

تعیین میزان تجویز و مصرف کلیستین در کنترل عفونت های رایج باکتریایی

محمد طهماسبی فر^۱، سید رضا ابطحی^۲، محمد درویشی^{۳*}

چکیده

در این مطالعه پرونده‌های بیماران تحت درمان با کلیستین بخش‌های مراقبت‌های ویژه، داخلی، ارتوپدی و نفرولوژی بیمارستان بعثت نهجا بررسی شد. ۶۵ پرونده در سال ۱۳۹۸ قبل از اجرای طرح مدیریت تجویز منطقی کلیستین و ۶۵ پرونده بعد از اجرای طرح در سال ۱۳۹۹ ارزیابی و بررسی اندیکاسیون‌های تجویز، دوز تجویزی، تداخلات دارویی، تجویز دارو براساس حساسیت میکروبی به کلیستین انجام گرفت. داده‌ها توسط نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ آنالیز شد. تجویز کلیستین قبل از اجرای طرح در ۲۳/۱٪ موارد قبل از کشت و تعیین حساسیت انجام شد. در طول طرح در ۹/۲٪ موارد تجویز کلیستین بدون درخواست کشت بوده است (p=۰/۰۲۷). قبل از اجرای طرح، اندیکاسیون تجویز کلیستین در ۲۶/۲٪ بیماران وجود نداشت و در طول طرح، اندیکاسیون تجویز در ۷/۷٪ بیماران وجود نداشت (p=۰/۰۰۴). قبل از اجرای طرح، دوز کلیستین ۲۳/۱٪ بیشتر از استاندارد بود. در طول طرح، دوز کلیستین در ۹/۲٪ موارد بیشتر از استاندارد بوده است (p=۰/۰۳۲). قبل از اجرای طرح، تجویز همزمان کلیستین با سایر داروهای نفروتوکسیک در ۱۰/۸٪ موارد و در طول اجرای طرح تداخل دارویی کلیستین با داروهای نفروتوکسیک ۴/۶٪ بود (p=۰/۱۶). بعد از تجویز منطقی آنتی‌بیوتیک، تداخلات دارویی کلیستین با داروهای نفروتوکسیک، تنظیم دوز صحیح، شناسایی اندیکاسیون‌های تجویز و تجویز براساس نتایج کشت تفاوت معنی‌داری با قبل از اجرای طرح داشت.

واژگان کلیدی: کلیستین، آنتی‌بیوتیک، بخش‌های ویژه

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۲/۸

مقدمه

معرفی عوامل ضد میکروبی به عنوان داروهای موثر در برابر عفونت‌ها، به عنوان یک پیشرفت بزرگ در تاریخ بشر محسوب می‌گردد (۱). امروزه عفونت‌های کشنده به راحتی

با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها درمان می‌شوند. با این حال، استفاده گسترده از آنتی‌بیوتیک‌ها باعث ایجاد مشکلات اساسی از جمله افزایش مقاومت ضد میکروبی می‌شود (۲-۴). مقاومت دارویی یک استراتژی است که میکروب‌ها برای فرار از نابودی به دست می‌آورند. این فرآیند منجر به ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌گردد و شانس درمان عفونت‌های قابل درمان را کاهش می‌دهد و منجر به مرگ و میر بالا می‌شود (۵، ۶). معرفی محدود داروهای ضد-میکروبی جدید و موثر به بازار بار مقاومت آنتی‌بیوتیکی را در سراسر جهان افزایش داده است (۷، ۸). متأسفانه در بیشتر جوامع تأثیر مخرب مقاومت آنتی‌بیوتیکی در نتیجه استفاده نادرست داروهای ضد میکروبی دست کم گرفته می‌شود (۱). با توجه به اینکه مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در ایران در دهه گذشته تقریباً دو برابر شده است و درمان تجربی نامناسب آنتی‌بیوتیکی نیز به میزان بالایی گزارش شده است، بدون شک مقاومت آنتی‌بیوتیکی موضوعی مهم در کشور است که باید مورد توجه قرار گیرد (۱، ۹). علاوه بر مرگ و میر قابل توجه، گزارش شده است که مقاومت آنتی‌بیوتیکی بیش از تریلیون‌ها دلار بار مالی را به کشورها تحمیل می‌کند (۱۰، ۱۱). تأثیر اقتصادی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در محیط بیمارستان را می‌توان به اقامت طولانی‌تر در بیمارستان، نیاز به داروهای ضد میکروبی جایگزین که اغلب گران‌تر هستند و حتی استفاده از دوزهای بالاتر این داروها نسبت داد (۱، ۱۲، ۱۳). مطابق آمارهای سازمان

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

۲- گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

۳- دانشیار بیماری‌های عفونی، گروه آموزشی بالینی در طب هوافضا و زیرسطحی، دانشکده طب هوافضا و

زیرسطحی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

darvishi1349@gmail.com

اخیر، علاقه به این آنتی‌بیوتیک برای درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی مقاوم به چند دارو (MDR-GNB)، دوباره افزایش یافته است (۱، ۲۲). کلیستین یک کلاس قدیمی از آنتی‌بیوتیک‌های کاتیونی است که با ایجاد اختلال در غشاهای باکتریایی و در نتیجه مرگ سلولی عمل می‌کند. اثرات مطلوب کلیستین با از بین بردن سریع باکتری‌ها، طیف اختصاصی فعالیت و گسترش آهسته مقاومت مرتبط است. با این حال استفاده نابجا از کلیستین نیز می‌تواند سبب بروز مقاومت نسبت به این آنتی‌بیوتیک شود (۲۳). در حالی که تأثیر طرح استورادشپ در کشورهای توسعه یافته و برخی از کشورهای در حال توسعه به کرات نشان داده شده است، کمبود شواهد بررسی مداخلات طرح استورادشپ در کشور ما مشهود است و این نشان دهنده عدم اجرای یا احتمالاً اجرای این گونه برنامه‌ها به صورت ساختار نیافته است (۱). از سویی، مصرف داروها به ویژه آنتی‌بیوتیک‌ها در ایران بر اساس داده‌های موجود سه برابر بیشتر از میانگین جهانی است (۲۴). بر این اساس، این مطالعه با هدف بررسی تجویز و میزان مصرف آنتی‌بیوتیک کلیستین قبل و بعد از اجرای طرح استورادشپ در بیماران بستری در بخش‌های ویژه بیمارستان بعثت نهاجا انجام شد.

مواد و روش کار

مطالعه حاضر به صورت یک مطالعه توصیفی-تحلیلی (گذشته نگر) در بیمارستان بعثت نهاجا ارتش جمهوری اسلامی ایران انجام شد. جامعه مورد مطالعه بیماران دریافت کننده کلیستین بستری در بخش‌های ویژه بیمارستان بعثت نهاجا در طول سال ۱۳۹۹ بودند. در این مطالعه به جهت تعیین الگوی مصرف آنتی‌بیوتیک کلیستین قبل و بعد از اجرای اجرای طرح تجویز منطقی آنتی‌بیوتیک (طرح استورادشپ) برای بیماران از پرونده بیماران بستری در بخش‌های ویژه و سایر بخش‌هایی که کلیستین تجویز شده

بهداشت جهانی (WHO)، عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی (HAI) شایع‌ترین عارضه جانبی در بین بیماران بستری در بیمارستان هستند (۱۴). شواهد متعددی در مورد شیوع بالای مقاومت آنتی‌بیوتیکی در بخش‌های مختلف بیمارستان وجود دارد (۱۵، ۱۶).

در سه دهه اخیر، افزایش چشمگیری در ارگاناسم‌های مقاوم به چند دارو (MDR) در بین بیماران بستری در بیمارستان و در جوامع مختلف مشاهده شده است (۱۷، ۱۸). سیاست‌های خاصی جهت مقابله با مقاومت آنتی-بیوتیکی در سراسر جهان در نظر گرفته شده است. طرح استورادشپ آنتی‌بیوتیک (ASPs) برنامه‌ای جهت استفاده بهینه از آنتی‌بیوتیک‌ها با دوز و مدت زمان مناسب است. این طرح ابتدا در سال ۱۹۹۶ با هدف بهبود کیفیت مراقبت‌های بهداشتی با استفاده بهتر از آنتی‌بیوتیک‌ها و متعاقب آن کاهش میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی و هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی ارائه شد. از این رو، کاربرد این روش و ارزیابی نتایج عملی آن برای ایجاد یک دستورالعمل جامع برای درمان بیماران با حداقل سمیت و مقاومت باکتریایی ضروری است (۱۹). در این طرح، مجوز استفاده از داروهای آنتی‌بیوتیکی می‌تواند با تدوین دستورالعمل‌ها و محدود کردن استفاده از آن‌ها با کمک اعضای اصلی تیم طرح استورادشپ آنتی‌بیوتیکی انجام شود (۲۰). بر اساس آخرین فهرست داروهای ضروری (EML) ارائه شده توسط سازمان بهداشت جهانی، آنتی‌بیوتیک‌ها بر اساس اولویت استفاده دسته بندی شده‌اند. آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند لینزولید و کلیستین به‌عنوان گزینه‌های «آخرین راه‌حل» در نظر گرفته شده‌اند و وانکومايسين، مروپنم و ایمی‌پنم پتانسیل بالایی برای مقاومت دارند (۲۱). این امر ضرورت کنترل استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف طیف پرهزینه را نشان می‌دهد (۱). کلیستین یا پلی میکسین E، آنتی‌بیوتیکی پلی پپتیدی از خانواده پلی میکسین است که در سال‌های

جدول ۱- توزیع فراوانی سنی بیماران بستری در بخش های مورد مطالعه

محدوده	میانگین	
۴۳-۸۴	۶۵/۷±۱۰/۵۷	سن بیماران بستری قبل از اجرای طرح
۳۸-۸۹	۶۲/۱۱±۳/۲۸	سن بیماران بستری بعد از اجرای طرح

همانطور که جدول ۲- نشان می دهد، قبل از اجرای طرح، طول مدت بستری بطور متوسط $۱۵/۵±۵/۵۶$ روز (حداقل ۸ روز و حداکثر ۳۵ روز) و بعد از اجرای طرح طول مدت بستری بطور متوسط $۱۵/۲±۵/۰۸$ روز (حداقل ۹ روز و حداکثر ۳۲ روز) بوده است ($P=۰/۵۱$).

جدول ۲- توزیع فراوانی طول مدت بستری بیماران در بخش مورد مطالعه

محدوده	میانگین	
۸-۳۵	۱۵/۵±۵/۵۶	مدت بستری قبل از اجرا طرح
۹-۳۲	۱۵/۵±۲/۰۸	مدت بستری بعد از اجرای طرح

جدول ۳- بخش های بستری بیماران مورد مطالعه را نشان می دهد. بر این اساس، در پرونده های مورد بررسی که برای بیماران کلیستین تجویز شده بود، قبل از اجرای طرح شامل ۲۰٪ (۱۳ نفر) بستری در بخش داخلی، ۵۵/۴٪ (۳۶ مورد) بستری در بخش مراقبت های ویژه، ۱۰/۸٪ (۷ نفر) بستری در بخش ارتوپدی و ۱۳/۸٪ (۹ نفر) بستری در بخش نفرولوژی بستری بودند و در طول اجرای طرح ۶۵ بیمار مورد مطالعه، ۱۸/۵٪ (۱۲ مورد) بستری در بخش داخلی،

است، استفاده شد. نحوه اجرای طرح استواردشیپ در بیمارستان بعثت توسط بیمارستان اجرا گردید. در مطالعه حاضر، معیار ورود به مطالعه بیماران تحت درمان با کلیستین در بخش های ویژه بیمارستان حداقل به مدت ۳ روز و معیار خروج از مطالعه عدم وجود مستندات کافی در پرونده بود. این تحقیق با مطالعه پرونده بایگانی شده بیماران بستری در بخش های ویژه بیمارستان بعثت در طول سال ۱۳۹۹ قبل و بعد از اجرای طرح استواردشیپ، که تحت درمان آنتی بیوتیکی کلیستین قرار گرفته بودند انجام شد. در مطالعه حاضر جمع آوری نمونه ها بصورت سرشماری انجام شد و تعداد ۶۵ پرونده بیمار قبل از اجرای طرح و ۶۵ پرونده بیمار در طول اجرای طرح بررسی گردید. تجزیه و تحلیل داده ها به وسیله نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ انجام شد. در قسمت تحلیل داده ها از آزمون های آماری کای دو و independent sample test با سطح معناداری ۰/۰۵ استفاده شد.

پژوهشگران متعهد شدند که از اطلاعات بدست آمده، برای بررسی های کلی و فقط برای همین طرح پژوهشی استفاده شود. اطلاعات تمامی شرکت کننده در طرح محرمانه بماند و از ذکر نام یا اشاره به شخصی خاص جلوگیری شود. همچنین این پژوهش با مجوز کمیته اخلاق با شناسه IR.AJAUMS.REC.1399.185 مورد تصویب دانشگاه علوم پزشکی آجا قرار گرفته است.

نتایج

جدول ۱- سن بیماران مورد مطالعه را نشان می دهد. در ۶۵ پرونده مورد بررسی (قبل از اجرای طرح مدیریت تجویز و مصرف)، میانگین سنی بیماران بستری $۶۵/۷±۱۰/۵۷$ سال (در محدوده سنی ۴۳-۸۴ سال) و در طول اجرای طرح میانگین سنی بیماران $۶۲/۳±۱۱/۲۸$ سال (در محدوده سنی ۳۸-۸۹ سال) بود.

میکروبی بطور معنی داری در مقایسه با قبل از اجرای طرح کاهش داشته است ($P = 0/027$) (جدول-۴) (نگاره-۲).

جدول-۴- توزیع فراوانی نسبی و مطلق تجویز کلیستین براساس نتیجه کشت میکروبی

قبل از اجرای طرح	بعد از اجرای طرح
قبل از درخواست کشت میکروبی	قبل از درخواست کشت میکروبی
۲۳٪/۱ (مورد ۱۵)	۹٪/۲ (مورد ۶)
بعد از دریافت نتیجه کشت میکروبی	بعد از دریافت نتیجه کشت میکروبی
۷۶٪/۹ (مورد ۵۰)	۹۰٪/۸ (مورد ۵۹)
$P = 0/027$	

* $P=0/027$ (تجویز کلیستین بدون مشاهده کشت میکروبی به طور معناداری در مقایسه با قبل از اجرای طرح کاهش پیدا کرده است).

جدول-۵ و نگاره-۳ اندیکاسیون تجویز کلیستین براساس بخش بستری قبل از اجرای طرح را نشان می دهد. بر این اساس، قبل از اجرای طرح، تجویز کلیستین که برای بیمار اندیکاسیون نداشته است جمعاً ۱۷ بود که در بخش داخلی ۲۳٪/۵ (۴ مورد)، مراقبت های ویژه ۴۷٪/۱ (۸ مورد)، ارتوپدی ۱۱٪/۸ (۱ مورد)، بخش نفرولوژی ۱۷٪/۶ (۳ مورد) بوده است که بیشترین خطای تجویز کلیستین (تجویز بدون اندیکاسیون) با توجه به تعداد بیمار مربوط به بخش داخلی بوده است. بطورکلی تفاوت معنی داری بین خطای تجویز کلیستین براساس بخش بستری قبل از اجرای طرح مشاهده نشد ($P=0/87$).

۴۷٪/۷ (۳۱ مورد) بستری در بخش مراقبت های ویژه، ۱۶٪/۹ (۱۱ نفر) بستری در بخش ارتوپدی و ۱۶٪/۹ (۱۱ نفر) بستری در بخش نفرولوژی بودند .

جدول-۳- توزیع فراوانی نسبی و مطلق بخش های بستری

قبل از اجرای طرح	بعد از اجرای طرح
بخش داخلی	بخش داخلی
۲۰٪ (۱۳ نفر)	۱۸٪/۵ (۱۲ نفر)
مراقبت های ویژه	مراقبت های ویژه
۵۵٪/۴ (۳۶ نفر)	۴۷٪/۷ (۳۱ نفر)
بخش ارتوپدی	بخش ارتوپدی
۱۰٪/۸ (۷ نفر)	۱۶٪/۹ (۱۱ نفر)
بخش نفرولوژی	بخش نفرولوژی
۱۳٪/۸ (۹ نفر)	۱۶٪/۹ (۱۱ نفر)

در نمونه های کشت ارسال شده به آزمایشگاه، عوامل باکتریایی شناسایی شده شامل ۴۰٪ (۲۶ مورد) آسیتوباکتر، ۶٪/۲ (۴ مورد) کلبسیلا پنومونیه، ۲۳٪/۱ (۱۵ مورد) سودوموناس، ۹٪/۲ (۶ مورد) اسیتوباکتر/ سودوموناس، ۹٪/۲ (۶ مورد) اشرشیاکلی و در ۴٪/۶ (۳ مورد) باکتری شناسایی نشده است. طبق نگاره-۱، بیشترین درصد فراوانی مربوط به اسیتوباکتر و سودوموناس آئروژینوزا و کمترین فراوانی مربوط به کلبسیلا پنومونیه بوده است. بطورکلی ۴۶٪ میکروارگانیسم های جدا شده گرم منفی بودند.

تجویز کلیستین قبل از اجرای طرح در ۲۳٪/۱ (۱۵ مورد) قبل از درخواست کشت میکروبی و تعیین حساسیت و مقاومت میکروبی انجام گرفته بود که در طول اجرای طرح در ۹٪/۲ (۶ مورد) تجویز کلیستین بدون درخواست کشت میکروبی انجام شده بود همانطور که مشخص می باشد بعد از اجرای طرح تجویز منطقی آتی-بیوتیک، میزان تجویز کلیستین بدون مشاهده کشت

(۱۷ مورد) خطای تجویز وجود داشت و در طول اجرای این طرح، اندیکاسیون تجویز در ۳/۹۲٪ موارد (۶۰ مورد) وجود داشت و در ۷/۷٪ موارد (۵ مورد) اندیکاسیون تجویز وجود نداشت که برای بیمار تجویز شده بود. همانطور که مشخص می‌باشد خطای تجویز کلیستین در زمان اجرای طرح استواردشیپ بطور معنی‌داری کاهش داشته است ($P=۰/۰۰۴$).

جدول ۶- توزیع فراوانی نسبی و مطلق اندیکاسیون تجویز کلیستین براساس بخش بستری در اجرای طرح

بخش بستری	انديکاسيون تجویز	بلی	خیر
داخلی	۱۸٪/۳ (مورد ۹)	۲۰٪ (مورد ۱)	
مراقبت ویژه	۵۰٪ (۳۰ مورد)	۲۰٪ (۱ مورد)	
ارتوپدی	۱۵٪ (۹ مورد)	۴۰٪ (۲ مورد)	
نفرولوژی	۱۶٪/۷ (۱۰ مورد)	۲۰٪ (۱ مورد)	
	P	۰/۴۵	

در مطالعه حاضر مقایسه رعایت استاندارد دوز تجویز کلیستین قبل و در طول اجرای طرح نیز انجام گردید. براساس نتایج حاصل از نگاه-۶، در ۶۵ بیمار مورد مطالعه قبل از اجرای طرح تجویز منطقی آنتی‌بیوتیک، دوز تجویز شده کلیستین براساس وزن بیماران در ۷۶/۹٪ موارد (۵۰ مورد) مطابق استاندارد و در ۲۳/۱٪ موارد (۱۵ مورد) بیشتر از مقدار استاندارد تجویز شده بود در طول اجرای این طرح، دوز تجویز شده کلیستین در ۹۰/۸٪ (۵۹ مورد) مطابق استاندارد و در ۹/۲٪ موارد (۶ مورد) دوز تجویز

جدول ۵- توزیع فراوانی نسبی و مطلق اندیکاسیون تجویز کلیستین براساس بخش بستری قبل از اجرای طرح

بخش بستری	انديکاسيون تجویز	بلی	خیر
داخلی	۱۸٪/۸ (مورد ۹)	۲۳٪/۵ (مورد ۴)	
مراقبت ویژه	۵۸٪/۳ (۲۸ مورد)	۴۷٪/۱ (مورد ۸)	
ارتوپدی	۱۰٪/۴ (مورد ۵)	۱۱٪/۸ (مورد ۲)	
نفرولوژی	۱۲٪/۵ (مورد ۶)	۱۷٪/۶ (مورد ۳)	
	P	۰/۸۴	

اندیکاسیون تجویز کلیستین براساس بخش بستری در اجرای طرح در جدول-۶ و نگاه-۴ نشان داده شده است. در طول اجرای طرح، تجویز کلیستین که برای بیمار اندیکاسیون نداشته است جمعاً ۵ مورد بود که در بخش داخلی ۲۰٪ (۱ مورد)، مراقبت‌های ویژه ۲۰٪ (۱ مورد)، ارتوپدی ۴۰٪ (۲ مورد)، بخش نفرولوژی ۲۰٪ (۱ مورد) بوده است که بیشترین خطای تجویز کلیستین (تجویز بدون اندیکاسیون) با توجه به تعداد بیمار مربوط به بخش ارتوپدی بوده است. بطورکلی تفاوت معنی‌داری بین خطای تجویز کلیستین براساس بخش بستری در طول اجرای طرح مشاهده نشد ($P=۰/۴۵$).

نتایج حاصل از مقایسه اندیکاسیون تجویز کلیستین قبل و در طول اجرای طرح در نگاه-۵ مشخص شده است. بر این اساس، در ۶۵ بیمار مورد مطالعه قبل از اجرای طرح تجویز منطقی آنتی‌بیوتیک، اندیکاسیون تجویز کلیستین در ۷۳٪/۸ موارد (۴۸ مورد) وجود داشت و در ۲۶/۲٪ موارد

است، در ۶۵ بیمار مورد مطالعه بعد از اجرای طرح تجویز منطقی آنتی‌بیوتیک، دوز تجویز شده کلیستین در بخش مراقبت‌های ویژه ۹/۷٪ (۳ مورد)، در بخش ارتوپدی ۱۸/۲٪ (۲ مورد) و در بخش نفرولوژی ۹/۱٪ (۱ مورد) بیشتر از استاندارد بوده است، همانطور که مشخص می‌باشد خطای دوز تجویز شده کلیستین در بعد از اجرای طرح استواردشیپ بطور معنی‌داری در بخش‌ها کاهش داشته است به طوری که در بخش داخلی این مقدار مشاهده نشد و در بخش نفرولوژی نیز بطور معنی‌داری کاهش داشته است و در بخش‌ها بطور کامل دستورالعمل تجویز دوز استاندارد اجرایی شده بود (P=۰/۵۱).

جدول ۸- توزیع فراوانی نسبی و مطلق دوز تجویز کلیستین براساس بخش بستری بعد از اجرای طرح

بخش بستری	دوز تجویز	استاندارد	بیش از مقدار استاندارد
داخلی	۱۰۰٪ (۱۲ مورد)	---	---
مراقبت ویژه	۹۰٪/۳ (۲۸ مورد)	۹٪/۷ (۳ مورد)	
ارتوپدی	۸۱٪/۸ (۹ مورد)	۱۸٪/۲ (۲ مورد)	
نفرولوژی	۹۰٪/۹ (۱۰ مورد)	۹٪/۱ (۱ مورد)	
P			۰/۵۱

نتایج بدست آمده از تداخل کلیستین با داروهای نفروتوکسیک قبل و بعد از اجرای طرح در جدول ۹ و نگاره ۹- نشان داده شده است. در بررسی بعمل آمده، قبل از اجرای طرح استواردشیپ، تجویز همزمان کلیستین با سایر داروهای نفروتوکسیک (مانند آمیکاسین، وانکومايسين، آمفوتریسین ب) در ۱۰/۸٪ (۷ مورد) مشاهده شد که در طول اجرای طرح تداخل دارویی کلیستین با داروهای نفروتوکسیک ۴/۶٪ (۳ مورد) بوده است که کاهش تداخل

شده بیشتر از مقدار استاندارد بود، همانطور که مشخص می‌باشد خطای دوز تجویز شده کلیستین در زمان اجرای طرح استواردشیپ بطور معنی‌داری نسبت به قبل از اجرای طرح کاهش داشته است (P=۰/۰۳۲).

جدول ۷- و نگاره ۷- به مقایسه رعایت استاندارد دوز تجویز کلیستین براساس بخش بستری قبل از اجرای طرح پرداخته است. بر این اساس، در ۶۵ بیمار مورد مطالعه قبل از اجرای طرح تجویز منطقی آنتی‌بیوتیک، دوز تجویز شده کلیستین در بخش داخلی ۱۵/۴٪ (۲ مورد) بیشتر از مقدار استاندارد، در بخش مراقبت‌های ویژه ۱۳/۹٪ (۵ مورد)، در بخش ارتوپدی ۴۲/۹٪ (۴ مورد) و در بخش نفرولوژی ۵۵٪/۶ (۵ مورد) بیشتر از استاندارد بوده است، همانطور که مشخص می‌باشد خطای دوز تجویز شده کلیستین در قبل از اجرای طرح استواردشیپ بطور معنی‌داری بترتیب در بخش نفرولوژی، ارتوپدی، مراقبت‌های ویژه و داخلی بیشتر از مقادیر استاندارد بوده است (P=۰/۰۲۹).

جدول ۷- توزیع فراوانی نسبی و مطلق دوز تجویز کلیستین براساس بخش بستری قبل از اجرای طرح

بخش بستری	دوز تجویز	استاندارد	بیش از مقدار استاندارد
داخلی	۸۴٪/۶ (۱۱ مورد)	۱۵٪/۴ (۱۱ مورد)	
مراقبت ویژه	۸۶٪/۱ (۳۱ مورد)	۱۳٪/۹ (۳۱ مورد)	
ارتوپدی	۵۷٪/۱ (۴ مورد)	۴۲٪/۹ (۳ مورد)	
نفرولوژی	۴۴٪/۴ (۴ مورد)	۵۵٪/۶ (۴ مورد)	
P			۰/۰۲۹

در این مطالعه مقایسه رعایت استاندارد دوز تجویز کلیستین براساس بخش بستری بعد از اجرای طرح نیز صورت گرفت. همانطور که در جدول ۸- و نگاره ۸- نشان داده شده

می‌باشد. مطابق طرح استواردشیپ، بر نظارت متخصص عفونی و متخصص داروسازی بالینی بر نحوه استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های ونکومايسين لينزوليد، تیکوپلانی، کارباپنم‌ها، کلیستین، کسپوفانژین، وریکونازول، و آمفوتریسین تاکید شده است. در این طرح نظارت متخصصان بر اساس دوز و مدت مصرف بر اساس کشت میکروبی یا محل عفونت انجام می‌گیرد (۲۵). بر این اساس، مطالعه حاضر با هدف بررسی تجویز و میزان مصرف آنتی‌بیوتیک کلیستین قبل و بعد از اجرای طرح استواردشیپ در بیماران بستری در بخش‌های ویژه بیمارستان بعثت نهاجا انجام شد. مطالعه حاضر اولین مطالعه ارزیابی مصرف دارو (DUE) صورت گرفته در جهت ارزیابی الگوی مصرف کلیستین در بیمارستان بعثت نهاجا می‌باشد.

بر اساس یافته‌های بدست آمده از این مطالعه، قبل از اجرای طرح پرونده‌های مورد بررسی شامل ۲۰٪ پرونده‌های بستری در بخش داخلی، ۵۵/۴٪ پرونده‌های بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، ۱۰/۸٪ پرونده‌های بستری در بخش ارتوپدی و ۱۳/۸٪ پرونده‌های بستری در بخش نفرولوژی و در طول اجرای طرح ۶۵ پرونده بررسی شده مربوط به بخش‌های ، ۱۸/۵٪ پرونده‌های بخش داخلی، ۴۷/۷٪ پرونده‌های بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، ۱۶/۹٪ پرونده‌های بخش ارتوپدی، ۱۶/۹٪ پرونده‌های بستری در بخش نفرولوژی بوده است. عوامل باکتریایی شناسایی شده شامل ۴۰٪ آسیتوباکتر، ۶/۲٪ کلبسیلا پنومونیه، ۲۳/۱٪ سودوموناس، ۹/۲٪ اسیتوباکتر/سودوموناس، ۹/۲٪ اشرشیاکلی که بیشترین درصد فراوانی مربوط به اسیتوباکتر و سودوموناس آئروژینوزا و کمترین فراوانی مربوط به کلبسیلا پنومونیه بوده است. تجویز کلیستین قبل از اجرای طرح در ۲۳/۱٪ موارد قبل از درخواست کشت میکروبی و تعیین حساسیت و مقاومت

در طول اجرای طرح مشهود می‌باشد ولی این تفاوت معنی‌دار نبوده است ($P=0/16$).

جدول ۹- توزیع فراوانی نسبی و مطلق تداخل تجویز کلیستین با داروهای نفروتوکسیک قبل و در طول اجرای طرح

گروه	تداخل دارویی	بلی	خیر
قبل از اجرای طرح	۱۰/۸٪ (۷ مورد)	۸۹/۲٪ (۵۸ مورد)	
در طول اجرای طرح	۴/۶٪ (۳ مورد)	۹۵/۴٪ (۶۲ مورد)	
	P	۰/۱۶	

بحث

استفاده غیرمنطقی و بیش از حد از آنتی‌بیوتیک‌ها سبب افت اثربخشی آن‌ها شده و منجر به افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌گردد. مقاومت آنتی‌بیوتیکی سبب تحمیل هزینه‌های درمانی اضافی بر نظام بهداشتی درمانی و افزایش مرگ و میر در بیماران می‌شود (۲۵). کلیستین، آنتی‌بیوتیکی موثر جهت مقابله با عفونت‌های بیمارستانی و پاتوژن‌های مقاوم به چند آنتی‌بیوتیک است، اگرچه مواردی از مقاومت در برابر کلیستین نیز توسط پاتوژن‌هایی مانند آسیتوباکتر گزارش شده است (۲۶). مصرف منطقی دارو به عنوان راهکاری موثر در جلوگیری از گسترش مقاومت دارویی و تحمیل هزینه‌های مازاد همواره مورد توجه بوده است (۲۷). نظر به افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی در بیمارستان‌ها، طرح استواردشیپ می‌تواند جهت ارائه برنامه برای مصرف منطقی آنتی‌بیوتیک در بیمارستان‌ها به عنوان یک برنامه کنترلی کارساز باشد. هدف طرح استواردشیپ اصلاح بهینه مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و شیوه تجویز آن‌ها در بیمارستان‌ها

کلیستین در بیماران بستری در بیمارستان امام رضا (ع) مشهد پرداختند. نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان داد که از میان ۴۳ بیماری که کلیستین دریافت کردند سوختگی (۳۹/۵۳٪) اصلی‌ترین اندیکاسیون تجویز کلیستین بود. تنها در ۲۰/۹۳٪ موارد تجویز کلیستین بر اساس یافته‌های میکروبیولوژیک تجویز شده بود. در ۳۹/۵۳٪ کلیستین قبل از حصول پاسخ کشت تجویز شده بود و در ۳۹/۵۳٪ موارد نیز کشتی درخواست نشده بود. در ۸۱/۲۵٪ موارد دوز دریافتی صحیح و در ۱۸/۷۵٪ دوز دریافتی بیشتر از مقدار استاندارد بود. تفاوت در نتایج مطالعه فوق با مطالعه ما می‌تواند به این دلیل باشد که مرکز درمانی مورد ارزیابی در مطالعه فوق یک مرکز مرجع در زمینه سوختگی بوده و حضور عمده بیماران در بخش سوختگی را توجیه می‌نماید (۲۸). در مطالعات مشابهی که در ایران به ارزیابی الگوی مصرف کلیستین پرداخته اند، یافته‌های حاصل از مطالعه رضایی و همکاران نشان داد که در یک مرکز درمانی در تهران، ۸۳٪ بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه بستری بودند (۲۹) و در مطالعه وزین و همکاران در شیراز از ۱۲۶ بیماری که دریافت کننده کلیستین بودند ۴۳٪ بیماران در بخش‌های داخلی بستری بودند (۳۰).

در مطالعه حاضر قبل و بعد از اجرای طرح بترتیب در ۲۶/۷ و ۷/۷٪ بیماران اندیکاسیون تجویز دارو را نداشتند که بیشترین خطا در بخش نفرولوژی و مراقبت‌های ویژه دیده شده است، وزین و همکاران که اولین ارزیابی مصرف کلیستین در ایران را در سال ۲۰۱۷ انجام دادند گزارش کردند که اصلی‌ترین دلیل تجویز کلیستین در شیراز مربوط به بیماران مبتلا به پنومونی وابسته به ونتیلاتور (۶۹٪) بود، همچنین در ۸۷٪ از بیماران تجویز کلیستین براساس اطلاعات میکروبیولوژیک انجام شد (درمان قطعی براساس نتیجه کشت) و مابقی دارو را بصورت تجربی دریافت کرده بودند (۳۰). همچنین در مطالعه رافتی و همکاران، در

میکروبی انجام گرفته بود که در طول اجرای طرح فقط در ۹/۲٪ موارد تجویز کلیستین بدون درخواست کشت میکروبی بوده است. قبل از اجرای طرح تجویز منطقی آنتی‌بیوتیک، اندیکاسیون تجویز کلیستین در ۷۳/۸٪ بیماران بستری در بخش‌ها وجود داشت و در ۲۶/۲٪ موارد خطای تجویز وجود داشت و در طول اجرای این طرح، اندیکاسیون تجویز ۹۲/۳٪ شد و صرفاً در ۷/۷٪ موارد اندیکاسیون تجویز وجود نداشت. قبل از اجرای طرح تجویز منطقی آنتی‌بیوتیک، دوز تجویز شده کلیستین ۲۳/۱٪ بیشتر از مقدار استاندارد تجویز شده بود (خطای دوز تجویز شده کلیستین در قبل از اجرای طرح استواردشیپ بطور معنی‌داری بترتیب در بخش نفرولوژی، ارتوپدی و داخلی بیشتر از مقادیر استاندارد بوده است، که در طول اجرای این طرح، دوز تجویز شده کلیستین در ۹/۲٪ موارد دوز تجویز شده بیشتر از مقدار استاندارد بوده است. خطای دوز تجویز شده کلیستین در بعد از اجرای طرح استواردشیپ بطور معنی‌داری در بخش‌ها کاهش داشته است بطوری که در بخش داخلی این مقدار مشاهده نشد و در بخش نفرولوژی نیز بطور معنی‌داری کاهش داشته است و در بخش‌ها بطور کامل دستورالعمل تجویز دوز استاندارد اجرایی شده بود. قبل از اجرای طرح تجویز همزمان کلیستین با سایر داروهای نفروتوکسیک (مانند آمیکاسین، وانکومايسين، آمفوتريسين ب) در ۱۰/۸٪ مشاهده شد که در طول اجرای طرح تداخل دارویی کلیستین با داروهای نفروتوکسیک ۴/۶٪ بوده است که کاهش تداخل در طول اجرای طرح مشهود می‌باشد ولی این تفاوت معنی دار نبوده است.

از میان ۶۵ بیماری که مورد ارزیابی قرار گرفتند، بیش از نیمی از بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه و در درجه بعد در داخلی بستری بودند. در این راستا، الیاسی و همکاران در مطالعه‌ای مشابه به بررسی الگوی مصرف داروی

عواملی مانند همکاری ضعیف برخی پرستاران در پاسخ دادن به سئوالات مربوط به مصرف داروی کلیستین برای بیماران، عدم وجود ساز و کار مناسب در ثبت اطلاعات و ثبت دقیق آزمایشات قبل از شروع درمان و ناقص بودن اطلاعات پرونده بیماران از جمله محدودیت‌هایی موجود در این مطالعه بودند.

نتیجه گیری

براساس یافته‌های بدست آمده از این مطالعه، بعد از اجرای طرح مدیریت تجویز منطقی آنتی‌بیوتیک، تداخلات دارویی آنتی‌بیوتیک کلیستین با داروهای نفروتوکسیک، تنظیم دوز صحیح دارو و شناسایی اندیکاسیون‌های تجویز و همچنین تجویز کلیستین براساس نتایج کشت میکروبی تفاوت معنی‌داری با شرایط قبل از اجرای طرح مذکور داشته است.

سپاسگزاری

بدینوسیله از حمایت‌های مادی و معنوی مسئولین مراقبت های ویژه بیمارستان بعثت نیروی هوایی تشکر را داریم.

فهرست منابع

1. Mahmoudi L, Sepasian A, Firouzabadi D, Akbari A. The impact of an antibiotic stewardship program on the consumption of specific antimicrobials and their cost burden: a hospital-wide intervention. *Risk Management and Healthcare Policy*. 2020;1701-9.
2. Vahidi G, Mohammadi M, Shojaei L, Ramezani M, Jafari S, Khalili H. Antibiotic stewardship program in intensive care unit: first report from Iran. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*. 2018;8(2):83.
3. Fateh Dizji P, Khosravy M, Saeedi AA, Asli M, Sepahvand S, Darvishi M. Prevalence of Clindamycin-resistant *Staphylococcus aureus* Induced by Macrolide Resistance,

خصوص نحوه مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در بخش مراقبت‌های ویژه در بیمارستان بوعلی سینا در ساری، در ۲۳/۸٪ موارد هیچگونه نمونه‌گیری جهت کشت باکتری انجام نشده بود و در ۵۸/۴٪ از نمونه‌های ارسالی کشت منفی بود و تنها در ۴۱/۶٪ موارد، باکتری شناسایی شده بود (۳۱). این در حالی بود که در مطالعه ما بعد از اجرای طرح ۹۰٪ موارد تجویز براساس نتیجه کشت انجام گرفت. دوره زمانی تجویز کلیستین عمدتاً ۱۰ تا ۱۴ روز می‌باشد. *Iosifidis* و همکاران در مطالعه خود بر روی نوزادان و اطفال تحت درمان با کلیستین، دوز دریافتی را ۴۰۰۰۰ تا ۲۲۵۰۰۰ واحد بین المللی و زمان دریافت دارو را بین ۱ تا ۱۳۳ روز متفاوت اعلام کردند (۳۲). در مطالعه رضایی و همکاران نیز طول مدت درمان ۳۱-۲ روز بوده است و فواصل تجویز و طول مدت درمان به ترتیب در ۷۸٪ و ۵۲٪ موارد صحیح بوده است (۲۹). در مطالعه وزین طول مدت درمان ۲ تا ۲۱ روز و فواصل تجویز و طول مدت درمان بترتیب در ۷۱٪ و ۸۴٪ موارد صحیح بوده است (۳۰). در مطالعه حاضر نیز بیماران داروی کلیستین در فاصله زمانی ۲۳-۲ روز دریافت کردند (۳۰). در مطالعه رضایی تداخلات دارویی در ۶۰٪ از بیماران گزارش شد، این تداخلات شامل تجویز همزمان کلیستین با داروهای نفروتوکسیک نظیر وانکومايسين و آمینوگلیکوزیدها که ممکن است باعث ایجاد مسمومیت کلیوی شود گزارش شده است (۲۹). در مطالعه وزین و همکاران تداخلات بطور عمده شامل تجویز همزمان کلیستین و وانکومايسين (۵۱/۷٪)، تجویز همزمان کلیستین و آموتریسین ۳۱٪، تجویز همزمان کلیستین و آمینوگلیکوزیدها ۲۴/۱٪ گزارش شده است (۳۰). تمامی این تداخلات ممکن است باعث افزایش بروز مسمومیت کلیوی در بیماران شود. در مطالعه ما تداخل دارویی قبل از اجرای طرح ۱۰/۸٪ و بعد از اجرای طرح ۴/۶٪ بوده است.

- Iran, 2019-2021. *Iranian Journal of Medical Microbiology*. 2023;17(2):256-61.
4. Sepahvand S, Darvishi M, Mokhtari M, Ali Davarpanah M. Evaluation of genetic diversity of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* by BOX-PCR and ERIC-PCR: the first report. *Future Microbiology*. 2022;17(12):917-30.
 5. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Bacterial antibiotic resistance: The most critical pathogens. *Pathogens*. 2021;10(10):1310.
 6. Darvishi M, Nojoomi F, Abtahi SR, Mirzaii Dizgah I, Asgari A. Study of fluoroquinolones consumption pattern in patients admitted to Imam Reza hospital from march to september 2018. *Nurse and Physician Within War*. 2020;8(29):22-31.
 7. Smith RA, M'ikanatha NM, Read AF. Antibiotic resistance: a primer and call to action. *Health communication*. 2015;30(3):309-14.
 8. Darvishi M. Virulence factors profile and antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from various infections recovered from immunosuppressive patients. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2016;9(3):1057-62.
 9. Abbasian H, Hajimolaali M, Yektadoost A, Zartab S. Antibiotic utilization in Iran 2000–2016: pattern analysis and benchmarking with organization for economic co-operation and development countries. *Journal of research in pharmacy practice*. 2019;8(3):162.
 10. Founou RC, Founou LL, Essack SY. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(12):e0189621.
 11. Nazer MR, Darvishi M. Prescribe and use of antibiotics and its role in microbial resistance and its effects on resistance economy. *Yafteh*. 2017;19(3):49-62.
 12. Nazer MR, Darvishi M, Fouladvand HR. The pattern of antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from sputum of patients with respiratory infection. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research* | Apr-Jun. 2019;9(S2).
 13. Hormozi SF, Vasei N, Aminianfar M, Darvishi M, Saeedi AA. Antibiotic resistance in patients suffering from nosocomial infections in Besat Hospital. *European journal of translational myology*. 2018;28.(۳)
 14. Despotovic A, Milosevic B, Milosevic I, Mitrovic N, Cirkovic A, Jovanovic S, et al. Hospital-acquired infections in the adult intensive care unit—Epidemiology, antimicrobial resistance patterns, and risk factors for acquisition and mortality. *American journal of infection control*. 2020;48(10):1211-5.
 15. Hormozi SF, Saeedi AA, Aminianfar M, Alishah MS, Darvishi M. Studying the frequency of nosocomial infection and its relative factors in the intensive care unit of hospitals based upon NNI system. *Eurasian Journal Of Analytical Chemistry*. 2018;13(3):1-7.
 16. Uc-Cachón AH, Gracida-Osorno C, Luna-Chi IG, Jiménez-Guillermo JG, Molina-Salinas GM. High prevalence of antimicrobial resistance among gram-negative isolated bacilli in intensive care units at a tertiary-care hospital in Yucatán Mexico. *Medicina*. 2019;55(9):588.
 17. Harris PN, Tambyah PA, Paterson DL. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacteriaceae*: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(4):475-85.
 18. Darvishi M. Antibiotic resistance pattern of uropathogenic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from immunosuppressive patients with pyelonephritis. *Journal of Pure and Applied Microbiology*. 2016;10(4):2663-7.

19. Rahbarimanesh A, Mojtahedi SY, Sadeghi P, Ghodsi M, Kianfar S, Khedmat L, et al. Antimicrobial stewardship program (ASP): an effective implementing technique for the therapy efficiency of meropenem and vancomycin antibiotics in Iranian pediatric patients. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2019;18:1-7.
20. Mahmoudi L, Ghouhani M, Mahi-Birjand M, Bananzadeh A, Akbari A. Optimizing compliance with surgical antimicrobial prophylaxis guidelines in patients undergoing gastrointestinal surgery at a referral teaching hospital in southern Iran: clinical and economic impact. *Infection and drug resistance*. 2019;2437-44.
21. Sharland M, Pulcini C, Harbarth S, Zeng M, Gandra S, Mathur S, et al. Classifying antibiotics in the WHO Essential Medicines List for optimal use—be AWaRe. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(1):18-20.
22. Heidari L, Sepahvand S, Darvishi M, Jafari R. Molecular analysis of PmrA and PmrB genes in colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains via PCR method. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;32(3 (Supplementary)):1175-7.
23. Bialvaei AZ, Samadi Kafil H. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Current medical research and opinion*. 2015;31(4):707-21.
24. Hosseinzadeh K, Azimian J. Iranians' self-report knowledge and practice about arbitrary use of antibiotics. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2017;11(8):FC06.
25. Nazari E, Bakhshandeh Abkenar H, Karimi A, Yousofi Yeganeh B, Namdari A, Kamali M. Investigating the compliance of Carbapenem antibiotics (Meropenem and Imipenem) administration in patients undergoing open heart surgery with the standard guidelines of antibiotic stewardship. *Iranian Journal of Cardiovascular Nursing*. 2022;11(1):218-27.
26. Keramat F, Ghasemi Basir HR, Taher A, Moradi A, Saadatmand A, Owji Nejad P. Evaluation of Antibiotic Resistance to Colistin in Nosocomial Infections with Multidrug-Resistant *Acinetobacter*. *Avicenna Journal of Clinical Medicine*. 2021;27(4):211-6.
27. Esmaili F, Ashouri N, Hosseini Zare SM. The Relationship between Experimental Use of Antibiotics and Length of Stay in Premature Infants Admitted to NICU of one of Educational Hospitals in Tehran. *Payavard Salamat*. 2023;17(1):24-33.
28. Elyasi S, Ezat Rahimi P, Mohammad Pour AH, Naderi H. The Pattern of In-patient Colistin Prescription for Patients Admitted to Imam Reza Hospital at Mashhad. *medical journal of mashhad university of medical sciences*. 2020;63(2):2271-91.
29. Rezaie N, Farasatinasab M, Vaiszadeh N, Jamshidi M, Ranjbar M, Yasin Z, et al. Colistin utilization evaluation in a major teaching hospital in Iran. *Journal of Pharmaceutical Care*. 2018:19-22.
30. Vazin A, Karimzadeh I, Zand A, Hatami-Mazinani N, Firouzabadi D. Evaluating adherence of health-care team to standard guideline of colistin use at intensive care units of a referral hospital in Shiraz, Southwest of Iran. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2017;7(3):391.
31. Rafati MR, Sahraee S, Zamani Z, Irvash M. Antibiotics usage in intensive care unit in sari bouali sina hospital. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2015;24(122):12-21.
32. Iosifidis E, Antachopoulos C, Ioannidou M, Mitroudi M, Sdougka M, Drossou-Agakidou V, et al. Colistin administration to pediatric and neonatal patients. *European journal of pediatrics*. 2010;169:867-74.

