

بررسی میزان اثربخشی نبولایز سولفات منیزیم در درمان برونشیت حاد

دکتر محمدرضا مدرسی^۱، دکتر جمال فقیهی نیا^۲، دکتر سید حسین میرلوحی^۳، دکتر فرهاد پژنگ^۴

خلاصه

مقدمه: برونشیت حاد یک بیماری فصلی شایع دستگاه تنفسی تحتانی در شیرخواران است. ویروس سنسیشیال تنفسی (Respiratory syncytial virus) یا RSV) مسؤول بیش از ۵۰ درصد موارد آن می‌باشد. علائم بیماری شامل سرفه، ویز، افزایش تعداد تنفس و تراکشن است. درمان آن اغلب حمایتی می‌باشد. مطالعه‌ی حاضر به بررسی میزان اثربخشی نبولایز سولفات منیزیم در درمان برونشیت حاد پرداخته است.

روش‌ها: مطالعه‌ی حاضر به صورت کارآزمایی بالینی دوسو کور بر روی ۶۰ کودک که ۲ ماه تا یک سال از ابتلای آن‌ها به برونشیت حاد می‌گذشت و در سال‌های ۹۰-۱۳۸۹ در بیمارستان‌های الزهرا (س)، شریعتی و امین اصفهان بستری شده بودند، انجام گرفت. بیماران به صورت تصادفی به ۲ دسته‌ی ۳۰ تایی در ۲ گروه A و B تقسیم شدند گروه A با سولفات منیزیم، ایپی‌نفرین و نرمال سالین و گروه B با ایپی‌نفرین و نرمال سالین درمان شدند. شدت علائم بیماری توسط میزان درجه‌ی حرارت (Tem)، تعداد تنفس (Respiratory rate یا RR)، تعداد نبض (Pulse rate یا PR) و اشباع اکسیژن (SPO₂) و نیز درجه‌بندی (Respiratory distress assessment instrument) RDAI که بر اساس ویز و تراکشن است، از بدو ورود تا ۳ روز پس از درمان، بررسی شد. داده‌های جمع‌آوری شده توسط آزمون Student-t و Repeated measure ANOVA بین دو گروه مقایسه گردید.

یافته‌ها: مقادیر میانگین و انحراف معیار Tem، SPO₂، PR، RR و RDAI در بدو مراجعه و در طول مدت بستری پس از تجویز دارو در گروه A و B اختلاف معنی‌داری نداشت، اما با از بین بردن اثر مخدوش‌کنندگی تفاوت بدو ورود RDAI در دو گروه با استفاده از آنالیز کوواریانس مشخص شد که RDAI روز ۲ و ۳ در گروه A به طور معنی‌داری کمتر از گروه B بود ($P < 0.01$).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، درمان با سولفات منیزیم تأثیری در بهبود علائم برونشیت حاد نداشت و تنها توانست به صورت تأخیری در روزهای دوم و سوم بستری از میزان RDAI بکاهد.

واژگان کلیدی: برونشیت حاد، سولفات منیزیم، ایپی‌نفرین.

مقدمه

ماهه بسیار شایع‌تر می‌باشد. ویروس سنسیشیال تنفسی (RSV یا Respiratory syncytial virus) مسؤول بیش از ۵۰ درصد موارد بروز آن می‌باشد که موجب التهاب و انسداد مجاری هوایی کوچک می‌شود (۱).

علائم بالینی برونشیت حاد شامل تب، سرفه، ویز، تنگی نفس، تراکشن بین دنده‌ای، افزایش تعداد تنفس (Respiratory rate یا RR)، ضربان قلب (Pulse rate یا PR) و کاهش درجه‌ی اشباع اکسیژن

برونشیت حاد شایع‌ترین علت عفونت دستگاه تنفسی تحتانی و بیشترین عامل بستری شدن به علت بیماری تنفسی در دوران شیرخوارگی می‌باشد. سن شایع این بیماری در ۲ سال اول زندگی است. حدود ۸۰-۵۰ هزار بستری در سال در کودکان زیر یک سال به این بیماری نسبت داده می‌شود (۱).

حالت شدید این بیماری در شیرخواران یک تا سه

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دستیاری در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ استادیار، گروه اطفال، مرکز تحقیقات ارتقای سلامت کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دانشیار، گروه اطفال، مرکز تحقیقات ارتقای سلامت کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ دستیار، گروه کودکان، مرکز تحقیقات ارتقای سلامت کودکان، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۴ متخصص اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: modaresi@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر محمدرضا مدرسی

(SPO₂) می‌باشد (۲).**روش‌ها**

پژوهش حاضر به صورت کارآزمایی بالینی دوسو کور انجام گرفت. مجوز انجام مطالعه از شورای پژوهشی و اخلاقی دانشکده‌ی پزشکی کسب شد. این مطالعه در سال‌های ۹۰-۱۳۸۹ در بیمارستان‌های الزهرا (س)، امین و شریعتی اصفهان انجام شد. ۶۰ کودک ۲ ماهه تا ۱ ساله که برای آن‌ها تشخیص برونشیت حاد داده شده بود پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه‌ی آگاهانه توسط والدین و یا قیم قانونی آن‌ها وارد مطالعه شدند. تاکی‌کاردی بیشتر از ۱۸۰ ضربه در دقیقه، تعداد تنفس بیش از ۱۰۰ عدد در دقیقه و یا استفاده از گلوکوکورتیکوئید موارد عدم ورود به مطالعه بودند. این ۶۰ بیمار به صورت تصادفی بر اساس ترتیب مراجعه به صورت یک در میان انتخاب و به دو گروه ۳۰ تایی تقسیم شدند. یک گروه تحت درمان با اپی‌نفرین، سولفات منیزیم و نرمال سالین (گروه A) و گروه دیگر تحت درمان با اپی‌نفرین و نرمال سالین (گروه B) قرار گرفتند.

در بدو ورود شدت بیماری توسط ابزار ارزیابی زجر تنفسی (Respiratory distress assessment instrument) یا RDAI که در پرسش‌نامه‌هایی به صورت جدول آورده شده بود، در هر دو گروه ثبت شد. RDAI شایع‌ترین وسیله‌ی امتیازدهی بالینی در برونشیت حاد است که بر اساس دو متغیر ویز و رتراکشن بین دنده‌ای طراحی شده است (۱۶-۱۳). همچنین PR، RR، درجه‌ی حرارت (Temp) و SPO₂ بیماران در بدو ورود ثبت گردید. بیماران در گروه A سولفات منیزیم ۳/۲۵ درصد با دوز ۴۰ میلی‌گرم با ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. هر دو گروه اپی‌نفرین با دوز ۰/۱ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن با غلظت یک به ده هزار که با ۳ سی‌سی نرمال سالین مخلوط شده بود، دریافت کردند.

این بیماری علاوه بر تحمیل هزینه‌های گزاف بر خانواده و جامعه موجب نگرانی شدید خانواده‌ها نیز می‌شود. بنابراین به جاست در مورد درمان صحیح این بیماری تحقیقات لازم به عمل آید. درمان این بیماری اغلب به صورت حمایتی (مابغ درمانی، داروهای ضد تب و اکسیژن) انجام می‌گیرد (۳). به تازگی در مورد درمان‌هایی مثل گشاد کننده‌های برونش از قبیل سالبوتامول و نیز اپی‌نفرین به صورت نبولایز بررسی‌هایی انجام شده است (۴-۵). در حال حاضر به عنوان درمان پذیرفته شده از اپی‌نفرین به صورت نبولایز در اکثر مراکز استفاده می‌شود (۹-۶).

برونشیت حاد به لحاظ فیزیوپاتولوژی و علایم بالینی دارای موارد مشترک فراوانی با آسم می‌باشد. در سال‌های اخیر از سولفات منیزیم وریدی به شکل نبولایز در درمان حملات آسم استفاده شده است که نتایج حاکی از اثربخشی آن بوده‌اند (۱۲-۱۰). با توجه به این که شباهت‌های زیادی بین علایم بالینی و فیزیوپاتولوژی برونشیت با حملات حاد آسم وجود دارد، به نظر می‌رسد استفاده از سولفات منیزیم بتواند به عنوان درمان جدید در برونشیت نیز مورد استفاده قرار گیرد. در صورت تأیید این مطلب می‌توان با استفاده از سولفات منیزیم علاوه بر کاهش هزینه‌های درمانی و کمک به صرفه جویی ملی باعث کاهش مدت زمان بستری و عوارض ناشی از بیمای در مبتلایان شویم. این مطالعه به بررسی میزان اثر بخشی سولفات منیزیم در درمان برونشیت حاد در شیرخوران ۲ ماه تا یک سال بستری در بیمارستان‌های الزهرا (س)، امین و شریعتی اصفهان در سال‌های ۹۰-۱۳۸۹ پرداخت.

اکسیژن با جریان ۸ لیتر در دقیقه نبولایز گردید.

۳ دوز از هر دارو در فواصل ۲۰ دقیقه‌ای تجویز شد و ۱۰ دقیقه و ۳ ساعت پس از دوز سوم بر اساس معیارهای RDAI امتیازدهی برای هر بیمار انجام گردید. پس از آن، دارو با همان دوز هر ۴ ساعت تا ۳ روز تجویز شد. امتیازدهی به صورت روزانه تا ۳ روز در ساعت مشخص انجام گردید. شایان ذکر است که در خلال تجویز این داروها به بیماران هیچ داروی دیگری از قبیل آنتی‌بیوتیک و استروئید تجویز نشد. همچنین SPO_2 به وسیله‌ی پالس اکسی‌متری در بدو پذیرش، بعد از هر بار تجویز دارو و سپس به صورت روزانه اندازه‌گیری شد. علائم حیاتی شامل RR، PR و درجه حرارت بدن نیز در بدو پذیرش و پس از هر نوبت تجویز دارو و ۳ ساعت پس از سومین نوبت تجویز دارو در پرسش‌نامه درج و در روزهای بعد به صورت روزانه ثبت گردید. مقایسه‌ی میانگین هر یک از شاخص‌های مورد بررسی بین ۲ گروه در هر یک از زمان‌ها با آزمون Student-t و مقایسه‌ی میانگین هر یک از متغیرها بین زمان‌های مختلف در هر گروه با آزمون Repeated measure ANOVA در نرم‌افزار SPSS (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) نسخه‌ی ۱۶ انجام شد.

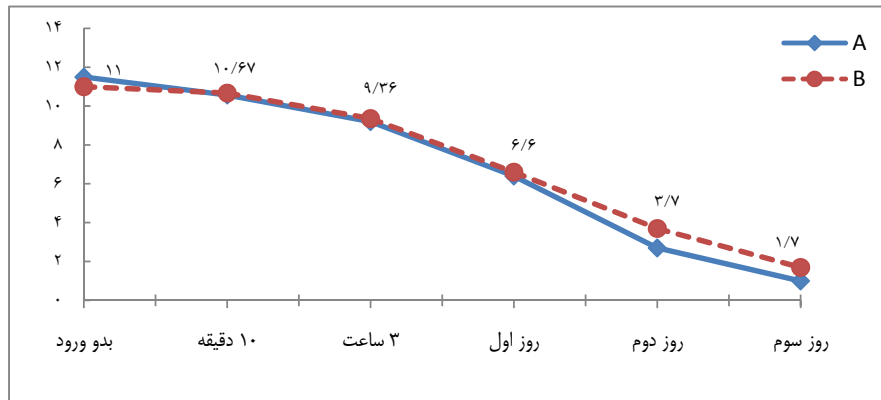
یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۶۰ کودک ۲ ماهه تا یک ساله مبتلا به برونشیتولیت انجام شد. در گروه A که از سولفات منیزیم، اپی‌نفرین و نرمال سالین استفاده شد، ۱۷ نفر (۵۶/۷ درصد) پسر و ۱۳ نفر (۴۳/۳ درصد) دختر بودند. در گروه B که از اپی‌نفرین و نرمال سالین استفاده شد، ۱۹ نفر (۶۳/۳ درصد) پسر و ۱۱ نفر (۳۶/۷ درصد)

درصد) دختر بودند ($P = ۰/۳$). در این پژوهش میانگین و انحراف معیار RR، PR و SPO_2 در بدو مراجعه و در زمان‌های ۲۰، ۴۰، ۶۰ و ۱۸۰ دقیقه بعد از نبولایز دارو و سپس به صورت روزانه اندازه‌گیری شد. آزمون Student-t نشان داد که میانگین RR، SPO_2 ، PR و درجه‌ی حرارت در هیچ یک از زمان‌ها بین دو گروه A و B اختلاف معنی‌داری نداشت. آزمون Repeated measure ANOVA نشان داد که هم در گروه A و هم در گروه B میانگین RR، PR و SPO_2 از بدو پذیرش تا زمان‌های بعدی بهبودی معنی‌داری داشته است ($P < ۰/۰۰۱$).

با توجه به اطلاعات موجود در پرسش‌نامه‌های هر بیمار، میانگین و انحراف معیار RDAI در هر دو گروه A و B در بدو مراجعه، ۱۰ دقیقه بعد از سومین دوز دارو، ۳ ساعت بعد از آن و سپس روزانه تا ۳ روز با یکدیگر مقایسه گردید. آزمون Student-t نشان داد که میانگین RDAI در هیچ یک از زمان‌ها بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. جهت بررسی روند RDAI درون گروهی در طول مدت بستری از آزمون Repeated measure ANOVA استفاده شد که نشان داد هم در گروه A و هم در گروه B میانگین RDAI در طول درمان، روند نزولی معنی‌داری داشته است ($P < ۰/۰۰۱$).

قابل ذکر است که چون میانگین RDAI بدو ورود در دو گروه یکسان نبود، جهت کنترل اثر مخدوش‌کنندگی تفاوت بدو ورود در مقایسه‌ی میانگین RDAI زمان‌های بعد بین دو گروه، از آنالیز کوواریانس استفاده کردیم. این آزمون نشان داد که RDAI روز ۲ و ۳ در گروه A به طور معنی‌داری کمتر از گروه B بود ($P < ۰/۰۱$) (نمودار ۱).



نمودار ۱. مقایسه‌ی روند میانگین RDAI در بیماران دو گروه مورد مطالعه

گروه A: استفاده کنندگان از سولفات منیزیم، اپی نفرین و نرمال سالین؛ گروه B: استفاده کنندگان از اپی نفرین و نرمال سالین

بحث

مطالعه‌ی حاضر جهت بررسی اثربخشی سولفات منیزیم در درمان برونشبولیت حاد در کودکان ۲ ماه تا یک ساله‌ی مراجعه کننده به بیمارستان‌های الزهرا (س)، امین و شریعتی اصفهان در سال‌های ۱۳۸۹ و ۱۳۹۰ انجام گردید. تاکنون مطالعه‌ی مشابهی در این خصوص انجام نشده است و این اولین باری بود که اثربخشی این دارو در بیماری برونشبولیت حاد در شیرخواران بررسی شد. در این مطالعه RR، PR و SPO₂ در زمان‌های مورد بررسی و سپس روزانه پس از تجویز دارو در هر گروه اختلاف معنی داری نداشت. همچنین میانگین RDAI در بدو مراجعه، ۱۰ دقیقه بعد از سومین تجویز دارو، ۳ ساعت پس از آن و سپس روزانه تا ۳ روز با یکدیگر مقایسه شد که در بین گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت. البته با توجه به این که میانگین RDAI در بدو ورود در دو گروه یکسان نبود، با حذف اثر مخدوش کنندگی متوجه شدیم که RDAI روز ۲ و ۳ در گروه A به طور معنی داری کمتر از گروه B بود.

بدین معنی که اگرچه سولفات منیزیم در بیماران گروه A به طور واضح نتوانست تأثیری بر روند بهبود علائم و

کاهش RDAI داشته باشد، به صورت تأخیری و در روزهای ۲ و ۳ توانست بر RDAI بیشتر تأثیر بگذارد. با توجه به نتایج این مطالعه، شاید با استفاده از سولفات منیزیم بتوان با کاهش علائم بیماری و سرعت بخشیدن بهبودی بیماران در کاهش بار مالی و نگرانی‌های خانوادگی آن‌ها گامی مؤثر برداشت. از مشکلات و محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر می‌توان به کم بودن حجم نمونه‌ی مورد بررسی به دلیل محدودیت‌های زمانی و بودجه اشاره کرد. نظر به این که تاکنون بر روی اثر سولفات منیزیم در درمان برونشبولیت حاد در کودکان مطالعه‌ای انجام نشده است، این مطالعه می‌تواند گام مهمی در این زمینه بردارد و پیشنهاد می‌شود مطالعات آتی در این زمینه با سطحی وسیع تر و حجم نمونه‌ای بالاتر با در نظر گرفتن عوارض احتمالی داروی سولفات منیزیم و سایر متغیرها انجام گیرد.

نتیجه‌گیری

سولفات منیزیم تأثیری در بهبود علائم برونشبولیت حاد ندارد و تنها می‌تواند به صورت تأخیری در روزهای دوم و سوم بستری از میزان RDAI بکاهد.

References

1. Goodman D. Inflammatory Disorder of the Small. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB. Saunders; 2003. p. 1415-7.
2. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1989; 129(6): 1232-46.
3. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2) :CD001266.
4. Ralston S, Hartenberger C, Anaya T, Qualls C, Kelly HW. Randomized, placebo-controlled trial of albuterol and epinephrine at equipotent beta-2 agonist doses in acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40(4): 292-9.
5. Beck R, Elias N, Shoal S, Tov N, Talmon G, Godfrey S, et al. Computerized acoustic assessment of treatment efficacy of nebulized epinephrine and albuterol in RSV bronchiolitis. *BMC Pediatr* 2007; 7: 22.
6. Langley JM, Smith MB, LeBlanc JC, Joudrey H, Ojah CR, Pianosi P. Racemic epinephrine compared to salbutamol in hospitalized young children with bronchiolitis; a randomized controlled clinical trial [ISRCTN46561076]. *BMC Pediatr* 2005; 5(1): 7.
7. Scarfone RJ, Loisel JM, Joffe MD, Mull CC, Stiller S, Thompson K, et al. A randomized trial of magnesium in the emergency department treatment of children with asthma. *Ann Emerg Med* 2000; 36(6): 572-8.
8. Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sanchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31(4): 284-8.
9. Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics* 1987; 79(6): 939-45.
10. Kimpen JL. Prevention and treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis and postbronchiolitic wheezing. *Respir Res* 2002; 3(Suppl 1): S40-S45.
11. Ciarallo L, Brousseau D, Reinert S. Higher-dose intravenous magnesium therapy for children with moderate to severe acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(10): 979-83.
12. Gourgoulianis KI, Chatziparasidis G, Chatziefthimiou A, Molyvdas PA. Magnesium as a relaxing factor of airway smooth muscles. *J Aerosol Med* 2001; 14(3): 301-7.
13. Mull CC, Scarfone RJ, Ferri LR, Carlin T, Salvaggio C, Bechtel KA, et al. A randomized trial of nebulized epinephrine vs albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(2): 113-8.
14. Ray MS, Singh V. Comparison of nebulized adrenaline versus salbutamol in wheeze associated respiratory tract infection in infants. *Indian Pediatr* 2002; 39(1): 12-22.
15. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1995; 126(6): 1004-7.
16. Abul-Ainine A, Luyt D. Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2002; 86(4): 276-9.

Evaluatiin the Effectiveness of Magnesium Sulfate Nebulizer in Treatment of Acute Bronchiolitis

Mohammad Reza Modaresi MD¹, Jamal Faghihinia MD², Sayed Hossein Mirlohi MD³, Farhad Pajhang MD⁴

Abstract

Background: Acute Bronchiolitis is a common seasonal lower respiratory disease in infants. Syncytial respiratory virus is responsible for more than 50 percent of bronchiolitis events. The treatment is usually supportive. This study was done to examine the efficacy of nebulizer magnesium sulfate in the treatment of acute bronchiolitis.

Methods: This study was a double blind clinical trial in which 60 patients admitted with acute bronchiolitis in Alzahra, Amin and Shariati hospitals in Isfahan, Iran during 2010 and 2011 were studied. Patients were randomly divided into two groups, A and B. Group A were treated by magnesium sulfate, epinephrine and normal saline and group B were treated only by epinephrine and normal saline. Severity of symptoms was investigated by measuring the temperature, SPO₂, pulse rate (PR), respiratory rate (RR) and respiratory distress assessment instrument (RDAI) index, at the beginning of stuy to 3 days after treatment by follow-up questionnaires. Data were analyzed by Student t-test and repeated measure ANOVA.

Findings: The mean of temperature, SPO₂, PR, RR and RDAI at admission and during hospital stay was not significantly different between two groups. After removing the confounding effect of different arrival, RDAI in second and third days in group A was significantly less than group B (P < 0.01).

Conclusion: According to this study, treatment with magnesium sulfate has no effect on symptoms of acute bronchiolitis. Magnesium sulfate can reduce RDAI only in the second and third days of hospitalization.

Keywords: Acute bronchiolitis, Magnesium sulfate, Epinephrine.

* This paper derived from a specialty thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Assistant Professor, Department of Pediatrics, Child Health Promotion Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan. Iran.

² Associate Professor, Department of Pediatrics, Child Health Promotion Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan.Iran.

³ Resident, Department of Pediatrics, Child Health Promotion Research Center, School of Medicine And Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Pediatrician, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Mohammad Reza Modaresi MD, Email: modaresi@med.mui.ac.ir