

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

جنتی مجتهدزاده^{*}(Ph.D.) ابراهیم صالحی فر^{**}(Pharm.D.) محسن نایب پور^{***}
سیامک صفاری^{****}(M.D.) اتابک نجفی^{*****}(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 متغیر های 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 $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$ (نسبت فشار اکسیژن شریانی به درصد اکسیژن هوای دمی) 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، بیشتر از گروه انفوزیون افزایش یافته و تخلیه پتانسیم گروه بولوس نیز بیشتر بوده است. در گروه انفوزیون مداوم، مجموع برون ده ادراری، بیشتر و مجموع دوز دریافت شده، کمتر 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) pH 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 الکتروولیتی کافی ندارند انتخاب کند تا دیورز، بهتر کنترل شود و با نوسانات همودینامیکی والکتروولیتی کمتر همراه باشد.

واژه های کلیدی : همودینامیک، بیوشیمی، انفوزیون

* تهران: دانشگاه علوم پزشکی تهران- دانشکده داروسازی

** متخصص فارماکوتراپی مراقت های ویژه و عضو هیأت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی تهران

*** متخصص فارماکولوژی و عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی تهران

**** متخصص فارماکوتراپی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی تهران

***** متخصص بیهوشی، بخش مراقت های ویژه بیمارستان سینا

***** متخصص بیهوشی و مراقت های ویژه (استادیار) بیمارستان سینا

تاریخ تصویب: ۱۱/۱/۸۲

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۲۳/۷/۸۲

تاریخ دریافت: ۶/۳/۸۲

مقدمه

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-آثریوتانسین می‌شود که حاصل آن افزایش موقت پس بار (afterload) و کاهش برونو 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 سکته 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 انفوژیون فوروسماید از نظر اثربخشی، اثرات همودینامیک و بیوشیمیابی به طور همزمان پرداخته باشد، انجام نشده است. در این مطالعه، ضمن مقایسه بی‌خطری و اثربخشی دو روش دیورتیک درمانی بولوس و انفوژیون، اثرات همودینامیکی فوروسماید در دو گروه از بیماران و نیز تاثیر هر یک از روش‌ها روی متغیرهای بیوشیمیابی [سدیم، پاتاسیم، (Blood urea Nitrogen) BUN و کراتینین] بررسی شده است. به علاوه تاثیر هریک از روش‌ها تجویز فوروسماید بر روی PH و APACHE II بیماران مطالعه شده است.

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 تام وریدی و بیماری‌هایی نظیر نارسایی کلیوی، نارسایی احتقانی قلب و سیروز اشاره کرد. این معضل به همراه بی‌ثباتی همودینامیکی و اختلالات الکتروولیتی ممکن است به ادم ریوی یا ادم محیطی منجر شود (۴، ۱۴).

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 موفق تر 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 انفوژیون فوروسماید در بیماران مقاوم به دوزهای معمول بولوس از جمله تدابیری است که می‌تواند مفید واقع شود (۶، ۷). تحقیقات نشان داده است که اثرات همودینامیک فوروسماید غالباً زودتر از عملکرد دیورتیک آن روی می‌دهد (۸، ۹).

هنوز در خصوص تغییرات همودینامیک ناشی از فوروسماید، اتفاق نظر وجود ندارد. در بیماران مبتلا به سکته 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

توزيع یکنواخت تر بیماران با نارسایی کلیوی در دو گروه بولوس و انفوژیون بوده است.

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

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

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

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

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

سرعت انفوژیون به میزان ۱ میلی گرم در ساعت تا حد اکثر ۰/۷۵ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم در ساعت افزایش داده شود.

انفوژیون 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 بیشتر 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.

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 می‌شندند که با توجه به شرایط بالینی شان، داروی فوروسمايد توسط تیم پزشکی تجویز شده باشد. اکثر بیماران به علت کاهش بازده ادراری، ادم ریوی یا ادم محیطی تحت درمان با فوروسمايد قرار گرفته‌اند.

معیارهای حذف بیماران از مطالعه شامل موارد زیر بوده است:

الف: اختلالات الکترولیتی (پاتسیم 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)

مداداالت:

مشا به سازی 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 یامساوی 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

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 غیرمحسوس (Insensible loss) لحاظ نشده است. اما هیچ یک از بیماران، مایعات قابل توجهی را از طریق مدفوع، زخم و یا خونریزی ازدست نداده اند. تحلیل آماری با نرم افزار SPSS 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 فوروسمايد 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 انفузیون 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 کیلو گرم در ساعت و دستیابی به هدف درمانی ، دارو تجویز نشود .

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

الف- اطلاعات دموگرافیک و تخمين 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)]

بیمار

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

ه- بررسی گازهای خون شریانی [Arterial Blood Gases (ABG)]

و- گرفتن نمونه خونی جهت تعیین سدیم، پتاسیم و کراتینین

اندازه گیری های انجام شده به دنبال تجویز

فوروسمايد بر اساس دستور العمل فوق به شرح زیر بوده

است :

الف- ثبت عوامل همودینامیکی، دوز فوروسمايد 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 و کراتینین.

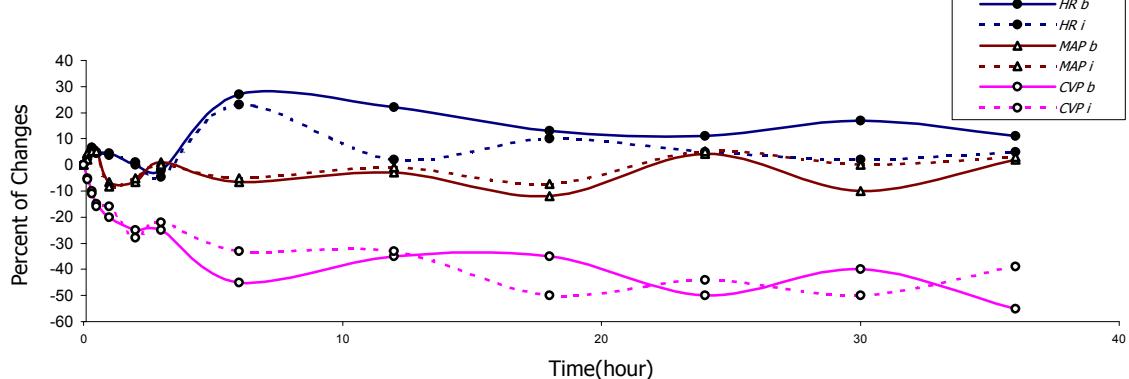
ج- ثبت مایعات خوراکی و تزریقی تجویز شده (اعم از کلرئیدی، کریستالوئیدی و فراورده های خونی)

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

انفوژیون مداوم (n=11)	بولوس (n=11)	انفوژیون مداوم (n=11)	بولوس (n=11)
متغیرهای همودینامیک:			
۱۰۵±۱۴	۹۰±۱۴	۹۰±۱۴	۵۸±۱۳
۹۵±۱۱	۹۰±۱۴	۰ ^O	۵۶±۱۵
۱۸±۴	۲۰±۴	۰ ^O	سن (سال)
معاینه پذنی و مقادیر آزمایشگاهی:			
۳	۲	۷/۴	جنس (مرد / زن)
۴	۵	۵/۶	APACHE II
۷	۵	۱۸±۷	بیماران در یافت کننده:
۲۱۱±۴۷	۲۲۵±۵۰	۲۰±۵	تهریه مصنوعی
۳۳±۵	۳۶±۵	PaO ₂ /FiO ₂	دویامین > ۵µg/kg/min
۷/۲۵±۰/۰۷	۷/۲۵±۰/۰۶	Co ₂ (torr)	دویامین < ۵µg/kg/min
۱۴±۴	۱۶±۵	PH	دوپوتامین
۱۴۳±۵	۱۴۵±۵	بیکربنات (میلی مول بر لیتر)	نیترو گلیسرین IV
۴/۶۳±۰/۴۷	۴/۵۶±۰/۰۱	سدیم (میلی مول بر لیتر)	مهار کننده آنزیم مبدل آنزیو تانسین
۱/۸۲±۰/۰۵	۱/۰۵±۰/۰۵	پتاسیم (میلی گرم بر دسی لیتر)	دیگوگین
۳۶±۱۴	۳۲±۱۳	کراتینین (میلی گرم بر دسی لیتر)	تشخیص اولیه:
- راهنمای مقادیر P-Value مقایسه بین دو گروه در زمان وارد شدن به مطالعه:			
* : P-value = .۰۰۲۴			
O : P-Value > .۰۰۵			

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

انفوژیون مداوم (n=11)	بولوس (n=11)	انفوژیون مداوم (n=11)	بولوس (n=11)
بیماران در یافت کننده:			
۱۰	۱۱	تهریه مصنوعی	دویامین > ۵µg/kg/min
۱	۱	دویامین < ۵µg/kg/min	دوپوتامین
۳	۲	نیترو گلیسرین IV	مهار کننده آنزیم مبدل آنزیو تانسین
۴	۳		
۲	۲		
۲	۳		
.	۱		
تشخیص اولیه:			
۳	۲	نارسایی احتقانی قلب	نارسایی حاد کلیوی
۲	۳	نارسایی مزمن کلیوی	(Sepsis) عفونت منتشر
۲	۲	خونریزی داخل مغزی	پنومونی
۱	۲		شوک آنافیلاکتیک
۲	.		
۱	۱		
.	۱		
O: P-value > .۰۰۵			



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

بوده است (متوسط افزایش ۱۳/۶ درصد در مقایسه با ۴/۳ درصد).

(p>0/05).

متوسط فشار شریانی در هر دو گروه به دنبال تجویز دوز اولیه فوروسمايد، افزایش قابل توجهی داشته است که حداقل افزایش ۲۰ دقیقه بعد از تجویز دارو بوده است (p<0/05). سپس کاهش تدریجی در متوسط فشار

ضربان قلب به دنبال تجویز ۲۰ میلی گرم فوروسمايد در هر دو گروه افزایش یافت (حداکثر افزایش در زمان ۲۰ 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 انفوژیون

معنی دار نبوده است [میانگین تفاوت ها بین مجموع بازده ادراری، ۲۰۹ میلی لیتر در ۳۶ ساعت؛ با حدود اطمینان ۹۵ درصد، میانگین ۷۳۷-۳۱۹ میلی لیتر در ۳۶ ساعت ($p=0.42$) و میانگین تفاوت ها بین مجموع دوز، ۲۹ میلی گرم در ۳۶ ساعت؛ با حدود اطمینان ۹۵ درصد، میانگین، ۸-۶۶ میلی گرم در ۳۶ ساعت ($P=0.2$)]. اختلاف مایعات خروجی از دریافتی در مجموع در مدت زمان مطالعه در دو گروه اختلاف معنی داری نداشتند. [تفاوت بین میانگین ها، ۵/۲۵ میلی لیتر در ساعت؛ با حدود اطمینان ۹۵ درصد تفاوت میانگین ها، ۹-۲۰ میلی لیتر در ساعت ($p=0.46$)].

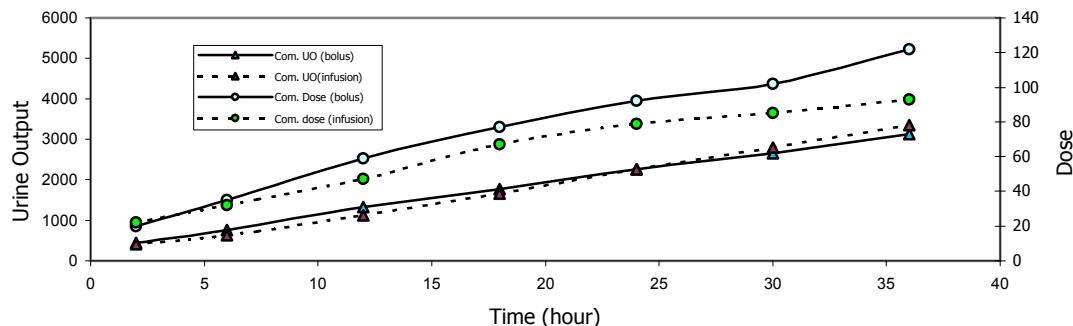
نسبت $\text{pH}, \text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ، مقادیر بیوشیمیابی (سدیم، پتاسیم، BUN و کراتینین) و APACHE II بیماران در زمان های ۶، ۱۲، ۲۴ و ۳۶ ساعت در جداول ۳-الف و ۳-ب برای دو گروه ذکر شده است.

شرياني در هر دو گروه بروز كرد كه اختلاف معنی داري با مقادير پايه اي نداشت ($p>0.05$).

فشار وريد مرکزي در هر دو گروه به دنبال تجويز دوز اوليه، کاهش يافت كه در زمان ۲۰ دقيقه و به بعد، اين اختلاف در مقاييسه با مقادير پايه اي معنی دار بوده است ($p<0.05$).

در كل زمان مطالعه، فشار وريد مرکزي گروه بولوس کمی بيشتر از گروه انفوژيون کاهش يافته است، اما اين اختلاف معنی دار نبوده است. در نموذار شماره ۲ مجموع بازده ادراری و مجموع دوز فوروسمايد در يافت شده بحسب زمان ترسيم شده است.

مجموع بازده ادراری در گروه انفوژيون در كل زمان مطالعه، بيشتر از گروه بولوس بوده است و مجموع دوز فوروسمايد تجويز شده در گروه انفوژيون، کمتر از گروه بولوس بوده است. اين اختلافها از نظر آماري



نمودار شماره ۲: مجموع بازده ادراری و مجموع دوز فوروسمايد در دو گروه بولوس و انفوژيون.

جدول شماره ۳-الف: مقادير بيوشيمياي و APACHE II بيماران گروه بولوس (ميانگين ± انحراف معيار)

زمان (ساعت) متغريها	شروع مطالعه				
	۳۶	۲۴	۱۲	۶	
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	$250 \pm 41^*$	$260 \pm 45^*$	$240 \pm 30^*$	235 ± 45^0	225 ± 50
PH	$7.34 \pm 0.07^*$	$7.36 \pm 0.07^*$	$7.33 \pm 0.05^*$	7.31 ± 0.07^0	7.27 ± 0.06
Na^+	144 ± 3^0	143 ± 3^0	146 ± 4^0	144 ± 4^0	140 ± 5
K^+	$3.95 \pm 0.27^*$	$3.63 \pm 0.31^{\text{JK}}$	$3.92 \pm 0.3^{\text{JK}}$	$4.2 \pm 0.22^{\text{JK}}$	4.56 ± 0.051
Cr	1.01 ± 0.37^0	1.02 ± 0.37^0	1.08 ± 0.42^0	1.05 ± 0.05^0	1.0 ± 0.05
BUN	35 ± 6^0	$39 \pm 8^*$	$38 \pm 10^*$	$36 \pm 11^*$	32 ± 13
APACHE II	$17 \pm 7^*$	$18 \pm 6^*$	18 ± 7^0	19 ± 6^0	20 ± 5

*: 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 : pH , PaO₂/FiO₂ مقادیر بیوشیمیابی و APACHE II بیماران گروه انفوزیون (میانگین ± انحراف معیار)

۳۶	۲۴	۱۲	۶	شروع مطالعه	زمان (ساعت) متغیرها
۷۷۰ ± ۴۲Φ	۷۶۲ ± ۴۹Φ	۷۳۵ ± ۴۲Φ	۷۲۵ ± ۴۸*	۷۱۱ ± ۴۷	PaO ₂ /FiO ₂
۷/۳۷ ± ۰/۰۴*	۷/۳۷ ± ۰/۰۴*	۷/۴۹ ± ۰/۰۵*	۷/۲۸ ± ۰/۰۶	۷/۲۵ ± ۰/۰۷	pH
۱۴۵ ± ۲ ^O	۱۴۴ ± ۴ ^O	۱۴۲ ± ۴ ^O	۱۴۴ ± ۵ ^O	۱۴۳ ± ۵	Na ⁺
۴/۳۰ ± ۰/۳۰ ^O	۴/۰۷ ± ۰/۲۰Ж	۴/۱۱ ± ۰/۲۵Ж	۴/۲۵ ± ۰/۳۷Ж	۴/۶۳ ± ۰/۴۷	K ⁺
۱/۸۰ ± ۰/۳ ^O	۱/۷۵ ± ۰/۴۶ ^O	۱/۸۰ ± ۰/۴ ^O	۱/۷۸ ± ۰/۰۲ ^O	۱/۸۲ ± ۰/۰	Cr
۳۸ ± ۹ ^O	۳۸ ± ۱۰ ^O	۴۱ ± ۱۰*	۴۰ ± ۸*	۳۶ ± ۱۴	BUN
۱۵ ± ۷*	۱۵ ± ۶*	۱۶ ± ۷ ^O	۱۸ ± ۵ ^O	۱۸ ± ۷	APACHE II

* : P – Value < .۰۰۵ Ж: P-Value < .۰۰۱ O: P-Value > .۰۰۵ Φ: P – Value < .۰۰۰۱ - راهنمای مقادیر P-Value در مقایسه با زمان شروع مطالعه :

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

APACHE II در هر دو گروه بهبود قابل ملاحظه‌ای در پایان مطالعه داشته است و تفاوت میانگین‌ها 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 فوروسمايد بوده است. این مطالعه نشان داد که هر دو روش دیورتیک درمانی از نظر تاثیر و بروز عوارض جانبی، یکسان هستند. تاثیر فوروسمايد از نظر افزایش بازده ادراری در هر دو گروه، رضایت بخش بوده است. اما زمانی که حجم بازده ادراری بر حسب مقدار داروی تجویز شده مقایسه می‌شود، افزایش بازده ادراری بیماران در گروه انفوزیون، بیشتر و نوسانات بازده ادراری، کمتر از گروه بولوس بوده است.

غلظت PaO₂/FiO₂ در زمان ۶ ساعت در گروه انفوزیون و در زمان ۱۲ ساعت در گروه بولوس، اختلاف معنی‌داری را با مقادیر شروع مطالعه نشان می‌دهد. در پایان مطالعه، افزایش PaO₂/FiO₂ در گروه انفوزیون، بیشتر 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 معنی‌داری را با pH پایه‌ای نشان می‌دهد. اختلاف میانگین‌ها بین دو گروه، قابل ملاحظه نبوده است. غلظت سدیم در دو گروه، اختلاف قابل ملاحظه‌ای با مقادیر پایه‌ای نداشته است.

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

غلظت کراتینین در مقایسه با غلظت پایه‌ای و نیز در مقایسه بین دو گروه، اختلاف معنی‌داری نداشته است.

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.

یافته‌های این مطالعه حاکی از انقباض اولیه عروقی به دنبال تجویز فوروسمايد و متعاقباً افزایش متوسط فشار شریانی بوده است. متوسط فشار شریانی بیماران در ساعت‌های بعد به مقادیر کمتر از حد یایهای کاهش یافته و این کاهش از نظر آماری معنی دار نبوده است. ضربان قلب بیماران در زمان ۲۰ دقیقه بعد از تجویز به حداقل میزان رسیده و در ساعت دوم مطالعه به سمت مقادیر پایه‌ای کاهش یافته است.

افزایش ضربان قلب و فشار متوسط شریانی به دنبال تجویز فوروسمايد ممکن است به علت افزایش آزادسازی رین کلیوی بهجهت افزایش پروستاگلاندین‌های ادراری باشد (۲۱، ۲۲). افزایش رین با ازدیاد تولید آنزیوتانسین سبب انقباض عروقی هم به صورت مستقیم و هم از طریق افزایش تولید نوراپی‌نفرین می‌شود (۲۳). برخلاف مطالعات قبلی (۱۱) افزایش متوسط فشار شریانی در این مطالعه سریع‌تر 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 زودهنگام و طولانی تر متوسط فشار شریانی در این مطالعه ممکن است به علت تفاوت بیماری‌های مورد مطالعه باشد. Dikshit و همکاران (۱۹۷۳) به بررسی اثرات همودینامیک کلیوی و خارج کلیوی فوروسمايد در نارسایی احتقانی قلب به دنبال سکته قلبی پرداختند؛ در این شرایط، دیورتیک درمانی مزمن سبب تخلیه مزمن مایعات شده و پاسخ رین و نوراپی‌نفرین به جهت تحریک طولانی تر، محدود‌تر خواهد بود (۱۱). اما در این مطالعه بیماران با بیماری‌های مختلفی بررسی شده‌اند که متوسط فعالیت پایه‌ای رین پلاسمایی آن‌ها از بیماران با

Lawson و همکاران (۱۹۷۸) اولین محققینی بودند که انفوژیون فوروسمايد را در بیماران با نارسایی احتقانی قلب که به دوزهای معمول دارو مقاوم بودند، به کار برداشتند (۷). در مطالعه دیگری ۹ بیمار مبتلا به نارسایی احتقانی قلب و مقاوم به دیورتیک‌ها با انفوژیون فوروسمايد درمان شدند. متوسط زمان انفوژیون 18 ± 37 ساعت بوده است. اگرچه در ۷ بیمار پاسخ تدریجی وجود داشته و نیاز آن‌ها به سایر اقدامات درمانی کاهش یافته بود، بازده ادراری بیماران گزارش نشده است (۱۷). انفوژیون فوروسمايد به عنوان یک روش جایگزین برای تجویز بولوس در اطفال، به دنبال جراحی قلب به خصوص در بیمارانی که از نظر همودینامیک نایاب‌دار هستند، توصیه شده است (۱۸). Dunn و Howard (۲۰۰۱) نیز در مطالعه‌ای بر روی ۱۷ بیمار مسن بالاتر از ۶۵ سال که بر اساس تقسیم بندی انجمن قلب نیویورک در کلاس ۴ CHF قرار داشتند، نشان داده‌اند که انفوژیون فوروسمايد روشی بی‌خطر و موثر بوده و از نظر اقتصادی نیز به صرفه تر از تجویز بولوس می‌باشد (۱۹). اخیرا در مطالعه بر روی ۱۰۷ بیمار مبتلا به با CHF مقاوم، نشان داده شده که انفوژیون دوز بالای فوروسمايد (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 می‌کند؛ ضمن آن که با مرگ و میر کمتری نیز همراه است (۲۰). گرچه این محققین از انفوژیون فوروسمايد استفاده کرده‌اند، هیچ‌یک بر اساس دستورالعمل مشخص و با یک هدف درمانی از پیش تعیین شده، اقدام نکرده‌اند. Dan Scallhuller و همکاران (۱۹۹۷) یک روش دیورتیک درمانی بر اساس دستورالعمل مشخص را ارائه دادند، اما مقایسه‌ای از نظر تغییرات بیوشیمیایی بین دو گروه انجام نداده اند (۶).

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

بهبود بیشتر اکسیرناسیون و نیز تغییرات کمتر BUN و پتاسیم خون در گروه انفوژیون ممکن است به علت دیورز یکنواخت تر در طی مطالعه بوده باشد. APACHE II کاهش یافته که دلیل بر موثر بودن هر دو دستورالعمل به کار گرفته شده در بهبود وضعیت بالینی بیماران بوده است.

در مجموع به نظر می رسد دستورالعمل مشخص دیورتیک درمانی (بولوس یا انفوژیون) 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 انفوژیون فوروسماید، دیورز یکنواخت تری حاصل شده و تغییرات همودینامیکی (نظیر افزایش ضربان قلب) و بیوشیمیابی (نظیر کاهش پتاسیم و افزایش BUN) کمتری اتفاق می افتد و خصوصاً در بیمارانی که ثبات همودینامیکی و الکتروولیتی کافی ندارند، انفوژیون فوروسماید، روش مطمئن تری جهت حصول دیورز کنترل شده با حداقل تغییرات همودینامیکی و الکتروولیتی به نظر می رسد.

سپاسگزاری
نویسندها از همکاری پرستل محترم ICU و آزمایشگاه بیمارستان سینای تهران صمیمانه تقدير و تشکر می نمایند.

نارسایی احتقانی قلب کمتر و افزایش رنین و نورابی

نفرین آنها به دنبال تجویز فوروسماید، بیشتر بوده است. افزایش ضربان قلب به دنبال تجویز فوروسماید نیز با افزایش تحریک رنین - آثریوتانسین و تشدید فعالیت سیستم سمپاتیک به دنبال تخلیه حجم، توجیه پذیر است. در این مطالعه ضربان قلب در گروه بولوس، بالاتر از گروه انفوژیون بوده و دلیل آن ممکن است نوسانات کمتر دیورز در گروه انفوژیون باشد.

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 بیشتر فشار ورید مرکزی در گروه بولوس، این اختلاف معنی دار نبوده است.

افزایش نسبت $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ در هر دو گروه، قابل ملاحظه بوده و این افزایش در گروه انفوژیون، بالاتر بوده است. pH در هر گروه بعد از ۱۲ ساعت به طور معنی داری نسبت به سطح پایه ای بهبود یافته است. بهبود $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ و pH و بهبود اکسیرناسیون 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، بیشتر از گروه انفوژیون بوده است. تغییرات غلظت سدیم بیماران در هر دو گروه، اختلاف معنی داری با مقادیر پایه ای نداشته است.

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, Bistrian BR. Postoperative fluid overload: Not a benign problem. *Crit. Care. Med.* 1990; 18: 728-733.
4. Humphrey 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 furosemicde therapy in congestive heart failare. *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, Schoe maker 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 comparision 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. Ciabattoni 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.