

The Pattern of Imipenem/Cilastatin Administration in Imam Khomeini Hospital (Ardabil) in 2018

Zakavati M¹, Habibzadeh S², Sadeghieh S³, Mohammadi P¹, Mostafalou S*¹

1. Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

2. Department of Cardiovascular and Infectious Diseases, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

3. Department of Community Medicine, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

* *Corresponding author* .Tel: +984533522437, Fax: +984533522197, E-mail: s.mostafalou@gmail.com, s.mostafalou@pharmacy.arums.ac.ir

Received: Dec 21, 2018 Accepted: Mar 11, 2019

ABSTRACT

Background & objectives: Nowadays, bacterial resistance and the increase in the therapeutic costs are considered as the most important global concerns of medical care system regarding complicated infections. Imipenem is a member of the carbapenem class of beta-lactam antibiotics prescribed mostly in our hospitals because of its broad activity against bacterial infections. Drug Utilization Evaluation (DUE) process is an official, ongoing and systemic program that collects information in order to identify and improve the adverse effect of drugs and the cost of medicalization. The objective of this study was to evaluate the administration and use of imipenem in the educational Imam Khomeini hospital in Ardabil in 2018.

Methods: In this prospective, descriptive, cross-sectional study, 110 hospitalized patients, who received imipenem from September to December of 2018, were included in this study. Patient's demographic data, dosing, dosage adjustment in renal failure and other co-prescribed antimicrobial drugs were extracted from current medical file of hospitalized patients and evaluated with medical guidelines.

Results: 64% of patients received imipenem in the first day of hospitalization and 75.5% of patients were empirically received imipenem while antibiogram test was ordered for only 24.5% of patients. Serum creatinine were ordered for most of the patients, but correct dose regimens for patients who get non-empiric antibiotic therapy were only 25.5%.

Conclusion: High rate of empiric prescription without considering the result of antibiogram test and immediate initiation of antimicrobial therapy at the time of admission were the most important aspects of irrational use of imipenem observed in this study. Paying more attention to sampling, culturing and sensitivity test and prescription of imipenem based on specific guidelines are recommended.

Keywords: Imipenem; Drug Utilization Evaluation; Microbial Drug Resistant

بررسی الگوی مصرف و تجویز داروی ایمی پنم / سیلاستاتین در بیمارستان امام خمینی اردبیل در سال ۱۳۹۷

معین ذکاوتی^۱، شهرام حبیب زاده^۲، سعید صادقیه^۳، پرهام محمدی^۱، سارا مصطفی لو^{۱*}

۱. گروه فارماکولوژی و توکسیکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲. گروه بیماری‌های قلب و عرونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵ ۳۳۵۲۲۴۳۷ فاکس: ۰۴۵ ۳۳۵۲۲۱۹۷

پست الکترونیک: s.mostafalou@gmail.com s.mostafalou@pharmacy.arums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: امروزه مقاومت به آنتی بیوتیک‌ها و افزایش هزینه‌های درمانی از مهمترین موضوعات جهانی نظام سلامت در ارتباط با عفونت‌های پیچیده باکتریایی می‌باشند. ایمی پنم یک آنتی بیوتیک بتالاکتام از دسته کارباپنم‌ها می‌باشد که به علت طیف اثر وسیع به فراوانی در بخش‌های بیمارستانی کشور ما مورد استفاده قرار می‌گیرد. بررسی الگوی مصرف دارو یک برنامه رسمی و سازمان یافته است که به جمع بندی اطلاعات به منظور شناخت و بهبود عوارض دارویی و کاهش هزینه‌های درمانی می‌پردازد. هدف این مطالعه بررسی الگوی تجویز و مصرف ایمی پنم در بیمارستان آموزشی امام خمینی اردبیل طی پاییز سال ۱۳۹۷ بود.

روش کار: این مطالعه توصیفی-مقطعی و آینده نگر بوده و طی آن اطلاعات دموگرافیک، دوز دارو، تعدیل دوز در نارسایی کلیوی و سایر داروهای تجویز شده از پرونده ۱۱۰ بیمار بستری تحت درمان با ایمی پنم استخراج شده و بر اساس منابع مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: ۶۴ درصد بیماران در اولین روز بستری و ۷۵/۵ درصد بیماران به صورت تجربی ایمی پنم دریافت کرده بودند در حالی که تست کشت میکروبی فقط برای ۲۴/۵ درصد بیماران درخواست شده بود. سنجش کراتینین برای اکثر بیماران انجام شده بود در حالی که تعدیل دوز دارو برای ۲۵/۵ درصد بیماران با تجویز منطقی صورت گرفته بود.

نتیجه گیری: تجویز ایمی پنم به صورت تجربی و بلافاصله در زمان شروع بستری از نتایج مهم این تحقیق بود. توجه به نوع عفونت و حساسیت به آنتی بیوتیک بر اساس منابع پزشکی در هنگام تجویز ایمی پنم در بیمارستان اکیداً توصیه می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: ایمی پنم، ارزیابی الگوی مصرف دارو، مقاومت دارویی میکروبی

دریافت: ۱۳۹۷/۰۹/۳۰ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۲/۲۰

مقدمه

روش‌هایی است که به طور فزاینده‌ای به منظور محدود کردن هزینه‌ها و تضمین کیفیت توسط داروسازان بالینی انجام می‌گیرد. فرایند DUE معمولاً بر روی داروهای با عوارض جانبی مکرر، قیمت بالا و یا رژیم‌های دارویی پیچیده متمرکز می‌شود [۱-۳].

مطالعات بررسی الگوی مصرف دارو^۱ (DUE) برنامه رسمی، مداوم و سازمان یافته‌ای است که به جمع بندی اطلاعات به منظور شناخت و بهبود مشکلات احتمالی در به کارگیری داروها می‌پردازد و یکی از

^۱ Drug Utilization Evaluation

مقاومت باکتری‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها به یک مشکل اساسی در سراسر جهان تبدیل شده است و هزینه‌های زیادی بعلت طولانی شدن زمان بستری و انجام مداخلات اضافی به بیمار تحمیل نموده است، که باعث افزایش عوارض ناشی از بیماری و میزان مرگ و میر در بیمارستان‌ها می‌شود. از طرفی استفاده از آنتی‌میکروبیال‌ها خصوصاً آنتی‌بیوتیک‌های جدید حتی در مراکز درمانی و بیمارستان‌ها اغلب بدون پشتوانه میکروبیولوژیک و اطلاع از میزان حساسیت میکروارگانیزم‌ها صورت می‌گیرد که ضمن تحمیل هزینه‌های بالای تامین این دارو، تبعات نامطلوبی در پیشرفت مقاومت آنتی‌میکروبیال ایجاد می‌کند [۶-۸]. یکی از راهکارهایی که به منظور محدود کردن هزینه‌ها و تضمین کیفیت توسط داروسازان به منظور ارزیابی تناسب به کارگیری داروهای مختلف به کار می‌رود DUE می‌باشد [۷]. این روند در کشورهای در حال توسعه، تلقی می‌شود بنابراین استفاده از تجارب مطالعاتی دیوار در کشورهای پیشرفته مفید به نظر می‌رسد. با توجه به ضعف و عقب ماندگی جهان سوم، به نظر می‌رسد که باید قدمی در راستای اجرای این سری از فعالیت‌ها برداشته شود و پشتیبانی‌های لازم ملی و کشوری در جهت اجرای آن لحاظ گردد [۸].

داروی ایمی‌پنم از آنتی‌میکروبیال‌های بتالاکتام وسیع‌الطیف می‌باشد و جزو کلاس کارباپنم‌ها محسوب می‌شود. این آنتی‌بیوتیک در محیط *in vitro* علیه بسیاری از باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی، گرم مثبت و گرم منفی بسیار فعال است و برای درمان عفونت‌های جدی و کشنده که عامل آن اغلب میکروارگانیزم‌های مقاوم به درمان هستند، نظیر عفونت‌های دستگاه تنفسی تحتانی، عفونت‌های داخل شکمی، عفونت‌های سودوموناسی، عفونت‌های دستگاه ادراری و... استفاده می‌شود [۹-۱۲]. این در حالی است که مصرف غیرمنطقی این دارو باعث افزایش مقاومت دارویی در میان پاتوژن‌های

گرم‌منفی خصوصاً سودوموناس آئروژینوزا^۱ و گونه‌های اسینتوباکتر^۲ که نقش عمده‌ای در عفونت‌های بیمارستانی دارند، شده است [۱۳، ۱۴].

روش کار

مطالعه حاضر از نوع توصیفی-مقطعی^۳ بوده و طی ماه‌های مهر الی آذر سال ۱۳۹۷ در بیمارستان امام خمینی اردبیل انجام شد و بیمارانی که در این محدوده زمانی در بخش‌های مختلف بیمارستان بستری بودند وارد مطالعه شده، از لحاظ چگونگی تجویز و مصرف داروی ایمی‌پنم/سیلاستاتین مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات مورد نیاز برای مطالعه از قبیل اطلاعات دموگرافیک بیمار، علت بستری، محل عفونت، دوزاژ مصرفی ایمی‌پنم/سیلاستاتین، تعداد مصرف در روز، درخواست کشت میکروبی و نتیجه حساسیت میکروارگانیزم به آنتی‌بیوتیک ایمی‌پنم، کراتینین سرم؛ از پرونده بیمار، گزارشات پزشکی، شرح حال بیمار، دستورات پزشک و گزارش‌های تیم پرستاری، استخراج شد و کلیرانس کراتینین آنها با استفاده از فرمول کاکرافت گالت^۴ برای بزرگسالان محاسبه گردید. کلیرانس کراتینین^۵ جهت تعدیل دوز دارو در بیمارانی که دفع کلیوی دارو به دلیل بیماری یا نارسایی ارگان‌های دفعی دستخوش تغییر می‌گردد مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای محاسبه کلیرانس کراتینین بعضی از بیماران اطلاعات دقیق وزنی در دسترس نبود لذا وزن آنها به طور تقریبی تخمین زده شد و با جایگذاری در فرمول فوق کلیرانس کراتینین این بیماران به دست آمد. دارو درمانی با آنتی‌بیوتیک ایمی‌پنم در این بیمارستان هم به صورت تجربی^۶ و هم بعد از دریافت نتیجه کشت میکروبی در این بیمارستان انجام می‌شود. بیماران بستری از زمان

¹ *Pseudomonas aeruginosa*

² *Acinetobacter spp*

³ Cross-Sectional

⁴ Cockcroft-Gault

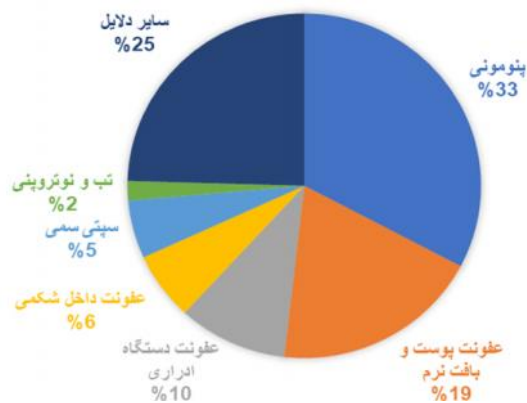
⁵ Creatinine Clearance

⁶ Empiric Therapy

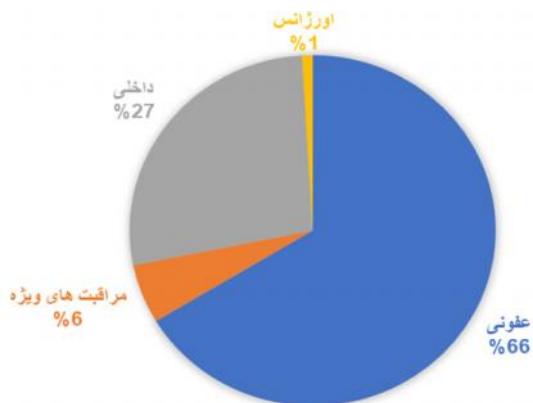
جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک و شرح وضعیت بالینی بیماران

سن (برحسب سال)		تعداد بیماران	
۵۷/۶۹ ± ۲۰/۰۶			
جنس	مرد	۵۴ (%. ۴۹)	
	زن	۵۶ (%. ۵۱)	
تشخیص	پنومونی	۳۶ (%. ۳۲/۷)	
	عفونت پوست و بافت نرم	۲۱ (%. ۱۹/۱)	
	عفونت دستگاه ادراری	۱۱ (%. ۱۰)	
	عفونت داخل شکمی	۷ (%. ۶/۴)	
	سپتی سمی	۶ (%. ۵/۵)	
	تب و نوتروپنی	۲ (%. ۱/۸)	
بخش	سایر دلایل	۲۷ (%. ۲۴/۵)	
	عفونی	۷۳ (%. ۶۶/۴)	
	داخلی	۳۰ (%. ۲۷/۳)	
	مراقبت‌های ویژه	۶ (%. ۵/۵)	
	اورژانس	۱ (%. ۰/۹)	

داده‌ها بطور میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است. داده میانی: ۵۸ سال و Interquartile Range ۳۱ سال می‌باشد.



شکل ۱. توزیع فراوانی موارد مصرف ایمی‌پنم بر اساس نوع عفونت



شکل ۲. توزیع فراوانی موارد مصرف ایمی‌پنم بر اساس بخش بیمارستان

شروع مصرف اولین دوز دارو تا زمان قطع مصرف آن مورد مطالعه قرار گرفتند. فرایند چگونگی مصرف ایمی‌پنم / سیلاستاتین در بیماران بر اساس منابع معتبر مورد ارزیابی و بررسی قرار گرفت [۱۷-۱۵].

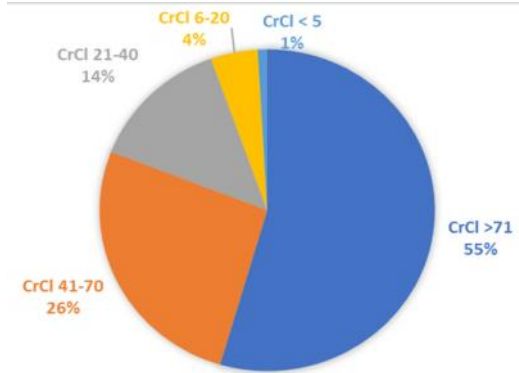
برای آنالیز داده‌ها، اطلاعات استخراج شده از فرم‌ها در نرم افزار Excel وارد شد سپس با استفاده از نرم‌افزار SPSS-16 و آزمون تی تک گروهی^۱ مورد تحلیل و ارزیابی قرار گرفت.

این مطالعه در قالب پایان نامه دانشجویی در دانشکده داروسازی اردبیل به کد ۹۷۱۸ و شناسه اخلاق IR.ARUMS.REC.۱۰۷۱۳۹۷ در دانشگاه علوم پزشکی اردبیل به ثبت رسیده است.

یافته ها

از بیمارانی که در مدت سه ماه ایمی‌پنم / سیلاستاتین دریافت کرده بودند تعداد ۱۱۰ نفر وارد مطالعه شدند و در بخش‌های عفونی، داخلی، اورژانس و بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) توزیع داشتند. نمودار توزیع فراوانی بیماران دریافت کننده ایمی‌پنم بر اساس نوع عفونت تشخیص داده شده و بخش بستری به ترتیب در شکل‌های ۱ و ۲ نمایش داده شده است. بیشترین تعداد بیماران دریافت کننده ایمی‌پنم / سیلاستاتین در بخش عفونی (۶۶/۴٪) و بخش داخلی (۲۷/۳٪) بستری بودند و بقیه بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه (۵/۵٪) و اورژانس (۰/۹٪) حضور داشتند. در جدول ۱ خلاصه اطلاعات دموگرافیک بیماران مشاهده می‌شود که از لحاظ جنسیت تعداد بیماران زن (۵۶٪) بیشتر از بیماران مرد (۴۹٪) بوده و توزیع سن آنها از ۱۶ سال تا ۹۵ سال می‌باشد؛ میانگین سن بیماران ۵۷/۶۹ ± ۲۰/۰۶ سال به دست آمد.

¹ One-Sample T Test



شکل ۳. توزیع فراوانی موارد مصرف ایمی‌پنم بر اساس کلیرانس کراتینین

بررسی اندیکاسیون

کاربان‌پنم‌ها از لحاظ ساختاری شبیه آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام هستند. آنها به راحتی وارد بافت‌ها و مایعات بدن از جمله مایع مغزی- نخاعی^۱ (CSF) می‌شوند [۲۰]. همچنین جهت عفونت‌های ناشی از ارگانیزم‌های حساس از قبیل سودوموناس آئروژینوزا که به سایر داروهای موجود مقاوم هستند و نیز تحت درمان عفونت‌های مخلوط هوازی و بی‌هوازی، بسیاری از سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین، پنوموکوک، انتروباکتریاسه و عفونت‌های ناشی از میکروارگانیزم‌های گرم منفی تولیدکننده بتالاکتام است، مفید هستند.

دارودرمانی با آنتی‌بیوتیک ایمی‌پنم / سیلاستاتین در ۷۵/۵ درصد از بیماران (۸۳/۱۱۰) بدون درخواست کشت میکروبی انجام شده بود، سایر بیماران که کشت میکروبی برای آنها درخواست شده بود ۱۷/۳ درصد بدون رشد (۱۹/۱۱۰) و ۳/۶ درصد (۴/۱۱۰) از نتایج کشت بیماران مقاوم به آنتی‌بیوتیک ایمی‌پنم گزارش شدند؛ و در این میان تنها برای ۳/۶ درصد از بیماران (۴/۱۱۰) نتیجه کشت میکروبی حساس به ایمی‌پنم ثبت شده است. با توجه به درصد کم درخواست کشت میکروبی در واقع ۹۶/۴ درصد از بیماران علیرغم دریافت تجربی داروی ایمی‌پنم / سیلاستاتین، درخواست کشت میکروبی هم نداشته است. ۳۰ نفر از

کلیرانس کراتینین محاسبه شده برای بیماران (جدول ۲) از ۵ (ml/min) الی ۱۶۷ (ml/min) توزیع داشت که میانگین آنها ۷۳/۵۰ (ml/min) و انحراف معیار ۳۴/۹۵ (ml/min) به دست آمد؛ که رابطه معنی داری برای کلیرانس کراتینین محاسبه شده و سن بیماران مشاهده می‌شود ($p < .001$). شکل ۳ بیان‌گر نمودار توزیع فراوانی بیماران دریافت‌کننده ایمی‌پنم بر اساس کلیرانس کراتینین می‌باشد. با توجه به منابع میزان کلیرانس کراتینین متوسط برای هر بیمار با استفاده از کراتینین سرم بیمار و جایگذاری در فرمول کاکرافت گالت برای بررسی لزوم تقلیل دوز دارو محاسبه و دسته‌بندی گردید [۱۸].

$$\text{CrCl (male)} = ([140 - \text{age}] \times \text{weight in kg}) / (\text{serum creatinine} \times 72)$$

$$\text{CrCl (female)} = \text{CrCl (male)} \times 0.85$$

۶۰ نفر (۵۴/۵٪ از بیماران) دارای کلیرانس کراتینین بیشتر از ۷۱ (ml/min) داشتند و نیازی به تنظیم دوز دارو در آنها نبود. بقیه بیماران که شامل ۵۰ نفر بودند (۴۵/۵٪) کراتینین کمتر از ۷۰ (ml/min) داشتند و تنظیم دوز دارو برای آنها ضروری بود البته کلیرانس کراتینین یکی از بیماران (ml/min) ۵ بوده که برای آن بیمار مصرف ایمی‌پنم / سیلاستاتین طبق کایدلاین توصیه نشده است [۱۹].

جدول ۲. کلیرانس کراتینین محاسبه شده برای بیمارانی که ایمی‌پنم دریافت کرده‌اند

تعداد بیماران	کلیرانس کراتینین محاسبه شده بیماران ^۱ (ml/min)
۶۰ (۵۴/۵٪)	CrCl 71
۲۹ (۲۶/۴٪)	CrCl 41-70
۱۵ (۱۳/۶٪)	CrCl 21-40
۵ (۴/۵٪)	CrCl 6-20
۱ (۰/۹٪)	CrCl 5

^۱ میانگین کل کلیرانس کراتینین: ۷۳/۵±۳۴/۹، داده میانی: ۷۳ و Interquartile Range: ۴۸/۷۵ می‌باشد.

^۱ Cerebro-Spinal Fluid

ایمی‌پنم / سیلاستاتین را مورد بررسی قرار داده است که نهایتاً نشان‌دهنده میزان ۹۶/۴ درصد انجام درمان تجربی برای این آنتی‌بیوتیک می‌باشد و در مقایسه با پیشنهادهای درمانی گایدلاین ۲۴/۵ درصد از بیماران فاقد اندیکاسیون برای مصرف این آنتی‌بیوتیک بودند. در مطالعه حاضر تنها ۲۵/۵ درصد (۲۸ نفر) از بیماران با دوز صحیح ایمی‌پنم / سیلاستاتین را دریافت نموده بودند، در ۲۲/۷ درصد (۲۵ نفر) از بیماران اندیکاسیون مصرف مطابق با گایدلاین نبوده و یک بیمار (۰/۹٪) به علت کلیرانس کراتینین کمتر از ۵ امکان استفاده از ایمی‌پنم را نداشت. ۴۰ درصد (۴۴ نفر) از بیماران دوز اضافی و ۱۰/۹ درصد (۱۲ نفر) از بیماران دوز ناکافی ایمی‌پنم را دریافت نموده بودند. در میان بیماران ۴۸ نفر که عملکرد کلیوی مناسبی داشتند و دوز صحیح از ایمی‌پنم را دریافت کرده بودند و ۱۲ نفر دوز نامناسب گرفته بودند؛ از طرفی در میان بیمارانی که نیاز به تنظیم دوز داشتند ۱۳ نفر دوز مناسب دریافت نمودند و ۳۷ نفر تنظیم دوز اشتباه داشته‌اند که در مقایسه با سایر مطالعات مشابه ذکر شده عملکرد ضعیف بیمارستان را در آنتی‌بیوتیک‌تراپی با ایمی‌پنم / سیلاستاتین نشان می‌دهد (جدول ۳).

یکی از نقص‌های تجویز آنتی‌بیوتیک در بیمارستان تنظیم نکردن دوز آنتی‌بیوتیک با وزن بیمار است به طوری که در بعضی از پرونده‌ها وزن بیمار ذکر نشده و برای پوشش این ضعف مجبور به حدس حدودی وزن بیمار به کمک خود بیمار یا همراه او یا پرستار حاضر در بخش بودیم. بیشترین دوز رایج برای بیماران ۵۰۰ mg چهار بار در روز است که باید بر اساس میزان وزن و عملکرد کلیوی بیمار با توجه به گایدلاین (بیمارانی که کلیرانس کراتینین کمتر از ۷۰ ml/min دارند، باید به طور مستمر ارزیابی شود.

بیماران درمان تک دارویی^۱ با ایمی‌پنم / سیلاستاتین داشته‌اند و آنتی‌بیوتیک دیگری دریافت نکرده‌اند. بیشترین تشخیص ثبت شده برای بیماران دریافت‌کننده ایمی‌پنم / سیلاستاتین پنومونی^۲ ۳۶/۱۱۰ (۳۲/۷٪) عفونت پوستی و بافت نرم^۳ ۲۱/۱۱۰ (۱۹/۱٪) گزارش شد بعد از آن عفونت دستگاه ادراری^۴ ۱۱/۱۱۰ (۱۰٪) عفونت داخل شکمی^۵ ۷/۱۱۰ (۶/۴٪)، سپتی سمی^۶ ۶/۱۱۰ (۵/۵٪) تب و نوتروپنی^۷ ۲/۱۱۰ (۱/۸٪) در سایر موارد ۲۷/۱۱۰ (۲۴/۵٪) اندیکاسیون مصرف ایمی‌پنم / سیلاستاتین در گایدلاین‌ها ذکر نشده است. البته لازم به ذکر است با توجه به اینکه ۷۵/۵ درصد از بیماران کشت میکروبی نداشته‌اند تشخیص‌های ثبت شده در پرونده صرفاً با توجه به علائم بالینی بیماران بوده و در ادامه مصرف آنتی‌بیوتیک، کشت میکروبی عامل میکروبی عفونت را تایید نمی‌کند. این در صورتی است که فقط ۳/۶ درصد از بیماران با نتیجه کشت حساس به ایمی‌پنم شروع به دارو درمانی کردند.

تنظیم دوز

با توجه به کلیرانس کراتینین و وزن ثبت شده بیماران ۴۵ نفر نیاز به تنظیم دوز نداشتند. ۶۵ نفر از بیماران به علت نارسایی کلیوی و یا وزن کم نیازمند تعدیل دوز بودند که از این میان فقط ۱۶ بیمار تنظیم دوز مطابق با گایدلاین را دریافت نموده‌اند و ۴۹ بیمار باقیمانده تنظیم دوز نامناسب داشتند.

این مطالعه برای اولین بار در بیمارستان امام خمینی (ره) اردبیل صحت تجویز و مصرف آنتی‌بیوتیک

^۱ Monotherapy

^۲ Pneumonia

^۳ Skin and Skin Structure Infections

^۴ Urinary Tract Infections

^۵ Intra-abdominal Infections

^۶ Septicemia

^۷ Neutropenic Fever

جدول ۳. بررسی بیماران از لحاظ صحت تنظیم دوز با توجه عملکرد کلیوی و وزن

کل	تعداد بیماران		
	CrCl 71	CrCl 71	
۴۹	۳۷	۱۲	تنظیم دوز ناکافی
۱۶	۱۳	۳	نیازمند تنظیم دوز دارو تنظیم دوز صحیح
۴۵	۰	۴۵	بدون نیاز به تنظیم دوز
۱۱۰	۲۹	۶۰	کل

بحث

این مطالعه برای اولین بار در بیمارستان امام خمینی اردبیل صحت تجویز و مصرف آنتی‌بیوتیک ای‌می‌پنم / سیلاستاتین را مورد بررسی قرار داده است که نهایتاً نشان‌دهنده میزان ۹۶/۴ درصد انجام درمان تجربی برای این آنتی‌بیوتیک می‌باشد و در مقایسه با پیشنهادهای درمانی گایدلاین ۲۴/۵ درصد از بیماران فاقد اندیکاسیون برای مصرف این آنتی‌بیوتیک بودند. هدف این مطالعه ارزیابی الگوی تجویز و مصرف داروی ای‌می‌پنم / سیلاستاتین در بیمارستان امام خمینی اردبیل و بررسی میزان تطابق مصرف آن با گایدلاین‌های جهانی می‌باشد. تجویز این آنتی‌بیوتیک در ۸۳ مورد (۷۵/۴٪) با اندیکاسیون‌های ذکر شده در گایدلاین مطابقت دارد اما انجام کشت میکروبی و ارزیابی مجدد آنتی‌بیوتیک‌تراپی نیز ضروری است که تنها در ۴ مورد (۳/۶٪) نتیجه کشت مطابق با گایدلاین بوده و در ۸۳ مورد (۷۵/۵٪) کشت میکروبی درخواست نشده است.

در بیمارانی که به علت نارسایی کلیوی یا کمبود وزن نیاز به تنظیم دوز داشتند (۶۵ بیمار) ۴۹ مورد تنظیم دوز نامناسب دریافت نمودند (۷۵٪ بیماران) و تنها ۱۶ نفر (۲۵٪) از تنظیم دوز بیماران صحیح بوده است که به نظر می‌رسد در نظر نگرفتن وزن بیمار درصد اشتباه تنظیم دوز را بیش از پیش افزایش داده است. در یک مطالعه مشابه که در یک بیمارستان دانشگاهی واقع در چیل^۱ روی ۱۳۶ بیمار طی ۴ ماه انجام شده بود، ۵۸/۱ درصد از بیماران ای‌می‌پنم را مطابق با

گایدلاین دریافت کرده بودند و تنها ۱۱/۸ درصد از بیماران فاقد اندیکاسیون بودند. دریافت ای‌می‌پنم در ۲۰/۶ درصد بیماران هم توسط گروه پزشکی قطع شده بود. در بیمارستان چیل چهار سال است که قوانین خاصی برای کاهش مصرف آنتی‌بیوتیک ای‌می‌پنم صورت گرفته است [۲۱] و درصد اندیکاسیون صحیح استفاده شده آنتی‌بیوتیک آنها بیشتر از بیمارستان مورد مطالعه در پژوهش حاضر است. در مطالعه خوشدل، الگوی مصرف آنتی‌بیوتیک ۲۶۵ بیمار در بخش کودکان و نوزادان، بررسی شد، یافته‌ها حاکی از آن بود که حدود ۳۷ درصد موارد مصرف آنتی‌بیوتیک ناصحیح بود. درمان با تجویز آنتی‌بیوتیک با وجود ارسال کشت‌های مختلف از بیمارستان، ۹۹ درصد به صورت تجربی بود و ارسال کشت در انتخاب نوع آنتی‌بیوتیک تأثیر نداشت [۲۲]. مقاله خلیلی نیز تنها در ۲۸ درصد بیماران الگوی مصرف ونکومایسین با پروتکل CDC و در ۳۵ درصد با پروتکل ASHP منطبق بود. بیشترین موارد مصرف ونکومایسین به صورت تجربی بوده و این امر می‌تواند ناشی از عادی شدن مصرف دارو و عدم اطمینان به نتایج آنتی‌بیوگرام باشد [۲۳]. در یک مطالعه دیگر، سخاییان مصرف آنتی‌بیوتیک ای‌می‌پنم را در بیماران بستری جهت پیوند مغز استخوان بررسی کرده بود؛ که در این میان ۳۵/۹ درصد از بیماران نیاز به تعدیل دوز به علت نارسایی کلیوی یا وزن کم را داشته‌اند که عملاً تنظیم دوزی برای آنها انجام نشده بود [۲۴].

¹ Chile

با توجه به مطالعه کابلی حضور داروسازان بالینی در بخش‌های مختلف هر بیمارستان می‌تواند در تنظیم دوز دارو درمانی بیماران به خصوص در آنتی‌بیوتیک‌ها کمک کننده باشد و با ارائه پیشنهادات و آموزش‌های لازم به سایر کادر درمانی در بهبود فرایند درمان بیماران و کاهش مدت زمان بستری آنها موثر واقع شود [۲۹].

محدودیت‌های پژوهش

وجود یک ارگان اجرایی که بر روند کار نظارت داشته باشد، وجود یک سازمان اجرایی نظیر وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی که بتواند پشتیبانی لازم جهت اجرای بهتر این برنامه‌ها را به عمل آورد، می‌توانست باعث بالاتر بردن سطح همکاری بیمارستان‌ها و کارکنان بخش درمانی و همچنین در دسترس بودن اطلاعات درمانی بیماران در زمان کوتاه‌تر گردد.

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این مطالعه حاکی از درصد بالای تجویز ایمی‌پنم به صورت تجربی و بلافاصله در زمان شروع بستری بود و با توجه به توصیه منابع معتبر پزشکی به در نظر گرفتن نوع عفونت و حساسیت به آنتی‌بیوتیک در هنگام تجویز ایمی‌پنم، احتمال شکست درمان تحت چنین شرایطی دور از انتظار نیست. مدیریت چگونگی تجویز و مصرف داروی ایمی‌پنم / سیلاستاتین و بهبود کیفیت استفاده از این دارو عامل تاثیر گذاری در بهبود آمار درمان عفونت‌ها و کاهش مرگ و میر در بیمارستان خواهد بود.

پیشنهادات

ایجاد محدودیت‌های عملی برای کاهش مصرف ایمی‌پنم / سیلاستاتین بهترین پیشنهاد برای کادر درمانی است، همچنین تنظیم دوز دقیق دارو به گردآوری اطلاعات موارد مصرف نادرست آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند برای تجهیزهای آینده کادر پزشکی دیدگاه بهتری ارائه دهد. از طرفی اضافه شدن

مطالعه شیوا در بیمارستان مازندران به مدت سه ماه بر روی الگوی مصرف ایمی‌پنم برای ۱۰۰ بیمار انجام شد نشان داد ۶۴ درصد از بیماران از لحاظ میزان دوز مصرفی دارو و ۵۰ درصد از لحاظ مدت زمان مصرف دارو مطابقت مصرف داشته اند و تنها ۳۵/۷ درصد از بیماران که نیازمند تنظیم دوز بودند، تعدیل دوز مناسب دریافت نمودند [۲۵]. بیماران بیمارستان مازندران، در مقایسه با بیماران بیمارستان امام خمینی مدت زمان مصرف و تنظیم دوز مناسب‌تری از ایمی‌پنم / سیلاستاتین دریافت نموده بودند.

مطالعه ای که توسط تانگ^۱ انجام شده بود نشان داد که انجام مداخله آموزشی، مطابقت مصرف آنتی‌بیوتیک با گایدلاین و کنترل مصرف آنتی‌بیوتیک با توجه به نتایج کشت آنتی بیوگرام بیمار می‌تواند تا ۷۵ درصد صحت دارو درمانی بیماری را افزایش دهد [۲۶]. لذا لازم است تا ۳-۴ روز بعد از تجویز تجربی آنتی‌بیوتیک‌ها، با توجه به نتیجه کشت میکروبی آنتی‌بیوتیک مصرفی مورد ارزیابی مجدد قرار گیرد. وجود یک داروساز بالینی در هر موسسه درمانی می‌تواند در انتخاب مسیر موثر و صحیح درمانی موثر واقع شود، به خصوص در ارزیابی مجدد دارو درمانی با توجه به نتیجه کشت میکروبی و تطابق روند درمان بیماری با گایدلاین. چنانچه در یک مطالعه نشان داده شد بیمارستان‌هایی که قوانین محدودکننده ای جهت کاهش مصرف کاربامپنم‌ها داشته اند میزان مقاومت به کاربامپنم‌ها توسط باکتری سودوموناس آئروژینوزا در طول ۵ سال کاهش داشته و روند مطلوب‌تری در درمان بیماری‌ها در پیش گرفته اند [۲۷]. همچنین در یک مطالعه دیگر که برای کاهش مقاومت چند دارویی با آسینتوباکتر تحقیق شده بود؛ نشان داد که استفاده محدود از کاربامپنم‌ها می‌تواند در کاهش ایجاد مقاومت‌های چند دارویی آسینتوباکتر که عامل ایجاد پنومونی ناشی از ونتیلانور می‌باشد موثر واقع شود [۲۸].

¹ Thuong

تشکر و قدردانی

این پژوهش بدون دریافت هیچ گونه هزینه مالی انجام گرفته است و نویسندگان مقاله از پرسنل بخش عفونی بیمارستان امام خمینی اردبیل جهت همکاری صمیمانه، کمال تشکر و قدردانی را دارند.

داروسازان بالینی به بخش‌های بیمارستانی در مدیریت وضعیت بیماران و تنظیم صحیح دوز و اندیکاسیون دارو می‌تواند کمک کننده باشد.

References

- 1- Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc.* 2011 Feb; 86(2):156-67.
- 2- Buckel WR, Veillette JJ, Vento TJ, Stenehjem E. Antimicrobial stewardship in community hospitals. *Med Clin North Am.* 2018 Sep, 102 (5): 913-928.
- 3- Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *Int J Clin Pharm.* 2018 Oct; 40(5):948-952.
- 4- Walker B, Barrett S, Polasky S, Galaz V, Folke C, Engstrom G, et al. Environment. Looming global-scale failures and missing institutions. *Science (New York, NY).* 2009 Sep;325(5946):1345-6.
- 5- Kollef M, Niederman M. Antimicrobial resistance in the ICU: The time for action is now. *Crit Care Med.* 2001 Apr ;29(4): N63.
- 6- Marcus EL, Clarfield AM, Moses AE. Ethical issues relating to the use of antimicrobial therapy in older adults. *Clin Infect Dis.* 2001 Nov;33(10):1697-705.
- 7- Yinnon AM, Skorohod Y, Schlesinger Y, Greenberg A. Cefuroxime utilization evaluation: impact of physician education on prescribing patterns. *Isr Med Assoc J: IMAJ.* 2000 Mar; 2(3):187-91.
- 8- Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb; 9(2):CD003543
- 9- Balfour JA, Bryson HM, Brogden RN. Imipenem/cilastatin: an update of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the treatment of serious infections. *Drugs.* 1996 Jan;51(1):99-136.
- 10- Odenholt I, Löwdin E, Cars O. In vitro pharmacodynamic studies of L-749,345 in comparison with imipenem and ceftriaxone against gram-positive and gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 Sep;42(9):2365-70.
- 11- Primaxin (imipenem/cilastatin) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Internet]. 2018. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/primaxin-imipenem-cilastatin-342562#0>.
- 12- Rodloff AC, Goldstein EJ, Torres A. Two decades of imipenem therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Nov;58(5):916-29.
- 13- Yong D, Lee K, Yum JH, Shin HB, Rossolini GM, Chong Y. Imipenem-EDTA disk method for differentiation of metallo-beta-lactamase-producing clinical isolates of *Pseudomonas spp.* and *Acinetobacter spp.* *J Clin Microbiol.* 2002 Oct;40(10):3798-801.
- 14- Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppé E, et al. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Mar;57(3):1488-95.
- 15- Shaw PM, Gayman JE, Todd MW. ASHP Guidelines on medication-use evaluation. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1996; 53: 1953-5.
- 16- UPTODATE. Imipenem and cilastatin drug information. UPTODATE website 2018 [cited Dec 2018]; Available from: URL:<https://www.uptodate.com/contents/Imipenem and cilastatin-drug-information>
- 17- Hellinger WC, Brewer NS. Imipenem. *Mayo Clin Proc.* 1991 Oct; 66(10): 1074-81.
- 18- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16(1): 31-41.

- 19-Drugs.com [Internet]. Imipenem and Cilastatin Information from Drugs.com; c1996-2018 [Last updated on Jul 10, 2018., Cited: Dec 2018]. Available from: <https://www.drugs.com/monograph/imipenem-and-cilastatin.html>.
- 20- Birnbaum J, Kahan FM, Kropp H, Macdonald JS. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics: Discovery and development of imipenem/cilastatin. *Am J Med.* 1985 Jun;78(6):3-21.
- 21- Fica CA, Luppi MM, Olivares CR, Brito FL, Zilleruelo LI, Munoz CL. [Imipenem-cilastatin use in a university hospital in Chile]. *Rev Chilena Infectol.* 2006 Dec;23(4):307-15.
- 22- Khoshdel A, Panahandeh G. The pattern of antimicrobial utilization in patients of pediatric wards in Hajar hospital, Shahrekord, Iran in 2009-2010. *J Shahrekord Univ Med Sci.* 2012 Dec;14(5):54-62.
- 23- Khalili H, Gholami KH, Hajiabdolbaghi M, Sairafipoor Z. Vancomycin drug utilization evaluation in infectious disease ward of Imam Khomeini Hospital. *Tehran Univ Med J.* 2006 Nov; 64(12):64-8.
- 24- Sakhaiyan E, Hadjibabaie M, Gholami K, Fahimi F, Shamshiri AR, Alimoghaddam K, et al. Drug utilization evaluation of imipenem in patients undergoing bone marrow transplantation. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2009 Jun;3(2):10-13.
- 25- Shiva A, Salehifar E, Amini M, Ala S, Rafati MR, Ganji R. Drug utilization evaluation of imipenem in an educational hospital in Mazandaran province. *Pharm Sci.* 2014 Jun; 20(1):12-7.
- 26- Thuong M, Shortgen F, Zazempa V, Girou E, Soussy CJ, Brun-Buisson C. Appropriate use of restricted antimicrobial agents in hospitals: the importance of empirical therapy and assisted re-evaluation. *J Antimicrob Chemother.* 2000 Sep;46(3):501-8.
- 27- Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 May;53(5):1983-6.
- 28- Xue XS, Wang B, Deng LJ, Kang Y. Carbapenem restriction reduce the incidence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in ventilator associated pneumonia. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2009 Apr;21(4):234-6.
- 29- Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):955-64.