

## اثر تجویز توأم تیامین و ویتامین C بر کاهش میزان مرگ در بیماران مبتلا به سپسیس شدید: کار آزمایی بالینی تصادفی شده

کیانا شیرانی<sup>۱</sup>، رسول سلطانی<sup>۲</sup>، یاسمن اسکندری<sup>۳</sup>، حسن صالحی<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** سپسیس، یک سندرم پاسخ التهابی سیستمیک با منشأ عفونی است و سالانه تعداد زیادی به آن مبتلا می‌شوند. سپسیس یکی از عوامل مهم مرگ و میر است که روش‌های گوناگونی برای کاهش آن مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعه‌ی حاضر، به بررسی اثر تجویز توأم تیامین و ویتامین C بر کاهش میزان مرگ در بیماران مبتلا به سپسیس شدید پرداخت.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی شده، ۸۶ بیمار مبتلا به سپسیس شدید به دو گروه ۴۳ نفری درمان و شاهد تخصیص یافتند. گروه درمان، تیامین ۶۰۰ میلی‌گرم خوراکی هر ۱۲ ساعت و ویتامین C با دوز ۵۰ mg/kg، وریدی روزانه به مدت ۹۶ ساعت به همراه درمان استاندارد، و گروه شاهد، درمان استاندارد را دریافت نمودند. پیامد درمانی (بهبود یا مرگ)، مدت زمان بستری و مدت اتصال به ونتیلاتور برای بیماران دو گروه ثبت شد. همچنین، سطح پروکالسیتونین (PCT) و CRP نیز در ابتدا و پس از ۹۶ ساعت اندازه‌گیری و ثبت گردید.

**یافته‌ها:** شانس پیامد مرگ در گروه درمان به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد به دست آمد (OR = ۰/۳۲، P = ۰/۰۳۳، CI ۹۵٪: ۰/۱۱۶-۰/۹۱۳). مدت زمان بستری در بیمارستان در گروه درمان به طور میانگین حدود ۷ روز بود که به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود. همچنین، میانگین مدت بستری در ICU در گروه درمان، به طور معنی‌دار، کمتر از گروه شاهد به دست آمد.

**نتیجه‌گیری:** تجویز ترکیب ویتامین C و تیامین در بیماران سپسیس می‌تواند منجر به کاهش مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و بیمارستان و نیز کاهش سطح سرمی فاکتورهای التهابی و کاهش مرگ این بیماران شود.

**واژگان کلیدی:** تیامین؛ آسکوربیک اسید؛ مرگ؛ سپسیس

**ارجاع:** شیرانی کیانا، سلطانی رسول، اسکندری یاسمن، صالحی حسن. اثر تجویز توأم تیامین و ویتامین C بر کاهش میزان مرگ در بیماران مبتلا به سپسیس شدید: کارآزمایی بالینی تصادفی شده. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۱؛ ۴۰ (۶۹۱): ۸۳۱-۸۲۵

### مقدمه

سپسیس و شوک سپتیک، از جمله مهم‌ترین دلایل مرگ درون بیمارستانی هستند. سپسیس، یک سندرم پاسخ التهابی سیستمیک با منشأ عفونی است که سالانه ۱۸ میلیون بیمار را مورد تهاجم قرار می‌دهد (۱، ۲). وقتی که سیستم ایمنی بدن و سیستم نورواندوکرین کارآیی دفاعی خود را از دست دهند، عفونت تبدیل به سپسیس، سپسیس شدید و در نهایت سپتیک شوک می‌گردد (۳، ۴).

به نظر می‌رسد در ایران بروز سالانه‌ی سپسیس، نرخ پیشرفت عفونت‌ها به سمت سپسیس شدید و سپتیک شوک، ۵ درصد و میزان مرگ و میر در این بیماران، حدود ۵۰ درصد است (۵). به طور کلی سالانه حدود ۱۵ تا ۱۹ میلیون نفر به سپسیس مبتلا می‌شوند که در این بیماران نرخ مرگ و میر ۶۰ درصد می‌باشد (۶). با ارتقاء درمان و اقدامات مراقبتی، این میزان تا ۲۵ درصد نیز کاهش می‌یابد (۷). علاوه بر مرگ و عوارض کوتاه‌مدت، سپتیک شوک، عوارض درازمدت نیز

۱- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه داروسازی بالینی و خدمات دارویی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- رزیدنت، گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استادیار، گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات عفونت‌های بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: یاسمن اسکندری؛ رزیدنت، گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: eskandari.yasmin@gmail.com

بر جای می‌گذارد که باعث افزایش مرگ و میر تا ۵ سال پس از آن می‌شود (۸).

تلاش‌های بسیاری برای درمان، جلوگیری از پیشرفت، و بهبود پیش‌آگهی سپسیس و کاهش مرگ و میر ناشی از آن در حال انجام است. بدیهی است که داروهای آنتی‌میکروبیال، ستون اصلی درمان است. علاوه بر این، وازوپرسین، داروهای ضدالتهابی، مواد خنثی‌کننده‌ی توکسین باکتری‌های گرم منفی، درمان ضد انعقادی و درمان‌های حمایتی جزء درمان‌های مورد استفاده برای جلوگیری از آسیب اندام‌های داخلی در بیماران سپتیک شوک می‌باشد (۹). اکثریت قریب به اتفاق این درمان‌ها نتوانسته‌اند به یک فرمول دارویی با اثر مستقیم بر پاتوفیزیولوژی سپتیک شوک دست یابند (۱۰). یکی از درمان‌هایی که در چند سال اخیر تحت بررسی است، استفاده از تیامین و ویتامین C در بیماران سپتیک شوک می‌باشد؛ ویتامین C یک آنتی‌اکسیدان مهم و یک فاکتور آنزیمی برای بسیاری از واکنش‌های مهم بیولوژیک است. سپسیس با کمبود حاد این ویتامین همراه است که منجر به آسیب گسترده‌ی اندوتلیال، سلول و میتوکندری و در نهایت منجر به نارسایی ارگان‌ها می‌شود (۱۱).

تیامین یا ویتامین B<sub>1</sub> یک ویتامین محلول در آب است که یک جزء مهم برای تعدادی از فرایندهای متابولیک سلولی است و دارای نقش مهمی در مسیر آنتی‌اکسیدانی است. کمبود تیامین نسبتاً شایع می‌باشد و ممکن است در برخی موارد در بیماران با افزایش مرگ و میر همراه باشد. علاوه بر این، سطح تیامین در طول بیماری بحرانی کاهش می‌یابد و تجویز تیامین در طول بیماری بحرانی ممکن است عملکرد بدن را بهبود بخشد (۱۲).

طبق مطالعات به نظر می‌رسد که مجموعاً این آسیب‌های سلولی را می‌توان با تزریق وریدی یا خوراکی ویتامین C و تیامین در کنار کورتیکواستروئید در بیماران سپتیک شوک، تخفیف داد (۱۳). از این‌رو، مطالعه‌ی حاضر به بررسی اثر تجویز توأم تیامین و ویتامین C بر کاهش میزان مورتالیتی، در بیماران مبتلا به سپسیس شدید (برخلاف مطالعات قبل که فقط در سپتیک شوک بررسی شده بود) پرداخت.

## روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شاهددار بود که در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران با کد IRCT 20210518051339N1 به ثبت رسیده و دارای کد اخلاق IR.MUI.MED.RES.1399.540 می‌باشد. جمعیت مورد مطالعه، شامل بیماران مبتلا به سپسیس شدید بستری در بیمارستان الزهرا(س) اصفهان، طی سال ۱۳۹۸-۱۳۹۹ بود. بیماران به صورت تدریجی، با رعایت معیارهای ورود و خروج انتخاب و با استفاده از روش بلوکی

با بلوک‌های ۴تایی تصادفی‌سازی و به دو گروه درمان (ویتامین C و تیامین) و گروه شاهد (بدون دریافت ویتامین C و تیامین) تخصیص یافتند. معیارهای ورود به مطالعه ابتدا به سپسیس شدید طبق تشخیص متخصص بیماری‌های عفونی، سن بالای ۱۸ سال، عدم دریافت سایر داروها یا مکمل‌های آنتی‌اکسیدان (همچون استیل سیستین، ویتامین E و ملاتونین) و رضایت آگاهانه‌ی بیمار یا همراه وی برای شرکت در مطالعه بود.

سپسیس شدید به صورت داشتن دو یا چند مورد از معیارهای SIRS (درجه حرارت بیش از ۳۸ و کمتر از ۳۶ درجه سانتی‌گراد، ضربان قلب بیش از ۹۰ ضربه در دقیقه، میزان تنفس بیش از ۲۰ تنفس در دقیقه، یا PaCO<sub>2</sub> کمتر از ۳۲ میلی‌متر جیوه، تعداد گلبول سفید بیشتر از ۱۲×۱۰<sup>۹</sup> یا کمتر از ۴×۱۰<sup>۹</sup> در لیتر یا ۱۰ درصد آن‌ها اشکال نابالغ باشد) به همراه شواهد عفونت و نارسایی و اختلال عملکرد ارگان‌ها (کلیوی، ریوی، قلبی و عروقی، کبد، سیستم اعصاب مرکزی) تعریف شد (۱۴). شوک سپتیک در شروع مطالعه، و واکنش آلرژیک به ویتامین C یا تیامین به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد. بهبود بیمار و خروج بیمار از وضعیت سپسیس (به معنای نداشتن معیارهای فوق) یا فوت بیمار به عنوان پیامد نهایی مطالعه در نظر گرفته شد.

پس از اینکه بیماران وارد مطالعه شدند ابتدا برای هر بیمار یک چک‌لیست تکمیل شد که بعضی اطلاعات فردی و بالینی بیمار، اعم از سن، جنسیت و بیماری زمینه‌ای ثبت شد. به بیماران گروه درمان، قرص تیامین ۶۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت به صورت خوراکی و آمپول ویتامین C با دوز ۵۰ mg/kg روزانه به صورت وریدی، به مدت ۹۶ ساعت تجویز شد (۱۵، ۲۰). همچنین، کلیه‌ی اقدامات درمانی استاندارد، شامل تجویز آنتی‌بیوتیک، اکسیژن درمانی و هیدراتاسیون، پروفیلاکسی زخم گوارشی ناشی از استرس (شامل پنتوپرازول وریدی ۴۰mg روزانه) برای تمام بیماران انجام گرفت. قابل ذکر است که تیامین و ویتامین C تداخلی با آنتی‌بیوتیک‌های بیمار نداشت و عوارضی نیز در مصرف آن‌ها با دوزهای مورد بررسی وجود ندارد. همچنین، سطح پروکلسی‌تونین (Procalcitonin) PCT و CRP در ابتدا و انتهای مداخله اندازه‌گیری شد. علاوه بر این، مدت زمان بستری، حضور در بخش مراقبت‌های ویژه، مدت زمان اتصال به ونتیلاتور و عاقبت درمان (فوت یا خروج از سپسیس) ثبت شد. در بیمارانی که فوت شدند، علت مرگ و میر در یکی از ۵ مدالیته‌ی ۱) ایست قلبی ناگهانی، ۲) شوک همودینامیک، ۳) نارسایی تنفسی، ۴) نوروژیک و ۵) سایر، ثبت گردید (۱۴).

نارسایی تنفسی هیپوکسیک در شرایط سپسیس، به صورت عدم کفایت تبادل گازهای تنفسی به علت شنت فیزیولوژیک با شروع

مطالعه را به اتمام رساندند.



شکل ۱. فلوجارت مطالعه

دو گروه از نظر توزیع سنی و جنسی، بیماری‌های ریوی (آسم و بیماری مزمن انسداد ریه (Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)، بیماری‌های قلبی Ischemic heart disease، Congestive heart failure (CHF)، دیابت، فشارخون، اختلالات تیروئید (هیپوتیروئیدی) و چربی خون، از نظر آماری باهم تفاوت معنی‌داری نداشتند. همچنین میانگین سطح سرمی CRP و PCT قبل از مداخله در دو گروه اندازه‌گیری و مقایسه گردید (جدول ۱).

ناگهانی کمتر از یک هفته با درگیری دو طرفه ریوی در CXR که با شرایط قلبی توجیه نمی‌گردد و با نسبت  $\text{Pao}_2/\text{Fio}_2$  (PF) ratio  $\leq 300$  تعریف می‌گردد (۱۴).

متغیرهای پیامد شامل نتیجه‌ی درمان (بهبود یا مرگ)، مدالیته‌ی مرگ، مدت زمان بستری در ICU، مدت زمان اتصال به ونتیلاتور، مدت زمان بستری در بیمارستان و تغییر سطح سرمی PCT و CRP بررسی شدند.

پس از جمع‌آوری اطلاعات، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY) و آزمون‌ها Chi-Square Independent Samples T-Test، Fisher's exact test و رگرسیون لجستیک در سطح خطای ۵ درصد مورد بررسی قرار گرفت.

### یافته‌ها

در طول مطالعه، ۱۷۹ بیمار از نظر داشتن معیارهای ورود ارزیابی شدند که ۱۰۳ نفر معیارهای ورود به مطالعه را دارا بودند. در طول مطالعه، ۹ بیمار از گروه درمان و ۸ بیمار از گروه شاهد خارج شدند (شکل ۱).

خروج بیماران از مطالعه به عللی چون فوت بیمار قبل از تکمیل مدت درمان، انتقال به بیمارستان دیگر، انصراف همراهان از ادامه‌ی درمان و یا عدم تکمیل فرم کارآزمایی بود. بنابراین، ۸۶ بیمار، در دو گروه ۴۳ نفره مداخله (ویتامین C و تیامین) و شاهد قرار گرفتند و

جدول ۱. مقایسه‌ی ویژگی‌های پایه‌ی بیماران دو گروه

متغیر	گروه درمان (n = ۴۳)	گروه شاهد (n = ۴۳)	P
معیار سن $\pm$ سال (میانگین $\pm$ انحراف)	۶۱/۳ $\pm$ ۱۲/۰	۶۴/۸ $\pm$ ۱۳/۵	۰/۳۳۹
سطح CRP، میلی‌گرم بر لیتر	۴۰/۲۶	۴۶/۷۴	۰/۲۲۸
سطح PCT، میکروگرم بر لیتر	۳۹/۸۸	۴۷/۱۲	۰/۱۷۶
جنس زن، تعداد (درصد)	۲۳ (۵۳)	۱۵ (۳۵)	۰/۰۸۲
جنس مرد، تعداد (درصد)	۲۰ (۴۶/۵)	۲۸ (۶۵/۱)	۰/۰۸۲
بیماری ریوی	۱ (۲)	۶ (۱۴)	۰/۱۱۰
پرفشاری خون	۲۲ (۵۱)	۲۳ (۵۳)	۰/۸۳۰
مشکل تیروئید	۵ (۱۱)	۴ (۹)	۰/۷۲۶
مشکل قلبی	۱۴ (۳۲)	۱۰ (۲۳)	۰/۴۷۰
اختلال چربی	۱۳ (۳۰)	۱۵ (۳۵)	۰/۶۴۷
دیابت	۱۶ (۳۷)	۲۵ (۵۸)	۰/۰۵۳
مصرف آنتی‌بیوتیک	۲۵ (۵۸/۱)	۳۰ (۶۹/۷)	۰/۵۸
پیراسیلین/تازویاکتام + لووفلوکساسین	۱۲ (۲۷/۹)	۹ (۲۰/۹)	
مروپنم	۶ (۱۳/۹)	۴ (۹/۳)	
پیراسیلین/تازویاکتام + تیکوپلانتین			

جدول ۲. نسبت شانس مرگ در گروه درمان نسبت به گروه شاهد، با مدل رگرسیون لجستیک

متغیر	نسبت احتمال	خطای استاندارد	Z	P	CI: %۹۵
گروه درمان	۰/۳۲	۰/۱۷۱	۱۲/-۱۳	۰/۰۳۳	۰/۱۱۶-۰/۹۱۳

بهبود سپسیس مورد بررسی قرار داده‌اند. کاهش قابل توجه سطح سرمی ویتامین C در بیماران مبتلا به سپسیس، با استفاده از تجویز ویتامین C داخل وریدی با حداقل دوز ۳ گرم در روز، قابل بهبود است. در واقع، ویتامین C به دلیل دارا بودن خاصیت آنتی‌اکسیدان و خاصیت کوآنزیمی در بسیاری از مسیرهای متابولیکی و نیز با کاهش بیومارکرهای آسیب‌رسان در گردش خون و افزایش مواد وازوپرسور مثل نوراپی نفرین، می‌تواند در بهبود سپسیس مؤثر بوده و علائم شوک سپتیک را بهبود بخشد (۱۵، ۱۶).

بر اساس برخی شواهد، ترکیب ویتامین C، کورتیکواستروئیدها و تیامین ممکن است به طور هم‌افزایی عمل نموده و نارسایی ارگانی و مرگ ناشی از سپسیس را کاهش دهد (۱۲، ۱۷) که در مطالعه‌ی بالینی حاضر نیز کاهش مرگ مشاهده شد.

در مطالعه‌ی Balakrishnan و همکاران، استفاده از ترکیب ویتامین C، هیدروکورتیزون و تیامین، با کاهش نیاز به وازوپرسورها و کاهش سطح PCT همراه بود که مورد دوم، با نتایج ما همخوانی داشت. همچنین در مطالعه‌ی مذکور، تغییری در میزان مرگ بیماران سپتیک مشاهده نشد (۱۸). عدم کاهش مرگ در این مطالعه، می‌تواند ناشی از عدم وجود شوک در بیماران در مطالعه‌ی مذکور باشد، در حالی که چنین بیمارانی، از مطالعه‌ی ما خارج شدند.

در مطالعه‌ی Donnino و همکاران، تجویز تیامین در بیماران دچار شوک سپتیک، صرفاً در بیماران دارای سطح خونی ناکافی تیامین، باعث کاهش لاکتات سرمی و میزان مرگ شد، در حالی که به طور کلی، اثری بر این شاخص‌ها نداشت. هرچند، لازم به ذکر است که در این مطالعه نیز، بیماران دارای شوک نبودند، بنابراین به نظر می‌رسد که تأثیر تیامین بر میزان مرگ در بیماران سپتیک، با سطح خونی این ویتامین و نیز وجود یا عدم وجود شوک ارتباط داشته باشد. هرچند سطح سرمی تیامین در مطالعه‌ی ما بررسی نشد، کمبود این ویتامین در بیماران بحرانی، اتفاق ناشیایی نیست و می‌تواند منجر به افزایش مرگ و میر در برخی بیماران گردد (۱۹).

با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک و کنترل، تفاوت دو گروه از نظر سن، جنس و بیماری‌های زمینه‌ای ذکر شده در جدول ۱، شانس پیامد مرگ در گروه درمان به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد بود. بنابراین شانس مرگ در طی ۹۶ ساعت در گروه درمان (ویتامین C و تیامین) ۶۸ درصد کمتر از گروه شاهد به دست آمد و از نظر آماری این تفاوت معنی‌دار بود (جدول ۲).

همان‌طور که در جدول ۳ نشان داده شده است، مدت زمان بستری در بیمارستان در گروه درمان به طور میانگین حدود ۷ روز کمتر از گروه شاهد بود ( $P = ۰/۰۰۱$ ). همچنین میانگین مدت بستری در ICU در گروه درمان، به طور معنی‌دار، کمتر از گروه شاهد بود ( $P = ۰/۰۰۳$ ). هرچند میانگین مدت زمان اتصال به ونتیلاتور در گروه درمان کمتر از شاهد بود، اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. علاوه بر این، میانگین سطح سرمی CRP در پایان مداخله، در گروه درمان، به طور معنی‌دار کمتر از شاهد بود، در حالی که میانگین سطح PCT در پایان مداخله، با وجود کمتر بودن در گروه درمان، تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد نداشت.

از نظر مدالیته‌ی مرگ، همان‌گونه که در جدول ۴ آمده است، مرگ به دلیل شوک سپتیک در هر دو گروه بالاترین مقدار را داشت که در حدود ۵۰ درصد از مرگ‌ها را به خود اختصاص داد. اما از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین مدالیته‌ی مرگ در دو گروه وجود نداشت ( $P = ۰/۵۳۰$ ).

### بحث

در این مطالعه، تجویز توأم ویتامین C و تیامین در بیماران مبتلا به سپسیس شدید، با کاهش مدت بستری در بیمارستان و ICU همراه بود و اثر معنی‌داری بر کاهش مرگ این بیماران داشت. همچنین، این مداخله، با کاهش معنی‌دار سطح سرمی واکنش‌گر فاز حاد CRP در این بیماران همراه بود. مطالعات مختلف، نقش مفید ویتامین C داخل وریدی را در

جدول ۳. مقایسه‌ی پیامدهای بالینی و آزمایشگاهی مورد مطالعه بین دو گروه

متغیر پیامد	گروه درمان (n = ۴۳)	گروه شاهد (n = ۴۳)	P	آزمون
میانگین زمان بستری در بیمارستان، (SD ± روز)	۱۱/۳ ± ۲/۱	۱۸/۰۱ ± ۳/۸۱	۰/۰۰۱	Independent sample t-test
میانگین زمان بستری در ICU، (SD ± روز)	۶/۷ ± ۱/۴	۷/۴ ± ۱/۵	۰/۰۳۵	
میانگین زمان اتصال به ونتیلاتور، (SD ± روز)	۳/۶ ± ۰/۶	۳/۹ ± ۱/۳	۰/۱۰۶	Mann-Whitney
میانگین سطح CRP بعد از مداخله، میلی‌گرم بر لیتر	۲۲/۰۰	۶۵/۰۰	۰/۰۰۱	
میانگین سطح PCT بعد از مداخله، میکروگرم بر لیتر	۴۰/۰۲	۴۶/۹۷	۰/۱۹۷	

جدول ۴. مقایسه‌ی مدالیته‌ی مرگ بین دو گروه

پارامتر مورد بررسی	مداخله (n=۴۳)	شاهد (n=۴۳)	P
مدالیته‌ی مرگ تعداد (درصد)	۶ (۱۳/۹)	۸ (۱۸/۶)	۰/۵۳۰
شوک سپتیک	۳ (۱۱/۶)	۵ (۱۱/۶)	
شوک همودینامیک	۱ (۲/۳)	۵ (۱۱/۶)	
نارسایی تنفسی			

در واقع، بیماران دچار سپسیس، نه تنها ممکن است به دلیل علل زمینه‌ای (همچون تغذیه‌ای) دچار کمبود تیامین باشند، بلکه طی روند این اختلال نیز دچار کمبود این ویتامین می‌شوند که ممکن است ناشی از افزایش نیازهای متابولیک بدن باشد (۱۹). لازم به ذکر است که هرچند در مطالعه‌ی ما، تیامین، به دلیل عدم وجود شکل تزریقی در بازار دارویی کشور، به صورت خوراکی مورد استفاده قرار گرفت، بر اساس برخی گزارش‌ها، به نظر می‌رسد که شکل خوراکی نیز دارای فراهمی زیستی مناسب بوده و مؤثر باشد (۲۰). تیامین پیروفسفات، یک کوفاکتور مهم برای آنزیم پیرووات دهیدروژناز است که با تبدیل پیرووات به استیل کوآنزیم A، باعث ورود آن به چرخه‌ی کربس می‌گردد. بنابراین، با کمبود تیامین، این تبدیل و در نتیجه تنفس هوازی سلولی مختل شده و مسیر تنفس بی‌هوازی فعال می‌گردد که با افزایش سطح لاکتات سرمی مشخص می‌شود (۲۱). بنابراین، تأثیر مکمل تیامین در بیماران سپتیک، می‌تواند ناشی از بهبود چرخه‌ی تنفس سلولی و جلوگیری از آسیب بافتی باشد.

در مطالعه‌ی Iglesias و همکاران، تجویز همزمان ویتامین C (۶ گرم در روز)، تیامین (۴۰۰ میلی‌گرم در روز) و هیدروکورتیزون (۲۰۰ میلی‌گرم در روز) برای بیماران دچار سپسیس یا شوک سپتیک، تنها باعث کاهش مدت نیاز به وازوپرسور (خروج سریع‌تر از شوک) شد، در حالی که اثر معنی‌داری بر میزان مرگ، نارسایی ارگانی، مدت بستری در بیمارستان و ICU، مدت ونتیلاسیون (انتوباسیون) و سطح PCT نداشت (۲۲). کاهش دوز وازوپرسور، می‌تواند نشان‌دهنده‌ی اثر مستقل آسکوربیک اسید و نیز اثر سینرژیست آن با کورتیکواستروئید در رفع شوک باشد (۲۲) که خود، ممکن است ناشی از اثر این ویتامین به عنوان کوفاکتور، در سنتز کاتکول آمین‌ها، وازوپرسین و استروئیدها و نیز افزایش فعالیت رسپتورهای آدرنرژیک باشد (۱۱، ۲۳). هرچند، با توجه به این‌که در مطالعه‌ی ما، بیماران دچار شوک نبودند، اثر مثبت آسکوربیک اسید در مطالعه‌ی حاضر، ممکن است ناشی از اثرات آنتی‌اکسیدان، ضد التهاب و افزایش‌دهنده‌ی ایمنی آن باشد (۲۲)؛ چراکه این ویتامین، به عنوان دهنده‌ی الکترون عمل نموده و باعث حذف رادیکال‌های اکسیژن و جلوگیری از تشکیل رادیکال‌های آزاد جدید می‌گردد (۲۴) که این اثرات، منجر به کاهش نفوذپذیری عروق و کاهش آپوپتوز سلول‌ها می‌شود (۲۵).

همچنین، اثرات این ویتامین بر سیستم ایمنی همچون تنظیم فعالیت ماکروفاژها و کاهش مدیاتورهای التهابی (۲۶) نیز می‌تواند در اثرات مثبت مشاهده شده در این مطالعه نقش داشته باشد؛ چنان‌که کاهش CRP و PCT در بیماران گروه درمان، می‌تواند مطرح‌کننده‌ی چنین اثراتی باشد. به‌طور مشابه با مطالعه‌ی فوق، مطالعه‌ی Hwang و همکاران در بیماران مبتلا به شوک سپتیک، اثر مثبتی را با تجویز ترکیب ویتامین C (با دوز مشابه دوز مورد استفاده در مطالعه‌ی حاضر) و تیامین (با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم وریدی روزانه) به مدت ۴۸ ساعت، در کاهش نارسایی ارگانی، میزان مرگ و میزان برگشت شوک نشان نداد (۱۲). بنابراین، نتایج مطالعات مختلف، به دلیل استفاده از ترکیب دارویی، دوز، مدت مداخله و جمعیت متفاوت، نتایج یکسانی ندارند. یکی از تفاوت‌های عمده در مطالعه‌ی ما با مطالعات مذکور، علاوه بر جمعیت مورد مطالعه (وجود یا عدم وجود شوک)، عدم تجویز هیدروکورتیزون در مطالعه‌ی حاضر است که به دلیل عدم وجود شوک، مورد استفاده قرار نگرفت. اگرچه، استفاده از کورتیکواستروئید در بیماران دچار شوک سپتیک نیز به دلیل نتایج متناقض مطالعات، مورد بحث است (۱۲). در مجموع، به نظر می‌رسد که استفاده از ترکیب ویتامین C و تیامین، دارای پتانسیل کاهش مرگ، مدت بستری و شدت بیماری (نارسایی ارگانی) و سطح فاکتورهای التهابی می‌باشد (۲۷).

از مهم‌ترین محدودیت‌های این مطالعه، عدم داشتن دارونما (به دلیل مشکلات تکنیکی در تهیه‌ی دارونما)، عدم بررسی یک شاخص نشان‌دهنده‌ی شدت بیماری و نارسایی ارگانی (همچون SOFA) و استفاده از فرم خوراکی تیامین (به دلیل عدم دسترسی به فرم تزریقی این ویتامین در ایران) بود. هرچند، این مطالعه، این حسن را داشت که برخلاف اکثر مطالعات قبلی، صرفاً بیماران دچار سپسیس شدید (و نه بیماران دچار شوک سپتیک) را مورد بررسی قرار داد و بنابراین، دارای جمعیت همگن‌تری جهت قضاوت می‌باشد. همچنین، مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تجویز این ترکیب برای ۴ روز، دارای پتانسیل کاهش مرگ، مدت بستری و کاهش میزان التهاب در بیماران مبتلا به سپسیس می‌باشد. هرچند، برای تأیید این اثرات و قضاوت بهتر در مورد تأثیر این ترکیب درمانی بر میزان مرگ و سایر شاخص‌های پیامد در سپسیس، مطالعات بیشتر با حجم نمونه‌ی بیشتر ضروری است.

## تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از پایان‌نامه‌ی دستیاری خانم دکتر یاسمن اسکندری با کد طرح ۳۹۹۴۷۱ می‌باشد که در کمیته‌ی اخلاق دانشکده‌ی پزشکی اصفهان مطرح و مورد تأیید قرار گرفت. بدین‌وسیله از تمامی افرادی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند، مراتب سپاس و تشکر تقدیم می‌گردد.

## نتیجه‌گیری

تجویز ترکیب ویتامین C و تیامین در بیماران دچار سپسیس شدید، می‌تواند منجر به کاهش مرگ، مدت زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و بیمارستان و نیز کاهش سطح سرمی فاکتورهای التهابی گردد.

## References

- Cui N, Zhang H, Chen Z, Yu Z. Prognostic significance of PCT and CRP evaluation for adult ICU patients with sepsis and septic shock: retrospective analysis of 59 cases. *J Int Med Res* 2019; 47(4): 1573-9.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348(16): 1546-54.
- Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365(9453): 63-78.
- Nunnally ME, Patel A. Sepsis-what's new in 2019? *Curr Opin Anaesthesiol* 2019; 32(2): 163-8.
- Yousefi H, Nahidian M, Sabouhi F. Reviewing the effects of an educational program about sepsis care on knowledge, attitude, and practice of nurses in intensive care units. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2012; 17(2 Suppl 1): S91-5.
- Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet* 2010; 376(9749): 1339-46.
- Zhao HY, Gu J, Lyu J, Liu D, Wang YT, Liu F, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic efficacies of continuous versus intermittent administration of meropenem in patients with severe sepsis and septic shock: a prospective randomized pilot study. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130(10): 1139-45.
- Yende S, Austin S, Rhodes A, Finfer S, Opal S, Thompson T, et al. Long-term quality of life among survivors of severe sepsis: analyses of two international trials. *Crit Care Med* 2016; 44(8): 1461-7.
- Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369(9): 840-51.
- Artenstein AW, Higgins TL, Opal SM. Sepsis and scientific revolutions. *Crit Care Med* 2013; 41(12): 2770-2.
- Marik PE. Vitamin C for the treatment of sepsis: the scientific rationale. *Pharmacol Ther* 2018; 189: 63-70.
- Hwang SY, Park JE, Jo IJ, Kim S, Chung SP, Kong T, et al. Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock in a multicentre, double-blind, randomized, controlled study (ATESS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019; 20(1): 420.
- Fowler 3rd AA, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 2014; 12(1): 32.
- Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennetts principles and practice of infectious diseases. 9<sup>th</sup> ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2019. p. 991-2.
- Costa NA, Gut AL, de Souza Dorna M, Pimentel JAC, Cozzolino SMF, Azevedo PS, et al. Serum thiamine concentration and oxidative stress as predictors of mortality in patients with septic shock. *J Crit Care* 2014; 29(2): 249-52.
- Marik PE. Patterns of death in patients with sepsis and the Use of hydrocortisone, ascorbic acid, and thiamine to prevent these deaths. *Surg Infect (Larchmt)* 2018; 19(8): 812-20.
- de Andrade JAA, Gayer CRM, de Almeida Nogueira NP, Paes MC, Bastos VLF, da Cunha Bastos Neto J, et al. The effect of thiamine deficiency on inflammation, oxidative stress and cellular migration in an experimental model of sepsis. *J Inflamm (Lond)* 2014; 11: 11.
- Balakrishnan M, Gandhi H, Shah K, Pandya H, Patel R, Keshwani S, et al. Hydrocortisone, Vitamin C and thiamine for the treatment of sepsis and septic shock following cardiac surgery. *Indian J Anaesth* 2018; 62(12): 934-9.
- Donnino MW, Andersen LW, Chase M, Berg KM, Tidswell M, Giberson T, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: a pilot study. *Crit Care Med* 2016; 44(2): 360-7.
- Jackson R, Teece S. Best evidence topic report. Oral or intravenous thiamine in the emergency department. *Emerg Med J* 2004; 21(4): 501-2.
- Manzanares W, Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14(6): 610-7.
- Iglesias J, Vassallo AV, Patel VV, Sullivan JB, Cavanaugh J, Elbaga Y. Outcomes of metabolic resuscitation using ascorbic acid, thiamine, and glucocorticoids in the early treatment of sepsis: The ORANGES trial. *Chest* 2020; 158(1): 164-73.
- Carr AC, Shaw GM, Fowler AA, Natarajan R. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? *Crit Care* 2015; 19: 418.
- Mortensen A, Lykkesfeldt J. Does vitamin C enhance nitric oxide bioavailability in a tetrahydrobiopterin-dependent manner? In vitro, in vivo and clinical studies. *Nitric Oxide* 2014; 36: 51-7.
- Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AM, de Waard MC. Vitamin C revisited. *Crit Care* 2014; 18(4): 460.
- Victor VV, Guayerbas N, Puerto M, Medina S, De la Fuente M. Ascorbic acid modulates in vitro the function of macrophages from mice with endotoxic shock. *Immunopharmacology* 2000; 46(1): 89-101.
- Carr AC, Shaw GM, Fowler AA, Natarajan R. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? *Crit Care* 2015; 19: 418.



## The Effect of Thiamine and Vitamin C Combination on Mortality Rate of Patients with Severe Sepsis: A Randomized Control Clinical Trial Study

Kiana Shirani<sup>1</sup>, Rasool Soltani<sup>2</sup>, Yasaman Eskandari<sup>3</sup>, Hasan Salehi<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Sepsis is a potentially life-threatening condition characterized by the body's deregulated response to infection, in turn causing injury to its own tissues and organs. The present study investigated the effect of co-administration of thiamine and vitamin C on reducing mortality in patients with severe sepsis.

**Methods:** In this randomized clinical trial study, 86 patients with severe sepsis were assigned to treatment and control groups, each comprising 43 patients. The treatment group received thiamine 600 mg orally every 12 hours and vitamin C at a dose of 50 mg / kg, intravenously daily for 96 hours alongside standard treatment and the control group received standard treatment. Therapeutic outcome (recovery or death), duration of hospitalization and duration of ventilator connection were recorded for patients in both groups. Also, procalcitonin level (PCT) and CRP levels were measured and recorded at the beginning and after 96 hours.

**Findings:** The odds ratio of death outcome in the treatment group was significantly lower than the control group (0.913-0.116: 95% CI, P = 0.033, OR = 0.32). The mean length of hospital stay in the treatment group was about 7 days that was less than the control group significantly. The mean length of ICU hospitalization in the treatment group was less than the control group significantly too.

**Conclusion:** Co-administration of vitamin C and thiamine in sepsis patients can reduce the length of hospital stay in the intensive care unit and hospital and also reduce the serum level of inflammatory factors and reduce the rate of death in these patients.

**Keywords:** Ascorbic acid; Mortality; Procalcitonin; Sepsis; Thiamine

**Citation:** Shirani K, Soltani R, Eskandari Y, Salehi H. **The Effect of Thiamine and Vitamin C Combination on Mortality Rate of Patients with Severe Sepsis: A Randomized Control Clinical Trial Study.** J Isfahan Med Sch 2022; 40(691): 825-31.

1- Assistant Professor, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Resident, Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Professor, Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine, School of Medicine, Nosocomial Infection Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Yasaman Eskandari, Resident, Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: eskandari.yasmin@gmail.com