

بررسی تأثیر نبولایزر هپارین در پیشگیری از آسیب‌های ریوی ناشی از تهویه مکانیکی

دکتر سارا موسوی^۱

استادیار، گروه داروسازی بالینی و خدمات دارویی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

دکتر بابک علی‌کیایی

دانشیار، گروه بیپوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

دکتر فرزین غیائی

استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

ایمان خورشیدی مال احمدی

دانشجوی داروسازی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Effect of Nebulized Heparin in Prevention of Ventilator-Induced Lung Injury

Sarah Mousavi, MD

Babak Alikiaie, MD

Farzin Ghiasi, MD

Iman Khorshidi Malahmadi, MSc

ABSTRACT

Background: Patients who were been under mechanical ventilation for more than 48 hours are susceptible to ventilator-induced lung injury (VILI). Lung inflammation and pulmonary activation of coagulation are induced by mechanical stress. Clinical and preclinical studies show that heparin possesses anti-inflammatory properties. Therefore, we assessed the effects of nebulized heparin in VILI.

Materials and Methods: Sixty critically ill adult patients who require mechanical ventilation for more than 48 hours were included in this prospective, nonrandomized controlled study. Patients received nebulized heparin (10000 U every 6 hours) for 5 days. The matched control group received nebulized budesonide as routine practice in our center. This study assessed changes in partial pressure of oxygen to inspired fraction of oxygen ratio (PaO_2/FiO_2) and rapid shallow breathing index (RSBI) during the study period as primary endpoints.

Results: The average daily PaO_2/FiO_2 ratio was not statistically significant between both groups (187 ± 11.6 versus 171 ± 11.6 , $P: 0.35$). The RSBI also didn't differ between groups ($P: 0.58$). Heparin administration was associated with a higher number of ventilator-free days among survivors but not significantly (7.7 ± 10.6 versus 5.1 ± 8 , 95% CI -2.2 to 7.5, $P: 0.28$). Successful weaning from mechanical ventilation was higher in the heparin group ($P: 0.42$). We didn't observe any serious or increased adverse effects from nebulized heparin.

Conclusion: The results of this study show that the overall effectiveness of nebulized heparin is at least as comparable with a potent corticosteroid (budesonide). Heparin could be a safe and effective modality for patients who at risk of VILI.

Keywords: Heparin, Mechanical ventilation, Nebulizer

^۱. نویسنده مسؤول: s.mousavi@pharm.mui.ac.ir

چکیده

مقدمه: بیمارانی که بیشتر از ۴۸ ساعت تحت تهویه مکانیکی قرار می‌گیرند در معرض آسیب‌های ریوی ناشی از تهویه مکانیکی قرار دارند. اعتقاد بر آن است که میزان بسیار بالایی از آسیب‌های ناشی از تهویه مکانیکی زمینه التهابی دارد. اثرات ضد التهابی هپارین در مطالعات متعدد انسانی و حیوانی نشان داده شده است. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثرات نبولایزر هپارین در پیشگیری از آسیب‌های ریوی ناشی از تهویه مکانیکی است.

مواد و روش‌ها: ۶۰ بیمار بالغ که بیشتر از ۴۸ ساعت نیاز به تهویه مکانیکی داشتند، در این مطالعه ی آینده‌نگر غیر تصادفی کنترل شده وارد شدند. بیماران به مدت ۵ روز نبولایزر هپارین با دوز ۱۰۰۰۰ واحد هر ۶ ساعت دریافت کردند. گروه کنترل، طبق روش درمانی روتین مرکز، نبولایزر بودزوناید دریافت کرد. در طول این مطالعه تغییرات فشار اکسیژن به درصد اکسیژن (PaO_2/FiO_2) و شاخص $RSBI^1$ به عنوان هدف اولیه مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج: میانگین روزانه PaO_2/FiO_2 از نظر آماری تفاوت قبل توجهی بین دو گروه نداشت ($187 \pm 11/6$ و $171 \pm 11/6$ ، $P=0/35$). همچنین شاخص $RSBI$ نیز تفاوت خاصی بین دو گروه نداشت ($P=0/58$). تجویز هپارین، باعث افزایش تعداد روزهای بدون تهویه مکانیکی بین بیماران زنده شد اما از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($7/7 \pm 10/6$ و $5/1 \pm 8$ ، $P=0/95$ درصد فاصله اطمینان $-7/5 - 2/2$ ، $P=0/28$). موفقیت در جدا کردن بیمار از دستگاه تهویه مکانیکی در گروه نبولایزر هپارین بالاتر بود ($P=0/42$). هیچ گونه عارضه جانبی جدی از نبولایزر هپارین مشاهده نشد.

بحث: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تأثیرات کلی و مثبت نبولایزر هپارین حداقل قابل مقایسه با یک کورتیکواستروئید قوی مثل بودزوناید است. هپارین می‌تواند به عنوان یک داروی مؤثر و ایمن برای پیشگیری از آسیب‌های ریوی ناشی از تهویه مکانیکی مورد توجه قرار گیرد.

کلواژگان: هپارین، تهویه مکانیکی، نبولایزر

مقدمه

استفاده از تهویه مکانیکی در سال‌های اخیر افزایش یافته است. داده‌های اپیدمیولوژیکی نشان داده‌اند که تعداد موارد تهویه مکانیکی در آمریکا از ۱۰۰۰۰۰ / ۱۷۸/۹ در سال ۱۹۹۳ به ۳۱۰/۹ / ۱۰۰۰۰۰ در سال ۲۰۰۹ در بالغین افزایش یافته است (۱). بدون توجه به اتیولوژی زمینه‌ای، بیمارانی که تحت تهویه مکانیکی

قرار می‌گیرند در ریسک بالای آسیب ریوی هستند (۲). اتساع بیش از حد ریه و آتلکتازی دوره‌ای باعث آسیب ریوی در اثر تهویه مکانیکی (VILI) می‌شود (۳). از طرف دیگر علاوه بر اتساع ریوی، پاسخ‌های التهابی و مدیاتورها نقش مهمی در ایجاد VILI^۲ دارند. آسیب سلول‌های اندوتلیال، فعالیت سلول‌های التهابی، ترشح سایتوکاین‌ها (مثل $TNF-\alpha^3$ و $IL-6^4$) و رسوب فیبرین

1. rapid shallow breathing

2. Ventilator-induced lung injury

3. Tumor necrosis factor α

4. Interleukin 6

کاهش حجم جاری تهویه و فشار ثابت و کم راه هوایی (۱۸). لذا از آنجا که بسیاری از بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نیازمند تهویه طولانی مدت هستند و استراتژی‌های درمانی معمول چندان در کاهش عوارض ناشی از تهویه مکانیکی مؤثر نبوده‌اند، و همچنین ذکر این نکته که بخشی از این آسیب‌ها به دلیل رسوب فیبرین است که هپارین تأثیر خوبی در کاهش آن دارد، در این مطالعه اثرات نبولایزر هپارین به عنوان یک داروی ضد التهاب بر روی شاخص‌های بالینی بیماران تحت تهویه مکانیکی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه آینده‌نگر، غیر تصادفی و کنترل شده در سال ۱۳۹۵-۱۳۹۴ انجام گرفت. جمعیت مورد مطالعه شامل بیمارانی بود که به صورت متوالی در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU^۳) بیمارستان الزهرا (س) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد پذیرش قرار می‌گرفتند. این مطالعه مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان قرار گرفت. رضایت نامه کتبی از بیماران یا همراهان آنها قبل از شروع مطالعه گرفته شد. این مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران ثبت شده است (IRCT201701011497N6).

بیماران از هر دو جنس و سن بالای ۱۸ سال که به تهویه مکانیکی بیشتر از ۴۸ ساعت نیاز داشتند وارد این مطالعه شدند. بیمارانی که بیش از ۴۸ ساعت قبل از پذیرش در این مرکز درمانی تحت تهویه مکانیکی بودند، بیمارانی که با دوزهای درمانی هپارین انوکسپارین، وارفارین یا دابیگاتران را در حین مطالعه دریافت می‌کردند، بیماران با حساسیت به هپارین (شامل سابقه

در عروق کوچک ریه و همین طور آلئول‌ها، از مکانیسم‌های اصلی ایجاد VILI هستند (۴-۶). از طرف دیگر، رسوب فیبرین و ایجاد لخته در عروق کوچک از شاه‌علامت‌های آسیب حاد ریوی (ALI^۱) محسوب می‌شوند. فعال شدن فاکتورهای انعقادی می‌تواند باعث مختل شدن پرفیوژن و تهویه ریوی، ایجاد فیبروز و تشدید آسیب ریوی شود (۷، ۸).

مطالعات بالینی و آزمایشگاهی نشان داده‌اند که هپارین و مشتقاتش می‌توانند در کنار اثر ضد انعقادی، اثرات ضد التهابی هم از خود نشان دهند (۹-۱۲). این اثرات نشان می‌دهد که هپارین می‌تواند باعث بهبود پیامد درمان VILI و ALI شود. کاهش ادم ریوی کاهش فعالیت لوکوسیت‌ها، مهار ورود باکتری‌ها و ویروس‌ها به سطوح دستگاه تنفسی، اتصال هپارین به بعضی سایتوکاین‌ها و خنثی سازی آنها و القاء آپوپتوز، چند مورد از اثرات ضد التهابی هپارین هستند که می‌توانند مؤثر بوده و باعث بهبود پیامد درمان شوند (۱۳-۱۶). در یک مطالعه مرور سیستماتیک توسط توئینمن^۲ و همکارانش نشان داده شده است که درمان ضد انعقادی موضعی توسط نبولایزر هپارین، باعث کاهش کواگولوپاتی و همچنین التهاب در ریه می‌شود (۱۲). همچنین در این مطالعه نشان داده شد که هپارین یک داروی مؤثر و ایمن در ALI است اما داده‌های بالینی محدودی در این مورد وجود دارد. احتمال دارد که میزان خونریزی در کاربرد شد انعقادها به صورت استنشاقی کمتر از ضد انعقادهای سیستمیک باشد (۱۷).

بیشتر استراتژی‌های پیشگیری از VILI تمرکزشان روی کاهش اتساع ریوی و آتلکتازی دوره‌ای است، مانند

³. Intensive care unit

¹. Acute lung injury

². Tuinman

تنفسی قبل از Y-piece قرار داده شد. این مد نبولایزر باعث می‌شود که دارو بدون وقفه در تهویه نبولایز شود. برای کلیه بیماران مد مناسب تهویه بر اساس شرایط آنان انتخاب شد و برای کاهش آسیب ریوس، حداقل حجم جاری بر حسب ۸ میلی‌لیتر بر کیلوگرم در طول مدت مطالعه تنظیم شد. روند قطع تهویه مکانیکی با استفاده از مد فشاری انجام شد.

بیمارانی که در زمان تهویه با فشار حمایتی حداکثر ۱۰ سانتی‌متر آب و فشار مثبت انتهای بازدمی حداکثر ۵ سانتی‌متر آب و FiO_2 حداکثر ۵۰ درصد با اکسیژن اشباع ۹۵ درصد از نظر همودینامیکی پایدار بودند، واجد شرایط برای اکستوباسیون می‌شدند. بیمارانی که پس از ۷ روز از تهویه مکانیکی، برای خارج کردن لوله تراشه واجد شرایط نبودند و از نظر بالینی بهبود نداشتند، تراکئوستومی شدند. به عنوان هدف اولیه نسبت میانگین روزانه فشار نسبی اکسیژن به FiO_2 (PaO_2 / FiO_2) طی ۵ روز مطالعه و همچنین RSBI^۲ که به نسبت تعداد تنفس به حجم جاری محاسب می‌شود مورد ارزیابی قرار گرفت. اهداف ثانویه شامل روزهای بدون تهویه در بین بیماران زنده، میزان نیاز به تراکئوستومی، مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و بیمارستان و میزان مرگ و میر در نظر گرفته شد.

PaO_2 / FiO_2 و RSBI به صورت روزانه اندازه‌گیری و ثبت شدند. سطح APTT به صورت روزانه و به منظور ارزیابی اثرات و عوارض سیستمیک هپارین ثبت شد. اطلاعات دموگرافیک بیمار در هنگام ورود به مطالعه ثبت شد. پارامترهای تهویه مکانیکی، داده‌های بالینی، داروهای مصرفی و عوارض جانبی شامل خونریزی یا ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین طی تهویه مکانیکی بیمار به صورت روزانه ثبت شدند. روزهای بدون تهویه،

ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین، سابقه خونریزی ریوی طی سه ماه گذشته، خونریزی کنترل نشده یا سابقه خونریزی مانند خونریزی مغزی طی یک سال گذشته و بیمارانی که کاتتر اپیدورال داشتند یا طی ۴۸ ساعت از بستری این کاتتر برایشان تعبیه می‌شد، وارد مطالعه نشدند.

برای بیماران واجد شرایط هپارین ۵۰۰۰ واحد بین‌المللی / ۲ میلی‌لیتر (کاسپین تأمین، تهران، ایران) تجویز شد. بیماران به مدت ۵ روز نبولایزر هپارین با دوز ۱۰۰۰۰ واحد هر ۶ ساعت دریافت کردند. این دوز بر اساس داده‌های مطالعات قبلی که هپارین را به صورت نبولایزر استفاده کرده بودند، انتخاب شد (۲۱-۱۹). در صورتی که بیمار جهت پیشگیری یا درمان ترومبوآمبولی هپارین دریافت می‌کرد، بدون تغییر دوز ادامه پیدا کرد.

نبولایز بودزونااید به صورت دو بار در روز یک تجویز روتین در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان الزهرا برای بیماران تحت تهویه مکانیکی است. در طول این مطالعه به مدت ۵ روز مصرف آن در گروه هپارین قطع شد، اما گروه کنترل بودزونااید را طبق روال معمول دریافت کردند. در صورت بروز وجود خون در خلط یا ترشحات ریه، افزایش بیش از حد APTT^۱ یا ترومبوسیتوپنی (کاهش ۵۰ درصدی پلاکت‌ها) نبولایزر هپارین قطع می‌گردید.

هپارین توسط ونتیلاتور C2 هامیلتون (Hamilton Medical AG, Bonaduz, Switzerland) که دارای مد نبولایزر کاملاً با زمان‌های دم و بازدم هماهنگ است، نبولایز شد. این نبولایزر قطرات را با قطر آیرودینامیکی متوسط بین ۱/۵ تا ۴/۵ میکرومتر تولید می‌کند. هپارین با ۵ میلی‌لیتر نرمال سالین رقیق شد، کاپ در قسمت

2. Rapid shallow breathing index

1. Activated partial thromboplastin time

میانگین روزانه PaO₂/FiO₂ در طول مطالعه، از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد مطالعه نشان نداد (۱۸۷±۱۱/۶ و ۱۷۱،۳۵±۱۱/۶، P=۰/۱۷۱). مقدار PaO₂/FiO₂ در ۵ روز اول مطالعه در شکل ۱ نشان داده شده است. بر اساس آنالیز ANOVA مقدار PaO₂/FiO₂ در روز ۵ تفاوت چندانی بین دو گروه ندارد (P=۰/۳). همانطور که در شکل نشان داده شده است، با وجودی که خیلی قابل توجه نیست اما میزان PaO₂/FiO₂ در گروه هپارین، روند بهتری دارد، هر چند در هر دو گروه افزایش را مشاهده می‌کنیم. (جدول ۲)

در ۱۶ بیمار در هر دو گروه به صورت موفقیت‌آمیز تهویه مکانیکی قطع شد (۸ بیمار در هر گروه (۱۶ درصد)). مدت زمان لوله‌گذاری در گروه هپارین ۷±۸ و در گروه کنترل ۱۹/۸±۱۲/۳ بود که بر این مبنای در گروه هپارین مدت زمان لوله‌گذاری کاهش یافته اما تفاوت معنی‌دار نیست (P=۰/۴۲). تجویز هپارین، باعث افزایش روزهای بدون ونتیلاتور بین بیماران زنده هنگام ترخیص از بیمارستان شد اما تفاوت معنی‌دار نبود (۷/۱۰±۷/۶ و ۵/۱±۸، ۹۵ درصد فاصله اطمینان ۷/۵-۲/۲، P=۰/۲۸). در شکل ۲، میزان روزهای بدون ونتیلاتور در بین بیماران زنده نشان داده شده است. به طور کلی، تعداد روزهای بدون ونتیلاتور در گروه هپارین بیشتر است اما معنی‌دار نیست (تست لانگ-رنک، ۲۶ P=۰/۱۷۱)

شاخص RSBI از نظر آماری تفاوت زیادی بین دو گروه نداشت (۴۴/۴±۱۵ در روز ۱ و ۴۹/۱±۲۰/۶ در روز ۵، در مقایسه با ۴۴/۷±۱۴ و ۴۵/۱±۱۴/۸ به ترتیب، P=۰/۵۸)

به صورت تعداد روزهایی که بیماران بدون تهویه مکانیکی تنفس خود به خود داشتند، تعریف شد.

آنالیز آماری:

بر اساس مطالعه دیکسون^۱ و همکارانش (۲۲) و با فرض افزایش متوسط روزانه PaO₂/FiO₂ از ۲۵۰ به ۳۰۰ در زمان تهویه مکانیکی و انحراف معیار (SD) ۵۰ درصد و α=۰/۰۵ و توان مطالعه ۰/۸ انجام شد. داده‌ها توسط آنالیز به قصد درمان^۳ مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شدند و توسط independent t-test تست تی مستقل و با اندازه‌گیری مکرر ANOVA با هم مقایسه شدند. متغیرهای کیفی توسط تست کای دو مورد مقایسه قرار گرفتند. میزان روزهای بدون تهویه مکانیکی، توسط متد کاپلان - مایر^۴ مورد آنالیز قرار گرفت و نتایج توسط تست لانگ-رنک^۵ مقایسه شدند. همه P-values گزارش شده، دو طرفه بودند. P≤0.05 به عنوان تفاوت‌های آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. همه آنالیزها با نرم‌افزار SPSS 20 انجام گرفت (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

نتایج

۳۰ بیمار در گروه نبولایز هپارین و ۳۰ بیمار هم در گروه کنترل قرار گرفتند که مشخصات پایه دو گروه مشابه بود (جدول ۱). امتیاز APACHE II^۶ در گروه کنترل (۱۷/۲±۱/۶) در مقایسه با گروه هپارین (۲/۳±۱۸/۳) در بدو ورود به مطالعه بهتر بود اما تفاوت معنی‌داری نداشتند (P=۰/۰۷۳).

4. Kaplan-Meier

5. log-rank

6. The acute physiology and chronic health evaluation II

1. Dixon

2. Standard deviation

3. intention-to-treat

($P=0/64$). هپارین به خوبی تحمل شده بود. دو بیمار با ترومبوسیتوپنی در گروه هپارین مشاهده شدند که پس از بررسی‌های بیشتر مشخص شد که این ترومبوسیتوپنی ارتباطی به هپارین نداشته است. هیچ بیماری با خونریزی ریوی یا خلط خونی در طول مطالعه یافت نشد. هیچ بیماری دچار خونریزی و نیاز به انتقال خون مرتبط با مطالعه حاضر، نشد.

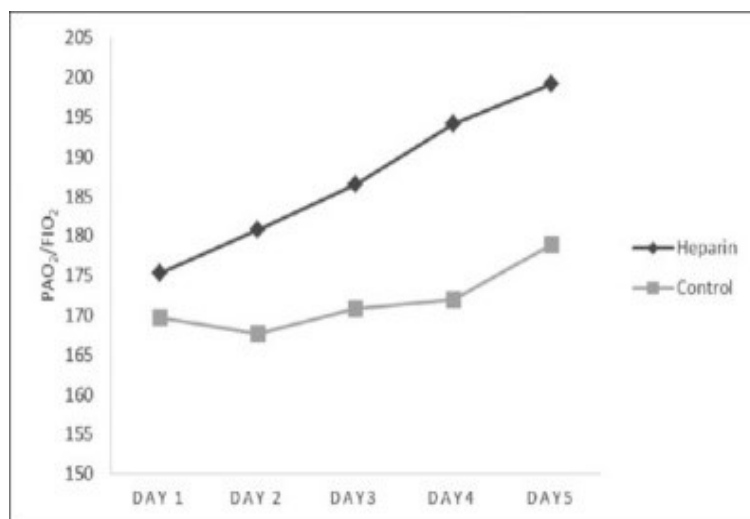
جدول ۳، نتایج کشت ترشحات تنفسی را نشان می‌دهد که در همه بیماران مثبت است و در دو گروه مشابه است ($P=0/06$).

هپارین برای پیشگیری از DVT برای ۷۳/۳٪ بیماران در گروه هپارین و ۶۶/۶٪ بیماران در گروه کنترل پس از شروع مطالعه تجویز شد.

تعداد تراکتوستومی‌ها در گروه هپارین بیشتر بود ($20/30 [66/7\%]$) در مقایسه با ($14/30 [46/7\%]$)، ریسک احتمالی: $0/65$ ، 95 درصد فاصله اطمینان $1/1-0/37$ ، $0/21$ ($P=$). تفاوت بین گروه‌ها معنی دار نبود. اگر نیاز به تراکتوستومی وجود داشت، تقریباً 13 ± 3 روز بعد از ورود به مطالعه انجام می‌گرفت که این مورد در گروه هپارین 11 ± 13 و در گروه کنترل $11/8 \pm 15/6$ در بازه ۰ تا ۳۵ روز بود.

طول مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و بیمارستان $45/4 \pm 20/6$ در گروه هپارین و $35/1 \pm 42/6$ در گروه کنترل (بازه: ۱۶-۱۲۸ روز، $P=0/7$) و $56/3 \pm 25$ در گروه هپارین و $52/5 \pm 33/4$ در گروه کنترل (بازه: ۹-۱۲۸ روز، $P=0/6$) بود که در دو گروه مشابه است و تفاوت قابل توجهی ندارد.

جدول ۱، مقدار متوسط APTT را در دو گروه طی ۵ روز نشان می‌دهد که از نظر آماری معنی دار نیستند.

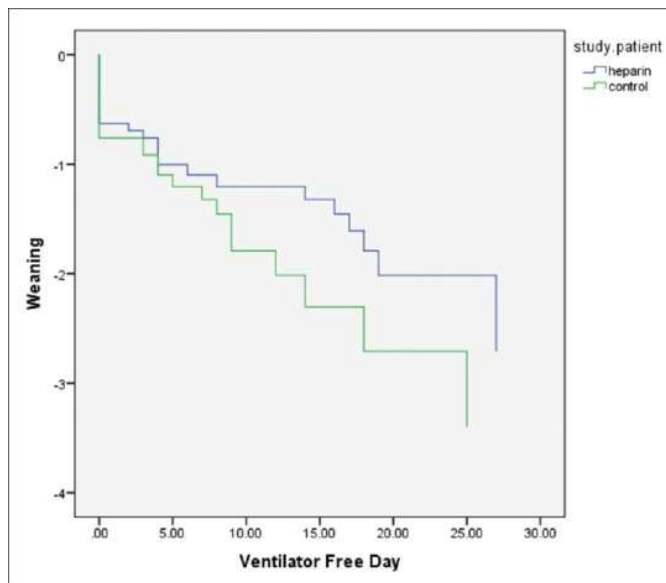


شکل ۱: تغییرات در PaO_2/FiO_2 در طول ۵ روز مطالعه

جدول ۱: مشخصات بیماران

متغیرها	گروه هیپارین (تعداد=۳۰)	گروه کنترل (تعداد=۳۰)	P
انحراف معیار \pm میانگین، سن	۶۰/۲ \pm ۲۰/۳	۵۲/۵ \pm ۲۰/۸	۰/۱۵
(درصد) تعداد، مردان	۲۱ (۷۰)	۱۴ (۴۶/۶)	۰/۰۶
امتیاز APACHE II انحراف معیار \pm میانگین	۱۸/۳ \pm ۲/۳	۱۷/۲ \pm ۱/۶	۰/۰۷۳
مدت زمان بستری در بیمارستان انحراف معیار \pm میانگین	۵۶/۳ \pm ۲۵	۵۲/۵ \pm ۳۳/۴	۰/۱۶۲
مدت زمان بستری در بخش مراقبتهای ویژه، انحراف معیار \pm میانگین،	۴۵/۴ \pm ۲۰/۱۶	۴۲/۶ \pm ۳۵/۱	۰/۷
زمان لوله گذاری، انحراف معیار \pm میانگین،	۱۷/ \pm ۷ ۸	۱۹/۸ \pm ۱۲/۳	۰/۴۲
(درصد) تعداد، مرگ و میر زنده	۲۰ (۶۶/۶)	۱۶ (۵۳/۳)	۰/۲
مرگ با تراکتوستومی	۹ (۳۰)	۷ (۲۳/۳)	
مرگ با لوله گذاری	۲ (۳/۳)	۷ (۱۱/۷)	
(درصد) تعداد، ترخیص با شرایط خوب	۸ (۲۶/۷)	۹ (۳۰)	۰/۱۶
با تراکتوستومی	۹ (۳۰)	۶ (۲۰)	
با تراکتوستومی و ونتیلاتور خانگی	۲ (۳/۳)	۱ (۱/۷)	
با لوله گذاری	۱ (۱/۷)	۰	
APTT، میانگین \pm انحراف معیار	۲۹/۷ \pm ۳/۲	۳۰/۱ \pm ۳/۲	۰/۱۶۳
(درصد) تعداد، تشخیص موقع پذیرش مالتیپل تروما	۱۰ (۳۳/۳)	۸ (۲۶/۶)	
بعد از عمل	۷ (۲۳/۳)	۶ (۲۰)	-
شوک سپتیک	۴ (۱۳/۳)	۵ (۱۶/۶)	
سرطان	۳ (۱۰)	۲ (۶/۶)	
COPD	۲ (۶/۶)	۲ (۶/۶)	
سکته مغزی	۱ (۳/۳)	۴ (۱۳/۳)	
آسم	۱ (۳/۳)	۱ (۳/۳)	
انفارکتوس میوکارد	۱ (۳/۳)	۰	
OSA	۱ (۳/۳)	۰	
آمبولی چربی	۰	۱ (۳/۳)	
بیماری عضلانی - اسکلتی	۰	۱ (۳/۳)	

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II; APTT: Activated partial thromboplastin time; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; OSA: Obstructive sleep apnea;



شکل ۲: میزان قطع تهویه مکانیکی و تعداد روزهای بدون تهویه مکانیکی

جدول ۲: مقدار PaO_2 / FiO_2 و RSBI در طول ۵ روز مطالعه

متغیر	گروه (تعداد = ۳۰ در هر گروه)	انحراف معیار \pm میانگین
PaO_2 / FiO_2 روز ۱	هپارین	$175/3 \ 68 \pm 2$
	کنترل	$169/7 \ 71 \pm 1$
PaO_2 / FiO_2 روز ۲	هپارین	$180/8 \ 65 \pm 1$
	کنترل	$167/7 \ 61 \pm 7$
PaO_2 / FiO_2 روز ۳	هپارین	$186/5 \ 65 \pm 5$
	کنترل	$170/8 \ 63 \pm 9$
PaO_2 / FiO_2 روز ۴	هپارین	$194/2 \ 63 \pm 1$
	کنترل	$172 \ 71 \pm 9$
PaO_2 / FiO_2 روز ۵	هپارین	$199/2 \ 66 \pm 2$
	کنترل	$178/9 \ 84 \pm 7$
RSBI روز ۱	هپارین	$44/4 \ 15 \pm 4$
	کنترل	$44/7 \ 14 \pm 7$
RSBI روز ۵	هپارین	$49/1 \ 20 \pm 6$
	کنترل	$45/1 \ 14 \pm 1$

جدول ۳: نتایج کشت ترشحات تنفسی

میکروبیولوژی	گروه‌ها، تعداد (%)		مجموع
	هیپارین	کنترل	
نتایج کشت			
اسینتوباکتر بومانی	۵(۱۶/۷)	۹(۳۰)	۱۴(۲۳/۳)
MRSA	۲(۶/۷)	۱(۳/۳)	۳(۵)
کلبسیلا پنومونیا	۰	۳(۱۰)	۳(۵)
سودوموناس آئروژینوزا	۰	۱(۳/۳)	۱(۱/۷)
ترکیب باکتری‌ها	۲۳(۷۶/۷)	۱۴(۴۶/۷)	۳۷(۶۱/۷)
انتروکوکوس	۰	۱(۳/۳)	۱(۱/۷)
فونگی	۰	۱(۳/۳)	۱(۱/۷)
جمع کل	۳۰(۱۰۰)	۳۰(۱۰۰)	۶۰(۱۰۰)

MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

بحث و نتیجه گیری

استفاده قرار گرفته‌اند (۲۵ و ۲۴). ژو^۱ و همکارانش (۲۶) در مطالعات تجربی، تأثیرات بودزوناید را روی VILI مورد ارزیابی قرار دادند. VILI در آزمایشگاه روی رت ویستار به وسیله تهویه مکانیکی با حجم جاری بالا ایجاد شد. ۲۲ رت در ۳ گروه تقسیم بندی شدند: گروه تهویه، گروه تهویه و بودزوناید و گروه کنترل. در مقایسه با گروه تهویه، میزان PaO₂ / FiO₂ در گروه بودزوناید افزایش یافت. مقدار مدیاتورهای التهابی مثل TNF-α و IL-6 در گروه بودزوناید کاهش یافت. محققان این مطالعه اظهار کردند که بودزوناید با کاهش التهاب و آپوپتوزیس باعث کاهش آسیب ریوی در VILI می‌شود. در مرکز مورد مطالعه ما، بیماران ۲ هفته بعد از شروع تهویه مکانیکی کاندید تراکتوستومی می‌شدند (با توجه به نتایج بعد از ۱۲/۵ روز). شانس ابتلا به VILI در طول این مدت افزایش می‌یابد. به دلیل وجود گزارش‌هایی مبنی بر مؤثر بودن نبولایز بودزوناید در

نتایج این مطالعه نشان داد که نبولایز هپارین هیچ اثری روی میزان قطع تهویه مکانیکی، میزان تراکتوستومی، PaO₂ / FiO₂ و شاخص RSBI ندارد. اگرچه در مقایسه با گروه کنترل، در گروه هپارین، کاهش روزهای تهویه مکانیکی و مدت زمان لوله‌گذاری مشاهده شد. همانطور که قبلاً هم ذکر شد، نبولایز بودزوناید به عنوان یک درمان معمول در بخش مراقبت‌های ویژه مرکز مورد مطالعه و برای بیماران تحت تهویه مکانیکی، است. عدم تفاوت آماری معنی‌دار بین هر دو گروه نشان داد که هپارین حداقل به اندازه بودزوناید که یک کورتیکواستروئید استنشاقی است مؤثر است.

پاسخ‌های التهابی و مدیاتورها در بعضی آسیب‌هایی که در اثر تهویه مکانیکی به وجود می‌آید نقش دارند (۲۳). کورتیکواستروئیدها به عنوان داروهای ضد التهاب قوی در بسیاری از بیماری‌های تنفسی مثل ALI مورد

¹. Ju

FiO_2 ، تعداد روزهای بدون نیاز به بخش مراقبت‌های ویژه در روز ۲۸، تعداد روزهای بدون نیاز به تهویه مکانیکی در روز ۲۸، تعداد روزهای بدون نارسایی حاد کلیه در روز ۲۸، تعداد روزهای بدون نیاز به وازوپرسور در روز ۲۸ و نتایج مرگ و میر و کشت ترشحات در روز ۴ بین دو گروه تفاوت قابل توجهی نداشتند.

گلس^۱ و همکارانش (۲۷) به تازگی یک مطالعه متاآنالیز بر روی بیماران تحت تهویه مکانیکی انجام داده‌اند. داده‌های حاصل از ۵ مطالعه (یک مطالعه کنترل شده تصادفی، یک مطالعه باز و سه مطالعه با استفاده از کنترل‌های قدیمی) در این متاآنالیز بررسی شدند. در این مطالعه اطلاعات ۲۸۶ بیمار جمع‌آوری شد. تعداد روزهای بدون تهویه مکانیکی و تعداد بیماران زنده در روز ۲۸، در گروه نبولایز هپارین بیشتر از گروه کنترل بود. (۲۲-۶ [IQR] و ۲۳-۱۴ [IQR]، ولی تفاوتشان از نظر آماری قابل توجه نبود ($P=0/459$). اگرچه در مطالعه حاضر نیز تفاوت قابل توجه و معنی‌داری مشاهده نشد اما تعداد روزهای بدون تهویه مکانیکی بالاتر و تعداد کل روزهای لوله‌گذاری در گروه هپارین کمتر بودند.

گلس و همکارانش (۲۷)، همچنین گزارش کردند که در بیماران تحت درمان با نبولایز هپارین، به طور قابل ملاحظه‌ای، تعداد روزهای بدون نیاز به بخش مراقبت‌های ویژه و زنده ماندن در روز ۲۸ بالاتر و اسکور آسیب ریوی کمتر بود اما در آنالیز همسان‌سازی بر اساس نمره گرایش^۲، هیچ تفاوتی در نتایج مشاهده نشد. نتیجه‌گیری نهایی این متاآنالیز این است که، نبولایز هپارین فایده‌ای در مورد بیماران لوله‌گذاری شده و تحت تهویه مکانیکی ندارد.

مطالعات، پزشکان مرکز این دارو را برای بیمارانی که مدت طولانی تحت تهویه مکانیکی قرار می‌گیرند، تجویز می‌کنند، اگرچه در کشور ما این دارو پر هزینه است و همیشه در دسترس نیست. در مقابل هپارین ارزان‌تر و در دسترس‌تر است. طبق نتایج مطالعه حاضر اثرات هپارین و بودزوناید مشابه است و ایمن بودن نبولایز هپارین نشان می‌دهد که هپارین می‌تواند جایگزین بودزوناید شود یا حداقل با هم مصرف شوند تا ریسک VILI کاهش یابد.

در مطالعه دیکسون و همکارانش (۲۱)، روی نبولایز هپارین برای بیمارانی که مدت طولانی تحت تهویه مکانیکی قرار می‌گیرند، نشان داده شد که هپارین با کاهش تعداد روزهای تهویه مکانیکی همراه است (۰/۰۲). میزان بیومارکرهای التهابی (مثل $\text{TNF-}\alpha$ ، IL-6 و IL-8) در ترشحات ریوی بین گروه کنترل و گروه هپارین یکسان بود. این مورد نشان می‌دهد که با وجود اثر ضد التهابی هپارین در تئوری، مکانیسم‌های دیگری نیز برای اثر هپارین وجود دارد. از این جهت، اضافه کردن هپارین به رژیم‌های متداول پیشگیری از VILI می‌تواند مؤثرتر از تجویز هپارین به تنهایی باشد. مطالعات بالینی بیشتری برای اثبات این فرضیه نیاز است.

محامد و همکارانش (۱۷) یک مطالعه مشابه در سال ۲۰۱۶ روی ۵۰ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه که بیش از ۴۸ ساعت به تهویه مکانیکی نیاز داشتند، انجام دادند. گروه درمانی، نبولایز هپارین با دوز ۲۵۰۰۰ واحد هر ۴ ساعت تا زمان قطع تهویه مکانیکی یا حداکثر به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. تغییرات در فشار پلاتو و میزان کمپلیانس بین دو گروه از نظر آماری متفاوت بود (به ترتیب، $P=0/003$ و $P=0/015$). PaO_2

². Propensity

¹. Glas

۵ روز و انجام مطالعه در یک مرکز، از محدودیت‌های مطالعه حاضر هستند. اما، همانطور که قبلاً هم ذکر شد، هپارین می‌تواند به عنوان یک داروی مؤثر و ایمن برای بیماران تحت تهویه مکانیکی، جایگزین بودزوناید شده یا به آن اضافه شود. همین‌طور محتمل است که دوز، زمان و نحوه تجویز هپارین برای این جمعیت مورد مطالعه، مناسب نبوده باشد و دوزهای بالاتر و تجویزهای مکرر یا دوره درمان طولانی‌تر ممکن است نتایج بهتری نشان دهند.

در حالت ایده‌آل، یک مطالعه چند مرکزی، کنترل شده و تصادفی ممکن است بتواند جواب کامل‌تری به سؤال مطرح شده درباره تأثیرات مفید بالینی هپارین در VILI، بدهد.

نتیجه‌گیری

با وجود محدودیت‌های مطرح شده و نتایج غیر معنی‌دار آماری، تأثیرات مثبت کلی نبولایز هپارین، حداقل قابل مقایسه با یک کورتیکواستروئید استنشاقی قوی (بودزوناید) است. بنابراین، مطالعات بالینی کامل‌تر و با طراحی بهتر به خصوص در کشور ما، برای اثبات این نتایج پیشنهاد می‌شود.

با توجه به متآنالیز انجام شده توسط گلس و همکارانش (۲۷)، دوز هپارین بین ۳۰۰۰۰ تا ۴۰۰۰۰۰ واحد در روز، متفاوت است. مطالعات متعددی اثر وابسته به دوز نبولایزر هپارین را پیشنهاد داده‌اند به این دلیل که هپارین با دوز ۳۰۰۰۰ واحد در روز، باعث بهبود پیامد درمانی در اطفال شد اما تأثیری روی بهبود پیامد روی بزرگسالان نداشت. این متآنالیز نمی‌تواند این مورد را اثبات کند.

نوع نبولایزرها ممکن است روی انتقال داروی نبولایز به بیماران تحت تهویه مکانیکی تأثیر بگذارد. هپارین نبولایز شده، به آرامی از ریه حذف شده و ۴۰ درصد آن بعد از یک دوز نبولایز، همچنان در ریه باقی می‌ماند (۱۹). در مطالعه دیکسون و همکارانش (۲۸) در سال ۲۰۰۸، اثر وابسته به دوز هپارین مطرح شد. گروه اول ۵۰۰۰۰ واحد در روز، گروه دوم ۱۰۰۰۰۰ واحد در روز، گروه سوم ۲۰۰۰۰۰ واحد در روز و گروه چهارم ۴۰۰۰۰۰ واحد در روز هپارین به صورت نبولایز دریافت کردند. تفاوت در کمپلینانس ریه، PaO_2 / FiO_2 و نسبت فضای مرده آلوئولی در همه دوزها یکسان بودند. بنابراین، به نظر می‌رسد که دوزهای بالای هپارین در مقایسه با مطالعه حاضر، در نتایج حاصله فرق قابل توجهی ایجاد نمی‌کنند.

تعداد محدود بیماران و نقایصی در روش انجام مطالعه (مانند غیر تصادفی بودن، تجویز هپارین برای

REFERENCES

1. Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Hartman ME, Milbrandt EB, Kahn JM, et al. The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States. *Crit Care Med* 2010;38: 1947-53.
2. Saddy F, Sutherasan Y, Rocco PR, Pelosi P. Ventilator-associated lung injury during assisted mechanical ventilation. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35:409-17.
3. Beitler JR, Malhotra A, Thompson BT. Ventilator-induced lung injury. *Clin Chest Med* 2016; 37:633-46.
4. Bhatia M, Zemans RL, Jeyaseelan S. Role of chemokines in the pathogenesis of acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012; 46:566-72.
5. Curley GF, Laffey JG, Zhang H, Slutsky AS. Biotrauma and ventilator-induced lung Injury: Clinical implications. *Chest* 2016; 150:1109-17.
6. Cabrera-Benitez NE, Valladares F, García-Hernández S, Ramos-Nuez Á, Martín-Barrasa JL, Martínez-Saavedra MT, et al. Altered profile of circulating endothelial-derived microparticles in ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 2015; 43: e551-9.

7. Hughes KT, Beasley MB. Pulmonary manifestations of acute lung injury: More than just diffuse alveolar damage. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141: 916-22.
8. Rasmussen BS, Maltesen RG, Pedersen S, Kristensen SR. Early coagulation activation precedes the development of acute lung injury after cardiac surgery. *Thromb Res* 2016; 139:82-4.
9. Bowler SD, Smith SM, Lavercombe PS. Heparin inhibits the immediate response to antigen in the skin and lungs of allergic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:160-3.
10. Bissonnette EY, Tremblay GM, Turmel V, Pirotte B, Reboud-Ravaux M. Coumarinic derivatives show anti-inflammatory effects on alveolar macrophages, but their anti-elastase activity is essential to reduce lung inflammation in vivo. *Int Immunopharmacol* 2009; 9:49-54.
11. Hofstra JJ, Vlaar AP, Cornet AD, Dixon B, Roelofs JJ, Choi G, et al. Nebulized anticoagulants limit pulmonary coagulopathy, but not inflammation, in a model of experimental lung injury. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23: 105-11.
12. Tuinman PR, Dixon B, Levi M, Juffermans NP, Schultz MJ. Nebulized anticoagulants for acute lung injury - A systematic review of preclinical and clinical investigations. *Crit Care* 2012;16:R70.
13. Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thromb Res* 2008;122: 743-52.
14. Ludwig RJ. Therapeutic use of heparin beyond anticoagulation. *Curr Drug Discov Technol* 2009;6:281-9.
15. Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, Motamedi M. Anti-inflammatory effects of heparin and its derivatives: A Systematic review. *Adv Pharmacol Sci* 2015; 2015:507151.
16. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost* 2017; 117:437-44.
17. Mohammad RS, El-Maraghi SK, El-Sorougi WM, Sabri SM, Mohammad MF. Role of nebulized heparin inhalation on mechanically ventilated critically ill patients. *Egypt J Bronchology* 2016; 10:179.
18. Fan E, Villar J, Slutsky AS. Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury. *BMC Med* 2013;11:85.
19. Köhler D. Aerosolized heparin. *J Aerosol Med* 1994;7: 307-14.
20. Bendstrup KE, Newhouse MT, Pedersen OF, Jensen JI. Characterization of heparin aerosols generated in jet and ultrasonic nebulizers. *J Aerosol Med* 1999;12:17-25.
21. Dixon B, Schultz MJ, Hofstra JJ, Campbell DJ, Santamaria JD. Nebulized heparin reduces levels of pulmonary coagulation activation in acute lung injury. *Crit Care* 2010;14:445.
22. Dixon B, Schultz MJ, Smith R, Fink JB, Santamaria JD, Campbell DJ, et al. Nebulized heparin is associated with fewer days of mechanical ventilation in critically ill patients: A randomized controlled trial. *Crit Care* 2010;14:R180.
23. Wilson MR, Takata M. Inflammatory mechanisms of ventilator-induced lung injury: A time to stop and think? *Anaesthesia* 2013; 68:175-8.
24. Tang BM, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2009; 37:1594-603.
25. Festic E, Carr GE, Cartin-Ceba R, Hinds RF, Banner-Goodspeed V, Bansal V, et al. Randomized clinical trial of a combination of an inhaled corticosteroid and beta agonist in patients at risk of developing the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2017;45: 798-805.
26. Ju YN, Yu KJ, Wang GN. Budesonide ameliorates lung injury induced by large volume ventilation. *BMC Pulm Med* 2016;16:90.
27. Glas GJ, Serpa Neto A, Horn J, Cochran A, Dixon B, Elamin EM, et al. Nebulized heparin for patients under mechanical ventilation: An individual patient data meta-analysis. *Ann Intensive Care* 2016; 6:33.
28. Dixon B, Santamaria JD, Campbell DJ. A phase 1 trial of nebulised heparin in acute lung injury. *Crit Care* 2008;12: R64.