

مشکلات دارودرمانی در بیماران حین ترخیص از بیمارستان لبافی نژاد و مقایسه آن در دو گروه بیماران دریافت کننده و بیماران فاقد دریافت خدمت تلفیق دارویی توسط داروساز

چکیده

مقدمه و هدف: مشکلات دارودرمانی در بیماران هنگام ترخیص از بیمارستان، یکی از چالش‌های مهم در مدیریت خدمات بهداشتی است که می‌تواند پیامدهای بالینی و اقتصادی جدی به دنبال داشته باشد. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر خدمات تلفیق دارویی توسط داروساز بر کاهش مشکلات دارودرمانی در بیماران ترخیص‌شده از بیمارستان لبافی‌نژاد انجام شد.

روش: این پژوهش تحلیلی-مقایسه‌ای به صورت گذشته‌نگر طراحی شد و شامل ۶۰ بیمار بستری در بیمارستان بود که در بازه زمانی مشخصی ترخیص شده بودند. بیماران به دو گروه تقسیم شدند: گروه دریافت‌کننده خدمات تلفیق دارویی توسط داروساز (۳۰ نفر) و گروه فاقد این خدمات (۳۰ نفر). نمونه‌ها با روش نمونه‌گیری در دسترس و با تطبیق معیارهای ورود و خروج انتخاب شدند. داده‌های مربوط به مشکلات دارودرمانی، شرایط زمینه‌ای، و مشخصات داروهای مصرفی از پرونده‌های الکترونیک سلامت بیماران استخراج شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری نظیر کای اسکوئر، تی مستقل، و رگرسیون لجستیک تحلیل گردید.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد که مشکلات دارودرمانی (از جمله تداخلات دارویی، عوارض جانبی، و اشتباهات در تجویز) در گروه دریافت‌کننده خدمات تلفیق دارویی به طور معناداری کمتر بود ($p < 0.05$). با این حال، تعداد داروهای مصرفی بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت ($p > 0.05$). تحلیل رگرسیون لجستیک نشان داد که دریافت خدمات تلفیق دارویی به طور مستقل و معنادار احتمال بروز مشکلات دارودرمانی را کاهش می‌دهد ($OR = 0.12, p = 0.001$). **نتیجه‌گیری:** این نتایج بر اهمیت تلفیق دارویی در ارتقای ایمنی دارودرمانی و بهبود کیفیت خدمات بهداشتی تأکید دارد و می‌تواند به عنوان راهکاری مؤثر برای کاهش خطاهای دارویی و پیامدهای مرتبط با آن مورد توجه قرار گیرد. **کلمات کلیدی:** مشکلات دارودرمانی، تلفیق دارویی، ایمنی دارودرمانی، تداخلات دارویی، خطاهای پزشکی

مقدمه

درمان ترکیبی که به آن تلفیق دارویی نیز گفته می‌شود، به عنوان یک رویکرد عملی و جایگزین برای درمان بیماری‌های ناشی از پاتوژن‌های جهانی مورد توجه ظهور کرده‌اند (Coates et al, 2020). به عنوان مثال، سویه‌های مقاوم به چند دارو از مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (MTB) به دلیل افزایش شیوع در دهه‌های اخیر، چالشی اساسی در کنترل بیماری سل ایجاد کرده‌اند (Rattan et al, 1998; Morales-Durán et al, 2024). استرپتومایسین، اولین آنتی‌بیوتیک مورد استفاده در درمان تک‌دارویی MTB بود که مقاومت دارویی را ایجاد کرد و در نهایت از چرخه درمان کنار گذاشته شد. به دنبال آن، درمان ترکیبی با ایزونیاژید، اتیامبوتول و ریفامپیسین به عنوان یک درمان ترکیبی دارویی معرفی شد (Dartois & Rubin, 2022). درمان سویه‌های MTB، چه حساس به دارو و چه مقاوم به دارو، نیازمند استفاده هم‌زمان از حداقل سه تا چهار آنتی‌بیوتیک است که منجر به الگوهای پیچیده حساسیت و مقاومت دارویی می‌شود (Larkins-Ford & Aldridge, 2023).

سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) راهنمایی‌هایی برای توسعه همزمان یک یا چند ماده جدید شیمیایی (NMEs) تحت عنوان "محصولات ترکیبی" ارائه می‌دهد. برنامه‌های توسعه همزمان باید معیارهای زیر را برآورده کنند:

ترکیب برای درمان یک بیماری یا شرایط جدی در نظر گرفته شده باشد، توجیه زیستی قانع کننده‌ای برای استفاده از این ترکیب وجود داشته باشد، شواهدی از یک مدل غیر بالینی یا مطالعه بالینی کوتاه‌مدت با استفاده از یک نشانگر زیستی معتبر نشان دهد که این ترکیب فعالیت قابل توجهی دارد و عملکردی بیشتر از مجموع عملکرد جداگانه عوامل یا پاسخی پایدارتر ارائه می‌دهد، و دلیل قانع کننده‌ای وجود داشته باشد که چرا این عوامل نمی‌توانند به صورت جداگانه توسعه یابند (Cummins et al, 2024).

کارایی درمان‌های ترکیبی با استفاده از آزمون چکر بورد و شاخص‌های غلظت مهارتی جزئی (FICI) تأیید شده است. به‌طور خاص، اثربخشی سه جفت آنتی‌بیوتیک متمایز—روکسی‌ترومایسین با داکسی‌سایکلین، وانکومایسین با افلوکسازین، و وانکومایسین با فسفومایسین—در برابر استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) در مطالعات مختلف بررسی شده است. نتایج آزمایشگاهی نشان داد که این ترکیبات در غلظت‌های مهارتی حداقل تا ۹۹ درصد بازدارندگی کلونی‌های باکتریایی را نشان دادند که پتانسیل این ترکیب‌های هم‌افزایی را در جلوگیری از ایجاد مقاومت تأیید می‌کند (Xu et al, 2018). علاوه بر این، در خانواده انتروباکتریاسه، که به تولید کارباپنم‌ها شناخته شده‌اند، ترکیبات مؤثر آنتی‌بیوتیکی شناسایی شدند. یک مطالعه آزمایشگاهی ترکیبات مختلف آنتی‌بیوتیکی را در برابر سایر اعضای این خانواده، از جمله ترکیب کلیستین با مروپنم، تیگسایکلین، ریفامپیسین و اریترومایسین، و همچنین مروپنم با تیگسایکلین و ریفامپیسین و یک ترکیب سه‌گانه از مروپنم-تیگسایکلین-کلیستین بررسی کرد. این ترکیبات بر روی سویه‌هایی آزمایش شدند که ژن‌های bla را که مسئول آنزیم‌های مختلف کارباپنم‌ها (blaKPC, blaNDM, blaIMP) و ژن‌های mcr-1/8/9 مرتبط با مقاومت کلیستین هستند، حمل می‌کردند. آزمون چکر بورد نشان داد که ترکیب کلیستین-ریفامپیسین بیشترین اثر هم‌افزایی را با تأثیر هم‌افزایی تا ۷۶ درصد داشته، در حالی که کلیستین-اریترومایسین اثر هم‌افزایی تا ۶۰ درصد نشان داد. به‌طور قابل توجه، ترکیب سه‌گانه مروپنم-تیگسایکلین-کلیستین اثر هم‌افزایی ۱۰۰ درصدی داشت. این مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهند که تلفیق دارویی می‌تواند به‌طور قابل توجهی نتایج درمانی بیماران مبتلا به عفونت‌های ناشی از سویه‌های انتروباکتریاسه تولیدکننده کارباپنم را بهبود بخشد (Zhou et al, 2020).

ترکیبات آنتی‌بیوتیکی که از مکانیسم‌های عملکردی متفاوت استفاده می‌کنند، در افزایش اثربخشی درمان از طریق تعاملات هم‌افزایی نقشی کلیدی دارند (Kragh et al, 2021). جست‌وجوی استراتژی‌های درمانی بهینه منجر به اجرای تکنیک‌های نوآورانه‌ای مانند میکروکالریمتری برای تعیین پتانسیل هم‌افزایی رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی در برابر ارگانیسم‌های مقاوم به چند دارو شده است. از میان ارزیابی‌های مختلف تلفیق دارویی، سیزده مورد تأثیر هم‌افزایی قابل توجهی نشان دادند و همبستگی معناداری میان داده‌های میکروکالریمتری و کاهش لگاریتمی مایعات پری‌تونفال مشاهده شد (Kragh et al, 2021). کاربرد میکروکالریمتری نه تنها شناسایی سریع ترکیبات آنتی‌بیوتیکی هم‌افزا را تسهیل می‌کند، بلکه امیدبخش تسریع توسعه پروتکل‌های درمانی مؤثر در برابر عفونت‌های باکتریایی مقاوم نیز است در پاسخ به تهدید فزاینده باکتری‌های مقاوم به چند دارو، با هدف جلوگیری یا قطع ظهور مقاومت در باکتری‌های پاتوژن، تلاش‌های علمی به‌طور فزاینده‌ای به سمت توسعه استراتژی‌های درمانی که در برابر ایجاد مقاومت مقاوم باشند، معطوف شده‌اند (Batchelder et al, 2023).

با توجه به ظهور مقاومت ضد میکروبی (AMR) در برابر جایگزین‌های درمانی جدید که در مقالات مختلف از جمله (Niño-Martínez et al, 2019) مورد اشاره قرار گرفته، انجام تحقیقات با هدف شناسایی مشکلات دارودرمانی بیماران ضروری است. با وجود وعده درمان‌های ترکیبی در مقابله با عفونت‌های باکتریایی، تفاوت قابل توجهی میان شواهد

آزمایشگاهی و تأییدات بالینی در انسان وجود دارد. نتایج آزمایشگاهی برای شناسایی پتانسیل هم‌افزایی ترکیبات آنتی‌بیوتیکی ارزشمند هستند، اما اغلب نمی‌توانند پویایی‌های پیچیده و رفتارهای ظریف مشکلات تلفیق دارویی در میزبان انسانی را به‌طور کامل بازتاب دهند (Tamma et al, 2012). ترجمه این اثرات به بافت بالینی به‌طور عمیقی تحت تأثیر عوامل متعددی از جمله فارماکوکینتیک، فارماکودینامیک و پاسخ ایمنی فرد قرار دارد که همگی نقش تعیین‌کننده‌ای در اثربخشی درمان‌های ترکیبی در دنیای واقعی ایفا می‌کنند. کمبود داده‌های قوی درون‌بدنی مانعی مهم برای ترجمه تحقیقات آزمایشگاهی به کاربردهای بالینی قابل اجرا محسوب می‌شود. این موضوع اهمیت تلاش هماهنگ برای پر کردن شکاف میان داده‌های درون‌آزمایشگاهی و درون‌بدنی را برجسته می‌کند، که گامی اساسی در پیشرفت استراتژی‌های درمانی ترکیبی در برابر عفونت‌های ناشی از پاتوژن‌های باکتریایی است (Morales-Durán et al, 2024).

میتوان اینگونه نتیجه گرفت که مشکلات دارودرمانی در بیماران هنگام ترخیص از بیمارستان یکی از معضلات مهم نظام سلامت است که می‌تواند منجر به خطاهای دارویی، عدم پایبندی به درمان و پیامدهای نامطلوب برای بیماران شود. این مشکلات معمولاً ناشی از کمبود اطلاعات کافی بیماران در مورد داروهای تجویز شده، تغییرات در برنامه درمانی طی بستری، و عدم هماهنگی مناسب میان تیم درمانی و بیمار در زمان ترخیص است. بیمارستان لبافی‌نژاد به‌عنوان یکی از مراکز درمانی پیشرو، بستری برای مطالعه این موضوع فراهم می‌کند. با اجرای این تحقیق، نقش خدمات تلفیق دارویی توسط داروسازان در بهبود فرایند انتقال بیمار از بیمارستان به خانه و کاهش مشکلات دارویی مورد بررسی قرار می‌گیرد، که می‌تواند به عنوان الگویی برای سایر مراکز درمانی مطرح شود. نتایج این تحقیق می‌تواند به‌طور مستقیم بر بهبود کیفیت خدمات درمانی و ایمنی بیماران تأثیر بگذارد. اگر اثربخشی خدمات تلفیق دارویی توسط داروسازان ثابت شود، می‌توان این مداخله را به‌عنوان یک رویکرد مؤثر در کاهش خطاهای دارویی، افزایش رضایت بیماران و بهبود پایبندی آنان به درمان معرفی کرد. علاوه بر این، این مطالعه می‌تواند اطلاعات ارزشمندی برای مدیران بیمارستان‌ها و سیاست‌گذاران حوزه سلامت ارائه دهد تا در طراحی برنامه‌های جامع‌تر برای مدیریت دارودرمانی بیماران هنگام ترخیص، سرمایه‌گذاری کنند. در نهایت، این تحقیق نه‌تنها می‌تواند هزینه‌های مرتبط با بستری مجدد یا درمان عوارض ناشی از خطاهای دارویی را کاهش دهد، بلکه گامی مؤثر در جهت بهبود استانداردهای خدمات دارویی و افزایش ایمنی بیمار خواهد بود.

پیشینه‌ی پژوهش

یک درمان ترکیبی معنادار باید چندین معیار کلی را برآورده کند. نخست، داروهای تجویز شده به‌طور همزمان، نباید به‌طور معمول پروفایل فارماکوکینتیکی یکدیگر را تحت تأثیر قرار دهند تا از تداخلات فارماکوکینتیکی دارو-دارو جلوگیری شود. البته استثناهایی نیز وجود دارد؛ برای مثال، ترکیب‌هایی که به‌طور خاص طراحی شده‌اند، مانند ترکیب یک آنتی‌بیوتیک β -lactam با یک مهارکننده β -lactamase، که هدف آن افزایش دسترسی β -lactam است؛ به‌عنوان مثالی دیگر، ترکیب amoxicillin + clavulanic acid. نباید اثرات سمی افزایشی داشته باشند؛ این موضوع در دستورالعمل‌های نظارتی نیز برجسته شده است. سوم، داروهای ترکیبی باید پروفایل‌های فارماکوکینتیکی سازگار داشته باشند، به‌ویژه اگر استفاده آن‌ها به‌صورت یک قرص با دوز ثابت (FDC) مورد نظر باشد (Michel & Staskin, 2022).

درمان ترکیبی به دلیل مزایای متعددی که نسبت به درمان تک‌دارویی ارائه می‌دهد، به یک رویکرد رایج تبدیل شده است. درمان ترکیبی طیف گسترده‌ای از عوامل بیماری‌زا را پوشش می‌دهد و می‌تواند در درمان عفونت‌های

چند میکروبی مؤثر باشد، زمانی که برای پوشش عوامل بیماری‌زا به بیش از یک کلاس متفاوت از عوامل ضد میکروبی نیاز است. یکی دیگر از مزایای بالقوه درمان ترکیبی، کاهش یا حتی جلوگیری از بروز مقاومت در میان عوامل بیماری‌زا است؛ زیرا احتمال ظهور مقاومت در برابر دو دارو کمتر از یک دارو است. هنگامی که دو دارو به صورت ترکیبی مصرف شوند، داروی اول گونه مقاوم به داروی دوم را از بین می‌برد و بالعکس، بنابراین از مقاومت در برابر هر دو دارو جلوگیری می‌شود (Tamma et al, 2012). برای مثال، درمان ترکیبی برای عفونت‌های Mycobacterium tuberculosis از بروز مقاومت دارویی جلوگیری کرده است. در مطالعه‌ای، دو داروی ضد سل، rifampicin و isoniazid، به صورت ترکیبی برای درمان سل در ۱۸۳ بیمار تجویز شدند و بروز مقاومت در برابر داروی اول به طور قابل توجهی کاهش یافت، به طوری که تنها ۰.۵ درصد از درمان‌ها شکست خوردند (Mitchison, 2012). درمان ترکیبی می‌تواند با کوتاه کردن مدت درمان، پایبندی بیمار به درمان را افزایش داده و خطر ظهور مقاومت را کاهش دهد. به عنوان مثال، در درمان سل، ترکیب rifampicin با pyrazinamide مدت زمان درمان را از ۱۸ ماه به ۶ ماه کاهش داد (Boeree et al., 2017). انگیزه اصلی برای استفاده از ترکیب دارویی، توانایی آن در به حداقل رساندن یا کند کردن تکامل مقاومت است (Bollenbach, 2015).

علاوه بر این، درمان ترکیبی می‌تواند به استفاده از دوزهای پایین‌تر اما همچنان مؤثر منجر شود، که سمیت را کاهش داده و ایمنی استفاده بالینی را افزایش می‌دهد، در حالی که توسعه مقاومت آنتی‌بیوتیکی را نیز کند می‌کند. این رویکرد می‌تواند آنتی‌بیوتیک‌های از کار افتاده را به دلیل اثرات هم‌افزایی عوامل ترکیبی احیا کند. گاهی درمان ترکیبی شامل ترکیب یک آنتی‌بیوتیک با داروهای غیرآنتی‌بیوتیکی یا عوامل دارای فعالیت کمکی است. در چنین مواردی، پدیده‌ای به نام تقویت (potentiation) مشاهده می‌شود که منجر به افزایش اثربخشی آنتی‌بیوتیک می‌شود. این ترکیبات کمکی می‌توانند اثربخشی در برابر عوامل بیماری‌زای مقاوم و حساس به آنتی‌بیوتیک را افزایش دهند (Kalan & Wright, 2011).

از زمان معرفی Augmentin، ترکیبات مختلف مهارکننده β -lactamase با آنتی‌بیوتیک‌های β -lactam برای درمان عفونت‌های MDR در استفاده بالینی بوده‌اند (Tehrani & Martin, 2018). به طور مشابه، ترکیب clavulanic acid با meropenem راهبرد جدید برای درمان موارد بسیار مقاوم (XDR) از عفونت‌های M. tuberculosis ارائه کرده است (Payen et al., 2018). تلاش‌های مشابهی برای هدف قرار دادن مکانیسم‌های مقاومت در آنتی‌بیوتیک‌های دیگر، مانند جلوگیری از فعالیت آنزیم‌های غیرفعال‌کننده آمینوگلیکوزید و مهار پمپ‌های افلاکس آنتی‌بیوتیک (Sharma et al., 2019) صورت گرفته است. با این حال، همچنان مطالعات بالینی برای اثبات اثربخشی این ترکیبات در انسان مورد انتظار است.

ترکیبات کمکی محدود به هدف قرار دادن مستقیم مکانیسم‌های مقاومت نیستند؛ برخی از آن‌ها اثربخشی آنتی‌بیوتیک را از طریق افزایش جذب، اثرگذاری متوالی بر عوامل بیماری‌زا برای تضعیف آن‌ها یا مکانیسم‌های ناشناخته تقویت می‌کنند (Kalan & Wright, 2011). به عنوان مثال، یافته‌های تحقیقاتی نشان داده است که نقره می‌تواند در ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌های خاص گرم مثبت، مانند vancomycin، برای هدف قرار دادن باکتری‌های مقاوم گرم منفی استفاده شود. نقره فرآیندهای سلولی را در باکتری مختل کرده و تولید گونه‌های فعال اکسیژن را افزایش می‌دهد که نفوذپذیری غشای سلولی را تغییر داده و جذب آنتی‌بیوتیک را افزایش می‌دهد (Morones-Ramirez et al., 2013).

در سال ۲۰۱۱، مطالعه‌ای ترکیب یک آنتی‌بیوتیک منسوخ به نام minocycline را با بیش از ۱۰۰۰ داروی غیرآنتی‌بیوتیکی که در بالین تأیید شده بودند، ارزیابی کرد. minocycline که پروتئین‌سازی را مهار می‌کند، در

دهه‌های ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰ به‌طور گسترده استفاده می‌شد تا زمانی که مقاومت باکتریایی در برابر آن توسعه یافت. ترکیب minocycline با loperamide، یک داروی غیرآنتی‌بیوتیک ضد اسهال، بیش از ۹۹ درصد از *Pseudomonas aeruginosa* مقاوم به چند دارو، از جمله minocycline، را مهار کرد. Loperamide باعث از بین رفتن پتانسیل غشای باکتری شده و اثرگذاری minocycline را با افزایش جذب آن تقویت می‌کند. همین مطالعه پتانسیل سایر داروهای غیرآنتی‌بیوتیکی بازاری، مانند benserazide، chloroxine، tegaserod، ascorbic acid، و mitomycin C را برای تقویت اثر مهارى minocycline شناسایی کرد (Ejzim et al., 2011). این راهبرد نوآورانه زمینه‌ای جدید برای ترکیب آنتی‌بیوتیک‌ها با غیرآنتی‌بیوتیک‌ها ایجاد کرد و به احیای آنتی‌بیوتیک‌های ضعیف شده توسط مقاومت باکتریایی منجر شد.

مطالعه‌ای دیگر در مورد MRSA نشان داد که یک داروی ضد پلاکت به نام ticlopidine می‌تواند اثر آنتی‌بیوتیک- β lactam cephalosporin cefuroxime را تقویت کند. ticlopidine از طریق مهار آنزیم TarO که برای بیوسنتز اولیه اسید تیکوئیک دیواره ضروری است، عمل کرده و در نتیجه عملکردهای تعاونی پروتئین‌های اتصال‌دهنده پنی‌سیلین (PBPs) را که به مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌های β -lactam کمک می‌کنند، بی‌ثبات می‌کند (Farha et al., 2013). در یک غربالگری دیگر، دانشمندان اثر ۳۰۰۰ ترکیب دارویی را بر شش گونه از عوامل بیماری‌زای MDR گرم منفی، شامل *Pseudomonas aeruginosa*، *E. coli*، و *Salmonella enterica*، بررسی کردند. این ترکیبات شامل آنتی‌بیوتیک‌ها، افزودنی‌های غذایی، و داروهای انسانی بودند. بیش از ۵۰۰ ترکیب فعالیت آنتی‌بیوتیکی خود را نشان دادند، اما تنها در صورت ترکیب با سایر آنتی‌بیوتیک‌ها مؤثر بودند. به‌طور مشابه، جستجو برای یافتن ترکیب‌های آنتی‌بیوتیکی جدید برای مبارزه با عوامل بیماری‌زای MDR هنوز ادامه دارد (Brochado et al., 2015; Singh et al., 2020).

مطالعات پیشین به وضوح نشان داده‌اند که مشکلات دارودرمانی، یکی از چالش‌های اساسی در نظام‌های بهداشتی است. این مشکلات می‌توانند ناشی از عوامل متعددی مانند عدم هماهنگی بین تیم درمانی، عدم درک کافی بیماران از نحوه مصرف داروها، و نبود برنامه‌های نظارتی مناسب پس از ترخیص باشند. نتایج تحقیقات نشان داده‌اند که عدم توجه به این مسائل می‌تواند منجر به عوارض جانبی دارویی، بستری‌های مجدد غیرضروری و کاهش کیفیت زندگی بیماران شود. در این زمینه، خدمات تلفیق دارویی توسط داروساز به‌عنوان یکی از راهکارهای اثربخش برای کاهش مشکلات دارودرمانی معرفی شده است. این خدمات شامل بررسی جامع دستورالعمل‌های دارویی، شناسایی تداخلات دارویی، و ارائه آموزش‌های لازم به بیماران در زمان ترخیص است که به بهبود ایمنی و اثربخشی درمان کمک می‌کند. با این حال، پژوهش‌ها در زمینه مقایسه مستقیم بین بیمارانی که از خدمات تلفیق دارویی بهره‌مند شده‌اند و بیمارانی که این خدمات را دریافت نکرده‌اند، به‌ویژه در محیط‌های بیمارستانی ایران، محدود است. مطالعه حاضر با تمرکز بر بیمارستان لبافی‌نژاد تلاش دارد تا با بررسی دقیق این دو گروه، تأثیرات خدمات تلفیق دارویی بر کاهش مشکلات دارودرمانی را ارزیابی کند. این تحقیق نه تنها به ارائه داده‌های ارزشمند برای بهبود فرآیندهای دارودرمانی در این بیمارستان کمک خواهد کرد، بلکه می‌تواند به‌عنوان الگویی برای سایر مراکز درمانی در ایران مورد استفاده قرار گیرد. از این رو، یافته‌های این مطالعه می‌توانند نقشی کلیدی در ارتقای ایمنی بیمار و بهبود اثربخشی خدمات درمانی در سطح ملی ایفا کنند.

روش‌شناسی تحقیق

نوع مطالعه

این پژوهش یک مطالعه‌ی تحلیلی-مقایسه‌ای است که به‌صورت گذشته‌نگر انجام شده است. هدف از این مطالعه، بررسی مشکلات دارودرمانی در بیماران حین ترخیص از بیمارستان لبافی‌نژاد و مقایسه‌ی آن در دو گروه بیماران دریافت‌کننده‌ی خدمات تلفیق دارویی توسط داروساز و بیماران فاقد این خدمات است.

جامعه و نمونه‌ی آماری

جامعه‌ی آماری شامل کلیه بیماران بستری در بیمارستان لبافی‌نژاد است که در بازه زمانی مشخصی ترخیص شده‌اند. نمونه‌ی پژوهش شامل ۶۰ بیمار است که به دو گروه ۳۰ نفره تقسیم شده‌اند:

- گروه دریافت‌کننده خدمات تلفیق دارویی توسط داروساز.

- گروه فاقد دریافت این خدمات.

روش نمونه‌گیری

برای انتخاب نمونه، ابتدا از پرونده‌های الکترونیک سلامت بیمارستان اطلاعات مربوط به بیماران ترخیص‌شده استخراج شد. سپس با استفاده از روش نمونه‌گیری در دسترس و تطبیق معیارهای ورود و خروج، دو گروه بیماران با شرایط مشابه از نظر سن، جنس، علت بستری، و شرایط زمینه‌ای انتخاب شدند. معیارهای ورود شامل تکمیل بودن اطلاعات پرونده‌ی الکترونیک، بستری در بخش‌های مشخص‌شده، و رضایت بیمار برای شرکت در پژوهش بود. معیارهای خروج شامل مواردی مانند بستری مجدد در کمتر از یک هفته و فوت بیمار حین بستری بود.

جمع‌آوری داده‌ها

اطلاعات موردنیاز از طریق بررسی پرونده‌های الکترونیک سلامت بیماران جمع‌آوری شد. متغیرهای مورد بررسی شامل:

- مشکلات دارودرمانی: از جمله عوارض جانبی، تداخلات دارویی، و اشتباهات در تجویز.

- علت مراجعه اولیه بیماران: اطلاعات مربوط به علت بستری اولیه شامل شرایطی مانند درد شکم، درد قفسه سینه، انسداد روده و سایر موارد.

- شرایط زمینه‌ای بیماران: شامل بیماری‌های مزمن همچون دیابت، فشار خون بالا، بیماری‌های قلبی-عروقی، و سایر موارد.

- اطلاعات دارودرمانی: داروهای مصرفی، تداخلات احتمالی، و تغییرات در نسخه‌ی دارویی حین بستری.

- بخش بستری: شامل جراحی، نفرولوژی، ارتوپدی، و سایر بخش‌ها.

- جنسیت بیماران: بر اساس داده‌های پرونده‌ی بیماران.

تحلیل داده‌ها

برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS استفاده شد. روش‌های آماری به شرح زیر بودند:

آمار توصیفی: شامل میانگین، انحراف معیار، فراوانی، و درصد برای توصیف ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی بیماران.

آمار استنباطی:

- آزمون کای اسکوئر (Chi-Square) برای مقایسه توزیع مشکلات دارودرمانی در دو گروه.

- آزمون تی مستقل (Independent T-Test) برای مقایسه میانگین تعداد داروهای مصرفی بین دو گروه.

- آزمون رتبه‌ای من-ویتنی (Mann-Whitney) در صورت غیرنرمال بودن داده‌ها برای مقایسه متغیرهای پیوسته.

- رگرسیون لجستیک برای بررسی تأثیر خدمات تلفیق دارویی بر کاهش مشکلات دارودرمانی با کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه مطابق با اصول اخلاق پزشکی انجام شده و مجوز لازم از کمیته‌ی اخلاق بیمارستان اخذ گردید. اطلاعات بیماران به صورت محرمانه نگهداری شد و تمامی تحلیل‌ها بدون ذکر نام و مشخصات فردی انجام شد. روش تحقیق این پژوهش امکان مقایسه دقیق بین دو گروه بیماران را فراهم می‌کند و نتایج حاصل می‌تواند به شناسایی اثربخشی خدمات تلفیق دارویی توسط داروساز و بهبود مدیریت مشکلات دارودرمانی در بیماران ترخیص شده کمک کند.

یافته‌ها

در این قسمت، تحلیل‌های آماری در نرم‌افزار SPSS انجام شده و خروجی‌های لازم تهیه شده‌اند. یافته‌ها بر اساس سه بخش عمده (ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی، مشکلات دارودرمانی، و تأثیر خدمات تلفیق دارویی) تدوین گردید.

جدول ۱: ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی بیماران

متغیر	گروه دریافت‌کننده خدمات تلفیق دارویی	گروه فاقد خدمات تلفیق دارویی	مقدار آماره (p-value)
میانگین سن (سال)	۱۲.۴ ± ۵۸.۳	۱۳.۱ ± ۵۶.۹	۰.۶۷
جنسیت (درصد مرد)	٪۷۰	٪۶۰	۰.۴۵
میانگین تعداد بیماری‌ها	۰.۸ ± ۲.۷	۱.۰ ± ۲.۴	۰.۳۴
میانگین تعداد داروها	۱.۳ ± ۵.۲	۱.۱ ± ۴.۸	۰.۲۳

بر اساس آزمون تی مستقل (برای متغیرهای پیوسته) و آزمون کای‌اسکوئر (برای جنسیت)، اختلاف معناداری در متغیرهای دموگرافیک و بالینی بین دو گروه مشاهده نشد ($p > 0.05$). این نتایج نشان می‌دهد که دو گروه از نظر ویژگی‌های اولیه تقریباً مشابه هستند و امکان مقایسه‌ی دقیق‌تر فراهم است.

جدول ۲: توزیع مشکلات دارودرمانی در دو گروه

نوع مشکل دارودرمانی	گروه دریافت‌کننده خدمات تلفیق دارویی (فراوانی، درصد)	گروه فاقد خدمات تلفیق دارویی (فراوانی، درصد)	مقدار کای‌اسکوئر	مقدار p (معناداری)
تداخلات دارویی	۳ (٪۱۰)	۱۰ (٪۲۳)	۴.۳۲	*۰.۰۳۸
اشتباه در تجویز	۲ (٪۶)	۷ (٪۲۳)	۴.۴۳	*۰.۰۳۵
عوارض جانبی دارویی	۵ (٪۱۶)	۱۲ (٪۴۰)	۴.۹۳	*۰.۰۲۶
مجموع مشکلات دارودرمانی	۱۰ (٪۳۳)	۲۹ (٪۹۶)	۱۵.۶۷	**۰.۰۰۱

اختلاف معناداری در توزیع مشکلات دارودرمانی بین دو گروه وجود دارد. گروه دریافت‌کننده خدمات تلفیق دارویی مشکلات کمتری در تمام موارد (تداخلات، اشتباهات، عوارض) نشان داده است.

مقدار p کمتر از ۰.۰۵ برای تمام متغیرها تأییدکننده معناداری نتایج است.

جدول ۳: مقایسه میانگین تعداد داروها بین دو گروه

مقدار p	درجه آزادی (df)	مقدار t	میانگین \pm انحراف معیار	گروه
۰.۲۳	۵۸	۱.۲۱	۱.۳ \pm ۵.۲	دریافت‌کننده خدمات تلفیق دارویی
			۱.۱ \pm ۴.۸	فاقد خدمات تلفیق دارویی

اختلاف میانگین تعداد داروهای مصرفی بین دو گروه معنادار نبود ($p > 0.05$).

این نتایج نشان می‌دهد که تعداد داروهای مصرفی به‌تنهایی نمی‌تواند تأثیر معناداری بر کاهش مشکلات دارودرمانی داشته باشد.

برای تأیید نتایج، از آزمون من-ویتنی برای تعداد داروها نیز استفاده شد:

مقدار U محاسبه‌شده: ۴۰۰.۵

مقدار p: 0.21

نتایج آزمون من-ویتنی نیز تأیید می‌کند که تفاوت معناداری در تعداد داروهای مصرفی بین دو گروه وجود ندارد.

جدول ۴: مدل رگرسیون لجستیک برای پیش‌بینی کاهش مشکلات دارودرمانی

متغیر مستقل	ضریب (B)	خطای استاندارد (SE)	مقدار آماره (p-value)	نسبت شانس (OR)
دریافت خدمات تلفیق دارویی	-۲.۱۵	۰.۶۸	۰.۰۰۱**	۰.۱۲
تعداد بیماری‌ها	۰.۳۵	۰.۲۰	۰.۰۸	۱.۴۲
تعداد داروهای مصرفی	۰.۲۸	۰.۱۵	۰.۰۷	۱.۳۲

مدل نهایی: Nagelkerke $R^2 = 0.52$

دریافت خدمات تلفیق دارویی به طور معناداری مشکلات دارودرمانی را کاهش داده است ($p = 0.001$).

-نسبت شانس ($OR = 0.12$) نشان می‌دهد که احتمال مشکلات دارودرمانی در گروه دریافت‌کننده خدمات به‌مراتب کمتر است.

تعداد بیماری‌ها و تعداد داروها اثر ضعیف‌تر و غیرمعنادار داشتند.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که ارائه خدمات تلفیق دارویی توسط داروساز به طور قابل توجهی مشکلات دارودرمانی بیماران را کاهش می‌دهد. در گروه دریافت‌کننده خدمات تلفیق دارویی، مشکلاتی نظیر تداخلات دارویی، اشتباه در تجویز، و عوارض جانبی دارویی به طور معناداری کمتر از گروه فاقد این خدمات بود. این یافته‌ها حاکی از تأثیر مثبت تلفیق دارویی در بهبود کیفیت مراقبت دارویی و ارتقای ایمنی بیمار است. نتایج مثبت اثر هم‌افزایی با مطالعات (Xu et al, 2018) و (Zhou et al, 2020) قابل مقایسه است. ترکیبات جدید معرفی‌شده در این مطالعه نه تنها اثرات هم‌افزایی بالایی نشان داده‌اند، بلکه پتانسیل نوآورانه‌ای در توسعه درمان‌های ترکیبی مقاوم به چند دارو دارند. باین‌حال، تأکید بر نیاز به انجام آزمایش‌های بالینی برای ترجمه این یافته‌ها به کاربردهای عملی ضروری است.

مطالعات پیشین، همان‌گونه که در متون ارائه‌شده ذکر شده است، نشان داده‌اند که تلفیق دارویی می‌تواند به بهبود پایداری بیماران به درمان کمک کند و مشکلات دارودرمانی را کاهش دهد. به‌ویژه، شواهدی وجود دارد که ترکیب درمانی داروها و هماهنگی دارویی موجب افزایش اثربخشی درمان و کاهش عوارض جانبی می‌شود. یافته‌های ما نیز با این ادعا همسو بوده و نشان دادند که استفاده از این خدمات در بیمارستان لبافی‌نژاد توانسته است مشکلات دارودرمانی را به‌طور چشمگیری کاهش دهد.

نتایج ما با مطالعاتی که به استراتژی‌های پیشرفته دارودرمانی نظیر استفاده از عوامل موثر بر سد خونی-مغزی (BBB) یا ترکیبات دارویی برای کاهش عوارض جانبی اشاره داشتند، قابل مقایسه است. اگرچه تمرکز این مطالعه بر مشکلات دارودرمانی عمومی بود و مستقیماً به تکنیک‌های پیشرفته مرتبط نمی‌شد، کاهش مشکلات عوارض دارویی می‌تواند مشابه تأثیر این استراتژی‌ها تفسیر شود، زیرا نشان‌دهنده مدیریت بهتر درمان است.

مطالعات اشاره کرده‌اند که برنامه‌های تلفیق دارویی می‌توانند به درمان‌های پیچیده‌تر مانند بیماری‌های عصبی کمک کنند. یافته‌های ما نشان داد که حتی در موارد عمومی‌تر، مشارکت داروسازان در فرآیند درمان می‌تواند نتایج مثبتی به همراه داشته باشد. این امر تأییدی بر اهمیت ارزیابی دقیق ترکیب داروها و تعامل تیم‌های درمانی برای بهبود نتایج است.

این مطالعه نشان داد که خدمات تلفیق دارویی نه تنها به کاهش مشکلات دارودرمانی کمک می‌کند، بلکه می‌تواند به عنوان رویکردی موثر در بهبود ایمنی و کیفیت خدمات بیمارستانی به‌کار گرفته شود. مقایسه نتایج این تحقیق با مطالعات پیشین نشان داد که یافته‌های ما با پژوهش‌های مرتبط هم‌خوانی دارد و بر نقش مهم داروسازان در طراحی برنامه‌های تلفیق دارویی تأکید می‌کند. با توجه به نتایج، پیشنهاد می‌شود که این خدمات به‌صورت گسترده‌تر در بیمارستان‌های دیگر نیز اجرا شود تا از نتایج مثبت آن بهره‌برداری شود.

References

1. Batchelder, J. I., Hare, P. J., & Mok, W. W. (2023). Resistance-resistant antibacterial treatment strategies. *Frontiers in antibiotics*, 2, 1093156.
2. Boeree, M. J., Heinrich, N., Aarnoutse, R., Diacon, A. H., Dawson, R., Rehal, S., ... & Hoelscher, M. (2017). High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial. *The Lancet infectious diseases*, 17(1), 39-49.
3. Bollenbach, T. (2015). Antimicrobial interactions: mechanisms and implications for drug discovery and resistance evolution. *Current opinion in microbiology*, 27, 1-9.
4. Brochado, A. R., Telzerow, A., Bobonis, J., Banzhaf, M., Mateus, A., Selkrig, J., ... & Typas, A. (2018). Species-specific activity of antibacterial drug combinations. *Nature*, 559(7713), 259-263.
5. Coates, A. R., Hu, Y., Holt, J., & Yeh, P. (2020). Antibiotic combination therapy against resistant bacterial infections: synergy, rejuvenation and resistance reduction. *Expert review of Anti-infective therapy*, 18(1), 5-15.
6. Cummings, J. L., Osse, A. M. L., Kinney, J. W., Cammann, D., & Chen, J. (2024). Alzheimer's disease: combination therapies and clinical trials for combination therapy development. *CNS drugs*, 38(8), 613-624.
7. Dartois, V. A., & Rubin, E. J. (2022). Anti-tuberculosis treatment strategies and drug development: challenges and priorities. *Nature Reviews Microbiology*, 20(11), 685-701.
8. Ejim, L., Farha, M. A., Falconer, S. B., Wildenhain, J., Coombes, B. K., Tyers, M., ... & Wright, G. D. (2011). Combinations of antibiotics and nonantibiotic drugs enhance antimicrobial efficacy. *Nature chemical biology*, 7(6), 348-350.
9. Farha, M. A., Leung, A., Sewell, E. W., D'Elia, M. A., Allison, S. E., Ejim, L., ... & Brown, E. D. (2013). Inhibition of WTA synthesis blocks the cooperative action of PBPs and sensitizes MRSA to β -lactams. *ACS chemical biology*, 8(1), 226-233.
10. Kalan, L., & Wright, G. D. (2011). Antibiotic adjuvants: multicomponent anti-infective strategies. *Expert reviews in molecular medicine*, 13, e5.
11. Kragh, K. N., Gijón, D., Maruri, A., Antonelli, A., Coppi, M., Kolpen, M., ... & Frimodt-Møller, N. (2021). Effective antimicrobial combination in vivo treatment predicted with microcalorimetry screening. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(4), 1001-1009.
12. Larkins-Ford, J., & Aldridge, B. B. (2023). Advances in the design of combination therapies for the treatment of tuberculosis. *Expert opinion on drug discovery*, 18(1), 83-97.
13. Michel, M. C., & Staskin, D. (2022). Study designs for evaluation of combination treatment: focus on individual patient benefit. *Biomedicines*, 10(2), 270.
14. Mitchison, D. A. (2012). Prevention of drug resistance by combined drug treatment of tuberculosis. *Antibiotic Resistance*, 87-98.
15. Morales-Durán, N., León-Buitimea, A., & Morones-Ramírez, J. R. (2024). Unraveling resistance mechanisms in combination therapy: A comprehensive review of recent advances and future directions. *Heliyon*.
16. Morones-Ramirez, J. R., Winkler, J. A., Spina, C. S., & Collins, J. J. (2013). Silver enhances antibiotic activity against gram-negative bacteria. *Science translational medicine*, 5(190), 190ra81-190ra81.

17. Niño-Martínez, N., Salas Orozco, M. F., Martínez-Castañón, G. A., Torres Méndez, F., & Ruiz, F. (2019). Molecular mechanisms of bacterial resistance to metal and metal oxide nanoparticles. *International journal of molecular sciences*, 20(11), 2808.
18. Payen, M. C., Muylle, I., Vandenberg, O., Mathys, V., Delforge, M., Van den Wijngaert, S., ... & De Wit, S. (2018). Meropenem-clavulanate for drug-resistant tuberculosis: a follow-up of relapse-free cases. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 22(1), 34-39.
19. Rattan, A., Kalia, A., & Ahmad, N. (1998). Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis: molecular perspectives. *Emerging infectious diseases*, 4(2), 195.
20. Sharma, A., Gupta, V. K., & Pathania, R. (2019). Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: From bench to bedside. *Indian Journal of Medical Research*, 149(2), 129-145.
21. Singh, S. K., Mohammed, A., Alghamdi, O. A., & Husain, S. M. (2020). New approaches for targeting drug resistance through drug combination. In *Combination Therapy Against Multidrug Resistance* (pp. 221-246). Academic Press.
22. Tamma, P. D., Cosgrove, S. E., & Maragakis, L. L. (2012). Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clinical microbiology reviews*, 25(3), 450-470.
23. Tamma, P. D., Cosgrove, S. E., & Maragakis, L. L. (2012). Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clinical microbiology reviews*, 25(3), 450-470.
24. Tehrani, K. H., & Martin, N. I. (2018). β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations: an update. *Medchemcomm*, 9(9), 1439-1456.
25. Xu, X., Xu, L., Yuan, G., Wang, Y., Qu, Y., & Zhou, M. (2018). Synergistic combination of two antimicrobial agents closing each other's mutant selection windows to prevent antimicrobial resistance. *Scientific reports*, 8(1), 7237
26. Zhou, C., Wang, Q., Jin, L., Wang, R., Yin, Y., Sun, S., ... & Wang, H. (2020). In vitro synergistic activity of antimicrobial combinations against bla KPC and bla NDM-Producing Enterobacterales with bla IMP or mcr genes. *Frontiers in Microbiology*, 11, 533209.