

عوامل مرتبط با اسیدپته‌ی معده‌ی بیماران با شرایط بحرانی: رویکردی جهت تجویز منطقی داروهای سرکوب کننده‌ی اسید معده

سعید عباسی^۱، شادی فرسای^۲، نیلوفر رفیع نظری^۳، مرجان منصوریان^۴، پیمان ادیبی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اندازه‌گیری pH معده در زمینه‌های مختلف پزشکی نظیر کنترل آسیب‌های وارد شده به مخاط معده در اثر استرس به ویژه در بیماران با شرایط بحرانی، می‌تواند مفید باشد. بنابراین، در مطالعه‌ی حاضر، اسیدپته‌ی معده‌ی بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU یا Intensive care unit) با خطر بالای خونریزی گوارشی اندازه‌گیری و تأثیر عوامل مختلف بر آن بررسی گردید.

روش‌ها: در مطالعه‌ی بالینی آینده‌نگری، ترشحات معده‌ی ۲۰۰ بیمار بستری در ICU که داروی سرکوب کننده‌ی اسید معده برای پیشگیری از زخم معده (Stress ulcer prophylaxis یا SUP) دریافت کردند، در صورت داشتن لوله‌ی نازوگاستریک آسپیره شد و با استفاده از pH متر اندازه‌گیری گردید. بیماران بر اساس نتایج این آزمایش، به دو گروه $pH > 4$ یا $pH \leq 4$ تقسیم شدند. همچنین، میزان خونریزی مخفی در ترشحات آسپیره شده‌ی معده بررسی گردید.

یافته‌ها: از بین ۷۴۰ pH معده‌ی بررسی شده طی پی‌گیری بیماران، ۲۶/۵ درصد کمتر از ۴ گزارش شدند. امتیاز Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE)، عوامل خطر اصلی خونریزی گوارشی، نارسایی مزمن اعضا، مولتیپل تروما (Multiple trauma)، تعداد عوامل خطر فرعی و وجود خون مخفی در ترشحات آسپیره، از جمله‌ی سایر عواملی بودند که با pH کمتر از ۴ ارتباط معنی‌داری را نشان دادند. پنتوپرازول تزریقی نیز نسبت به سایر داروهای SUP مصرف شده به صورت معنی‌داری با $pH < 4$ ارتباط داشت.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد اندازه‌گیری pH معده در بیماران با خطر بالای خونریزی گوارشی و توجه بیشتر به عوامل مرتبط با اسیدپته، می‌تواند به عنوان رویکرد بالینی در راستای تجویز سرکوب کننده‌های قوی‌تر اسید معده به منظور محافظت از مخاط گوارشی و جلوگیری از بروز خونریزی گوارشی شدید در جمعیت‌های آسیب پذیر مفید باشد.

واژگان کلیدی: مراقبت ویژه، ترشحات معده، خونریزی گوارشی

ارجاع: عباسی سعید، فرسای شادی، رفیع نظری نیلوفر، منصوریان مرجان، ادیبی پیمان. عوامل مرتبط با اسیدپته‌ی معده‌ی بیماران با شرایط بحرانی: رویکردی جهت تجویز منطقی داروهای سرکوب کننده‌ی اسید معده. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۵۰۸): ۱۵۲۵-۱۵۱۷

مقدمه

آسیب وارد شده به مخاط در اثر استرس (Stress related mucosal damage یا SRMD) شکلی از آسیب مخاط دستگاه گوارشی است که به طور معمول در بیماران بدحال با استرس شدید فیزیولوژیک (نظیر جراحی، تروما، اختلال عملکرد عضو، سپسیس، سوختگی شدید و آسیب‌های نورولوژیک) رخ

می‌دهد (۱). از آن جایی که بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU یا Intensive care unit) نسبت به بیماران بستری در سایر بخش‌ها در خطر بالای بروز این آسیب قرار دارند، رویکردهای پیش‌گیری از بروز آن به عنوان بخش مهمی از مراقبت‌های ICU جهت کاهش خونریزی‌های گوارشی محسوب می‌شود (۲). لایه‌ی مخاطی معده، سلول‌های اپی‌تلیال را از یون‌های هیدروژن

۱- دانشیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه داروسازی بالینی و خدمات دارویی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی و مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دکترای داروسازی، گروه داروسازی بالینی و خدمات دارویی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- استاد، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات گوارش، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

بافره کردن ترشحات گوارشی، رویکرد قابل قبولی برای جلوگیری از ایجاد و پیشرفت زخم‌های ناشی از استرس است که انتخاب دارو در این مورد بر اساس شواهد مربوط به اثربخشی داروها، عوامل خطر بیمار، عوارض جانبی داروها و هزینه‌ها صورت می‌گیرد (۹-۷، ۱).

هدف درمانی SUP، رسیدن به pH بالاتر از ۴ معده است؛ چرا که در pH کمتر از ۴، پپسینوژن به شکل فعال پپسین تبدیل می‌شود که از مهم‌ترین عوامل ایجاد آسیب به مخاط معده و در نهایت زخم می‌باشد (۱۱-۱۰). البته، افزایش pH داخل معده نیز می‌تواند زمینه‌ی بروز عوارض جانبی دیگری نظیر پنومونی و کلتیریدیوم دیفیسیل را فراهم سازد که شیوع بسیار کمی از این عوارض در حین مصرف داروهای SUP گزارش شده است. مطالعات، هم‌چنان به منظور بررسی این عوارض و مزایا و معایب استفاده از SUP در بیماران ICU در حال انجام می‌باشد (۱۳-۱۲).

مطالعات مختلفی به اندازه‌گیری pH معده پرداختند. این مطالعات، نه تنها از pH گاستریک به عنوان عاملی جهت ارزیابی نقش اسیدپه‌تی‌ی‌م‌عده در هایپرپلازی سلول‌های اندوکرین معده، مقایسه‌ی اثربخشی داروهای سرکوب‌کننده‌ی اسید معده و عامل پیش‌گویی‌کننده‌ی ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری استفاده نمودند (۱۵-۱۴، ۸)؛ بلکه، این رویکرد بالینی را جهت شناسایی بیماران در خطر بروز خونریزی گوارشی و جلوگیری از آن به کار برده‌اند (۱۶). اگر چه، با وجود اهمیت حفظ pH معده بالاتر از ۴ جهت پیش‌گیری از بروز SRMD، مطالعه‌ی اسیدپه‌تی‌ی‌م‌عده‌ی بیماران با شرایط بحرانی را جهت پایش خطر بروز SRMD و تجویز دز مناسب داروهای سرکوب‌کننده‌ی اسید معده به منظور پیش‌گیری از بروز خونریزی‌های گوارشی بررسی نکرده بود.

بنابراین، مطالعه‌ی حاضر با هدف اندازه‌گیری اسیدپه‌تی‌ی‌م‌عده‌ی بیماران بستری در ICU با خطر بالای خونریزی گوارشی طراحی گردید و همچنین، در آن به بررسی ارتباط عوامل مختلف و خونریزی‌های مخفی معده با pH آن پرداخته شد.

روش‌ها

این مطالعه، به صورت توصیفی-تحلیلی و مقطعی در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان الزهرا (س) به مدت شش ماه انجام گردید. بیماران بالغی که طی مطالعه در بخش ICU بستری بودند و داروی سرکوب‌کننده‌ی اسید معده دریافت می‌کردند، در صورت داشتن لوله‌ی نازوگاستریک (Nasogastric یا NG) برای آسپیره نمودن ترشحات معده، تا رسیدن به حجم نمونه‌ی ۲۰۰، به صورت آسان وارد مطالعه شدند. این طرح تحقیقاتی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به شماره ۱۹۳۱۰۶ تصویب گردید.

و سایر ترکیبات مضر محافظت می‌نماید. آسیب به این سد دفاعی در اثر کاهش خون‌رسانی، ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون، نقش به‌سزایی در ایجاد زخم‌های گوارشی و افزایش بروز بیماری و مرگ و میر ناشی از خونریزی‌های گوارشی دارد (۳، ۱).

خونریزی‌های شدید و تهدیدکننده‌ی حیات، به صورت آشکار در بیماران قابل مشاهده می‌باشد، اما این آسیب‌های مخاطی ایجاد شده در مراحل اولیه، به صورت خونریزی‌های مخفی نمود می‌یابند که با عدم وجود علائم بالینی با آزمایش گایاک (Guaiac test) مثبت در مایع معدی آسپیره شده یا نمونه‌ی مدفوع مشخص می‌شوند (۴). با توجه به اهمیت پیش‌گیری از زخم‌های گوارشی ناشی از استرس در بیماران ICU و اثر آن بر پیش‌آگهی بیماران، دستورالعمل‌های مختلفی در این زمینه منتشر شده است که یکی از معتبرترین آن‌ها راهنمای (Guide line) جامعه‌ی داروسازان نظام سلامت آمریکا (American Society of Health-System Pharmacists) یا ASHP می‌باشد (۵). در این راهنما، وجود حداقل یک عامل خطر قطعی و مستقل (اصلی) یا دو عامل خطر نسبی (فرعی) به عنوان شرایط تجویز Stress ulcer prophylaxis (SUP) در بیماران بستری در ICU در نظر گرفته شده است (جدول ۱) (۶).

جدول ۱. عوامل خطر اصلی و فرعی دریافت Stress ulcer prophylaxis

(SUP) بر اساس راهنمای American Society of Health-

System Pharmacists (ASHP)

عوامل خطر اصلی
تهویه‌ی مکانیکی بیش از ۴۸ ساعت
اختلال انعقاد خون
سابقه‌ی زخم یا خونریزی گوارشی در یک سال اخیر
عوامل خطر فرعی
درمان با کورتیکواستروئیدها (مصرف بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم هیدروکورتیزون یا معادل آن از سایر کورتیکواستروئیدها)
آسیب‌های مغزی یا طناب نخاعی
سوختگی‌هایی که بیش از ۳۵ درصد سطح بدن را درگیر کرده باشد
سپسیس
نارسایی کلیوی
نارسایی قلبی
نارسایی کبدی
بستری در ICU بیش از یک هفته
مولتیپل تروما (Multiple trauma)
مصرف هپارین با دز درمانی
مصرف وارفارین
سابقه‌ی مصرف NSAID بیش از ۳ ماه
بیش از ۵ روز NPO به همراه اختلال گوارشی یا بعد از عمل جراحی بزرگ
خونریزی پنهان بیش از ۶ روز

ICU: Intensive care unit; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NPO: Nil per os (Nothing by mouth)

pH اندازه‌گیری شده‌ی کمتر از ۴ با حذف اثر عوامل مخدوش‌گر احتمالی و نیز در نظر گرفتن ماهیت تکراری داده‌ها، مورد استفاده قرار گرفت و برای اندازه‌ی اثر مقادیر، نسبت شانس (Odds ratio یا OR) به همراه فواصل اطمینان (Confidence interval یا CI) در ۹۵ درصد گزارش گردید. $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در تمام آزمون‌ها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از میان بیماران بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه، ۲۰۰ بیمار جهت رسیدن به اهداف، وارد مطالعه شدند که ۵۳ درصد بیماران مرد و ۴۷ درصد زن بودند. متوسط سن بیماران، $18/74 \pm 54/45$ سال با محدوده‌ی ۹۳-۱۸ سال بود. سایر اطلاعات بالینی بیماران در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲. مشخصات بیماران ارزیابی شده در مطالعه

عوامل مورد ارزیابی	بیماران (n = ۲۰۰)
جنسیت (مرد/زن)	۱۰۶/۹۴
میانگین \pm انحراف معیار	
سن (سال)	$18/74 \pm 54/45$
نمره‌ی APACHE II	$10/58 \pm 6/65$
نمره‌ی SOFA	$4/38 \pm 2/69$
تعداد (درصد)	
علت بستری	جراحی (۵۴/۵) ۱۰۹
	مدیکال (۲۹/۵) ۵۹
	تروما (۱۶/۰) ۳۲
تغذیه	دهان (۴۸/۰) ۹۶
	گاوآژ بولوس بیمارستانی (۴۲/۰) ۸۴
نارسایی مزمن اعضا	قلبی (۲۱/۵) ۴۳
قبل از بستری	کلیدی (۳/۵) ۷
مرگ و میر	(۱۲/۰) ۲۴

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II
SOFA: Sequential organ failure assessment

میزان اسیدیته‌ی ترشحات آسپیره‌ی بیماران به صورت متوسط برای $3/0 \pm 3/7$ روز در بیماران اندازه‌گیری شد و از بین ۷۴۰ pH معده‌ی مورد بررسی طی پی‌گیری بیماران، ۱۹۶ مورد (۲۶/۵ درصد) کمتر از ۴ و ۷۰ مورد (۹/۵ درصد) کمتر از ۲/۵ گزارش شدند. این در حالی است که تمام بیماران داروهای سرکوب‌کننده‌ی اسید معده را به عنوان SUP دریافت می‌کردند.

نتایج واکاوی تحلیلی داده‌ها نشان داد که تمام عوامل خطر اصلی SRMD و تعداد آن‌ها، با pH کمتر از ۴ ترشحات آسپیره ارتباط

حجم نمونه‌ی این مطالعه بر اساس فرمول تعیین حجم نمونه، معادل ۲۰۰ نفر برآورد گردید (۶). بیماران روزانه برای بررسی عوامل خطر اصلی و فرعی SRMD، دریافت داروهای SUP، میزان pH و خون مخفی ترشحات آسپیره‌ی معده، پی‌گیری شدند و اطلاعات آن‌ها جمع‌آوری گردید.

از آن جایی که میزان pH قبل از وعده‌ی غذایی صبحگاه در سطح کمینه است (۱۷-۱۸) و همچنین، با در نظر گرفتن حداقل غلظت پلاسمایی دارو قبل از دریافت دز بعدی آن، روزانه قبل از دریافت گاوآژ و دز صبحگاهی داروهای سرکوب‌کننده‌ی اسید معده (در صورت دریافت داروهای SUP)، حداقل ۵ میلی‌لیتر از ترشحات معده‌ی بیمار آسپیره شد و pH آن توسط دستگاه pH-سنج مدل pH Meter 462 و ساخت کمپانی تجهیزات سنجش ایران محاسبه گردید (۱۹). جهت بررسی میزان خونریزی مخفی گوارشی، آزمایش Guaiac بر روی ترشحات آسپیره‌ی معده انجام گرفت. در این آزمایش، شدت خونریزی مخفی بر اساس میزان تغییر رنگ از صفر، مختصر، Trace و سایر تغییرات پر رنگ‌تر تا ۴+ گزارش گردید. از این روش در مطالعات مختلف جهت ارزیابی خونریزی مخفی گوارشی استفاده شده است (۲۰). در این مطالعه، از نوار آزمایش Guaiac مدل Humasis ساخت کشور کره استفاده گردید.

همچنین، جهت بررسی ارتباط عوامل مختلف با pH ترشحات آسپیره، اطلاعات دموگرافیک بیماران (سن و جنس)، طول و علت بستری در ICU (جراحی، مدیکال و تروما) جمع‌آوری و امتیاز معیار Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE)، در روز اول بستری بیمار در ICU و امتیاز معیار Sequential organ failure assessment (SOFA) به صورت روزانه، محاسبه و ثبت شد. با توجه به هدف اصلی مطالعه و از آن جایی که عوامل متعددی در بروز پنومونی بیماران ICU دخالت دارند، ارتباط بروز پنومونی و مصرف هم‌زمان داروهای SUP در این مطالعه بررسی نگردید. جهت استخراج اطلاعات از پرونده‌ی بیمار، اطلاعات ثبت شده در سیستم Hospital information system (HIS) بیمارستان، پرستاران یا سایر اعضای تیم درمانی بیمار استفاده گردید.

روش‌های آماری در دو بخش توصیفی و تحلیلی انجام پذیرفت. در بخش توصیفی، متغیرهای کمی با استفاده از گزارش‌های متناسب شاخص‌های مرکزی و پراکندگی (میانگین \pm انحراف معیار) و متغیرهای کیفی به صورت درصد بیماران در هر گروه ارائه شدند.

در ابتدا، فراوانی بیماران با pH آسپیره‌ی کمتر از ۴ گزارش گردید و در بخش تحلیلی، برای ارزیابی عوامل مؤثر بر pH کمتر از ۴، از نرم‌افزار STATA نسخه‌ی ۱۰ استفاده گردید. روش‌های معادلات خطی تعمیم یافته با لینک لجستیک در جهت بررسی ارتباط

همچنین، از بین عوامل خطر فرعی نیز تنها نارسایی مزمن کلیوی، قلبی، مولتیپل تروما (Multiple trauma) و تعداد این عوامل خطر، اثر معنی‌داری بر کاهش pH کمتر از ۴ داشتند ($P < 0/050$) (جدول ۳).

دارند، اما در این بین، تنها ارتباط اختلالات انعقادی ($P = 0/042$) و تعداد این عوامل خطر ($P = 0/032$) با pH کمتر از ۴ ترشحات آسپیره‌ی بیماران دریافت کننده‌ی SUP ارتباط معنی‌داری داشت.

جدول ۳. بررسی ارتباط متغیرها با pH داخل معده در واکاوی دو دسته‌ای pH

مقدار P	فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد	نسبت شانس	دسته‌ها	متغیر مورد بررسی
-	-	گروه مبنا	زن	جنسیت
۰/۳۴۰	(۰/۷۶-۱/۸۰)	۱/۱۰	مرد	
۰/۲۴۵	(۰/۷۸-۲/۳۶)	۱/۲۵		سن
۰/۰۰۱	(۱/۲۳-۱۱/۱۶)	۳/۳۵	-	امتیاز APACHE II
۰/۲۳۴	(۰/۹۹-۸/۷۶)	۱/۳۴	-	امتیاز SOFA
-	-	گروه مبنا	گاوآژ	نحوه‌ی دریافت مواد مغذی
۰/۲۳۴	(۰/۸۷-۵/۶۷)	۲/۲۳	NPO	
-	-	گروه مبنا	خیر	تهویه‌ی مکانیکی بیش از ۴۸ ساعت
۰/۰۶۷	(۰/۰۶۷-۲/۶۹)	۰/۶۸	بله	
-	-	گروه مبنا	خیر	اختلالات انعقادی
۰/۰۴۲	(۰/۰۴۱-۰/۹۸)	۰/۱۲	بله	
-	-	گروه مبنا	خیر	سابقه‌ی زخم یا خونریزی گوارشی
۰/۵۴۶	(۰/۲۳-۳/۴۹)	۰/۳۴۲	بله	
-	-	گروه مبنا	خیر	ضربه به سر یا آسیب نخاعی
۰/۶۵۴	(۰/۵۶-۲/۳۴)	۰/۸۸	بله	سپسیس
-	-	گروه مبنا	خیر	
۰/۸۹	(۰/۲۳-۳/۴۷)	۰/۹۶	بله	نارسایی کلیوی
-	-	گروه مبنا	خیر	
۰/۰۰۱	(۰/۱۲-۰/۸۷)	۰/۲۵	بله	نارسایی کبدی
-	-	گروه مبنا	خیر	
۰/۳۴۵	(۰/۱۸-۲/۶۷)	۰/۷۸	بله	نارسایی قلبی
-	-	گروه مبنا	خیر	
۰/۰۴۳	(۰/۳۲-۰/۸۹)	۰/۵۶	بله	مولتیپل تروما (Multiple trauma)
-	-	گروه مبنا	خیر	
۰/۰۲۳	(۰/۰۸۹-۰/۶۷)	۰/۱۳	بله	
-	-	گروه مبنا	خیر	درمان با کورتیکواستروئیدها (بیشتر از ۲۵۰ میلی گرم هیدروکورتیزون یا معادل آن)
۰/۷۶۸	(۰/۳۴-۴/۶۵)	۰/۹۹	بله	
-	-	گروه مبنا	خیر	هپارین با دز درمانی
۰/۳۳۳	(۰/۷۶-۲/۴۵)	۰/۹۴	بله	
-	-	گروه مبنا	خیر	وارفارین
۰/۷۶	(۰/۵۶-۳/۳۴)	۰/۸۷	بله	
-	-	گروه مبنا	خیر	سابقه‌ی مصرف NSAID بیش از ۳ ماه
۰/۴۵۶	(۰/۰۱-۵/۴۵)	۱/۰۱	بله	
-	-	گروه مبنا	خیر	بیش از ۵ روز NPO به همراه اختلال گوارشی یا بعد از عمل جراحی بزرگ
۰/۶۵۴	(۰/۹۸-۳/۴۵)	۱/۲۰	بله	
۰/۰۳۲	(۰/۰۱-۰/۵۱)	۰/۰۷	-	تعداد عوامل خطر اصلی
۰/۰۰۱	(۰/۲۲-۰/۸۵)	۰/۴۴	-	تعداد عوامل خطر فرعی

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II; SOFA: Sequential organ failure assessment; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NPO: Nil per os (Nothing by mouth)

جدول ۴. ارتباط نوع، دوز، نحوه تجویز و طول مدت دریافت داروی Stress ulcer prophylaxis (SUP) با pH داخل معده و واکاوی دو دسته‌ای pH

مقدار P	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	نسبت شانسی	دسته‌ها	متغیر مورد بررسی
-	-	گروه مبنا	رانیتیدین خوراکی	نوع داروی SUP
۰/۶۷۰	(۰/۸۱-۲/۳۱)	۱/۵۶	رانیتیدین تزریقی	
۰/۲۱۰	(۰/۹۸-۲/۶۶)	۱/۸۹	پنتوپرازول خوراکی	
۰/۰۱۰	(۱/۸۹-۵/۷۲)	۳/۲۹	پنتوپرازول تزریقی	
-	-	گروه مبنا	قرص دو بار در روز	دوز مصرف رانیتیدین
۰/۰۰۱	(۰/۵۸-۶/۵۶)	۳/۵۷	آمپول سه بار در روز	
۰/۳۷۶	(۰/۷۴-۷/۰۱۵)	۱/۸۳	آمپول دو بار در روز	
-	-	گروه مبنا	قرص ۲۰ میلی گرم روزانه	دوز مصرف پنتوپرازول
۰/۷۸۰	(۰/۹۸-۳/۵۶)	۱/۹۴	قرص ۴۰ میلی گرم روزانه	
۰/۱۴۵	(۰/۴۷-۹/۶۳)	۲/۸۱	قرص ۴۰ میلی گرم دو بار در روز	
۰/۰۰۱	(۱/۹۸-۵/۷۹)	۳/۳۹	آمپول ۴۰ میلی گرم روزانه	
۰/۱۲۳	(۰/۳۴-۱۰/۶۷)	۲/۵۸	آمپول ۴۰ میلی گرم دو بار در روز	
۰/۶۷۸	(۰/۰۱-۱/۸۹۰)	۰/۹۸		طول مدت دریافت داروی SUP

SUP: Stress ulcer prophylaxis

همچنین، نتایج آزمایش Guaiac جهت + ارزیابی خونریزی مخفی گوارشی نشان داد pH کمتر از ۴ با خطر بالاتر خونریزی مخفی گوارشی در ارتباط است. اگر چه این نتایج فقط برای موارد خونریزی مخفی گوارشی درجه‌ی ۱ ($P = ۰/۰۲۱$)، $CI = ۰/۲۲-۰/۷۸$ درجه‌ی ۲ ($P = ۰/۰۳۲$)، $OR = ۰/۴۱-۰/۹۸$ و درجه‌ی ۳ ($OR = ۰/۵۲$) معنی‌دار گزارش شده است. لازم به ذکر است در هیچ کدام از بیماران طی مدت پی‌گیری، خونریزی گوارشی بارزی اتفاق نیفتاد.

بحث

حفظ pH ترشحات آسپیره‌ی معده‌ی بالاتر از ۴، به منظور پیش‌گیری از ایجاد و توسعه‌ی SRMD در بیماران در معرض خطر اهمیت به‌سزایی دارد که در این راستا، از داروهای سرکوب‌کننده‌ی اسید معده استفاده می‌شود (۱)، اما نتایج این مطالعه نشان داد با وجود تجویز داروهای SUP، در بیش از یک چهارم موارد، pH اندازه‌گیری شده به هدف درمانی بالاتر از ۴ نرسیده بود.

نحوه‌ی گاوژ داروهای خوراکی به ویژه مهارکننده‌های پمپ پروتون (پنتوپرازول) می‌تواند در این امر مؤثر باشد. از آن جایی که قرص پنتوپرازول به شکل روکش‌دار انتریک در دسترس می‌باشد، جهت گاوژ آن از طریق لوله‌ی NG نیاز به استفاده از محلول سدیم بی‌کربنات است. در حالی که در این مطالعه، این قرص در هاون خرد و با استفاده از آب ساده تجویز شده است که می‌تواند بر پایداری و اثربخشی این فراورده تأثیرگذار باشد (۲۲). از طرف دیگر، جذب فراورده‌های خوراکی از دستگاه گوارش بیماران در شرایط بحرانی به

جهت بررسی ارتباط احتمالی معیار SOFA و APACHE (۲۱) بر میزان pH ترشحات آسپیره‌ی معده، امتیاز SOFA در روزهای پی‌گیری بیماران در ICU و امتیاز APACHE در روز اول بستری بیمار در ICU اندازه‌گیری شد که در این راستا، امتیاز APACHE ارتباط مستقیم و معنی‌داری با pH بالاتر از ۴ نشان داد (جدول ۳). لازم به ذکر است طبق آزمون Independent t میانگین امتیاز APACHE بیماران مصرف‌کننده‌ی پنتوپرازول ($۱۳/۳ \pm ۶/۸$) به صورت معنی‌داری از بیماران مصرف‌کننده‌ی رانیتیدین ($۸/۵ \pm ۵/۹$) بالاتر بود ($P < ۰/۰۰۱$).

در این مطالعه، ۴۸ درصد از بیماران پنتوپرازول و سایر آنان رانیتیدین را به عنوان داروی سرکوب‌کننده‌ی اسید معده دریافت نمودند. نوع داروهای سرکوب‌کننده‌ی اسید معده نیز نقش به‌سزایی در افزایش pH ترشحات آسپیره‌ی معده داشتند؛ به گونه‌ای که پنتوپرازول تزریقی به صورت معنی‌داری در افزایش pH به بالاتر از ۴ نقش داشته است ($P = ۰/۰۱۰$). همچنین، دوز و نحوه‌ی تجویز داروهای سرکوب‌کننده‌ی اسید معده نیز بر افزایش pH به بالاتر از ۴ نقش معنی‌داری داشتند؛ به این صورت که در بیماران دریافت‌کننده‌ی رانیتیدین، دریافت آمپول رانیتیدین به میزان ۵۰ میلی‌گرم تزریق آهسته‌ی وریدی سه بار در روز و در بیماران دریافت‌کننده‌ی پنتوپرازول، دریافت آمپول پنتوپرازول ۴۰ میلی‌گرم تزریق وریدی روزانه نسبت به سایر دزهای مصرفی این داروها، منجر به افزایش معنی‌دار pH به بالاتر از ۴ شده است. اگر چه طول مدت دریافت دارو با pH ترشحات آسپیره‌ی معده ارتباط معنی‌داری را نشان نداد (جدول ۴).

یافتند. اگر چه هیچ تفاوتی از نظر وقوع آسیب مخاطی دیده نشد (۹). از آن جایی که pH معده در این مطالعه تنها در روز اول بررسی شده است، دسترسی به اطلاعات pH در ادامه‌ی پی‌گیری بیمار در مقایسه‌ی آن با سایر مطالعات مورد نیاز است. از طرف دیگر، زیست دستیابی بالاتر فاموتیدین به لحاظ شکل تزریقی به کار رفته در این مطالعه، تا حدودی می‌تواند توجیه‌کننده‌ی نتایج باشد.

تجویز داروهای SUP در بیماران ICU سال‌هاست بر اساس عوامل خطر اصلی و فرعی SUP انجام می‌شود و نتایج این مطالعه نیز نه تنها وجود این عوامل خطر به ویژه اختلالات انعقادی، نارسایی مزمن اعضا و مولتیپل تروما را به عنوان عوامل مؤثر در کاهش pH به کمتر از ۴ در بیماران دریافت‌کننده‌ی SUP نشان داده است، بلکه بر تأثیر تعداد آن‌ها بر کاهش pH به کمتر از ۴ نیز تأکید می‌کند.

پیرامون تأثیر سن بر اسیدیته‌ی معده، برخی از مطالعات نشان دادند که افراد مسن قدرت اسیدی نمودن محتویات معده را حتی در حالت پایه حفظ نمودند (۲۷). در جمعیت ژاپن، تأثیر سن بر ترشح اسید معده بسته به وجود عفونت هلیکوباکتر پیلوری متفاوت بوده است. در این مطالعه، افزایش سن با افزایش اسید معده در افراد هلیکوباکتر- منفی ارتباط مستقیم داشته است؛ در حالی که این ارتباط، در افراد هلیکوباکتر- مثبت معکوس گزارش شده است. همچنین، عفونت هلیکوباکتر اثر مهاری قوی‌تری بر ترشح اسید در آقایان نسبت به خانم‌ها داشته است که شیوع بالاتر سرطان معده را در مردان ژاپنی توجیه می‌کند (۲۸).

مطالعه‌ی دیگری نیز افزایش سن را عامل افزایش ترشح اسید معده به خصوص در مردان گزارش نموده است (۲۹). این در حالی است که مطالعه‌ی نشان داده است افزایش سن تأثیری بر ترشح اسید معده ندارد، اگر چه با افزایش سن کاهش پپسین به صورت مستقل از گاستریت آتروفیک، عفونت هلیکوباکتر پیلوری و سیگار کشیدن گزارش شده است (۲۹).

در گذشته، آتروفی مخاط معده به عنوان دلیل اصلی کاهش ترشح اسید ناشی از افزایش سن شناخته می‌شد، اما با شناخت عفونت هلیکوباکتر پیلوری، دلیل اصلی تغییرات مخاط معده و در نتیجه، کاهش ترشح اسید مشخص شد. در مطالعات اخیر، ترشح اسید معده در افراد مسن که تغییرات موکوس معده و عفونت ندارند، کاهش نیافته است و حتی در برخی مطالعات، افزایش ترشح اسید معده گزارش شده است. در واقع، در حال حاضر کاهش ترشح اسید معده در نتیجه‌ی عفونت هلیکوباکتر و نه افزایش فیزیولوژیک سن شناخته می‌شود (۳۰). در مطالعه‌ی حاضر نیز ارتباط معنی‌داری بین افزایش سن و افزایش pH به بالاتر از ۴ دیده نشد. راجع به عدم تأثیر جنسیت بر pH داخل معده نیز نتایج مشابهی توسط مطالعه‌ی در

علت اختلال در سیستم جریان خون گوارشی، ممکن است تا حدودی بر اثربخشی فراورده‌های خوراکی SUP تأثیرگذار باشد؛ در حالی که فراورده‌های تزریقی در این بیماران، زیست دستیابی ۱۰۰ درصد دارند (۲۳). اگر چه لازم به ذکر است همواره زیست دستیابی بالاتر داروهای SUP میزان سرکوب بیشتر اسید معده را به دنبال نخواهد داشت.

مطالعه‌ای که به مقایسه‌ی پاسخ فارماکودینامیکی لانزوپرازول انترال و تزریقی در بیماران ICU پرداخته است، نشان داد با وجود زیست دستیابی بالاتر شکل تزریقی دارو، میزان سرکوب اسید در بیماران ICU دریافت‌کننده‌ی لانزوپرازول انترال بیشتر از فرم تزریقی دارو می‌باشد (۲۴).

نتایج به دست آمده از بررسی نوع داروی SUP مورد استفاده بر تغییرات pH داخل معده نیز نشان داد تنها پنتوپرازول تزریقی با pH بالای ۴ ارتباط معنی‌داری دارد. همچنین، در صورت تغییر رانیتیدین خوراکی به پنتوپرازول تزریقی، مقدار pH ۰/۶ واحد افزایش می‌یابد که با در نظر گرفتن زیست دستیابی بالاتر شکل تزریقی نسبت به خوراکی و قدرت اثر بیشتر پنتوپرازول نسبت به رانیتیدین جهت سرکوب اسید معده، این نتیجه قابل توجیه است.

مطالعات انجام شده نیز نتایج مشابهی مبنی بر قدرت اثر بالاتر داروهای Proton-pump inhibitor (PPI) نسبت به H_2 بلوکر را نشان دادند (۲۳). در مطالعه‌ای که بر روی ۴۰ بیمار ترومای مغزی تحت ونتیلاتور بستری شده در ICU بیمارستان طالقانی کرمانشاه انجام گرفت، بیماران در دو گروه ۲۰ نفری با شرایط یکسان تحت SUP با آمپول رانیتیدین ۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز یا کپسول امپرازول ۴۰ میلی‌گرم یک بار در روز قرار گرفتند. قبل از مصرف دارو و هر ۸ ساعت بعد از مصرف دارو به مدت ۳ روز متوالی pH معده‌ی بیماران اندازه‌گیری شد. یافته‌ها نشان داد که افزایش pH معده بعد از دریافت دارو در هر دو گروه، نسبت به قبل از دارو از نظر آماری معنی‌دار بود، اگر چه مقایسه‌ی دو دارو تأثیر بیشتر امپرازول نسبت به رانیتیدین را در پروفیلاکسی SRMD نشان داد (۲۵).

مطالعه‌ی دیگری نیز بر روی ۱۲۰ بیمار کاندیدای عمل جراحی انتخابی نشان داد که پنتوپرازول در کاهش pH مؤثرتر از فاموتیدین و دارونما و فاموتیدین، مؤثرتر از دارونما بوده است (۲۶).

اگر چه مطالعه‌ی اخیر، نتایج متفاوتی را در این زمینه گزارش نموده است. در این مطالعه، در بیماران ICU جراحی اعصاب، اثر فاموتیدین تزریقی (۲۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت) و سوسپانسیون لانزوپرازول (۳۰ میلی‌گرم) بر pH معده در طی ۳ روز پی‌گیری بیماران مقایسه شد. نتایج این مطالعه نشان داد بیمارانی که از فاموتیدین به عنوان SUP استفاده نمودند، نسبت به لانزوپرازول با تواتر بالاتری به pH معده‌ی ≤ 4 تنها در روز اول مطالعه دست

خونریزی گوارشی با وجود دریافت داروهای SUP مفید خواهد بود. آزمایش pH ترشحات آسپیره‌ی معده‌ی بیماران در خطر خونریزی گوارشی می‌تواند راه مناسبی جهت بررسی کفایت درمان با داروهای SUP را نشان دهد تا در صورت عدم رسیدن به اهداف درمانی، از سرکوب کننده‌های قوی‌تر اسید معده به منظور محافظت از مخاط گوارشی استفاده شود.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر، نتیجه‌ی طرح‌های تحقیقاتی به شماره‌ی ۱۹۳۱۰۶ و ۳۹۳۱۴۶ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. بدین وسیله، از حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و همکاری کادر محترم پرستاری و درمانی بخش مراقبت‌های ویژه و پرسنل محترم آزمایشگاه بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در این پژوهش قدردانی می‌گردد.

امریکا بر روی ۳۴ نفر منتشر شده است که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد (۳۱).

امتیاز APACHE، از دیگر پارامترهایی می‌باشد که در این مطالعه با pH بالای ۴ داخل معده ارتباط معنی‌داری نشان داده است. امتیاز بالاتر APACHE پیش‌آگهی بدتر بیمار را نشان می‌دهد که در این راستا، تجویز بالاتر پنتوپرازول جهت سرکوب قوی‌تر ترشح اسید معده نسبت به رانییتیدین، می‌تواند توجیه‌کننده‌ی این ارتباط باشد.

با وجود تحقیقات انجام شده، تا زمان اجرای این مطالعه، هیچ مطالعه‌ای رسیدن به هدف درمانی pH بالاتر از ۴ را در بیماران دریافت‌کننده‌ی SUP بررسی نکرده بود. همچنین، مطالعه‌ی حاضر از نظر بررسی عوامل مختلف در رسیدن به این هدف درمانی منحصر به فرد است. به کار بردن نتایج این مطالعه در شناسایی بیماران در خطر

References

1. Ali T, Harty RF. Stress-induced ulcer bleeding in critically ill patients. *Gastroenterol Clin North Am* 2009; 38(2): 245-65.
2. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S, et al. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: an international survey of 97 units in 11 countries. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59(5): 576-85.
3. Saxena B, Singh S. Comparison of three acute stress models for simulating the pathophysiology of stress-related mucosal disease. *Drug Discov Ther* 2017; 11(2): 98-103.
4. Colak S, Erdogan MO, Sekban H, Afacan MA, Uras AR, Ibrahim A, et al. Emergency diagnosis of upper gastrointestinal bleeding by detection of haemoglobin in nasogastric aspirate. *J Int Med Res* 2013; 41(6): 1825-9.
5. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56(4): 347-79.
6. Rafinazari N, Abbasi S, Farsaei S, Mansourian M, Adibi P. Adherence to stress-related mucosal damage prophylaxis guideline in patients admitted to the Intensive Care Unit. *J Res Pharm Pract* 2016; 5(3): 186-92.
7. Hammond DA, Kathe N, Shah A, Martin BC. Cost-Effectiveness of histamine₂ receptor antagonists versus proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2017; 37(1): 43-53.
8. Alquraini M, Alshamsi F, Moller MH, Belley-Cote E, Almenawer S, Jaeschke R, et al. Sucralfate versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in adult critically ill patients: A meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials. *J Crit Care* 2017; 40: 21-30.
9. Brophy GM, Brackbill ML, Bidwell KL, Brophy DF. Prospective, randomized comparison of lansoprazole suspension, and intermittent intravenous famotidine on gastric pH and acid production in critically ill neurosurgical patients. *Neurocrit Care* 2010; 13(2): 176-81.
10. Allen ME, Kopp BJ, Erstad BL. Stress ulcer prophylaxis in the postoperative period. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61(6): 588-96.
11. Klebl FH, Scholmerich J. Therapy insight: Prophylaxis of stress-induced gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4(10): 562-70.
12. Shears M, Alhazzani W, Marshall JC, Muscedere J, Hall R, English SW, et al. Stress ulcer prophylaxis in critical illness: A Canadian survey. *Can J Anaesth* 2016; 63(6): 718-24.
13. Krag M, Perner A, Moller MH. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22(2): 186-90.
14. Sugimoto M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, Yamade M, Sugimoto K, et al. Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication treatment based on clarithromycin susceptibility and maintenance of acid secretion. *Helicobacter* 2014; 19(4): 312-8.
15. Tucci A, Bisceglia M, Rugge M, Tucci P, Marchegiani A, Papadopoli G, et al. Clinical usefulness of gastric-juice analysis in 2007: the stone that the builders rejected has become the cornerstone. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(5): 881-90.
16. Lenz K, Buder R, Firlinger F, Lohr G, Voglmayr M. Effect of proton pump inhibitors on gastric pH in patients exposed to severe stress. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127(1-2): 51-6.
17. Moore JG, Halberg F. Circadian rhythm of gastric acid secretion in men with active duodenal ulcer. *Dig Dis Sci* 1986; 31(11): 1185-91.
18. Rigaud D, Accary JP, Chastre J, Mignon M,

- Laigneau JP, Reinberg A, et al. Persistence of circadian rhythms in gastric acid, gastrin, and pancreatic polypeptide secretions despite loss of cortisol and body temperature rhythms in man under stress. *Gastroenterol Clin Biol* 1988; 12(1): 12-8.
19. Ghosh T, Lewis DI, Axon AT, Everett SM. Review article: methods of measuring gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(7): 768-81.
 20. Alhazzani W, Alshahrani M, Moayyedi P, Jaeschke R. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: review of the evidence. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122(3): 107-14.
 21. Kashefi P, Saghaei M, Dehghani-Meibodi D. Comparison of sequential organ failure assessment and acute physiology and chronic health evaluation II scoring systems on detection prognosis of mortality in patients with trauma admitted to the intensive care unit. *J Isfahan Med Sch* 2018; 36(478): 460-5. [In Persian].
 22. Wensel TM. Administration of proton pump inhibitors in patients requiring enteral nutrition. *P T* 2009; 34(3): 143-60.
 23. Mohebbi L, Hesch K. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2009; 22(4): 373-6.
 24. Olsen KM, Devlin JW. Comparison of the enteral and intravenous lansoprazole pharmacodynamic responses in critically ill patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(3): 326-33.
 25. Salimi G, Navabi S J, Jangi Oskoie N. The effect of Omeprazol and Ranitidine on gastric acidity in ICU patients. *J Kermanshah Univ Med Sci* 2010; 13(4): 283-9. [In Persian].
 26. Hosseinzadeh H, Somi M H, Rahimipanahi J, Eidi M. Comparison of oral Pantoprazole and Famotidine on gastric volume and pH in elective surgeries. *Shiraz E-Med J* 2011; 12(2): 57-65.
 27. Hurwitz A, Brady DA, Schaal SE, Samloff IM, Dedon J, Ruhl CE. Gastric acidity in older adults. *JAMA* 1997; 278(8): 659-62.
 28. Iijima K, Ohara S, Koike T, Sekine H, Shimosegawa T. Gastric acid secretion of normal Japanese subjects in relation to *Helicobacter pylori* infection, aging, and gender. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(8): 709-16.
 29. Goldschmiedt M, Barnett CC, Schwarz BE, Karnes WE, Redfern JS, Feldman M. Effect of age on gastric acid secretion and serum gastrin concentrations in healthy men and women. *Gastroenterology* 1991; 101(4): 977-90.
 30. Feldman M, Cryer B, McArthur KE, Huet BA, Lee E. Effects of aging and gastritis on gastric acid and pepsin secretion in humans: A prospective study. *Gastroenterology* 1996; 110(4): 1043-52.
 31. Dressman JB, Berardi RR, Dermentzoglou LC, Russell TL, Schmaltz SP, Barnett JL, et al. Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women. *Pharm Res* 1990; 7(7): 756-61.

Variables Associated with Gastric Acidity in Critically Ill Patients: An Approach to Prescribe Acid-Suppressing Medications

Saeed Abbasi¹, Shadi Farsaei², Nilufar Rafinazari³, Marjan Mansourian⁴, Peyman Adibi⁵

Original Article

Abstract

Background: Measurement of gastric pH potentially could be benefit to apply in various medical fields such as stress-related mucosal damage (SRMD) management especially in critically ill patients. So, we designed this study to measure gastric acidity in high-risk patients for gastrointestinal (GI) bleeding in intensive care unit (ICU), and evaluate variables associated to gastric pH.

Methods: In a prospective clinical study, gastric secretions of 200 patients in ICU were aspirated if they received stress ulcer prophylaxis (SUP) or had indication to receive it, and had nasogastric tube to aspirate gastric secretion. Thereafter, the acidity of aspirated gastric juice was tested for recruited patients with the laboratory pH-meter, and the patients were categorized to have gastric pH values < 4 or ≥ 4 . Aspirated gastric juice was also tested to determine the degree of occult bleeding.

Findings: Among 740 gastric pH tested during patients' follow-up, 26.5% were less than 4. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) score, all major risk factors of GI bleeding, chronic organ insufficiency, multiple trauma, number of major and minor risk factors, and current occult bleeding were factors which could predict pH < 4 in our population. Intravenous pantoprazole had also significantly effect on pH > 4 compared with other administered SUP medications.

Conclusion: It seems that measurement of gastric pH in high-risk patients for GI bleeding, and paying more attention to the variables related to gastric acidity, is a scientific practical method for rational prescription of more potent acid-suppressing medications to protect gastric mucosa, and prevent overt bleeding in vulnerable population.

Keywords: Intensive care unit, Gastric Juice, Gastrointestinal hemorrhage

Citation: Abbasi S, Farsaei S, Rafinazari N, Mansourian M, Adibi P. **Variables Associated with Gastric Acidity in Critically Ill Patients: An Approach to Prescribe Acid-Suppressing Medications.** J Isfahan Med Sch 2019; 36(508): 1517-25.

1- Associate Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine AND Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences AND Isfahan Pharmaceutical Sciences Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Pharm D, Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine AND Integrative Functional Gastroenterology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Shadi Farsaei, Email: farsaei@pharm.mui.ac.ir