

## مقایسه امپرازول خوراکی و رانی تیدین در کاهش اسیدیتی معده در بیماران بستری در ICU

قباد سلیمی<sup>۱\*</sup>؛ سیدجعفر نوابی<sup>۱</sup>؛ نادر جنگی اسکویی<sup>۱</sup>

### چکیده

**زمینه:** از بین بیماران بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه، گروهی که تحت ونتیلاتور مکانیکی هستند و یا سابقه اختلال انعقادی دارند بیشتر مستعد ایجاد استرس اولسر و خونریزی گوارشی هستند. روش رایج پیشگیری از استرس اولسر در ICU، تزریق H2 بلوکرها است. هدف از این بررسی، مقایسه تأثیر نوع خوراکی امپرازول با رانی تیدین تزریقی، از طریق بررسی میزان اسید معده است.

**روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، ۴۰ بیمار تحت ونتیلاتور در دو گروه ۲۰ نفری با شرایط یکسان، تحت پروفیلاکسی با آمپول رانی تیدین ۵۰ میلی‌گرم، دو بار در روز و ۴۰ میلی‌گرم کپسول امپرازول، یک‌بار در روز قرار گرفتند. قبل از مصرف دارو، PH معده اندازه‌گیری شد. بعد از مصرف دارو نیز PH معده به وسیله دستگاه Chorning به فواصل ۸ ساعت در روز و به مدت ۳ روز متوالی اندازه‌گیری شد. مقادیر به دست آمده با نرم افزار SPSS و با آزمون تی تحلیل گردید.

**یافته‌ها:** افزایش PH معده، بعد از دریافت دارو در هر دو گروه، نسبت به قبل از دارو از نظر آماری معنادار بود. مقایسه تأثیر دو دارو مؤید تأثیر بیشتر امپرازول نسبت به رانی تیدین بود این اختلاف از نظر آماری معنادار بود ( $P < 0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** مصرف خوراکی امپرازول، نسبت به رانی تیدین در کاهش اسیدیتی معده مؤثرتر و در نتیجه، احتمال اثر پروفیلاکتیک بیشتری در استرس اولسر دارد. این فرم از دارو، قابل مصرف و جایگزینی مناسب برای H2 بلوکرها است.

**کلیدواژه‌ها:** استرس اولسر، پیشگیری، امپرازول خوراکی، رانی تیدین، PH معده

«دریافت: ۱۳۸۸/۲/۲۹ پذیرش: ۱۳۸۸/۶/۳۱»

۱. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

\* عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، خیابان نقلیه، بیمارستان امام خمینی (ره)، تلفن: ۰۸۳۱-۷۲۷۸۷۵۹

## مقدمه

بیماران بدحال بستری در ICU، در معرض آسیب‌های سطحی مخاط دستگاه گوارش و یا پیدایش زخم‌های حاد<sup>۱</sup> هستند. مشخص شده است که در صورت بروز اولسر، امکان ایجاد خونریزی‌های خطرناک که با مرگ و میر توأم است بیشتر خواهد بود. مهار ترشح اسید، به طوری که PH معده، بالاتر از ۴ نگه‌داری شود تأثیر مفیدی در پیش‌گیری از بروز زخم و در نتیجه خونریزی دارد. در نتیجه درمان پروپیلاکسی، میزان خونریزی از ۱۵ به ۵ درصد کاهش می‌یابد (۴-۱). از طرفی بیمارانی که بیش از ۴۸ ساعت در بخش ICU، تحت کمک ونتیلاتور مکانیکال هستند بیشتر در معرض تشکیل استرس اولسر و خونریزی می‌باشند (۵ و ۶). همچنین سوختگی بیش از یک سوم سطح بدن، ضایعات سیستم اعصاب مرکزی، تروما و کوآگولوپاتی، جراحی وسیع، اورژانس، جراحی‌های شکمی و قلبی و عروقی، Sepsis، شوک، نارسایی کبد و کلیه و شکستگی‌های مولتی‌تروما جزء سایر علل مهم استرس اولسر محسوب می‌شوند (۷ و ۸).

در این بیماران علاوه بر اختلال در مکانیسم‌های دفاعی معده از قبیل بیکربنات سطحی مخاط، تولید و ترشح موکوس مخاطی و تداوم و حفظ جریان خون مخاطی، عوامل آسیب‌رسان، به‌خصوص اسید معده هم افزایش نشان می‌دهد (۹).

مطالعات بسیاری نشان می‌دهد که خنثی‌سازی PH معده توسط تغذیه زودرس در ICU (۱۰ و ۱۱) و یا مهار

ترشح اسید، توسط داروهای مختلف، نقش پروفیلاکتیک در ایجاد استرس اولسر دارد (۱۶-۱۲). آنچه که در مطالعات متعدد و کتب رفرانس به آن اشاره شده است توصیه مصرف مهارکننده‌های هیستامین<sup>۲</sup> است. مصرف داروهای مهارکننده پمپ پروتون<sup>۳</sup> در سال‌های اخیر، نقش ارزنده و قوی‌تری نسبت به سایر داروهای مهارکننده ترشح اسید داشته است. چندین بررسی، نقش مفید نوع تزریقی این دارو را در پیشگیری از بروز زخم استرس نشان داده‌اند (۱۷ و ۱۸). آنچه که در اغلب مراکز ICU ایران رایج است استفاده از انواع تزریقی مهارکننده‌های هیستامین مانند سایمتیدین و رانی تیدین است و از PPI به‌عنوان یک داروی مؤثرتر استفاده نمی‌شود. از طرف دیگر، مطالعات انجام‌شده در مورد PPI با فرم تزریقی دارو است. هدف مطالعه حاضر، بررسی تأثیر فرم خوراکی PPI بر مهار استرس اولسر از طریق افزایش PH معده و مقایسه آن با روش رایج در ICU (مصرف H2 Blocker تزریقی) است.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه، به‌طور تجربی بر روی ۴۰ بیمار بستری در ICU بیمارستان طالقانی کرمانشاه انجام شد. بیمارانی که به‌علت ترومای مغزی زیروتیلاسیون مکانیکی قرار داشتند و انتظار می‌رفت به‌مدت بیش از ۴۸ ساعت، زیر دستگاه ونتیلاتور باقی بمانند، به‌صورت نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شده و وارد طرح شدند.

۱۱ و ۲۳ به صورت وریدی تجویز شد و برای ۲۰ نفر بعدی، کپسول امپرازول 40mg/OD به صورت محلول گرانول‌های کپسول در ۳۰ سی‌سی آب، در ساعت ۱۱ گاوژ شد. در این طرح از آمپول رانی‌تیدین 50mg شرکت شیمی دارو ایران و کپسول امپرازول 20mg شرکت HM Generic هلند استفاده شد. در ۳ روز متوالی، طی درمان و روزانه، در ساعت‌های ۱۶ و ۲۴ و ۸ نمونه ترشحات معده برای سنجش PH گرفته شد و توسط دستگاه Chorning آزمایش گردید. مقادیر به دست آمده در فرم از پیش طراحی شده درج گردید. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با نرم افزار SPSS و آزمون تی استفاده شد.

### یافته‌ها

بیماران انتخاب شده در محدوده سنی ۶۵-۱۵ سال بودند و با شرایط تقریباً یکسان در دو گروه قرار داشتند. متوسط سن گروه امپرازول  $30/8 \pm 14/67$  سال و گروه رانی‌تیدین  $31/15 \pm 14/65$  سال بود. در هر دو گروه، ۱۸ نفر مرد و ۲ نفر زن بودند.

میانگین PH معده قبل از درمان در گروه رانی‌تیدین  $2/097 \pm 0/79$  و در گروه امپرازول  $2/012 \pm 0/52$  بود. متوسط PH معده، در ۳ روز متوالی طی درمان، در گروه رانی‌تیدین  $2/8 \pm 0/85$  و در گروه امپرازول  $3/9 \pm 1/25$  بود. این افزایش PH از نظر آماری در هر دو گروه معنادار بود ( $P < 0/001$ ) اما با امپرازول بیشتر بود.

در هر دو گروه، PH معده در ساعت ۱۶ بیشترین مقدار بود و در ساعت‌های ۲۴ و ۸ به تدریج کاهش پیدا می‌کرد (نمودار ۱). میانگین PH معده در گروه امپرازول،

از ۴۰ بیمار مورد بررسی، هیچ‌یک سابقه کوآگولوپاتی، نارسایی کبد و کلیه و سابقه خونریزی گوارشی نداشته و NSAID دریافت نمی‌کردند. بیماران به طور تصادفی به دو گروه ۲۰ نفری تقسیم شدند.

در یک گروه از آمپول رانی‌تیدین و در گروه دیگر، امپرازول به عنوان داروی پیشگیری از استرس اولسر استفاده شد و سنجش اثر دارو با استفاده از اندازه‌گیری PH ترشحات معده صورت گرفت. بیماران انتخاب شده، تحت درمان دگزامتازون بودند و دوز آن در هر دو گروه برابر بود. Mode دستگاه ونتیلاتور در هر دو گروه، در ۱۲ نفر ACMV و در ۸ نفر SIMV بود. ضمناً بیماران از نظر شرایط سنی و جنسی نیز به صورت یکسان انتخاب شدند.

معیارهای انتخاب بیماران، شامل موارد ذیل بود:

- ۱- زیر ونتیلاتور باشند.
- ۲- NPO باشند.
- ۳- امکان تعبیه NGT وجود داشته باشد.
- ۴- ترشحات معده بیماران، قابل ساکشن باشد.
- ۵- در بدو بررسی، خونریزی گوارشی نداشته باشند.
- ۶- PH معده بالاتر از ۴ نداشته باشند.

از بیماران مورد بررسی، قبل از شروع درمان، یک تا ۲ نمونه از ترشحات معده (حدود ۵-۲ cc) برای تعیین PH گرفته شد. در بیماران بدحال و آنهایی که اولین مقدار PH آن‌ها کم‌تر از ۲ بود و احتمال خونریزی گوارشی زیادی داشتند، فقط یک نمونه قبل از درمان گرفته شد. از بین ۴۰ بیمار انتخابی که PH معده کم‌تر از ۴ داشتند، برای ۲۰ نفر آمپول رانی‌تیدین 50mg/BD در ساعت‌های

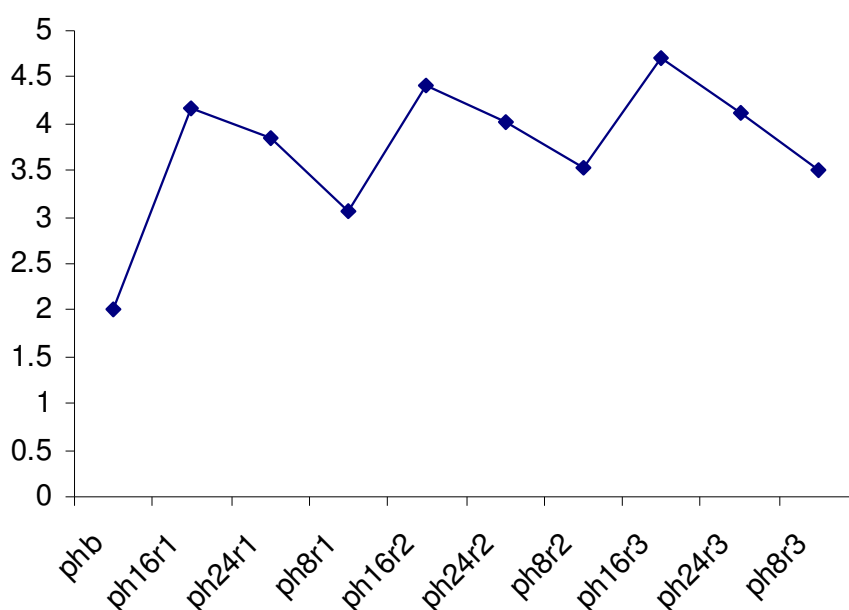
افزایش می‌یافت (نمودار ۱). میانگین کلی هر روز، نسبت به روز قبلی نیز افزایش یافت.

مقایسه اثرات رانی تیدین و امپرازول بر روی تغییرات PH در ساعات مختلف، طی سه روز هم نشانگر تأثیر بیشتر امپرازول بود. به طوری که به جز نمونه‌های ساعت ۸، در بقیه موارد، PH در حد ۴ و بیشتر بود. ولی در گروه رانی تیدین در هیچ‌یک از نمونه‌ها PH به ۴ نرسید (نمودار ۳).

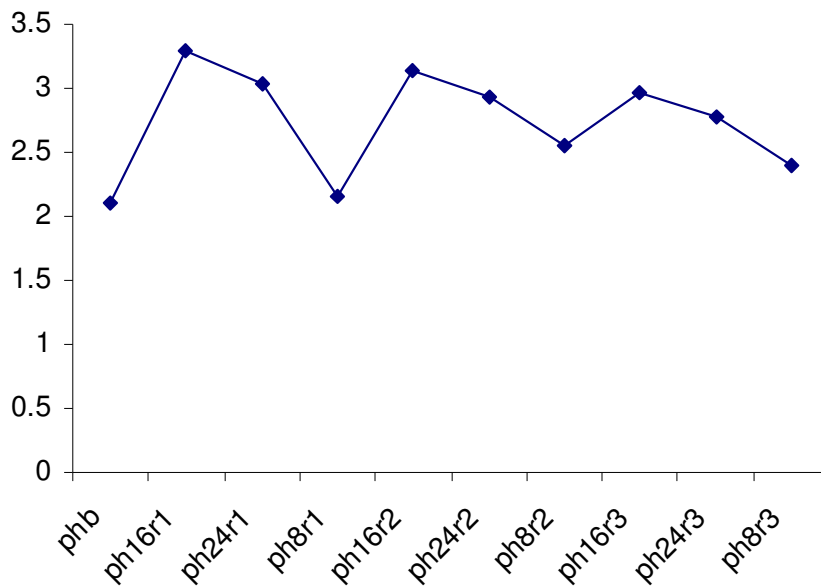
در این بررسی، ۴ مورد (۱۰٪) خونریزی گوارشی اتفاق افتاد که همه PH معده زیر ۴ داشتند و در روز سوم و چهارم اتفاق افتاد. در گروه رانی تیدین، ۳ بیمار (۱۵٪) و در گروه امپرازول، یک بیمار (۵٪) خونریزی گوارشی داشتند. PH معده بعد از درمان، در بیمارانی که خونریزی گوارشی داشتند، در گروه رانی تیدین ۱/۷۸، ۳/۱۵ و ۳/۹ و در گروه امپرازول ۲/۰۹ بود. از بین ۴ بیمار دچار خونریزی گوارشی، دو بیمار تحت درمان با

مؤید افزایش تدریجی میانگین PH در سه روز متوالی بود (نمودار ۱) ولی در گروه رانی تیدین هر چند میانگین افزایش PH نسبت به قبل از تزریق، افزایش داشت ولی با یک کاهش خفیف و تدریجی در طی ۳ روز مواجه بود (نمودار ۲). میانگین افزایش PH در ۳ روز، نسبت به PH قبل از درمان از یک افزایش معناداری در هر دو گروه برخوردار بود و این افزایش در گروه امپرازول نسبت به گروه رانی تیدین، به مراتب بیشتر و به PH ۴ نزدیک‌تر بود (۳/۹۲±۱/۲۴ VS ۲/۸۰±۰/۸۴).

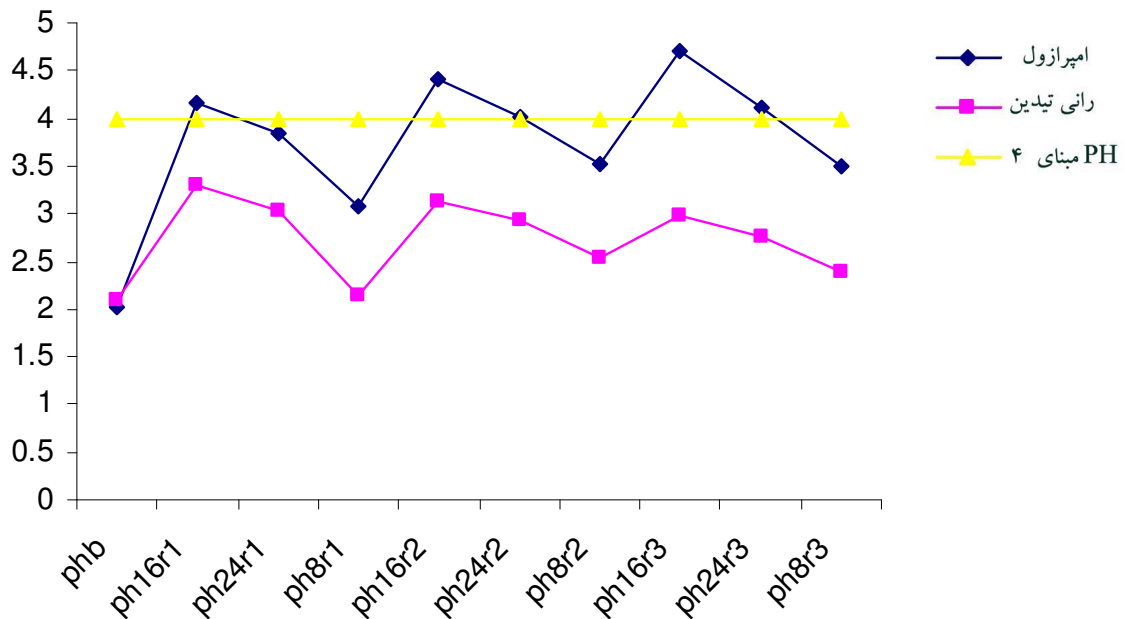
از نظر تغییرات PH در ساعات مختلف نمونه‌گیری، در گروه رانی تیدین، میانگین PH ساعت‌های ۱۶ و ۲۴ در روزهای دوم و سوم، به تدریج کم‌تر شده و PH ساعت ۸ در سه روز متوالی، به تدریج افزایش نشان می‌داد (نمودار ۲) به طوری که میانگین کلی PH بعد از درمان، با میانگین روزانه تقریباً ثابت بود. در گروه امپرازول، میانگین PH در هر سه نمونه ساعت ۱۶، ۲۴ و ۸ به تدریج طی درمان



نمودار ۱- نمودار اثر امپرازول بر روی PH معده



نمودار ۲- نمودار اثر رانیتیدین بر روی PH معده



نمودار ۳- نمودار اثر امپرازول و رانی تیدین بر روی PH معده

### بحث

نتایج این بررسی، تأثیر هر دو داروی رانی تیدین و امپرازول را در افزایش PH معده در بیماران بستری در ICU نشان می‌دهد. ولی مقایسه اثرات هر دو دارو مؤید تأثیر بیشتر امپرازول در افزایش PH معده است. مقایسه

رانی تیدین، به علت ادامه خونریزی و شوک فوت نمودند و در ۲ مورد دیگر، با اقدامات حمایتی، خونریزی بیماران قطع شد. در بیماران با خونریزی گوارشی، اختلال انعقادی، نارسایی کلیه و کبد و کاهش پلاکت وجود نداشت.

تحمل در این بیماران است که در بعضی از مطالعات هم به آن اشاره شده است (۳، ۴، ۷ و ۹).

در مقابل مصرف خوراکی امپرازول با تأثیر مثبت آن و رساندن PH معده به بالای ۴ در بیشتر ساعات شبانه روز و در طی ۳ روز متوالی، مؤید نقش برتر و مؤثرتر این دارو نسبت به H<sub>2</sub> بلوکرها است. از طرفی چون PH معده در ساعت‌های ۸ و ۲۴ نسبت به ساعت ۱۶ کم‌تر بود به‌نظر می‌رسد در صورتی که دوز بیشتری از دارو به‌صورت منقسم به فاصله ۱۲ ساعت تجویز گردد تأثیر بیشتری در افزایش PH خواهد داشت.

### نتیجه‌گیری

مطالعات بسیاری به نقش مفید و مؤثر تزریق امپرازول در پیشگیری از استرس اولسر و خونریزی گوارشی اشاره کرده‌اند (۴-۱ و ۱۰، ۱۶ و ۱۷). مطالعه حاضر نشان داد که این فرم از مصرف دارو (فرم خوراکی) در مقابل فرم تزریقی آن که در اغلب مطالعات مورد مصرف قرار گرفته است، کاراتر، راحت‌تر و ارزان‌تر است.

تأثیر فرم خوراکی امپرازول با رانی تیدین تزریقی در افزایش PH معده تاکنون در ایران مورد بررسی قرار نگرفته است.

مطالعات بسیاری حاکی از اثر افزایش‌دهندگی PH معده توسط رانی تیدین تزریقی در بیماران بستری در ICU و نقش پروفیلاکتیک آن در خونریزی گوارشی است (۴-۱). آنچه که هم اکنون در اغلب مطالعات و مراکز ICU به آن اشاره شده است مصرف رایج H<sub>2</sub> بلوکرها نسبت به داروهای PPI است. البته در این مطالعات به نقش پیشگیرانه دارو به فرم تزریقی و همچنین اندازه‌گیری PH معده تا سطح بالاتر از ۴ اشاره شده است (۱۸). در این بررسی، تأثیر رانی تیدین در افزایش PH معده در بیماران ICU مشخص گردید، ولی نتایج به‌دست‌آمده نشان می‌دهد که نه تنها در هیچ‌یک از ساعات تزریق، PH معده به میزان ۴ نرسیده است، بلکه فاصله میانگین PH معده از PH مورد انتظار، بسیار زیادتر است. همچنین سیر نزولی PH، طی ۳ روز متوالی علی‌رغم تداوم تزریق رانی تیدین، نشان‌دهنده پدیده

**References:**

1. Loren Laine, Acute and Chronic Gastrointestinal Bleeding, In: Sleisenger & Fordran's gastrointestinal and liver disease. 6<sup>th</sup> ed, Saunders 1998: 211 -2.
2. Howard M. Spiro, Stress ulcers, In: Howard M. SPIRO clinical gastroenterology, 4<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill 1993:322-4.
3. Kenneth Waxman, M.D, F.A.C.S. Acute abdominal complication in the intensive care unite, In: shoemaker – ayres– grenvik – Holbrook textbook of critical care, 4<sup>th</sup> ed, W.B. Saunders company 2000: 1603-11.
4. JBS Haldane, gastrointestinal prophylaxis, in: Paul L. Marino the Icu book, 2<sup>st</sup> ed, Williams & Wilkins 1998: 94-105.
5. Edward P. Ingenito, Jeffrey M. Drazen, Mechanical ventilatory support, In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 16<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill 2005: 1595-600.
6. Loren Larine, Gastrointestinal Bleeding. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 16<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill 2005: 235-8.
7. George F. Gddin and David A. Peura, Stress Ulcer. In: clinical practice of Gastroenterology, Current Medicine 1999: 281-7.
8. Wyllie P, Iraci S, Stress Ulcer. In: Textbook of Adult Emergency Medicine, Philadelphia; Churchill Livingstone 2000:242-7.
9. Gregory L. Eastwood, prevention of Gastrointestinal Bleeding. In : Intensive care Medicine, 2<sup>st</sup> ed, Boston/ Toronto/London; little Brown and company 1991: 916-7.
10. Steinberg KP. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient: risk factors and strategies to prevent stress-related bleeding in the intensive care unit, Crit Care Med 2002; 30(6 suppl): S 362-4
11. Maclaren R, Jarris CL, Fish DN. Use of enteral nutrition for stress ulcer prophylaxis. Ann Pharmacother 2001; 35 (12): 1614-23
12. Tryba M. Role of acid suppressants in intensive care medicine, Best- Bract-Res-clin-gastroenterol 2001; 15(3): 447-61
13. Perez J, Dellinger RP. Other supportive therapies in sepsis, Intensive Care Med 2001; 27(Suppl 1): S 116-27.
14. Cash J, Brooks D. Evidence-based medicine as it applies to acid suppression in the hospitalized patient , Crit Care Med 2002; 30(6 suppl): S373-8.
15. Yang YX, Lewis JD. Prevention and treatment of stress ulcer in critically ill patients. Semin Gastrointest Dis 2003; 14(1): 11-9.
16. Keshavarz AA, Rahimi A. The effect of two different doses of Omeprazole on gastric PH in ICU patients. Iranian Journal of Medical Science 2004; 29(1): 40-42
17. Laterre PF, Horsmans Y. Intravenous omeprazole in critically ill patients: a randomized, crossover study comparing 40 with 80 mg plus 8 mg/hour on intragastric PH. Crit Care Med 2001; 29(10):1931-5.
18. Lugo RA, Harrison AM, Cash J, Sweeley J, Vernon DD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ranitidine in critically ill children, Crit Care Med 2001; 29(4): 759-64.