

برنامه پیشگیری از زخم‌های ناشی از استرس :

آیا باید تغییر روش داد؟

ترجمه از : دکتر صادق مسرت *

خلاصه. مقدمه:

پیشگیری از خونریزی زخم‌های حاد ناشی از استرس در بیمار مسئله‌دار کاملاً متداول است به طوری که از هر بیماری که در بخش مراقبت‌های ویژه بستری است این درمان پیشگیرنده بایستی انجام گیرد. از آنجایی که در دهه اخیر، میزان خونریزی در بیمار مسئله‌دار کم شده است به علت عواقب جنبی و مخارج پیشگیری یک تجدید نظر جهت کاربرد پیشگیری لازم به نظر می‌رسد.

کاربردها: خطر یک خونریزی قابل اهمیت مطابق بررسی‌های متاآنالیز فقط در بیماران مبتلا به اختلالات انعقادی (Coagulopathy) و همچنین بیمارانی که بیشتر از دو روز در آنها تنفس مصنوعی لازم است وجود دارد لهذا در این بیماران باید درمان پیشگیری کننده انجام شود. در بیمارانی که مبتلا به صدمات مغزی و یا سوختگی‌های پوستی با سطح زیاد هستند هنوز نتیجه بررسی‌ها روشن نشده است لذا در این بیماران نیز درمان پیشگیری از خونریزی بررسی باید صورت گیرد.

نوع درمان: جهت پیشگیری از خونریزی ضروری است درمان با H₂ بلوکرها (رانیتیدین و فاموتیدین) و یا با سوکرافیت (Sucralfate) که مؤثر بودن آنها به اثبات رسیده است انجام گیرد.

تروما (Polytrauma)، و سوختگی وسیع و شوک و سپتی سمی خون (Sepsis) به وجود می‌آیند سبب‌ساز خونریزی دانستند. استرس را ایشان ناشی از تحریک ناگهانی و غیر اختصاصی که به صورت حاد بروز می‌کند می‌دانند که با یک واکنش تطبیقی به (وسیله این دانشمند) به سه مرحله: واکنش هوشیار دهنده، واکنش مقاومتی و واکنش تضعیفی تقسیم بندی شده است که سرانجام منتج به وضعیت ناشی از استرس، که یک سندروم تطبیقی است می‌شود.

محل و زمان ضایعات ناشی از استرس:

۲۴ ساعت بعد از حادثه استرس، این ضایعات در تمام سیستم گوارش ظاهر می‌شوند که از همه بیشتر در بالای معده و کمتر در آنتروم یا دوازدهه دیده می‌شود ولی خونریزی مهم از روز چهارم تا روز هشتم بروز می‌کند.

فراوانی خونریزی:

بررسی‌های اندوسکوپی که در اوایل دهه ۱۹۷۰ در بیماران مبتلی به ضایعات چند عضوی ناشی از تصادف و سوختگی‌های پوستی و Sepsis انجام گرفته است در صد درصد از بیماران، ضایعات مخاط معده و دوازدهه دیده شده است، که میزان آن در بیماران قبل از سال‌های ۱۹۸۰ حدود ۲۰ درصد و پس از آن ۱۲ درصد بوده. علت کم شدن خونریزی به خصوص خونریزی مربوط به

خونریزی از دستگاه گوارش ناشی از ضایعات مخاطی حاد و به علل استرس (Sterss) یک عارضه (Complication) در هر بیمار بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه است که در بیست سال گذشته پیشگیری از آن انجام می‌گرفته و مؤثر بودن آن براساس بررسی‌های مختلف ثابت شده است و در یک بررسی متاآنالیز (بر اساس دریافت از بررسی‌های جامع آماری) هم نشان داده شده است که با درمان پیشگیری از ۵۰ درصد این خونریزی‌های حاد جلوگیری می‌شود.^۱

اصولاً سوای پیشگیری از خونریزی زخم حاد میزان خونریزی‌های مهم ناشی از استرس در دهه گذشته کم شده است البته عوارض جانبی درمان و مخارج زیاد آن مجدداً خود موضوع درمان پیشگیری را مورد بحث و گفتگو قرار داده است به طوری که یک ارزیابی جدید انتقادی لازم به نظر می‌رسد.

تعریف (Definition):

موضوع زخم ناشی از استرس اولین بار به وسیله آقای هانس زیله (Hans Seyle) در سال ۱۹۳۶ عنوان شده و ایشان زخم‌های سطحی معده و دوازدهه را که هنگام بروز ناگهانی یک بیماری زمینه‌ای مانند ضایعات مغزی و اختلالات چند عضوی ناشی از

1 - Cook DJ. et al "Stress ulcer prophylaxis in the critically ill" A Meta analysis Am J. Med. 1991;91:519-527

بیماران پر خطر به علت مراقبت‌های بهتر در بخش ویژه و جلوگیری از هیپوکسی و هیپوولمی و درمان شوک بوده است. در حال حاضر میزان خونریزی ناشی از زخم حاد با در نظر گرفتن درمان پیشگیری‌کننده حدود ۱ تا ۲ درصد است که اگر گروه بیماران با خطر کمتر را در نظر بگیریم این میزان به ۰/۶ درصد می‌رسد.

بیماری‌زایی (Pathogenesis):

ضایعات ناشی از استرس به علت عدم توازن بین عوامل حفظ‌کننده و عوامل تخریب‌کننده (اختلالات در گردش خون مویرگی یا Microcirculation، از بین رفتن مقاومت مخاط و اثر اسید و پپسین و هجوم آن به داخل سلول‌های مخاط) بروز می‌کند. در بین این عوامل از همه مهمتر ضعف عوامل دفاعی مخاط و کم شدن جریان خون مخاط هستند، زیرا که سلول‌های مخاط بدنه و فاندوس معده اصولاً قابلیت ذخیره‌سازی گلیکوژن را که قادر به گلوکولیز بدون اکسیژن (Anaerobic glycolyse) هنگام کم شدن خون مخاط است ندارند، از طرف دیگر مخاط معده از مکانیسم مستقلی جهت تنظیم گردش خون برخوردار نیست حتی اگر مقدار خون به مخاط معده مجدداً به طرف طبیعی شدن حرکت کند به علت ایجاد شانت موئینه‌ای شریانی - وریدی در (Arteriovenous shunts) ریزرگ‌های خونی طبیعی شدن جریان خون مخاطی دیرتر از دیگر اعضاء بدن انجام می‌گیرد.

هنگامی که جریان خون مخاطی مختل می‌شود، هیپوکسی به وجود می‌آید. وجود هیپوکسی (Hypoxia) در مخاط معده اسیدوز بافت مخاطی را بوجود می‌آورد که خود خونریزی معده را تشدید می‌کند، سنتز پروستاگلندین‌ها، ترشح موکوس مخاط و بی‌کربنات انجام نمی‌گیرد در نتیجه سد دفاعی از بین می‌رود و عوامل تخریبی وارد عمل می‌شوند، هیدرژن، پپسین و اسیدهای صفراوی به داخل سلول‌های مخاطی تهاجم می‌کنند و نقش اساسی ویرانگر را به عهده می‌گیرند. از طرف دیگر در بیماران مبتلا به صدمات مغزی، عصب واکوس تحریک می‌شود و حتی در صورت نبودن هیپوکسی مخاط باعث ترشح زیاده‌تر اسید و پپسین می‌گردد. این وضعیت به ویژه در مواقعی که عامل استرس سپتی سمی (Sepsis) است حادث می‌شود.

عوامل خطر:

در خونریزی‌های ناشی از استرس ریسک‌فاکتورها یا عوامل موجد خطر عبارتند از: وجود شوک، اختلالات انعقادی، نارسایی تنفسی، صدمات چند عضوی، سوختگی پوست که بیشتر از ۲۰ درصد سطح بدن را بگیرد، نارسایی حاد کلیه و کبد و عملیات جراحی وسیع. علاوه بر آن بیماری‌هایی که خود مستقلاً خونریزی را

تشدید می‌کنند مانند هیپرتانسیون ورید پورت، عوامل سرکوبگر وضع ایمنی (Immunosuppression)، کم شدن تعداد ترومبوسیت‌ها و ترومبوپاتی‌ها از دیگر عوامل خطر ساز محسوب می‌شوند. بطوری که بعضی‌ها میزان (کمیت) خطر را با سیستم نمره‌گذاری (scoring system) تعیین نموده‌اند، مطابق یک بررسی آینده‌نگر در ۲۲۵۲ بیمار که در بخش مراقبت‌های ویژه سرویس جراحی داخلی تحت درمان قرار گرفته بودند در بین عوامل خطر ساز (نارسایی تنفسی، کوآگولوپاتی، کم شدن فشار خون، سپتی‌سمی، نارسایی کبد و کلیه، تغذیه مصنوعی، درمان با کورتیزون، تعویض عضو و درمان با داروهای آنتی‌کوآگولان) دو عامل مهم یعنی تنفس مصنوعی بیش از ۲ روز و کوآگولوپاتی (Coagulopathy) از همه متمایزتر بودند. سه بررسی در بزرگسالان و یک بررسی در کودکان این دو خطر ساز را از همه عوامل خطر ساز خونریزی گوارشی با اهمیت‌تر شناسایی کرده‌اند. برای شناخت بهتر خطر خونریزی و جلوگیری از آن نتایج به دست آمده به وسیله Cook و همکاران از اهمیت زیادی برخوردار است، ضریب خطر خونریزی برای کسانی که تنفس مصنوعی آنها بیش از دو روز طول بکشد ۱۵/۶ و برای کسانی که تعداد ترومبوسیت‌های آنها کمتر از ۵۰/۰۰۰ و PTT آنها دو برابر طبیعی شده باشد برابر ۴/۳ تعیین شده است، در افرادی که فشار خون آنان کمتر از ۸۰ میلی‌متر جیوه بیشتر از دو ساعت باشد این ضریب خطر برابر ۳/۷ است، از آنجایی که در این بررسی بزرگ بیماران مبتلا به صدمات مغزی با ۲۸ نفر و بیماران مبتلا به Sepsis ۳۶ نفر در تعداد کمی بودند احتمال این که این ضریب خطر برای این دو گروه کاملاً درست نباشد وجود دارد. همچنین اثر وجود هیپرتانسیون پرتال در این بررسی مورد نظر قرار نگرفته است. بررسی‌های آینده باید با تعداد بیماران بیشتری در دو گروه ذکر شده (دو گروهی که تعداد بیمارانشان کم بود) صورت گیرد. همچنین در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون پورت میزان خطر ساز بودن تعیین شود.

تشخیص افتراقی:

خونریزی‌های حاد در بیماران تحت بررسی مراقبت‌های ویژه به میزان کمتری ناشی از ضایعات سطحی مخاط معده است، در بیشتر از نیمی از بیماران عود حاد یک بیماری معده که قبلاً وجود داشته است مانند زخم معده یا ضایعات ناشی از گاستروپاتی پرتال (Portal gastropathy) یا وجود واریس مری عامل خونریزی است. علاوه بر آن ضایعات ناشی از برخورد سوند معده با مخاط یا ضایعات سطحی مخاط و روی مری به علت انتوباسیون (Intubation) ممکن است علت خونریزی هم باشد باید عوارض داروئی برخی از داروهای مصرف شده مانند

پیش آگهی (Prognosis):

اصولاً بیمارانی که خونریزی دارند پیش آگهی بیماری زمینه‌ای‌شان وخیم‌تر است به طوری که با یک مرگ و میر ۳۵ تا ۷۷٪ همراه می‌شوند. در صورتی که بیماران مبتلا به زخم‌های ناشی از استرس که بدون خونریزی هستند مرگ و میر ۹ درصد را دارند. در سال‌های ۱۹۶۶ تا ۱۹۷۴ در ۲۸ درصد از بیماران وجود خونریزی ناشی از استرس با مرگ توأم بود، در صورتی که در دوره بین ۱۹۸۵ تا ۱۹۸۸ این میزان به ۵ درصد کاهش یافت. این موفقیت چشمگیر ناشی از پیشرفت درمانی در بخش مراقبت‌های ویژه و جلوگیری از خونریزی به کمک اندوسکوپی بوده است. اگرچه خیلی از بیماران با نارسائی چند عضو قبل از مرگ دچار خونریزی می‌شوند اما اینها در ۱/۵ درصد از همه بیماران تحت مراقبت ویژه خونریزی عامل اصلی مرگ و میر است. درمان پیشگیری از زخم ناشی از استرس هیچ اثر قابل ملاحظه‌ای در روی مرگ و میر کلی بیماران در سال‌های گذشته نداشته است. میزان مرگ و میر در بیمارانی که با پلاسبو درمان شده‌اند ۱۴ درصد بوده که در مقایسه با بیمارانی که با داروهای پیشگیری از زخم معالجه شده‌اند (با ۱۵ تا ۱۹ درصد) فرقی نداشته است.^۱

کاربرد و درمان اختصاصی:

در عمل نه علت بیماری و نه میزان وجود خطر در انتخاب بیماران جهت درمان پیشگیری از خونریزی هیچکدام مورد توجه قرار نمی‌گیرند، البته نباید بدون توجه به میزان خطر در هر بیمار پذیرفته شده برای مراقبت‌های ویژه از درمان پیشگیری کننده استفاده کرد.

مراقبت‌های کلی مخصوص بیماران تحت نظر خود ارزش بالایی جهت جلوگیری از خونریزی را دارد که شامل مقابله با شوک به وسیله داروهای کاتاکول آمینی (Catecholamine)، دادن اکسیژن و تنظیم الکترولیت‌ها و تجویز ضد دردها و آرام کردن بیمار و انجام هر چه زودتر تغذیه از طریق دستگاه گوارش است. تغذیه از راه دهان و دخول مواد قندی به داخل معده، همچنین مصرف داروهای ضد اسید از راه دهان خود از بروز ضایعات مخاطی جلوگیری می‌کند. سلول‌های مخاطی از مواد غذائی

داخل فضای دستگاه گوارش برای تقویت قدرت دفاعی غشاء سطحی استفاده می‌کنند. تغذیه از راه دستگاه گوارش در مقایسه با تغذیه وریدی میزان عوارض عفونی را در بیماران مبتلا به ضایعات ترومائی کمتر می‌کند زیرا در تغذیه وریدی باکتری‌ها از داخل روده به مکان‌های دیگر جابه‌جا می‌شوند و ضایعاتی را که می‌توانند در زمینه اختلالات متابولیکی و ایمنی، در تغذیه وریدی ایجاد شوند، به وجود می‌آورند.

کاربرد درمان پیشگیری کننده زخم ناشی از استرس باید مطابق بررسی‌های Cook و همکاران در بیمارانی که بیشتر از دو روز تنفس مصنوعی دارند و یا مبتلا به اختلالات انعقادی (Coagulopathy) هستند انجام گیرد. اگر فرض شود که درمان پیشگیری دارویی حدود ۵۰ درصد از خونریزی‌ها جلوگیری می‌کند و میزان خونریزی هم بدون این درمان حدود ۰/۱ تا ۰/۵ درصد پیش بیاید باید ۹۰۰ بیمار را درمان کرد تا از یک خونریزی مطابق این حساب جلوگیری کرد. در بیماران مبتلا به صدمات مغزی ناشی از تصادف و سوختگی‌های پوستی با سطح زیاد و همچنین پایین بودن فشار خون سیستولیک زیر ۸۰ میلیمتر جیوه یک خطر بروز خونریزی وجود دارد که تابه‌حال میزان آن کاملاً مشخص نشده است. بنابراین بهتر است که در این افراد تا هنگامی که بررسی‌های آینده عکس آن را ثابت نکند پیشگیری دارویی انجام گیرد.

طریقه انجام درمان پیشگیری:

درمان پیشگیری باید با داروهای مهارکننده رسپتور H₂ مانند رانیتیدین و فاموتیدین یا سوکرالفیت انجام گیرد که اثر آنها در بررسی متآنالیز ثابت شده است.

به‌خصوص در بیماران تحت درمان تنفس مصنوعی بهتر است که از سوکرالفیت استفاده شود که اثر ضد باکتری و باکتریوستاتیک دارد. در یک بررسی آینده‌نگر و کنترل شده از تعداد پنومونی (Pneumonia) ناشی از باکتری‌های بیمارستان (Nosocomial) با درمان سوکرالفیت پس از روز چهارم به طور چشمگیر کاسته شده است. سوکرالفات در مقابل داروهای آنتی اسید و داروهای مهارکننده رسپتور H₂ کمتر با ظهور پنومونی همراه است.^۲ در بیمارانی که ترشح اسید معده بالا می‌رود (مانند بیماران مبتلا به تصادمات مغزی و Sepsis) از نظر علل پاتوفیزیولوژیک بهتر است از داروهای مهارکننده رسپتور H₂ استفاده شود. باید در نظر داشت که تزریق سایمتیدین به صورت مدام با دز پائین بهتر از

1 - Friedman C.J. et al "Prophylaxis of upper GI hemorrhage in patients requiring mechanical ventilation" Crit. care Med. 1982; 10: 16-9 و Schuster DP et al "Prospective evaluation of the risk of upper GI bleeding after admission to a medical care unit" Amer. Intern. Med. 1984; 76:623-30

2 - Daschner F. et al. Anesthesit 1987;36:9-18

تابلوی راهنما برای جلوگیری از خونریزی:

۱- در تمام بیماران تحت مراقبت ویژه اعمال زیر باید انجام شوند:

دادن کاتکول آمین ها
دادن اکسیژن به اندازه کافی
تنظیم اسید و باز خون
آرامش دادن به بیمار از راه تجویز داروهای مسکن و ضد درد
هر چه زودتر دادن کالری کافی به بیمار با تغذیه هر چه زودتر از راه دهان

۲- در موارد زیر علاوه بر به کار بردن عوامل ذکر شده باید درمان اختصاصی جلوگیری از خونریزی انجام شود:

تنفس مصنوعی بیش از دو روز
وجود کوآگولوپاتی (Coagulopathy)، کم شدن ترومبوسیت زیر $50,000$ و بالا رفتن PTT بیشتر از $1/5$ برابر طبیعی
تصادمات مغزی
سوختگی های پوستی وسیع
پائین بودن فشار سیستولیک خون زیر 80 میلی متر جیوه برای بیشتر از دو ساعت

مأخذ:

Kress S. et al "Konzept der Stressulkusprophylaxe" Med. Klin 1998;93:486

تزریق یکمرتبه (Bolus-injection) به علل بروز عوارض کاهنده قدرت انقباضی قلبی (اینوتروپیسسم منفی) آن است. سایمتیدین با سیستم آنزیم سیتوکروم P ۴۵۰ تداخل عملی در کبد دارد و بدین جهت امکان تأخیر در تجزیه داروها را به وجود می آورد و به همین لحاظ بهتر است از رانیتیدین و فاموتیدین استفاده شود. برخلاف بررسی های سابق نتایج تحقیقات اخیر از cook و همکاران آنتی اسید قادر به کاهش خونریزی های حاد دستگاه گوارش نیست. آنتی اسید هنگامی که pH محتویات معده زیر ۴ باشد تأثیری ندارد و برای نگهداشتن بالای pH تجویز در فواصل کوتاه تر از دو ساعت لازم است و از این نظر درمان با آنتی اسید باصرفه به نظر نمی رسد. از طرف دیگر درمان آنتی اسید بایستی با مصرف ۲۰ تا ۱۳۰ گرم آلومینیوم و ۱۵ تا ۹۰ گرم منیزیم در هر روز صورت گیرد که اگر نارسائی کلیوی وجود داشته باشد این درمان با انسفالوپاتی ممکن است همراه شود، میزان حجم آنتی اسید هم با ۲۴۰ تا ۱۴۴۰ سی سی در روز به علت آن که دستگاه گوارش ممکن است با اختلالات جذب و موتیلیتی همراه باشد می تواند مسأله ساز باشد و لذا کاربرد آن در عملیات جراحی شکم غیر عملی است و ممکن است با آسپیراسیون محتویات معده همراه گردد و تداخل با جذب داروهای دیگر ممکن است به وقوع بپیوندد و چنانچه بیماران مبتلا به خونریزی معده شوند درمان خونریزی با اندوسکوپي همراه با آنتی اسیدها در معده مشکل می گردد. به دلایل فوق نباید آنتی اسیدها امروزه جهت پیشگیری از خونریزی به کار برده شوند. با این که امپرازول به خوبی می تواند از ترشح اسید معده جلوگیری کند ولی هنوز اثر آن در پیشگیری از خونریزی مورد مطالعه و بررسی قرار نگرفته است.

در جدول زیر چگونگی درمان جلوگیری از خونریزی آورده شده است که شامل عملیات کلی و عملیات درمانی از پیشگیری خونریزی می باشد.

میزان دارو جهت پیشگیری از خونریزی:

رانیتیدین ابتدا ۵۰ میلی گرم یکمرتبه از راه ورید و بعد $0/125$ میلی گرم برای هر کیلو وزن هر یک ساعت به طور دائم به وسیله دستگاه مخصوص پرفیوز کننده (Perfuser) سوکرافیت ۶ بار در هر روز و هر بار یک گرم

* - استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان دکتر شریعتی، تهران