

بررسی الگوی مصرف داروی کلیستین در بیماران بستری در بیمارستان امام رضا (ع) مشهد

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۱/۱۵ - تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۳/۱۰

خلاصه

مقدمه

کلیستین یک آنتی‌بیوتیک قدیمی است که در موارد عفونت‌های مقاوم به چند دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد. بدنبال افزایش عفونت‌های مقاوم به چند دارو استفاده از این دارو در سراسر دنیا رو به افزایش است. هدف از این مطالعه بررسی الگوی مصرف کلیستین در یک بیمارستان آموزشی است.

روش کار

مطالعه حاضر آینده‌نگر طی فروردین تا اسفندماه ۱۳۹۷ بر روی ۴۳ بیمار بستری در بیمارستان امام رضا (ع) مشهد که داروی کلیستین را بیش از سه دوز دریافت کردند، انجام شد. در ابتدای ورود به مطالعه، مشخصات دموگرافیک بیمار، اطلاعات نسخه، یافته‌های آزمایشگاهی و علاوه بر آن اطلاعات مرتبط با سیر بیماری اعم از پاسخ کشت، پاسخ بیمار به درمان، میزان داروی مصرف شده ثبت گردید. درنهایت، داده‌های جمع‌آوری شده وارد نرم افزار spss نسخه ۱۶ شده و فراوانی خطا برحسب اندیکاسیون تجویز، دوز، فواصل تجویز، تعدیل دوز و همچنین تداخلات دارویی بررسی گردید.

نتایج

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. در ۷۱/۴۳٪ موارد تنظیم دوز دریافتی دارو بر اساس پایش کراتینین به درستی انجام نشده بود. در مجموع ۵۴۱ ویال بدون اندیکاسیون تجویز شده و هزینه‌ای بالغ بر ۹۰,۳۴۷,۰۰۰ ریال بر سیستم درمانی تحمیل شد.

نتیجه گیری

شواهد این مطالعه نشان می‌دهد که نیاز مبرمی به آموزش پزشکان به منظور تجویز کلیستین احساس می‌شود و برنامه ریزی به منظور ارائه پروتکل‌های مناسب درمانی با این دارو اجتناب ناپذیر می‌نماید.

کلمات کلیدی

کلیستین، ارزیابی مصرف دارو، مقاوم به چند دارو
بی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

سپیده الیاسی^۱

پیام عزت رحیمی^۲

امیر هوشنگ محمدپور^۳

حمیدرضا نادری^{۴*}

^۱دانشیار داروشناسی بالینی، دپارتمان داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

^۲دکترای داروسازی، دپارتمان داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

^۳استاد داروشناسی بالینی، دپارتمان داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

^۴دانشیار بیماری‌های عفونی، دپارتمان بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

Email: naderihr@mums.ac.ir

مقدمه

ارزیابی مصرف دارویی (DUE) یک سیستم ارزیابی منظم، در حال پیشرفت و براساس معیارهای استاندارد است که کمک می‌کند از کاربرد صحیح دارو، مطمئن شویم. اگر دارو درمانی نادرست باشد، برای بهینه کردن آن، مشورت با پزشکان و یا بیماران لازم خواهد بود. DUE می‌تواند طریقه‌ی تجویز کردن و یا مدیریت کردن تجویزیک دارو (علت تجویز، دوز، تداخلات دارویی و ...) را ارزیابی کند (۱).

MUE^۲ فرآیندی مشابه DUE می‌باشد ولی بر بهبود بیمار و کیفیت زندگی فردی او تأکید بیشتری دارد و در واقع پیامد بالینی را ارزیابی می‌کند (۲).

همچنین MUE بر رویکردهای درمانی و بهبود دارو درمانی تأکید دارد و به دنبال آن است که اطمینان حاصل گردد دارودرمانی بر اساس استانداردهای موجود انجام می‌شود. بنابراین MUE کمک می‌کند تا بتوان مشکلات ایجاد شده بر اثر درمان دارویی را شناسایی و رفع نمود. از این رو موفقیت آن به میزان زیادی به وجود دستورالعمل‌های منظم در دارو درمانی بستگی دارد.

در سیستم درمانی باید ارزیابی مصرف دارو به صورتی که فرآیند نظام مند و برنامه ریزی شده انجام شود. از آنجایی که این فرآیند با جمع آوری داده انجام می‌گیرد، می‌توان آن را به عنوان یک آنالیز مبتنی بر شواهد^۳ در نظر گرفت. این فرآیند با همکاری همه‌ی اعضای کادر درمانی از قبیل پزشک، داروساز، پرستار و سایر متخصصین درمانی مورد اجرا قرار می‌گیرد. به طور کلی این فرآیند کمک می‌کند تا مشخص شود کدام دارو درست عمل می‌کند و در صورت عملکرد نامناسب دارو چه تغییراتی باید اعمال شود (۳-۷).

تجویز گسترده داروهای ضد میکروبی، در موارد غیر ضروری و یا حتی نامناسب در مراکز درمانی مشکلاتی را مانند گسترش مقاومت باکتریایی، افزایش خطر بروز عوارض جانبی، بروز عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان و ازدیاد

هزینه‌های بیمارستانی را سبب شده است. برنامه‌های ارزیابی و نظارت بر مصرف این داروها موجب استفاده مناسب از دارو در دوز صحیح، طول مدت مناسب و اعمال محدودیت در موارد لازم می‌شود. (Anonymus, 2015)

هدف اصلی DUE و MUE بهینه کردن دارو درمانی و اطمینان از دارودرمانی براساس استانداردهای سلامت است. سایر اهداف شامل موارد زیر می‌گردد:

- ایجاد دستورالعمل‌ها برای استفاده‌ی مناسب دارو

- ارزیابی میزان موثر بودن دارو درمانی

- افزایش مسئولیت و جوابگوئی در شیوه‌ی استفاده‌ی دارو

- کنترل هزینه دارو

جلوگیری از عوارض مربوط به دارو، برای مثال عوارض جانبی دارو، شکست در درمان، مصرف بیش از حدی کمتر از میزان مورد نیاز، و استفاده از دارو برخلاف دستورالعمل‌های تایید شده تشخیص محل‌هایی که نیاز به اطلاعات و آموزش بیشتر کارکنان سیستم سلامت دارد (۱).

فرآیند ارزیابی مصرف دارویی با استفاده از کارآزمایی‌های مختلف و با تعداد زیادی از بیماران در طی مدت زمانی طولانی انجام می‌شود. طی ارزیابی، بیماران به مدت طولانی تحت نظر قرار می‌گیرند تا اهداف مورد نظر حاصل گردد (۳).

روش کار

این پژوهش در بخش‌های سوختگی، مراقبت‌های ویژه و داخلی بیمارستان امام رضا (ع) مشهد و از تاریخ فروردین ۱۳۹۷ الی اسفند ۱۳۹۷ صورت گرفت.

مواد و وسایل مورد استفاده/آزمودنی‌ها

جهت جمع آوری اطلاعات بیمار از چک لیست استفاده گردید. اطلاعات موجود در این چک لیست از پرونده‌ی بیمار و همچنین با شرح حال گرفتن از خود بیمار یا همراهی ایشان و یا پرستار و پزشک معالج بیمار جمع‌آوری گردید.

همچنین جهت بررسی وضعیت اندیکاسیون داشتن کلیستین و صحت دوز و طول دوره‌ی تجویز دارو نیز از چک لیست تهیه شده بر اساس منابع و دستورالعمل‌های علمی موجود استفاده شد. مطالعه حاضر یک مطالعه بالینی مشاهده‌ای آینده‌نگر بود

¹ Drug Use Evaluation

² Medication Use Evaluation

³ Evidence based

که بر روی ۴۳ بیمار بستری در بیمارستان امام رضا (ع) مشهد که داروی کلیستین را بیش از سه دوز دریافت نمایند صورت گرفت و به ارزیابی صحت اندیکاسیون تجویز کلیستین، دوز دارو، طول دوره درمان و بروز تداخلات و عوارض دارویی پرداخت.

ابتدا بر اساس اطلاعات موجود در سیستم^۱ HIS بیمارستان بخش‌های با بالاترین مصرف کلیستین مشخص گردید که شامل بخش‌های سوختگی، ICU و داخلی بود. بر اساس کاردکس موجود در ایستگاه پرستاری توسط دانشجوی داروسازی، همه بیمارانی که کلیستین را دریافت می‌نمودند مشخص شدند. سپس جهت پایش مناسب تر، بیمارانی که بیش از سه دوز از دارو را دریافت می‌نمودند در لیست ارزیابی قرار گرفتند و در نهایت، ۴۳ بیمار که شرایط فوق را داشتند از بخش‌های مختلف انتخاب و وارد مطالعه شدند.

در هر مورد، پرونده، آزمایشات و تست‌های پاراکلینیکی بیمار به طور کامل در همه روزها، از ابتدای شروع دریافت دارو تا زمان ترخیص و یا قطع دارو بازخوانی شد. اطلاعات خام استخراج شده از پرونده‌ها در چک لیست مربوطه ثبت شد.

اطلاعات استخراج شده از پرونده بیماران شامل:

اطلاعات دموگرافیک: شامل نام بیمار، شماره پرونده، جنسیت، بخش بستری، سن، وزن، تشخیص بیماری و تاریخ بستری.

شرح حال اولیه بیمار در ابتدای ورود به بیمارستان و بخش، معاینات فیزیکی، بیماری‌های زمینه‌ای، سابقه‌ی خانوادگی بیماری‌ها، داروهای مصرفی همزمان و سابقه‌ی قبلی بستری در بیمارستان.

اطلاعات همودینامیک: شامل ضربان قلب، تعداد تنفس، دمای بدن و فشارخون.

رژیم آنتی بیوتیکی بیمار، دوز مصرفی، نحوه تجویز دارو، مدت انفوزیون و طول تجویز کلی، عوارض جانبی دارو و هرگونه تغییر در رژیم آنتی بیوتیکی و یا دوز کلیستین. کترهای مختلف بیمار.

اطلاعات استخراج شده از HIS و پرونده بیمار

الف) CBC diff شامل تعداد لکوسیت، درصد افتراق لکوسیت ها، تعداد گلبول قرمز، میزان MCV، Hgb، MCH، MCHC، تعداد پلاکت

ب) تست‌های بیوشیمیایی شامل میزان اوره و کراتینین

ج) کشت‌های میکروبی

د) فاکتورهای التهابی شامل ESR و CRP

ه) ABG^۲

و) تست‌های پاراکلینیک شامل عکس‌های رادیوگرافی، سی تی اسکن، MRI

اطلاعات مربوطه در تمامی روزهای بستری در صورت وجود از HIS و پرونده بیمار استخراج شد و ثبت گردید.

اطلاعات کسب شده از پزشکان و پرستاران

در جهت بررسی نحوه تجویز دارو توسط پرستاران و بروز عوارض جانبی مهم دارو شامل سمیت کلیوی، سمیت عصبی و حساسیت بر بالین بیمار حاضر شده و موارد فوق ثبت گردید.

اظهارات پزشکان معالج بیمار پیرامون دلیل تجویز کلیستین، علل عدم اعمال نتایج کشت میکروبی در رژیم آنتی بیوتیکی، عفونت‌های هم زمان بیمار، و روند تغییر وضعیت بالینی عفونت ثبت گردید.

ارزیابی مصرف کلیستین بر اساس موارد بررسی شده

ارزیابی بیماران در ۵ مورد اصلی صحت تجویز، طول مدت درمان، دوز تجویزی، تداخلات دارو و عوارض جانبی دارو انجام گرفت.

ارزیابی صحت تجویز رژیم تجربی شامل کلیستین

رژیم تجربی آنتی بیوتیک شامل کلیستین، براساس کشت و تشخیص اولیه بیمار مطابق بر موارد ذکر شده در چک لیست مربوط به موارد مصرف دارو بررسی گردید. همچنین مشخص شد آیا این رژیم در زمان مناسبی آغاز شده است یا خیر.

چنانچه تجویز کلیستین بدون درخواست کشت وی با پاسخ کشت میکروارگانسیم‌های حساس به آنتی بیوتیک‌های دیگر یا جرم غیرحساس به کلیستین بود، تجویز کلیستین خطا تلقی شد. در موارد بسیاری کلیستین در بدو بستری برای بیمار

² Arterial Blood Gas

¹ Hospital information system

افزایش سطح کراتینین سرمی و کاهش میزان پالایش کراتینین ارزیابی شد.

روش‌های آماری و حجم نمونه

آنالیز آماری داده با نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد. اطلاعات به صورت میانگین \pm انحراف معیار برای داده‌های کمی با توزیع نرمال یا میانه برای داده‌های با توزیع غیر نرمال و همچنین برای داده اطلاعات کیفی به صورت درصد نمایش داده شده است. نرمال بودن توزیع داده‌ها با تست Kolmogorov-smirnov بررسی شد. مقایسه میان متغیرهای پیوسته در صورت توزیع نرمال با تست independent sample T-test و در صورت توزیع غیرنرمال با تست Mann-Whitney U-test انجام شد. در تمامی موارد P-value کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

حجم نمونه با توجه به مطالعه وزین و همکاران (۱۴) که تنها مطالعه منتشر شده در زمینه ارزیابی الگوی مصرف کلیستین در ایران پیش از طراحی این مطالعه بود و در این مطالعه داشتن شواهد آزمایشگاهی (کشت مثبت) جهت تجویز کلیستین ۸۷٪ بود؛ با اطمینان ۹۵٪ و دقت ۱۰٪ تعیین گردید که حداقل تعداد ۴۳ نمونه لازم است که در بررسی‌های انجام شده طی مدت شش ماه به این تعداد رسیدیم.

$$n = \frac{(1.96)^2 \cdot 0.87(1-0.87)}{(0.10)^2} \approx \frac{0.434}{0.01} \approx 43$$

ملاحظات اخلاقی

مطالعه‌ی حاضر بر روی نمونه‌های از پیش جمع شده بیماران بستری در بیمارستان امام رضا (ع) انجام گرفته و قبل از شروع مطالعه از همه آن‌ها رضایت آگاهانه‌ی کتبی اخذ شده و مراحل و هدف گرفتن این نمونه برای آن‌ها توضیح داده شده است. اطلاعات بیماران کاملاً به صورت محرمانه نگهداری شده و در اختیار کسی به جز پژوهشگر قرار نگرفته و نتایج به صورت کلی و بدون ذکر نام منتشر می‌شود.

نتایج

جمعیت مورد مطالعه

مطالعه حاضر از فروردین لغایت اسفند ۱۳۹۷ در بخش‌های مختلف بیمارستان امام رضا (ع) انجام شده است. طی مطالعه، ۴۳

شروع می‌شد و همزمان با تجویز نمونه گیری جهت کشت انجام می‌شد و جواب کشت تا ۲۴ ساعت بعد از شروع تجویز حاضر می‌شد که تمام این موارد تفکیک و ثبت گردید.

ارزیابی تغییر رژیم اولیه بر اساس پاسخ درمانی بیمار

از آنجا که در برخی موارد، پزشکان به صحت پاسخ کشت اطمینان نداشتند، لذا تغییر رژیم آنتی بیوتیکی بیمار بر اساس پاسخ درمانی بیمار به درمان نیز، ارزیابی شد. بهبود علائم بالینی و آزمایشگاهی جهت پاسخ به درمان آنتی بیوتیک مورد ارزیابی قرار گرفت. این موارد شامل علائم حیاتی (درجه حرارت بیمار، تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و فشار خون)، میزان هوشیاری، تظاهرات بالینی عفونت، تست‌های آزمایشگاهی (CBC diff, ESR, CRP و ABG) و تست‌های پاراکلینیک (عکس‌های رادیوگرافی، سی تی اسکن و MRI) بود. چنانچه وضعیت همودینامیک و علائم حیاتی بیمار پایدار و نرمال گردید، هوشیاری بیمار بهبودیافت، تظاهرات بالینی عفونت و لکوسیتوز بیمار برطرف گردید، فاکتورهای التهابی نرمال شد، اختلالات اسید و باز در ABG رفع گردید، عکس‌های رادیوگرافی و سی تی اسکن و MRI به صورت نرمال درآمد، دارو باید قطع می‌گردید.

ارزیابی صحت دوز مصرفی بیمار

دوز تجویزی در بیمار بر اساس نئوموگرام و GFR با استاندارد مقایسه گردید و در هر مورد مشخص شد که آیا دوز تجویزی و فواصل تجویزی دارو بر اساس نوع بیماری و پایش کراتینین صحیح بوده است یا خیر.

ارزیابی صحت طول مدت دریافت دارو

با توجه به طول مدت درمان استاندارد و همچنین روند بهبود علائم عفونت، بررسی شد در مورد هر بیمار، در کنار دوز مناسب بر اساس بیماری آیا طول مدت درمان نیز مناسب بوده است یا خیر.

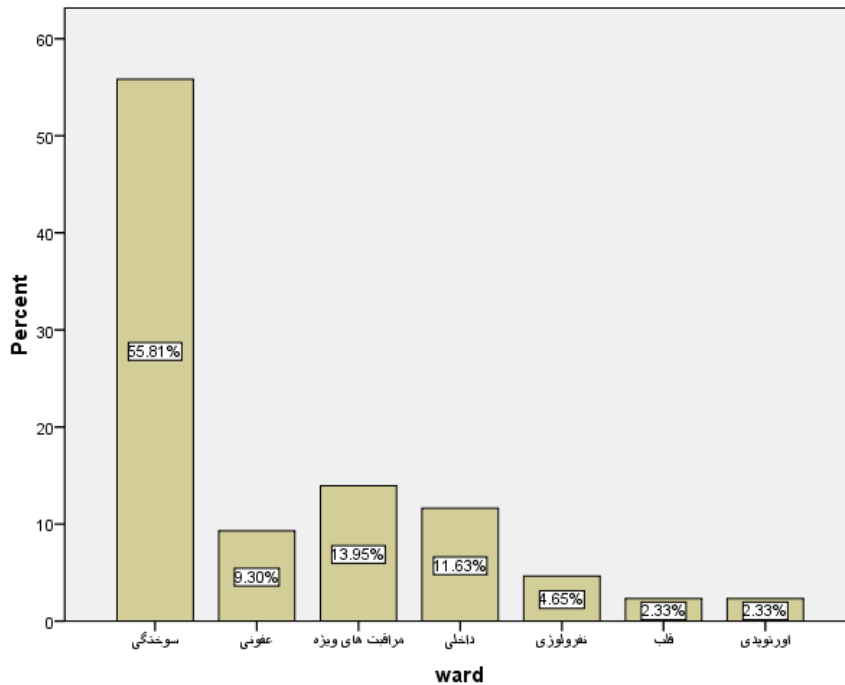
ارزیابی بروز عوارض جانبی دارو

این دارو عوارض متعددی دارد. دو عارضه مهم‌تر آن عارضه سمیت عصبی و سمیت کلیوی می‌باشد. عارضه کلیوی دارو به ویژه در مصرف همزمان با سایر داروهای نفروتوکسیک به دقت مورد ارزیابی قرار گرفت. سمیت کلیوی بر اساس

جدول ۱- مشخصات جمعیت مورد مطالعه

سن (سال)	$40/6 \pm 2/75$
مرد/زن (درصد)	$46/5/53/5$

بیمار دریافت کننده کلیستین انتخاب شده اند. مشخصات جمعیت مورد مطالعه، در جدول ۱ و شکل ۱ ذکر شده است. میانگین مدت پایش بیماران بر حسب روز $14/49 \pm 7/3$ (۲-۳۰) بود.



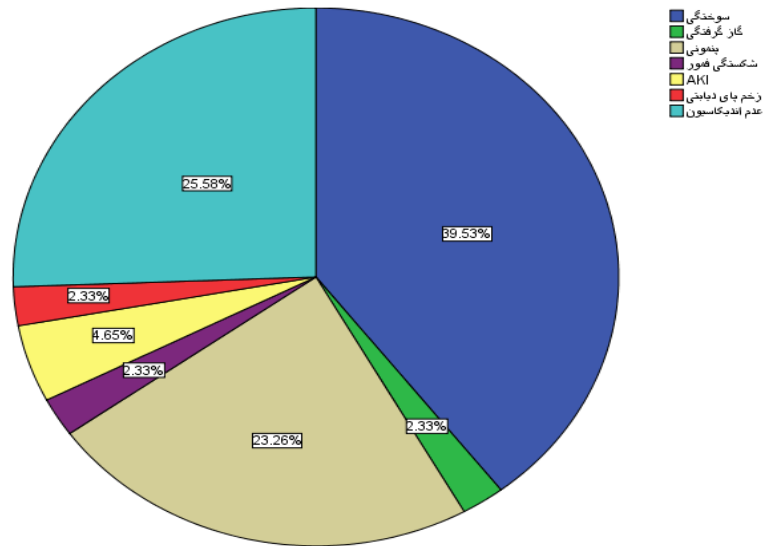
شکل ۱- فراوانی بیماران مورد مطالعه در بخش های مختلف بیمارستان

و آنتی بیوتیک به درستی شروع نشده بود. طبق شکل ۲ به ترتیب سوختگی و پنومونی (با کشت مثبت باسیل گرم منفی حساس به کلیستین) بیشترین علل تجویز کلیستین بوده اند (به ترتیب $39/53\%$ و $25/58\%$).

بررسی خطاهای مربوط به صحت تجویز داروی کلیستین

در هر مورد از بیماران، علت تجویز دارو با چک لیست استاندارد مقایسه و صحت اندیکاسیون تجویز، ارزیابی گردید. $74/4\%$ بیماران اندیکاسیون دریافت داروی کلیستین را داشتند و در $25/6\%$ از بیماران، نیازی به تجویز داروی کلیستین نبوده

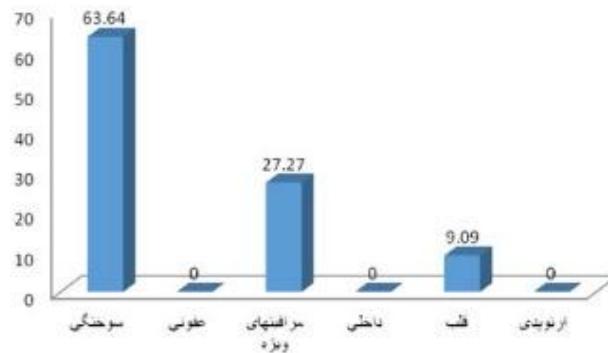
Dx



شکل ۲- توزیع فراوانی موارد مصرف کلیستین

خطا در تجویز، بین بخشهای مختلف مشاهده نشد ($p=0/169$). لازم به ذکر است بر اساس میزان تجویز، شیوع خطا در بخش قلب بیشتر بود که ی که مورد تجویز کلیستین انجام شد و همان یک مورد اندیکاسیون نداشت.

فراوانی بیماران با دریافت اشتباه داروی کلیستین، به تفکیک بخش در شکل ۳ آمده است. بخش سوختگی و مراقبت‌های ویژه دارای بیشترین خطا (به ترتیب ۶۴/۶۳٪ و ۲۷/۲۷٪) بوده و در بخش‌های عفونی، داخلی و ارتوپدی در این زمینه خطایی مشاهده نشد. تفاوت معناداری از لحاظ میزان بروز



شکل ۳- فراوانی خطای تجویز کلیستین بر اساس بخش

جدول ۲- فراوانی مصرف کلیستین در بخش‌های مختلف با و بدون اندیکاسیون

بخش	سوختگی	مراقبت‌های ویژه	عفونی	داخلی	قلب	ارتوپدی	P
اندیکاسیون دارد (تعداد)	۱۷	۳	۴	۷	۰	۱	*۰/۱۶۹
ندارد (تعداد)	۷	۳	۰	۰	۱	۰	

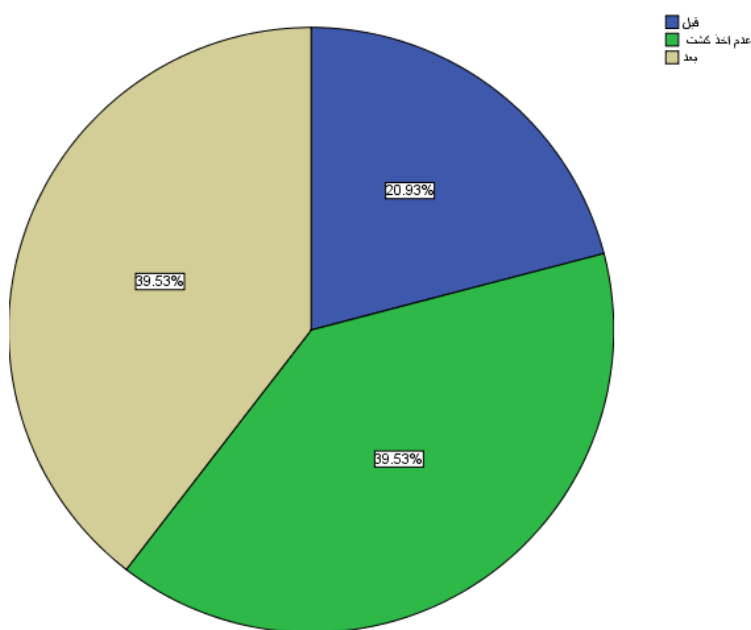
* تست کای اسکوئر

تجویز کلیستین حاضر شد، که تجویز کلیستین بر اساس نتایج کشت در منابع علمی توصیه شده است و مابقی پس از شروع کلیستین نتایج مربوط به کشت ارایه شد. در مابقی بیماران کشت پس از شروع دارو ارسال شد.

بررسی خطاهای مربوط به تجویز کلیستین بر اساس پاسخ کشت

در ۲۶ بیمار از ۴۳ بیمار مورد بررسی، کشت میکروبی پیش از تجویز کلیستین درخواست شده بود. طبق شکل ۴ تنها در ۳۴/۶۲٪ موارد (۹ بیمار) پاسخ کشت اخذ شده از بیمار قبل از

فراوانی درخواست کشت مرتبط پیش از شروع کلیستین



شکل ۴- فراوانی درخواست کشت مرتبط با تجویز کلیستین در طول درمان

جدول ۳- بررسی آنتی‌بیوگرام کشت‌های اخذ شده در بیماران دریافت کننده‌ی کلیستین

کشت	حساسیت آنتی‌بیوتیکی			
	کلیستین (%)	مروپنم (%)	ایمی‌پنم (%)	جتامایسین (%)
جواب پیش از شروع کلیستین	۸۸/۸۹	۰	۰	۰
جواب پس از شروع کلیستین	۹۴/۱۲	۰	۵/۸۸	۰
اخذ کشت پس از شروع کلیستین	۵۲/۹۴	۵/۸۸	۵/۸۸	۵/۸۸

موارد یا رشد میکروبی وجود نداشت یا ارگانیزم به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها نیز حساس بوده است. شایع‌ترین باکتری گزارش شده در کشت بیماران آسینتوباکتر (۲۳٪) و سپس کلپسیلا پنومونیه (۶٪) بود. در ۳٪ موارد دو

در مجموع از ۴۳ بیمار، ۳۳ بیمار کشت میکروبی حساس به کلیستین داشتند (۷۶/۷۴٪) و ۶ بیمار (۱۳/۹۵٪) ارگانیزم گزارش شده به هیچ آنتی‌بیوتیکی حساس نبود. در مابقی

باکتری مختلف در کشت بیماران مثبت گزارش شده شایعترین منبع تهیه نمونه جهت از بیمار زخم بود است (شکل ۵). (۲۶ بیمار، ۶۰/۵٪) (جدول ۴).

جدول ۴- توزیع فراوانی منبع نمونه‌گیری جهت انجام کشت در بیماران دریافت کننده‌ی کلیستین

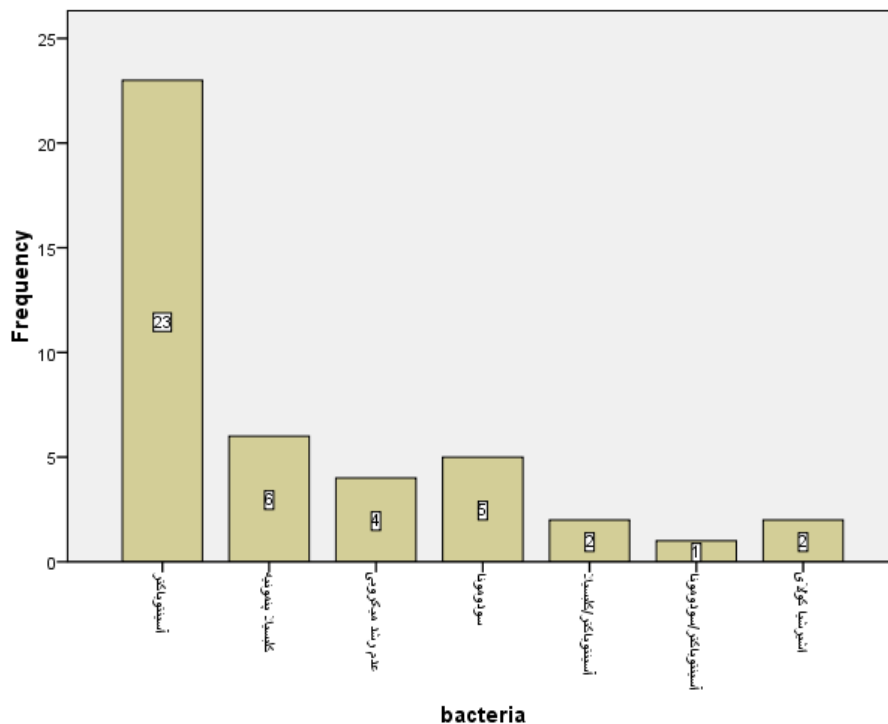
منبع نمونه‌گیری	فراوانی (تعداد)	فراوانی (درصد)
زخم	۲۶	۶۰/۵
ترشحات تراشه	۱۱	۲۵/۶
خون	۴	۹/۳
ادرار	۱	۲/۳
سایر مایعات	۱	۲/۳

بررسی خطاهای مربوط به تغییر رژیم کلیستین بر اساس پاسخ بالینی بیمار در مجموع ۲۴ بیمار (۵۵/۸٪) پس از شروع کلیستین بر اساس فاکتورهای بالینی بهبود داشتند. از این تعداد، ۱۸ بیمار اندیکاسیون تجویز کلیستین را داشتند و مابقی این افراد کلیستین را بدون اندیکاسیون دریافت کرده بودند (جدول ۵).

جدول ۵- بررسی فراوانی پاسخ بالینی مثبت در بیماران با یا بدون اندیکاسیون دریافت کلیستین

P value*	اندیکاسیون دریافت کلیستین		
	-	+	
۰/۵۵۷	۶	۱۸	+
	۶	۱۳	-

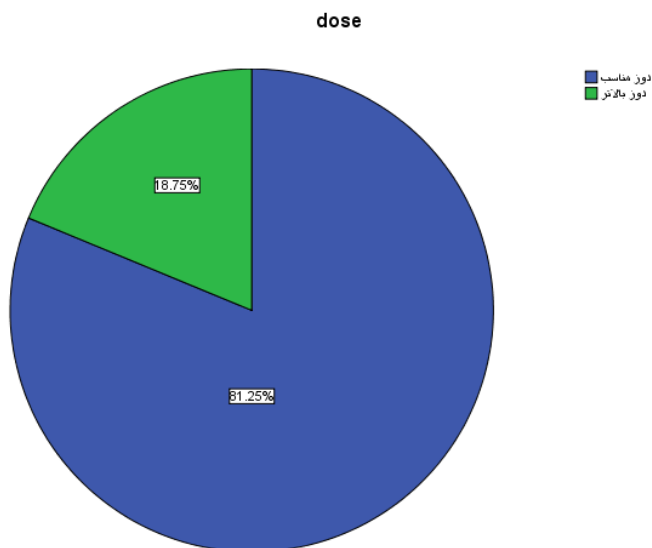
*تست کای اسکوئر



شکل ۵- توزیع باکتری‌های گزارش شده در کشت‌های اخذ شده از بیماران دریافت کننده‌ی کلیستین

بررسی خطاهای مربوط به دوز دریافتی دارو

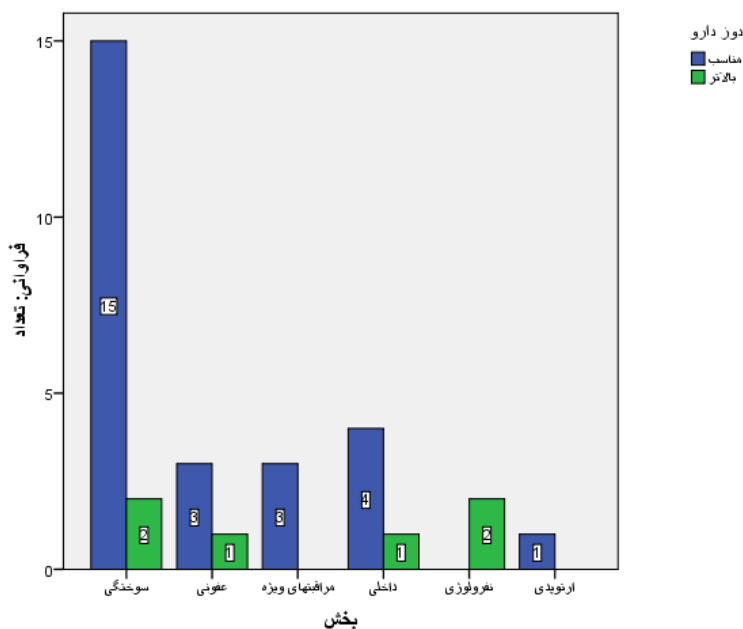
در ۷۴/۴٪ موارد، بیماران اندیکاسیون دریافت کلیستین را داشته‌اند. در ۸۱/۲۵٪ موارد دوز دریافتی صحیح و در ۱۸/۷۵٪ دوز دریافتی بیشتر از مقدار استاندارد می‌باشد (شکل ۶).



شکل ۶- ارزیابی صحت دوز تجویزی بر اساس دستورالعمل تهیه شده

این زمینه، خطایی مشاهده نشد. تفاوت میزان خطای دوز دارو در بین بخش‌های مختلف تفاوت معناداری نداشت ($p=0/069$).

درصد موارد با دوز دریافتی ناصحیح به تفکیک بخش، در شکل ۷ ذکر شده است. بیش‌ترین خطا در بخش نفرولوژی (۱۰۰٪) دیده شد. در بخش ارتوپدی و مراقبت‌های ویژه در



شکل ۷- فراوانی دوز تجویزی نادرست بر اساس دستورالعمل تهیه شده به تفکیک بخش

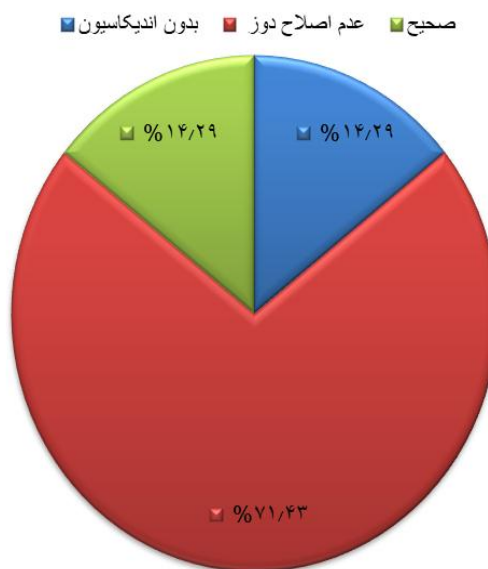
بررسی خطاهای مربوط به دوز دریافتی دارو براساس پایش کراتینین

داروی کلیستین در افراد با نارسایی مزمن کلیوی نیازمند تنظیم دوز براساس پایش کراتینین می‌باشد. در این مطالعه ۱۶/۲۸٪ (۷ بیمار) از بیماران دچار نارسایی کلیوی مزمن بودند. طبق شکل ۸ در ۱۴/۲۹٪ موارد (یک بیمار)، تنظیم دوز دریافتی به طور صحیح و در ۷۱/۴۳٪ موارد (۵ بیمار)، به طور نادرست صورت گرفته است. همچنین ۱۴/۲۹٪ بیماران (یک بیمار) با نارسایی کلیوی، از ابتدا اندیکاسیون دریافت کلیستین را نداشته‌اند. لازم به ذکر است که تمامی ۶ بیماری که تنظیم دوز مناسب دارو برای ایشان صورت نگرفت، دچار افزایش سرم کراتینین در سیر درمان شدند و سمیت کلیوی ناشی از کلیستین در ایشان بروز نمود.

همچنین از بین ۳۲ بیماری که به درستی براساس اندیکاسیون کلیستین را دریافت کرده بودند، تنها ۹ بیمار (۲۸/۱۲٪) دوز سرشارکننده دریافت نمودند.

بررسی خطاهای مربوط به دوز دریافتی کلیستین براساس وزن

داروی کلیستین در بیماران چاق و دارای افزایش وزن ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) نیازمند تنظیم دوز بر اساس وزن ایده‌آل است. در این مطالعه‌ی ک بیمار با این شرایط وجود داشت. وزن بیمار ۱۰۰ کیلوگرم و قد ایشان ۱۶۰ سانتی‌متر بود که بر این اساس وزن ایده‌آل بیمار ۵۲/۴ کیلوگرم بود. با توجه به نارسایی کلیوی همزمان بیمار و در نظر گرفتن وزن بیمار؛ در شروع درمان کلیستین با دوز کمتر از حد مورد نیاز تجویز شده است که در ادامه پس از ۴ روز دوز اصلاح شده است.



شکل ۸- فراوانی خطای تنظیم دوز کلیستین در بیماران دچار نارسایی مزمن کلیوی

بررسی عوارض جانبی و تداخلات دارویی کلیستین

در طول مطالعه ۲۳ بیمار (۵۳/۴۹٪) دچار افزایش سطح سرمی کراتینین شدند. لازم به ذکر است در ۶ بیمار از ابتدای شروع درمان با کلیستین سطح سرمی کراتینین بالا بود، اما تنظیم دوز صحیح برای بیمار بر اساس فیلتراسیون گلوبولی کلیوی صورت نگرفته بود. سطح سرمی کراتینین اولیه بیمار 0.95 ± 0.65 میلیگرم بر دسی‌لیتر بود که در پایان درمان با

بررسی خطای مربوط به طول دوره‌ی درمان

در این مطالعه بیماران به طور متوسط $14/49 \pm 7/32$ روز (بین ۲-۳۰ روز) کلیستین را دریافت کردند. صحت طول دوره‌ی درمان در این مطالعه قابل ارزیابی نبود چرا که ارزیابی دقیق وضعیت پاسخدهی بالینی بیماران بدون داشتن اطلاعاتی مانند نمره APACHE یا SOFA ممکن نبود.

کلیستین به طور متوسط به $1/27 \pm 1/54$ میلیگرم بر دسی لیتر افزایش یافت. مجموعاً در ۷ بیمار از ۲۳ بیماری که در طول مطالعه دچار افزایش سرم کراتینین شدند، از ابتدا مشکل نارسایی کلیوی داشتند (۳۰/۴۳٪)؛ تنظیم دوز کلیستین به طور مناسب انجام شد. در رابطه با تداخلات دارویی، مهم‌ترین تداخل دارویی کلیستین در تجویز همزمان این دارو با داروهای نفروتوکسیک دیگر مانند آمفوتریسین، وانکومايسين و آمینوگلیکوزیدهاست

که طبق جدول ۶، ۱۴ بیماری که دچار سمیت کلیوی شدند به طور همزمان حداقلی ک داروی نفروتوکسیک دیگر نیز دریافت می‌کردند. هر چند ۱۶ بیمار از ۲۰ بیماری که دچار سمیت کلیوی نشدند نیز حداقل یک داروی نفروتوکسیک دیگر دریافت می‌کردند و از این نظر ارتباط معناداری میان بروز سمیت کلیوی و مصرف یا عدم مصرف داروی نفروتوکسیک همزمان مشاهده نشد ($p=0/211$) (جدول ۶).

جدول ۶- بررسی فراوانی تجویز داروی نفروتوکسیک همزمان در بیماران دریافت کننده کلیستین که دچار سمیت کلیوی شدند

داروی نفروتوکسیک	افزایش سطح سرمی کراتینین	عدم افزایش سطح سرمی کراتینین	P value*
ندارد	۹	۴	۰/۲۲۱
آمیکاسین	۲	۰	
وانکومايسين	۸	۱۳	
آمفوتریسین ب	۱	۰	
آمفوتریسین ب+ وانکومايسين	۲	۳	
آمیکاسین+ وانکومايسين	۱	۰	

*تست کای اسکوئر

نتایج مربوط به هزینه‌های بیمارستانی

در مجموع ارزیابی‌های انجام شده، تعداد ویال‌های اضافی به تفکیک بخش تعیین شده است (جدول ۷). در مجموع ۵۴۱ ویال بدون اندیکاسیون تجویز شده است. از آنجاکه هزینه‌ی هر ویال کلیستین برای بیمارستان ۱۶۷۰۰۰ ریال می‌باشد، هزینه‌های تحمیلی بر بیمار و بیمارستان مشخص

گردیده است. این هزینه در مجموع ۹۰,۳۴۷,۰۰۰ ریال بوده است. البته لازم به ذکر است این میزان با فرض صحت طول دوره درمان در کلیه بیماران دارای اندیکاسیون برای دریافت کلیستین است و ممکن است در صورت خطای طول مدت تجویز میزان هزینه اضافی بیشتر یا کمتر از این میزان باشد.

جدول ۷- تعداد ویال‌های اضافه داده شده به بیمار و هزینه‌ی آن به تفکیک بخش

بخش	سوخستگی	مراقبت‌های ویژه و داخلی	قلب
تعداد ویال‌های اضافه	۳۶۲	۱۶۸	۱۱
هزینه تعداد ویال اضافه (تومان)	۶۰,۰۴۵,۴۰۰	۲۸,۰۵۶,۰۰۰	۱,۸۳۷,۰۰۰

بحث

هدف اصلی در این مطالعه بررسی الگوی مصرف داروی کلیستین در بیماران بستری در بیمارستان امام رضا (ع) مشهد بود. شیوع عفونت‌های مقاوم به چند دارو (MDR) در حال افزایش است (۸). بستری طولانی مدت، افزایش موربیدیتی و مرگ و میر و همچنین هزینه‌ی مراقبت‌های درمانی بیشتر در همراهی با عفونت‌های مقاوم به چند دارو گزارش شده است (۹، ۱۰). درمان عفونت‌های گرم منفی نظیر سودوموناس آئروژینوزا، آسینتوباکتر باثومانی و انتروباکتریاسه بدلیل افزایش مکانیسم‌های مقاومت با مشکل روبرو شده است (۱۱، ۱۲). استفاده دوگانه کارباپنم و سیاست‌های افزایش دوز مورد آزمایش قرار گرفته است؛ با این حال اطلاعات قابل توجه‌ای از موفقیت این درمان‌ها در دسترس نیست (۱۳-۱۵). بنابراین استفاده از داروهای قدیمی نظیر کلیستین رو به افزایش است (۵). با این حال استفاده نادرست از این عوامل می‌تواند باعث افزایش میکروارگانیزم‌های مقاوم شود (۱۳). لذا در امام رضا (ع) مشهد نیاز قابل توجه‌ای به ارزیابی مصرف دارو برای جلوگیری از رشد عفونت‌های مقاوم احساس می‌شود. با توجه به اهمیت پایش مصرف آنتی بیوتیک‌ها خصوصاً آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف، از جهت تحمیل هزینه‌های بالا به سیستم سلامت و خصوصاً ریسک بروز مقاومت‌های آنتی بیوتیکی در مصرف غیرمنطقی این دسته از داروها، مطالعات مختلفی در رابطه با ارزیابی الگوی مصرف آنتی بیوتیک‌ها در مراکز مختلف درمانی در ایران و جهان صورت گرفته است. اما این مطالعه اولین DUE^۱ صورت گرفته در جهت ارزیابی الگوی مصرف کلیستین در مشهد می‌باشد.

نتایج

از میان ۴۳ بیماری که درمان اولیه کلیستین را دریافت می‌کردند، طبق دستورالعمل‌های ذکر شده در چک‌لیست تهیه شده، ۱۱ بیمار اندیکاسیون تجویز دارو را نداشتند که بیشترین این خطاها در بخش‌های سوختگی (هفت نفر) و مراقبت‌های ویژه (سه نفر)

دیده شد؛ بیشترین موارد مصرف کلیستین به ترتیب مربوط به علل سوختگی (۳۹/۵۳٪) و پنومونی (۲۵/۵۸٪) بود. ۲۷/۹٪ بیماران از ابتدا اندیکاسیون دریافت دارو را نداشته‌اند، از این بین ۵۰٪ از این بیماران پاسخ بالینی مناسب دریافت کرده و ۵۰٪ مابقی بیماران پاسخ بالینی مناسبی دریافت نکردند. از بین ۳۲ بیماری که به درستی براساس اندیکاسیون کلیستین را دریافت کرده بودند، تنها ۹ بیمار (۲۸/۱۲٪) دوز سرشارکننده دریافت نمودند.

همچنین در پژوهش حاضر در مجموع از ۴۳ بیمار، ۳۳ بیمار کشت میکروبی حساس به کلیستین داشتند (۷۶/۷۴٪) و شش بیمار (۱۳/۹۵٪) ارگانیزم گزارش شده به هیچ آنتی بیوتیکی حساس نبود.

در ۳۹/۵٪ بیماران هیچگونه کشتی درخواست نشده بود و در سایر بیماران، تنها در ۲۰/۹٪ موارد، کشت درخواست شده قبل شروع دارو بوده است. ۸۸/۸۹٪ مواردی که پاسخ کشت پیش از تجویز کلیستین آماده شد، میکروب حساس به کلیستین گزارش شده است و از ۱۷ موردی که پاسخ کشت پس از شروع درمان حاضر شد نیز ۱۶ مورد (۹۴/۱۲٪) حساس به کلیستین بودند؛ اما در مواردی که کشت پس از شروع کلیستین اخذ شد ۵۲/۹۴٪ موارد حساس به کلیستین گزارش شد.

در ۳۹/۵٪ موارد نیز کشت مربوطه پس از شروع درمان آنتی بیوتیکی درخواست شده بود که نتایج مربوط به آن فاقد ارزش علمی می‌باشد. در مجموع از ۴۳ بیمار، ۳۳ بیمار کشت میکروبی حساس به کلیستین داشتند (۷۶/۷۴٪) و ۶ بیمار (۱۳/۹۵٪) ارگانیزم گزارش شده به هیچ آنتی بیوتیکی حساس نبود.

هفت بیمار از بیماران دچار نارسایی کلیوی مزمن بودند. در یک بیمار، تنظیم دوز دریافتی به طور صحیح و در پنج بیمار، به طور نادرست صورت گرفته است. همچنین یک بیمار با نارسایی کلیوی، از ابتدا اندیکاسیون دریافت کلیستین را نداشته است. لازم به ذکر است در تمامی شش بیماری که تنظیم دوز مناسب دارو برای آنها صورت نگرفت، دچار افزایش سرم کراتینین در

¹ Drug Utilization Evaluation

سیر درمان شد و سمیت کلیوی ناشی از کلیستین در ایشان بروز نمود.

در مجموع این بررسی ۵۴۱ ویال بیشتر از مقدار مورد نیاز به بیماران داروی کلیستین داده شده بود. مصرف بیش از مقدار مورد نیاز دارو می‌تواند موجب تسریع روند مقاومت میکروبی، بروز عوارض ناخواسته کلیستین و تحمیل هزینه‌ی اضافی به بیمار و بیمارستان شود. این مقدار ویال اضافی هزینه‌ی معادل ۹۰,۳۴۷,۰۰۰ ریال در برداشته است.

مقایسه با مطالعات مشابه

از میان ۴۳ بیماری که مورد ارزیابی قرار گرفتند، بیش از نیمی از بیماران در بخش سوختگی و در درجه‌ی بعد در بخش مراقبت‌های ویژه بستری بودند. در مطالعات مشابهی که در ایران به ارزیابی الگوی مصرف کلیستین پرداخته‌اند در مطالعه‌ی رضایی و همکاران دری‌ک مرکز درمانی در تهران انجام شده است، ۸۳٪ بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه بستری بوده‌اند (۷۰ بیمار) (۱۳) و در مطالعه‌ی وزین و همکاران که دری‌ک مرکز درمانی در شیراز ۱۲۶ بیمار دریافت‌کننده‌ی کلیستین را ارزیابی نموده است، ۴۳٪ بیماران در بخش‌های داخلی بستری بوده‌اند (۱۴) مرکز درمانی مورد ارزیابی در مطالعه‌ی حاضری‌ک مرکز مرجع در زمینه‌ی سوختگی بوده و حضور عمده‌ی بیماران در بخش سوختگی را توجیه می‌نماید.

در مطالعه‌ی حاضر ۲۵/۶٪ بیماران اندیکاسیون تجویز دارو را نداشتند که بیشترین این خطاها در بخش‌های سوختگی (هفت نفر) و مراقبت‌های ویژه (سه نفر) دیده شد؛ درحالی‌که در بخش‌های داخلی، عفونی و ارتوپدی در این زمینه خطایی مشاهده نشد. بیشترین موارد مصرف کلیستین به ترتیب مربوط به علل سوختگی و پنومونی بود.

وزین و همکاران اولین ارزیابی مصرف داروی کلیستین را در ایران را در سال ۲۰۱۷ انجام دادند. در این مطالعه آنها گزارش کردند که اصلی‌ترین دلیل استفاده از کلیستین در مرکز درمانی آموزشی شیراز در میان بیماران مورد مطالعه آنها را پنومونی وابسته به ونتیلاتور (۶۹٪) تشکیل می‌داد. همچنین در ۸۷٪ از بیماران، تجویز کلیستین بر اساس اطلاعات میکروبیولوژیک

انجام شد (درمان قطعی بر اساس نتیجه‌ی کشت) و مابقی دارو را بصورت تجربی دریافت کرده بودند (۱۴).

در مطالعه‌ی رضایی و همکاران نیز پنومونی به عنوان شایع‌ترین اندیکاسیون کاربرد کلیستین ذکر شده است که مشابه مطالعه‌ی وزین و همکاران بوده و مطالعه‌ی حاضر نیز همسو با این دو مطالعه است (۴۱، ۳۱).

در مطالعه‌ی رضایی و همکاران نیز ۹۵٪ موارد شروع درمان با کلیستین بر پایه‌ی پاسخ میکروبیولوژیک صورت گرفته است (۱۳).

در مطالعه حاضر تنها در ۶۰/۵٪ موارد کشت میکروبی پیش از تجویز کلیستین درخواست شده بود که از این بین تنها در نه بیمار (۲۰/۹٪) پاسخ کشت اخذ شده از بیمار قبل از تجویز کلیستین حاضر شد که در ۸۸/۸۹٪ موارد جرم حساس به کلیستین گزارش شده بود و مورد باقی مانده نیز به تمامی آنتی-بیوتیک‌ها حتی کلیستین مقاوم گزارش شده بود. بنابراین میزان درمان قطعی بر اساس نتیجه‌ی کشت در این مطالعه نسبت به مطالعه‌ی وزین و رضایی بسیار پایین‌تر بود (۲۰/۹٪ در مقابل ۸۷٪ و ۹۵٪). بد حال بودن بیماران در بخش سوختگی و یافته‌های اپیدمیولوژیک قبلی که عموماً جواب کشت جرم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های دیگر و حساس به کلیستین گزارش می‌شوند به عنوان دلایل احتمالی توجیه این نتایج مطرح هستند. در این مطالعه نیز از ۱۷ موردی که پاسخ کشت پس از شروع درمان حاضر شد نیز ۱۶ مورد (۹۴/۱۲٪) حساس به کلیستین بودند و در واقع جهت جلوگیری از اتلاف زمان و شروع سریع‌تر درمان، پس از اخذ نمونه و ارسال برای کشت، کلیستین به صورت تجربی شروع شده است. همچنین اغلب پزشکان به صحت نتایج کشت‌های درخواست شده بی‌اعتماد هستند و عواملی مانند نمونه‌گیری نادرست، بی‌کیفیت بودن کیت مورد استفاده و ... را به عنوان دلیل خود مطرح می‌کنند. از طرفی کشت ترشحات زخم در بخش‌های سوختگی را بی‌اهمیت می‌دانند و معتقدند جهت تشخیص میکروارگانیزم عامل عفونت زخم، به کشت بافتی بیمار نیاز است. در نتیجه در مجموع این تصورات، رژیم اولیه درمانی را در برخی موارد پیش از آماده

شدن نتایج کشت آغاز می‌کنند و یا آن را براساس پاسخ کشت تغییر نمی‌دهند. اما در مابقی بیماران اخذ نمونه جهت کشت پس از شروع کلیستین بوده که به هیچ عنوان قابل توجه نیست و نتایج کشت تحت تأثیر مصرف آنتی‌بیوتیک خواهند بود.

در مجموع از ۴۳ بیمار، ۳۳ بیمار کشت میکروبی حساس به کلیستین داشتند (۷۶/۷۴٪) و ۶ بیمار (۱۳/۹۵٪) ارگانیزم گزارش شده به هیچ آنتی‌بیوتیکی حساس نبود. در مابقی موارد یا رشد میکروبی وجود نداشت یا ارگانیزم به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها نیز حساس بوده است. در مطالعه‌ی رضایی و همکاران ۵۶٪ موارد حساس و ۷٪ موارد مقاوم به کلیستین گزارش شده‌اند و در ۳۳٪ موارد وضعیت حساسیت نسبت به کلیستین نامشخص بوده است که در مجموع موارد حساس نسبت به مطالعه‌ی حاضر کمتر بوده‌اند. در مطالعه‌ی وزین و همکاران میزان کشت حساس به کلیستین گزارش نشده اما ۷٪ موارد تجویز کلیستین، جرم به آنتی‌بیوتیک دیگر نیز حساس بوده است.

آنتی‌بیوتیک با طیف وسیع باید به عنوان درمان جایگزین در صورت عدم پاسخ دهی به درمان آنتی‌بیوتیکی اولیه، استفاده شود تا روند ایجاد مقاومت به آنتی‌بیوتیک وسیع الطیف، کاهش یابد ولی در اغلب موارد داروی کلیستین که یک آنتی‌بیوتیک وسیع الطیف با اثربخشی بالا می‌باشد با وجود میکروارگانیزم حساس به داروهای دیگر با طیف باریک نظیر سفتریاکسون، آمیکاسین و... گزینه‌ی اول جهت درمان انتخاب شده بود.

در مطالعه شعاعی در مورد بررسی میزان و نحوه مصرف آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف در بیمارستان امام حسین در سال ۱۳۹۰، بیشترین تجویز نادرست دارو (۲۰٪ موارد)، به علت استفاده آنتی‌بیوتیک وسیع الطیف به جای آنتی‌بیوتیک با طیف باریک بوده است (۱۵).

حتی در مواردی که کلیستین به عنوان درمان تجربی تجویز شده بود، پس از دریافت نتایج کشت، به علت ترس از عدم اثربخشی و برگشت علائم قبلی، با آنتی‌بیوتیک با طیف باریک نشده بود. در مطالعه‌ی رافتی و همکاران، که در سال ۲۰۱۴ چاپ شده است، در مورد بررسی نحوه مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در بخش

مراقبت‌های ویژه بیمارستان بوعلی سینا در ساری، در ۲۳/۸٪ موارد هیچگونه نمونه‌گیری جهت کشت باکتری انجام نشده بود. در ۵۸/۴٪ از نمونه‌های ارسالی کشت منفی بود و تنها در ۴۱/۶٪ موارد، باکتری شناسایی شد (۱۶).

در مطالعه‌ی دکتر خوشدل و پناهنده در مورد الگوی مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در بخش کودکان بیمارستان هاجر شهرکرد در سال ۱۳۸۸-۱۳۸۹، تجویز آنتی‌بیوتیک با وجود ارسال کشت‌های مختلف از بیماران، ۹۹٪ به صورت تجربی بود و به نظر می‌رسد ارسال کشت در انتخاب نوع آنتی‌بیوتیک تاثیری نداشته است. در ۴۹٪ موارد علیرغم منفی بودن کشت، رژیم آنتی‌بیوتیکی ادامه پیدا کرده بود (۱۷).

در مطالعه‌ی ازکورت و همکاران در ترکیه در مورد تغییر مصرف و هزینه‌ی آنتی‌بیوتیک‌ها بعد از سیاست محدودیت آنتی‌بیوتیکی درخواست شده توسط متخصصان بیماری‌های عفونی، مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها جهت درمان براساس کشت، از ۲۳/۵٪ به ۳۵/۵٪ افزایش یافت (۱۸).

با توجه به نتایج حاصل و مطالعات صورت گرفته، تجهیز آزمایشات میکروبی، تهیه‌ی مواد اولیه و وسایل با کیفیت و آموزش پرسنل آزمایشگاه‌ها، مورد نیاز می‌باشد تا تغییر درمان براساس نتایج کشت توسط کادر پزشکی، با اطمینان انجام شود و از مصرف نابجای آنتی‌بیوتیک‌ها جلوگیری شود.

لازم به ذکر است در مطالعه‌ی حاضر شایع‌ترین باکتری‌های گزارش شده، آسینتوباکتر و در درجه‌ی بعد کلبسیلا پنومونیه بود که دقیقاً مشابه یافته‌ی رضایی و همکاران و وزین و همکاران بود.

از آنجایی که در تمامی بیماران کشت مجدد پس از شروع درمان با کلیستین اخذ نشده بود تا پاسخ‌دهی میکروبیولوژیک ارزیابی شود، علائم بالینی بیمار ملاک ارزیابی قرار گرفت و پاسخ بالینی بیماران بررسی شد. براساس ارزیابی بالینی ۵۵/۸٪ از این بیماران پاسخ بالینی مناسب دریافت کرده و مابقی بیماران پاسخ بالینی مناسبی دریافت نکردند. در ارزیابی پاسخ بالینی از فاکتورهای همودینامیک مانند درجه حرارت، تعداد ضربان قلب، لکوسیتوز، سطح هوشیاری و ... استفاده شد. در شرایط

درمانی و انتشار گایدلاین‌های مخصوص جهت دوز این دارو با مشکل مواجه شود (۲۰).

در این پژوهش در ۷۴/۴٪ موارد، بیماران اندیکاسیون دریافت کلیستین را داشتند که از این میان در ۸۱/۲۵٪ موارد دوز دریافتی صحیح و در ۱۸/۷۵٪ دوز دریافتی بیشتر از مقدار استاندارد موجود در چک لیست می‌باشد.

در مطالعه رضایی و همکارانش در ۷۳٪ از بیماران دوز درمانی برای شروع کلیستین مناسب بوده است. در میان دوزهای اولیه نادرست، در ۱۴٪ موارد دوز بالاتر و در ۱۳٪ موارد دوز پایین‌تری از میزان مطلوب دارو تجویز شده است. همچنین در این مطالعه دوز سرشار کننده تنها در ۱۷٪ بیماران تجویز شده است. دوز نگهدارنده در ۶۷٪ بیماران صحیح بوده است (۱۳).

در مطالعه‌ی وزین و همکاران نیز در ۷۶٪ بیماران در شروع درمان دوز مناسب بود و در مابقی، در ۲۲٪ موارد دوز پایین‌تر و ۲٪ دوز بالاتر تجویز شده بود. دوز سرشار کننده در هیچ یک از بیماران تجویز نشده بود (۱۴). نتایج مطالعه‌ی حاضر تقریباً با دو مطالعه‌ی فوق‌الذکر هم‌راستا است و حتی میزان صحت دوز تجویزی تا حدی بیشتر گزارش شده است.

یوسفیدز^۳ و همکاران در مطالعه خود بر روی نوزادان و اطفالی که تحت درمان با کلیستین قرار گرفتند مشاهده کردند که دوز دریافتی از کلیستین در این بیماران بین ۴۰,۰۰۰ تا ۲۲۵,۰۰۰ واحد بین‌المللی و زمان دریافت دارو بین یک تا ۱۳۳ روز متفاوت بود. آنها به این نتیجه دست یافتند که تجویز وریدی کلیستین حتی در دوزهای بالاتر و زمان طولانی‌تر از حد توصیه شده، بخوبی تحمل می‌شود (۱۲). در عین حال این یافته توجیهی برای تجویز دوز بالاتر از حد توصیه شده نمی‌تواند باشد.

همچنین در ۷ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن کلیه نیاز به تنظیم دوز دارو بود که در ۷۱/۴۳٪ بیماران انجام نشد و منجر به افزایش بیشتر سطح سرمی کراتینین شد. در مطالعه‌ی رضایی و همکاران نیز تنظیم دوز دارو براساس عملکرد کلیوی تنها در ۱۶٪ بیماران نیازمند این امر، به درستی انجام شد. اما در مطالعه‌ی وزین و

ایده‌آل ارزیابی با معیارهایی مانند SOFA و APACHE که در نظر گرفتن فاکتورهای مختلف بالینی و آزمایشگاهی بهبود وضعیت بالینی بیمار را ارزیابی می‌نمایند باید صورت گیرد که به دلیل نداشتن فاکتورهایی مانند GCS بیماران که جهت محاسبه‌ی این نمرات ضرورت دارد ماهیت گذشته نگر این مطالعه امکان استفاده از این معیارها و ارزیابی دقیق‌تر فراهم نشد. از دلایل قطع نکردن یا عدم تغییر درمان آنتی‌بیوتیکی با توجه به شرایط بالینی، باز هم می‌توان به در دسترس نبودن انتخاب جایگزین اشاره کرد. از بین ۳۲ بیماری که به درستی براساس اندیکاسیون کلیستین را دریافت کرده بودند، تنها ۹ بیمار (۲۸/۱۲٪) دوز سرشار کننده دریافت نمودند.

ماکرس^۱ و همکاران در مطالعه خود در سال ۲۰۱۸ در مقایسه کلیستین و ترکیب کلیستین با آمپی‌سیلین سولباکتام در درمان نمونی ناشی از ونتیلاپور بوسیله عامل آسینتوباکتر بومانی بیان می‌کنند که بهبودی اولیه در گروهی که تنها کلیستین دریافت می‌کردند ۱۵/۸٪ بوده و در مقابل در گروهی که درمان ترکیبی از کلیستین با آمپی‌سیلین سولباکتام استفاده می‌کردند ۷۰٪ بود. لذا آنها توصیه می‌کنند که در مواردی که پاسخ بالینی مناسبی از کلیستین دریافت نمی‌شود لازم است داروی دیگری به رژیم افزوده شود و یا رژیم تغییر پیدا کند. آنها همچنین بیان می‌کنند که دریافت پاسخ ضعیف از کلیستین می‌تواند به عدم دریافت دوز سرشار کننده مربوط باشد (۱۹).

میزان دوز دریافتی از دارو با توجه به شرایط بیمار متغیر بوده و در طی دوره درمان می‌تواند ثابت باشد و یا تغییر کند. دوز دریافتی از دارو بایستی با توجه به وزن بیمار تجویز شود و همچنین با توجه به عملکرد کلیوی که از سطح کراتینین سرم و میزان کلیرانس کلیوی کراتینین حاصل می‌شود، تنظیم شود (۲۰). لیم^۲ و همکاران در مطالعه خود بیان می‌کنند که نبود مطالعات کافی درباره فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک کلیستین و همچنین عدم وجود همسان‌سازی برای واحدهای دوز این دارو باعث شده است که تعیین دوز نهایی برای رژیم‌های

¹ Makris

² Lim

³ Iosifidis

همکاران در ۹۱٪ بیماران نیازمند تنظیم دوز کلیوی، دوز مناسب تجویز شده بود که به طور قابل ملاحظه بهتر از مطالعه‌ی حاضر است. لذا ضرورت اجرای دقیق تر گایدلاین تنظیم دوز دارو با توجه به وزن و پایش کراتینین نمایان است.

در مطالعات اخیر استفاده از کرایتریای RIFLE برای بررسی نفروپاتی کلیستین توصیه شده است (۱۴). هفت بیمار از بیماران دچار نارسایی کلیوی مزمن بودند. دری ک بیمار، تنظیم دوز دریافتی به طور صحیح و در پنج بیمار، به طور نادرست صورت گرفته است. همچنین یک بیمار با نارسایی کلیوی، از ابتدا اندیکاسیون دریافت کلیستین را نداشته است. لازم به ذکر است در تمامی شش بیماری که تنظیم دوز مناسب دارو برای آنها صورت نگرفت، دچار افزایش سرم کراتینین در سیر درمان شد و سمیت کلیوی ناشی از کلیستین در ایشان بروز نمود.

رضایی و همکاران در مطالعه خود بیان نمودند که وقوع سمیت کلیوی تنها به دلیل استفاده از کلیستین نبوده و استفاده همزمان از سایر داروهای نفروتوکسیک، به طور عمده ونکومایسین و آمینوگلیکوزیدها باعث این رخداد شده است (۱۳). این نتیجه همسو با نتایج حاصل از این مطالعه است. در این مطالعه نیز ۱۴ بیمار از ۲۳ بیماری که دچار افزایش سطح سرمی کراتینین شدند؛ به طور همزمان حداقلی ک داروی نفروتوکسیک دیگر نیز دریافت می کردند.

در مطالعات مختلفی وقوع نفروپاتی ناشی از کلیستین بین صفر تا ۵۴٪ گزارش شده است. این مسئله می تواند ناشی از تفاوت شرایط مطالعات نظیر وضعیت های بالینی متفاوت بیماران و وجود ریسک فاکتورهای متفاوت در بیماران برای سمیت کلیوی مانند تجویز همزمان سایر داروهای نفروتوکسیک باشد (۲۲). اسپافن^۱ و همکاران در مطالعه مروری خود بیان می کنند که کلیستین به صورت بالقوه نفروتوکسیک است اما شیوع آسیب کلیوی احتمالاً بوسیله استفاده از کرایتریای RIFLE بیش از حد تخمین زده می شود و ممکن است تحت تأثیر تفاوت های وابسته به دوز توصیه شده بوسیله شرکت های تولید کننده قرار گیرد. اگرچه عمدتاً آسیب اندک و قابل

برگشت است، با این حال کاهش عملکرد کلیوی نباید نادیده گرفته شود؛ زیرا این مسئله پروگنوز بیماری را بدتر می کند. استفاده از کرایتریایی با حساسیت بالا برای تشخیص آسیب کلیوی می تواند مؤثر واقع شود، زیرا این ابزارها ممکن است پزشکان را وادار کنند تا به درستی به وضعیت بیماری، اختلالات متابولیک و داروهای که مسمومیت کلیوی کلیستین را شدت بخشد، توجه کنند (۳۲).

در مطالعه‌ی حاضر نیز ۵۳/۴۹٪ بیماران دچار سمیت کلیوی ناشی از کلیستین شدند که در حدود یک سوم آنها تنظیم دوز کلیستین به درستی انجام شد. در مطالعه‌ی رضایی و همکاران نیز ۵۱٪ بیماران دچار مشکل کلیوی شدند که تنها در ۲۱٪ موارد این اقدام انجام شد که کمتر از مطالعه ما بود. در مطالعه‌ی وزین و همکاران نیز تقریباً نتایج مشابهی گزارش شده است (بروز عارضه در ۴۵٪ بیماران و تنظیم صحیح دوز در ۳۹٪ بیماران).

در مطالعه سید^۲ و همکاران در رابطه با ارزیابی مصرف در درمان سودوموناس آئروژینوزی مقاوم به چند دارو به این نتیجه رسیدند که استفاده از کلیستین چه بصورت وریدی و چه بصورت نبولایزر همراه با پاسخ مناسبی در درمان این بیماران بوده است، با این حال در دو سوم بیماران سمیت کلیوی خفیف ایجاد شد (۴۲).

رید^۳ و همکاران در مطالعه خود بر روی بیماران مبتلا به سیستمیک فایبروزیس بیشترین عوارض ناشی از تجویز دارو را تظاهرات عصبی قابل برگشت نظیر پارستزی دهان و اطراف دهان، سردرد و ضعف اندام تحتانی برشمردند و بیان می کنند که هیچ ارتباطی میان وقوع هیچ یک از عوارض جانبی وابسته به کلیستین و سطح پلاسمایی آن یا پارامترهای فامارکوکیتیک کلیستین مشاهده نشد (۵۲). در مطالعه‌ی حاضر به دلیل بد حال بودن اکثریت بیماران که در بخش مراقبت های ویژه (سوختگی و غیرسوختگی) بستری بودند و دریافت داروهای سداتیو، ارزیابی وضعیت عصبی بیماران جهت سنجش بروز سمیت

² Sabuda

³ Reed

¹ Spapen

در مطالعه‌ای که توسط پاستونیک^۲ و همکاران انجام شد، مشاهده شد پس از اعمال دستورالعمل‌های مربوطه، هزینه‌ی آنتی بیوتیک مصرفی به ازای هر فرد از ۱۲۲/۶۶ دلار در سال ۱۹۸۸ به ۵۱/۹ دلار در سال ۱۹۹۴ کاهش یافته بود (۷۲). بنابراین با توجه به نتایج حاصل از مطالعه‌ی فعلی و میزان بالای هزینه‌های ناشی از خطاهای تجویز کلیستین، انجام مداخله توسط داروسازان در تجویز این آنتی‌بیوتیک علاوه بر کاهش ریسک بروز مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی، امکان صرفه جویی قابل ملاحظه‌ای از لحاظ هزینه را برای مرکز درمانی و بیمار فراهم خواهد ساخت.

در رابطه با تداخلات دارویی، مهم‌ترین تداخل داروی کلیستین در تجویز همزمان این دارو با داروهای نفروتوکسیک دیگر مانند: آمفوتریسین، وانکومايسين و آمینوگلیکوزیدهاست. نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد بیمارانی که دچار سمیت کلیوی شدند به طور همزمان حداقل یک داروی نفروتوکسیک دیگر نیز دریافت می‌کردند. هر چند ۱۶ بیمار از ۲۰ بیماری که دچار سمیت کلیوی نشدند نیز حداقل یک داروی نفروتوکسیک دیگر دریافت می‌کردند و از این نظر ارتباط معنی‌داری میان بروز سمیت کلیوی و مصرف‌ی عدم مصرف داروی نفروتوکسیک همزمان مشاهده نشد.

در مطالعه رضایی و همکاران تداخلات دارویی در ۶۰٪ از بیماران گزارش شد. این تداخلات شامل تجویز همزمان کلیستین با سایر داروهای نفروتوکسیک نظیر وانکومايسين و آمینوگلیکوزیدها که ممکن است باعث ایجاد مسمومیت کلیوی شود، گزارش شده است (۱۳). در مطالعه وزین و همکاران تداخلات دارویی در ۲۹٪ از بیماران مشاهده شد که این تداخلات به طور عمده شامل تجویز همزمان کلیستین و وانکومايسين (۵۱/۷٪)، تجویز همزمان کلیستین و آمینوگلیکوزیدها (۲۴/۱٪) و تجویز همزمان کلیستین و آتراکوریوم (۳/۴٪) گزارش شده است. تمامی این تداخلات ممکن است باعث افزایش بروز

عصبی امکان پذیر نبود. مطالعات رضایی و وزین و همکاران نیز قادر به ارزیابی میزان بروز سمیت عصبی نبوده‌اند.

گیلبرت^۱ و همکاران در مطالعه خود در سال ۲۰۱۷ جهت ارزیابی استفاده از کلیستین داخل بطنی برای عفونت‌های سیستم اعصاب مرکزی هیچگونه از عوارض جانبی گزارش شده برای کلیستین را مشاهده نکردند (۶۲).

کلیستین عمدتاً برای ۱۰ تا ۱۴ روز تجویز می‌شود. Iosifidis و همکاران در مطالعه خود بر روی نوزادان و اطفالی که تحت درمان با کلیستین قرار گرفتند مشاهده کردند که دوز دریافتی از کلیستین در این بیماران بین ۴۰,۰۰۰ تا ۲۲۵,۰۰۰ واحد بین‌المللی و زمان دریافت دارو بین یک تا ۱۳۳ روز متفاوت بود (۲۱). در مطالعه‌ی رضایی و همکاران نیز طول مدت درمان ۲-۳۱ روز بود و فواصل تجویز و طول مدت درمان به ترتیب در ۷۸٪ و ۵۲٪ موارد صحیح بود. در مطالعه‌ی وزین و همکاران طول مدت تجویز بین ۲-۲۱ روز بود و فواصل تجویز و طول مدت درمان به ترتیب در ۷۱٪ و ۸۴٪ موارد صحیح بود (۱۳). در مطالعه‌ی حاضر نیز بیماران بین ۲-۳۰ روز درمان را دریافت کردند که منطبق با مطالعات پیشین بود. صحت طول مدت تجویز کلیستین بدلیل عدم امکان ارزیابی پاسخ دهی بالینی براساس معیارهایی مانند SOFA و APACHE میسر نشد.

در مجموع این بررسی ۵۴۱ ویال بیشتر از مقدار مورد نیاز به بیماران داروی کلیستین داده شده بود. مصرف بیش از مقدار مورد نیاز دارو می‌تواند موجب تسریع روند مقاومت میکروبی، بروز عوارض ناخواسته‌ی کلیستین و تحمیل هزینه‌ی اضافی به بیمار و بیمارستان شود. این مقدار ویال اضافی هزینه‌ی معادل ۹۰,۳۴۷,۰۰۰ ریال در برداشته است. با توجه به نتیجه‌ی حاصل، ضرورت ارزیابی الگوی مصرف کلیستین و سایر آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف، مشخص می‌شود.

تعداد ویال‌های اضافی به ترتیب در بخش‌های سوختگی (۳۶۲ ویال) و ICU و داخلی (۱۶۸ ویال) بیشترین بوده است که ضرورت ارزیابی دقیق‌تر در این بخش‌ها را بیان می‌کند.

² Pestotnik

¹ Gilbert

ارزیابی و خطاهای صورت گرفته بررسی شد. نتایج حاصل از آن مطالعه حاکی از این بود که در تعداد قابل توجهی از بیماران کلیستین بدون اندیکاسیون تجویز شده بود. در حدود سه چهارم بیماران تنظیم دوز بر اساس کراتینین، به صورت اشتباه بود. همچنین در تنها بیمار نیازمند به دریافت دوز براساس وزن، دوز دریافتی نادرست تنظیم شده بود. افزایش سطح سرمی کراتینین در بیش از نیمی از بیماران رویت شد. و در نهایت تعداد بسیار زیادی ویال کلیستین بیشتر از مقدار مورد نیاز مصرف گردید. لذا ضرورت وجود واحد ارزیابی مصرف دارو وی بخش مراقب‌های دارویی بیمارستان بیش از پیش احساس می‌شود تا مصرف کلیستین در بیمارستان پایش شده و حداقل امکان خسارات بهداشتی و مالی حاصل از اشکال در تجویز دارو به حداقل برسد.

توضیحات

این مقاله منتج از پایان نامه دکترای داروسازی با مجوز کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد شماره مصوب IR.MUMS.MEDICAL.REC.1397.411 می‌باشد.

تضاد منافع

وجود نداشت.

مسمومیت کلیوی در بیماران شود (۱۴). نتایج حاصل از این مطالعات همسو با پژوهش حاضر می‌باشد.

محدودیت‌ها و نقاط ضعف و قوت

- همکاری ضعیف برخی از بیماران و پرستاران در پاسخ دادن به سوالات مرتبط با مصرف داروی کلیستین
- عدم وجود ساز و کار مناسب در ثبت اطلاعات و ثبت دقیق آزمایشات قبل از شروع درمان و ناقص بودن اطلاعات پرونده بیماران
- حجم نمونه‌ی کوچک مطالعه

پیشنهادات

- انجام مطالعه برای مدت زمان طولانی‌تر و حجم نمونه بزرگتر
- انجام مطالعه به صورت چند مرکزی جهت تعیین الگوی مصرف کلیستین در شهرستان
- ارزیابی الگوی مصرف سایر آنتی بیوتیک‌ها خصوصاً آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف
- ارزیابی الگوی مصرف کلیستین به صورت مداخله‌ای و ارزیابی وضعیت پیش و پس از مداخله

نتیجه گیری

در این مطالعه که در بخش‌های پرمصرف کلیستین شامل بخش‌های داخلی، سوختگی و عفونی انجام گرفت، ۴۳ بیمار

References

- Holloway, K. and T. Green, Drug and therapeutics committees: a practical guide, in Drug and therapeutics committees: a practical guide. 2003. p. 146-146.
- Phillips, M.S., J.E. Gayman, and M.W. Todd, ASHP guidelines on medication-use evaluation. American Society of Health-system Pharmacists. American Journal of Health-System Pharmacy, 1996. 53(16): p. 1953-1955.
- Fanikos, J., et al., Medication use evaluation: pharmacist rubric for performance improvement. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 2014. 34(S1): p. 5S-13S.
- Organization, W.H. and W.H.O. WHO, Drug and therapeutics committees: a practical guide Department of Essential Drugs and Medicines Policy. Managing the formulary process. Geneva: WHO, 2003.
- Shahbazi, F. and S. Dashti-Khavidaki, Colistin: efficacy and safety in different populations. Expert review of clinical pharmacology, 2015. 8(4): p. 423-448.
- Dantas, R.C., et al., Pseudomonas aeruginosa bacteraemia: independent risk factors for mortality and impact of resistance on outcome. Journal of medical microbiology, 2014. 63(12): p. 1679-1687.
- Mauldin, P.D., et al., Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2010. 54(1): p. 109-115.
- Kim, B.-N., et al., Management of meningitis due to antibiotic-resistant Acinetobacter species. The Lancet infectious diseases, 2009. 9(4): p. 245-255.
- Paterson, D.L., Impact of antibiotic resistance in gram-negative bacilli on empirical and definitive antibiotic therapy. Clinical infectious diseases, 2008. 47(Supplement_1): p. S14-S20.

10. Bargiacchi, O., et al., Intrathecal/intraventricular colistin in external ventricular device-related infections by multi-drug resistant Gram negative bacteria: case reports and review. *Infection*, 2014. 42(5): p. 801-809.
11. Betrosian, A.P., et al., Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Journal of Infection*, 2008. 56(6): p. 432-436.
12. Cprek, J.B. and J.C. Gallagher, Ertapenem-containing double-carbapenem therapy for treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2016. 60(1): p. 669-673.
13. Rezaie, N., et al., Colistin Utilization Evaluation in a Major Teaching Hospital in Iran. *Journal of Pharmaceutical Care*, 2018. 6(1-2): p. 19-22.
14. Vazin, A., et al., 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): p. 391.
15. Shoaei, S., et al., Vancomycin and five broad-spectrum antibiotic utilization evaluation in an educational medical center in one year. *Journal of Pharmaceutical Care*, 2014: p. 154-161.
16. Rafati, M.R., et al., Antibiotics Usage in Intensive Care Unit in Sari Bouali Sina Hospital. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*, 2015. 24(122): p. 12-21.
17. Khoshdel, A. and G. Panahandeh, The pattern of antimicrobial utilization in patients of pediatric wards in Hajar hospital, Shahrekord, Iran in 2009-2010. *Journal of Shahrekord Uuniversity of Medical Sciences*, 2012. 14(5): p. 54-62.
18. Ozkurt, Z., et al., Changes in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious disease specialists. *Japanese journal of infectious diseases*, 2005. 58(6): p. 338.
19. Makris, D., et al., Colistin versus colistin combined with ampicillin-sulbactam for multiresistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia treatment: An open-label prospective study. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 2018. 22(2): p. 67.
20. Lim L.M., Ly N., et al., Resurgence of Colistin: A Review of Resistance, Toxicity. *Pharmacodynamics, and Dosing, Pharmacotherapy*, 2010 Dec; 30(12):1279-91.
21. Iosifidis, E., et al., Colistin administration to pediatric and neonatal patients. *European Journal of Pediatrics*, 2010. 169(7): p. 867-874.
22. Garonzik, S., et al., Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2011. 55(7): p. 3284-3294.
23. Spapen, H., et al., Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Annals of intensive care*, 2011. 1(1): p. 14.
24. Sabuda, D.M., et al., Utilization of colistin for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2008. 19(6): p. 413-418.
25. Reed, M.D., et al., The pharmacokinetics of colistin in patients with cystic fibrosis. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2001. 41(6): p. 645-654.
26. Gilbert, B. and C. Morrison, Evaluation of intraventricular colistin utilization: A case series. *Journal of critical care*, 2017. 40: p. 161-163.
27. Pestotnik, S.L., et al., Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Annals of internal medicine*, 1996. 124(10): p. 884-890.

*Original Article***The Pattern of In-patient Colistin Prescription for Patients Admitted to Imam Reza Hospital at Mashhad**

Received: 03/04/2020 - Accepted: 30/05/2020

Sepideh Eliassy¹Payam Ezat Rahimi²Amir Hoshang Mohammadpour³Hamidreza Naderi^{4*}

¹ Associate Professor of Clinical Pharmacology, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

² PhD in Pharmacy, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

³ Professor of Clinical Pharmacology, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

⁴ Associate Professor of Infectious Diseases, Department of Infectious and Tropical Diseases, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Email: naderihr@mums.ac.ir

Abstract

Introduction: Colistin is an old antibacterial agent, which is using for multiple drug resistant (MDR) infections. Due to increased rate of MDR infections, the use of this agent is rising worldwide. The aim of this study was to identify colistin utilization patterns in a teaching hospital.

Materials and Methods: This prospective study performed on 43 patients admitted to Imam Reza Hospital at Mashhad from March 2018 until February 2019 who received more than three doses of Colistin. At the beginning of the study, demographic characteristics, Colistin doses, laboratory findings, culture results and the response to treatment were recorded. Finally, Data were analyzed by SPSS v.16 software and the frequency of errors in Colistin indication, dose, dose intervals, and dose adjustments were evaluated, also for drug interactions.

Results: Out of 43 patients who received colistin, burning (39.53%) was the main indication for Colistin prescription. Colistin was prescribed based on microbiological findings for 20.93% of cases, only. Colistin was administered prior to culture response for 39.53% of cases, and for 39.53% of cases no specimen for culture was sent. In 81.25% of cases the received dose was correct and in 18.75% the dose was more than standard. Dose adjustment based on creatinine monitoring was not performed properly in 71.43% of cases. A total of 541 Colistin vials were administered without indication and a cost of 90.347.000 Rials was imposed on the Health system.

Conclusion: The results of this study indicate that there is a pressing need for physicians' training programs and appropriate strategies for prescribing Colistin in the treatment protocols.

Key words: Colistin, Drug Use Evaluation, Multidrug Resistance

Acknowledgement: There is no conflict of interest.