

بررسی میزان تأثیر کتوکونازول در پیشگیری از سندرم زجر تنفسی حاد در

بیماران دارای عوامل خطر

دکتر حسنی سلطانی^۱ - دکتر سید حسین مشتاقیون^۲

چکیده

سندرم زجر تنفسی حاد (Acute Respiratory Distress Syndrome) A.R.D.S. درمان فارماکولوژیک اثبات شده‌ای ندارد. نشان داده شده است که ترومبوکسان A2 یکی از واسطه‌های اصلی در مسیر ARDS می‌باشد. کتوکونازول با جلوگیری از سنتز واسطه مذکور ممکن است از بروز این سندرم در بیماران در معرض عوامل خطر جلوگیری کند. پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر کتوکونازول در پیشگیری از بروز ARDS در بیماران مواجه با عوامل خطر طراحی و اجراء شد. این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی است که بر روی ۴۶ بیمار دارای عوامل خطر شامل سپسیس، آمبولی چربی، آسپیراسیون ریوی و کوفتگی ریه انجام گرفت. بیماران به ترتیب پذیرش، به طور تصادفی و بر حسب نوع عوامل خطر در یکی از دو گروه مورد و شاهد قرار می‌گرفتند. در گروه مورد روزانه ۴۰۰ میلی‌گرم کتوکونازول و در بیماران گروه شاهد پلاسبو حداکثر به مدت ۲۱ روز و یا تا زمان بستری بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه گاوژ گردید، سپس بیماران از نظر وقوع ARDS تحت مراقبت و پیگیری قرار گرفتند. دو گروه از نظر مشخصات زمینه‌ای شامل سن، جنس، وخامت بیماری (که با استفاده از سیستم امتیاز بندی APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation بررسی شد) و میزان استفاده از کورتیکواستروئید مشابه بودند. بر اساس یافته‌های پژوهش میزان بروز ARDS به طور معناداری در گروه مورد مواجه با عامل سپسیس پایین‌تر بود. ولی اثر کتوکونازول در پیشگیری از ARDS در تمام بیماران به اثبات نرسید همچنین استفاده از این دارو به عنوان پیشگیری نتوانست مرگ و میر نهائی بیماران را کاهش دهد. نتایج این پژوهش با نتایج مطالعات محدود قبلی در زیر گروه سپسیس مطابقت دارد و با توجه به نتایج این پژوهش و نیز تحقیقات محدود پیشین، کتوکونازول احتمالاً می‌تواند میزان بروز ARDS را در بیماران مبتلا به سپسیس کاهش دهد.

واژه های کلیدی: کتوکونازول، سندرم زجر تنفسی، پیشگیری

مقدمه

آمده و با درصد بالائی از مرگ و میر همراه باشد. ARDS درمان فارماکولوژیک اثبات شده‌ای ندارد^(۱). کتوکونازول یک ایمیدازول است و بعنوان یک داروی ضد قارچ مورد استفاده قرار می‌گیرد^(۲،۳). چندین مطالعه نشان داده که کتوکونازول می‌تواند سیر واکنش‌های التهابی را به گونه‌ای تغییر دهد که از بروز ARDS در بیماران مستعد جلوگیری کند^(۴،۵،۶،۷). یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی جلوگیری از سنتز ترومبوکسان A₂ (TXA₂) می‌باشد^(۵،۶). این موضوع با

سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) از وخیم‌ترین حالاتی

است که می‌تواند در جریان برخی از بیماری‌ها به وجود

۱- دانشیار گروه بیهوشی و مراقبت های ویژه

۲- دستیار گروه بیهوشی و مراقبت های ویژه

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان

همچنین بیماران با سابقه بیماری ریوی مزمن که افتراق از ARDS را غیر ممکن می ساخت از مطالعه حذف شدند. بیماران حامله نیز وارد مطالعه نمی شدند. برای جلوگیری از ضایعات احتمالی کبدی ناشی از کتوکونازول در صورت اختلال در تستهای کبدی (چه قبل از مطالعه و یا سابقه بیماری کبدی) بیماران از مطالعه حذف می شدند. این اختلالات شامل موارد زیر بودند: افزایش ۸ برابر آنزیم های آمینوترانسفراز کبدی و یا افزایش آنها به بالای ۵۰۰ واحد بین المللی، افزایش الکالن فسفاتاز به سه برابر حد طبیعی و یا افزایش بیلروبین تام و آنزیم های کبدی به دو برابر حد طبیعی^(۱۵،۱۶). بیماران به طور تصادفی، به ترتیب پذیرش و بر حسب نوع عامل خطر در یکی از دو گروه مورد و شاهد قرار می گرفتند. کتوکونازول به میزان روزانه ۴۰۰ میلی گرم و با استفاده از لوله بینی معده ای به بیماران تجویز شد. دارو در طول مدت بستری در بخش مراقبتهای ویژه و حداکثر به مدت ۲۱ روز تجویز می شد این روش بر اساس مطالعات قبلی بود (۵،۶،۷). دارو حداکثر ظرف ۲۴ ساعت اول بعد از تشخیص عامل خطر و قبل از اینکه ARDS در بیماران تثبیت شود شروع می شد. روش پیشگیری از زخم پپتیک با استفاده از سوکرالفیت به میزان ۱ gr هر ۶ ساعت بود زیرا کاهش اسیدته معده سبب کاهش دسترسی حیاتی دارو می شود در مواردی که بنا به تشخیص پزشک، لازم بود بیمار از داروهای کاهنده اسید معده استفاده نمایند دارو با فاصله حداقل ۲ ساعت و ترجیحا پس از حل کردن در یک محلول اسید ضعیف که جزئی از مایع گاوآژ بود (آب پرتقال، و یا بلافاصله بعد از محلول ژولی) تجویز می شد. فرم جمع آوری اطلاعات شامل شرح حال و معاینه دقیق بیمار، مشخصات ونتیلاتور (در صورتی که بیمار به دستگاه ونتیلاتور وصل بود)، آزمایشات و داروهای بیمار (مهمتر از همه کورتیکواستروئیدها) بود دقیقا برای هر بیمار تکمیل می شد ویزیت دوم با هدف تعیین وخامت حال بیمار و تعیین پیش آگهی بود و با استفاده از سیستم امتیازبندی and chronic APACHE II (Acute Physiology Health Evaluation)

اندازه گیری سطح خونی TXB₂ که متابولیت پایدار TXA₂ می باشد نشان داده شده است. TXA₂ یکی از واسطه های (مدیاتورهای) اصلی در سیر ARDS می باشد زیرا اولاً منقبض کننده قوی عروقی مخصوصا عروق ریوی بوده و سبب افزایش فشار خون شریان ریوی در بیماران مبتلا به ARDS می شود و ثانیاً سبب تجمع پلاکتی و ترومبوز عروق ریوی می گردد^(۱۷). آخرین مطالعه ای که در این زمینه انجام شده نشان داده است که کتوکونازول در درمان ARDS مؤثر نمی باشد^(۱). اخیراً تعاریف و معیارهای جدیدی جهت تأیید تشخیص ARDS تدوین شده است. همچنین توصیه های جدیدی توسط کنفرانس مشترک آمریکا و اروپا^(۸) American European Consensus Conference) در رابطه با پژوهش های مربوط به ARDS ارائه شده است. با عنایت به شرح فوق پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر پروفیلاکتیک کتوکونازول از ARDS در بیماران مواجه به عامل خطر ساز طراحی و اجراء گردید. این عوامل خطر ساز شامل عوامل غیر مستقیم (سپسیس آمبولی چربی و ...) و مستقیم (کوفتگی ریه، آسپیراسیون) می باشد.

روش بررسی

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی و با روش دو سوکور، در مراکز پزشکی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، از اواخر اسفند ماه ۱۳۷۸ تا اواسط اسفند ۱۳۷۹ به انجام رسید. بیماران دارای عوامل خطر ARDS به طور تصادفی، به ترتیب پذیرش و بر حسب نوع این عوامل در یکی از دو گروه مطالعه (کتوکونازول) و شاهد (دارونما) قرار گرفتند (Random Allocation). بیماران مورد مطالعه ۴۶ نفر و کلیه بیماران دارای عوامل خطر ARDS در این مطالعه بررسی شدند این عوامل عبارت بودند از: سندرم سپسیس، آمبولی چربی، آسپیراسیون ریوی، کوفتگی ریه (lung Contusion) که هر کدام بر اساس معیارهای مشخص تعریف شدند^(۹،۱۰،۱۱،۱۲). در صورت عدم رضایت (بیمار و یا همراه او) بیماران وارد مطالعه نمی شدند. بیمارانی که دارای سابقه نارسائی قلبی بودند و یا شواهد بالینی و پرتونگاری به نفع نارسائی قلبی داشتند و

عامل خطر تفاوت معنی داری نداشتند (جدول ۲ و ۳). پس از مقایسه دو گروه از نظر مشخصات زمینه‌ای بیماران از نظر بروز ARDS بر حسب نوع عامل خطر (علل مستقیم شامل آسپیراسیون و کوفتگی ریه، علل غیر مستقیم شامل سپسیس و آمبولی چربی) و همچنین میزان مرگ و میر مقایسه شدند. از نظر میزان بروز ARDS فقط در زیر گروه سپسیس اختلاف دو گروه معنی دار بود و در زیر گروه آمبولی چربی و علل مستقیم که شامل آسپیراسیون و کوفتگی ریه بود اختلاف معنی داری مشاهده نشد در کل نیز اختلاف دو گروه معنی دار نبود (جدول ۴).

انجام می‌شد^(۱۲). ویزیت‌های بعدی به منظور وقوع و یا عدم وقوع ARDS انجام می‌شد (اینکار توسط محقق انجام می‌شد) و ARDS بر اساس معیارهای تدوین شده در کنفرانس آمریکا و اروپا تعریف می‌شد^(۸) (جدول ۱). گرافی قفسه صدری بیماران توسط رادیولوژیست مرکز ارزیابی می‌شد. همچنین میزان مرگ و میر در دو گروه بررسی شد که عبارت بود از مرگ و میر در مدت زمان بستری در I.C.U. ملاک آزمون برای متغیرهای کمی T test و برای متغیرهای کیفی آزمون مجذور کای و تست فیشر بود. مقدار Pvalue کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

نتایج

دو گروه از نظر مشخصات زمینه‌ای شامل سن، جنس، وخامت بیماری (با توجه به معیار APACH II) میزان استفاده از کورتیکواستروئید (به دلیل اثر احتمالی در سیر بیماری) و نوع

جدول ۱: معیارهای تشخیصی برای ALI* و ARDS (۶):

زمان بندی	اکسیژناسیون	فشار وج
شروع حاد ضایعه حاد ریه ALI	Pao2/FIO2<300 صرف نظر از مقدار peep	<18mgHg و یا شواهد کلینیکی دال بر افزایش فشار دهلیز چپ وجود نداشته باشد
شروع حاد ARDS	Pao2/FIO2<200 صرف نظر از مقدار peep	<18mgHm و یا شواهد کلینیکی دال بر افزایش فشار دهلیز چپ وجود نداشته باشد

* ALI = Acute Lung Injury

جدول ۲ متغیرهای زمینه‌ای بیماران مورد مطالعه

Pvalue	گروه کتوکونازول	گروه دارونما	متغیر زمینه‌ای
۰/۳۴	۲۳ ۴۱±۲۰/۸ 15 23 (%۶۵)	۲۳ ۴۰±۱۸/۶* 17 23 (%۷۴)	تعداد بیماران سن (زن/مرد) جنس +
۰/۹۵	۱۵/۶±۴ ۵(%۲۰)	۱۴/۱۲±۴/۱ ۴(%۱۶)	APACHE(II) کورتیکواستروئید +

اعداد داخل

انحراف معیار \pm میانگین *
پرانتر درصد فراوانی می باشد.

جدول ۳: درصد فراوانی عوامل خطر

درصد	گروه کتوکونازول	گروه دارونما	تعداد و درصد فراوانی علل
۵۲	۱۲	۱۲	علل غیر مستقیم سپسیس
۸/۸	۲	۲	آمبولی چربی
۱۷/۵	۴	۴	علل مستقیم آسپیراسیون
۲۱/۷	۵	۵	کوفتگی ریه
۱۰۰	۲۳	۲۳	جمع

جدول ۴: میزان بروز ARDS و میزان مرگ و میر بر حسب نوع عامل خطر

Pvalu	گروه کتوکونازول	گروه دارونما	بروز ARDS عامل خطر
۰/۰۴	۲(٪۱۶/۶)	۷(٪۵۸)	علل غیر مستقیم سپسیس آمبولی چربی
	۳(٪۱۳) ۲ ۱	۳(٪۱۳) ۳ ۰	علل مستقیم آسپیراسیون کوفتگی ریه
۰/۲	۵(٪۲۲)	۱۰(٪۳۴)	جمع
۰/۵	۳(٪۱۳)	۴(٪۱۷)	میزان مرگ و میر

بحث و نتیجه گیری

کتوکونازول نتوانست از بروز ARDS در بیماران دارای ضایعه مستقیم ریه شامل آسپیراسیون و کوفتگی ریه بکاهد.

با توجه به یافته‌های این پژوهش کتوکونازول نتوانست میزان مرگ و میر ناشی از ARDS را کاهش دهد. کاهش بروز ARDS در زیر گروه سپسیس مشابه نتایجی بود که توسط Slotman^(۵) و Yu^(۶) به دست آمده بود، هر چند از نظر

این مطالعه که با هدف بررسی تأثیر کتوکونازول در پیشگیری از بروز ARDS انجام شد نشان داد در صورتی که کتوکونازول در بیماران مبتلا به سپسیس به عنوان داروی پیشگیری کننده و ظرف ۲۴ ساعت اول بروز سپسیس تجویز شود می‌تواند از بروز ARDS بکاهد ولی در مقایسه

(منظور وخامت حال بیماران در بدو ورود به مطالعه می باشد). از بیماران پژوهش حاضر و مطالعه Yu بودند (۵). نتیجه گیری: هر چند در این مطالعه و دو مطالعه دیگر، کتوکونازول نتوانست از میزان مرگ و میر بکاهد ولی این مسأله از ارزشمندی این دارو یا هر داروی دیگر که بتواند از بروز ARDS بکاهد کم نمی کند، زیرا اولاً جلوگیری از بروز ARDS می تواند از عوارض ARDS (فیروز ریه) و ناتوانی های متعاقب آن در بیمارانی که زنده می مانند پیشگیری کند، ثانیاً مرگ و میر در بیماران بدحال (بیماران I.C.U) در بسیاری از موارد ناشی از ARDS و چند ارگان دیگر می باشد و کنترل ARDS را باید یک مرحله از موفقیت در پیشگیری از مرگ و میر تلقی نمود.

پیشنهاد

تاکنون پژوهش های مختلفی برای درمان فارماکولوژیک ARDS انجام شده که به نتایج واضحی منجر نشده است. به همین منظور تحقیقاتی هماهنگ در جهت یافتن اندیکاسیون دقیق تجویز این داروها که غالباً ضد التهاب هستند و یا ترکیبی از آنها در زیر گروه های بیماران در معرض خطر ARDS ضروری است.

سپاسگزاری

از شرکت روزدارو که در تهیه داروهای مورد نیاز طرح ما را مساعدت نمودند و نیز آقای دکتر حسین حکمت نیا استادیار محترم گروه رادیولوژی و آقای دکتر محسن جانقربان دانشیار گروه که با راهنماییهای ارزنده مجریان این طرح را حمایت نمودند قدردانی می نمائیم.

References:

1- The ARDA Network Authors for the ARDS Network *ketoconazole for early treatment of Acute lung injury and Acute Respiratory Distress Syndrom* JAMA 2000 283 PP:1995-2002.

متدولوژی مطالعه Slotman که در سال ۱۹۹۸ انجام شد نقاط ضعف واضحی نسبت به مطالعه حاضر داشت. در آن مطالعه جمعیت بیماران مورد مطالعه بسیار ناهمگون بودند، در ضمن گروه های مورد مطالعه از نظر شدت و وخامت بیماری نیز مقایسه نشده بودند. در مطالعه حاضر کاهشی در میزان بروز ARDS در کل مشاهده نشد (به جز گروه سپسیس)، که این یافته در تضاد با نتایج مطالعه Yu بود. احتمالاً علت تضاد این است که در مطالعه Yu فقط بیماران مبتلا به sepsis بررسی شده بودند ولی در این مطالعه گروه های دیگری از بیماران شامل آمبولی چربی، آسپیراسیون و کوفتگی ریه نیز مورد بررسی قرار گرفتند. در آخرین مطالعه ای که توسط (National Institute of Health) N.I.H^(۱) در چندین مرکز به طور همزمان انجام شده بود تفاوتی در میزان مرگ و میر و سیر ARDS در بیماران تحت درمان با کتوکونازول با بیماران گروه دارو نما در حضور هیچ یک از عوامل خطر ARDS مشاهده نشد. مطالعه N.I.H به منظور بررسی آثار درمانی کتوکونازول در بیماران مبتلا به ARDS طراحی و انجام شده بود نه اثر پیشگیری کننده کتوکونازول. بنابراین با توجه به هدف پژوهش مقایسه نتایج مطالعه حاضر و مطالعات Slotman و Yu با نتایج پژوهش N.I.H منطقی به نظر نمی رسد. از این گذشته در اولین مطالعه که توسط Slotman انجام شده بود پیش بینی شده بود که کتوکونازول در درمان ARDS تثبیت شده مؤثر نیست^(۱۲). در مطالعه N.I.H حدود ۸۰٪ بیماران ARDS تثبیت شده داشتند و در مقایسه با مطالعه Yu و مطالعه حاضر جمعیت ناهمگونی از بیماران داخلی و جراحی را، حتی در زیر گروه سپسیس شامل می شد که از هم تفکیک نشده بودند، همچنین با توجه به سیستم امتیازبندی APACHE بیماران مورد مطالعه بدحال تر

2- Jones HE: *Ketoconazole. In: Progress in Disease of the Skin.* Vol2. Fleischmajer R (Ed). New York, Grun and Stratton, 1984, PP: 217-249.

- 3- Van Tyle SH: ***Ketoconazole. Mechanism of action, Spectrum of Activity, pharmacokinetics, drug interactions adverse reactions and therapeutic use.*** Pharmacotherapy 1984, 4: PP:343-373.
- 4- Williams JG, Maier RV, ***Ketoconazole prevents alveolar macrophage production of inflammatory mediators involved in acute lung injury*** (adult respiratory distress syndrome) surgery 1992, 112: PP:270-277.
- 5- Slotman GJ, Burchard KW, D Arezzo, et al. ***Ketoconazole prevents respiratory distress syndrome*** Crit Care Med 1993; 21: 1624.
- 6- Yu M, Tomasa G, ***A double blind prospective randomized trial of ketoconazole A thromboxane synthetase inhibitor in prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome*** Crit Care Med 1993; 21; PP:1635-1642.
- 7- Sinuff T, Cook DJ, Peterson JC et al: ***Development, implementation and evaluation of a ketoconazole practice guideline for ARDS prophylaxis*** J Crit Care 1999(14) PP:1-6.
- 8- Bernard GR, Artigae A, Brigham KL, et al: ***The consensus committee report of the American - European Consensus conference on ARDS Definition, mechanism, relevant outcome and clinical trial coordination*** Intensive care Med 1994 20; PP:225-232.
- 9- Munford RS, KJ et al Harrison ***Sepsis and septic shock*** In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher principles of Internal Medicine Mac Gra Hill 1998, PP:776-780.
- 10- Wilson RF, GEORGIADIS, ***Fat emboli syndrome*** In Wilson RF, WAITA, management of trauma from Williams & Wilkins 1996, PP: 703-713.
- 11- Boysen PG, Modell J, ***Pulmonary Aspiration*** In Grenvik A, Ayress, Holbrook, Shoemaker W, Text Book of Critical care WB Saunders 2000, PP:1432-33.
- 12- Freedland M, Willson RF, Bender JS et al: ***The management of flail chest injury factors affecting outcome*** J trauma 1990.30; PP: 1460-67.
- 13- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE, APACH II ***A severity of disease classification system.*** Crit Care Med 1985 13; PP: 818-828.
- 14- Personal Communication. Slotman umdnj. edu .

