

مقایسه اثرات همودینامیک و بیوشیمیایی تجویز بولوس وانفوزیون مداوم فوروسماید در بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه

مجتبی مجتهدزاده (Ph.D.) * ابراهیم صالحی فر (Pharm.D.) ** محسن نایب پور (Ph.D.) ***
اتابک نجفی (M.D.) **** سیامک صفاری (M.D.) *****

چکیده

سابقه و هدف : یکی از مشکلات شایع بیماران بستری در بخش های مراقبت ویژه، تعادل مثبت مایعات می باشد که اغلب تاثیر منفی قابل توجهی بر روی وضعیت بیماران می گذارد؛ به علاوه تجویز دیورتیک ها سبب تغییرات بالینی قابل توجهی در متغیرهای همودینامیک می شود. این مطالعه جهت ارزیابی بی خطری و تاثیر نسبی دو دستورالعمل دیورتیک درمانی در واحد مراقبت های ویژه طراحی شده است.

مواد و روش ها : بیست و دو بیمار بستری در بخش مراقبت های ویژه که دچار ادم ریه و افزایش مایعات بودند و $PaO_2 / FiO_2 < 300$ (نسبت فشار اکسیژن شریانی به درصد اکسیژن هوای دم) داشتند وارد مطالعه شده و به دو گروه دریافت دیورتیک از طریق سرم (انفوزیون مداوم) و دریافت مستقیم از طریق ورید (بولوس متناوب) تقسیم شدند. اندازه گیری های همودینامیک و بیوشیمیایی برای بیماران انجام شد.

یافته ها : ضربان قلب و متوسط فشار شریانی در هر دو گروه، طی ساعت اول افزایش یافته و در ساعت دوم به مقادیر پایه ای رسیده است. در کل زمان مطالعه، ضربان قلب و نیتروژن اوره خون گروه بولوس، بیش تر از گروه انفوزیون افزایش یافته و تخلیه پتاسیم گروه بولوس نیز بیش تر بوده است. در گروه انفوزیون مداوم، مجموع برون ده ادراری، بیش تر و مجموع دوز دریافت شده، کم تر از گروه بولوس بوده است. گرچه این اختلاف ها از لحاظ آماری معنی دار نبوده است، در هر دو گروه (APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring system و pH، PaO_2 / FiO_2 به میزان قابل توجهی بهبود یافت

استنتاج : دیورتیک درمانی بر اساس دستورالعمل مشخص می تواند به سادگی و بدون بروز عارضه جانبی در ICU بنا نهاده شود. اگرچه به نظر می رسد هر دو روش به کار رفته در دستیابی به توازن منفی مایعات به یک اندازه موثر می باشند، پزشک می تواند انفوزیون مداوم دارو را در بیمارانی که ثبات همودینامیکی و الکترولیتی کافی ندارند انتخاب کند تا دیورز، بهتر کنترل شود و با نوسانات همودینامیکی و الکترولیتی کم تر همراه باشد.

واژه های کلیدی : همودینامیک، بیوشیمی، انفوزیون

* متخصص فارماکوتراپی مراقبت های ویژه و عضو هیأت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی تهران
** متخصص فارماکوتراپی (دستیار) دانشگاه علوم پزشکی تهران
*** متخصص بی هوشی و مراقبت های ویژه (استادیار) بیمارستان سینا
**** متخصص بی هوشی، بخش مراقبت های ویژه بیمارستان سینا
***** تاریخ تصویب: ۸۲/۱۱/۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۲/۷/۲۳ تاریخ دریافت: ۸۲/۳/۶

مقدمه

یکی از مشکلات شایع بیماران بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه، توازن مثبت مایعات می‌باشد که اغلب تاثیر منفی قابل توجهی بر روی وضعیت بیماران می‌گذارد. از دلایل مهم توازن مثبت مایعات می‌توان به تجویز بیش از اندازه مایعات، تغذیه نام وریدی و بیماری‌هایی نظیر نارسایی کلیوی، نارسایی احتقانی قلب و سیروز اشاره کرد. این معضل به همراه بی‌ثباتی همودینامیکی و اختلالات الکترولیتی ممکن است به ادم ریوی یا ادم محیطی منجر شود (۱ تا ۴).

اغلب از دیورتیک‌های قوس هنله جهت افزایش بازده ادراری و کاهش ادم ریه در بیماران بستری در بخش‌های مراقبت ویژه استفاده می‌شود.

با اتخاذ تدابیر مناسب جهت دیورز بهتر و نیز محدود کردن تجویز مایعات، درمان ادم ریه موفق‌تر خواهد بود و مدت زمان نیاز بیماران به تهویه مصنوعی و بستری بودن در بخش‌های مراقبت ویژه کاهش خواهد یافت (۵). دیورتیک درمانی براساس دستورالعمل مشخص و نیز انفوزیون فوروسماید در بیماران مقاوم به دوزهای معمول بولوس از جمله تدابیری است که می‌تواند مفید واقع شود (۶ تا ۸). تحقیقات نشان داده است که اثرات همودینامیک فوروسماید غالباً زودتر از عملکرد دیورتیک آن روی می‌دهد (۹ تا ۱۴).

هنوز در خصوص تغییرات همودینامیک ناشی از فوروسماید، اتفاق نظر وجود ندارد. در بیماران مبتلا به سکت قلبی، هم کاهش فشار پایان دیاستولی بطن چپ (Left Ventricular End Diastolic Pressure) و هم افزایش فشار پایان دیاستولی بطن چپ و در بیماران با نارسایی احتقانی قلب، تنگ شدن عروقی، افزایش فشار پایان دیاستولی بطن چپ و کاهش حجم ضربه‌ای به دنبال

تجویز فوروسماید گزارش شده است (۱۱، ۱۳، ۱۴). به موازات این تغییرات همودینامیکی، غلظت پلاسمایی رنین و نوراپی نفرین افزایش می‌یابد. گرچه افزایش غلظت پلاسمایی رنین به دنبال تجویز فوروسماید به طور کلی ثانویه به کاهش حجم خون در نظر گرفته می‌شود، اعتقاد براین است که فوروسماید مستقیماً سبب تحریک سیستم رنین-آنژیوتانسین می‌شود که حاصل آن افزایش موقت پس بار (afterload) و کاهش برون ده قلب می‌باشد (۱۴، ۱۵). از طرفی برخی محققین دیگر اعلام کرده‌اند که تغییرات قابل ملاحظه‌ای در میزان رنین یا نوراپی نفرین پلاسمایی به دنبال تجویز فوروسماید اتفاق نمی‌افتد (۹، ۱۵).

تفاوت‌هایی که از نظر متغیرهای همودینامیکی و اندوکرینی بین بیماران نارسایی احتقانی قلب و بیماران مبتلا به سکت قلبی مشاهده می‌شود، ممکن است نتیجه دیورتیک درمانی مزمن بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب و تخلیه مایعات داخل عروقی آن‌ها باشد.

تا آنجایی که ما می‌دانیم هنوز مطالعه‌ای که به مقایسه دو روش تجویز بولوس و انفوزیون فوروسماید از نظر اثربخشی، اثرات همودینامیک و بیوشیمیایی به طور همزمان پرداخته باشد، انجام نشده است. در این مطالعه، ضمن مقایسه بی‌خطری و اثربخشی دو روش دیورتیک درمانی بولوس و انفوزیون، اثرات همودینامیکی فوروسماید در دو گروه از بیماران و نیز تاثیر هر یک از روش‌ها روی متغیرهای بیوشیمیایی [سدیم، پتاسیم، BUN (Blood urea Nitrogen) و کراتینین] بررسی شده است. به علاوه تاثیر هریک از روش‌ها تجویز فوروسماید بر روی PH و APACHE II بیماران مطالعه شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه بالینی آینده نگر بر روی ۲۲ بیمار بستری در بخش مراقبت-های ویژه بیمارستان سینای تهران از مهر ۱۳۸۰ تا آذر ۱۳۸۱ انجام شده است. با توجه به سطح هوشیاری پایین بیماران، در خصوص شرکت بیماران در مطالعه و نحوه انجام آن اطلاعات کافی به همراهان داده شده و تنها پس از اخذ رضایت نامه کتبی، بیماران در مطالعه شرکت داده شده اند.

در صورتی بیماران وارد مطالعه می‌شدند که با توجه به شرایط بالینی شان، داروی فوروسماید توسط تیم پزشکی تجویز شده باشد. اکثر بیماران به علت کاهش بازده ادراری، ادم ریوی یا ادم محیطی تحت درمان با فوروسماید قرار گرفته‌اند.

معیارهای حذف بیماران از مطالعه شامل موارد زیر بوده است:

الف: اختلالات الکترولیتی (پتاسیم سرم کمتر از ۳ میلی مول بر لیتر و یاسدیم سرم کمتر از ۱۳۰ میلی مول بر لیتر) ب: دریافت دیورتیک دیگر در طی ۱۲ ساعت گذشته ج: بیماران تحت همودیالیز یا دیالیز صفاقی د: شواهد بالینی دال بر کاهش حجم مایعات ه: افت فشار خون (فشارخون سیستولیک کمتر از ۹۰ میلی متر جیوه یا شواهد بالینی دال بر کاهش پرفیوژن)

مداخلات:

مشابه‌سازی بیماران دو گروه براساس غلظت سرمی کراتینین در زمان وارد شدن به مطالعه انجام شده است و بیماران بر اساس غلظت سرمی کراتینین به دو گروه تقسیم شده اند:

گروهی که غلظت سرمی کراتینین بالاتر یا مساوی ۲/۵ میلی گرم در دسی لیتر داشته اند و گروه دیگر با غلظت سرمی کراتینین کمتر از ۲/۵ میلی گرم در دسی لیتر. علت این گروه بندی اولیه، حصول اطمینان از

توزیع یکنواخت تر بیماران با نارسایی کلیوی در دو گروه بولوس و انفوزیون بوده است.

بیماران بر اساس دستورالعمل زیر تحت درمان با فوروسماید قرار گرفتند:

الف: محدودیت دریافت مایعات (مایعات خوراکی ۷۰۰-۵۰۰ میلی لیتر و مایعات تزریقی حد اکثر ۱۰۰۰ میلی لیتر در ۲۴ ساعت)

ب: به هر دو گروه در ابتدا ۲۰ میلی گرم فوروسماید تجویز شود.

ج: درمان بیماران در دو گروه انفوزیون مداوم و بولوس به صورت زیر ادامه یابد.

انفوزیون مداوم:
انفوزیون به میزان ۱ میلی گرم در ساعت شروع شود.

سرعت انفوزیون به میزان ۱ میلی گرم در ساعت تا حداکثر ۰/۷۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در ساعت افزایش داده شود.

انفوزیون تا رسیدن به هدف بالینی مشخص شده برای هر بیمار ادامه داده شود.

بولوس:

در صورت ادرار کمتر از ۱ میلی لیتر به ازای هر کیلو گرم در ساعت و عدم دستیابی به هدف درمانی، دوز قبلی (۲۰ میلی گرم) دو برابر شده و در طی ۱-۲ ساعت به بیمار داده شود.

در صورت ادرار بیش تر از ۱ میلی لیتر به ازای هر کیلو گرم در ساعت و عدم دستیابی به هدف درمانی مشخص شده برای بیمار، دوز قبلی (۲۰ میلی گرم) هر ۶-۴ ساعت تکرار شود.

و محاسبه تفاضل برون ده ادراری از مایعات دریافتی (Intake-Output) جهت تعیین توازن مایعات. قابل ذکر است که در محاسبه توازن مایعات، میزان مدفوع و مایعات غیر محسوس (Insensible loss) لحاظ نشده است. اما هیچ یک از بیماران، مایعات قابل توجهی را از طریق مدفوع، زخم و یا خونریزی از دست نداده اند.

تحلیل آماری با نرم افزار SPSS ۱۰ انجام گرفته است. جهت مقایسه متوسط تغییرات متغیرهای همودینامیکی و بیوشیمیایی در هر گروه با مقادیر پایه از آزمون t با نمونه های جفت (paired Samples t-test) و جهت بررسی اختلاف های بین دو گروه از آزمون t با نمونه های مستقل (Independent Samples t-test) استفاده شده است.

برای مقایسه های پیچیده تر (مثل توازن مجموع مایعات بر حسب زمان و مجموع دوز فوروسماید بر حسب زمان) آنالیز واریانس با اندازه های تکراری (Repeated-measures analysis of variance) انجام شده است.

یافته ها

۲۲ بیمار (۱۱ بیمار گروه بولوس، ۱۱ بیمار گروه انفوزیون مداوم) در مطالعه وارد شده اند. اطلاعات دموگرافیک و خصوصیات بالینی بیماران در جدول شماره ۱ آمده است.

در جدول شماره ۲ ویژگی های همودینامیک و مقادیر آزمایشگاهی دو گروه، در زمان وارد شدن به مطالعه ذکر شده است.

متوسط درصد تغییرات همودینامیکی دو گروه (ضربان قلب، متوسط فشار شریانی و فشار ورید مرکزی) در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است.

در صورت ادرار بیش تر از ۱ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم در ساعت و دستیابی به هدف درمانی، دارو تجویز نشود.

اطلاعات جمع آوری شده پایه ای برای بیماران به شرح زیر بوده است:

الف- اطلاعات دموگرافیک و تخمین شدت بیماری بر اساس سیستم APACHE II (۱۶)

ب- تشخیص بیماری و علت پذیرش بیمار به ICU
ج- ثبت عوامل همودینامیکی (متوسط فشار خون شریانی [Mean Arterial Pressure (MAP)]، ضربان قلب [Heart Rate (HR)]، فشار ورید مرکزی [Central venous pressure (CVP)] و بازده ادراری بیمار

د- فهرست سایر داروهای تجویز شده برای بیمار در شروع مطالعه

ه- بررسی گازهای خون شریانی [Arterial Blood Gases (ABG)] و تعیین PaO₂ / FiO₂ و- گرفتن نمونه خونی جهت تعیین سدیم، پتاسیم، BUN و کراتینین

اندازه گیری های انجام شده به دنبال تجویز فوروسماید بر اساس دستور العمل فوق به شرح زیر بوده است:

الف- ثبت عوامل همودینامیکی، دوز فوروسماید تجویز شده و برون ده ادراری ایجاد شده در زمان های ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۵۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه و سپس هر ساعت تا ۱۲ ساعت و سپس هر سه ساعت تا ۳۶ ساعت.

ب- نمونه گیری در زمان های ۶، ۱۲، ۲۴ و ۳۶ ساعت جهت اندازه گیری غلظت سرمی سدیم، پتاسیم، BUN و کراتینین.

ج- ثبت مایعات خوراکی و تزریقی تجویز شده (اعم از کلوییدی، کریستالوئیدی و فراورده های خونی)

جدول شماره ۱: خصوصیات بالینی بیماران در زمان وارد شدن به مطالعه (میانگین $\pm$ انحراف معیار)^O

بولوس	انفوزیون مداوم
(n=11)	(n=11)
سن (سال)	54 $\pm$ 15
جنس (مرد / زن)	5 / 6
APACHE II	18 $\pm$ 7
بیماران دریافت کننده:	
تهویه مصنوعی	11
دوپامین > 5 μ g/kg/min	1
دوپامین < 5 μ g/kg/min	3
دوبوتامین	4
نیتر و گلیسرین IV	2
مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین	3
دیگوکسین	1
تشخیص اولیه:	
نارسایی احتقانی قلب	2
نارسایی حاد کلیوی	3
نارسایی مزمن کلیوی	2
عفونت منتشر (Sepsis)	2
خونریزی داخل مغزی	2
پنومونی	1
شوک آنافیلاکتیک	1

O: P-value > 0.05

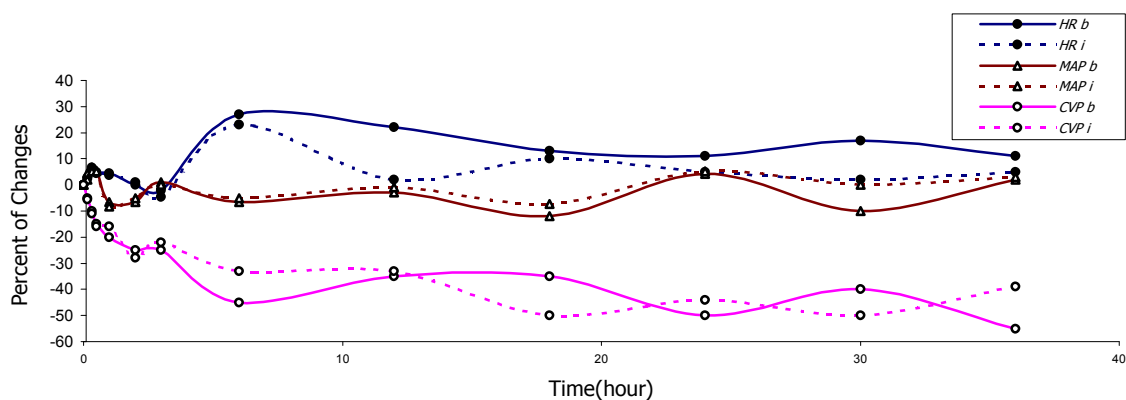
جدول شماره ۲: ویژگی های همودینامیک و مقادیر آزمایشگاهی بیماران در زمان وارد شدن به مطالعه (میانگین $\pm$ انحراف معیار)

بولوس	انفوزیون مداوم
(n=11)	(n=11)
متغیرهای همودینامیک:	
ضربان قلب (ضربه در دقیقه) *	90 $\pm$ 14
فشار متوسط شریانی (میلی متر جیوه) ^O	90 $\pm$ 11
فشار ورید مرکزی (سانتی متر آب) ^O	20 $\pm$ 4
مقایسه بدنی و مقادیر آزمایشگاهی:	
صدای سوم قلب (S3)	3
کراکل ریوی	4
ادم پا	5
PaO2/FiO2	211 $\pm$ 47
فشار شریانی (torr) Co2	33 $\pm$ 5
PH	7.25 $\pm$ 0.07
بیکربنات (میلی مول بر لیتر)	14 $\pm$ 4
سدیم (میلی مول بر لیتر)	143 $\pm$ 5
پتاسیم (میلی مول بر لیتر)	4.63 $\pm$ 0.47
کراتینین (میلی گرم بر دسی لیتر)	1.82 $\pm$ 0.5
BUN (میلی گرم بر دسی لیتر)	36 $\pm$ 14

- راهنمای مقادیر P-Value مقایسه بین دو گروه در زمان وارد شدن به مطالعه:

*: P-value = 0.024

O: P-Value > 0.05



نمودار شماره ۱: متوسط درصد تغییرات ضربان قلب، متوسط فشار شریانی و فشار ورید مرکزی در دو گروه بولوس و انفوزیون

بوده است (متوسط افزایش 13/6 درصد در مقایسه با 4/3 درصد) ($p > 0.05$).

متوسط فشار شریانی در هر دو گروه به دنبال تجویز دوز اولیه فوروسماید، افزایش قابل توجهی داشته است که حداکثر افزایش، 20 دقیقه بعد از تجویز دارو بوده است ($p > 0.05$). سپس کاهش تدریجی در متوسط فشار

ضربان قلب به دنبال تجویز 20 میلی گرم فوروسماید در هر دو گروه افزایش یافت (حداکثر افزایش در زمان 20 دقیقه) و در ساعت دوم به مقادیر پایه ای بازگشت. در طی مطالعه درصد افزایش ضربان قلب بیماران گروه بولوس به طور معنی داری بالاتر از بیماران گروه انفوزیون

معنی‌دار نبوده است [میانگین تفاوت‌ها بین مجموع بازده ادراری، ۲۰۹ میلی لیتر در ۳۶ ساعت؛ با حدود اطمینان ۹۵ درصد، میانگین ۷۳۷- تا ۳۱۹+ میلی لیتر در ۳۶ ساعت ($p=0/42$) و میانگین تفاوت‌ها بین مجموع دوز، ۲۹ میلی گرم در ۳۶ ساعت؛ با حدود اطمینان ۹۵ درصد، میانگین، ۸- تا ۶۶ میلی گرم در ۳۶ ساعت ($P=0/2$)] اختلاف مایعات خروجی از دریافتی در مجموع در مدت زمان مطالعه در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشته است. [تفاوت بین میانگین‌ها، ۵/۲۵ میلی لیتر در ساعت؛ با حدود اطمینان ۹۵ درصد تفاوت میانگین‌ها، ۹/۴۲- تا ۲۰- میلی لیتر در ساعت ($p=0/46$)].

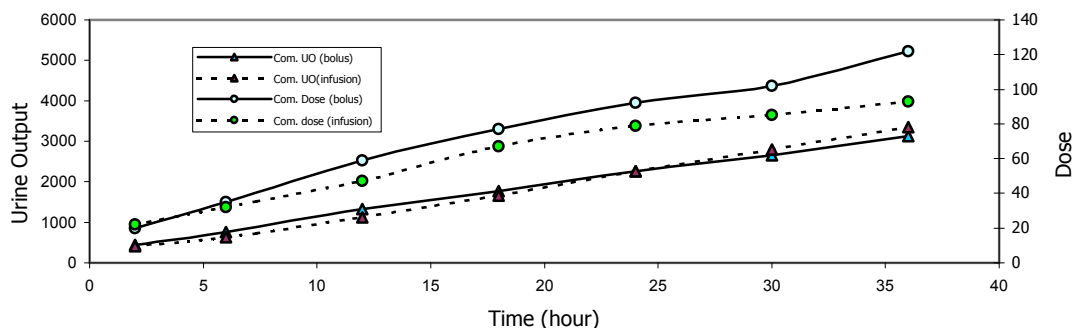
نسبت $pH, PaO_2/FiO_2$ ، مقادیر بیوشیمیایی (سدیم، پتاسیم، BUN و کراتینین) و APACHE II بیماران در زمان‌های ۶، ۱۲، ۲۴ و ۳۶ ساعت در جداول ۳- الف و ۳- ب برای دو گروه ذکر شده است.

شریانی در هر دو گروه بروز کرد که اختلاف معنی‌داری با مقادیر پایه‌ای نداشت ($p>0/05$).

فشار ورید مرکزی در هر دو گروه به دنبال تجویز دوز اولیه، کاهش یافت که در زمان ۲۰ دقیقه و به بعد، این اختلاف در مقایسه با مقادیر پایه‌ای معنی‌دار بوده است ($p>0/05$).

در کل زمان مطالعه، فشار ورید مرکزی گروه بولوس کمی بیش‌تر از گروه انفوزیون کاهش یافته است، اما این اختلاف معنی‌دار نبوده است. در نمودار شماره ۲ مجموع بازده ادراری و مجموع دوز فوروسماید دریافت شده بر حسب زمان ترسیم شده است.

مجموع بازده ادراری در گروه انفوزیون در کل زمان مطالعه، بیش‌تر از گروه بولوس بوده است و مجموع دوز فوروسماید تجویز شده در گروه انفوزیون، کم‌تر از گروه بولوس بوده است. این اختلاف‌ها از نظر آماری



نمودار شماره ۲: مجموع بازده ادراری و مجموع دوز فوروسماید در دو گروه بولوس و انفوزیون.

جدول شماره ۳- الف: $pH, PaO_2/FiO_2$ مقادیر بیوشیمیایی و APACHE II بیماران گروه بولوس (میانگین $\pm$ انحراف معیار)

زمان (ساعت)	شروع مطالعه	۶	۱۲	۲۴	۳۶
PaO ₂ /FiO ₂	۲۲۵±۵۰	۲۳۵±۴۵ ^O	۲۴۰±۳۰*	۲۶۰±۴۵*	۲۵۵±۴۱*
PH	۷/۲۷±۰/۰۶	۷/۳۱±۰/۰۷ ^O	۷/۳۳±۰/۰۵*	۷/۳۶±۰/۰۳*	۷/۳۴±۰/۰۷*
Na ⁺	۱۴۵±۵	۱۴۴±۴ ^O	۱۴۶±۴ ^O	۱۴۳±۳ ^O	۱۴۴±۳ ^O
K ⁺	۴/۵۶±۰/۰۱	۴/۷۲±۰/۰۲ ^{JK}	۳/۹۲±۰/۰۳ ^{JK}	۳/۶۳±۰/۰۳ ^{JK}	۳/۹۵±۰/۰۲*
Cr	۱/۵±۰/۰۶۵	۱/۵۵±۰/۰۵ ^O	۱/۵۸±۰/۰۴۲ ^O	۱/۵۲±۰/۰۳۷ ^O	۱/۵۱±۰/۰۳۷ ^O
BUN	۳۲±۱۳	۳۶±۱۱*	۳۸±۱۰*	۳۹±۸*	۳۵±۶ ^O
APACHE II	۲۰±۵	۱۹±۶ ^O	۱۸±۷ ^O	۱۸±۶*	۱۷±۷*

*: P-Value < 0/05 JK: P-Value < 0/01 O: P-Value > 0/05

- راهنمای مقادیر P-Value در مقایسه با زمان شروع مطالعه:

جدول شماره ۳- ب: PaO2/FiO2, pH, مقادیر بیوشیمیایی و APACHE II بیماران گروه انفوزیون (میانگین $\pm$ انحراف معیار)

زمان (ساعت) متغیرها	شروع مطالعه	۶	۱۲	۲۴	۳۶
PaO2/FiO2	۲۱۱ $\pm$ ۴۷	۲۲۵ $\pm$ ۴۸*	۲۳۵ $\pm$ ۴۲Φ	۲۶۲ $\pm$ ۴۹Φ	۲۷۰ $\pm$ ۴۲Φ
PH	۷/۲۵ $\pm$ ۰/۰۷	۷/۲۸ $\pm$ ۰/۰۶ ^O	۷/۲۹ $\pm$ ۰/۰۵*	۷/۳۷ $\pm$ ۰/۰۳*	۷/۳۷ $\pm$ ۰/۰۴*
Na+	۱۴۳ $\pm$ ۵	۱۴۴ $\pm$ ۵ ^O	۱۴۲ $\pm$ ۴ ^O	۱۴۴ $\pm$ ۴ ^O	۱۴۵ $\pm$ ۲ ^O
K+	۴/۶۳ $\pm$ ۰/۴۷	۴/۲۵ $\pm$ ۰/۳۷Ж	۴/۱۱ $\pm$ ۰/۲۵Ж	۴/۰۷ $\pm$ ۰/۲۰Ж	۴/۳۰ $\pm$ ۰/۳۰ ^O
Cr	۱/۸۲ $\pm$ ۰/۰۵	۱/۷۸ $\pm$ ۰/۰۲ ^O	۱/۸۰ $\pm$ ۰/۰۴ ^O	۱/۷۵ $\pm$ ۰/۰۴ ^O	۱/۸۰ $\pm$ ۰/۰۳ ^O
BUN	۳۶ $\pm$ ۱۴	۴۰ $\pm$ ۸*	۴۱ $\pm$ ۱۰*	۳۸ $\pm$ ۱۰ ^O	۳۸ $\pm$ ۹ ^O
APACHE II	۱۸ $\pm$ ۷	۱۸ $\pm$ ۵ ^O	۱۶ $\pm$ ۷ ^O	۱۵ $\pm$ ۶*	۱۵ $\pm$ ۷*

- راهنمای مقادیر P-Value در مقایسه با زمان شروع مطالعه: * : P-Value < ۰/۰۵ Ж: P-Value < ۰/۰۱ O: P-Value > ۰/۰۵ Φ: P-Value < ۰/۰۰۱

PaO2/FiO2 در زمان ۶ ساعت در گروه انفوزیون و در زمان ۱۲ ساعت در گروه بولوس، اختلاف معنی داری را با مقادیر شروع مطالعه نشان می دهد. در پایان مطالعه، افزایش PaO2/FiO2 در گروه انفوزیون، بیش تر از گروه بولوس بوده است (۲۸ درصد در مقابل ۱۴/۸ درصد).

تصحیح pH در هر دو گروه از زمان ۱۲ ساعت به بعد، اختلاف معنی داری را با pH پایه ای نشان می دهد. اختلاف میانگین ها بین دو گروه، قابل ملاحظه نبوده است. غلظت سدیم در دو گروه، اختلاف قابل ملاحظه ای با مقادیر پایه ای نداشته است.

غلظت پتاسیم در زمان های ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت در مقایسه با غلظت پتاسیم پایه ای، کاهش قابل ملاحظه ای داشته است. اختلاف غلظت پتاسیم در زمان ۳۶ ساعت با پتاسیم پایه ای تنها در گروه بولوس معنی دار بوده است. در مقایسه بین دو گروه در زمان های مختلف نیز، غلظت پتاسیم در گروه بولوس، بیش تر از گروه انفوزیون کاهش داشته است.

غلظت کراتینین در مقایسه با غلظت پایه ای و نیز در مقایسه بین دو گروه، اختلاف معنی داری نداشته است.

غلظت BUN در زمان های ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت در گروه بولوس و در زمان های ۶ و ۱۲ ساعت در گروه انفوزیون، بالاتر از مقادیر پایه ای بوده است. در هر دو گروه BUN زمان ۳۶ ساعت، اختلاف معنی داری با مقادیر پایه ای نداشته است.

APACHE II در هر دو گروه بهبود قابل ملاحظه ای در پایان مطالعه داشته است و تفاوت میانگین ها بین دو گروه، معنی دار نبوده است.

بحث

انگیزه انجام این تحقیق، ارزیابی موثر بودن و سهولت دیورتیک درمانی براساس دستورالعمل مشخص و نیز مقایسه دو دستورالعمل تجویز بولوس و انفوزیون مداوم فوروسماید بوده است. این مطالعه نشان داد که هر دو روش دیورتیک درمانی از نظر تاثیر و بروز عوارض جانبی، یکسان هستند. تاثیر فوروسماید از نظر افزایش بازده ادراری در هر دو گروه، رضایت بخش بوده است. اما زمانی که حجم بازده ادراری برحسب مقدار داروی تجویز شده مقایسه می شود، افزایش بازده ادراری بیماران در گروه انفوزیون، بیش تر و نوسانات بازده ادراری، کم تر از گروه بولوس بوده است.

Lawson و همکاران (۱۹۷۸) اولین محققینی بودند که انفوزیون فوروسماید را در بیماران با نارسایی احتقانی قلب که به دوزهای معمول دارو مقاوم بودند، به کار بردند (۷). در مطالعه دیگری ۹ بیمار مبتلا به نارسایی احتقانی قلب و مقاوم به دیورتیک ها با انفوزیون فوروسماید درمان شدند. متوسط زمان انفوزیون 18 ± 37 ساعت بوده است. اگر چه در ۷ بیمار پاسخ تدریجی وجود داشته و نیاز آن ها به سایر اقدامات درمانی کاهش یافته بود، بازده اداری بیماران گزارش نشده است (۱۷). انفوزیون فوروسماید به عنوان یک روش جایگزین برای تجویز بولوس در اطفال، به دنبال جراحی قلب به خصوص در بیمارانی که از نظر همودینامیک ناپایدار هستند، توصیه شده است (۱۸). Dunn و Howard (۲۰۰۱) نیز در مطالعه ای بر روی ۱۷ بیمار مسن بالاتر از ۶۵ سال که بر اساس تقسیم بندی انجمن قلب نیویورک در کلاس ۴ CHF قرار داشتند، نشان داده اند که انفوزیون فوروسماید روشی بی خطر و موثر بوده و از نظر اقتصادی نیز به صرفه تر از تجویز بولوس می باشد (۱۹). اخیراً در مطالعه بر روی ۱۰۷ بیمار مبتلا به با CHF مقاوم، نشان داده شده که انفوزیون دوز بالای فوروسماید (۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ میلی گرم در روز) به همراه حجم کم سالین هایپرتونیک (۱۵۰ میلی لیتر از سالین ۱/۴ تا ۴/۶ درصد)، دیورز و ناتریورز بیشتری نسبت به دوز معادل بولوس، ایجاد می کند؛ ضمن آن که با مرگ و میر کم تری نیز همراه است (۲۰). گرچه این محققین از انفوزیون فوروسماید استفاده کرده اند، هیچ یک بر اساس دستورالعمل مشخص و با یک هدف درمانی از پیش تعیین شده، اقدام نکرده اند. Dan Scilhuller و همکاران (۱۹۹۷) یک روش دیورتیک درمانی بر اساس دستورالعمل مشخص را ارائه دادند، اما مقایسه ای از نظر تغییرات بیوشیمیایی بین دو گروه انجام نداده اند (۶).

در این مطالعه علاوه بر دیورتیک درمانی بیماران بر اساس دستورالعمل مشخص و با اهداف درمانی از پیش تعیین شده، تغییرات بیوشیمیایی بین دو گروه نیز مقایسه شده است.

یافته های این مطالعه حاکی از انقباض اولیه عروقی به دنبال تجویز فوروسماید و متعاقباً افزایش متوسط فشار شریانی بوده است. متوسط فشار شریانی بیماران در ساعات های بعد به مقادیر کم تر از حد پایه ای کاهش یافته و این کاهش از نظر آماری معنی دار نبوده است. ضربان قلب بیماران در زمان ۲۰ دقیقه بعد از تجویز به حداکثر میزان رسیده و در ساعت دوم مطالعه به سمت مقادیر پایه ای کاهش یافته است.

افزایش ضربان قلب و فشار متوسط شریانی به دنبال تجویز فوروسماید ممکن است به علت افزایش آزادسازی رنین کلیوی به جهت افزایش پروستاگلاندین های اداری باشد (۲۱، ۲۳). افزایش رنین با ازدیاد تولید آنژیوتانسین سبب انقباض عروقی هم به صورت مستقیم و هم از طریق افزایش تولید نوراپی نفرین می شود (۲۳).

برخلاف مطالعات قبلی (۱۱) افزایش متوسط فشار شریانی در این مطالعه سریع تر اتفاق افتاده (۲۰ دقیقه در مقابل ۶۰ دقیقه) و برای مدت زمان طولانی تری نیز ادامه یافته است (۳۰ دقیقه در مقابل ۲۰ دقیقه).

افزایش زود هنگام و طولانی تر متوسط فشار شریانی در این مطالعه ممکن است به علت تفاوت بیماری های مورد مطالعه باشد. Dikshit و همکاران (۱۹۷۳) به بررسی اثرات همودینامیک کلیوی و خارج کلیوی فوروسماید در نارسایی احتقانی قلب به دنبال سکته قلبی پرداختند؛ در این شرایط، دیورتیک درمانی مزمن سبب تخلیه مزمن مایعات شده و پاسخ رنین و نوراپی نفرین به جهت تحریک طولانی تر، محدود تر خواهد بود (۱۱). اما در این مطالعه بیماران با بیماری های مختلفی بررسی شده اند که متوسط فعالیت پایه ای رنین پلاسمايي آن ها از بیماران با

نارسایی احتقانی قلب کم تر و افزایش رنین و نوراپی

غلظت کراتینین نیز در دو گروه، اختلاف معنی داری با سطح پایه ای نداشته است اما افزایش BUN در گروه بولوس بیش تر از گروه انفوزیون بوده است.

نفرین آن ها به دنبال تجویز فوروسماید، بیش تر بوده است. افزایش ضربان قلب به دنبال تجویز فوروسماید نیز با افزایش تحریک رنین- آنژیوتانسین و تشدید فعالیت سیستم سمپاتیک به دنبال تخلیه حجم، توجیه پذیر است. در این مطالعه ضربان قلب در گروه بولوس، بالاتر از گروه انفوزیون بوده و دلیل آن ممکن است نوسانات کم تر دیورز در گروه انفوزیون باشد.

بهبود بیش تر اکسیژناسیون و نیز تغییرات کمتر BUN و پتاسیم خون در گروه انفوزیون ممکن است به علت دیورز یکنواخت تر در طی مطالعه بوده باشد.

APACHE II در هر دو گروه به طور معنی داری کاهش یافته که دلیل بر موثر بودن هر دو دستورالعمل به کار گرفته شده در بهبود وضعیت بالینی بیماران بوده است.

فشار ورید مرکزی در زمان ۲۰ دقیقه بعد از تجویز فوروسماید در هر دو گروه به طور معنی داری کاهش یافته است و علی رغم افت بیش تر فشار ورید مرکزی در گروه بولوس، این اختلاف معنی دار نبوده است.

در مجموع به نظر می رسد دستورالعمل مشخص دیورتیک درمانی (بولوس یا انفوزیون) به سهولت و با تاثیر مناسب می تواند در بخش های مراقبت های ویژه به کار گرفته شود. در مقایسه کلی بین دو روش تجویز فوروسماید به نظر می رسد با انفوزیون فوروسماید، دیورز یکنواخت تری حاصل شده و تغییرات همودینامیکی (نظیر افزایش ضربان قلب) و بیوشیمیایی (نظیر کاهش پتاسیم و افزایش BUN) کم تری اتفاق می افتد و خصوصاً در بیمارانی که ثبات همودینامیکی و الکترولیتی کافی ندارند، انفوزیون فوروسماید، روش مطمئن تری جهت حصول دیورز کنترل شده با حداقل تغییرات همودینامیکی و الکترولیتی به نظر می رسد.

افزایش نسبت PaO₂/ FiO₂ در هر دو گروه، قابل ملاحظه بوده و این افزایش در گروه انفوزیون، بالاتر بوده است. pH در هر گروه بعد از ۱۲ ساعت به طور معنی داری نسبت به سطح پایه ای بهبود یافته است. بهبود PaO₂/ FiO₂ و pH احتمالاً به علت کاهش ادم ریوی و بهبود اکسیژناسیون بیماران بوده است.

غلظت پتاسیم در هر دو گروه به طور معنی داری در طی ۲۴ ساعت اول افت کرد و کاهش پتاسیم در بیماران گروه بولوس، بیش تر از گروه انفوزیون بوده است. تغییرات غلظت سدیم بیماران در هر دو گروه، اختلاف معنی داری با مقادیر پایه ای نداشته است.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از همکاری پرسنل محترم ICU و آزمایشگاه بیمارستان سینای تهران صمیمانه تقدیر و تشکر می نمایند.

فهرست منابع

1. Schuller D, Mutchell JP, Calandrino FS, Schuster DP. Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 1991; 100: 1068-1075.
2. Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, Prihoda TJ, Harris GD. Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 924-929.
3. Lowell JA, Schifferdecker C, Driscoll DF, Benotti PN, Bistran BR. Postoperative fluid overload: Not a benign problem. *Crit. Care. Med.* 1990; 18: 728-733.
4. Humperly H, Hall J, Sznajder I, Silverstein M, Wood L. Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. *Chest.* 1990; 97: 1176-1180.
5. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *AM. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 990-998.
6. Schuller D, Lynch JP, Fine D. Protocol guided diuretic management: Comparison of furosemide by continuous infusion and intermittent bolus. *Crit. Care. Med.* 1997; 25: 1969-1975.
7. Lawson DH, Gray JMB, Henry DA, Lawson DH, Tilston WJ. Continuous infusion of furosemide in refractory edema. 1978; 2: 476.
8. Ellison DH, Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001; 96(3-4): 132-43.
9. Ikram H, Chan W, Espiner A, Nicholls MG. Haemodynamic hormone response to acute and chronic furosemide therapy in congestive heart failure. *Clin. Sci.* 1980; 59: 443-449.
10. Bhatia ML, Singh I, Manchanda SC, Khanna PK, Roy SB. Effect of furosemide on pulmonary blood volume. *BMJ.* 1969; 2: 551-552.
11. Dikshit K, Vyden JK, Forrester JS, Chatterjee K, Prakash R, Swan HJ. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1973; 288: 1087-1090.
12. Verma SP, Silke B, Hussain M, Nelson GI, Reynolds GW, Richmond A, et al. First line treatment of left ventricular failure Complicating acute myocardial infarction. A randomized evaluation of immediate effects of uretic, venodilator, Arteriodilator and positive inotropic drugs on left ventricular function. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1987; 10: 38-46.
13. Nelson GI, Silke B, Forsyth D. Hemodynamic comparison of primary venous or arteriolar dilatation and the Subsequent effect of furosemide in left ventricular failure after acute myocardial

- infarction. *AM. J. cardiol.* 1983; 52: 1036-1040.
14. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, olivari MT, Levine TB, Cohn JN. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohormonal axis. *Ann. Intern. Med.* 1985; 103: 1-6.
 15. Kubo SH, Clark M, Larag HJH, Borer JS, Cody RJ. Identification of normal neurohormonal activity in mild congestive heart failure and stimulating effect of upright posture and diuretics. *Am. J. cardiol.* 1987; 60: 1322-1328.
 16. Kanus WA, Draper EA, Wagner DP, APACHE II. A severity of disease classification system. *Crit. Care. Med.* 1985; 13: 818-829.
 17. Rudy D, Sica DA, Nunley J. Furosemide infusions in diuretic resistant individuals. *Abstr. Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 47:144.
 18. Van der vorst MMJ, Ruys-Dudok van Heel. I, Kist-van Holthe JE, Den Hartigh J, Schoemaker RC, et al. Continuous intravenous furosemide in haemodynamically unstable children after cardiac surgery. *Intensive care. Med.* 2001; 27: 711-715.
 19. Howard PA, Dunn MI. Aggressive diuresis for severe heart failure in the elderly. *Chest*, 2001; 119(3): 807-10.
 20. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A et al. Effect of high dose furosemide and Small volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects, *Am Heart J.* 2003; 145: 459-66.
 21. Beierwaltes WH, Shryven S, Sanders E, Stand J, Romero JC. Renin release selectively stimulated by prostaglandin I₂ in isolated rat glomeruli. *AM. J. physiol.* 1982; 243: F276-F283.
 22. Ciabattini G, Pugliese F, Cinotti GA. Characterization of furosemide-induced activation of the renal prostaglandin system. *Eur. J. pharmacol.* 1979; 60: 181-187.
 23. Freeman RH, Davis JO, Villarreal D. Role of renal prostaglandins in the control of renin release. *Circ. Res.* 1984; 54: 1-9.