و مطلوب لازم است. نخستین گام در این راستا شناخت دقیق کاستیها در نحوه درمان اسهال کودکان توسط پزشکان است.

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان آیت ا... طالقانی، گروه اطفال، دکتر فریده شیوا (email: shivahfa@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۳/۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۹/۲۶

یکی از روشهایی که برای ارزیابی نحوه درمان بیماریها توسط سازمان بهداشت جهانی پیشنهاد شده است، استفاده از معیارهای از پیش تعیین شده (Drug use indicators) می باشد (۲). این روش بعنوان استاندارد طلایی برای شناسایی معضلات متداول در نسخه نویسی مورد استفاده قرار می گیرد و تعداد و انواع داروهای نسخه شده در مراکز بهداشتی را بطور دقیق مشخص می نماید اما چون علت مراجعه بیمار در فرمهای مذکور ثبت نشده است، رابطه بین شکایت بیمار و نوع داروی تجویز شده معلوم نمی شود.

در این تحقیق، علاوه بر ثبت تعداد و انواع داروهای نسخه شده در اسهال حاد کودکان با استفاده از روش فوق، شکایت اصلی بیمار، سطح تحصیلات پزشک تجویز کننده نسخه و نوع مراکز بهداشتی سرویس دهنده (خصوصی یا دولتی) مشخص شد تا بتوانیم به مشکلات بنیادی در نحوه درمان اسهال کودکان پی ببریم.

مواد و روشها

مطالعه روی کودکان مراجعه کننده به ۲ بیمارستان دانشگاهی در تهران در سالهای ۸۳-۱۳۸۲ انجام شد. پژوهش از نوع توصیفی-مقطعی بود و از طریق مشاهده (نسخه) و مصاحبه با همراه بیمار انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: سن بین ۲ ماه تا ۱۰ سال، مراجعه به پزشک خارج از بیمارستان برای اسهال حاد در عرض دو هفته اخیر، همراه داشتن نسخه یا تمام داروهایی که برای درمان اسهال حاد آنها تجویز شده بود و در نهایت داشتن یک همراه بزرگسال که در موقع مراجعه به پزشک اول همراه کودک بود. این امر برای گرفتن شرح حال دقیق الزامی بود.

واژه اسهال حاد به اسهالی اطلاق می شود که کمتر از ۱۴ روز طول کشیده باشد، حال آنکه در این مطالعه کودکانی انتخاب شدند که مدت اسهال در آنها کمتر از ۱۰ روز بود.

در این راستا معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: داشتن بیماری زمینه ای یا مزمن مثل دیابت، نارسایی کلیه و غیره که باعث نگرانی پزشک و تجویز بیش از حد معمول دارو شود، داشتن ناهنجاری مادرزادی یا نقص سیستم دفاعی که باعث تجویز آنتی بیوتیک یا داروهای دیگر شود، نداشتن همراه واحد در هر دو مراجعه (به پزشک اولیه و به محل مطالعه)، کودکان دارای اسهال خونی و در نهایت بیماران فاقد نسخه.

کودکانی که در عرض دو هفته قبل از مراجعه به بیمارستان توسط یک پزشک خارج از بیمارستان برای اسهال حاد درمان سرپایی گرفته بودند، بطور تصادفی انتخاب شدند. اطلاعات

لازم از همراه بیمار و از نسخه استخراج شد و در فرم اطلاعاتی از پیش تعیین شده ثبت شد. علاوه بر اطلاعات زمینه ای، سن و جنس بیمار، شکایت بیمار، طول مدت علائم، تعداد و نوع داروهای تجویز شده، پزشک تجویز کننده نسخه و نوع مراکز بهداشتی سرویس دهنده مشخص گردید.

داده ها با کمک نرم افزار SPSS آنالیز شد. داده های کمی بصورت میانگین و انحراف معیار و داده های کیفی بصورت درصد ارائه شد. تحلیل و تجزیه آماری توسط آزمونهای خی دو، Kruskal-Wallis و Mann-Whitney انجام شد. P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار تلقی شد.

یافته ها

۲۷۳ نسخه بررسی شد که از این تعداد ۱۴۷ نسخه (۵۳/۸٪) برای پسرها تجویز شده بود. میانگین سن بیماران $19/2 \pm 20/1$ ماه بود. میانگین طول مدت اسهال قبل از مراجعه به پزشک $2/4 \pm 1/6$ روز، طول مدت استفراغ $2/5 \pm 1/6$ روز و تب $2/5 \pm 1/8$ روز بود.

متوسط اقلام دارو در هر نسخه $4/1 \pm 2/3$ بود. ۷۶/۹٪ نسخه ها دارای حداقل یک نوع آنتی بیوتیک و در ۲۰/۲٪ موارد ۲ یا ۳ نوع آنتی بیوتیک تجویز شده بود (جدول ۱). درصد تجویز پودر ORS، آنتی امیتیک و داروهای تزریقی در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱- درصد فراوانی داروهای تجویز شده

بر حسب نوع پزشک

نوع دارو	کل پزشکان عمومی	پزشک متخصص	p
آنتی بیوتیک	۷۶/۹	۷۸/۵	NS
بیش از یک آنتی بیوتیک	۲۰/۲	۲۳/۱	NS
داروی تزریقی	۵۱/۳	۵۵/۴	NS
آنتی بیوتیک تزریقی	۲۰/۱	۲۱/۵	NS
آنتی امیتیک	۶۰/۸	۶۸/۶	۰/۰۱۹
ORS	۴۰/۰	۲۸/۹	۰/۰۰۱

۴۴/۳٪ مراجعه کنندگان توسط پزشکان عمومی و ۵۵/۷٪ توسط متخصصین کودکان معاینه شدند.

در نسخ پزشکان عمومی به طور متوسط $3/6 \pm 1/3$ قلم و در نسخ متخصصین اطفال $3/3 \pm 1/1$ قلم دارو وجود داشت (NS). همچنین مقایسه بین این دو گروه از نظر درصد نسخ حاوی آنتی بیوتیک یا داروی تزریقی، تفاوت معنی دار نشان نداد.

غیرضروری بلکه ممکن است خطرزا نیز باشند. خواهش مادران، تبلیغات کمپانی‌های دارویی، نگرانی از دست دادن بیمار و اصرار والدین برای بند آوردن اسهال بعنوان عللی برای تجویز داروهای غیر ضروری ذکر شده‌اند (۴).

این پژوهش نشان می‌دهد که تعداد داروهای تجویز شده در یک نسخه (۳/۴) فاصله زیاد از میانگین بین المللی (۲/۲) دارد و در مقایسه با بسیاری از کشورهای در حال رشد، بالاترین ارقام را به خود اختصاص می‌دهد. این ویژگی در مورد درصدهای نسخه‌هایی که دارای آنتی‌بیوتیک (۷۶٪) و یا بیش از یک نوع آنتی‌بیوتیک بودند (۲۰٪)، نیز مصداق دارد (۹-۵). یکی از علتهای شایع نوشتن آنتی‌بیوتیک توسط پزشک، انتظار یا اصرار والدین بیمار است. مطالعات بیانگر آن هستند که تصور پزشکان از انتظارات بیماران فقط در یک سوم موارد صحت داشته و علاوه بر این ارتباط بین رضایت بیمار و دریافت آنتی‌بیوتیک بسیار ضعیف می‌باشد (۱۰-۴). شایعترین آنتی‌بیوتیک تجویز شده کوتریموکسازول بود که از این حیث با مطالعات دیگر مطابقت دارد (۶).

برای جلوگیری از انتشار شیگلا، سازمان بهداشت جهانی تجویز آنتی‌بیوتیک در موارد اسهال خونی را توصیه نموده است. ما این امکان را در نظر گرفتیم، گرچه تشخیص اسهال عفونی با وجود خون در مدفوع یا افزایش گلبول سفید داده می‌شود، شاید پزشکان همراهی تب با اسهال را ابتلا به اسهال عفونی تعبیر کرده و آنتی‌بیوتیک تجویز نموده‌اند حال آنکه اختلاف آماری معنی‌داری در تجویز آنتی‌بیوتیک بین گروهی که تب داشتند با افراد بدون تب، وجود نداشت.

در بیش از یک سوم نسخ، متوکلوپرامید برای کنترل استفراغ تجویز شده بود که در اسهال حاد کودکان غیرموثر، در سن زیر ۵ سال برای مداوای گاستروآنتریت کنترااندیکه و دارای عوارض شناخته شده نیز می‌باشد. داروی دیگری که به همین منظور تجویز شده بود، ویتامین ب۶ بود (۲۰٪ موارد) که هیچ دلیل منطقی نداشته و در هیچ یک از کتب مرجع برای درمان گاستروآنتریت اطفال ذکر نشده است.

یکی از علتهای مهم افزایش تعداد داروهای نسخه شده روش علامت‌درمانی می‌باشد، یعنی درمان هر علامت با داروی مجزا بدون توجه به این مطلب که با بهبود بیماری علائم آن هم بر طرف خواهد شد. دادن همزمان بیش از یک دارو با تاثیر یکسان مثل تجویز همزمان ۲ نوع تب‌بر لزومی ندارد و در بسیاری از موارد تداخل دارویی ایجاد می‌کند.

تجویز داروهای متعدد، بخصوص برای استفاده در فواصل گوناگون، باعث افت استفاده مطلوب می‌گردد و بیمار نوبت و

۶۴/۱٪ نمونه‌ها به مطبهای خصوصی، ۱۴/۳٪ به درمانگاه بیمارستان و ۲۱/۶٪ به درمانگاه عمومی مراجعه کرده بودند. اکثر قریب به اتفاق بیمارستانها، دانشگاهی بودند. در مقایسه از نظر تعداد متوسط داروی تجویز شده در مطبهای خصوصی (در هر نسخه ۳/۶ قلم)، درمانگاه عمومی (۳/۲ قلم) و بیمارستانها (۳/۱ قلم) اختلاف بین گروهها معنی‌دار بود. $p=0/03$.

مقایسه نحوه نسخه‌نویسی از نظر سایر متغیرها، در جدول ۲ آورده شده است. بیش از ۷۰٪ بیماران کمتر از نصف داروهای تجویز شده در نسخه را استفاده کرده بودند.

جدول ۲- درصد فراوانی داروهای تجویز شده بر حسب محل مراجعه

نوع دارو	مطب خصوصی	مطب درمانگاه بیمارستان	p
آنتی‌بیوتیک	۸۰/۰	۷۶/۳	NS
بیش از یک آنتی‌بیوتیک	۲۶/۳	۱۰/۱	۰۰۳
آروزی تزریقی	۵۲/۰	۵۴/۲	NS
آنتی‌بیوتیک ریوی	۲۰/۰	۱۸/۶	NS
آنتی‌امیتیک	۵۹/۴	۷۲/۹	۰۰۴
OI	۴۴/۶	۲۸/۸	۰۰۹

بحث

مایع‌درمانی خوراکی (ORS) بعنوان اساس درمان برای جبران کم‌آبی در کودکان مبتلا به گاستروآنتریت حاد شناخته شده است. در طی بیست سال اخیر با استفاده گسترده از ORS میلیون‌ها انسان مبتلا به اسهال حاد از مرگ حتمی نجات یافته‌اند و اجرای پروتکل مایع‌درمانی خوراکی از موفق‌ترین برنامه‌های سازمان بهداشت جهانی در سطح جهان به خصوص در کشورهای در حال رشد می‌باشد (۳).

در مطالعه حاضر مشاهده شد که فقط در ۴۰٪ موارد گاستروآنتریت حاد پودر ORS تجویز شده و گرچه درصد نسخه‌های دارای ORS که توسط متخصصین اطفال نوشته شده است بطور قابل توجهی از پزشکان عمومی بالاتر است، لیکن ۵۰٪ از نسخه‌های متخصصین نیز فاقد ORS می‌باشد.

مطالعاتی که روی میزان آگاهی پزشکان در خصوص کارایی ORS در درمان اسهال توسط مصاحبه حضوری یا پرسشنامه فرم اطلاعاتی انجام شده است، نشان می‌دهد که اکثر پزشکان دانش کافی داشته ولی نسخه‌های نوشته شده توسط همین گروه مملو از داروهای گران‌قیمت و غیرموثر هستند که نه تنها

دوزهای دارو را رعایت نمی‌کند. در مورد آنتی‌بیوتیک‌ها این روش موجب افزایش مقاومت میکروبی به درمان و در نتیجه بی‌اثر شدن این دسته از داروها در موارد نیاز واقعی می‌شود (۵).

در این تحقیق عدم تفاوت قابل توجه بین پزشکان عمومی و متخصصین اطفال از نظر تعداد دارو، فراوانی آنتی‌بیوتیک‌های تجویز شده و تزریقات، این نکته را تداعی می‌کند که صرفاً بالاتر بودن سطح آگاهی برای تغییر در نگرش یا رفتار کافی نیست.

مقایسه بین مطب‌های خصوصی، درمانگاه عمومی و بیمارستان‌ها بیانگر آن است که در مطب‌های خصوصی تعداد دارو در نسخه‌ها بیشتر بوده و این موضوع از نظر آماری معنی‌دار است. تجویز همزمان بیش از یک نوع آنتی‌بیوتیک نیز در مطب‌های خصوصی بطور معنی‌داری بالاتر است.

پژوهش مشابه در کشور پاکستان در مقایسه بین تعداد داروهای نسخه شده در مطب خصوصی و درمانگاه‌های دولتی تفاوت فاحشی را نشان می‌دهد (بترتیب ۴/۱ و ۲/۷ درصد). همچنین ۶۲٪ نسخ ارائه شده در مطب‌های خصوصی و ۵۴٪ نسخ درمانگاه‌های دولتی دارای آنتی‌بیوتیک بودند. در برخورد با اسهال در مطب خصوصی در ۳۳٪ موارد ORS تجویز شده بود ولی تجویز ORS توسط پزشکانی که در مکان‌های دولتی کار می‌کردند در بیش از ۵۷٪ موارد به چشم می‌خورد (۱۱).

در این تحقیق، تجویز داروهای تزریقی برای درمان گاستروانتریت در ۵۱٪ موارد گزارش شد که اغلب موارد داروهای ضد استفراغ از قبیل متوکلوپرامید و ویتامین ب۶ بود. از طرف دیگر آنتی‌بیوتیک‌های تزریقی نظیر جنتامایسین در پیلونفریت، عفونت سیستمیک نوزادان، یا بیماران با ضعف ایمنی تجویز می‌شود. جنتامایسین در طب اطفال بعنوان داروی سرپایی مورد مصرف ندارد و در اسهال حاد روی روند بیماری هیچ تأثیری نخواهد گذاشت.

مصرف بی‌رویه داروهای تزریقی در کشورهای جهان سوم نگرانی دست‌اندرکاران را برانگیخته است. طبق آمار، سالانه بالغ بر ۱۶۰۰۰ میلیون آمپول بعنوان دارو در سطح جهان تزریق می‌شوند که اغلب آنها غیرضروری بوده و تعداد زیادی از آنها به بیمار آسیب می‌رساند (۱۲). سازمان بهداشت جهانی برنامه‌های گسترده و دستورالعمل‌های دقیقی برای برطرف نمودن این معضل ارائه نموده است و خطرات تزریق نظیر

هزینه بیشتر، احتمال عفونت و آسیب به عصب را به کسانی که این روش را پیش می‌گیرند، گوشزد کرده است (۱۳، ۱۲). سیاست پزشکی مطلوب می‌طلبد در هر بیماری یا علامتی که برای درمان آن داروی خوراکی موثر وجود دارد، از آمپول اجتناب شود چراکه داروهای خوراکی کم‌خطرتر و ارزانتر می‌باشند. علت اینکه بعضی از پزشکان و عده زیادی از بیماران تزریق را موثرترین نحوه مصرف دارو تصور می‌کنند کاملاً روشن نیست و ممکن است عوامل متعددی در این بین دخیل باشند (۱۴، ۱۲).

از یافته‌های نگران‌کننده در این تحقیق میزان اتلاف سرمایه است چراکه بیش از ۵۰٪ داروهای خریداری شده مصرف نشده و دور ریخته می‌شوند. به این معضل در مطالعات دیگر هم اشاره شده است (۱۵).

مطالعه حاضر نشان داد وضعیت موجود برای درمان اسهال حاد در کودکان به هیچ وجه مطلوب نبوده و فاصله زیادی با رهنمودهای سازمان بهداشت جهانی دارد بنابراین مداخلات هدفمند برای تغییر رفتار در نحوه نسخه‌نویسی الزامی است. حداقل دستاورد آن، علاوه بر حرکت به سمت درمان منطقی، کاهش هزینه سرسام‌آوری است که همواره می‌پردازیم. در انگلستان تخمین زده شده است که فقط ۵٪ کاهش در نسخه‌نویسی باعث افت هزینه بمقدار ۲۳۵ میلیون پوند می‌شود (۱۶).

روشهای پیشنهاد شده برای برنامه‌ریزی استراتژیک مداخله‌ای در پژوهش‌های مختلف، از نظر موفقیت نتایج متفاوت داشته‌اند (۱۷، ۱۸). پژوهشی در اوگاندا بیانگر آن است که مداخلات آموزشی باعث افت چشمگیر در مصرف تزریقات، افزایش تجویز ORS از ۵۲٪ به ۸۷٪ و کاهش تجویز شربت اسهال از ۶۰٪ به ۳۹٪ شده است (۱۹). از سوی دیگر آموزش پزشکان در استرالیا از طریق تذکرات ارسال شده کارآمد نبوده است (۱۶).

بنظر می‌رسد قبل از تدوین یک برنامه جامع در این خصوص، تحقیقات بیشتری برای تشریح کامل وضعیت موجود در سایر بیماری‌های شایع اطفال الزامی باشد تا با شناسایی رفتارهای متداول و علل اجتماعی و اقتصادی که منجر به اتخاذ روش‌های غیرعلمی و غیرمنطقی توسط پزشک می‌شود، راهکارهای کارآمد ارائه شود.

REFERENCES

1. WHO. The rational use of drugs in the management of acute diarrhea in children. Geneva: WHO, 1990.
2. WHO. How to investigate drug use in health facilities (selected drug use indicators). WHO/DAP/93.1. Geneva: WHO, 1993.
3. Victora CG, Bryce J, Fontaine O, Monasch R. Reducing deaths from diarrhea through oral rehydration therapy. Bull World Health Organ 2000;78(10):1246-55.
4. Diarrhea and drugs health update: A supplement to dialogue on diarrhea online. 1992;50:1-4.
5. Pavin M, Nurgozhin T, Hafner G, Yusuf F, Laing R. Prescribing practices of rural primary health care physicians in Uzbekistan. Trop Med Int H 2003;8(2):182-9.
6. Krause G, Borchert M, Benzler J, Heinmuller R, Kaba I, Savadogo M, et al. Rationality of drug prescriptions in rural health centers in Burkina Faso. Health Policy and Planning 1999;14(3):291-6.
7. Hamadeh GN, Dickerson LM, Saab BR, Major SC. Common prescriptions in ambulatory care in Lebanon. Ann Pharmacother 2001;35(5):636-40.
8. Massale AY, Nsimba SE. Comparison of drug utilization in public and private primary health care clinics in Tanzania. East Afr Med J 1997;74(7):42-4.
9. Chareonkul C, Khun VL, Boonshuyar C. Rational drug use in Cambodia: study of three pilot health centers in Kampong Thom province. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2002;33(2): 418-24.
10. Karras DJ, Ong S, Moran GJ, Nakase J, Kuenehr MJ, Jarvis WR, et al. Emergency ID NET Study Group: Antibiotic use for emergency department patients with acute diarrhea: prescribing practices, patient expectations, and patient satisfaction. Ann Emerg Med 2003;42(6):835-42.
11. Siddiqi S, Hamid S, Rafique G, Chaudry SA, Ali N, Shahab S, et al. Prescription practices of public and private health care providers in Attock district of Pakistan. Int J Health Plan Manage 2002;17(1):23-40.
12. WHO progress report to donors and partners: Progress report towards the safe and appropriate use of injections. WHO/BC/02.05 English. July 2002. www.injection-safety.org
13. Dzeikan G, Chisholm D, John B, Rouira J, Hutin YJF. The cost-effectiveness of policies for the safe and appropriate use of injections in health care settings. Bull World Health Organ 2003;81(4):277-85.
14. Reeler AV. Injections: a fatal attraction? Soc Sci Med 1990;31(10):1119-25.
15. Reyes H, Guiskafre H, Munoz O, Perez-Cuevas R, Martinez H, Gutierrez G. Antibiotic non-compliance and waste in upper respiratory tract infections and acute diarrhea. J Clin Epidemiol 1997;50(11):1297-304.
16. O'Connell D, Henry D, Tomlins R. Randomized controlled trial of effect of feedback on general practitioners' prescribing in Australia. BMJ 1999;318(7182):507-11.
17. Grand AL, Hogerzeil HV, Haaijer-Ruskamp FM. Intervention research in rational use of drugs: a review. Health Policy and Planning 1999;14(2):89-102.
18. Laing RO, Hogerzeil HV, Ross-Degnan D. Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries. Health Policy and Planning 2001;16(1):13-20.
19. Hogerzeil HV, Ross-Degnan D, Laing RO, Ofori-Adjei D, Santoso B, Azad Chowdry AK, et al. Field tests for rational drug use in twelve developing countries. Lancet 1993;342(8884):1408-10.